

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

農薬抄録

カズサホス

(殺線虫剤)

作成年月日	平成 11 年 09 月 30 日
改定年月日	平成 12 年 05 月 19 日
	平成 12 年 09 月 11 日
	平成 13 年 05 月 07 日
	平成 13 年 08 月 14 日
	平成 15 年 01 月 17 日
	平成 16 年 09 月 15 日
	平成 17 年 03 月 23 日
	平成 18 年 03 月 20 日
	平成 20 年 01 月 22 日
	平成 21 年 01 月 06 日
	平成 22 年 12 月 08 日
	平成 27 年 12 月 01 日

作成会社 エフエムシー・ケミカルズ株式会社

	(会社名)	(担当部課)	(担当者)	(TEL)
連絡先	エフエムシー・ケミカルズ株式会社	農業製品事業部		

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

目 次

	頁
1. 開発の経緯	1
2. 物理的・化学的性状	3
3. 生物活性	20
4. 適用および使用上の注意	21
5. 農薬残留量	23
6. 有用動植物等に及ぼす影響	31
7. 使用時安全上の注意、解毒法等	41
8. 毒性	42
8.1 急性毒性	50
8.2 皮膚および眼に対する刺激性	59
8.3 皮膚感作性	62
8.4 急性神経毒性	66
8.5 急性遅発性神経毒性	75
8.6 90日間反復経口投与毒性	77
8.7 反復経口投与神経毒性	91
8.8 反復経口投与毒性及び発がん性	96
8.9 繁殖毒性および催奇形性	122
8.10 変異原性	140
8.11 生体機能影響	159
8.12 解毒および治療	164
8.13 代謝物の毒性	170
8.14 マイクロカプセル原液の毒性	174
8.15 製剤毒性	181
8.16 その他	189
9. 動植物及び土壌等における代謝分解	192
9.1 動物における代謝	197
9.2 植物における代謝	212
9.3 土壌における動態	229
9.4 水中動態	247
9.4 土壌吸着性	258
代謝分解のまとめ	264
代謝分解の概要	268
[附] カズサホスの開発年表	274

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

I 開発の経緯

カズサホスは米国 FMC 社の開発した有機リン系殺虫剤である。1982 年頃から開発が始まり、現在では土壌害虫、特に線虫に対して広い活性スペクトラムを持ち、バナナ、ばれいしょ、さとうきび、とうもろこしなどの作物の殺線虫剤として世界各国で使用されている。

日本では、1985 年に開発が開始されたが、急性毒性が高いことから一時中断された。

その後、製剤改良（原体のマイクロカプセル化）により製剤の急性毒性が大幅に軽減されたことから、殺線虫剤として1997年 から開発が再開され、だいこん、かんしょ、きゅうり、すいか、メロン、トマトなどを対象作物とした3%マイクロカプセル粒剤(ラグビーMC粒剤)の開発が進められた。使用方法は作物の播種または定植前の土壌混和で、土壌表面を被覆する必要がない。対象害虫としてネコブセンチュウ、ネグサレセンチュウ、サツマイモネコブセンチュウなどの他、ほとんどの線虫に対して優れた殺線虫活性を示し、コガネムシ類幼虫などにも強い殺虫活性を示す。ラグビー3MC粒剤は2000年に、だいこん及びきゅうり等のネコブセンチュウ、ネグサレセンチュウを対象として日本で登録された。その後、なす、トマト等の果菜類、ばれいしょ等のいも類、ほうれんそう等の葉菜類、大豆、およびきく等の花き等の作物について適用拡大登録されて現在に至っている。

国際的な安全性評価については JMPR (2009 年) において、ADI はラットの慢性毒性/発がん性試験（本抄録の資料 No.T-3.2）における無毒性量 0.045mg/kg/day に基づき、安全係数を 100 とし て 0.0005mg/kg/day と設定されている。また急性参照用量 (ARfD) はウサギの催奇形性試験（本抄録の資料 No.T-4.3）における親動物の無毒性量 0.1mg/kg に基づき、安全係数を 100 とし て 0.001mg/kg と設定されている。

日本では、食品衛生法に基づいて 1996 年に食品衛生調査会で安全性が評価され、ラット繁殖試験の無毒性量に基づき ADI (0.00025mg/kg/day) が設定された。この際に、バナナ (0.01ppm)、トマト (0.01ppm)、ばれいしょ (0.02ppm)、しょうが (0.1ppm)、さとうきび (0.01ppm) に農薬残留基準値が設定された。その後、1999 年にラグビーMC 粒剤の登録申請がなされたことから、2000 年に残留農薬安全性評価委員会においても安全性が評価され、食品衛生調査会の評価と同様に ADI (0.00025mg/kg/day) が設定された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

さらに 2003 年のポジティブリスト制度の導入に伴い、2004 年に食品安全委員会農薬専門調査会において、安全性の再評価がなされ、食品衛生調査会および残留農薬安全性評価委員会における評価と同様にラットを用いた 2 世代繁殖試験の無毒性量 0.025 mg/kg、安全係数 100 に基づいて ADI (0.00025mg/kg/day) が設定された。さらに、2005 年に薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会で農薬残留基準値について審議されて 2006 年に農薬残留基準が告示された。

その後の適用拡大申請に伴い、いくつかの農薬残留基準が追加設定され、2015 年現在、32 の食品群について農薬残留基準が設定されている。

海外の主要国における残留基準値(MRL) の設定状況を下表に示す。

国名	作物	MRL (ppm)
CODEX	バナナ	0.01
米国	バナナ	0.01
オーストラリア	バナナ	0.01
	かんきつ	0.01
	しょうが(根)	0.1
	さとうきび	0.01
	トマト	0.01
EU	一律基準として 0.01ppm を適用	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

2. 物理的・化学的性状

2.1 有効成分の名称及び化学構造

1) 有効成分の一般名

和名：カズサホス

英名：cadusafos (ISO名)

2) 別名

商品名：ラグビー

試験名：F-67825

3) 化学名

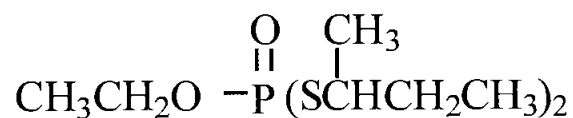
S,S-ジ-*sec*-ブチル-O-エチルホスホロジチオアート

S,S-di-*sec*-butyl O-ethyl phosphorodithioate (MAFF, IUPAC)

O-エチル-*S,S*-ビス(1-メチルプロピル)ホスホロジチオアート

O-ethyl *S,S*-bis(1-methylpropyl)phosphorodithioate (CAS)

4) 構造式



5) 分子式

$\text{C}_{10}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{PS}_2$

6) 分子量

270.4

7) CAS番号

95465-99-9

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

2.2 有効成分物理的・化学的性状

項目	測定値 (測定条件)		測定方法/試験機関	
1	色調	淡黄色 (20℃)	官能法	
	形状	液体 (20℃)	官能法	
	臭気	硫黄臭 (20℃)	官能法	
2	密度	1.05 g/cm ³ (20℃)	OECD 109 (比重瓶法)	
3	融点	常温で液体(<20℃)のため試験省略	—	
4	沸点	149℃/10mmHg	OECD 103 (蒸気圧天秤法)	
5	蒸気圧	0.15 Pa (25℃)	OECD 104 (気体流動法)	
6	溶解度 水	241 mg/L (20℃)	OECD 105(フラスコ法)	
	有機溶媒溶解度	ヘキサン		>1000 g/L (20~24℃)
		キシレン		>1000 g/L (20~24℃)
		ジクロロメタン		>1000 g/L (20~24℃)
		アセトン		>1000 g/L (20~24℃)
		メタノール		>1000 g/L (20~24℃)
		酢酸エチル		>1000 g/L (20~24℃)
		アセトニトリル		>1000 g/L (20~24℃)
7	解離定数	pH1-11で非解離 (分光光度法: 22~24℃、滴定法: 21~23℃)	OECD 112 (分光光度法、滴定法)	
8	n-オクタノール/水分配係数	Log Pow= 4.08 (カラム温度:室温)	OECD 117 (HPLC法)	
9	安定性			
②	加水分解性	pH5	安定 (25℃)	米国 EPA PESTICIDE ASSESSMENT GUIDELINES, SUBDIVISION N CHEMISTRY: ENVIRONMENTAL FATE, 1982 § 161-1 <u>Hydrolysis studies</u>
		pH7	安定 (25℃)	
		pH9	t _{1/2} : 178.9日 (25℃)	
③	水中光分解性	滅菌蒸留水	t _{1/2} : 光照射区 6.8日(太陽光換算値32日) [25℃]	9農産第5089号
		非滅菌自然水	t _{1/2} : 光照射区 3.3日(太陽光換算値15日) [25℃]	
④	土壌吸着 (日本 土壌)	シルト質埴壌土、砂質埴壌土、軽埴土、軽埴土	土壌吸着係数(K _{F^{ads}}); 2.49~6.27 有機炭素吸着係数(K _{F^{ads}oc}); 187~287 試験温度25℃	
	土壌吸着 (米国 土壌)	砂土、砂壤土、シルト質壤土、シルト粘土質土壌	土壌吸着係数 K _{F^{ads}} : 2~6 有機炭素吸着係数 K _{F^{ads}oc} : 144~351 試験温度25℃	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

(測定条件)

9. ①熱に対する安定性

機器：示差走査型熱量分析計 Model DSC12E Mettler-Toledo
 昇温条件：20°C/min
 測定温度範囲：室温～400°C
 試験雰囲気：空気、窒素
 結果：室温で安定、207°Cで分解開始。

9. ③水中光分解性

機器：サンテスターXF-180特殊 UV ガラスフィルター付
 光源：キセノンランプ
 光強度：36.5w/m² (300～400nm 光照度計 UV センサー)
 404w/m² (300～800nm グローバルセンサー)
 温度：25°C

項目	測定値 (測定条件)	測定方法/試験機関
10 ス ペ ク ト ル	①紫外可視吸収 中性：図1 (測定条件は欄外に記載) λ max 226nm [ε= 792 dm ³ /mol/cm] 酸性：図2 (測定条件は欄外に記載) λ max 226nm [ε= 809 dm ³ /mol/cm] アルカリ性：図3 (測定条件は欄外に記載) λ max 237nm [ε= 1950 dm ³ /mol/cm]	OECD 101
	②赤外吸収 図4、帰属：図5 (測定条件は欄外に記載)	臭化カリウム錠剤法
	③核磁気共鳴 ¹ H-NMR：図6、帰属：図7 (測定条件は欄外に記載) ¹³ C-NMR：図8、帰属：図9 (測定条件は欄外に記載)	¹ H及び ¹³ C-NMR
	④質量 図10、帰属：図11 (測定条件は欄外に記載)	直接導入電子衝撃イオン化法 (DI-EI法)

(測定条件)

①紫外可視吸収スペクトル：[OECD 101]

機器：Unicam 8755紫外可視分光光度計
 セル：石英、1cm
 走査スピード：50nm/min
 基準物質：重クロム酸カリウム
 試料：蒸留水 (134.8 mg/L)、0.1M-HCl (121.3 mg/L)、0.1M-NaOH (121.3 mg/L)

②赤外吸収スペクトル：臭化カリウム錠剤法

機器：フーリエ変換型赤外分光光度計 Mattson Galaxy 3020

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

③核磁気共鳴スペクトル：

機器：Bruker AM250 MHz 核磁気共鳴装置

溶媒：重クロロホルム

内部基準物質：TMS

¹H-NMR 観測周波数：250 MHz

¹³C-NMR 観測周波数：62.896 MHz

④質量スペクトル：直接導入電子衝撃イオン化法 (DI-EI法)

機器：Hewlett Packard 5890 ガスクロマトグラフ(GC-MS)

カラム：DB-5MS

キャリアーガス：ヘリウム

オープン温度：開始温度：50°C

保持時間：2分

加熱温度：20°C/分 (～300°C)

最終温度：300°C

最終温度保持時間：1分

注入温度：250°C

注入量：1μL

イオン化電圧：70eV

イオン源温度：220°C

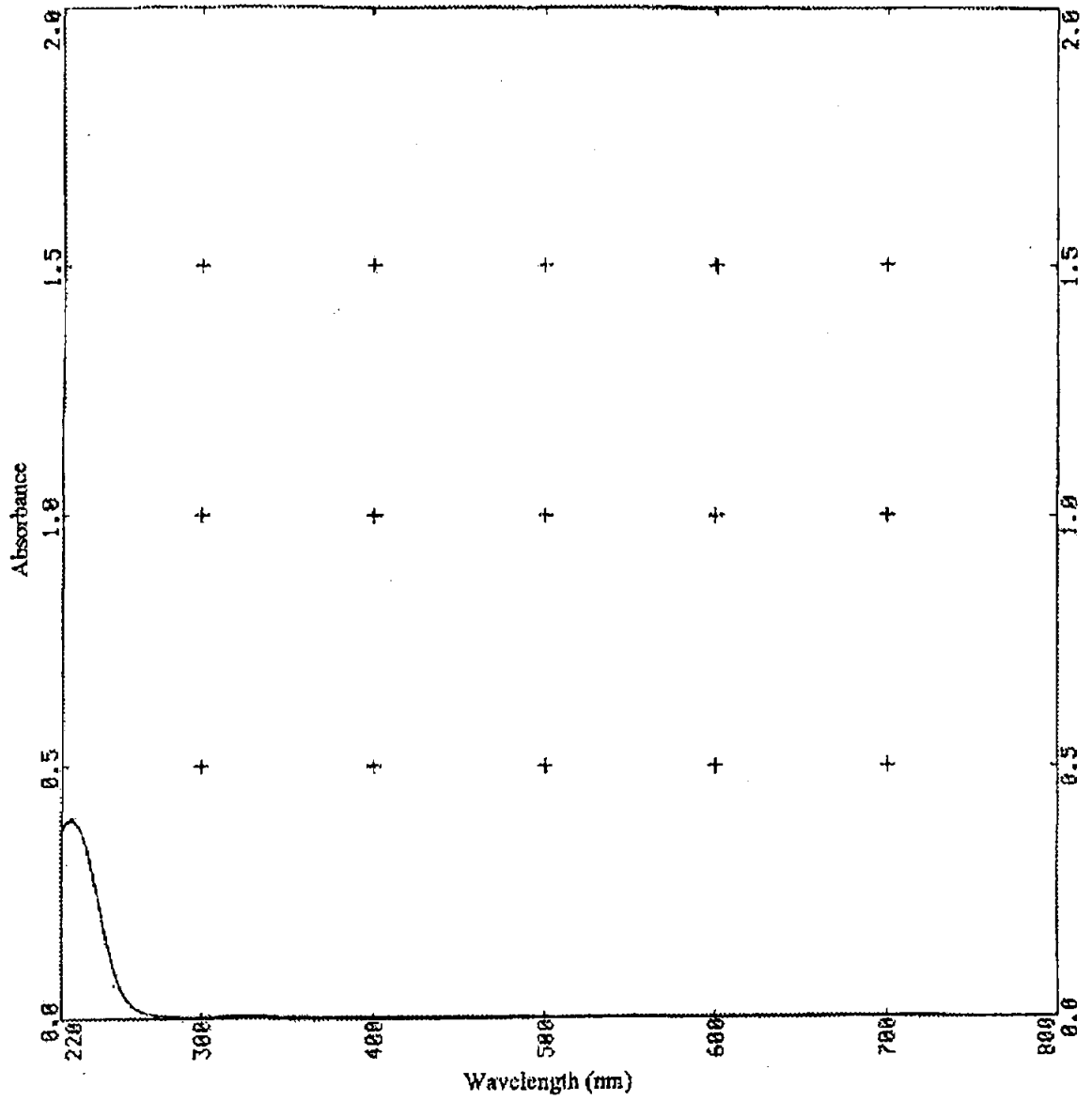


図1 紫外可視吸収スペクトル (中性条件下)

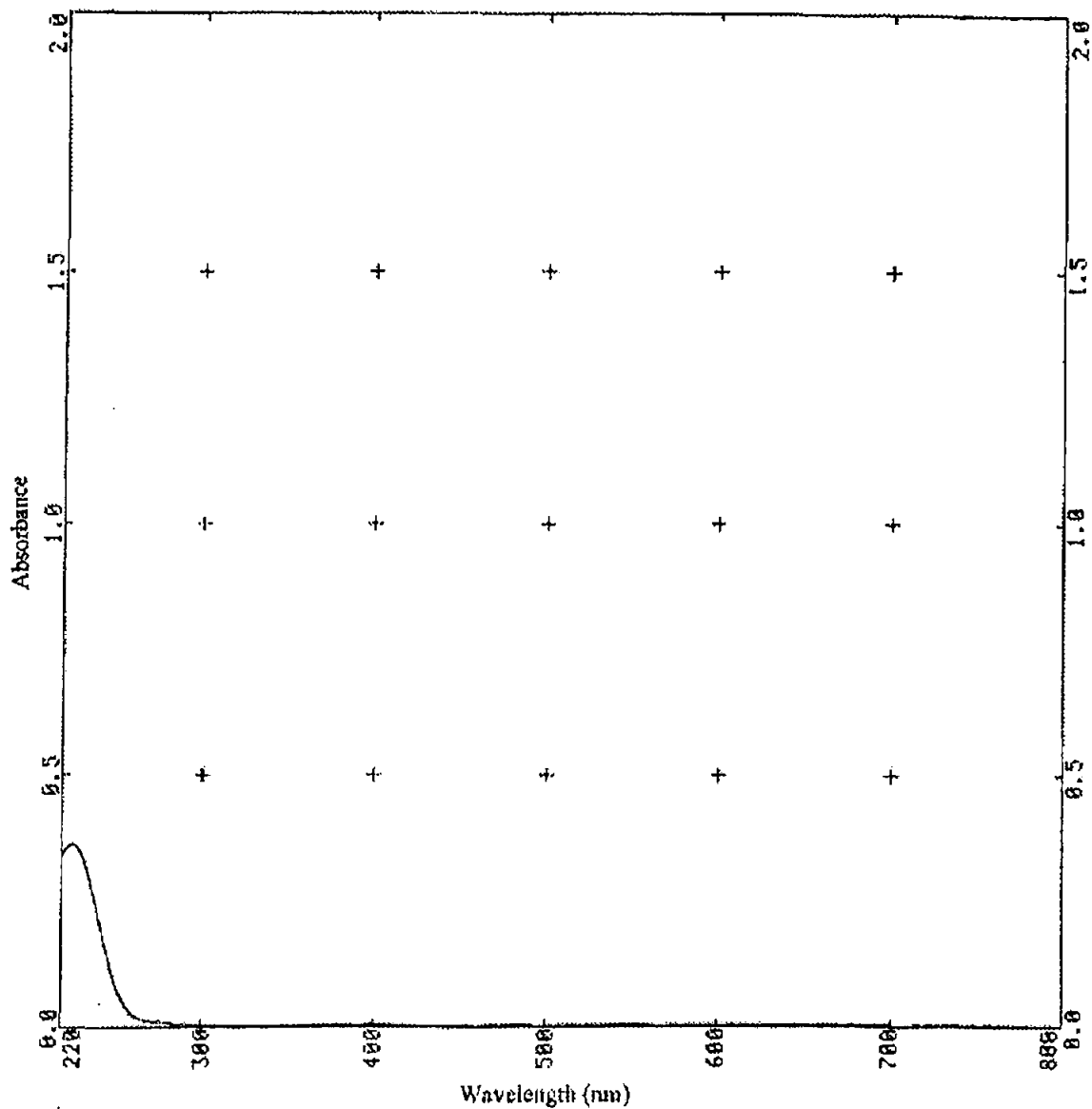


図2 紫外可視吸収スペクトル (酸性条件下)

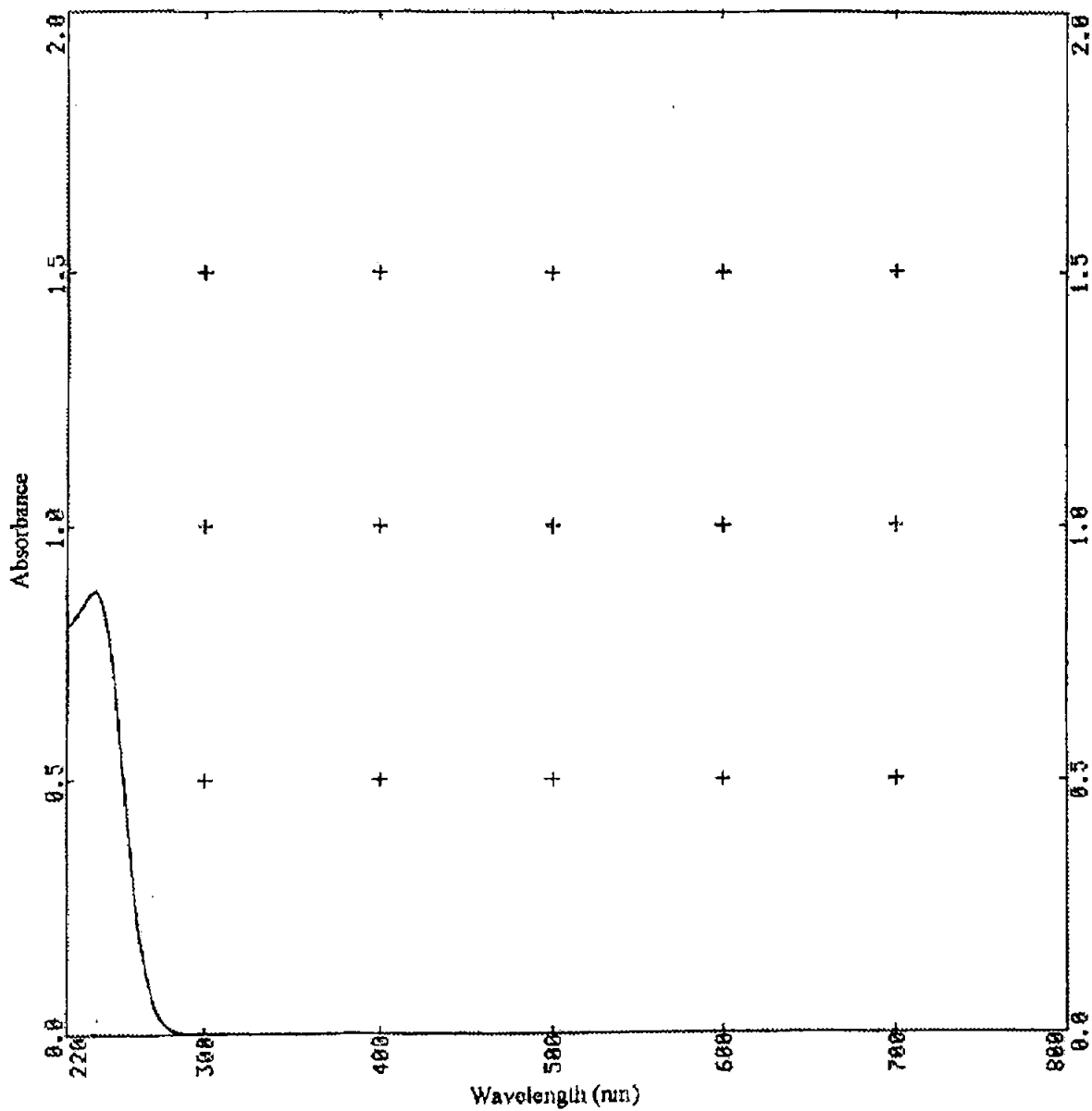


図3 紫外可視吸収スペクトル (アルカリ性条件下)

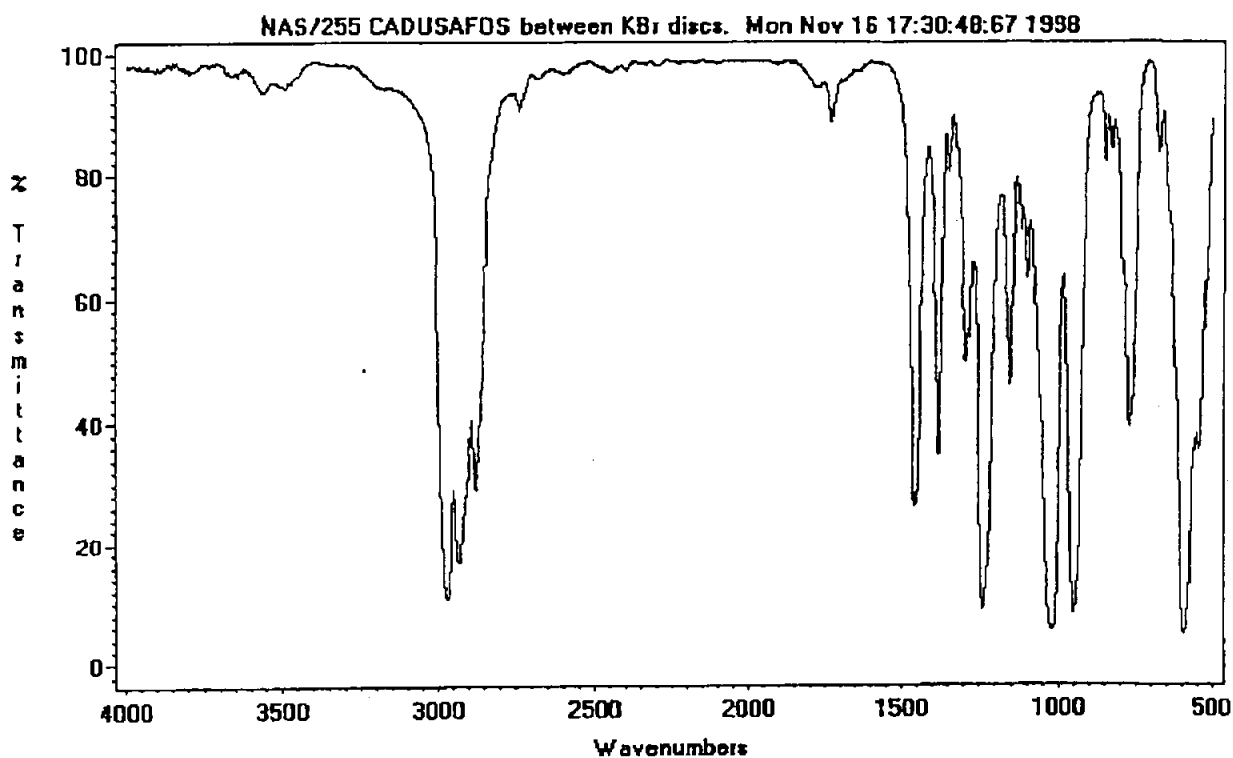


図4 赤外吸収スペクトル

波数 (cm ⁻¹)	帰属 (推定)
2870-3000	C-H伸縮振動 (脂肪族炭化水素)
1350-1500	C-H変角振動 (CH ₂ , CH ₃ 炭化水素)
900-1300	C-H骨格振動 C=O伸縮振動 P-O伸縮振動 P=O伸縮振動
500-900	P-S伸縮振動 C-S伸縮振動 C-H骨格振動

図5 主要な特性吸収帯の位置、帰属

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシーケミカルズ株式会社にある。

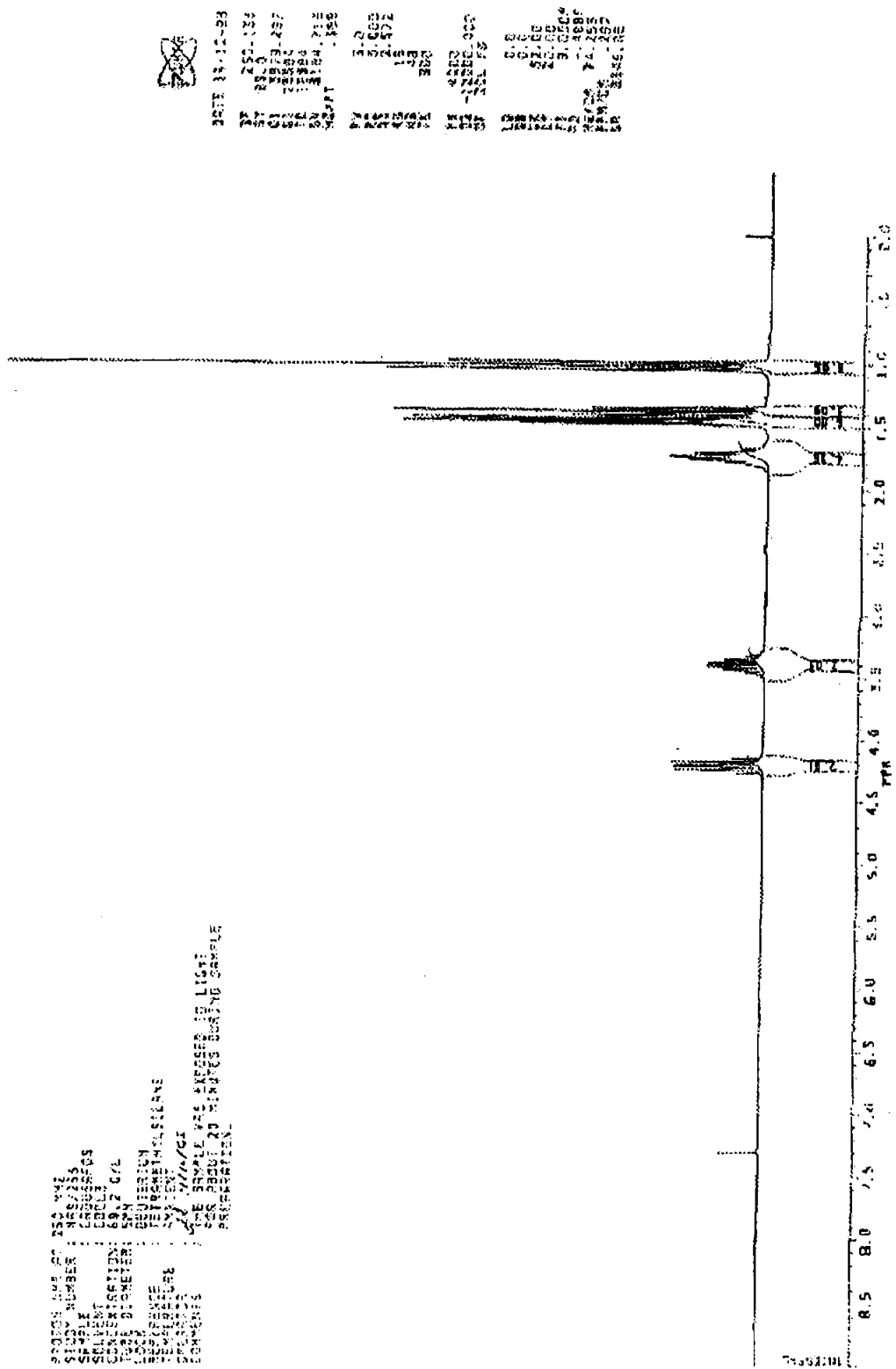


図6 ^1H -核磁気共鳴スペクトル

化学シフト (ppm)	帰属 (推定)
7.28	溶媒
4.21	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$
3.39	$\text{SCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$
1.72	$\text{SCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$
1.5-1.42	$\text{SCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$
1.37	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$
1.02	$\text{SCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$

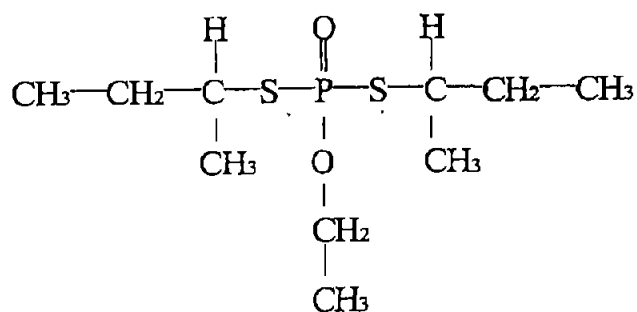


図7 ^1H -NMRのシグナルの帰属およびカズサホスの構造式

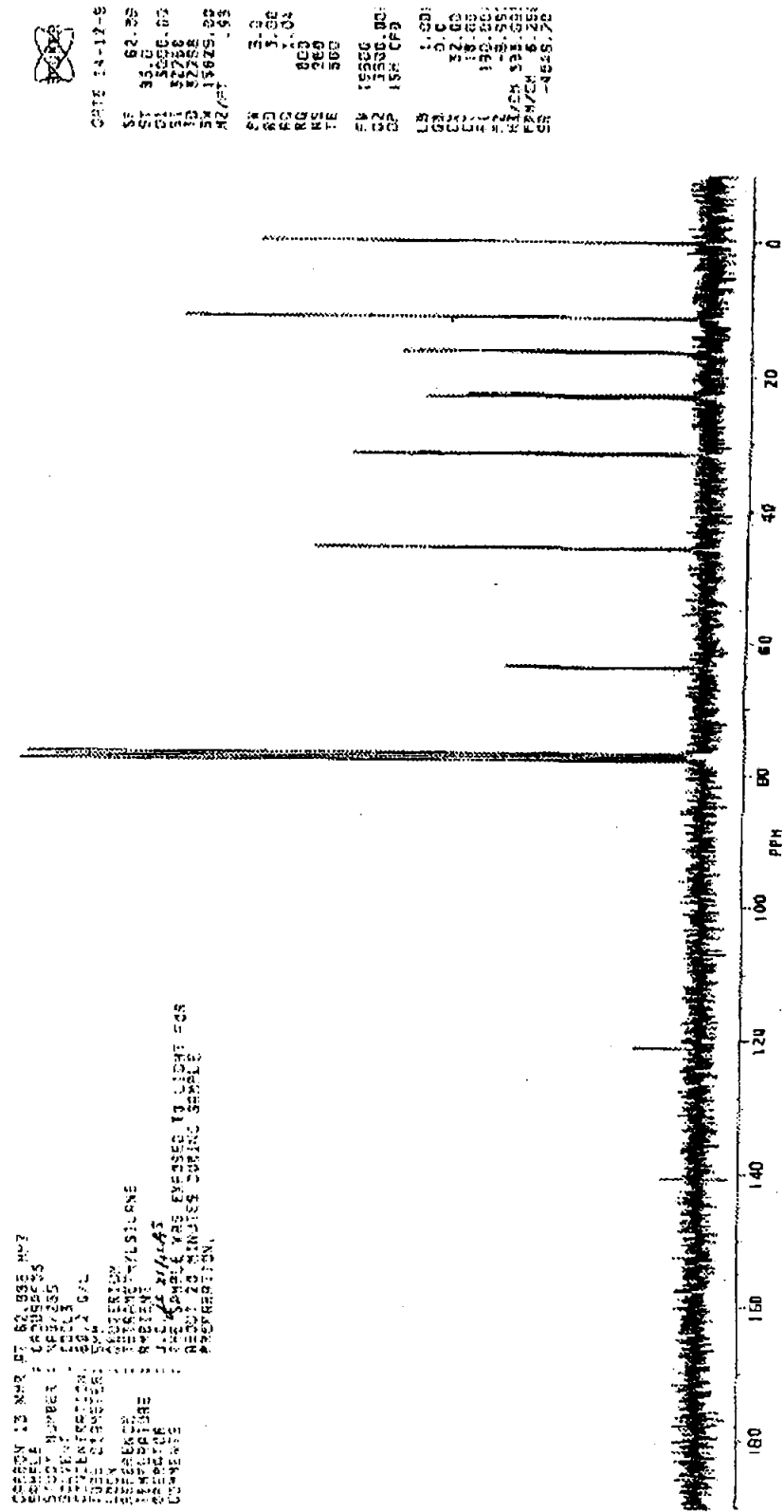


図 8 ¹³C-核磁気共鳴スペクトル

化学シフト (ppm)	帰属 (推定)
77.1	溶媒
63.50, 63.37	CH ₃ CH ₂ O
45.59, 45.54	SCH(CH ₃)CH ₂ CH ₃
31.41, 31.31, 31.21, 31.10	SCH(CH ₃)CH ₂ CH ₃
22.95, 22.89, 22.61, 22.54, 22.52	SCH(CH ₃)CH ₂ CH ₃
16.25, 16.13	CH ₃ CH ₂ O
11.25	SCH(CH ₃)CH ₂ CH ₃

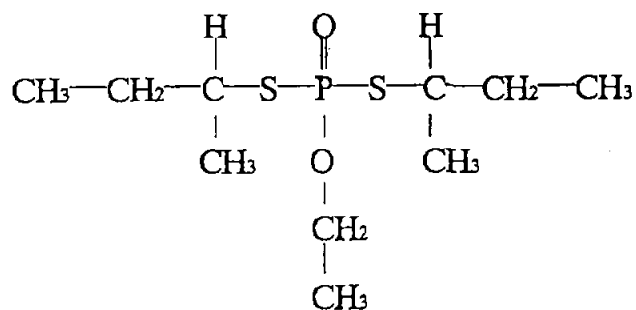


図9 ¹³C-NMRのシグナルの帰属およびカズサホスの構造式

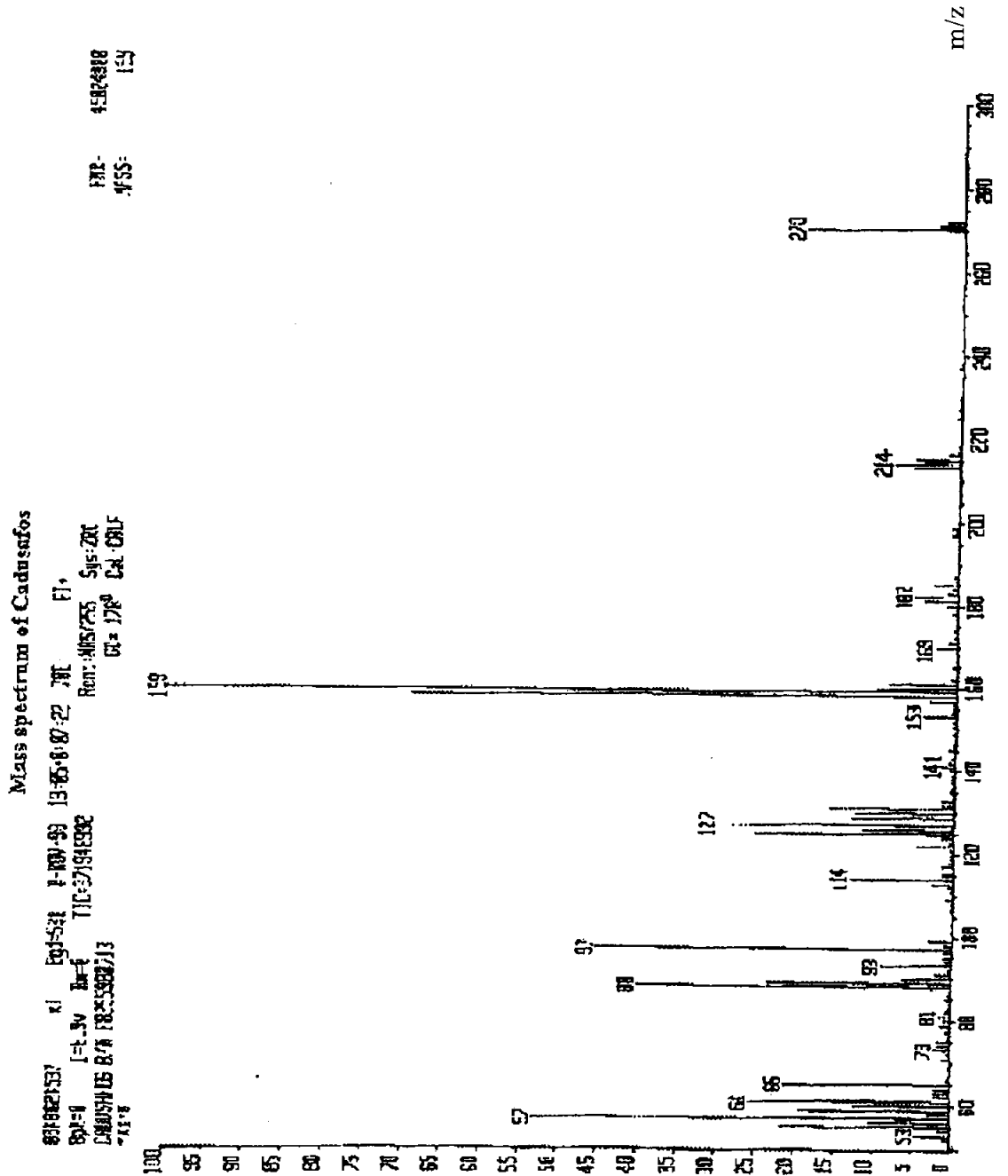
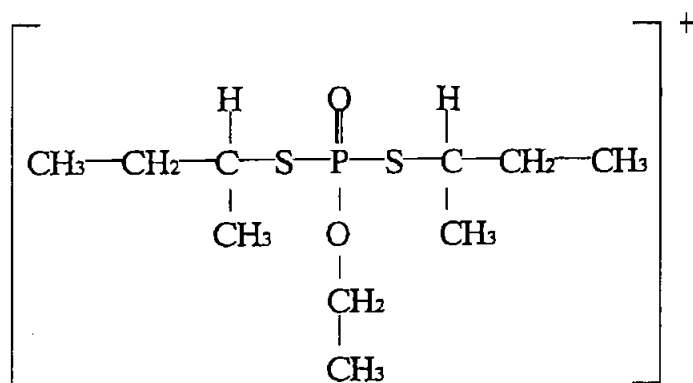


図10 質量スペクトル (MS)

	m/z	フラグメントイオンの帰属 (推定)
①	270	分子イオン
②	214	①-C ₄ H ₈
③	159	②-C ₄ H ₇
④	127	①-C ₁₀ H ₂₃
⑤	114	③-C ₂ H ₅ O
⑥	97	⑤-OH
⑦	57	$[\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3]^+$



m/z = 270

図 1 1 フラグメントイオンの帰属およびカズサホスの構造式

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

2.3 原体の成分組成

	名 称		構造式	分子式	分子量	含有量 (%)	
	一般名 (CAS番号)	化学名				規格値	通常値又はレンジ
有効成分	カズサホス (95465-99-9)	S, S'-ジ ^o -sec-ブチル-O- エチルホスホジチオアト	別表①	C ₁₀ H ₂₃ PS ₂ O ₂	270.42		

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

別表

	名称		構造式
①	カズサホス	S,S'-ジ ^o -sec-ブチル-0-エチルホスホジチオート	$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{CH}_3 \\ \parallel \quad \\ \text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{P} \quad (\text{SCHCH}_2\text{CH}_3)_2 \end{array}$

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

2.4 製剤の組成

3.0%マイクロカプセル剤（ラグビーMC粒剤）

カズサホス	3.0%
繊維質等	97.0%

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

3. 生物活性

3.1 活性の範囲

カズサホスは畑地に広く生息する土壌害虫に対し、高い殺虫作用を示す。土壌害虫用有機リン系殺虫剤であり、日本国内および諸外国での試験の結果、線虫類、ハリガネムシ、ネキリムシ、コガネムシ類(幼虫)に対し、幅広く優れた殺虫作用を示すことが確認されている。

バナナ、たばこ、かんきつ、ばれいしょ、かんしょ、さとうきび、野菜類等に薬害のないことが確認されている。

3.2 作用機構

カズサホスは一般の有機リン系殺虫剤と同様、アセチルコリンエステラーゼ活性を阻害することにより殺虫活性を示す。神経伝達物質となるアセチルコリンを分解するアセチルコリンエステラーゼの活性を阻害し、神経毒として作用し麻痺が起こると考えられている。

3.3 作用特性と防除の利点

カズサホスはガス化より殺虫作用を発揮する形の殺虫剤(D・D剤等)とは異なり、線虫と接触して殺虫剤作用を発現する接触型の殺虫剤である。

土壌害虫用殺虫剤として、平成9年よりカズサホスマイクロカプセル剤(ラグビーMC粒剤)で(社)日本植物防疫協会に薬効薬害試験を委託し実用化試験を実施し、実用的使用方法を確立した。

カズサホスマイクロカプセル剤(ラグビーMC粒剤)は20~30kg/10a全面土壌混和処理で、だいこん、きゅうり、すいか、かんしょを加害するネグサレセンチュウ、ネコブセンチュウ、6~9kg/10a全面土壌混和あるいは作条土壌混和処理でかんしょを加害するコガネムシ類(幼虫)、さらに9kg/10a植溝処理でさとうきびを加害するハリガネムシに対し高い殺虫効果を発揮することが確認され、これらの作物に対し薬害のないことも確認した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

4. 適用および使用上の注意

4.1 適用病害虫の範囲および使用方法

ラグビーMC粒剤 (カズサホス3.0%マイクロカプセル粒剤)

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	カズサホスを含む農薬の総使用回数		
だいこん	キジノミムシ	20~30kg/10a	は種前	1回	全面処理 土壌混和	1回		
	ネコブセンチュウ	20kg/10a						
	ネグサレセンチュウ	10~30kg/10a						
きゅうり、すいか、メロン、トマト、ミニトマト、なす	ネコブセンチュウ	20~30kg/10a	定植前					
にんにく	ネグサレセンチュウ	30kg/10a	植付前					
さといも	ネグサレセンチュウ	20~30kg/10a						
	コガネムシ類	20kg/10a						
かんしょ	ネコブセンチュウ	10~30kg/10a						
	ハリガネムシ類	20~30kg/10a						
	コガネムシ類	9kg/10a						
キャベツ	ネグサレセンチュウ	20kg/10a	定植前				1回	全面処理 土壌混和
ほうれんそう	ネコブセンチュウ		は種前					
いちご	ネグサレセンチュウ		定植前					
ねぎ	ネコブセンチュウ		植付前					
ばれいしょ	ジャガ イモシトセンチュウ		は種又は定植前					
えだまめ	ダイズシトセンチュウ		は種前					
だいず	ネコブセンチュウ		定植前					
しそ			定植前					
しそ(花穂)			仮植前					
バジル			定植前					
みずな			は種前					
ピーマン			定植前					
ししとう			植付前					
しょうが			は種前					
ごぼう	ネグサレセンチュウ		は種前	播溝処理 土壌混和				
きく	ネコブセンチュウ	30kg/10a	植付前	1回	全面処理 土壌混和			
トルコギキョウ								

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

4.2 使用上の注意事項

- (1) 使用量に合わせ秤量し、使いきること。
- (2) 播種前、定植前または植付前に圃場全体に均一に散布し、10～20cm の深さに土壌と十分混和すること。
- (3) 散布が不均一であったり、混和が不十分な場合には薬効不足や初期生育の遅延、生育不良等の薬害を生ずるおそれがあるので注意すること。
- (4) 一時に広範囲に使用する場合は、散布器具は飛散が少なく、均一に散布できる乗用トラクター装着粒剤施用機を用いること。
- (5) 桑に付着する恐れがある地域では使用しないこと。
- (6) ミツバチに対して影響があるので、ミツバチの巣箱及びその周辺にかからないようにすること。
- (7) ハウス栽培で本剤を使用し、ミツバチまたはマルハナバチを導入する場合、散布直後には活動に影響を及ぼす恐れがあるので、処理後 30 日以上たってから導入すること。
- (8) 本剤の使用に当っては、使用量、使用時期、使用方法を誤らないように注意し、特に初めて使用する場合は、病害虫防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。

4.3 水産動植物に有毒な農薬については、その旨

- (1) 水産動植物（魚類、甲殻類）に影響を及ぼすおそれがあるので、河川、養殖池等に飛散、流入しないよう注意して使用すること。
- (2) 散布器具及び容器の洗浄水は、河川等に流さないこと。
また、空容器、空袋等は水産動植物に影響を与えないよう適切に処理すること。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

5. 農薬残留量

5.1 作物残留

5.1.1 分析法の原理と操作概要

原理

カズサホスは分子内にリン原子を有することから、NPD 検出器付ガスクロマトグラフィーにより高感度に検出できる。

分析法

試料をアセトンで抽出してアセトンを留去した後、C18 ミニカラム及びフロリジルミニカラムにより精製し、ガスクロマトグラフィーを用いて定量する。

5.1.2 分析対象化合物

名 称：カズサホス

化学名：S,S-di-*sec*-butyl O-ethyl phosphorodithioate

分子式：C₁₀H₂₃ P S₂O₂

分子量：270.4

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

5.1.3 残留試験結果

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型(有効 成分量) 使用量 使用方法	試料調製場所 (品種)	使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
大豆 (露地) (乾燥子実) 平成16年	粒剤 (3%マイクロ カプセル剤) 20kg/10a 土壌混和	北海道 中央農試 (たんくろう)	0	—	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
			1	133	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
			1	140	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
			1	147	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
		岐阜県植防 (タマホマレ)	0	—	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
			1	123	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
			1	130	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
			1	137	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
ばれいしょ (露地) (塊茎) 平成14年	粒剤 (3%マイクロ カプセル剤) 20kg/10a 土壌混和	北海道植防 (キタカ)	0	—	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
			1	134	0.005	0.005	0.008	0.008
			1	141	0.007	0.006	0.007	0.007
			1	148	0.008	0.008	0.007	0.007
		福島植防 郡山試 (男爵)	0	—	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
			1	88	0.003	0.002	0.002	0.002
			1	95	0.003	0.003	0.002	0.002
			1	102	0.003	0.003	0.005	0.005
ばれいしょ (露地) (塊茎) 平成16年	粒剤 (3%マイクロ カプセル剤) 20kg/10a 土壌混和	福島植防 郡山試 (男爵)	0	—			<0.001	<0.001
			1	98			<0.001	<0.001
			1	105			<0.001	<0.001
			1	112			<0.001	<0.001
		日植防研 (男爵)	0	—			<0.001	<0.001
			1	96			<0.001	<0.001
			1	103			<0.001	<0.001
			1	110			<0.001	<0.001
さといも (露地) (塊茎) 平成13年	粒剤 (3%マイクロ カプセル剤) 30kg/10a 土壌混和	日植防研 (石川早生)	0	—	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			1	135	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			1	142	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			1	149	0.008	0.008	<0.005	<0.005
		日植防研 宮崎 (石川早生)	0	—	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			1	159	0.006	0.006	0.005	0.005
			1	166	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			1	173	0.007	0.007	0.005	0.005
かんしょ (露地) (塊根) 平成10年	粒剤 (3%マイクロ カプセル剤) 30kg/10a 土壌混和	日植防研牛久 (紅あずま)	0	—	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
			1	120	0.003	0.003	0.004	0.004
			1	127	0.002	0.002	0.003	0.002
			1	134	0.003	0.002	0.002	0.002
		徳島植防 (鳴門金時)	0	—	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
			1	109	0.002	0.002	0.001	0.001
			1	116	0.001	0.001	<0.001	<0.001
			1	123	0.001	0.001	0.001	0.001

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型(有効 成分量) 使用量 使用方法	試料調製場所 (品種)	使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
だいこん (露地) (根部) 平成10年	粒剤 (3%マイクロ カプセル剤) 30kg/10a 土壌混和	岐阜植防 (耐病総太)	0	—	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
			1	57	0.010	0.010	0.004	0.004
			1	64	0.007	0.006	0.004	0.004
			1	71	0.009	0.009	0.007	0.007
		日植防研宮崎 (耐病総太)	0	—	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
			1	64	0.005	0.005	0.004	0.004
			1	71	0.005	0.005	0.003	0.003
			1	78	0.007	0.007	0.001	0.001
だいこん (露地) (葉部) *:つまみ菜 **:間引き菜 平成10年	粒剤 (3%マイクロ カプセル剤) 30kg/10a 土壌混和	岐阜植防 (耐病総太)	0	—	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
			1	15*	—	—	0.010	0.010
			1	22**	—	—	0.008	0.008
			1	57	0.004	0.004	0.001	0.001
			1	64	<0.001	<0.001	0.001	0.001
			1	71	0.001	0.001	0.001	0.001
		日植防研宮崎 (耐病総太)	0	—	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
			1	13*	—	—	0.003	0.003
			1	18**	—	—	0.004	0.004
			1	64	0.001	0.001	<0.001	<0.001
キャベツ (施設) (葉球) 平成15年	粒剤 (3%マイクロ カプセル剤) 20kg/10a 土壌混和	日植防研 (金系201号)	0	—	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
			1	61	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
			1	68	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
			1	75	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
		新潟農総研 中山間地 農技センター (やひこ)	0	—	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
			1	75	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
			1	82	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
			1	89	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
キャベツ (施設) (葉球) 平成15年	粒剤 (3%マイクロ カプセル剤) 20kg/10a 土壌混和	群馬植防 (いろどり)	0	—			<0.001	<0.001
			1	102			<0.001	<0.001
			1	109			<0.001	<0.001
			1	116			<0.001	<0.001
		日植紡研 宮崎 (YR錦秋 強力152)	0	—			<0.001	<0.001
			1	64			<0.001	<0.001
			1	71			<0.001	<0.001
			1	78			<0.001	<0.001

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型(有効 成分量) 使用量 使用方法	試料調製場所 (品種)	使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
みずな (施設) (茎葉) 平成18年	粒剤 (3%マイクロ カプセル剤) 20kg/10a 土壌混和	茨城県農業 総合センター 園芸研究所 (早生千筋 京水菜)	0	—			<0.001	<0.001
			1	33			0.012	0.012
			1	40			0.005	0.004
			1	47			0.002	0.002
		茨城県農業 総合センター 農業研究所 (早生千筋 京水菜)	0	—			<0.001	<0.001
			1	33			0.013	0.012
			1	40			0.009	0.008
ごぼう (露地) (根部) 平成17年	粒剤 (3%マイクロ カプセル剤) 20kg/10a 土壌混和	北海道 十勝農試 (霧島)	0	—	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
			1	157	0.087	0.085	0.109	0.108
			1	164	0.140	0.136	0.088	0.087
			1	171	0.109	0.108	0.099	0.098
		宮崎農試 (柳川理想)	0	—	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
			1	165	0.003	0.003	0.001	0.001
			1	172	<0.001	<0.001	0.002	0.002
			1	179	0.002	0.002	<0.001	<0.001
ごぼう (露地) (根部) 平成17年	粒剤 (3%マイクロ カプセル剤) 20kg/10a 土壌混和 (但し、青森 は1mまで深 層耕起して 土壌混和、 奈良は45cm まで深層耕 起して土壌 混和。)	青森農総研 (柳川理想)	0	—			<0.001	<0.001
			1	159			0.002	0.002
			1	166			0.005	0.005
			1	173			0.007	0.007
		茨城農総 センター (柳川理想)	0	—			<0.001	<0.001
			1	177			<0.001	<0.001
			1	184			<0.001	<0.001
		群馬県植防 (伊助)	1	191			<0.001	<0.001
			0	—			<0.001	<0.001
			1	164			0.067	0.067
		奈良県植防 (滝の川)	1	171			0.028	0.028
			1	178			0.002	0.002
			0	—			<0.001	<0.001
1	197				0.001	0.001		
	1	204			0.002	0.002		
	1	211			0.001	0.001		

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型(有効 成分量) 使用量 使用方法	試料調製場所 (品種)	使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
ねぎ (露地) (茎葉) 平成16年	粒剤 (3%マイクロ カプセル剤) 20kg/10a 土壌混和	群馬植防 (宏太郎)	0	—	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
			1	157	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
			1	164	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
			1	171	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
		滋賀植防 (九条)	0	—	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
			1	51	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
			1	58	0.001	0.001	<0.001	<0.001
			1	65	0.001	0.001	0.001	0.001
にんにく (露地) (鱗茎) 平成14年	粒剤 (3%マイクロ カプセル剤) 30kg/10a 土壌混和	青森畑作 園芸試 (福地おつ)	0	—	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			1	249	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			1	256	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			1	263	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		香川農試 (上海早生)	0	—	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			1	215	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			1	222	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			1	229	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
トマト (施設) (果実) 平成12年	粒剤 (3%マイクロ カプセル剤) 30kg/10a 土壌混和	群馬植防 (桃太郎8)	0	—	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
			1	49	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
			1	56	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
			1	63	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
		愛知農総山間 (桃太郎8)	0	—	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
			1	53	<0.001	<0.001	0.001	0.001
			1	60	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
			1	67	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
ミニトマト (施設) (果実) 平成20年	粒剤 (3%マイクロ カプセル剤) 30kg/10a 土壌混和	石川植防 (キャロル10)	0	—	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
			1	82	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
			1	89	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
			1	96	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
		熊本天草農研 (千果)	0	—	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
			1	113	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
			1	120	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
			1	127	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型(有効 成分量) 使用量 使用方法	試料調製場所 (品種)	使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
ピーマン (施設) (果実) 平成17年	粒剤 (3%マイクロ カブセル剤) 20kg/10a 土壌混和	日植防高知 (トサヒメ)	0	—	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
			1	55	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
			1	62	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
			1	69	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
		日植防宮崎 (京鈴)	0	—	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
			1	53	0.001	0.001	<0.001	<0.001
			1	60	0.001	0.001	0.001	0.001
なす (施設) (果実) 平成13年	粒剤 (3%マイクロ カブセル剤) 30kg/10a 土壌混和	埼玉植防 (式部)	0	—	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			1	37	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			1	44	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			1	51	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		長野植防 南信研 (筑陽)	0	—	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			1	59	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			1	66	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
ししとう (施設) (果実) 平成17年	粒剤 (3%マイクロ カブセル剤) 20kg/10a 土壌混和	長野農事試 (青とう)	0	—			<0.001	<0.001
			1	72			<0.001	<0.001
			1	79			<0.001	<0.001
			1	86			<0.001	<0.001
		岐阜県植防 (ししとう)	0	—			<0.001	<0.001
			1	52			<0.001	<0.001
			1	59			0.002	0.002
きゅうり (施設) (果実) 平成10年	粒剤 (3%マイクロ カブセル剤) 30kg/10a 土壌混和	石川植防 (シャブ'ワン)	0	—	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
			1	35	0.007	0.006	0.005	0.005
			1	42	0.006	0.006	0.003	0.003
			1	49	0.005	0.005	0.004	0.004
		岐阜植防 (北進)	0	—	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
			1	38	0.012	0.012	0.009	0.008
			1	45	0.007	0.006	0.006	0.006
すいか (施設) (果実) 平成10年	粒剤 (3%マイクロ カブセル剤) 30kg/10a 土壌混和	山形砂丘地 (縞玉マックス)	0	—	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
			1	95	0.001	0.001	0.002	0.002
			1	102	0.001	0.001	<0.001	<0.001
		長野植防南信 (縞玉マックスKE)	0	—	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
			1	95	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
1	102	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001			

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型(有効 成分量) 使用量 使用方法	試料調製場所 (品種)	使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)						
					公的分析機関		社内分析機関				
					最高値	平均値	最高値	平均値			
メロン (施設) (果実) 平成12年	粒剤 (3%マイクロ カプセル剤) 30kg/10a 土壌混和	石川植防 (アールス セイヌ)	0	—	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001			
			1	76	0.002	0.002	0.001	0.001			
			1	83	0.003	0.003	0.001	0.001			
			1	90	0.002	0.002	0.001	0.001			
		愛知農総山間 (F1アールス 夏系15号)	0	—	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001			
			1	89	0.004	0.004	0.003	0.003			
			1	96	0.003	0.003	0.002	0.002			
			1	103	0.003	0.003	0.001	0.001			
ほうれんそう (施設) (茎葉) 平成15年	粒剤 (3%マイクロ カプセル剤) 20kg/10a 土壌混和	日植防研 (オーライ)	0	—	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001			
			1	47	0.003	0.003	0.005	0.005			
			1	54	0.004	0.004	0.004	0.004			
			1	61	0.002	0.002	0.002	0.002			
		群馬植防 (アクセス25)	0	—	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001			
			1	35	0.001	0.001	0.003	0.003			
			1	42	0.001	0.001	0.004	0.004			
			1	49	0.001	0.001	0.002	0.002			
			ほうれんそう (施設) (茎葉) 平成15年	粒剤 (3%マイクロ カプセル剤) 20kg/10a 土壌混和	岩手植防 (イーハート トープ)	0	—			<0.001	<0.001
						1	33			0.003	0.003
1	40						<0.001	<0.001			
1	47						<0.001	<0.001			
長野農事試 原村試 (サンピア)	0	—					<0.001	<0.001			
	1	36					0.004	0.004			
	1	43					<0.001	<0.001			
	1	50					0.003	0.002			
	岐阜植防 (トライ)	0			—			<0.001	<0.001		
		1			39			0.032	0.026		
1		46			0.016	0.016					
1		53			0.006	0.006					
日植防研 宮崎 (アトラス)	0	—			<0.001	<0.001					
	1	41			0.007	0.006					
	1	48			0.008	0.008					
しょうが (露地) (塊茎) 平成17年	粒剤 (3%マイクロ カプセル剤) 20kg/10a 土壌混和	日植防牛久 (三州赤目)	0	—	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001			
			1	139	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001			
			1	146	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001			
			1	153	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001			
		日植防高知 (大しょうが)	0	—	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001			
			1	187	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001			
			1	194	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001			
			1	201	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001			

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型(有効 成分量) 使用量 使用方法	試料調製場所 (品種)	使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
えだまめ (露地) (さや) 平成16年	粒剤 (3%マイクロ カプセル剤) 20kg/10a 土壌混和	岐阜植防 (タマホマレ)	0	—	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
			1	78	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
			1	85	0.002	0.002	<0.001	<0.001
			1	91	0.001	0.001	<0.001	<0.001
		徳島植防 (宝石)	0	—	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
			1	66	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
			1	73	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
			1	80	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
いちご (施設) (果実) 平成15年	粒剤 (3%マイクロ カプセル剤) 20kg/10a 土壌混和	日植防研 (女蜂)	0	—	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
			1	97	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
			1	104	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
			1	111	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
		日植防研 宮崎 (とよのか)	0	—	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
			1	62	0.011	0.011	0.010	0.010
			1	69	0.013	0.013	0.011	0.010
			1	76	0.009	0.009	0.005	0.005
いちご (施設) (果実) 平成15年	粒剤 (3%マイクロ カプセル剤) 20kg/10a 土壌混和	岐阜植防 (あきひめ)	0	—			<0.001	<0.001
			1	86			<0.001	<0.001
			1	93			<0.001	<0.001
			1	100			<0.001	<0.001
		三重植防 (章姫)	0	—			<0.001	<0.001
			1	124			<0.001	<0.001
			1	131			<0.001	<0.001
			1	138			<0.001	<0.001
しそ (施設) (葉部) 平成16年	粒剤 (3%マイクロ カプセル剤) 20kg/10a 土壌混和	大分県病害虫 防除所 (大分在来)	0	—	<0.001	<0.001		
			1	42	<0.001	<0.001		
			1	49	<0.001	<0.001		
			1	56	<0.001	<0.001		
		高知県農業 技術センター (在来種)	0	—	<0.001	<0.001		
			1	56	0.109	0.108		
			1	63	0.018	0.018		
			1	70	0.009	0.008		
しそ (施設) (花穂) 平成19年	粒剤 (3%マイクロ カプセル剤) 20kg/10a 土壌混和	愛知農試 豊橋 (千代の光)	0	—			<0.01	<0.01
			2	40			<0.01	<0.01
			2	47			<0.01	<0.01
			2	54			<0.01	<0.01
		愛知農試 豊川 (千代の光)	0	—			<0.01	<0.01
			2	40			<0.01	<0.01
			2	47			<0.01	<0.01
			2	54			<0.01	<0.01

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型(有効 成分量) 使用量 使用方法	試料調製場所 (品種)	使用 回数	経 過 日 数	分 析 結 果 (ppm)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
バジル (施設) (葉) 平成20年	粒剤 (3%マイクロ カプセル剤) 20kg/10a 土壌混和	愛知農総試 豊橋 (スイート バジル)	0	—			<0.05	<0.05
			1	29			<0.05	<0.05
			1	36			<0.05	<0.05
			1	43			<0.05	<0.05
		愛知農総試 豊川 (スイート バジル)	0	—			<0.05	<0.05
			1	27			0.07	0.07
			1	34			<0.05	<0.05
			1	41			<0.05	<0.05
			1	41			<0.05	<0.05

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

5.2 土壌残留

5.2.1 分析法の原理と操作概要

原理

カズサホスは分子内にリン原子を有することから、NPD 検出器付ガスクロマトグラフィーにより高感度に検出できる。土壌中主要代謝物メチル=2-ブチルスルホンについては FPD/S フィルターで高感度に検出可能である。

分析法

カズサホス — 試料をアセトンで抽出してアセトンを留去した後、ジクロロメタンに転溶し、シリカゲルミニカラムにより精製して、ガスクロマトグラフィー (NPD 検出器)を用いて定量する。

5.2.2 分析対象化合物

① 親化合物

名 称：カズサホス

化学名：S,S-di-*sec*-butyl O-ethyl phosphorodithioate

分子式：C₁₀H₂₃ P S₂O₂

分子量：270.4

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

5.2.3 残留試験結果

5.2.3.1 圃場試験

カズサホス推定半減期 * : 火山灰軽埴土 約 46 日
 沖積埴土 約 43 日

分析機関:

試料調製及び採取場所	供試薬剤の濃度・量・回数	使用回数	経過日数	分析結果 (ppm)			
				カズサホス			
				最高値	平均値		
日植防研牛久 (火山灰軽埴土) 平成10年	粒剤 (3%マイクロ カブセル剤) 30kg/10a	0	—	<0.1	<0.1		
		1	0	6.9	6.8		
		1	3	7.4	7.0		
		1	7	7.5	7.2		
		1	14	6.1	6.0		
		1	21	6.0	5.8		
		1	30	5.5	5.4		
		1	60	3.2	3.2		
		1	90	2.2	2.2		
		1	120	2.0	2.0		
		1	150	1.4	1.3		
1	180	0.8	0.8				
長野植防松代 (沖積埴土) 平成10年	粒剤 (3%マイクロ カブセル剤) 30kg/10a	0	—	<0.1	<0.1		
		1	0	7.7	7.2		
		1	3	7.6	7.4		
		1	7	6.0	5.8		
		1	14	7.4	7.2		
		1	21	5.0	4.8		
		1	30	4.9	4.8		
		1	60	3.0	3.0		
		1	90	1.8	1.7		
1	120	1.0	1.0				

* 半減期は親化合物（カズサホス）のみの測定値から推定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

5.2.3.2 容器内試験

カズサホス推定半減期 * : 火山灰軽埴土 約 34 日
 沖積埴土 約 28 日

分析機関:

採取場所	供試薬剤の 添加濃度	使用 回数	経過 日数	分 析 結 果 (ppm)			
				カズサホス			
				最高値	平均値		
日植防研牛久 (火山灰軽埴土) 平成10年	カズサホス 180µg/ 20g乾土 (9ppm相当)	0	—	<0.1	<0.1		
		1	0	9.0	8.8		
		1	3	7.6	7.6		
		1	7	7.0	6.9		
		1	14	6.4	6.2		
		1	21	6.3	6.2		
		1	30	4.6	4.6		
		1	60	3.4	3.4		
		1	90	2.4	2.3		
		1	120	1.7	1.6		
長野植防松代 (沖積埴土) 平成10年	カズサホス 180µg/ 20g乾土 (9ppm相当)	0	—	<0.1	<0.1		
		1	0	8.5	8.5		
		1	3	7.8	7.7		
		1	7	6.8	6.6		
		1	14	6.7	6.6		
		1	21	6.2	6.0		
		1	30	4.0	3.8		
		1	60	1.9	1.9		
		1	90	1.3	1.2		
		1	120	0.7	0.6		

* 半減期は親化合物（カズサホス）のみの測定値から推定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

6.有用動植物等に及ぼす影響

6.1 水産動植物に対する急性毒性

資料 番号	供試 薬剤	供試 生物	1群 当り 供試数	試験 方法	試験 水温	LC ₅₀ またはEC ₅₀ (mg/L)					試験機関 (報告年)	頁
						3時間	24時間	48時間	72時間	96時間		
A-1 (GLP)	原体	コイ (<i>Cyprinus carpio</i>)	10	半止 水式	23.2～ 24.0℃		LC ₅₀ : 0.493	LC ₅₀ : 0.340	LC ₅₀ : 0.318	LC ₅₀ : 0.246		32
A-2 (GLP)		オオミジンコ (<i>Daphnia magna</i>)	20 (5頭× 4反復)	半止 水式	19.8～ 20.0℃		EC ₅₀ : 0.00382 (0.00346)	EC ₅₀ : 0.00283 (0.00257)				33
A-3 (GLP)		藻類 (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	初期細胞 濃度: 5×10 ³ cells/mL		振とう 培養法	22.1～ 22.8℃	0-72h E _r C ₅₀ : 10.7 (9.70) 0-72h NOECr: 1.00 (0.907)					
A-4	カズサホス 3%マイクロ カプセル剤	コイ (<i>Cyprinus carpio</i>)	10	半止 水式	23.5～ 24.2℃		LC ₅₀ : 29.0	LC ₅₀ : 17.7	LC ₅₀ : 12.5	LC ₅₀ : 10.8		35
A-5		オオミジンコ (<i>Daphnia magna</i>)	20 (5頭× 4反復)	止水式	20.1～ 20.2℃	EC ₅₀ : >0.101	EC ₅₀ : <0.0538	EC ₅₀ : <0.0538				36
A-6 (GLP)		藻類 (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	初期細胞 濃度: 10 ⁴ cells/mL		振とう 培養法	22.9～ 23.9℃	0-72hr E _b C ₅₀ : 263 24-48hr E _r C ₅₀ : 255 24-72hr E _r C ₅₀ : 223 0-72hr NOECb: 100 24-48hr NOECr: 200 24-72hr NOECr: 100					

注) 原体のコイの LC₅₀ については、実測濃度に基づく値を記載し、オオミジンコ及び藻類の EC₅₀ については設定濃度に基づく値を記載し、() に有効成分換算値を示した。

カズサホス 3%マイクロカプセル剤の試験結果は、全て設定濃度で示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

魚類急性毒性試験

(資料 No.A-1)

試験機関：

報告書作成年： [GLP 対応]

被験物質：カズサホス原体

供試生物： コイ (*Cyprinus carpio*)

1 群各 10 匹、全長：3.99～5.07cm (平均 4.76cm)、体重：0.705～1.70g (平均 1.31g)

方 法： 暴露条件は、半止水式 (24 時間毎に試験溶液の全量交換) で 96 時間暴露し、35L 容のガラス製水槽を試験に用いた(供試魚 10 匹/試験液量 30L)。

試験溶液は、被検物質 100mg を試験用水で 2L に定溶して被検物質濃度 50mg/L の原液を調製し、この原液を攪拌および超音波処理した後、一部を採り、試験用水で各設定濃度となるように希釈して調製した。設定試験濃度は予備試験の結果に基づき、0.050、0.11、0.22、0.47 および 1.0mg/L とした。また、被験物質を含まない試験用水のみの対照区を設けた。試験期間中は、試験溶液にエアレーションを実施し、試験系は、16 時間の明条件 (室内光、照度 1000 ルクス以下) および 8 時間の暗黒条件サイクルとした。

供試魚の一般症状および死亡の有無を暴露 3、24、48、72 および 96 時間に観察した。被検物質濃度の測定は、暴露 24、48、72 および 96 時間経過後の試験溶液および交換用に新しく調製した試験溶液の濃度を交換前に測定した。

暴露 24、48、72 および 96 時間後の LC₅₀ は Probit 法を用いて算出した。

試験溶液 pH : 7.3～7.9

溶存酸素濃度 : 6.7～8.3 mg/L

試験液硬度 : 51mg CaCO₃/L

試験水温 : 23.2～24.0℃

結 果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0.050、0.11、0.22、0.47、1.0
	実測濃度	試験開始時
LC ₅₀ (mg/L) [95%信頼限界]		96 時間後
	24 時間	0.493 [0.356～0.722] (実測濃度で算出)
	48 時間	0.340 [0.240～0.488] (実測濃度で算出)
	72 時間	0.318 [0.225～0.452] (実測濃度で算出)
	96 時間	0.246 [0.159～0.407] (実測濃度で算出)
NOEC (mg/L)		なし

観察された異常として、被検物質の全濃度区で遊泳異常がみられ、被検物質の設定濃度 0.22～1.0mg/L の試験区で遊泳不能が認められた。各試験区の 96 時間の累積死亡率は、10～90%であった。対照区では、試験期間中の死亡および異常は認められなかった。各試験溶液中の交換前における被検物質濃度の測定結果は、設定濃度の 70～88%であったことから、LC₅₀ の算出には実測濃度を用いた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 No.A-2)

試験機関：

報告書作成年： [GLP 対応]

被験物質：カズサホス原体

供試生物：オオミジンコ (*Daphnia magna*)、20 頭/試験区 (5 頭×4 反復)、生後 24 時間以内の個体

方 法： 暴露条件は、半止水式 (24 時間毎に試験溶液の全量交換) で 48 時間暴露とした。

試験容器は、100mL の共栓付ガラス製フラン瓶を用い、試験液量を 100mL とした (オオミジンコ 5 頭/試験溶液 100mL)。

試験溶液は、被検物質 80mg を試験用水で 1L に定溶して被検物質濃度 80mg/L の原液を調製し、この原液を攪拌および超音波処理した後、一部を採り、試験用水で各設定濃度となるように希釈して調製した。設定試験濃度は、予備試験の結果に基づき、0.00050、0.0010、0.0020、0.0040 および 0.0080mg/L とした。また、被験物質を含まない試験用水のみの対照区を設けた。試験系は、16 時間の明条件 (照度 800lux 以下) および 8 時間の暗黒条件サイクルとした。

オオミジンコの遊泳阻害の有無を暴露 24 および 48 時間後に観察した。

暴露 24 および 48 時間後の EC₅₀ は、Binomial 法により算出した。

試験溶液 pH : 8.0~8.3

溶存酸素濃度 : 8.5~8.8 mg/L

試験液硬度 : 250 mg CaCO₃/L

試験水温 : 19.8~20.0°C

結 果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0.00050、0.0010、0.0020、0.0040、0.0080
	実測濃度	試験開始時
EC ₅₀ (mg/L) [95%信頼限界]		24 時間後
	48 時間後	0.00283 [0.00200~0.00400] (設定濃度に基づく値) 0.00257 [0.00181~0.00363] (有効成分濃度に基づく値)
NOEC (mg/L)		0.00200 (設定濃度に基づく値) 0.00181 (有効成分濃度に基づく値)

試験期間中の対照区および被検物質濃度 0.00050~0.0020mg/L の試験区における遊泳阻害率は、0%であったが、0.0040mg/L および 0.0080mg/L の試験区の遊泳阻害率は、55~100%であった。試験溶液中の被検物質濃度の測定結果は、全て設定濃度の 85~118%であったことから、設定濃度に基づいて EC₅₀ を計算した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

藻類生長阻害試験

(資料 No.A-3)

試験機関：

報告書作成年： [GLP 対応]

被験物質：カズサホス原体

供試生物：緑藻 (*Pesudokirchneriella subcapitata*, 株名; ATCC22662)

初期細胞濃度 5×10^3 cells/ml

方法：被験物質を含む培地に緑藻を添加して、72 時間にわたって、連続振とう培養を行い、暴露させた。各試験区とも 500mL 容の三角フラスコに 100mL の OECD 推奨培地を加え、被験物質および緑藻を添加して培養した。試験用培地は、被験物質 100mg を OECD 推奨培地で 1L に定溶して被験物質濃度 100mg/L の原液を調製し、この原液を攪拌および超音波処理した後、一部を採り、OECD 推奨培地で各設定濃度となるように希釈して調製した。被験物質濃度は、予備試験結果に基づき、1.0、2.2、4.8、10、23 および 50mg/L とした。なお、対照区は、被験物質を含まない OECD 推奨培地で培養を行なった。各試験区当り 6 容器(対照区)および 3 容器(各試験区)を用いた。

試験期間中の照射光照度は $60 \sim 64 \mu\text{E}/\text{m}^2/\text{S}$ であった。

EC₅₀ は、各濃度区に対応する阻害率を片対数紙にプロットし、直線性の認められる点を用いて直線回帰分析を行い、阻害率 50%の交点から算出した。

試験溶液 pH : 7.9~10.6

試験水温 : 22.1~22.8°C

結果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	1.0、2.2、4.8、10、23、50
	実測濃度	0h 0.849、1.87、4.19、8.72、21.3、46.6 72h 0.842、1.82、3.95、8.60、19.7、44.1
ErC ₅₀ (mg/L) [95%信頼限界]	0-72h	10.7 [9.89~11.6] (設定濃度に基づく値)
		9.70 [8.97~10.5] (有効成分濃度に基づく値)
NOECr (mg/L)		1.00 (設定濃度に基づく値)
		0.907 (有効成分濃度に基づく値)

設定濃度 1.0~10 mg/L では、細胞形態の変化や細胞凝集は認められず、対照群との相違もみられなかった。

設定濃度 23 および 50 mg/L では、生物量が少なく十分な観察ができなかった。

試験溶液中の被験物質濃度測定結果は、全て設定濃度に対して 82~93%であったことから設定濃度に基づいて ErC₅₀ を計算した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

魚類急性毒性試験

(資料 No.A-4)

試験機関：

報告書作成年：

被験物質：ラグビーMC 粒剤

[組成] カズサホス 3.0%

繊維質等 97.0%

供試生物： コイ (*Cyprinus carpio*)

1 群各 10 匹、全長：4.7±0.2cm、体重：1.2±0.1g

方 法： 暴露条件は、半止水式 (2 日に 1 回、試験溶液の全量を交換) で 96 時間暴露とし、ガラス製水槽(容量約 64L)を試験に用いた(供試魚 10 匹/試験液量 50L)。

試験溶液は必要量の被検物質を秤量し、直接水槽に加え、穏やかに攪拌後、1 時間静置し、再び穏やかに攪拌した後に使用した。設定試験濃度は、1.56、3.13、6.25、12.5、25.0 および 50.0mg/L とした。また、被験物質を含まない試験用水のみの対照区を設けた。

暴露期間中、1 日当たり 16 時間、室内灯による人工照明を試験系に照射した。

供試魚の一般症状および死亡の有無を暴露 3、24、48、72 および 96 時間後に観察した。

暴露 24、48 および 96 時間後の LC₅₀ は Probit 法で算出し、暴露 72 時間後の LC₅₀ は、Binomial 法で算出した。

試験溶液 pH : 7.1~7.3

溶存酸素濃度 : 6.9~8.3mg/L

試験液硬度 : 54.6mg CaCO₃/L

試験水温 : 23.5~24.2°C

結 果：

試験濃度 (mg/L)	0、1.56、3.13、6.25、12.5、25.0、50.0 (設定濃度)	
LC ₅₀ (mg/L) [95%信頼限界]	24 時間	29.0 [19.4~56.0] (設定濃度に基づく値)
	48 時間	17.7 [13.1~23.9] (設定濃度に基づく値)
	72 時間	12.5 [6.25~25.0] (設定濃度に基づく値)
	96 時間	10.8 [8.18~14.2] (設定濃度に基づく値)
NOEC (mg/L)	1.56	

被検物質の設定濃度 6.25~50.0mg/L の試験区で、死亡例が観察され、暴露 96 時間までの累積死亡率は、10~100%であった。

観察された毒性症状として、被検物質の設定濃度 3.13~50.0mg/L の試験区で、表層集中、平衡失調(軽度または重度)、体幹の湾曲、出血、嗜眠状態および活動度の低下が認められた。被検物質の設定濃度 1.56mg/L の試験区および対照区では、死亡例および毒性症状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エフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 No.A-5)

試験機関：

報告書作成年：

被験物質：ラグビーMC 粒剤

[組成] カズサホス 3.0%

繊維質等 97.0%

供試生物：オオミジンコ (*Daphnia magna*)

20 頭/試験区 (5 頭×4 反復)、生後 24 時間以内の個体

方 法： 暴露条件は、試験水を交換しない止水式で 48 時間暴露とし、内径 16.0cm、深さ 17.0cm のガラス製容器を試験に用いた(オオミジンコ 5 頭/試験溶液 2L)。

試験溶液は必要量の被検物質を秤量し、直接水槽に加えて穏やかに攪拌後、1 時間静置し、再び穏やかに攪拌した後に使用した。設定試験濃度は、0.0538、0.101 および 1000mg/L とした。また、被験物質を含まない試験用水のみの対照区を設けた。

オオミジンコの遊泳阻害の有無を暴露 3、24 および 48 時間後に観察した。

暴露期間中、1 日当たり 16 時間、室内灯による人工照明を試験系に照射した。

試験溶液 pH : 7.9~8.0

溶存酸素濃度 : 7.3~8.8mg/L

試験液硬度 : 50.0mg CaCO₃/L

試験水温 : 20.1~20.2°C

結 果：

試験濃度 (mg/L)	0、0.0538、0.101 および 1000 (設定濃度)	
EC ₅₀ (mg/L)	3 時間	> 0.101 (設定濃度に基づく値)
	24 時間	< 0.0538 (設定濃度に基づく値)
	48 時間	< 0.0538 (設定濃度に基づく値)

被検物質の設定濃度 0.0538~1000mg/L の試験区において、48 時間までの累積死亡率は 25~95%であった。また、暴露 3~48 時間に活動度低下、遊泳阻害および嗜眠状態が観察された。対照区では、死亡および異常は認められなかった。

設定濃度 0.101mg/L における 48 時間までの累積遊泳阻害率は 100%、設定濃度 0.0538mg/L における 48 時間までの累積遊泳阻害率は 85%であったことから、EC₅₀ は算出できなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

藻類生長阻害試験

(資料 No.A-6)

試験機関：

報告書作成年： [GLP 対応]

被験物質：ラグビーMC 粒剤

【組成】 カズサホス 3.0%

繊維質等 97.0%

供試生物：緑藻 (学名; *Selenastrum carpicornutum*、株名; ATCC22662)

(現在 *Pesudokirchneriella subcapitata* に学名変更)

初期細胞濃度 10^4 cells/ml

方法：被験物質を含む培地に緑藻を添加して、72 時間にわたって、連続振とう培養を行い、暴露させた。各試験区とも 500mL 容の三角フラスコに 100mL の OECD 推奨培地を加え、被験物質および緑藻を添加して培養した。試験培地は必要量の被験物質を秤量し、各試験容器に入れた OECD 推奨培地と混合して調製し、被験物質の設定濃度を 50、100、200、400 および 800mg/L とした。なお、対照区は、被験物質を含まない OECD 推奨培地で培養を行なった。各試験区当り 3 容器を用いた。
EC₅₀ は、各濃度区に対応する阻害率を片対数紙にプロットし、直線性の認められる点を用いて直線回帰分析を行い、阻害率 50% の交点から算出した。

試験培地 pH：8.0～10.7

試験液温：22.9～23.9℃

結果：

試験濃度(mg/L)	50、100、200、400、800 (設定濃度)	
E _b C ₅₀ (mg/L)	0-72h	263 (設定濃度に基づく値)
E _r C ₅₀ (mg/L)	24-48h	255 (設定濃度に基づく値)
	48-72h	223 (設定濃度に基づく値)
NOEC _b (mg/L)	0-72h	100 (設定濃度に基づく値)
NOEC _r (mg/L)	24-48h	200 (設定濃度に基づく値)
	48-72h	100 (設定濃度に基づく値)

対照区における供試緑藻の生長は 72 時間まで対数増殖を示し、初期細胞濃度の 16 倍以上の増殖が認められた。

設定濃度 200～800mg/L の試験区では、暴露 24 時間後以降に生長阻害が認められ、膨張および変形した細胞が観察された。

設定濃度 50～100mg/L の試験区では、生長阻害および細胞の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エフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

6.2 水産動植物以外の有用生物に対する影響

資料番号	供試薬剤	供試生物	1群当り 供試数	投与方法	投与量	試験結果	試験機関 (報告年)
E-2.1 (GLP)	原体	セイヨウミ ツバチ	10頭/区 5連制	経口毒性：50% シヨ糖溶液に 混餌投与 (48時間観察)	0.8、1.2、 1.8、2.7、 4.0µg a.i./ bee	LD ₅₀ (48h)： 2.07µg a.i./bee 無影響量(48h)： 0.8µg a.i./bee	
				接触毒性：アセ トン溶液1~4 µLを胸部腹側 に塗布(48時間 観察)		LD ₅₀ (48h)： 1.86µg a.i./bee 無影響量(48h)： 0.8µg a.i./bee	
E-2.2	カズサホス 3%マイクロ カプセル剤	セイヨウ ミツバチ	3枚群/群 (働き蜂約 4000頭)	ビニルハウス 内全面土壌処理	30kg/10a	群態及び訪花活 動に影響なし	
E-2.3		セイヨウオ オマルハナ バチ	女王蜂 1頭、 働き蜂約 70頭/群	ビニルハウス 内全面土壌処理	30kg/10a	処理7日後の導 入で女王蜂消失 あり。 処理7及び21日 後の導入で、訪 花活動、死虫数 に影響あり。	
E-2.4		セイヨウ ミツバチ	2枚群/群 (働き蜂約 3000頭)	ミツバチ放飼 中のイチゴ栽 培施設内裸地 に全面土壌混 和	30kg/10a	訪花活動に影響 なし	
E-2.5		セイヨウ ミツバチ	10頭/区 5反復	全面土壌混和 後、イチゴ苗を 定植。処理7、 14、21日後に複 葉を採集し、ミ ツバチに接触 曝露	30kg/10a	死亡率 (接触72h後) 処理7日後：0% 処理14日後：2% 処理21日後：8% 無処理区：2%、 6%、6%	
E-2.6		蚕 朝日×東海 4齢起蚕	20頭/区 3反復	桑一年生苗を 定植したワグ ネルポットへ 薬剤を混和処 理し、処理7日 以降の処理葉 を供試虫に給 与	30kg/10a	累積死亡率 (4日)：0% 虫体重増加、発 育、繭形成に影 響なし	
E-2.7		コレマン アブラバチ	約10頭/区 3反復	インゲンマメ 栽培ポットの 土壌表面に散 布6日後、本葉 を採取し、供 試虫に接触曝 露	30kg/10a	補正死亡率 (4日)：0%	
E-2.8		チリカブリ ダニ	約10頭/区 4反復	インゲンマメ 栽培ポットの 土壌表面に散 布8日後、本葉 を採取し、供 試虫に接触曝 露	30kg/10a	補正死亡率 (4日)：0%	
E-2.9		タイリクヒ メハナカメ ムシ	約10頭/区 4反復	インゲンマメ 栽培ポットの 土壌表面に散 布8日後、本葉 を採取し、供 試虫に接触曝 露	30kg/10a	死亡率(3日)：0% (対照区：37.0%)	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

6.3 鳥類に対する急性毒性

資料番号	供試薬剤	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量	試験結果			試験機関(報告年)
						LD ₅₀ またはLC ₅₀	無毒性量	一般状態	
E-3.1 (GLP)	原体	コリンウズラ (16週齢)	雌雄各5	単回強制経口投与 (14日間観察)	4, 8, 16, 32, 64 (mg/kg)	LD ₅₀ : 16.1mg/kg	< 4mg/kg	不活発化、鎮静化、起立不能、ふらつき	
E-3.2 (GLP)		マガモ (16週齢)			50, 100, 200, 400, 800(mg/kg)	LD ₅₀ : 229.7mg/kg	< 50mg/kg	不活発化、鎮静化、ふらつき、死亡例で腸管赤色化	
E-3.3 (GLP)		コリンウズラ (10日齢)	10	5日間混餌投与 (3日間観察)	0.5, 1.5, 4.5, 13.5, 40.5, 121.5 (ppm)	LC ₅₀ : 42.5ppm	0.5ppm	40.5および121.5 ppmで体重増加抑制	
E-3.4 (GLP)		マガモ (10日齢)		5日間混餌投与 (6日間観察)	250, 500, 1000, 2000, 4000, 8000 (ppm)	LC ₅₀ : 3064ppm	< 250ppm	不活発化、鎮静化、ふらつき、500ppm以上で体重低下	

6.4 その他の有用動植物に対する影響

資料番号	供試薬剤	供試生物	1群当り供試数	投与方法	処理量	試験結果			試験機関(報告年)
						LC ₅₀	無影響量	一般状態	
E-4.1 (GLP)	カズサホス 10%粒剤	シマミミズ	40	人工土壌に混合 (14日間観察)	18, 32, 56, 100, 180 (mg/kg 土壌)	72mg/kg	18mg/kg	ミミズが土壌表面に生息	
E-4.2 (GLP)		土壌微生物	硝化細菌	2種類のドイツ国内土壌に混合し、アンモニアの亜硝酸体、硝酸体への変化を化学分析で28日間追跡	100, 500 (kg/ha)	—	500kg/ha	異常なし	
		一般微生物		同種の土壌に混合し、微生物活性を脱水素酵素活性で62日間追跡					

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

6.5 魚介類における濃縮性

ブルーギルにおける魚体濃縮性試験

(資料 No.E-5.1)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:

検体: 化学名; S,S-di-sec-butyl-O-ethyl phosphorodithioate

標識位置: を ^{14}C で標識

放射化学的純度: 、比活性;

試験生物: ブルーギル(*Lepomis macrochirus*), 2.4~6.0g (平均体重 4.2g)、体長 55.8~70.2mm (平均体長 63mm)、1群 110匹

試験方法: 試験手順は ASTM に準じ、検体をアセトンで希釈し、100 リットルの水槽に添加し、試験水の設定濃度を 5.0 $\mu\text{g/l}$ とした。この試験水中で試験魚を 35 日間暴露した。引き続き検体を含有しない希釈水中で 14 日間飼育し浄化期間とした。試験期間中は試験水を約 300ml/min の速度で水槽に供給し、水温を 21~22 $^{\circ}\text{C}$ に維持した。対照区の水槽には試験区と同量のアセトン (100 μL) を添加した。暴露開始後約 4 時間、1 日、3 日、7 日、14 日、21 日、28 日および 35 日、ならびに浄化開始後 1 日、3 日、7 日、10 日および 14 日に魚体および試験水を採取し、放射能を分析して検体濃度および生物濃縮係数 (BCF) を求めた。

試験結果: 魚体および試験水の分析結果を下表に示す:

経過時間	試験水中検体濃度 (ppb)	検体濃度 (ppb)			濃縮係数 (BCF)	
		全魚体	可食部*	非食部**		
暴露期間	4 時間	4.1	140	110	240	32
	1 日	4.6	490	230	790	110
	3 日	2.5	360	180	420	91
	7 日	5.1	670	390	990	160
	14 日	5.3	750	460	910	170
	21 日	5.2	880	600	1100	200
	28 日	5.0	1000	680	1200	220
	35 日	4.7	900	590	830	200
浄化期間	1 日	0.33	510	490	610	
	3 日	***	340	330	380	
	7 日	-	300	330	290	
	10 日	-	230	260	210	
	14 日	-	270	230	210	

*体幹部、筋肉、皮膚および骨、**ひれ、頭部および内臓、***検出限界 (0.11ppb) を下回る値

試験水中の検体濃度は暴露期間を通じて平均 4.6 \pm 0.86 $\mu\text{g/L}$ に維持された。

魚体中放射能濃度は暴露開始後約 21 日に定常状態に達し、浄化期間では徐々に体外へ排泄された。検体の最大濃縮係数は 220 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エフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

7. 使用時安全上の注意、解毒法等

7.1 使用時安全上の注意事項

カズサホスマイクロカプセル剤（ラグビーMC粒剤）

- (1) 有機リン剤の解毒剤としては、硫酸アトロピン製剤及びPAM製剤がある。
本剤では硫酸アトロピン製剤を使用する。
- (2) かぶれやすい体質の人は取り扱いに十分注意すること。

7.2 解毒法及び治療法

本剤による中毒に対しては、硫酸アトロピン製剤の投与が有効である。

7.3 製造時、使用時等における事故例

なし。

8. 毒 性

<毒性試験成績一覧表>
カズサホス原体

抄録 番号	資料 No.	試験の種類 ・ 期間	供試動物	1 群当り 供試数	投与 方法	投 与 量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または 無毒性量(mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載 頁
8.1.1	T-1.1 [GLP]	急性毒性	ラット	♂ 10 ♀ 10	経口	30、40、50、75 20、25、30、40、45、50	♂ 48 ♀ 30		50
8.1.2	T-1.2 [GLP]		ラット	♂ 10 ♀ 10		40、80、120、150、200 20、30、40、60	♂ 131 ♀ 39		51
8.1.3	T-1.3 [GLP]		ラット	♂ 10 ♀ 10		50、70、100 30、35、40、50	♂ 80 ♀ 42		52
8.1.4	T-1.4		マウス	♂ 10 ♀ 10		60、65、67、70、80、90 60、65、70、80、85、90	♂ 68 ♀ 82		53
8.1.5	T-1.5 [GLP]		マウス	♂ 5 ♀ 5		0、40、50、63、79、100	♂ 74 ♀ 67		54
8.1.6	T-1.6	急性毒性	ウサギ	♂ 5 ♀ 5	経皮	20、22、24、25、27、30 15、20、25、30、33、35	♂ 24 ♀ 42		55
8.1.7	T-1.7 [GLP]		ウサギ	♂ 5 ♀ 5		10、15、20 5、10、15	♂ 12 ♀ 11		56
8.1.8	T-1.8 [GLP]	急性毒性	ラット	♂ 5 ♀ 5	吸入 (エアゾール)	0.033、0.031、0.043、0.074、0.136、 0.404 (mg/l)	♂ 0.040mg/l ♀ 0.026mg/l		57
8.2.1	T-1.9 [GLP]	皮膚刺激性	ウサギ	♂ 3 ♀ 3	塗布	0.007ml、0.015ml	刺激性なし		59
8.2.2	T-1.10 [GLP]	眼刺激性	ウサギ	♂ 9	点眼	0.01、0.1ml/眼	極軽度刺激性		60
8.3.1	T-1.11 [GLP]	皮膚感受性	モルモット	♂ 20	[Buehler 法] 塗布	0.01ml	陰性		62
8.3.2	T-1.12 [GLP]		モルモット	♀ 20	[Maximization 法] 皮内 塗布	0.5%検体トール溶液0.05ml 5.0%検体トール溶液0.2ml	陽性		64
8.4.1	T-1.13 [GLP]	急性神経毒性 14日間	ラット	♂ 20 ♀ 20	経口	0、0.02、25、40	♂♀共 0.02		66
	T-1.15 [GLP]	コリンエス テラーゼ活性 阻害試験	ラット	♂ 6 ♀ 6	経口	0、0.02、0.1、0.5、2.5、12.5	♂♀共 0.5		72
8.5.1	T-1.14 [GLP]	急性遅発性 神経毒性 42日間	ニワトリ	♀ 40	経口	0、8mg/kg×2回	陰性		75

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

カズサホス原体

抄録 番号	資料 No.	試験の種類 ・期間	供試動物	1群当り 供試数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または 無毒性量(mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載 頁
8.6.1	T-2.1 [GLP]	亜急性毒性 13週間	ラット	♂ 15 ♀ 15	飼料 添加	0, 0.1, 0.5, 1.0, 5.0, 800 (ppm) ♂ : 0.007, 0.033, 0.067, 0.327, 59.1 ♀ : 0.008, 0.038, 0.076, 0.389, 67.1	♂♀ 1.0 (ppm) ♂ 0.067 ♀ 0.076		77
8.6.2	T-2.2 [GLP]	亜急性毒性 13週間	イヌ	♂ 4 ♀ 4	経口	0, 0.01, 0.03, 0.09	0.09		85
8.6.3	T-2.3 [GLP]	(製造工程の異なる 原体の毒性比較) 13週間	イヌ	♂ 4 ♀ 4		0.001, 0.01, 0.1	0.001 (無影響量)		89
8.7.1	T-2.4 [GLP]	亜急性神経毒性 90日間	ラット	♂ 15 ♀ 15	経口	0, 0.1, 0.5, 300 (ppm) ♂ : 0.007, 0.031, 20.0 ♀ : 0.007, 0.037, 23.1	♂♀ 0.5 (ppm) ♂ 0.031 ♀ 0.037		91
8.8.1	T-3.1 [GLP]	慢性毒性 52週間	イヌ	♂ 4 ♀ 4	経口	0, 0.0002, 0.001, 0.005, 0.02	0.02		96
8.8.2	T-3.2 [GLP]	慢性毒性/ 発がん性 24ヶ月	ラット	♂ 60 ♀ 60	飼料 添加	0, 0.1, 0.5, 1.0, 5.0 (ppm) ♂ : 0.0044, 0.022, 0.045, 0.222 ♀ : 0.0056, 0.028, 0.055, 0.280	♂♀ 1.0 (ppm) ♂ 0.045 ♀ 0.055 発がん性なし		100
8.8.3	T-3.3 [GLP]	発がん性 22ヵ月	マウス	♂ 60 ♀ 60		0, 0.1, 0.5, 1.0, 5.0 (ppm) ♂ : 0.014, 0.072, 0.141, 0.705 ♀ : 0.020, 0.097, 0.189, 1.008	♂ 0.5 ♀ 1.0 (ppm) ♂ 0.072 ♀ 0.189 発がん性なし		110

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

カズサホス原体

抄録 番号	資料 No.	試験の種類 ・期間	供試動物	1 群当り 供試数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載 頁
8.9.1	T-4.1 [GLP]	繁殖性	ラット	♂♀25	飼料 添加	0、0.1、0.5、5(ppm)	親：0.1(ppm) 児：0.1		122
							申請者による無毒性量* 親：0.5(ppm) 児：5		
						0、0.005、0.025、0.25	親：0.005(mg/kg) 児：0.25		
							申請者による無毒性量* 親：0.025(mg/kg) 児：0.25 繁殖への影響なし		
8.9.2	T-4.2 [GLP]	催奇形性	ラット	♀ 25	経口	0、2.0、6.0、18.0	親：2 児：2		131
8.9.3	T-4.3 [GLP]		ウサギ	♀ 20	経口	0、0.1、0.3、0.9	親：0.1 児：0.9		
8.10.1	T-5.1	変異原性 (Ames Test)	細菌 (サレチ菌)	—	<i>in vitro</i>	-S-9：0、3.4、17、85、 170、340 +S-9：0、12、60、300、 600、1200 (µg/plate)	陰性		140
8.10.2	T-5.2 [GLP]		細菌 (サレチ菌)	—	<i>in vitro</i>	0、8、40、200、600、900 (µg/plate)	陰性		142
8.10.3	T-5.3 [GLP]		細菌 (大腸菌)	—	<i>in vitro</i>	-S-9：0、313、625、1250、 2500、5000 +S-9：0、20、39、78、156、 313 (µg/plate)	陰性		144
8.10.4	T-5.4 [GLP]	変異原性 (遺伝子 突然変異)	CHO/HGPRT	—	<i>in vitro</i>	-S-9：0、80、85、90、95 +S-9：0、110、120、130、 140 (µg/mL)	判定不能		146
8.10.5	T-5.5 [GLP]		CHO/HGPRT	—	<i>in vitro</i>	-S-9：0、2.5、5.0、7.5、 10、20、30、40、 50、75 +S-9：0、5、10、20、30、 40、50、75、100、 125 (µg/mL)	陰性		148
8.10.6	T-5.6	変異原性 (染色体異常)	CHO細胞	—	<i>in vitro</i>	0、6.25、12.5、25、 50、75 (µl/mL)	陰性		151

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

カズサホス原体

抄録 番号	資料 No.	試験の種類 ・期間	供試動物	1群当り 供試数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載 頁
8.10.7	T-5.7 [GLP]	変異原性 染色体異常	ラット (骨髄細胞)	♂5 ♀5	<i>in vitro</i>	♂♀共 0, 68.3	陰性		153
8.10.8	T-5.8 [GLP]	変異原性 不定期DNA合成	ラット 肝細胞	—	<i>in vitro</i>	0, 10, 20, 25, 30, 40, 45 (n1/ml)	陰性		155
8.10.9	T-5.9 [GLP]	変異原性 形質転換	BALB/3T3	—	<i>in vitro</i>	-S-9: 0, 0.01, 0.03, 0.05, 0.07 +S-9: 0, 0.06, 0.07, 0.08, 0.09 (μg/ml)	S-9 -: 陰性 S-9 +: 陽性		157
8.11.1	T-6.1	一般状態	マウス	♂♀ 5	経口	0, 6.7, 20, 60	6.7		159
		自発運動	マウス	♂ 5	経口	0, 6.7, 20, 60	20		
		睡眠時間	マウス	♂ 5	経口	0, 6.7, 20, 60	20		
		鎮痛作用	マウス	♂ 5	経口	0, 6.7, 20, 60	6.7		
		体温	ラット	♂ 5	経口	0, 3, 10, 30	30		
		懸垂試験	マウス	♂ 5	経口	0, 6.7, 20, 60	20		
		横膈筋神経筋	ラット	♂ 4	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴ Mol	10 ⁻⁵ Mol		
		瞳孔径	ラット	♂ 5	経口	0, 3, 10, 30	10		
		呼吸・循環器系	イヌ (麻酔)	♂ 3	静脈内	0, 0.1, 0.3, 1	0.1		
		回腸運動	モルモット	♂ 4	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴ Mol	10 ⁻⁵ Mol		
		炭水化合物輸送能	マウス	♂ 5	経口	0, 6.7, 20, 60	6.7		
		腎機能	ラット	♂ 5	経口	0, 3, 10, 30	30		
		血液凝固	ウサギ	♂ 3	経口	0, 6.7, 20, 60	60		
8.12.1	T-7.1 [GLP]	解毒および治療 (解毒剤: 硫酸 アトロピン, PAM 単独 併用)	ラット	♂ 10 ♀ 10	経口	♂: 66, 115 ♀: 38, 100	硫酸アトロピン単独, 硫酸ア トロピン+2-PAMで症状軽減		164
8.12.2	T-7.2	解毒および治療 (解毒剤: 硫酸 アトロピン, PAM 単独 併用)	ラット	♂ 5 ♀ 5	経口	カズサホス ♂: 155, ♀118 解毒剤: (単回、繰り返し)	解毒治療効果確認でき ず、硫酸アトロピン単独、硫酸 アトロピン+2-PAMで症状軽 減		166
8.12.3	T-7.3	解毒および治療 (解毒剤: 硫酸 アトロピン, PAM 併用)	ラット	♀ 5	経口	カズサホス: 38, 48, 62, 79, 100 解毒剤: (繰り返し)	硫酸アトロピン+2-PAMの間 欠投与で治療効果あり		168
8.13.1	T-8.1 [GLP]	代謝物毒性 (代謝物記号G) 急性毒性	マウス	♂ 5 ♀ 5	経口	0, 2000, 2200, 2420, 2662, 2928	♂ 2584 ♀ 2537		170
8.13.2	T-8.2 [GLP]	代謝物毒性 (代謝物記号G) 変異原性 (Ames Test)	細菌 (サネ初菌・ 大腸菌)	—	<i>in vitro</i>	0, 312.5, 625, 1250, 2500, 5000 (μg/plate)	陰性		171

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

・マイクロカプセル原液

抄録 番号	資料 No.	試験の種類 ・期間	供試動物	1群当り 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載 頁
8.14.1	T-9.1 [GLP]	急性毒性 (マイクロカプセル原液)	ラット	♂ 5 ♀ 5	経口	♂ 2000 ♀ 1000、1500、2000	♂ >2000 ♀ 1097		174
8.14.2	T-9.2 [GLP]	急性毒性 (マイクロカプセル原液)	ラット	♂ 5 ♀ 5	経皮	♂ 4000、5000、7000 ♀ 3000、4000、5000、7000	♂ 6008 ♀ >5000		175
8.14.3	T-9.3 [GLP]	急性毒性 (マイクロカプセル原液)	ラット	♂ 5 ♀ 5	吸入 (エアゾール)	3.87 (mg/l)	>3.87mg/l		176
8.14.4	T-9.4 [GLP]	皮膚刺激性 (マイクロカプセル原液)	ウサギ	♂ 3 ♀ 3	塗布	0.5ml	刺激性なし		178
8.14.5	T-9.5 [GLP]	眼刺激性 (マイクロカプセル原液)	ウサギ	♂ 3 ♀ 3	点眼	0.1ml	軽度刺激性		179
8.14.6	T-9.6 [GLP]	皮膚感作性 (マイクロカプセル原液)	モット	♂ 10	[Buehler法] 塗布	0.5ml	陰性		180

・3%マイクロカプセル製剤

抄録 番号	資料 No.	試験の種類 ・期間	供試動物	1群当り 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載 頁
8.15.1	TF-1.1 [GLP]	急性毒性 (3%マイクロカプセル剤)	ラット	♂ 5 ♀ 5	経口	0、5000	♂♀ >5000		181
8.15.2	TF-1.2 [GLP]		マウス	♂ 5 ♀ 5					
8.15.3	TF-1.3 [GLP]	急性毒性 (3%マイクロカプセル剤)	ラット	♂ 5 ♀ 5	経皮	2000	♂♀ >2000		183
8.15.4	TF-1.4 [GLP]	眼刺激性 (3%マイクロカプセル剤)	ウサギ	♂ 9	点眼	0.1g/眼	軽度刺激性		184
8.15.5	TF-1.5 [GLP]	皮膚感作性 (3%マイクロカプセル剤)	モット	♀ 20	[Buehler法] 塗布	50%検体トリブオキシメチル液0.2ml	陰性		185
8.15.6	TF-1.6 [GLP]	皮膚刺激性 (3%マイクロカプセル剤)	ウサギ	♂ 6	塗布	0.5g	刺激性なし		187
8.16.1	TF-2.1	マイクロカプセル剤 (ラグビー-MC粒剤) 処理時の作業者の曝露とハウス内気中濃度について							189

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

*申請者注)本試験では F2b 出産児に死産数の増加が認められたこと、F1 雌親動物の血漿コリンエステラーゼ(ChE)活性に抑制が認められたことより、最低毒性影響発現量(LOEL)は 0.5ppm (0.025mg/kg/day) と判断した。

しかしながら、死産数の増加は、F2b 出産児のみであり、その他の F1a、F1b および F2a 出産児では増加が認められなかった。また、F2b における 0.5 および 5ppm 群の死産発生率に有意差が認められたが、これは対照群の死産発生率が本試験における 4 回の出産中で最も低いことが原因になったと考えられた。F1 雌親動物の血漿 ChE 活性抑制については、統計学的に有意差は認められず、血漿 ChE 活性抑制は毒性学的に有害作用とは考えられない(食品中の残留農薬の毒性学的評価の原理; Environmental Health Criteria 104, WHO, 1990)。したがって、本試験における無毒性量は親動物では雌雄いずれも 0.5ppm (0.025mg/kg/day)、児動物では 5ppm (0.25mg/kg/day) と考えられた。

* 本試験は FMC Toxicology Laboratory 及び他の試験機関と共同で実施した。なお、共同研究者の詳細は毒性試験成績一覧表の末尾に付属資料として掲載した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

8.1 急性毒性

8.1.1 ラットにおける急性経口毒性試験（資料No.T-1.1）

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：

検体の純度：

試験動物： Sprague-Dawley系若齢成熟ラット、体重：雄 214～265g 雌 201～234g
1群雄または雌各 10匹

試験期間： 14日間観察（1984年2月14日～3月8日）

方法： 検体をコーンオイルに溶解して10%（w/v）の溶液とし、ゾンデを用いて強制経口投与した。投与前に一夜絶食した。

試験項目： 中毒症状および生死を投与日には頻繁に、その後は毎日2回観察した。体重を投与日、投与後7日および投与後14日に測定した。死亡動物および観察終了時の生存動物について肉眼的病理検査を行った。LD₅₀値をLogit Linear Regression Programを用いて算出した。

結果：

投与方法	経口
投与量（mg/kg）	雄 30, 40, 50, 75 雌 20, 25, 30, 40, 45, 50
LD ₅₀ 値（mg/kg） （95%信頼限界）	雄 48（40～55） 雌 30（27～34）
死亡開始および終了時間	雌雄 2時間、3日
症状発現および消失時間	雌雄 30分、4日
死亡例の認められなかった 最高投与量（mg/kg）	雄 30 雌 20

中毒症状としては、全群雌雄で下腹部の汚れ、流涙、自発運動の減少、流涎が認められた。40mg/kg以上の雄および25mg/kg以上の雌で振戦、50mg/kg以上の雄および30mg/kg以上の雌で筋力低下、血尿、血涙、着色鼻汁または過敏反応等が認められた。これらの症状は投与後2時間から投与後3日に最も多く発現し、全ての症状が投与後4日に消失した。

肉眼的病理検査において、死亡動物で胃壁の出血、並びに胃および腸管内の血液貯留が認められた。生存動物では肉眼的異常は認められなかった。生存動物では、観察終了時に体重増加が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

8.1.2 ラットにおける急性経口毒性試験（資料No.T-1.2）

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：

検体の純度：

試験動物： Sprague-Dawley系若齢成熟ラット、体重：雄 238～300g 雌 200～278g
1群雄または雌各 10匹

試験期間： 14日間観察（1985年9月17日～12月3日）

方法： 検体をコーンオイルに溶解して1% (w/v) の溶液とし、ゾンデを用いて強制経口投与した。投与前に一夜絶食した。

試験項目： 中毒症状および生死を投与日には頻繁に、その後は毎日2回観察した。体重を投与日、投与後7日および投与後14日に測定した。死亡動物および観察終了時の生存動物について肉眼的病理検査を行った。LD₅₀ 値を Logit Linear Regression Program を用いて算出した。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雄 40、80、120、150、200 雌 20、30、40、60
LD ₅₀ 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 131 (85～178) 雌 39 (22～56)
死亡開始および終了時間	雌雄 6時間、4日
症状発現および消失時間	雌雄 1時間、5日
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 <40 雌 20

中毒症状として、全群雌雄で下腹部の汚れ、自発運動の減少、下痢、流涙が認められ、30 および 40mg/kg 群雌で振戦、横臥または着色鼻汁が、120mg/kg 以上の雄で血涙、流涎、横臥等が認められた。これらの症状は投与後1時間から投与後5日に最も多く観察された。大部分の症状が投与後5日に消失したが、40mg/kg 群以上の雌雄では、全観察期間を通じて脱毛が一部の動物にみられた。

肉眼的病理検査において、80mg/kg 以上の雄の死亡動物で胃の点状出血、胃および腸管内の血液貯留が認められた。その他の死亡動物および生存動物では肉眼的異常は認められなかった。

生存動物では、観察終了時に体重増加が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

8.1.3 ラットにおける急性経口毒性試験（資料No.T-1.3）

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：

検体の純度：

試験動物： Sprague-Dawley系若齢成熟ラット、体重：雄 212～277g 雌 208～287g
1群雄または雌各 10匹

試験期間： 14日間観察（1986年10月2日～10月28日）

方法： 検体をコーンオイルに溶解して1% (w/v) の溶液とし、ゾンデを用いて経口投与した。投与前に一夜絶食した。

試験項目： 中毒症状および生死を投与日には頻繁に、その後は毎日2回観察した。体重を投与日、投与後7日および投与後14日に測定した。死亡動物および観察終了時の生存動物について肉眼的病理検査を行った。
LD50値をLogit Linear Regression Programを用いて算出した。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雄 50、70、100 雌 30、35、40、50
LD ₅₀ 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 80 (54～105) 雌 42 (34～51)
死亡開始および終了時間	雌雄 1日、 3日
症状発現および消失時間	雌雄 1時間、 6日
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 <50 雌 30

中毒症状としては、全群雌雄で下腹部の汚れ、歩行異常、自発運動の減少、下痢および流涙が観察された。70mg/kg群雄および全群雌で脱毛、全群雄および40mg/kg群雌で血涙、着色鼻汁が認められた。これらの症状は投与後1時間から投与後2日に最も多く観察され、大部分の症状が投与後6日に消失したが、一部の動物では下腹部の汚れまたは脱毛が観察期間を通じて認められた。

肉眼的病理検査において、死亡動物で胃の点状出血、並びに胃および腸管内の血液貯留が認められた。生存動物では肉眼的異常は認められなかった。生存動物では、観察終了時に体重増加が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

8.1.4 マウスにおける急性経口毒性試験（資料No.T-1.4）

試験機関：

報告書作成年：

検体の純度：

試験動物： Swiss Webster系若齢成熟マウス、体重：雄 22.1～28.6g 雌 20.7～25.5g
1群雄または雌各 10匹

試験期間： 14日間観察（1983年4月15日～5月6日）

方法： 検体をコーンオイルに溶解して1% (w/v) の溶液とし、ゾンデを用いて経口投与した。投与前に4時間絶食した。

試験項目： 中毒症状および生死を投与日には頻繁に、その後は毎日2回観察した。体重を投与日、投与後7日および投与後14日に測定した。死亡動物および観察終了時の生存動物について肉眼的病理検査を行った。LD₅₀ 値を Logit Linear Regression Program を用いて算出した。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雄 60、65、67、70、80、90 雌 60、65、70、80、85、90
LD ₅₀ 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 68 (63～74) 雌 82 (73～92)
死亡開始および終了時間	雌雄 1時間、 3日
症状発現および消失時間	雌雄 30分、 5日
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 <60 雌 60

中毒症状としては、全群雌雄で下腹部の汚れ、下痢、自発運動の減少、振戦が認められ、90mg/kg 以外の雄ならびに 60mg/kg、70mg/kg、80mg/kg および 90mg/kg 群雌で筋力低下または流涙がみられた。生存動物ではこれらの症状の大部分が投与後48時間以内に消失した。

肉眼的病理検査において、死亡動物で腸管内の血液貯留が認められた。生存動物では肉眼的異常は認められなかった。

生存動物では、観察終了時に体重増加が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

8.1.5 マウスにおける急性経口毒性試験 (資料No.T-1.5)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年:

検体の純度:

試験動物: ICR系マウス、開始時5~6週齢、体重:雄29.7~35.7g 雌21.8~26.1g
1群雌雄各5匹

試験期間: 14日間観察(1999年3月4日~3月18日)

方法: 検体をコーンオイルに溶解し、10ml/kgの容量でゾンデを用いて経口投与した。投与前に3時間絶食した。溶媒対照群にはコーンオイルのみを同様に投与した。

試験項目: 中毒症状および生死を投与日には頻繁に、その後は毎日2回観察した。体重を投与日、投与後1日、2日、3日、7日および14日に測定した。死亡動物および観察終了時の生存動物について肉眼的病理検査を行った。LD₅₀値をプロビット法で算出した。

結果:

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄 0, 40, 50, 63, 79, 100
LD ₅₀ 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 74 (63~87) 雌 67 (56~83)
死亡開始および終了時間	雄 30分、1時間 雌 30分、1日
症状発現および消失時間	雌雄 5分、2日
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 50 雌 40

中毒症状としては、50mg/kg以上の投与群雌雄で投与後5分に歩行異常、投与後15分に自発運動の減少および不規則呼吸がみられ、これらの症状は投与後1~3時間に消失した。63mg/kg以上の投与群雌雄で投与後30分~1時間に間代性痙攣、流涎、流涙等がみられ、その後、死亡が発現した。なお、投与後1時間に40~79mg/kg群雌雄で下痢および肛門周囲の汚れがみられ、投与後1日まで持続した。溶媒対照群でも下痢および肛門周囲の汚れがみられたが、検体投与群の方が発現頻度および持続時間が長いことから、検体投与の影響と考えられた。

50mg/kg群雄および63mg/kg群雌雄で投与後1日に軽度な体重低下、投与後2日に軽度な体重増加抑制が認められた。79mg/kg群雌雄で投与後1日に体重低下、投与後2~3日に体重増加抑制が認められた。

肉眼的病理検査では死亡例全例で小腸の拡張、50mg/kg群雌1例で胃に暗赤色斑が認められた。生存例では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エフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

8.1.6 ウサギにおける急性経皮毒性試験（資料No.T-1.6）

試験機関：

報告書作成年：

検体の純度：

試験動物： New Zealand 白色ウサギ、体重：雄 2.13～3.02kg 雌 2.08～3.01kg
若齢成熟、1群雌雄各 5 匹

試験期間： 14 日間観察（1983 年 4 月 29 日～7 月 8 日）

方法： 検体を 10%コーンオイル溶液とし、ガーゼパット（4×4 インチ）を用いて刈毛した背部皮膚に 24 時間貼付した。その後、ガーゼパットを除去し、貼付部位を洗浄した。試験期間中、ウサギの首にプラスチック製のカラーを装着した。

試験項目： 中毒症状および生死を投与日には頻繁に、その後は毎日 2 回観察した。体重を投与日、投与後 7 日および投与後 14 日に測定した。死亡動物および観察終了時の生存動物について肉眼的病理検査を行った。LD₅₀ 値を Logit Linear Regression Program を用いて算出した。

結果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	雄 20、22、24、25、27、30 雌 15、20、25、30、33、35
LD ₅₀ 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 24 (23～26) 雌 42 (3～80)
死亡開始および終了時間	雄 1 日、 8 日 雌 1 日、 7 日
症状発現および消失時間	雌雄 4 時間、 消失せず
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 22 雌 15

中毒症状としては、全群雌雄で筋力低下、雌の全群および 25 および 27mg/kg 群雄で振戦が認められた。20～25mg/kg 群雄および 15～30mg/kg 群雌で鼻汁、25mg/kg 以上の雄および 20mg/kg 以上の雌で流涎が認められた。20 および 22mg/kg 群雄ならびに 15～30mg/kg 群雌で失調性歩行が認められた。これらの症状の多くは投与後約 24 時間に発現し、鼻汁を除く所見の大部分は投与後 3～5 日に消失した。投与後 6～10 日に 20～33mg/kg 群雌および 20～25mg/kg 群雄で自発運動の減少、削瘦または流涎が各群 1～2 例に認められ、観察終了時にも消失しなかった。

肉眼的病理検査において、25mg/kg 群雌雄各 1 例の死亡動物で胃内の出血が認められた。その他の動物では肉眼的異常は認められなかった。大部分の動物で、観察期間中に体重低下が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

8.1.7 ウサギにおける急性経皮毒性試験（資料No.T-1.7）

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：

検体の純度：

試験動物： New Zealand 白色ウサギ、体重：雄 2.11～2.67kg 雌 2.16～2.78kg
若齢成熟、1群雌雄各5匹

試験期間： 14日間観察（1986年10月2日～10月30日）

方法： 検体を、ガーゼパット（4×4インチ）を用いて刈毛した背部皮膚に24時間貼付した。その後、ガーゼパットを除去し、貼付部位を洗浄した。試験期間中、ウサギの首にプラスチック製のカラーを装着した。

試験項目： 中毒症状および生死を投与日には頻繁に、その後は毎日2回観察した。体重を投与日、投与後7日および投与後14日に測定した。死亡動物および観察終了時の生存動物について肉眼的病理検査を行った。LD₅₀値を Logit Linear Regression Program を用いて算出した。

結果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	雄 10、15、20 雌 5、10、15
LD ₅₀ 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 12 (7～17) 雌 11 (5～16)
死亡開始および終了時間	雄 1日、12日 雌 1日、1日
症状発現および消失時間	雄 4時間、消失せず 雌 6時間、11日
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 <10 雌 5

中毒症状としては、全群雄および15mg/kg群雌で筋力低下、チアノーゼ、呼吸困難、開口障害または流涎が主として投与後1～2日に認められた。同時期に10mg/kg群雌でも筋力低下、チアノーゼ、呼吸困難がみられた。それ以外に15および10mg/kg群雄ならびに15mg/kg群雌で脱水、自発運動の減少または発育不全が認められ、雄ではこれらの症状は観察終了時にも消失しなかった。

肉眼的病理検査において、死亡動物の1例で胃内に血液貯留が認められた。それ以外の動物では肉眼的異常は認められなかった。

大部分の動物で、観察期間中に体重低下が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

8.1.8 ラットにおける急性吸入毒性試験（資料No.T-1.8）

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：

検体の純度：

試験動物： Sprague-Dawley系若齢成熟ラット、体重：雄 222g～308g 雌 201g～264g
1群雌雄各5匹

試験期間： 14日間観察（1984年6月11日～6月24日）

方法： 検体をエアゾール発生装置で霧化、暴露チャンバーに導入して、試験動物に4時間全身暴露した。暴露濃度は空気の供給量によって調整した。

実測濃度： 暴露チャンバーに設置されたグラスファイバー製フィルターに暴露開始後1および3時間に暴露空気を採取し、このフィルターに付着した検体量をガスクロマトグラフィーにより分析し、暴露濃度を求めた。

粒子径分布： Delronカスケード・インパクト（Model No. DCI-6）を使用して、動物の鼻部付近の空気を採取し、粒子径分布および質量中位径を求めた。

暴露条件： チャンバー容積 500リットル
チャンバー内温度 23.8～27.0℃
暴露濃度および粒子径分布は次の通りであった。

試験群	設定濃度 (mg/l)	実測濃度 (mg/l)	粒子径分布 (%)					質量中位径 (μm)
			<0.5 μm	<1.0 μm	<2.0 μm	<4.0 μm	<8.0 μm	
1	0.9	0.404	5.9	13.5	43.3	88.4	99.7	1.5833
2	0.3	0.136	15.1	28.4	49.7	92.2	100.0	1.2619
3	0.2	0.074	5.6	11.9	28.2	85.5	100.0	1.5740
4	0.1	0.043	—	—	—	—	—	—
5	0.1	0.031	28.4	38.1	51.3	82.6	93.1	1.3127
6	0.1	0.033	20.6	31.4	47.6	84.3	100.0	1.2245

—：統計解析に必要なデータが得られなかった。

試験項目： 中毒症状および生死を暴露中および暴露後14日間観察した。体重を暴露直前、暴露後7日および暴露後14日に測定した。死亡動物および観察終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。LD₅₀値をLitchfield-Wilcoxon法で算出した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

結 果：

試験群	設定濃度 (mg/l)	実測濃度 (mg/l)	死亡数/ 供試数		LC ₅₀ 値 (mg/l) (95%信頼限界)	
			雄	雌	雄	雌
1	0.9	0.404	5/5	5/5	0.040 (0.020~0.080)	0.026 (0.014~0.049)
2	0.3	0.136	5/5	5/5		
3	0.2	0.074	3/5	4/5		
4	0.1	0.043	2/5	5/5		
5	0.1	0.031	2/5	3/5		
6	0.1	0.033	3/5	2/5		

中毒症状としては、暴露開始直後～暴露中に全群雌雄で不規則呼吸、流涙が認められ、観察期間中に全群雌雄で鼻部痂皮形成、衰弱、0.043～0.404mg/l 群雌雄で振戦、0.033～0.136mg/l 群雌雄で被毛着色、0.033～0.074mg/l 群雌雄で嗜眠等が観察された。

肉眼的病理検査では0.031～0.136mg/l 群雌雄の死亡例で肺に赤色斑および胃粘膜に黒色化、0.043～0.136mg/l 群雌雄の死亡例で肝臓にうっ血、0.033および0.404mg/l 群雌雄の死亡例で腺胃部に黒色点が認められた。また0.031mg/l 群雌 1例および0.136mg/l 群雄 2例の死亡例で腎臓に褐色斑、0.031mg/l 群雄 1例および0.074mg/l 群雌 1例で腸管内容物黒色化が認められた。生存動物では肉眼的異常が認められなかった。

体重は、各群の死亡動物で体重低下が認められたが、生存動物は試験終了時に増加が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

8.2 皮膚および眼に対する刺激性

8.2.1 ウサギにおける皮膚一次刺激性試験（資料No.T-1.9）

試験機関：

[G L P 対応]

報告書作成年：

検体の純度：

試験動物： New Zealand 白色ウサギ、各群雌雄各 3 匹

体重：雄 2.12kg～2.87kg、雌 2.31～3.05kg、若齢成熟

試験期間： 72 時間観察（1984 年 5 月 21 日～6 月 15 日）

方法： 予め刈毛した背部皮膚に 1 匹当たり左右 2 ヶ所の適用部位を設け、検体原液を塗布したガーゼパッチ（1×1 インチ）を閉塞貼付した。検体の経皮毒性を考慮して 1 ヶ所当りの検体塗布量は、6 例には 0.015ml、他の 6 例には 0.007ml とした。4 時間後にガーゼパッチを除去し、適用部位を水を含ませたガーゼで拭った。試験期間中、ウサギの首にプラスチック製カラーを装着した。

試験項目： パッチ除去後約 30 分、24 時間、48 時間および 72 時間に皮膚の刺激性変化を観察し、Draize の方法に従って採点した。

結果： 観察した刺激性変化の採点結果を以下に示す：

検体適用量	刺激性変化	最高 評点	適用後時間			
			30 分	24 時間	48 時間	72 時間
0.015ml	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
	合計評点	8	0	0	0	0
0.007ml	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
	合計評点	8	0	0	0	0

いずれの群でも全ての観察時点で刺激性反応が認められなかった。1 部位当り 0.015ml を適用した群では 6 例中 4 例が適用後 24 時間に死亡した。死亡動物の肉眼的病理検査では異常は認められなかった。1 部位当り 0.007ml を適用した群では一般状態の異常が認められなかった。

以上の結果より、本剤はウサギの皮膚に対して刺激性がないと思われる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

8.2.2 ウサギにおける眼一次刺激性試験（資料No.T-1.10）

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：

検体の純度：

試験動物： New Zealand 白色ウサギ、各群雄 9 匹、体重 2.05～2.67kg、若齢成熟

試験期間： 72 時間観察（1984 年 2 月 8 日～2 月 18 日）

方法： 検体原液 0.1ml または 0.01ml を各群の右眼に適用し、左眼を対照とした。適用後 20～30 秒に各群 3 例の眼を水道水で洗浄し、各群 6 例は洗浄しなかった。

試験項目： 適用後 1 時間、24 時間、48 時間および 72 時間に角膜、虹彩および結膜の刺激性変化を観察し、Draize の方法に従って採点した。また、適用後 24 時間の観察では、フルオレセインナトリウムを用いて角膜損傷の有無を調べた。

結果：

投与量	試験群	刺激性変化		最高 評点	適用後時間			
					1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
0.1ml	非洗眼群 (6 匹平均)	角膜 混濁	程 度	4	0	—**	—	—
			範 囲	4	0	—	—	—
		虹 彩		2	0.5	—	—	—
		結膜	発 赤	3	0	—	—	—
			結膜浮腫	4	0	—	—	—
			分 泌 物	3	2.7	—	—	—
		合 計		110*	3.2	—	—	—
	洗 眼 群 (3 匹平均)	角膜 混濁	程 度	4	0	—**	—	—
			範 囲	4	0	—	—	—
		虹 彩		2	0	—	—	—
		結膜	発 赤	3	0	—	—	—
			結膜浮腫	4	0	—	—	—
			分 泌 物	3	1.3	—	—	—
		合 計		110	1.3	—	—	—

* Draize の方法による計算値。

** 全例が適用日に死亡。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

投与量	試験群	刺激性変化		最高 評点	適用後時間			
					1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
0.01ml	非洗眼群 (6 匹平均)	角膜 混濁	程 度	4	0	0	0	0
			範 囲	4	0	0	0	0
		虹 彩		2	0	0	0	0
		結膜	発 赤	3	0.5	0.2	0	0
			結膜浮腫	4	0	0	0	0
			分 泌 物	3	0.3	0	0	0
		合 計		110*	0.8	0.2	0	0
	洗 眼 群 (3 匹平均)	角膜 混濁	程 度	4	0	0	0	0
			範 囲	4	0	0	0	0
		虹 彩		2	0	0	0	0
		結膜	発 赤	3	0	0	0	0
			結膜浮腫	4	0	0	0	0
			分 泌 物	3	0	0	0	0
		合 計		110	0	0	0	0

* Draize の方法による計算値

0.1ml 適用群では、適用後 1 時間に全例で分泌物（評点 1～3）、3 例で縮腫が認められた。同群の全例が適用後 2 時間以内に死亡した。死亡動物の肉眼的病理検査では異常が認められなかった。

0.01ml 適用群では、非洗眼群で適用後 1 時間に 3 例で結膜発赤（評点 1）、2 例で分泌物（評点 1）が認められ、適用後 24 時間にも 1 例で結膜発赤（評点 1）がみられたが、48 時間後には消失した。洗眼群では刺激性変化が認められなかった。なお、一般状態に異常はみられなかった。

以上の結果より、本剤はウサギの眼に対して極く軽度の刺激性が認められたが、適用直後に洗眼することにより刺激性変化の発現を軽減できるものと思われる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

8.3 皮膚感作性

8.3.1 モルモットにおける皮膚感作性試験 (Buehler 法) (資料No.T-1.11)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年:

検体の純度:

試験動物: Hartley系若齢成熟モルモット、1群雄20匹 (対照群は雄10匹)
体重; 309~378g

試験期間: 7日間隔で3回感作処理後2週に誘発処理し、48時間観察
(1984年8月12日~9月14日)

方法: (Buehler法)

投与量の設定根拠; 「ウサギにおける皮膚一次刺激性試験」 [資料No.15] において、検体 0.03ml (0.015ml×2カ所) または 0.014ml (0.007ml×2カ所) を適用した際、皮膚の刺激性反応はみられなかったが、0.03ml を適用した6例中4例が適用後24時間に死亡したため、本試験では動物に毒性徴候が生じないと考えられる0.01mlを設定した。

感作: 検体 0.01ml をヒルトップチャンバー (Hill Top Chamber™) に適用し、動物の刈毛した左肩甲上部に6時間、閉塞貼付した。この処理を7日間隔で合計3回実施した。非感作群は未処理とした。
陽性対照群には、0.15% DNCBメタノール液 0.4ml を同様に処理した。

誘発: 最終感作の14日後、刈毛した右肩甲上部に、検体 0.01ml を感作時と同様の方法で6時間処理した。
陽性対照群には、0.15% DNCBメタノール液 0.4ml を処理した。

試験項目: 誘発および再誘発後24時間および48時間に、Draizeの方法に従って処理部位の観察を行った。

結果: 結果を以下に示す:

試験薬物		動物数	感作		誘発		誘発後の皮膚反応陽性数	
			処理濃度 (%)	処理量 (ml)	処理濃度 (%)	処理量 (ml)	24時間	48時間
検体	試験部位	20(1)	100	0.01	100(100)	0.01	1(0)	1(0)
	対照部位	10	-	0	100	0.01	0	0
DNCB	試験部位	10	0.15	0.4	0.15	0.4	10	10

() : 再誘発処理

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

検体感作群において、誘発後に 1 例で紅斑が認められたため、誘発後 48 時間の観察後に 1 回目と同様の方法で再誘発を行った。再誘発後には皮膚反応が認められなかった。

陽性対照群では、全例で紅斑（評点 2～3）が認められた。

以上の結果から、本試験条件下で本剤はモルモットに対し皮膚感作性がないと思われる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

8.3.2 モルモットにおける皮膚感作性試験 (Maximization 法) (資料No.T-1.12)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年:

検体の純度:

試験動物: Hartley系モルモット、開始時5週齢、1群雌20匹(対照群は各群雌10匹)
体重; 310~356g

試験期間: 7日間隔で3回感作処理後2週に誘発処理し、48時間観察
(1998年11月6日~12月3日)

方法: (Maximization 法)

投与量の設定根拠; 検体をコーンオイルに溶解して0.31、0.63、1.25、2.5、5.0および10.0v/v%の濃度とし、1濃度当り1匹に0.1ml皮内投与した際、2.5%以上の濃度で流涎、体温低下、活動性低下、振戦等の毒性症状が認められ、10%で死亡がみられたが、適用部位の皮膚に刺激性反応は認められなかった。同じ濃度で別の6匹に24時間、0.1ml経皮適用を行った際には10.0%で活動性低下がみられたが、その他の毒性症状は認められず、適用部位の皮膚に刺激性反応は認められなかった。以上の結果に基づき、本試験の皮内投与には全身性の毒性徴候が発現しない最大耐量と考えられる0.5%を設定した。また、経皮投与には適用部位に刺激性反応がみられず、一般状態に異常を生じないと考えられる5.0%を設定した。

感作(皮内投与); 動物の刈毛した頸背部に、以下の溶液各0.05mlを左右2カ所ずつ、計6カ所に皮内投与した:

検体投与群 フロイントの完全アジュバント (FCA)

0.5%検体/コーンオイル溶液

1.0%検体/コーンオイル溶液とFCAの等量混合液

陽性対照群 FCA

0.1% DNCB/80%エタノール混合液

0.2% DNCB/80%エタノール溶液とFCAの等量混合液

感作(経皮投与); 皮内投与の7日後、刈毛した感作部位に5.0%検体/コーンオイル溶液0.2mlを塗布したリント布(2×4cm)を48時間、閉塞貼付した。陽性対照群には1.0% DNCB/80%エタノール溶液を同様に処理した。

誘発(経皮投与); 最終感作の14日後、刈毛した右側腹部に、5.0%検体/コーンオイル溶液0.2mlを塗布したリント布(2×2cm)を24時間閉塞貼付した。陽性対照群には0.1% DNCB/アセトン溶液を処理した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

試験項目：誘発後 24 および 48 時間に誘発処理部位の観察を行い、Magnusson and Kligman の方法に従って皮膚反応を評定し、感作陽性率を算出した。

結果：結果を以下に示す：

試験薬物	動物数	感作処理濃度 (%)		誘発処理濃度 (%)	皮膚反応陽性動物数										皮膚感作率 (%)	
		1回目	2回目		24 時間					48 時間						
					皮膚反応評点				計	皮膚反応評点				計		
0	1	2	3	0	1	2	3									
検体	試験部位	20	0.5	5.0	5.0	7	6	2	5	13/20 (7/20)	9	3	4	4	11/20 (8/20)	40
	対照部位	10	0	0	5.0	7	3	0	0	3/10 (0/10)	7	3	0	0	3/10 (0/10)	
DNCB	試験部位	10	0.1	1.0	0.1	0	0	0	10	10/10	0	0	0	10	10/10	100
	対照部位	10	0	0	0.1	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	

*括弧内に軽度の紅斑（評点 1）を除いた動物数を示す

検体投与群ではパッチ除去後 24 時間に軽度の紅斑（評点 1）が 6 例、中等度の紅斑（評点 2）が 2 例、浮腫を伴う強度の紅斑（評点 3）が 5 例にみられた。パッチ除去後 48 時間には軽度の紅斑（評点 1）が 3 例、中等度の紅斑（評点 2）が 4 例、浮腫を伴う強度の紅斑（評点 3）が 4 例にみられた。検体非感作群においてパッチ除去後 24 および 48 時間に各 3 例で軽度の紅斑（評点 1）がみられたことから、評点 1 の皮膚反応は一次刺激性によるものと考えられたので、評点 2 以上を陽性反応とみなした。従って、検体投与群の皮膚感作率は 40%であった。

陽性対照群ではパッチ除去後 24 および 48 時間に浮腫を伴う強度の紅斑（評点 3）が全例で認められ、皮膚感作率は 100%であった。

以上の結果より、本剤は本試験条件下でモルモットに対して中等度の皮膚感作性があると考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

8.4 急性神経毒性

8.4.1 ラットにおける急性神経毒性試験(資料No.T-1.13)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：

検体純度：

供試動物 CD(SD)系ラット、1群雌雄 20匹、投与時 8週齢

試験期間 1回投与後 14日間観察

投与方法 コーン油を媒体として用い、15時間絶食後に 0、0.02、25 及び 40 mg/kg の用量(それぞれ 4.0、0.02、2.5、4.0mL/Kg の容量) で単回経口投与を実施し、以下のとおり観察を実施した。

群	用量 (mg/kg)	投与容量 (mL/kg)	第1段階 (標準的神経毒性試験)		第2段階 (コリンエステラーゼ活性の評価)			
			動物/群		動物/群 (試験 0日屠殺)		動物/群 (試験 14日屠殺)	
			雄	雌	雄	雌	雄	雌
1	0	4.0	10	10	5	5	5	5
2	0.02	0.02	10	10	5	5	5	5
3	25	2.5	10	10	5	5	5	5
4	40	4.0	10	10	5	5	5	5

用量設定根拠；同研究所でSD系ラットを各群雌雄2匹ずつを用い、検体20、25、30、35、50、75及び100 mg/kgの単回経口投与で生死、症状及び影響がピークとなる時間を観察した。その結果、50、75及び100mg/kgで雄は0/2、0/2及び1/2、また雌で2/2、1/2及び2/2が死亡した。認められた症状は有機リン剤特有のもので、投与8時間後が影響のピーク時間であった。

また、1群雌雄各5匹を用い、0、0.020、0.10、1.0、5.0及び10.0mg/kgの用量で単回経口投与し、投与8時間後に採血して血漿及び赤血球コリンエステラーゼを測定した。その結果、雌雄とも全投与群で対照群と比較して血漿コリンエステラーゼに統計学的有意差が認められた。一方、赤血球コリンエステラーゼは全投与群で対照群との間に統計学的に有意な変化は認められなかった。

従って、本試験の投与量を0、0.02、25及び40 mg/kgとした。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

観察・検査項目および結果：死亡率；生死を毎日観察した。

試験終了時の死亡率を下表に示す。

投与量(mg/kg)		0	0.020	25	40
死亡率 (%)	雄	0	0	0	0
	雌	0	0	0	20*

*：40 mg/kg 群の雌 2 匹が投与 3 日後までに死後発見された。

一般状態；一般状態を毎日観察した。25 及び 40mg/kg 群の動物で、投与に関連した臨床症状が認められた。この症状として、下痢、腹部性器の汚染、口の分泌物、自発運動量の低下、糞の減少、流涙、血尿、振せん及び消沈が認められた。0.02mg/kg 群では、投与に関連した臨床症状は認められなかった。いずれの場合でも、投与に関連した臨床症状は試験 5 日までに回復した。

体重変化；無作為化当日、試験前期間中の機能観察バッテリー及び自発運動量試験実施時、試験期間中週 1 回並びに剖検前に、体重を記録した。試験期間中、週あたり体重及び総体重増加に有意差は認められなかった。

詳細な状態の観察；投与開始前、投与当日、7 日後および 14 日後に全ての生存動物について、以下の項目の観察を盲検法にて行った。

・機能観察バッテリー(FOB)：

- ・取扱いの容易さ、全般的外観、眼瞼閉鎖、立毛
- ・眼の分泌物の色調、脱毛、瞳孔の状態、歩行障害
- ・眼球突出、覚醒/警戒、流涎(程度)、正向反射
- ・瞳孔機能、聴覚反応、血涙
- ・流涎(色調)、流涙、被毛の外観
- ・糞の容積、後肢握力、前肢握力
- ・着地開脚幅、尿プール、テールフリック潜時
- ・ホームケージ内での行動、ホームケージ内での歩行の詳細
- ・オープンフィールド観察台での行動、オープンフィールド観察台での歩行の詳細

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を下表に示す。

性別	雄									
	投与当日 (試験 0 日)			投与 7 日後			投与 14 日後			
検査日	群(mg/kg)	0.02	25	40	0.02	25	40	0.02	25	40
被毛汚染 ¹⁾		0	2	5**	0	0	0	0	0	0
運動量低下 ¹⁾		0	0	4*	0	0	0	0	0	0
テールフリック潜時(%) ²⁾		85	94	102	87	68*	72*	109	113	118
性別	雌									
	投与当日 (試験 0 日)			投与 7 日後			投与 14 日後			
検査日	群(mg/kg)	0.02	25	40	0.02	25	40	0.02	25	40
取扱い時無抵抗 ¹⁾		0	0	6**	0	0	0	0	0	0
流涙 ¹⁾		0	0	8**	0	0	0	0	0	0
流涎 ¹⁾		0	0	3*	0	0	0	0	0	0
尿プール(%) ²⁾		400	200	800*	100	100	380	0	150	190
運動量低下 ¹⁾		0	0	7	0	0	0	0	0	0
後肢握力低下 ²⁾		100	93	75	90	94	98	81	78	73**
テールフリック潜時(%) ²⁾		82	101	168**	96	110	121	89	102	86

数値は、変化を示した動物数又は対照群に対するパーセントを示す。

1) カテゴリーモデリング、2) ANOVA 及び傾向検定：* : p<0.05、** : p<0.01

投与当日の試験 0 日に、40 mg/kg 群の雄で体液による汚染及びオープンフィールド観察台における自発運動量の低下が認められた。40 mg/kg 群の雌では、試験 0 日に取扱い時の跛行、軽度～中等度の流涙、体液による汚染、尿プール数の顕著な増加、異常姿勢、振せん、よるめき歩行、後肢開脚、オープンフィールド観察台における自発運動量の低下、後肢握力の有意な低下、並びにテールフリック潜時の有意な延長などが認められた。25 mg/kg 群の雌でも、試験 0 日に体液による汚染が認められた。

25 及び 40 mg/kg 群の雄では、試験 7 日にテールフリック潜時の有意な短縮が認められた。しかし、これらの群の雄でその他に所見が認められなかったことから、この所見は疑似的、偶発的な、投与に関連しない変化と考えられた。全ての群の雌で、試験 7 日に FOB への影響は認められなかった。

試験 14 日には、雌雄とも投与に関連した FOB への影響は認められなかった。低、中及び高用量群の雌では試験 14 日に後肢握力の統計学的有意な低下が認められたが、(1) 試験 7 日のパラメータに統計学的有意差がなかったこと、(2) この試験がきわめて変動しやすい特性を有すること、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

(3) 試験 14 日のこれらの動物でその他に投与に関連した影響が認められなかったことから、この減少は疑似的、偶発的な、投与に関連しない変化と考えられた。

- 自発運動量: FOB 観察後に各群雌雄各 1 匹について 30 分間運動量をコンピュータでモニターし、記録した。

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を下表に示す。

性別	雄								
検査日	投与当日 (試験 0 日)			投与 7 日後			投与 14 日後		
群(mg/kg)	0.02	25	40	0.02	25	40	0.02	25	40
自発運動量 ¹⁾	100	65**	35**	105	116	114	74	115	110
性別	雌								
検査日	投与当日 (試験 0 日)			投与 7 日後			投与 14 日後		
群(mg/kg)	0.02	25	40	0.02	25	40	0.02	25	40
自発運動量 ¹⁾	117	78	2**	126	140	109	120	128	79

数値は、対照群に対するパーセントを示す。

1) Welch の傾向検定: * : p<0.05、** : p<0.01

25 及び 40mg/kg 群の雄では、投与当日に有意な自発運動量の低下が認められた。25 及び 40mg/kg 群の雌でも自発運動量の低下が認められ、25 mg/kg 群の雌でも低下が認められたが、統計学的有意差はなかった。雌雄とも、試験 7 及び 14 日には自発運動量に有意差は認められなかった。

- コリンエステラーゼ活性の測定: 試験 0 日(予備試験で影響のピークが認められた投与約 8 時間後) 及び試験 14 日に各群雌雄各 5 匹を屠殺し、血漿 (PCHE)、赤血球(RCHE) 及び脳 (BCHE) のコリンエステラーゼ活性を DTNB 法で測定した。各計画屠殺時に Penthotal® (チオペンタールナトリウム) の腹腔内注射により動物を麻酔した。血液は下行大動脈から採取し、脳は摘出後、分割して左側の重量を測定し、液体窒素中で急速冷凍し、脳コリンエステラーゼ活性を測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を下表に示す。

性別	雄					
検査日	投与当日 (試験 0 日)			投与 14 日後		
群(mg/kg)	0.02	25	40	0.02	25	40
PCHE	89	5**	4**	110	107	107
RCHE	119	27**	38**	96	96	94
BCHE	91	94	86	92	100	108
性別	雌					
検査日	投与当日 (試験 0 日)			投与 14 日後		
群(mg/kg)	0.02	25	40	0.02	25	40
PCHE	97	2**	1**	186**	153**	142**
RCHE	111	34**	42**	113	148	124
BCHE	82	76	52	100	142	142

数値は、対照群に対するパーセントを示す。

1) Welch の傾向検定 : * : $p < 0.05$ 、** : $p < 0.01$

25 及び 40mg/kg 群の雌雄で、試験 0 日に血漿及び赤血球コリンエステラーゼ活性の有意な低下が認められた。雄では、試験 14 日にコリンエステラーゼ活性に有意差はなかった。低、中及び高用量群の雌では、試験 14 日に血漿コリンエステラーゼ活性に有意な増加が認められた。中及び高用量群では、試験 14 日の赤血球コリンエステラーゼ活性にも有意な増加が認められた。検体投与群のコリンエステラーゼ活性の増加は、生物学的な意義のある変化とは考えられなかった。試験期間中、脳コリンエステラーゼ活性値に有意差は認められなかった。

肉眼的病理検査; 試験終了時(投与 14 日後)に第 2 段階群の動物をチオペンタール麻酔下にグルタルアルデヒド/パラフォルムアルデヒド緩衝液で灌流固定した後、肉眼病理検査した。灌流固定しなかった動物は剖検後廃棄した。途中死亡動物及び試験終了時検査動物に、投与に起因する肉眼的病理変化は認められなかった。

病理組織学的検査; 対照群と高用量群の動物を対象に、以下の組織について病理標本を作製し鏡検した。

以下の組織をパラフィン包埋し、切り出し、ヘマトキシリン及びエオシンで染色して標本を作製した後、検査した。

- ・ 脳 (前脳、中脳を含む大脳の中心部、橋を含む小脳及び延髄を含む標準的な横断面 4 点)
- ・ 骨格筋 (坐骨神経を除く左脚の腓腹筋の横断面 1 点)
- ・ 脊髄 (頸部(C2~C4)及び腰部(L1~L2)の横断面及び斜め断面各 1 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エフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

パラフィンに包埋し、切り出した脳及び脊髄の以下の追加切片は、Luxol Fast Blue/Periodic Acid Schiff (LFB/PAS)で染色し、検査した。以下の組織はグリコメトアクリレート固定し、切り出し、ヘマトキシリン及びエオシンで染色して標本を作製した後、検査した。

- ・坐骨神経（左脚中位大腿及び坐骨切痕から得た縦断面及び横断面）
- ・脛骨神経（左脚膝部から得た縦断面及び横断面）
- ・腓腹神経（左脚膝部から得た縦断面及び横断面）
- ・ガッサー神経節（左側神経節から得た縦断面）
- ・頸部及び腰部背根神経節（C4～C6 及び L2～L4 を通る縦断面）
- ・頸部及び腰部背根及び腹根（C4～C6 及び L2～L4 を通る縦断面）

検査の結果、検体投与に起因する病理組織学的変化は認められなかった。

高用量群と対照群の比較で投与に関連した変化の証拠が認められなかったため、低及び中用量群の動物について組織の検査は行わなかった。

本試験条件下において、25 及び 40mg/kg 群の動物で認められた投与に関連した臨床症状、FOB への影響、自発運動量の低下、並びに血漿及び赤血球コリンエステラーゼ活性の有意な低下に基づき、雌雄とも最大無影響濃度(NOEL)は 0.02mg/kg であった。試験期間中に認められた影響は、全て 14 日間の試験期間中に回復した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

8.4.1 ラットを用いた急性コリンエステラーゼ評価に関する試験

(資料 No.T-1.15)

試験機関： [GLP対応]

報告書作成年：

検体純度：

供試動物：Sprague Dawley [CrI:CD(SD)] 系ラット、投与開始時約9週齢、投与開始時体重雄 288～345g、雌 186～226 g、1群雌雄各6匹。

試験目的：既提出の急性神経毒性試験（資料No.T-1.13）における投与量は、0.02、25及び40mg/kgであり、25及び40mg/kgで投与後8時間に血漿及び赤血球コリンエステラーゼ活性の有意な低下が認められ、この試験における無毒性量は0.02mg/kgであった。この試験では投与量の0.02mg/kgと25mg/kgとの間隔が大きく、実際の無毒性量は0.02mg/kgよりも大きいと考えられるため、本試験で無毒性量を確認した。

観察期間：投与後4時間

投与方法：検体をコーン油に溶解し、0.02、0.1、0.5、2.5及び12.5mg/kgの投与量で投与容量5mL/kgとして単回強制経口投与した。

群	処理	投与量(mg/kg)	被験物質濃度*(mg/mL)
1	溶媒対照	0	0
2	カズサホス原体	0.02	0.004
3	カズサホス原体	0.1	0.02
4	カズサホス原体	0.5	0.1
5	カズサホス原体	2.5	0.5
6	カズサホス原体	12.5	2.5

*投与溶液は原体純度で補正しなかった。

投与量設定根拠：既提出の急性神経毒性試験（資料 No.T-1.13）における投与量は 0.02、25 及び 40mg/kg であり、25 及び 40mg/kg で投与後 8 時間に血漿及び赤血球コリンエステラーゼ活性の有意な著しい低下が認められ、この試験における無毒性量は 0.02mg/kg であった。更に本試験前に実施した予備試験（投与量 12.5mg/kg とした単回経口投与試験）では投与後 4 及び 8 時間において、投与に関連した臨床症状及び脳コリンエステラーゼ活性の有意な低下は認められなかったが、血漿及び赤血球コリンエステラーゼ活性の低下が認められた。以上より、本試験の投与量を 0.02、0.1、0.5、2.5 及び 12.5mg/kg とし、投与後 4 時間のコリンエステラーゼ活性を測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

観察・検査項目及び結果：

臨床観察及び生存；1日2回、毎日午前及び午後に各1回その状態及び死亡について全動物を観察した。個体別に臨床観察の結果を試験開始日の投与前に記録した。同様に投与後約1時間及び4時間（計画屠殺前）に毒性徴候について観察し、所見の有無を全動物について記録した。

対照群、0.02、0.1、0.5、2.5及び12.5mg/kg群における雌雄全ての動物は、投与後4時間の計画屠殺時まで生存した。いずれの投与群の雌雄においても日常観察、投与後約1時間及び4時間（計画屠殺前）における臨床所見は認められなかった。

体重；個体別体重を被験物質投与前に測定した。

0.02、0.1、0.5、2.5及び12.5mg/kg群における平均体重は対照群の値と同様であった。

脳重量及びコリンエステラーゼ活性の測定；

投与後4時間に全動物を安楽死させた後、血液及び脳試料を採取した。血液試料は下大静脈からヘパリンナトリウムを含む冷却された試験管に採取し、血漿及び赤血球は冷蔵遠心で分離した。赤血球試料は適量の1%Triton X-100で希釈した。脳試料は、採血後に採取し、重量を秤量後、液体窒素で急激に冷凍した。分析当日に凍結された脳試料は適量の1%Triton X-100で希釈し、直ちにホモジネート後、冷蔵遠心で分離した。採血及び脳の採取時間を記録し、すべての試料は阻害されたコリンエステラーゼの再賦活を最小限にするため、操作前後に氷水浴槽に浸した。血漿、赤血球及び脳コリンエステラーゼ活性はEllman反応（Ellman, 1961）の改変法（Hunter, 1997）に基づく分析法で測定した。コリンエステラーゼ試料の分析は試料採取後1時間以内、又は凍結保存の解凍後1時間以内に開始した。

表1に投与4時間後の各群の脳重量及び対照群との差異を示す。2.5mg/kg群雄の平均脳重量は対照群に比べ有意に低かったが、この差は投与量との相関はなく、被験物質の投与に関連した影響ではないと考えられる。

表1 投与4時間後の各群の脳重量(g)及び対照群との差異(%)

投与量 (mg/kg)	雄		雌 (g)	
	実測値 (g)	差異(%)	実測値(g)	差異(%)
0	2.0377	--	1.8304	--
0.02	2.0451	0.4	1.8256	-0.3
0.1	1.9739	-3.1	1.8459	0.8
0.5	1.9988	-1.9	1.8714	2.2
2.5	1.9243*	-5.6	1.7965	-1.9
12.5	1.9931	-2.2	1.7619	-3.7

*: P<0.05 (Dunnett)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

表2に投与4時間後の各群のコリンエステラーゼ活性の測定平均値を示し、これに基づいて表3に投与4時間後の各群のコリンエステラーゼ阻害率を示す。

2.5及び12.5mg/kg群の雌雄では投与後4時間において、血漿コリンエステラーゼ活性の有意な阻害が認められ（阻害率は雄で、それぞれ44.0%及び81.8%、雌で、64.3%及び91.0%）、投与後4時間の赤血球コリンエステラーゼ活性の有意な阻害が2.5及び12.5mg/kg群の雌雄に認められた（阻害率は雄で、それぞれ40.5%及び84.0%、雌で、39.1%及び84.1%）。また、脳コリンエステラーゼ活性に対する影響は認められなかった。

一方、0.02、0.1及び0.5mg/kg群雌雄では、コリンエステラーゼ活性（血漿、赤血球及び脳）に対する影響は認められなかった。

表2 投与4時間後の各群のコリンエステラーゼ測定平均値 (U/L)

投与量 (mg/kg)	血漿		赤血球		脳	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
0	779	2202	1982	1979	50844	51680
0.02	688	2130	2081	1787	49956	54273
0.1	691	2021	1772	1621	53130	53739
0.5	707	2522	1835	1703	53308	52510
2.5	436*	787*	1180*	1206*	52084	52802
12.5	142*	198*	318*	315*	52595	52374

*: P<0.01 (Dunnett)

表3 投与4時間後の各群のコリンエステラーゼ阻害率 (%)

投与量 (mg/kg)	血漿		赤血球		脳	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
0.02	11.7	3.3	-5.0	9.7	1.7	-5.0
0.1	11.3	8.2	10.6	18.1	-4.5	-4.0
0.5	9.2	-14.5	7.4	13.9	-4.8	-1.6
2.5	44.0	64.3	40.5	39.1	-2.4	-2.2
12.5	81.8	91.0	84.0	84.1	-3.4	-1.3

以上の結果から、血漿及び赤血球コリンエステラーゼ活性の投与量に依存した阻害が2.5及び12.5mg/kg群雌雄に認められたことから、雌雄において投与量0.5mg/kgがコリンエステラーゼ阻害における本検体の無影響量と考えられ、投与量2.5mg/kgが最低影響量と考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

8.5 急性遅発性神経毒性

8.5.1 ニワトリにおける急性遅発性神経毒性試験 (資料No.T-1.14)

試験機関： [GLP対応]

報告書作成年：

検体の純度：

試験動物： ニワトリ (雑種)、約 12 ヶ月齢、体重；1910～2680g
1 群雌 40 匹 (対照群 10 匹)

観察期間： 42 日間 (1984 年 6 月 27 日～8 月 9 日)

方法： 検体をコーンオイルに溶解し、8mg/kg の用量を一夜絶食したニワトリに強制経口投与した。検体投与前にアトロピン 10mg/kg を筋肉内投与した。投与後 21 日間観察した後、2 回目の投与を 1 回目と同様に行い、さらに 21 日間観察した。ニワトリは 10 匹ずつケージに収容した。溶媒対照群にはコーンオイルのみを同様に 2 回投与した。陽性対照群には tri-ortho-cresyl phosphate (TOCP) を 500mg/kg の用量で投与し、21 日間観察した後、屠殺した。

投与量設定根拠；1 群雌 10 匹で構成する各群に検体を 2、4、8、16 または 32mg/kg の用量で投与し、14 日間観察した。プロビット法で算出した LD₅₀ 値は 7.7mg/kg (95%信頼限界 3.5～21.6mg/kg) であった。従って本試験では LD₅₀ 値に相当する 8mg/kg を設定した。

試験項目： 一般症状を毎日観察し、体重および摂餌量を週 2 回測定した。神経毒性の評価方法として運動失調の観察を行い、Cavanagh らの方法に準じた判定方法で点数化した。観察終了後に生存動物を屠殺し、肉眼的病理検査を行った。途中死亡例については、肉眼的病理検査を実施しなかった。剖検時に、以下の神経組織を摘出、10%緩衝ホルマリン固定後、常法に従ってヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製し、鏡検した。さらに Glees and Marsland 染色 (軸索の染色法) および Solochrome Cyanin 染色 (髄鞘の染色法) 標本を作製し、鏡検した。検体投与群の各ケージ 2 例の生存例、ならびに全ての生存例中、体重が最大および最小の個体各 1 匹、溶媒対照群および陽性対照群の全例を対象として病理組織学的検査を行った。

脳 (延髄/橋、小脳皮質、大脳皮質)

脊髄 (頸部、胸部および腰部～仙骨部位の縦断面および横断面)

末梢神経 (坐骨神経の近位部および遠位部、脛骨神経末梢の分枝部)

試験結果：

一般状態および死亡；検体投与群において、1 回目の投与後 1 日に全例でよろめき歩行、鎮静化、起立不能等の毒性症状が認められ、40 例中 16 例が投与後 1～6 日に死亡した。2 回目の投与後にも同様の症状が認められたが、3～4 日後に回復が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

急性遅発性神経症状；検体投与群では1回目の投与後21日間および2回目の投与後21日間のいずれにも運動失調が認められなかった。

陽性対照群では1回目の投与後10日から運動失調が認められ、3例についてはその程度が強度なため、投与後21日に観察前に屠殺した。

体重および摂餌量；検体投与群で1回目および2回目の投与後3日間に体重および摂餌量の顕著な低下が認められたが、その後の期間には回復が認められた。

陽性対照群では投与後14日以後、顕著な体重の低下が認められた。また、神経症状の発現と同時期に摂餌量の低下が認められた。

肉眼的病理所見；検体投与群では肉眼的異常は認められなかった。

陽性対照群の死亡例10例中3例で肝臓の被膜下に褪色部位または暗色部位が認められた。

病理組織学的所見；検査結果を下表に示す。

投与群		溶媒対照群				検体投与群 (8mg/kg)				陽性対照群 (TOCP 500mg/kg)			
検査動物数		10				10				10			
変化のみられた動物数		9				9				10			
変化の程度*		0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
中脳及び後脳	軸索変性		1				1				5		
	頸部上方軸索変性		3				3	1			3	5	2
脊髄	頸部下方軸索変性		5				8				1	9	
	胸部軸索変性		4				2	1			5	3	
	腰部軸索変性						1				6		
坐骨神経	近位部軸索変性		1				1				2		
	遠位部軸索変性		1								4	4	
脛骨神経	軸索変性										3	4	3

*0：変化なし、1：軽微な変化、2：軽度な変化、3：中等度の変化
空欄は「0」を示す

検体投与群の10例中9例で脊髄または末梢神経に軽度の軸索変性が認められたが、同様の所見が溶媒対照群でも認められていることから、検体投与に起因する異常所見とは考えられなかった。なお、1例で脊髄に強度の軸索変性がみられたが、検体投与群でみられた他の病理組織学的所見は対照群と同様であったこと、および過去に実施した他の試験の対照動物でも同様の軸索変性がみられたことから、おそらく検体投与との関連性はないと考えられた。

陽性対照群では脊髄および末梢神経に軸索変性が認められ、生存時に観察された運動失調と関連する所見と考えられた。

以上の結果より、本剤は本試験条件下においてニワトリに対する遅発性神経毒性がないと思われる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

8.6 90日間反復経口投与毒性

8.6.1 ラットにおける飼料混入投与による亜急性毒性試験（資料No.T-2.1）

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：

検体の純度：

試験動物： Sprague-Dawley系ラット、開始時6週齢

体重；雄139～179g 雌121～152g、1群雌雄各15匹

対照群および5.0ppm投与群には衛星群（雌雄各10匹）を設定

試験期間： 投与期間90日間および休薬期間28日間（1984年6月8日～10月10日）

投与方法： 検体をアセトンに溶解し、0.1、0.5、1.0、5.0および800ppmの濃度で粉末基礎飼料に混入し、90日間自由摂取させた。対照群にはアセトンのみを混合した飼料を与えた。衛星群には90日間の投与終了後、基礎飼料のみを28日間自由摂取させた。飼料調製は毎週行い、室温保管した。検体は飼料中で3ヵ月以上安定であった。

投与量設定根拠；検体を50、100、200、400および800ppmの濃度で飼料に混入し、ラットに28日間自由摂取させた予備試験において、400ppm以上の投与群で体重および摂餌量の低下が認められ、800ppm投与群ではほぼ全例が投与開始後9～10日に死亡した。剖検では死亡例に消化管の出血が認められたが、生存例には異常が認められなかった。全ての投与群で血漿、赤血球および脳コリンエステラーゼ活性の低下が認められた。

検体を1.0、2.5、5.0、10、25および50ppmの濃度で飼料に混入し、ラットに28日間自由摂取させた別の試験では、2.5ppm以上の用量でコリンエステラーゼ活性の低下が認められたが、体重、摂餌量および一般状態に検体投与の影響は認められなかった。

従って、本試験では800ppmを最高用量とし、以下5.0、1.0、0.5、0.1ppmの5用量を設定した。

試験項目および結果：

一般状態および死亡率；一般状態および死亡の有無を毎日観察した。

投与期間中の死亡数を下表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

性別	投与量 (ppm)					
	0	0.1	0.5	1.0	5.0	800
雄	0/25*	0/15	0/15	0/15	0/25	11/15
雌	0/25	0/15	0/15	0/15	1/25	13/15

*死亡数/開始時動物数

800ppm 投与群の雌雄各 11 例が投与 2 週に、同群の雌 2 例が投与 11~12 週に死亡もしくは切迫屠殺された。これらの動物では死亡前に強度の振戦や痙攣が認められており、死因は検体のコリンエステラーゼ活性阻害作用のためと考えられた。5.0ppm 投与群の雌 1 例が投与開始後 97 日に死亡したが、死因は不明であった。

投与期間中に、検体投与に関連する一般症状として 800ppm 投与群の雌雄で下腹部の汚れ、衰弱、自発運動の減少、後肢の開脚、振戦等が認められた。その他の投与群では、検体投与に関連する一般症状は認められなかった。5.0ppm 投与群では投与期間中および休薬期間中に、検体投与に関連する一般症状は認められなかった。

体重変化； 投与開始時およびその後毎週 1 回全生存動物の体重を測定した。各群の平均体重 (g) 推移を下表に示す。

-	投与量 (ppm)	0	0.1	0.5	1.0	5.0	800
雄	0 週	161.9	161.7	161.8	162.1	162.2	162.5
	4 週	339.1	334.7	338.9	330.2	335.0	211.0↓↓
	8 週	429.9	417.1	427.5	412.0	422.9	290.8↓↓
	13 週	475.5	445.2	439.7	445.8	452.0	327.5↓↓
	17 週	473.4	—	—	—	482.3	—
	0~13 週 体重増加量	313.6	283.5	277.9	283.7	289.8	163.5↓↓
雌	0 週	137.8	137.9	137.9	137.3	137.7	137.7↓↓
	4 週	225.3	225.5	231.3	229.3	227.6	172.5↓↓
	8 週	253.0	256.3	261.7	262.4	261.2	200.0↓↓
	13 週	277.7	278.7	284.1	287.0	286.5	213.0↓↓
	17 週	292.1	—	—	—	297.6	—
	0~13 週 体重増加量	139.9	140.8	146.2	149.7	148.9	74.0↓↓

統計学的検定：Dunnett の検定 (↓↓; P<0.01)

800ppm 投与群の雌雄で投与期間中、体重増加量の有意な低下が認められ、総体重増加量も有意に低下した。その他の投与群では検体投与の影響が認められなかった。

摂餌量； 各動物の摂餌量を毎週測定した。各群の平均摂餌量 (g) 推移を下表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

性別	投与量 (ppm)	0	0.1	0.5	1.0	5.0	800
雄	1 週	143.9	142.0	147.8	142.7	144.3	45.7↓↓
	4 週	168.3	168.9	169.9	165.9	163.9	137.5↓↓
	8 週	175.1	187.3	179.7	170.5	169.5	143.5↓
	13 週	176.2	174.9	144.7	164.5	154.4	141.8
	17 週	176.8	—	—	—	163.1 ↓	—
雌	1 週	118.2	118.5	119.1	123.3	119.5	41.1↓↓
	4 週	126.3	121.5	126.1	127.5	122.3	129.5
	8 週	118.9	117.7	127.7	123.6	127.1	102.3
	13 週	138.9	133.0	124.3	135.3	138.6	111.0
	17 週	140.6	—	—	—	133.7	—

統計学的検定：Dunnnett の検定、Dunn の多重比較検定（↓；P<0.05↓↓；P<0.01）

800ppm 投与群の雄ではほぼ全投与期間、雌では投与開始後 3 週間、摂餌量の有意な低下が認められた。5.0ppm 投与群の雄で第 17 週に摂餌量の有意な低下が認められたが、休薬期間中には基礎飼料のみが投与されていたことから、検体投与とは無関係と考えられた。

検体摂取量；週平均摂餌量、飼料中検体濃度および体重を用いて算出した投与期間中の平均検体摂取量を以下に示す。

投与量 (ppm)		0.1	0.5	1.0	5.0	800
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	0.007	0.033	0.067	0.327	59.1
	雌	0.008	0.038	0.076	0.389	67.1

血液学的検査；投与終了後に、各群雌雄各 10 匹を対象として一夜絶食した後、眼窩血管叢から採血し、以下の項目について検査を行った。休薬終了時には検査を行わなかった。

白血球数、赤血球数、白血球百分率、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、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

統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別及び投与量 (ppm)	雄					雌				
	0.1	0.5	1.0	5.0	800	0.1	0.5	1.0	5.0	800
赤血球数					84↓↓					
ヘモグロビン量					83↓↓					84↓
ヘマトクリット値					83↓↓					
血小板数					160↑↑					141↑↑
M C V	96↓↓		97↓							

表中の数字は対照群に対する変動率 (%)

統計学的検定：Dunnnett の検定（↓↑；P<0.05、↓↓↑↑；P<0.01）

800ppm 投与群雌雄で血小板数の増加およびヘモグロビン量の低下が、同群雄で赤血球数およびヘマトクリット値の低下が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

0.1ppm および 1.0ppm 投与群の雄で MCV の低下が認められたが、0.5ppm 投与群および 5.0ppm 以上の投与群では変動が認められなかったため、検体投与との関連性はないと考えられた。

血液生化学的検査；投与終了後に、各群雌雄各 10 匹を対象として一夜絶食した後、眼窩血管叢から採血し、血清を用いて以下の項目を測定した。休薬終了時には検査を行わなかった。

グルコース、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)、クレアチニン、尿素窒素、ビリルビン、無機リン、塩素、カルシウム、ナトリウム、カリウム、総タンパク、アルブミン、グロブリン

統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別及び投与量 (ppm)	雄					雌				
	0.1	0.5	1.0	5.0	800	0.1	0.5	1.0	5.0	800
グルコース					72↓↓					
無機リン	83↓↓									128↑↑
総タンパク					84↓↓					77↓↓
グロブリン					67↓↓					65↓
アルブミン						107↑				81↓↓
尿素窒素										182↑↑
カルシウム						103↑			103↑	94↓
ナトリウム						101↑				102↑

表中の数字は対照群に対する変動率 (%)

統計学的検定：Dunnett の検定、Dunn の多重比較検定 (↓↑; P<0.05, ↓↓↓↑; P<0.01)

800ppm 投与群雄でグルコース、総タンパクおよびグロブリンの低下が認められ、同群雌でカルシウム、総タンパク、グロブリンおよびアルブミンの低下ならびに尿素窒素、無機リンおよびナトリウムの増加が認められた。0.1ppm 投与群の雄または雌で無機リン、アルブミンおよびナトリウムの有意な変動が認められたが、これより高用量の投与群で同様の変化がないことから、検体投与との関連性はないとみなした。0.1ppm および 5.0ppm 投与群雌でカルシウムの増加が認められたが、両群の変化の程度が同等であり、0.5ppm および 1.0ppm 投与群では増加傾向がないことから、検体投与との関連性はないと考えられた。

コリンエステラーゼ活性測定；投与開始後 30 日、60 日および 90 日、ならびに休薬期間終了時に全ての生存動物を対象として、非絶食下で眼窩血管叢から採血し、血漿および赤血球コリンエステラーゼ活性を DTNB 法で測定した。また、剖検時に脳を摘出し、コリンエステラーゼ活性を DTNB 法で測定した。
統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

性別及び投与量 (ppm)		雄					雌				
		0.1	0.5	1.0	5.0	800	0.1	0.5	1.0	5.0	800
赤血球	投与 30 日					44↓↓					43↓↓
	60 日					40↓↓				75↓↓	56↓↓
	90 日				78↓↓	44↓↓				76↓↓	14↓↓
	休薬期間終了時										
血漿	投与 30 日				78↓↓	ND				60↓↓	ND
	60 日				83↓	ND				52↓↓	ND
	90 日				81↓↓	ND				55↓↓	ND
	休薬期間終了時										
脳	投与終了時					15↓↓				94↓	13↓↓
	休薬期間終了時										

表中の数字は対照群に対する割合 (%)

ND: 機器の測定限界以下の活性値

統計学的検定: Dunnett の検定 (↓↑; P<0.05、↓↓↑↑; P<0.01)

5.0ppm および 800ppm 投与群雌雄で投与期間中に赤血球および血漿コリンエステラーゼ活性の低下が認められ、5.0ppm 投与群雌および 800ppm 投与群雌雄で投与終了時の脳コリンエステラーゼ活性の低下が認められた。その他の投与群では有意な変化が認められなかった。

休薬期間は 5.0ppm 投与群のみに設け、休薬期間終了時での有意な変化は雌雄で認められなかった。

眼科学的検査; 投与開始前および投与終了時の全動物について 1%アトロピンを点眼後、間接検眼鏡を用いて眼の検査を行った。休薬終了時には検査を行わなかった。

いずれの投与群でも検体投与と関連する所見は認められなかった。

臓器重量; 投与終了時および休薬終了時の生存動物を対象として以下の臓器の重量を測定し、対体重比および対脳重量比を算出した。

脳、心臓、肝臓、腎臓、精巣、卵巣、副腎

統計学的有意差の認められた臓器を下表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

性別及び投与量(ppm)		雄					雌				
		0.1	0.5	1.0	5.0	800	0.1	0.5	1.0	5.0	800
投与終了時	最終体重					65↓↓					75↓↓
	脳	対体重比									
		絶対重量					73↓↓				
	心臓	対体重比					114↑				116↑
		対脳重量比					79↓↓				
	肝臓	絶対重量					69↓↓				
		対体重比									136↑↑
		対脳重量比					75↓↓				
	腎臓	絶対重量					72↓↓			115↑↑	
		対体重比	111↑					106↑		110↑↑	135↑↑
		対脳重量比					78↓↓		110↑	116↑↑	
		精巣	絶対重量				84↓↓				
	対体重比						135↑↑				
	副腎	絶対重量					141↑↑				
対体重比										159↑↑	
	対脳重量比					151↑↑					
	卵巣	絶対重量								71↓	
終了時	最終体重	—	—	—		—	—	—	—	—	
了薬時	肝臓	対体重比	—	—	—	90↓↓	—	—	—	—	
	腎臓	対体重比	—	—	—	91↓	—	—	—	—	

表中の数字は対照群に対する割合 (%)

括弧内は休薬期間終了時

統計学的検定：Dunnettの検定 (↓↑; P<0.05、↓↓↑↑; P<0.01)

検体投与の影響と考えられる変化として、投与終了時に800ppm投与群の雄で副腎重量の増加が認められた。

投与終了時に800ppm投与群雌雄で心臓、肝臓、腎臓、精巣または卵巣の絶対重量の低下または比重量の増加が認められ、雌では副腎の比重量の増加も認められた。これらは体重低下に関連する変動と考えられた。0.1ppm投与群雌雄で腎臓対体重比の増加が認められたが、これは最終体重が対照群に比べて低下したために発生した偶然の変動と考えられた。1.0ppmおよび5.0ppm投与群で認められた雌の腎臓重量の増加の意義は不明だが、血液生化学的検査では腎臓の異常を示唆するような変化がなく、800ppm投与群では絶対重量の増加がみられなかったことから、検体投与との関連性はないと考えられた。休薬終了時に5.0ppm投与群雄で肝臓および腎臓の比重量が低下したが、絶対重量に有意差はなく、投与終了時には同様の変化がみられなかったことから、検体投与との関連性はないと考えられた。

肉眼的病理検査；途中死亡動物または投与終了時の生存動物を対象として検査を行った。いずれの投与群でも検体投与と関連する所見は認められなかった。

病理組織学的検査；剖検時に以下の臓器を摘出し、ホルマリン固定後、常法に従ってヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製し鏡検した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

脳、脊髄（胸部および腰部）、下垂体、甲状腺／上皮小体、胸腺、気管、肺、心臓、胸骨（および骨髄）、顎下腺、肝臓、脾臓、膵臓、腎臓、副腎、精巣、卵巣、子宮、大動脈、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、膀胱、リンパ節、坐骨神経、肉眼的異常部位、腫瘍

観察された主な所見および発現頻度を別表に示す。

800ppm 投与群の途中死亡動物で肝臓、顎下腺および子宮の萎縮、膵臓の腺房細胞顆粒減少、骨髄低形成、リンパ組織低形成、精巣の支持細胞変性、ならびに前胃部のびらんまたは潰瘍が認められた。

その他の投与群には検体投与に関連のある所見は認められなかった。

以上の結果から、検体の 90 日間飼料混入投与の影響として、800ppm 投与群雌雄で主にコリンエステラーゼ活性阻害作用による死亡、体重増加量の低下、摂餌量の低下、臓器重量の変動が認められ、病理組織学的に肝臓、顎下腺、子宮の萎縮やリンパ・造血系組織の低形成等が認められた。その他に同群雄で血小板数の増加、赤血球数、ヘモグロビン量およびヘマトクリット値の低下、ならびに総タンパク、グロブリンおよびグルコースの低下が認められた。同群雌で血小板数の増加、ヘモグロビン量の低下、ならびに総タンパク、グロブリン、アルブミンおよびカルシウムの低下、尿素窒素、無機リンおよびナトリウムの増加が認められた。5.0ppm 投与群雌雄でもコリンエステラーゼ活性の低下が認められた。その他の投与群ではこれらの試験項目に影響が認められなかったことから、無毒性量は 1.0ppm（雄 0.067mg/kg/day、雌 0.076mg/kg/day）であると判断された。なお、5.0ppm 投与群の雌雄では 28 日間の休薬期間後、いずれの試験項目にも対照群と比較した場合、差が認められず、コリンエステラーゼ活性も回復した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシーケミカルズ株式会社にある。

[主な病理組織学的所見]

性別及び投与量 (ppm)		雄						雌						
		0	0.1	0.5	1.0	5.0	800	0	0.1	0.5	1.0	5.0	800	
途中死亡動物	検査動物数	0	0	0	0	0	11	0	0	0	0	0	13	
	骨髓	低形成					10						8	
	胸腺	リンパ組織壊死/低形成					9						11	
	肺	気管支周囲リンパ集簇					11						9	
	脾臓	腺房細胞顆粒減少					11						11	
	腸間膜リンパ節	リンパ組織低形成					11						9	
	脾臓	リンパ組織低形成					11						11	
	肝臓	萎縮					11						11	
	胃	前胃部上皮浮腫					6						8	
		前胃部上皮過形成/角化亢進					3						8	
		前胃部上皮出血					1						2	
		前胃部びらん					2						4	
		前胃部潰瘍					2						4	
		上皮内浮腫					1						3	
		腺胃部びらん					3						2	
	精巣	支持細胞変性					10							
子宮	萎縮											6		
縦隔リンパ節	リンパ組織低形成					5						7		
顎下腺	萎縮					7						7		
最終屠殺動物	検査動物数	15	15	15	15	15	4	15	15	15	15	15	2	
	胸腺	リンパ組織壊死/低形成					1							
	肺	気管支周囲リンパ集簇	15	15	15	15	15	4	15	15	15	15	15	2
		間質性肺炎		2	2	2			1		1			1
		血管/細気管支周囲リンパ浸潤	1	2	4	4					2	2	2	1
	胃	前胃部上皮浮腫				1								
		前胃部上皮過形成/角化亢進		1		1								
		前胃部潰瘍		1		1								
		上皮内浮腫		1		1								
	腎臓	近位尿細管拡張/硝子滴	7	7	11	8	9		6	5	9	9	13	
		近位尿細管上皮好塩基性腫大	7	5	9	7	6	2		2	2	2	2	
		近位尿細管上皮硝子滴	13	13	12	13	12	2					1	
		精巣	支持細胞変性					1						
	縦隔リンパ節	リンパ組織低形成											1	
	顎下腺	萎縮											1	

空欄は「0」を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

8.6.2 イヌにおける強制経口投与による亜急性毒性試験（資料No.T-2.2）

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：

検体の純度：

試験動物： ビーグル犬、開始時4～6ヵ月齢、1群雌雄各4匹
体重範囲 雄 8.2～9.8kg 雌 6.7～8.8kg

試験期間： 91日間（1984年4月23日～7月22日）

投与方法： 検体をコーンオイルに溶解し、カプセルに充填して0.01、0.03および0.09mg/kgの用量で91日間強制経口投与した。投与液量は0.1ml/kgとした。対照群にはコーンオイルを投与した。カプセル調製は毎週行い、室温保管した。検体はコーンオイル中で1週間安定であった。

投与量設定根拠；検体を0.001、0.005、0.02、0.1および1mg/kgの用量でカプセルに充填し、イヌに14日間強制経口投与した予備試験において、血漿コリンエステラーゼ活性の顕著な低下が0.1および1mg/kg投与群で認められた。従って本試験では0.09mg/kgを高用量とし、以下0.03および0.01mg/kgの3用量を設定した。

試験項目および結果：

一般状態および死亡率；一般状態および死亡の有無を毎日観察した。

いずれの投与群にも死亡は認められず、検体投与と関連する症状も認められなかった。

体重変化；投与開始時およびその後週1回測定した。

いずれの投与群にも検体投与と関連する変化は認められなかった。

摂餌量；各動物の摂餌量を毎日測定した。

いずれの投与群にも検体投与と関連する変化は認められなかった。

血液学的検査；投与開始前、投与開始後45日および投与終了時に全例を対象として一夜絶食した後採血し、以下の項目について検査を行った。

白血球数、赤血球数、白血球百分率、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、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、赤血球形態

いずれの投与群にも検体投与と関連する変化は認められなかった。

血液生化学的検査；投与開始前、投与開始後45日および投与終了時（91日後）に全例を対象として一夜絶食した後採血し、血清を用いて以下の項目を測定した。

グルコース、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（GPT）、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ（GOT）、クレアチニン、尿素窒素、ビリルビン、無機リン、塩素、カルシウム、

ナトリウム、カリウム、総タンパク、アルブミン、グロブリン、
アルカリフォスファターゼ、乳酸脱水素酵素

統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別及び投与量 (mg/kg)		雄			雌		
		0.01	0.03	0.09	0.01	0.03	0.09
無機リン	投与 45 日	78 ↓	81 ↓	80 ↓			
GOT	投与 91 日					74 ↓	

表中の数字は対照群に対する変動率 (%)

統計学的検定 : Dunnett の検定 (↓ ↑ ; P < 0.05)

いずれの投与群にも明らかな検体投与の影響がみられなかった。

全ての検体投与群の雄で投与開始後 45 日に無機リンの有意な低下が認められたが、用量依存性はなく、投与前の測定においても対照群の値が検体投与群より高かったことから、検体投与とは無関係な変化と考えられた。投与終了時に 0.03mg/kg 投与群雌で GOT の有意な低下が認められたが、0.09mg/kg 投与群の値が対照群と同等であることから、検体とは無関係な変化と考えられた。

コリンエステラーゼ活性;投与開始後 7 日、14 日、30 日、60 日および投与終了時(91 日後)に一夜絶食後、眼窩血管叢から採血し、血漿および赤血球コリンエステラーゼ活性を DTNB 法で測定した。また、剖検時に脳を摘出し、大脳および小脳のコリンエステラーゼ活性を DTNB 法で測定した。

統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別及び投与量 (mg/kg)		雄			雌		
		0.01	0.03	0.09	0.01	0.03	0.09
血 漿	投与 7 日		67 ↓	44 ↓		60 ↓	49 ↓
	投与 14 日		71 ↓	47 ↓		66 ↓	49 ↓
	投与 30 日		72 ↓	44 ↓		67 ↓	47 ↓
	投与 60 日		59 ↓	49 ↓		65 ↓	44 ↓
	投与 91 日	79 ↓	62 ↓	40 ↓		68 ↓	43 ↓
赤血球	投与 14 日						83 ↓
	投与 60 日		73 ↓				

表中の数字は投与前値に対する割合 (%)

統計学的検定 : Dunnett の検定 (↓ ↑ ; P < 0.05)

0.03 および 0.09mg/kg 投与群雌雄で全ての測定時期に血漿コリンエステラーゼ活性の顕著な低下が認められた。

投与終了時に 0.01mg/kg 投与群雌雄で血漿コリンエステラーゼ活性の約 20%の低下がみられ、雄で有意差がみられたが、正常範囲内の変動と考えられた。0.03mg/kg 投与群雄および 0.09mg/kg 投与群雌で赤血球コリンエステラーゼ活性の有意な低下がそれぞれ 1 回のみ認められたが、検体投与とは無関係な偶発的な変化と考えられた。

全ての投与群の脳コリンエステラーゼ活性には、検体投与の影響は認められなかった。

眼科学的検査 ; 投与開始前および投与終了時に全例を対象として検査を行った。

いずれの投与群にも検体投与と関連する所見は認められなかった。

臓器重量； 投与終了時に全動物の以下の臓器の重量を測定した。

脳、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、精巣、卵巣、副腎、甲状腺

統計学的有意差の認められた臓器を下表に示す。

性別及び投与量 (mg/kg)		雄			雌		
		0.01	0.03	0.09	0.01	0.03	0.09
精 巣	絶対重量		72↓	75↓			
	対体重比		78↓				
	対脳重量比		75↓	76↓			

表中の数字は対照群に対する割合 (%)

統計学的検定：Dunnnett の検定 (↓↑；P<0.05)

いずれの投与群にも明らかな検体投与の影響が認められなかった。

0.03 および 0.09mg/kg 投与群雄で精巣重量の低下が認められた。平均精巣重量は 0.03mg/kg 投与群が 13.906g、0.09mg/kg 投与群が 14.415g であり、対照群が 19.226g であった。試験施設の背景データによれば、25~36 週齢の同一系統のイヌの平均精巣重量は 10.97±5.11g であったから、有意差が認められたのは対照群の高値によるものであり、検体投与の影響とは考えられなかった。

肉眼的病理検査；全例を対象として、計画屠殺時に検査を行った。

いずれの投与群にも検体投与と関連する所見は認められなかった。

病理組織学的検査；剖検時に投与群の全動物から以下の臓器を摘出し、ホルマリン固定後、常法に従ってヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製し、鏡検した。

脳、脊髄、下垂体、甲状腺、上皮小体、胸腺、気管、咽頭／喉頭、肺、心臓、肋骨（および骨髄）、骨格筋、唾液腺、肝臓、胆嚢、脾臓、膵臓、腎臓、副腎、精巣、精巣上体、前立腺、陰茎、卵巣、子宮、乳腺、腔、大動脈、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、膀胱、リンパ節、坐骨神経、眼球、鼻、耳、舌、皮膚、肉眼的異常部位

いずれの投与群にも検体投与と関連する所見は認められなかった。

観察された所見および発現頻度を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

[病理組織学的所見]

性別及び投与量 (mg/kg)		雄				雌			
		0	0.01	0.03	0.09	0	0.01	0.03	0.09
検査動物数		4	4	4	4	4	4	4	4
下垂体	嚢胞		1						
	ラトケ嚢	1		1					
上皮小体	嚢胞	1	1			1			2
胸腺	嚢胞				1			1	
肺	間質性肺炎		1						
	肉芽性肺炎							1	
心臓	弁血液嚢胞		1						
脾臓	被膜線維化						1	1	
腎臓	慢性間質性腎症			1					
	鉍物沈着	3	3	2	1		2	2	2
膀胱	出血性膀胱炎							1	
皮膚	慢性皮膚炎			2					
	潰瘍性皮膚炎					1	1		
	良性組織球腫			1					
瞬膜腺及び涙腺	過形成	1		1					

空欄は「0」を示す

以上の結果から、検体の91日間強制経口投与の影響として、0.03および0.09mg/kg投与群雌雄で血漿コリンエステラーゼの低下が認められたことから、無影響量は0.01mg/kg/dayであると判断された。

申請者注) 0.03mg/kg以上の投与群における血漿あるいは赤血球コリンエステラーゼ活性低下は毒性学的な有害作用とは考えられないため、無毒性量は雌雄0.09mg/kg/dayと判断される。

参考文献; Principles for Toxicological Assessment of Pesticide Residues in Food. WHO 1990

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

8.6.3 製法の異なる原体のイヌにおける強制経口投与による亜急性毒性試験比較 (資料No.T-2.3)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年:

検体の純度:

試験動物: ビーグル犬、開始時 19~21 週齢、1 群雌雄各 4 匹
体重範囲 雄 5.2~7.9kg 雌 4.5~7.8kg

試験期間: 13 週間 (1988 年 2 月 10 日~1988 年 5 月 12 日)

投与方法: 検体をコーンオイルに溶解し、カプセルに充填して 0.001、0.01 および 0.1mg/kg の用量で 13 週間強制経口投与した。投与液量は 0.1ml/kg とした。両ロットに共通の対照群を 1 群設けた。対照群にはコーンオイルを投与した。カプセル調製は毎週行い、冷蔵保管した。

試験目的: 製造工程変更前および変更後の原体の毒性を比較するために試験を実施した

。本試験には本化合物のコリンエステラーゼ活性阻害作用に対して感受性の高いイヌを選択した。

投与量設定根拠: 製造工程変更前の原体 (ロット番号 E2876-8) を用いて実施された試験の成績に基づき、低用量としては「FMC67825 原体のイヌにおける強制経口投与による慢性毒性試験 [資料No.26]」における無影響量の 0.001mg/kg、中用量としては「FMC67825 原体のイヌにおける強制経口投与による亜急性毒性試験 [資料No.22]」における無影響量の 0.01mg/kg、高用量としてはコリンエステラーゼ活性阻害が発現すると予測される 0.1mg/kg を設定した。

試験項目および結果:

一般状態および死亡率: 一般状態および死亡の有無を毎日観察した。

新旧いずれの原体の、いずれの投与群でも死亡は認められず、検体投与と関連する症状は認められなかった。

体重変化: 投与開始時およびその後週 1 回測定した。

新旧いずれの原体の、いずれの投与群でも、検体投与と関連する変化は認められなかった。

摂餌量: 各動物の摂餌量を毎週測定した。

新旧いずれの原体の、いずれの投与群でも、検体投与と関連す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及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

コリンエステラーゼ活性；投与開始前、ならびに投与開始後 2 週、3 週、5 週、9 週および 13 週に一夜絶食した後、頸静脈から採血し、血漿および赤血球コリンエステラーゼ活性を DTNB 法で測定した。また、剖検時に脳を摘出し、小脳と大脳のコリンエステラーゼ活性を DTNB 法で測定した。
統計学的有意差のみられた項目を下表に示す。

性別／検体 及び投与量 (mg/kg)	雄						雌						
	0.001		0.01		0.1		0.001		0.01		0.1		
	旧原体	新原体	旧原体	新原体	旧原体	新原体	旧原体	新原体	旧原体	新原体	旧原体	新原体	
血漿	投与 2 週			81 ↓	83 ↓	45 ↓	48 ↓			79 ↓	79 ↓	45 ↓	47 ↓
	投与 3 週			73 ↓		42 ↓	44 ↓			75 ↓		42 ↓	44 ↓
	投与 5 週			67 ↓	72 ↓	40 ↓	43 ↓			70 ↓	73 ↓	41 ↓	43 ↓
	投与 9 週			68 ↓	72 ↓	39 ↓	39 ↓			67 ↓	74 ↓	39 ↓	42 ↓
	投与 13 週			64 ↓	67 ↓	38 ↓	39 ↓			66 ↓	67 ↓	37 ↓	38 ↓
赤血球	投与 9 週					80 ↓	80 ↓					84 ↓	81 ↓
	投与 13 週											81 ↓	77 ↓

表中の数字は投与前値に対する割合 (%)
統計学的検定：Dunnett の検定 (↓↑ ; P<0.05)

旧原体投与動物と新原体投与動物の平均値を投与群別に比較した場合、値はほぼ同様であり、両者の間で統計学的有意差が認められなかった。

旧原体および新原体それぞれの投与群で血漿コリンエステラーゼ活性の用量相関的な低下が認められ、両原体とも 0.01 および 0.1mg/kg 投与群で有意差が認められた。それ以外には検体投与の影響は認められなかった。

臓器重量； 投与終了時に全動物の以下の臓器の重量を測定した。

脳、心臓、肝臓および胆嚢、腎臓、精巣、卵巣、甲状腺および上皮小体

新旧いずれの原体の、いずれの投与群でも、検体投与の影響と考えられる変動は認められなかった。

肉眼的病理検査； 全例を対象として、計画屠殺時に検査を行った。

新旧いずれの原体の、いずれの投与群でも、検体投与に関連のある所見は認められなかった。

以上の結果から、製造工程の異なる 2 つの原体をイヌに 13 週間強制経口投与した場合、2 原体ともコリンエステラーゼ活性阻害の程度は同等であり、差異は認められなかった。その他の試験項目に対す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エフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

8.7 反復経口投与神経毒性

8.7.1 ラットを用いた亜慢性神経毒性試験(資料No.T-2.4)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年:

検体純度:

供試動物: CD(SD)系ラット、1群雌雄各15匹、投与開始時7週齢。うち10匹は主群として神経毒性試験に用い、5匹を衛星群としてコリンエステラーゼ活性測定に用いた。

試験期間: 95日間(2000年9月4日~12月8日)

試験方法: 検体を0、0.1、0.5及び300ppmの濃度で飼料に混入し、91~95日間にわたって随時摂食させた。検体を混合した飼料は週2回調製した。

用量設定根拠; 同研究所で用量設定試験を実施した。1群あたり雌雄各5匹のCD(SD)系ラットに、カズサホス原体を1.0、10、100および500ppmの濃度で飼料に混合し、少なくとも14日間給餌した。この間、臨床症状を毎日観察した。投与終了後、赤血球、血漿及び脳のコリンエステラーゼ活性を測定した。その結果、500ppm群の雄1例が試験8日目に死亡した。500ppm群の動物では、震戦、よろめき歩行、脱水、腹部の着染、色素性眼脂、色素性鼻漏、腹臥位、不活発ならびに糞の減少などの臨床症状が認められた。体重値ならびに総増体量は500ppm群の雌雄で有意に減少した。100ppm群の雌では試験7日目に体重が対照群と比べ有意に減少したが、総増体量に有意な変化はみられなかった。血漿コリンエステラーゼ活性が10ppm以上の投与群の雌雄で有意に低下した。脳コリンエステラーゼ活性は100および500ppm群の雌雄で有意に低下した。雄については、赤血球コリンエステラーゼ活性が全ての投与群で対照群に比べ有意に低下した。一方雌の赤血球コリンエステラーゼ活性は10ppm以上の投与群で有意に低下した。試験8日目に死亡した高用量群の雄1例を剖検したところ、胃腸の出血が所見された。この用量設定試験結果に基づき、本試験の用量を0、0.1、0.5及び300ppmとした。

観察・検査項目及び結果:

死亡率; 生死を毎日観察した。いずれの投与群においても、死亡は発生しなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

一般状態；主群について一般状態を毎日観察した。雌では、300 ppm 群で触診に対する過敏と糞の減少が認められた。0.5 と 0.1ppm 群の雌及び雄に関しては投与に関連した臨床症状は認められなかった。これらの所見の頻度を下表に示す。

主群								
性別	雄				雌			
投与量(ppm)	0	0.1	0.5	300	0	0.1	0.5	300
症状\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
触診に対する過敏	0	0	0	0	0	0	0	3
糞の減少	0	0	0	0	0	0	0	4

体重：主群について、無作為化当日、試験期間中毎週 1 回ならびに剖検前に体重を記録した。対照群と比較して統計学的有意差が認められた週を下表に示す。

主群						
性別	雄			雌		
週\投与量(ppm)	0.1	0.5	300	0.1	0.5	300
1			↓84			↓91
2			↓83			↓95
3			↓83			
4			↓83			
5			↓83			
6			↓82			
7			↓82			
8			↓81			
9			↓83			
10			↓82			
11			↓85			
12			↓81			
13			↓81			
総増体量			↓66			

表中の数値は対照群値に対する変動率(%)を表わす。

Welch の傾向検定： ↓, p<0.05； ↓, p<0.01

300 ppm 群の雄で体重値と総増体量が対照群に比べ統計学的有意に減少した。また、同群の雌では試験 1 及び 2 週時に体重の有意な減少がみられたが、その後回復した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

摂餌量：主群について毎週、摂餌量を記録した。対照群と比較して統計学的有意差が認められた週を下表に示す。

主群						
性別	雄			雌		
週\投与量(ppm)	0.1	0.5	300	0.1	0.5	300
1			↓73			↓83
2			↓87			
3			↓90			
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						
11		↓91	↓89			
12			↓88			
13			↓89			

表中の数値は対照群値に対する変動率(%)を表わす。

Welch の傾向検定： ↓, p<0.05 ; ↓, p<0.01

300 ppm 群の雄で試験 1~3 週時及び 11~13 週時に対照群に比べ統計学的有意な摂餌量の減少がみられた。同群の雌では試験 1 週時において摂餌量が有意に減少した。0.5 ppm 群の雄では試験 11 週時に摂餌量が有意に減少したが、体重値に関連付けられる変化がみられないことから、投与に関連しない偶発性変動と考えた。0.5 ppm 群の雌及び 0.1 ppm 群の雌雄では有意な変動はみられなかった。

投与期間中の週ごとの平均体重、摂餌量及び飼料中検体濃度から平均検体摂取量を次の通り算出した。

投与量 (ppm)		0.1	0.5	300
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	0.006	0.031	20.0
	雌	0.007	0.037	23.1

詳細な状態の観察；主群の動物について、投与開始前並びに試験 4、8 および 13 週時に、全動物を対象に FOB 試験を行った。以下の項目の観察を盲検法にて行った。

取扱いの容易さ、全般的な外観、眼瞼閉鎖、立毛、眼の分泌物の色調、脱毛、瞳孔の状態、歩行障害、眼球突出、覚醒/警戒、流涎、正向反射、瞳孔機能、聴覚反応、血涙、流涎(色調)、流涙、被毛の外観、糞の容積、後肢握力、前肢握力、着地開脚幅、蓄尿、テールフリック遅延、ホームケージ内での行動、ホームケージ内での歩行の詳細、オープンフィールド観察台での行動、オープンフィールド観察台での歩行の詳細

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

対照群と比較して統計学的有意差が認められた週と項目を下表に示す。

主群						
性別	雄			雌		
投与量(ppm)	0.1	0.5	300	0.1	0.5	300
検査週			4	13		
着地開脚幅			↓85	↓81		
前肢握力			↓89			

表中の数値は対照群値に対する変動率(%)を表わす。

Welch の傾向検定： ↓, p<0.05； ↓↓, p<0.01

試験 4 および 13 週時の検査時に 300 ppm 群の雄で着地開脚幅の有意な減少がみられ、さらに 4 週時の検査で前肢握力が有意に減少した。0.5 及び 0.1ppm 群の雄ならびに雌では有意な変化はみられなかった。

自発運動量；FOB 観察後に自発運動量試験を行った。30 分の検査期間中の運動を測定した。対照群と比較して、いずれの投与群にも雌雄ともに自発運動量に統計学的有意差は認められなかった。

コリンエステラーゼ測定；投与終了後に、衛生群の全動物について、血漿、赤血及び脳のコリンエステラーゼ活性を DTNB 法で測定した。各計画屠殺時に Penthotal® (チオペンタールナトリウム) の腹腔内注射により動物を麻酔した。血液は下行大動脈から採取し、脳は摘出後、分割して左脳の重量を測定し、液体窒素中で急速冷凍し、コリンエステラーゼ活性を測定した。統計学的有意差の認められた検査項目を以下の表に示す。

衛生群						
性別	雄			雌		
用量群 (ppm)	0.1	0.5	300	0.1	0.5	300
血漿			↓0			↓0
赤血球			↓21			25
脳			↓19			↓16

表中の数値は対照群値に対する変動率(%)を表わす。

Welch の傾向検定： ↓, p<0.05； ↓↓, p<0.01

300 ppm 群の雄では、血漿、赤血球および脳のコリンエステラーゼ活性が有意に低下した。300 ppm 群の雌では血漿と脳のコリンエステラーゼ活性が有意に低下した。300 ppm 群の雌では赤血球のコリンエステラーゼ活性も低下していたが、統計学的有意差はみられなかった。0.5 あるいは 0.1 ppm 群の雌雄では有意なコリンエステラーゼ活性の変動はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

肉眼病理学的検査；試験終了時に主群の全生存動物を瀉血により屠殺し、剖検に供した。いずれの動物においても肉眼的病変は認められなかった。

病理組織学的検査；主群の高用量群および対照群の雌雄各 5 匹から採取した神経系について、病理学組織的検査を以下の要領で行った。脳、骨格筋(腓腹筋)、脊髄(頸部および腰部)のパラフィン包埋を薄切し、ヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製した後、鏡検した。さらに、脳と脊髄についてはルクソールファースト青/過ヨウ素酸シッフ(LFB/PAS)で染色し鏡検した。また、坐骨神経、脛骨神経、腓腹神経、ガッサー神経節、頸部及び腰部背根神経節、頸部及び腰部の背根及び腹根についてはグリコメトアクリレート包埋し、薄切してヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製した後、鏡検した。

以下に認められた変化を要約する。

主群					
性別		雄		雌	
投与量 (ppm)		0	300	0	300
前脳	所見\検査動物数	5	5	5	5
	脳室拡張	1	0	0	0
大脳中部	所見\検査動物数	5	5	5	5
	脳室拡張	1	0	0	0
	好塩基性小体	1	0	0	0
中脳	所見\検査動物数	5	5	5	5
	軸索変性	0	0	0	1
頸部脊髄	所見\検査動物数	5	5	5	5
	軸索変性	1	0	0	1
腰部脊髄	所見\検査動物数	5	5	5	5
	軸索変性	0	1	0	0

高用量群において投与に関連づけられる異常が認められなかったため、低および中用量群の動物について組織の検査は行わなかった。

以上の結果から、本剤のラットに対する 90 日間飼料混入投与による神経毒性試験における影響として、300 ppm 群で臨床症状、体重と摂餌量の減少、コリンエステラーゼ活性低下ならびに FOB において被験物質投与の影響がみられたため、本剤の神経毒性に関する無毒性量(NOEL)は雌雄ともに 300 ppm 未満(雄：20.0 mg/kg/day および雌：23.1 mg/kg/day)、0.5 ppm(雄：0.031 mg/kg/day および雌：0.037 mg/kg/day)以上であると判断される。

8.8 反復経口投与毒性及び発がん性

8.8.1 イヌにおける強制経口投与による慢性毒性試験（資料No.T-3.1）

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：

検体の純度：

試験動物： ビーグル犬、開始時5ヵ月齢、1群雌雄各4匹
体重範囲 雄 6.2～9.5kg 雌 5.2～8.0kg

試験期間： 12ヵ月間（1985年1月18日～1986年1月22日）

投与方法： 検体をコーンオイルに溶解し、カプセルに充填して0.0002、0.001、0.005および0.02mg/kgの用量で12ヵ月間強制経口投与した。投与液量は0.1ml/kgとした。対照群にはコーンオイルのみを投与した。カプセル調製は毎週行い、投与時まで冷蔵保管した。検体はコーンオイル中で5週間安定であった。

投与量設定根拠；「イヌにおける強制経口投与による亜急性毒性試験〔資料No.22〕」では、血漿コリンエステラーゼ活性の低下が0.03および0.09mg/kg投与群で認められ、0.01mg/kg投与群で正常範囲内の僅かな低下が認められた。従って、本試験ではコリンエステラーゼ活性阻害が発現すると予測される0.02mg/kgを最高用量とした。

試験項目および結果：

一般状態および死亡率；一般状態および死亡の有無を毎日観察し、詳細な検査を週1回行った。

いずれの投与群でも死亡は認められず、検体投与と関連する症状は認められなかった。

体重変化；投与開始時およびその後週1回測定した。

いずれの投与群でも検体投与と関連する変化は認められなかった。

摂餌量；各動物の摂餌量を毎日測定した。

いずれの投与群でも検体投与と関連する変化は認められなかった。

血液学的検査；投与開始後6ヵ月および投与終了時に全例を対象として一夜絶食した後採血し、以下の項目について検査を行った。

白血球数、赤血球数、白血球百分率、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、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、赤血球形態

統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

性別及び投与量 (mg/kg)		雄				雌			
		0.0002	0.001	0.005	0.02	0.0002	0.001	0.005	0.02
投与終了 時検査	赤血球数					114↑	114↑	114↑	111↑
	ヘモグロビン量					114↑	112↑	114↑	111↑
	ヘマトクリット値					117↑	114↑	115↑	113↑

表中の数字は対照群に対する変動率 (%)
統計学的検定：Dunnett の検定 (↓↑ ; P<0.05)

いずれの投与群でも検体投与の影響と考えられる明らかな変化はなかった。全ての検体投与群の雌で投与終了時に赤血球数、ヘモグロビン量およびヘマトクリット値の有意な増加が認められた。これは対照群の値が僅かに低下したためと考えられ、用量反応性が認められないことから、これらの変化には毒性学的意義がないと考えられた。

血液生化学的検査；投与開始後 6 ヶ月および投与終了時に全例を対象として一夜絶食した後採血し、血清を用いて以下の項目を測定した。

グルコース、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)、クレアチニン、尿素窒素、ビリルビン、無機リン、塩素、カルシウム、ナトリウム、カリウム、総タンパク、アルブミン、グロブリン、アルカリフォスファターゼ、乳酸脱水素酵素、総コレステロール、クレアチンホスホキナーゼ

いずれの投与群でも検体投与と関連する変化は認められなかった。

コリンエステラーゼ活性；投与開始後 1 ヶ月、3 ヶ月、6 ヶ月および投与終了時に全例から一夜絶食した後、眼窩血管叢から採血し、血漿および赤血球コリンエステラーゼ活性を DTNB 法で測定した。また、剖検時に脳を摘出し、大脳と小脳のコリンエステラーゼ活性を DTNB 法で測定した。

結果を下表に示す。

性別及び 投与量 (mg/kg)		雄				雌			
		0.0002	0.001	0.005	0.02	0.0002	0.001	0.005	0.02
血漿	投与 1 ヶ月	97	98	93	72	94	82	78	78 ↓
	投与 3 ヶ月	99	99	95	75	95	93	77	77 ↓
	投与 6 ヶ月	94	102	89	68	102	91	78	78 ↓
	投与 12 ヶ月	99	98	87	61	100	92	77 ↓	74 ↓

表中の数字は投与前値に対する割合 (%)
統計学的検定：Dunnett の検定 (↓↑ ; P<0.05)

0.02mg/kg 投与群雌で血漿コリンエステラーゼ活性の有意な低下が全ての検査時期に認められ、0.005mg/kg 投与群雌でも血漿コリンエステラーゼ活性の有意な低下が投与 12 ヶ月にみられた。0.02mg/kg 投与群雄で血漿コリンエステラーゼ活性の低下がみられたが、統計学的有意差はなかった。その他の投与群では検体投与の影響は認められなかった。全ての投与群の脳および赤血球コリンエステラーゼ活性には検体投与の影響が認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

眼科学的検査；投与開始前および投与終了時に全動物について検査を行った。

いずれの投与群でも検体投与と関連する変化は認められなかった。

尿検査；投与開始後 6 ヶ月および投与終了時に全例を対象として一夜絶食した後採尿し、以下の項目を測定した。

外観、尿量、タンパク、グルコース、ケトン体、比重、ビリルビン、潜血、沈渣

いずれの投与群でも検体投与と関連する変化は認められなかった。

臓器重量；投与終了時に全動物の以下の臓器の重量を測定し、対体重比および対脳重量比を算出した。

脳、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、精巣および精巣上体、卵巣、副腎、甲状腺、下垂体

いずれの投与群でも検体投与と関連する変化は認められなかった。

肉眼的病理検査；全例を対象として、計画屠殺時に検査を行った。

いずれの投与群でも検体投与と関連する異常所見は認められなかった。

病理組織学的検査；剖検時に投与群の全動物から以下の臓器を摘出し、ホルマリン固定後、常法に従ってヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製し、鏡検した。

脳、脊髄、下垂体、甲状腺、上皮小体、胸腺、気管、咽頭／喉頭、肺、心臓、胸骨（および骨髄）、骨格筋、顎下腺、肝臓、胆嚢、脾臓、膵臓、腎臓、副腎、精巣、精巣上体、前立腺、陰茎、卵巣、子宮、乳腺、膣、大動脈、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、膀胱、リンパ節、坐骨神経、眼球、舌、皮膚、肉眼的異常部位

対照群および検体投与群の雌雄で偶発的な所見が認められたが、検体投与に関連のある所見は認められなかった。

観察された所見および発現頻度を下表に示す。

性別及び投与量 (mg/kg)	雄					雌				
	0	0.0002	0.001	0.005	0.02	0	0.0002	0.001	0.005	0.02
検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
脳 髄膜嚢胞		1								
下垂体 嚢胞					1	3	1			
胸腺 動脈炎		1								
副腎 皮質過形成		1								
卵巣 卵巣傍体嚢胞							1			
眼球 血管新生	1									
瞬膜腺	慢性炎症			1						
	過形成			1						
耳	慢性潰瘍		1				1			
	慢性炎症									1
	角化亢進									1

空欄は「0」を示す

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

以上の結果から、検体の12ヵ月間強制経口投与の影響として、0.02mg/kg 投与群の雌雄および0.005mg/kg 投与群の雌で血漿コリンエステラーゼ活性の低下が認められ、試験報告書中では本試験における無影響量を0.001mg/kgと判断している。

しかし申請者は、雄については0.005mg/kg 群で血漿コリンエステラーゼ活性阻害が全く認められなかったことより、無影響量は雄0.005mg/kg/day、雌0.001mg/kgと判断した。

申請者注) 0.005mg/kg 以上の投与群におけるコリンエステラーゼ活性の低下は毒性学的に有害作用と考えられないため、無毒性量は0.02mg/kg/dayと判断される。

参考文献 ; Principles for Toxicological Assessment of Pesticide Residues
in Food. WHO 1990