

B. 代謝物を用いた試験成績

(1) 代謝物FNOのラット、マウス、モルモットにおける急性経口および静脈内毒性試験

(資料 代1)

試験機関：住友化学工業(株)

報告書作成年：1963年

検 体：代謝物FNO (略称：MEP-オキソン)

検体の純度：

供試動物：雄ラット、体重：170～190g

雄モルモット、体重：290～320g

雌雄マウス、体重：13～18g

観察期間：5日間

試験方法：各用量段階の死亡率からLitchfield & WilcoxonまたはBehrens & Karberの方法によりLD₅₀値を算出した。

投与方法：検体を蒸留水に乳化希釈し経口投与するか、または静脈内注射した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を投与後5日間観察した。

結 果：

動物種	ラット		モルモット		マウス
	経口	静脈内	経口	静脈内	
LD ₅₀ (mg/kg)	雄：24	雄：3.3	雄：221	雄：32	雌雄：90

経口投与における中毒症状としては、数分後に呼吸困難、攣縮、間代性痙攣、流涎、血涙、眼球突出がみられ、30～60分間持続した。死亡例もほぼこの時期にみられた。モルモットにおける症状はやや軽度であったが、消失は遅く、24時間後にも死亡例がみられた。

静脈内注射後の中毒症状発現は、経口投与に比べ速やかであった。

(2-1)代謝物NMCのラットにおける急性経口毒性試験

(資料 代2)

試験機関：住友化学工業(株)

報告書作成年：1974年

検 体：代謝物NMC

検体の純度：

供試動物：Wistar系ラット、6~7週齢、一群雌雄各5匹

観察期間：14日間

試験方法：5段階の用量を設定した投与群を設け、それらの死亡率からLitchfield & Wilcoxonの方法によりLD₅₀値を算出した。

投与方法：検体を10%アラビアゴム液に懸濁して100mg/mLの割合で、単回経口投与した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を投与後2週間観察した。

結 果：

投与方法	経 口
投与量(mg/kg)	雄雌共：500、1000、1500、2000、2500
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄：2300 (1610~3300) 雌：1200 (750~1920)
死亡開始時間及び終了時間	投与後1時間以内から開始 投与後3時間以内に終了
症状発現時間及び消失時間	投与後30分から発現 投与後3日以内に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄雌共 500
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄雌共 500

中毒症状としては、雄では呼吸深大不規則または促進、歩行失調、運動失調が、雌では呼吸深大不規則、運動失調、自発運動減少、立毛が観察された。

(2-2)代謝物NMCのマウスにおける急性経口毒性試験

(資料 代2)

試験機関：住友化学工業(株)

報告書作成年：1974年

検 体：代謝物NMC

検体の純度：

供試動物：dd系マウス、体重：18～22g、一群雄8匹

観察期間：14日間

試験方法：6段階の用量を設定した投与群を設け、それらの死亡率からLitchfield & Wilcoxonの方法によりLD₅₀値を算出した。

投与方法：検体を10%アラビアゴム液に懸濁して20mL/kgの割合で単回経口投与した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を投与後2週間観察した。

結 果：

投与方法	経 口
投与量(mg/kg)	100、140、200、280、390、550
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	250 (190～330)
死亡開始時間及び終了時間	投与後1時間以内から開始 投与後1時間以内に終了
症状発現時間及び消失時間	投与後10分から発現 投与後1日以内に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	100
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	100

中毒症状としては、呼吸深大、歩行失調、運動失調、軽度の振戦が観察された。

(2-3)代謝物NMCのマウスにおける急性腹腔内毒性試験

(資料 代2)

試験機関：住友化学工業(株)

報告書作成年：1974年

検 体：代謝物NMC

検体の純度：

供試動物：dd系マウス、6～7週齢、体重：18～22g、一群雄10匹

観察期間：14日間

投与方法：検体を10%アラビアゴム液に懸濁して20mL/kgの割合で単回腹腔内投与した。

検査・観察項目：中毒症状及び生死を投与後2週間観察した。LD₅₀値は、Litchfield & Wilcoxonの方法で算出した。

結 果：

投与方法	腹 腔 内
投与量(mg/kg)	67、100、150、225
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	136 (103～180)
死亡開始時間及び終了時間	投与後1時間以内から開始 投与後1時間以内に終了
症状発現時間及び消失時間	投与後5分から発現 投与後3時間に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	67
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	67

中毒症状としては、呼吸促進、振戦、跳躍運動が観察された。

(3) 代謝物 FNO のラットにおける亜急性毒性試験

(資料 6-1)

試験機関：住友化学工業(株)

報告書作成年：1975年

検 体：代謝物 FNO (略称：MEP-オキソン)

検体純度：

供試動物：Wistar系ラット(試験開始時6週齢)、1群雌雄各15匹

投与期間：6ヶ月

投与方法：MEP-オキソンを0、5、15および50ppmの濃度で含有する飼料を6ヶ月間摂取させた。

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率：試験期間を通じ、検体の投与に関連すると考えられる症状は観察されなかった。

死亡例は、15ppm群の雄1例(剖検前の絶食期間中に死亡)を認めたのみであった。

体重変化：投与による影響は認められなかった。

摂餌量および摂水量：摂餌量、摂水量ともに、各投与群と対照群の間に差はみられなかった。

検体摂取量：摂餌量および飼料中濃度から算出した1日当りの平均検体摂取量を下表に示す。

投与量 (ppm)		0	5	15	50
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	—	0.31	0.91	2.99
	雌	—	0.34	0.99	3.66

血液学的検査：試験終了時の全生存例を対象として、腹大静脈より採血し、赤血球数、白血球数、血小板数、白血球分類、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、血沈速度を測定した。

下表に対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を示す。

性別 項目	投与量 (ppm)	雄			雌		
		5	15	50	5	15	50
赤血球数							△104
白血球数						▼77	▽79
ヘモグロビン濃度			▽95				
血沈速度					△253	△211	

△、▽：p<0.05, ▲、▼：p<0.01

表中の数字は対照群に対する相対値(%)

時に統計的に有意な変化がみられたが、これらは用量依存性を欠いているか、あるいは生理的な変動の範囲内にあったので、いずれも検体の投与に起因するものとは考えられなかった。

血液生化学的検査：試験終了時、上記の血液学的検査における同一の動物を対象として、ナトリウム、カリウム、塩素、総蛋白、アルブミン、アルカリホスファターゼ、GOT、GPT、尿素窒素、糖、ビリルビンおよび血漿、赤血球、脳の各コリンエステラーゼ活性を測定した。

下表に対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を示す。

性別 投与量 項目 (ppm)	雄			雌		
	5	15	50	5	15	50
ナトリウム	△101			▼97		▼98
カリウム	▼86			▼66		▼64
塩素				▼94		
糖	▲120		△119			
総蛋白	▽93		▼92		▽95	▽95
アルブミン					▽87	▽90
ビリルビン	▲115					▲121
アルカリホスファターゼ	▽70					
GOT		▼83				
GPT	▼82	▼89	▽91	▽77		
血漿コリンエステラーゼ						▽42
赤血球 コリンエステラーゼ			▽67			▼39
脳コリンエステラーゼ	△118				▽87	▼76

△、▽：p<0.05, ▲、▼：p<0.01
表中の数字は対照群に対する相対値（%）

コリンエステラーゼ活性には用量依存的な低下がみられ、特に雌において明らかであった。

それ以外の検査値についてみられた変化には、用量依存性がないか、あるいは生理的な変動の範囲内と考えられた。

尿検査：4、8、12および24週目に、全生存動物を対象として、糖、蛋白、ビリルビン、ウロビリノーゲン、潜血について検査した。

試験後半、対照群を含む全動物の尿中に蛋白が検出されたが、その程度に用量依存性は認められなかった。その他の検査項目に変化はみられなかった。

臓器重量：試験終了時の全生存動物を対象として、解剖のうち、肺、肝、腎、脾、心、副腎、精巣/卵巣、脳の重量を測定し、体重比を算出した。

以下に対照群と比べて体重比について統計学的有意差の認められた項目を示す。

性別	雄			雌		
投与量 (ppm)	5	15	50	5	15	50
体重						
肝				▼90	▽92	▼89
腎				▽92		
脾			▽83			
心				△109		

△、▽：p<0.05, ▲、▼：p<0.01

表中の数字は対照群に対する相対値 (%)

これらの変化に用量相関性はみられず、いずれも検体の投与に起因するものとは考えられない。

病理組織学的検査：試験終了時、対照群および50ppm群の全生存例を対象として、脳、眼、脊髄、末梢神経、心、肺、脾、骨髄、リンパ節、胸腺、食道、胃、小腸、大腸、肝、膵、腎、膀胱、精巣/卵巣、前立腺/子宮、下垂体、甲状腺、副腎、気管支について、病理標本を作製し検鏡した。

肺炎、肺の膿瘍、肝実質細胞の空胞変性、胆管増生、肝の卵円形細胞浸潤、腎尿細管拡張、腎の間質結合組織における細胞浸潤が、対照群を含む全群に認められたが、いずれの変化も検体の投与に起因するものとは考えられない。

以上の結果から、本試験においてはコリンエステラーゼを除き、他のいずれのパラメータにも悪影響は認められなかった。

コリンエステラーゼに関しては、雌では15ppmにおいて脳コリンエステラーゼ活性の阻害が、

雄では50ppmにおいて赤血球コリンエステラーゼ活性の阻害が認められた。

従って、本試験における最大無作用量は、雄では15ppm(0.91mg/kg/day)、雌では5ppm(0.34mg/kg/day)と判断される。¹⁾

a) Pesticide residues, Guideline for the preparation of toxicological working papers for the WHO Core Assessment Group of the Joint Meeting on Pesticide Residues, Geneva, December 2000

(4) 代謝物NMCのラットにおける亜急性毒性試験

(資料6-1)

試験機関：住友化学工業(株)

報告書作成年：1975年

検体：代謝物NMC

検体純度：

供試動物：Wistar系ラット(試験開始時6週齢)、1群雌雄各15匹

投与期間：6ヶ月

投与方法：3-メチル-4-ニトロフェノールを0、150、500および1500ppmの濃度で含有する飼料を6ヶ月間摂取させた。

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率：試験期間を通じ、検体の投与に関連すると考えられる症状は観察されなかった。

また、死亡例も認められなかった。

体重変化：投与による影響は認められなかった。

摂餌量および摂水量：摂餌量、摂水量ともに、各投与群と対照群の間に差はみられなかった。

検体摂取量：摂餌量および飼料中濃度から算出した1日当りの平均検体摂取量を下表に示す。

投与量 (ppm)		0	150	500	1500
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	—	9.23	30.7	94.7
	雌	—	10.1	32.8	101

血液学的検査：試験終了時の全生存例を対象として、腹大静脈より採血し、赤血球数、白血球数、血小板数、白血球分類、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、血沈速度を測定した。

下表に対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を示す。

性別 項目	投与量 (ppm)	雄			雌		
		150	500	1500	150	500	1500
赤血球数		▲108		▲108			
白血球数					▼67	▼63	▼63

△、▽：p<0.05, ▲、▼：p<0.01

表中の数字は対照群に対する相対値(%)

時に統計的に有意な変化がみられたが、これらは用量依存性を欠いているか、あるいは生理的な変動の範囲内にあったので、いずれも検体の投与に起因するものとは考えられなかった。

血液生化学的検査：試験終了時、上記の血液学的検査における同一の動物を対象として、ナトリウム、カリウム、塩素、総蛋白、アルブミン、アルカリホスファターゼ、GOT、GPT、尿素窒素、糖、ビリルビンを測定した。

下表に対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を示す。

性別 項目 投与量 (ppm)	雄			雌		
	150	500	1500	150	500	1500
ナトリウム			△101	▼92	▼96	▼97
カリウム				▼68	▼71	▼75
塩素				▼94	▼95	▼96
総蛋白				▼88	▼92	
アルブミン				▽80		
ビリルビン	▲135	▲127	▲123			
アルカリホスファターゼ	▽67	▽63	▽66	▼57		
GOT	▼82	▼85	▼84	▽81	▽85	
GPT		▼87	▼86	▽64	▼62	▼67

△、▽：p<0.05, ▲、▼：p<0.01
表中の数字は対照群に対する相対値（%）

これらの変化は、用量相関性がないか、あるいは生理的な変動の範囲内にあると考えられるので、検体の投与に起因するものとは思われない。

尿検査：4、8、12および24週目に、全生存動物を対象として、糖、蛋白、ビリルビン、ウロビリノーゲン、潜血について検査した。

試験後半、対照群を含む全動物の尿中に蛋白が検出されたが、その程度に用量依存性は認められなかった。また、1500ppm群では4および8週目に糖が検出されたが、その後は認められなかった。その他の検査項目に変化はみられなかった。

臓器重量：試験終了時の全生存動物を対象として、解剖のうち、肺、肝、腎、脾、心、副腎、精巣/卵巣、脳の重量を測定し、体重比を算出した。

以下に対照群と比べて体重比について統計学的有意差の認められた項目を示す。

性別	雄			雌		
	150	500	1500	150	500	1500
投与量 (ppm)	150	500	1500	150	500	1500
体重						
肺			▽80			
肝					▼90	▽91
心	▼93			▲109	△109	

△、▽：p<0.05、▲、▼：p<0.01

表中の数字は対照群に対する相対値 (%)

これらの変化に用量相関性はみられず、いずれも検体の投与に起因するものとは考えられない。

病理組織学的検査：試験終了時、対照群および1500ppm群の全生存例を対象として、脳、眼、脊髄、末梢神経、心、肺、脾、骨髄、リンパ節、胸腺、食道、胃、小腸、大腸、肝、膵、腎、膀胱、精巣/卵巣、前立腺/子宮、下垂体、甲状腺、副腎、気管支について、病理標本を作製し検鏡した。

肝実質細胞の空胞変性、胆管増生、肝の卵円形細胞浸潤、腎尿細管拡張、腎の間質結合組織における細胞浸潤が、対照群を含む全群に認められたが、いずれの変化も検体の投与に起因するものとは考えられない。

以上の結果から、最高濃度の1500ppmでも検体の投与に起因する変化は、認めなかったため、最大無作用量は1500ppm(雄；94.7mg/kg/day、雌；101mg/kg/day)と判断される。

代謝物の遺伝子突然変異性試験

(5)代謝物FNOの細菌を用いる復帰突然変異試験

(資料11-1)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1975年

検 体：代謝物FNO（略称：MEP-オキソン）

純 度：

試験方法：大腸菌 *Escherichia coli* のトリプトファン要求性株(W3623 および W3102)を用い、以下の2つの方法により、栄養要求性から非要求性への復帰変異性を検索した。

方法Ⅰ：各菌株を含む最少培地プレートを中心に、検体のDMSO溶液10 μ Lを含浸させた直径8mmのpaper diskを置き、3日後にdisk周辺の復帰変異株コロニーを観察した。

方法Ⅱ：Tris-HCl buffer (0.1M, pH7.0) 中でDMSOに溶解した検体と菌体を一定時間接触させた後、最少培地および最少培地に要求アミノ酸を加えた各プレートを用いて突然変異菌数および全菌数を測定、突然変異率を求めた。

尚、いずれの方法においても、陽性対照としてニトロソグアニジンを用いた。

試験結果：

[方法Ⅰ]

薬物	含浸量 (1disk 当り)	突然変異性	
		W3623	W3102
DMSO(溶媒対照)	50 μ g	-	-
MEP-オキソン	100 μ g	-	-
ニトロソグアニジン (陽性対照)	10 μ g	+	-
	100 μ g	+	+

+：突然変異誘発を認めたもの、 -：突然変異誘発を認めなかったもの

MEP-オキシソンの 100 $\mu\text{g}/\text{disk}$ において、復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。一方、陽性対照では復帰変異コロニー数の増加が認められた。

[方法II]

薬物	処理量	処理時間	突然変異率	
			W3623	W3102
DMSO(溶媒対照)	10 mg/mL	17 時間	7.9×10^{-8}	2.3×10^{-8}
MEP-オキシソン	100 $\mu\text{g}/\text{mL}$	1 時間	$<10^{-7}$	$<10^{-7}$
ニトログアニジン (陽性対照)	5 $\mu\text{g}/\text{mL}$	10 分	5.9×10^{-5}	3.6×10^{-6}
	10 $\mu\text{g}/\text{mL}$	10 分	7.5×10^{-4}	7.0×10^{-5}

MEP-オキシソンの 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ は大腸菌に対する致死作用が大きく、1時間の処理で生菌数が1%に減少したため、確実な突然変異率は求められなかった。

主に方法Iによる結果から、MEP-オキシソンは復帰変異誘発性を有しないものと判断された。

(6)代謝物 NMC の細菌を用いる復帰突然変異試験

(資料11-1)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1975年

検 体：代謝物NMC

純 度：

試験方法：大腸菌 *Escherichia coli* のトリプトファン要求性株(W3623 および W3102)を用い、以下の2つの方法により、栄養要求性から非要求性への復帰変異性を検索した。

方法Ⅰ：各菌株を含む最少培地プレートの中に、検体の DMSO 溶液 10 μ L を含浸させた直径 8mm の paper disk を置き、3日後に disk 周辺の復帰変異株コロニーを観察した。

方法Ⅱ：Tris-HCl buffer (0.1M, pH7.0) 中で DMSO に溶解した検体と菌体を一定時間接触させた後、最少培地および最少培地に要求アミノ酸を加えた各プレートを用いて突然変異菌数および全菌数を測定、突然変異率を求めた。

尚、いずれの方法においても、陽性対照としてニトロソグアニジンを用いた。

試験結果：

[方法Ⅰ]

薬物	含浸量 (1disk 当り)	突然変異性	
		W3623	W3102
DMSO(溶媒対照)	50 μ g	-	-
検 体	100 μ g	-	-
ニトロソグアニジン (陽性対照)	10 μ g	+	-
	100 μ g	+	+

+：突然変異誘発を認めたもの、 -：突然変異誘発を認めなかったもの

検体の 100 μ g/disk において、復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。一方、陽性対照では復帰変異コロニー数の増加が認められた。

[方法Ⅱ]

薬物	処理量	処理時間	突然変異率	
			W3623	W3102
DMSO (溶媒対照)	10 mg/mL	17 時間	7.9×10^{-8}	2.3×10^{-8}
検 体	100 μ /mL	17 時間	2.6×10^{-8}	4.2×10^{-8}
ニトロゲン (陽性対照)	5 μ g/mL	10 分	5.9×10^{-6}	3.6×10^{-6}
	10 μ g/mL	10 分	7.5×10^{-4}	7.0×10^{-5}

検体 100 μ g/mL との 17 時間にわたる接触により、いずれの菌株にも突然変異率の変化はみられなかった。これに対して、陽性対照では、10 分間の処理により、突然変異率が約 10^3 倍上昇した。

以上の結果から、本検体は復帰変異誘発性を有しないと判断される。

代謝物の DNA 損傷修復試験

(7)代謝物 FNO の細菌を用いた DNA 修復試験

(資料11-1)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1975年

検 体：代謝物 FNO (略称：MEP-オキソン)

純 度：

試験方法：以下に示す2種の細菌の野生型と紫外線感受性各株を用い、paper disk 法により放射線様傷害作用の有無を調べた。すなわち、検体の DMSO 溶液 10 μ L を含浸させた直径 8 mm の paper disk を培地プレートの上に置き、1日後の増殖阻止円径を測定した。

尚、陽性対照としてニトロソグアニジンを採用した。

菌種	野生型 (紫外線非感受性)	DNA 修復欠損株 (紫外線感受性)
大腸菌 <i>Escherichia coli</i>	W3623	W3623 $polA^-$ W3623 $uvrA^-$ W3623 $recA^-$
枯草菌 <i>Bacillus subtilis</i>	H17	M45 $recA^-$

試験結果：

生 育 阻 止 円 直 径 (mm)							
薬物	含浸量 (1disk 当り)	使用菌株					
		大腸菌				枯草菌	
		W3623*	$polA^-$	$uvrA^-$	$recA^-$	H17*	M45 $recA^-$
DMSO (溶媒対照)	20 μ L	<8.0	<8.0	<8.0	<8.0	<8.0	<8.0
MEP-オキソン	10 mg	9.7	9.3	8.2	10.2	9.5	10.1
ニトロソグアニジン (陽性対照)	10 μ g	9.5	13.2	11.5	14.6	10.3	12.9
	100 μ g	17.2	25.2	18.0	30.8	19.2	34.6

* 野生型

各株に生育阻止円が認められたが、株間の大きさの差は小さく、放射線様傷害作用はないと考えられた。一方、陽性対照では、野生型と紫外線感受性各株との間に明らかな生育阻止の差が認められた。

(8)代謝物 NMC の細菌を用いた DNA 修復試験

(資料11-1)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1975年

検 体：代謝物NMC

純 度：

試験方法：以下に示す2種の細菌の野生型と紫外線感受性各株を用い、paper disk 法により放射線様傷害作用の有無を調べた。すなわち、検体のDMSO溶液 10 μ L を含浸させた直径8mmのpaper diskを培地プレートの上に置き、1日後の増殖阻止円径を測定した。

尚、陽性対照としてニトロソグアニジンを用いた。

菌種	野生型 (紫外線非感受性)	DNA修復欠損株 (紫外線感受性)
大腸菌 <i>Escherichia coli</i>	W3623	W3623 $polA^-$ W3623 $uvrA^-$ W3623 $recA^-$
枯草菌 <i>Bacillus subtilis</i>	H17	M45 $recA^-$

試験結果：

生 育 阻 止 円 直 径 (mm)							
薬物	含浸量 (1disk 当り)	使用菌株					
		大腸菌				枯草菌	
		W3623*	$polA^-$	$uvrA^-$	$recA^-$	H17*	M45 $recA^-$
DMSO (溶媒対照)	20 μ L	<8.0	<8.0	<8.0	<8.0	<8.0	<8.0
検 体	10 mg	<8.0	<8.0	<8.0	<8.0	<8.0	<8.0
ニトロソグアニジン (陽性対照)	10 μ g	9.5	13.2	11.5	14.6	10.3	12.9
	100 μ g	17.2	25.2	18.0	30.8	19.2	34.6

* 野生型

いずれの株にも生育阻止円は認められず、放射線様傷害作用はないものと判断された。一方、陽性対照では、野生型と紫外線感受性各株との間に明らかな生育阻止の差が認められた。

C. 製剤を用いた試験成績

1. MEP50%乳剤(スミチオン乳剤)、MEP40%乳剤(スミチオン水和剤40)

(1) MEP50%乳剤および40%水和剤のラット、マウスにおける急性経口、経皮毒性試験

(資料 製1-1)

試験機関：住友化学工業株式会社農業事業部

報告書作成年：1977年

検 体：MEP50%乳剤および40%水和剤

組 成：(スミチオン乳剤)

MEP原体	54.2%
界面活性剤、有機溶剤等	残量
	100.0%

(スミチオン水和剤40)

MEP原体	43.0%
鉍物質微粉、界面活性剤等	残量
	100.0%

供試動物：SD系ラット、8週令、体重：雄230~280g 雌：200~230g、一群雌雄各10匹

dd系マウス7週令、体重：雄雌共18~22g 一群雌雄各10匹

観察期間：14日間

試験方法：11段階（50%乳剤・ラット・経口、40%水和剤・ラット及びマウス・経口）、10段階（50%乳剤・マウス・経口）の用量を設定した投与群を設け、それらの死亡率からLitchfield&Wilcoxonの方法によりLD₅₀を算出した。

投与方法：経口投与では、検体を蒸留水に希釈して、ラット10mL/kg、マウス20mL/kgの割合で単回経口投与した。経皮投与では、ラット30cm²、マウス3.0cm²の範囲で刈毛した動物の背部に検体を10mL/kgの割合で、1回塗布した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結果：
MEP50%乳剤

動物種	ラット	
	経口	経皮
投与方法		
投与量(mg/kg)	雄雌共 250、500、650、845、1000、 1300、1700、2000、2600、 3400、4400	雄雌共：1000、2500、5000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄：1900 雌：2250 (1667~2166) (1957~2588)	雄：3200 雌：3000 (2645~3872) (2419~3720)
死亡開始時間及び 終了時間	投与後1日から開始 投与後7日に終了	投与後2日から開始 投与後7日に終了
症状発現時間及び 消失時間	投与後30分から開始 投与後10日に消失	投与後1日から開始 投与後10日に消失
毒性の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄雌共：<250	雄雌共：<1000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄雌共：1300	雄雌共：1000

動物種	マウス	
	経口	経皮
投与方法		
投与量(mg/kg)	雄雌共：500、650、845、1000、 1300、1700、2000、2600、 3400、4400	雄雌共：1000、2500、5000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄：3000 雌：3000 (2727~3300) (2586~3480)	雄雌共：>5000
死亡開始時間及び 終了時間	投与後1日から開始 投与後2日に終了	死亡例なし
症状発現時間及び 消失時期	投与後30分から開始 投与後4日に消失	中毒症状なし
毒性の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄雌共：650	雄雌共：5000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄：2000 雌：1700	雄雌共：5000

MEP40%水和剤

動物種	ラット	
	経口	経皮
投与方法		
投与量(mg/kg)	雄雌共：500、650、845、1000、1300、 1700、2100、2500、3250、 4250、5500	雄雌共：1000、2500、5000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄：2800 雌：2800 (2353~3332) (2353~3332)	雄雌共：>5000
死亡開始時間及び 終了時間	投与後一日から開始 投与後7日に終了	死亡例なし
症状発現時間及び 消失時間	投与後30分から開始 投与後10日に消失	中毒症状なし
毒性の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄雌共：<500	雄雌共：5000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄：1300 雌：1700	雄雌共：5000

動物種	マウス	
	経口	経皮
投与方法		
投与量(mg/kg)	雄雌共：500、650、845、1000、1300、 1700、2100、2500、3250、 4250、5500	雄雌共：1000、2500、5000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄：2850 雌：2600 (2415~3363) (2131~3172)	雄雌共：>5000
死亡開始時間及び 終了時間	投与後1日から開始 投与後2日に終了	死亡例なし
症状発現時間及び 消失時間	投与後30分から開始 投与後4日に消失	中毒症状なし
毒性の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄雌共：650	雄雌共：5000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄雌共：1700	雄雌共：5000

経口投与では、いずれの被験物質においても、筋攣縮、振戦、流涎、下痢、流涙、眼球突出、立毛、過敏症状、運動失調、角膜混濁、尿失禁、呼吸不規則および呼吸困難が、ラット、マウスともに認められた。経皮投与では、MEP50%乳剤投与により、ラットにおいては経口投与時と同様の症状が認められたが、マウスにおいては中毒症状は認められなかった。また、MEP40%水和剤では、ラット、マウスともに明らかな症状および死亡は認められなかった。

両製剤ともに経口および経皮毒性には明らかな性差はみられなかった。毒性の種差については、MEP50%乳剤においてのみ、マウスに対する毒性はラットより弱かった。ラットおよびマウスにおける両製剤の経皮毒性は、経口毒性に比較して弱かった。肉眼的病理検査では、いずれの動物においても主要臓器・組織には著変を認めなかった。また、経皮投与した適用部位の皮膚にも刺激性は認められなかった。

(2) ME P 50%乳剤のウサギの皮膚および眼に対する刺激性試験

(資料 製1-2)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1982年

検 体：ME P 50%乳剤(スミチオン乳剤)

組 成：ME P 原体 52.0%

界面活性剤、有機溶剤等 残量
100.0%

試験動物：New Zealand White種雄ウサギ(体重 2.08~3.01kg)

〈皮膚に対する刺激性試験〉

動物数：1群6匹

観察期間：適用後1週間観察

試験方法：背部を剪毛し、4ヶ所の適用部位を設け、そのうち2ヶ所には創傷をつけた。

この無傷および有傷部位各々に検体0.5mLを1インチ角のリント布に塗布して適用した。適用部位は外科用テープで閉塞した。24時間後リント布を除去し、適用部位に付着している検体を拭き取った。

観 察：適用24、48、72時間および1週間後に肉眼的に観察し、Draizeの判定基準に従って、紅斑、浮腫のような皮膚反応を点数化して記録した。

刺激性の評価は、24および72時間の皮膚反応を基にして一次刺激性指数を求めて行った。

試験結果：Draizeの判定基準による皮膚反応の評点は、次の表のとおりであった。

適用部位	動物番号	項目	最高 評点 [※]	暴露後時間				
				24時間	48時間	72時間	1週間	
無 傷 部 位	1	(右)	紅斑・痂皮	4	2	2	2	0
			浮腫	4	1	1	1	0
	(左)	紅斑・痂皮	4	2	2	2	0	
		浮腫	4	1	1	1	0	
	2	(右)	紅斑・痂皮	4	2	2	1	0
			浮腫	4	1	1	0	0
		(左)	紅斑・痂皮	4	2	2	1	0
			浮腫	4	1	1	0	0
	3	(右)	紅斑・痂皮	4	2	2	2	0
			浮腫	4	1	1	1	0
		(左)	紅斑・痂皮	4	2	2	2	0
			浮腫	4	1	1	1	0
	4	(右)	紅斑・痂皮	4	2	2	1	0
			浮腫	4	1	1	1	0
		(左)	紅斑・痂皮	4	2	2	1	0
			浮腫	4	1	1	1	0
	5	(右)	紅斑・痂皮	4	2	2	2	0
			浮腫	4	1	1	1	0
		(左)	紅斑・痂皮	4	2	2	1	0
			浮腫	4	1	1	1	0
	6	(右)	紅斑・痂皮	4	2	2	1	0
			浮腫	4	1	1	0	0
		(左)	紅斑・痂皮	4	2	2	1	0
			浮腫	4	1	1	0	0
小計		紅斑・痂皮	48	24	24	17	0	
		浮腫	48	12	12	8	0	
平均		紅斑・痂皮	4	2.00	2.00	1.42	0	
		浮腫	4	1.00	1.00	0.67	0	

※ 判定基準の最高評点

適用部位	動物番号	項目	最高評点*	暴露後時間				
				24時間	48時間	72時間	1週間	
有傷部位	1	(右)	紅斑・痂皮	4	2	2	2	0
			浮腫	4	1	1	1	0
		(左)	紅斑・痂皮	4	2	2	2	0
			浮腫	4	1	1	1	0
	2	(右)	紅斑・痂皮	4	2	2	1	0
			浮腫	4	1	1	0	0
		(左)	紅斑・痂皮	4	2	2	1	0
			浮腫	4	1	1	0	0
	3	(右)	紅斑・痂皮	4	2	2	2	0
			浮腫	4	1	1	1	0
		(左)	紅斑・痂皮	4	2	2	2	0
			浮腫	4	1	1	1	0
	4	(右)	紅斑・痂皮	4	2	2	1	0
			浮腫	4	1	1	1	0
		(左)	紅斑・痂皮	4	2	2	1	0
			浮腫	4	1	1	1	0
	5	(右)	紅斑・痂皮	4	2	2	2	0
			浮腫	4	1	1	1	0
		(左)	紅斑・痂皮	4	2	2	1	0
			浮腫	4	1	1	1	0
	6	(右)	紅斑・痂皮	4	2	2	1	0
			浮腫	4	1	1	0	0
		(左)	紅斑・痂皮	4	2	2	1	0
			浮腫	4	1	1	0	0
小計	紅斑・痂皮	48	24	24	17	0		
	浮腫	48	12	12	8	0		
平均	紅斑・痂皮	4	2.00	2.00	1.42	0		
	浮腫	4	1.00	1.00	0.67	0		
合計*	紅斑・痂皮	96	48	48	34	0		
	浮腫	96	24	24	16	0		
平均*	紅斑・痂皮	4	2.00	2.00	1.42	0		
	浮腫	4	1.00	1.00	0.67	0		

※ 判定基準の最高評点 *無傷部位と有傷部位を合わせた合計および平均
 一次刺激性指数=(3.00+2.09)/2=2.54

適用24時間後に無傷および有傷部位いずれにも中等度の紅斑、非常に軽度の浮腫が認められた。これらの反応は1週間以内に消失した。

以上の結果から、MEP50%乳剤(スミチオン乳剤)はウサギの皮膚に対して中等度の刺激性を示すと判定した。

〈眼に対する刺激性試験〉

動物数：非洗眼群：1群6匹、洗眼群：1群3匹

観察期間：適用後9日間観察

試験方法：検体0.1mLをウサギの片方の眼に適用し、他方の眼は対照とした。

洗眼群の処置眼は適用30秒後に約300mLの微温湯にて1分間洗浄した。

観察：適用1、24、48、72、96時間および7日後に、その後は刺激反応が消失するまで毎日Draizeの判定基準に従い刺激反応を点数化して記録した。刺激度の評価はKay and Calandraの方法に従って行った。

試験結果：観察した刺激反応の評点は次の表のとおりであった。

項目			最高 評点 ※	適用後時間							
				1時間	24時間	48時間	72時間	96時間	7日	9日	
非 洗 眼 群	動物 番号 1	角膜 混濁	程度	4	0	1	1	1	1	1	0
			面積	4	0	3	1	1	1	1	0
		虹 彩	2	0	1	0	1	0	0	0	
		結膜	発赤	3	1	1	0	0	0	0	0
			浮腫	4	2	1	0	0	0	0	0
			眼脂	3	0	1	0	0	0	0	0
	動物 番号 2	角膜 混濁	程度	4	0	1	1	1	1	1	0
			面積	4	0	3	1	1	1	1	0
		虹 彩	2	0	1	1	1	0	0	0	
		結膜	発赤	3	1	1	0	0	0	0	0
			浮腫	4	2	1	0	0	0	0	0
			眼脂	3	0	2	0	0	0	0	0

※ 判定基準の最高評点

項 目			最高 評点 ※	適用後時間							
				1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	96 時間	7 日	9 日	
非 洗 眼 群	動物 番号 3	角膜 混濁	程度	4	0	1	1	1	1	1	0
			面積	4	0	3	2	2	2	1	0
		虹	彩	2	0	1	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	1	0	0	0	0	0
			浮腫	4	1	1	0	0	0	0	0
			眼脂	3	0	1	0	0	0	0	0
	動物 番号 4	角膜 混濁	程度	4	0	1	1	1	0	0	—
			面積	4	0	3	1	1	0	0	—
		虹	彩	2	0	1	1	1	0	0	—
		結膜	発赤	3	1	1	1	0	0	0	—
			浮腫	4	1	1	0	0	0	0	—
			眼脂	3	0	1	0	0	0	0	—
	動物 番号 5	角膜 混濁	程度	4	0	1	1	1	0	0	—
			面積	4	0	2	1	1	0	0	—
		虹	彩	2	0	1	1	1	1	0	—
		結膜	発赤	3	2	2	1	1	1	0	—
			浮腫	4	2	1	0	0	0	0	—
			眼脂	3	0	1	1	1	0	0	—
	動物 番号 6	角膜 混濁	程度	4	0	1	1	1	0	0	—
			面積	4	0	3	1	1	0	0	—
		虹	彩	2	0	1	1	0	0	0	—
		結膜	発赤	3	1	2	1	1	1	0	—
			浮腫	4	2	1	0	0	0	0	—
			眼脂	3	0	2	1	1	0	0	—
合 計*			660	34	159	65	63	29	15	0	
平 均			110	5.7	26.5	10.8	10.4	4.8	2.5	0	
洗 眼 群 (3 匹平均)	角膜 混濁	程度	4	0	0.3	0	0	0	0	—	
		面積	4	0	0.3	0	0	0	0	—	
	虹	彩	2	0	0.3	0	0	0	0	—	
	結膜	発赤	3	1.0	1.0	0	0	0	0	—	
		浮腫	4	1.3	0.3	0	0	0	0	—	
		眼脂	3	0	1.3	0	0	0	0	—	
	合 計*			110	4.7	8.7	0	0	0	0	—

※ 判定基準の最高評点

* Draize 法による評価点 (最高 110 点/匹)

— : 観察せず

検体の点眼により非洗浄群では24時間後に最高の刺激反応;角膜に評点1の混濁、虹彩に評点1の変化、結膜に評点1~2の充血、浮腫、眼脂分泌が認められたが、その後回復に向い、9日後には回復した。一方、洗眼群ではこれらの反応は軽度であり、48時間後には回復していた。

以上の結果から、MEP50%乳剤(スミチオン乳剤)はウサギの眼に対して、非洗眼群では中等度、洗眼群ではごく軽度の刺激性を示すと判定され、洗眼効果が認められた。

(3) M E P 50%乳剤 8 倍希釈液のウサギの皮膚および眼に対する刺激性試験

(資料 製 1 - 3)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1991年 [GLP対応]

検 体：M E P 50%乳剤(スミチオン乳剤)の 8 倍希釈液

組 成：M E P 原体 50.0%

有機溶剤、界面活性剤等 残量
計 100%

試験動物：New Zealand White種雌雄ウサギ (体重;2.37~2.82kg)、13~14週令

[皮膚に対する刺激性試験]

動物数：1 群 6 匹 (雄 3 匹、雌 3 匹)

観察期間：検体除去後72時間観察

試験方法：剪毛したウサギの背部を正中線をはさんで2分し、その一方に「#」型の創傷をつけた。無傷および有傷の各部位に検体0.5mLをリント布(2.5×2.5cm)に展延して貼布し、サージカルテープで4時間閉塞適用した。適用後、リント布を取り除き、皮膚に付着した検体を水を含ませた脱脂綿で拭き取った。

観 察：検体除去の0.5、24、48および72時間後に局所を観察し、局所反応はDraizeの判定基準に従って点数化し、一次刺激率を求めて評価した。

試験結果：Draizeの判定基準による局所反応の評点は以下の通りであった。

適用部位	動物番号	項目	最高評点*	暴露後時間			
				0.5時間	24時間	48時間	72時間
無傷部位	1	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
	2	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
	3	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
	4	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
	5	紅斑・痂皮	4	0	1	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
	6	紅斑・痂皮	4	0	1	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
小計	紅斑・痂皮	24	0	2	0	0	
	浮腫	24	0	0	0	0	
平均	紅斑・痂皮	4	0	0.33	0	0	
	浮腫	4	0	0	0	0	

※ 判定基準の最高評点

適用部位	動物番号	項目	最高評点*	暴露後時間			
				0.5時間	24時間	48時間	72時間
有傷部位	1	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
	2	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
	3	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
	4	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
	5	紅斑・痂皮	4	0	1	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
	6	紅斑・痂皮	4	0	1	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
	小計	紅斑・痂皮	24	0	2	0	0
		浮腫	24	0	0	0	0
	平均	紅斑・痂皮	4	0	0.33	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
合計*	紅斑・痂皮	48	0	4	0	0	
	浮腫	48	0	0	0	0	
平均*	紅斑・痂皮	4	0	0.33	0	0	
	浮腫	4	0	0	0	0	

※ 判定基準の最高評点

* 無傷部位と有傷部位を合わせた合計および平均

一次刺激率 $4/36=0.11$

無傷部位、有傷部位いずれも適用後、6例中2例に強さ1の紅斑を認めた。

この局所反応は48時間後に消失した。これらの反応は無傷および有傷部位間に差はなく、一次刺激率は0.11であった。

以上の結果から、MEP50%乳剤(スミチオン乳剤)8倍希釈液はウサギの皮膚に対して極く軽度の刺激性ありと判定された。

[眼に対する刺激性試験]

動物数：非洗浄群：1群6匹(雄3匹、雌3匹)、洗浄群：1群3匹(雄1匹、雌2匹)

観察期間：適用後96時間観察

試験方法：検体0.1mLをウサギの一方の眼(下眼瞼結膜嚢)に適用し、適用後に洗浄処置は行わず経時的に観察した(非洗浄群)。非洗浄群において刺激性が認められたので、適用2分後に約1分間、微温湯(約300mL)にて洗浄する群を別途もうけた。なお、他眼は対照とした。

観 察：適用1、24、48、72および96時間後に角膜、虹彩、結膜を観察し、Draizeの判定基準に従い、局所反応を点数化して記録した。刺激性の評価はKay & Calandraの方法に従って行った。

試験結果：Draizeの判定基準による局所反応の評点は以下の通りであった。

項 目		最高 評点*	適用後時間 (時間)						
			1	24	48	72	96		
非 洗 眼 群	動物 番号 1	角膜 混濁	程度	4	0	1	1	1	0
			面積	4	0	1	1	1	0
		虹 彩		2	1	1	1	0	0
		結 膜	潮紅	3	1	2	1	1	0
			浮腫	4	2	2	1	0	0
			眼脂分泌	3	0	2	1	1	0
	動物 番号 2	角膜 混濁	程度	4	0	1	1	1	0
			面積	4	0	1	1	1	0
		虹 彩		2	0	1	0	0	0
		結 膜	潮紅	3	1	2	1	1	0
			浮腫	4	2	2	1	0	0
			眼脂分泌	3	0	2	1	0	0
	動物 番号 3	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0	0
		虹 彩		2	1	1	0	0	0
		結 膜	潮紅	3	1	2	1	1	0
			浮腫	4	2	2	1	0	0
			眼脂分泌	3	0	2	0	0	0
	動物 番号 4	角膜 混濁	程度	4	0	1	1	1	0
			面積	4	0	2	1	1	0
		虹 彩		2	1	1	0	0	0
		結 膜	潮紅	3	1	2	1	1	0
			浮腫	4	2	2	1	1	0
			眼脂分泌	3	0	2	0	0	0
動物 番号 5	角膜 混濁	程度	4	0	1	0	0	0	
		面積	4	0	1	0	0	0	
	虹 彩		2	1	0	0	0	0	
	結 膜	潮紅	3	1	1	1	1	0	
		浮腫	4	2	1	0	0	0	
		眼脂分泌	3	0	0	0	0	0	
動物 番号 6	角膜 混濁	程度	4	0	1	1	1	0	
		面積	4	0	3	2	1	0	
	虹 彩		2	1	1	1	0	0	
	結 膜	潮紅	3	1	1	1	1	0	
		浮腫	4	2	1	1	0	0	
		眼脂分泌	3	0	1	0	0	0	
合 計*		660	61	123	61	36	0		
平 均		110	10.2	20.6	10.2	6.0	0.0		

※ 判定基準の最高評点

項 目			最高 評点*	適用後時間 (時間)				
				1	24	48	72	96
洗 眼 群 (3 匹平均)	角膜 混濁	程度	4	0	1.0	1.0	0.3	0
		面積	4	0	2.3	1.7	0.3	0
	虹 彩		2	1.0	0.7	0	0	0
	結 膜	潮紅	3	2.0	1.7	1.3	0.7	0
		浮腫	4	2.0	1.7	0.7	0	0
		眼脂分泌	3	0	2.3	0.7	0	0
	合 計*		110	13.0	26.3	13.6	3.0	0.0

※ 判定基準の最高評点

* Draize法による評価点 (最高110点/匹)

非洗浄群では適用後、強さ1～2の結膜潮紅、強さ1～2の結膜浮腫、強さ1の虹彩充血、強さ1、広さ1～3の角膜混濁および強さ1～2の眼脂分泌を認めた。これらの局所反応は徐々に軽減し、96時間後にはすべての局所反応が消失した。他方、洗浄群では適用後、強さ1～2の結膜潮紅、強さ1～2の結膜浮腫、強さ1の虹彩充血、強さ1、広さ1～4の角膜混濁および強さ2～3の眼脂分泌を認めた。これらの局所反応は徐々に軽減し、96時間後にはすべての局所反応が消失した。

以上の結果より、ME P 50%乳剤(スミチオン乳剤) 8倍希釈液はウサギの眼に対して、非洗浄群では軽度の刺激性あり、洗浄群では中等度の刺激性ありと判定され、洗浄効果は認められなかった。

(4) ME P 50%乳剤500倍希釈液のウサギの眼に対する刺激性試験

(資料 製1-4)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1992年[GLP対応]

検 体：ME P 50%乳剤（スミチオン乳剤）500倍希釈液

組 成：ME P 原体 50.0%

有機溶剤、界面活性剤等 残量

計 100%

試験動物：New Zealand White 種雌雄ウサギ（体重；2.48～2.68kg）、14週令、1群6匹（雌3匹、雄3匹）

観察期間：適用後72時間観察

試験方法：検体0.1mLをウサギの一方の眼（下眼瞼結膜嚢）に適用し、洗眼は行わなかった。
他眼を対照とした。

観察項目：検体適用1、24、48および72時間後に観察し、刺激反応はDraizeの判定基準に従って点数化して記録した。

刺激性の評価は、Kay and Calandraの方法に従って行った。

試験結果：Draizeの判定基準による局所反応の評点は以下の通りであった。

項目		最高 評点*	適用後時間					
			1時間	24時間	48時間	72時間		
非 洗 眼 群	動物 番号 1	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0
		虹 彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
			眼脂分泌	3	0	0	0	0
	動物 番号 2	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0
		虹 彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
			眼脂分泌	3	0	0	0	0
	動物 番号 3	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0
		虹 彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
			眼脂分泌	3	0	0	0	0
	動物 番号 4	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0
		虹 彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
			眼脂分泌	3	0	0	0	0
動物 番号 5	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	
		面積	4	0	0	0	0	
	虹 彩		2	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	0	0	0	0	
		浮腫	4	0	0	0	0	
		眼脂分泌	3	0	0	0	0	
動物 番号 6	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	
		面積	4	0	0	0	0	
	虹 彩		2	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	0	0	0	0	
		浮腫	4	0	0	0	0	
		眼脂分泌	3	0	0	0	0	
合 計*		660	0	0	0	0		
平 均		110	0	0	0	0		

※ 判定基準の最高評点

* Draize法による評価点 (最高110点/匹)

観察期間を通じて何ら局所反応は認められなかった。

以上の結果より、MEP50%乳剤(スミチオン乳剤)500倍希釈液はウサギの眼に対し、刺激性なしと判定した。

群		供試動物数	感作反応動物数										陽性率 (%)		
			24 時間後					48 時間後					24 時間	48 時間	
感作	惹起		皮膚反応 ^{a)}				計	皮膚反応 ^{a)}				計			
		-	±	+	++	-		±	+	++					
検体	50% 検体	50% 検体	15*	14	0	0	0	0/14	14	0	0	0	0/14	0	0
	-	50% 検体	12	12	0	0	0	0/12	12	0	0	0	0/12	0	0
陽性対照	0.5% DNCB	0.5% DNCB	63	0	11	31	21	63/63	0	26	30	7	63/63	100	100
	-	0.5% DNCB	57	57	0	0	0	0/57	57	0	0	0	0/57	0	0

- a) - ; 反応なし、 ± ; 軽度の紅斑および浮腫、
 + ; 中等度の紅斑および浮腫、 ++ ; 強度の紅斑および浮腫
 * 2 回目の感作後、1 例死亡。

ME P 50% 乳剤では感作期間中に軽度の皮膚反応を示すものがあつたが、惹起によっては何ら皮膚反応は認められなかつた。また、陰性対照動物においても皮膚反応は観察されなかつた。

陽性対照群では、全ての動物に軽度から強度の紅斑、浮腫がみとめられている。

以上の結果から ME P 50% 乳剤(スミチオン乳剤)には皮膚感作性はないと結論する。

2. ME P 80%乳剤 (スミパイン乳剤)

(1) ME P 80%乳剤の Maus および ラット における 急性経口、経皮毒性試験

(資料 製 2 - 1)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1975年

検 体：ME P 80%乳剤 (スミパイン乳剤)

組 成：ME P 原体 85.0%

界面活性剤等 残量
100.0%

供試動物：dd系 Maus、6週齢、体重：雄 20~22g、雌 18~20g、

一群雌雄各8匹

Wistar系ラット、6週齢、体重：雄 200~220g、雌 170~190g、

一群雌雄各8匹

観察期間：(経口)14日間、(経皮)21日間

試験方法：10段階 (ラット・経口・雄)、7段階 (Maus・経口・雌及びラット・経口・雌)、6段階 (Maus・経口・雄) の用量を設定した投与群を設け、それらの死亡率から Litchfield & Wilcoxon の方法により LD₅₀ 値を算出した。

投与方法：経口投与では検体を蒸留水に溶解して Maus では 20mL/kg、ラットでは 10mL/kg の割合で単回経口投与した。経皮投与では、Maus：1.5cm²、ラット：9cm² の範囲で刈毛した動物の背部に検体を希釈することなく1回塗布した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を経口投与では14日間、経皮投与は21日間観察した。

試験結果：

動物種	dd系 Maus	
	経口	経皮
投与方法		
投与量 (mg/kg)	雄：357、500、700、980、1370、2000 雌：357、500、700、980、1370、2000、2800	雄雌共：1250、2500
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄：1560 (1250~1950)	雌：1560 (1250~1950)
死亡開始時間及び 終了時間	投与後1時間から開始 投与後1日に終了	死亡例なし
症状発現時間及び 消失時間	投与後30分から開始 投与後48時間に消失	中毒症状なし
毒性徴候の認められなかつた 最高投与量 (mg/kg)	雄雌共：357	雄雌共：2500
死亡例の認められなかつた 最高投与量 (mg/kg)	雄：700	雌：980 雄雌共：2500

経口投与においては自発運動の減少、運動失調、呼吸不規則、呼吸困難、振戦、繊維性痙縮、流涙、流涎、間代性又は強直性痙攣、チアノーゼのような中毒症状がみられた。

一方、経皮投与では 2500mg/kgの塗布によっても中毒症状、死亡動物はみられなかった。

動物種	Wistar系ラット	
	経口	経皮
投与方法		
投与量(mg/kg)	雄：30、50、70、100、140、190、270、 380、540、750 雌：190、270、380、540、750、1060、 1500	雄雌共：330、500、750、1000、 1500、2250
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄：420 (298~592)	雌：910 (710~1160)
	雄：1110 (860~1430)	雌：1500 (1170~1920)
死亡開始時間及び終了時間	投与後3時間から開始 投与後4日に終了	投与後2日から開始 投与後10日に終了
症状発現時間及び消失時間	投与後30分から開始 投与後5日に消失	投与後24時間から開始 投与後21日に消失
毒性徴候の認められなかつた最高投与量(mg/kg)	雄：35	雌：190
	雄雌共：330	
死亡例の認められなかつた最高投与量(mg/kg)	雄：100	雌：380
	雄雌共：500	雌：750

ラットにおいては性差が認められ、雌より雄に強く表われ、経口投与においてより著明であった。

経口投与による中毒症状は過敏、振戦、血涙、流涎、眼球突出、運動失調、呼吸困難であった。その発現時期は雌において雄より長時間を要した。生存動物の中毒症状は投与後5日で消失した。

経皮投与による中毒症状は雄、雌ともに適用後24時間に認められ、過敏、呼吸数の増加、呼吸困難、繊維性痙縮、流涎、振戦、血涙、尿失禁、眼球突出であった。中毒症状の回復は10~21日後であった。

(2) M E P 80%乳剤のウサギの皮膚に対する刺激性試験

(資料 製2-2)

試験機関：(株)野村生物科学研究所

報告書作成年：1986年 (GLP対応)

検	体	：スミチオン80%乳剤	
組	成	：M E P 原体	81.9%
		<u>有機溶剤、界面活性剤等</u>	<u>残量</u>
		計	100%

試験動物：New Zealand White種雄ウサギ (体重;2.00~2.23kg)、約2~3ヶ月令、1群6匹

観察期間：検体除去後72時間観察

試験方法：ウサギの背部正中線付近を剪毛し、2×3cmの広さの適用部位3ヶ所を設定した。検体0.5mLまたはその4倍希釈液(溶媒：蒸留水)0.5mLを適用部位に塗布し、ガーゼパッチで覆い、粘着テープで固定閉塞した。閉塞適用4時間後ガーゼパッチを取り除き、適用部位を水を含ませた脱脂綿で拭き取った。なお同一個体の3ヶ所のうち2ヶ所に検体および4倍希釈液をそれぞれ適用し、他の1ヶ所は空試験部位とした。

観察：適用終了後30分、24、48および72時間後に農水省の判定基準に従って紅斑、浮腫および痂皮について観察した。また、24および72時間後の皮膚反応から一次刺激指数を求め、皮膚一次刺激性を評価した。

試験結果：観察した刺激反応の評点は次頁の表のとおりであった。

M E P 80%乳剤適用群では、24時間後非常に軽度の紅斑(6例中5例)および浮腫(6例中1例)が認められ、72時間後には紅斑のみが6例中2例に認められたのみであった。4倍希釈液群では24時間後同程度の紅斑が6例中3例に認められたが、48時間後には消失した。

一次刺激指数は、M E P 80%乳剤および4倍希釈液それぞれ0.67および0.25であった。

以上の結果から、M E P 80%乳剤および4倍希釈液のウサギの皮膚に対する刺激性はいずれも軽微であると判定した。

群	動物 番号	項目	最高 評点*	暴 露 後 時 間			
				0.5 時間	24 時間	48 時間	72 時間
検 体	1	紅斑・痂皮	4	0	1	1	1
		浮腫	4	0	1	0	0
	2	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
	3	紅斑・痂皮	4	0	1	1	1
		浮腫	4	0	0	0	0
	4	紅斑・痂皮	4	0	1	1	0
		浮腫	4	0	0	0	0
	5	紅斑・痂皮	4	0	1	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
	6	紅斑・痂皮	4	0	1	1	0
		浮腫	4	0	0	0	0
	合計	紅斑・痂皮	24	0	5	4	2
		浮腫	24	0	1	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0	0.83	0.67	0.33	
	浮腫	4	0	0.17	0	0	
4 倍 希 釈 液	1	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
	2	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
	3	紅斑・痂皮	4	0	1	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
	4	紅斑・痂皮	4	0	1	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
	5	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
	6	紅斑・痂皮	4	0	1	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
	合計	紅斑・痂皮	24	0	3	0	0
		浮腫	24	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0	0.50	0	0	
	浮腫	4	0	0	0	0	

※ 判定基準の最高評点

(3) M E P 80%乳剤のウサギの眼に対する刺激性試験

(資料 製2-3)

試験機関：(株)野村生物科学研究所

報告書作成年：1986年 (GLP対応)

検 体：M E P 80%乳剤(スミパイン乳剤)

組 成：M E P 原体 81.9%

有機溶剤、界面活性剤等 残量

計 100%

試験動物：New Zealand White種ウサギ (体重:2.00~2.28kg)、約2~3ヶ月令

I 群 (M E P 80%乳剤、非洗眼群)：6匹、

II 群 (M E P 80%乳剤、洗眼群)：3匹、

III 群 (4倍希釈液、非洗眼群)：6匹

観察期間：適用後120時間観察

試験方法：検体0.1mLをウサギの片方の眼に適用し、他方の眼は対照とした。

II 群 (洗眼群) は適用2~3分後に約200mLの生理食塩水で処置眼を洗浄した。また、検体の4倍希釈液(溶媒：蒸留水)0.1mLを同様に適用した群を設けた(III群)。

観 察：適用1、24、48および72時間後、その後は刺激反応が消失するまで毎日、農水省の判定基準に従って刺激反応を点数化して記録した。角膜混濁および虹彩の評点1以上、結膜発赤および浮腫の評点2以上を陽性反応とし、共試動物の1/3に陽性反応がみられた場合に疑陽性、これを上回る動物に陽性反応がみられた場合に陽性と区分した。

試験結果：観察した刺激反応の評点は次頁以降の表のとおりである。

I 群では角膜の混濁、結膜の発赤、浮腫が認められたが、いずれも回復性のもので角膜の混濁は72時間後、結膜の変化は96時間後には消失した。その他の変化として流涙が適用後48時間(2例)および72時間(1例)に観察された。

II 群では刺激反応は軽減し、結膜の変化のほか流涙(24時間後1例)が認められたのみであった。

4倍希釈液を適用したIII群の刺激反応は結膜にみられた発赤、浮腫であったが、それらの程度には陽性効果を示すものはなかった。

以上の結果から、M E P 80%乳剤(スミパイン乳剤)はウサギの眼に対して強い刺激性を有す

るが、洗眼により刺激反応は減弱し、洗眼効果がみとめられた。

また、4倍希釈液による刺激性は陰性であると判定された。

項目		最高 評点*	適用後時間 (時間)							
			1	24	48	72	96	120		
I 群	動物 番号 1	角膜混濁	4	0	1	0	0	0	0	
		虹彩	2	0	0	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	1	1	1	0	0	0
			浮腫	4	1	1	0	0	0	0
	動物 番号 2	角膜混濁	4	0	0	0	0	0	0	
		虹彩	2	0	0	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	1	2	1	0	0	0
			浮腫	4	1	1	0	0	0	0
	動物 番号 3	角膜混濁	4	0	0	0	0	0	0	
		虹彩	2	0	0	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	1	1	1	0	0	0
			浮腫	4	1	1	0	0	0	0
	動物 番号 4	角膜混濁	4	0	0	0	0	0	0	
		虹彩	2	0	0	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	1	1	1	0	0	0
			浮腫	4	1	1	1	0	0	0
	動物 番号 5	角膜混濁	4	0	1	1	0	0	0	
		虹彩	2	0	0	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	1	1	1	1	0	0
			浮腫	4	1	2	0	0	0	0
	動物 番号 6	角膜混濁	4	0	0	0	0	0	0	
		虹彩	2	0	0	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	1	1	1	1	0	0
			浮腫	4	2	1	1	0	0	0
合計*		78	13	16	9	2	0	0		
平均		13	2.2	2.7	1.5	0.3	0	0		
II群 (3匹平均)	角膜混濁		4	0	0	0	0	0		
	虹彩		2	0	0	0	0	0		
	結膜	発赤	3	1.0	0.7	0.7	0.3	0	0	
		浮腫	4	1.0	0.3	0	0	0	0	
	合計*		13	2.0	1.0	0.7	0.3	0	0	

※ 判定基準の最高評点 * 農水省の判定基準による評価点の合計

I群：ME P 80%乳剤、非洗眼群

II群：ME P 80%乳剤、洗眼群

項目		最高 評点	適用後時間 (時間)							
			1	24	48	72	96	120		
Ⅲ 群	動物 番号 10	角膜混濁	4	0	0	0	0	0	0	
		虹彩	2	0	0	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	1	1	0	0	0	0
			浮腫	4	1	0	0	0	0	0
	動物 番号 11	角膜混濁	4	0	0	0	0	0	0	
		虹彩	2	0	0	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	0	1	1	0	0	0
			浮腫	4	1	0	0	0	0	0
	動物 番号 12	角膜混濁	4	0	0	0	0	0	0	
		虹彩	2	0	0	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	0	1	0	0	0	0
			浮腫	4	1	0	0	0	0	0
	動物 番号 13	角膜混濁	4	0	0	0	0	0	0	
		虹彩	2	0	0	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	2	0	0	0	0	0
			浮腫	4	1	0	0	0	0	0
	動物 番号 14	角膜混濁	4	0	0	0	0	0	0	
		虹彩	2	0	0	0	0	0	0	
結膜		発赤	3	1	1	0	0	0	0	
		浮腫	4	1	0	0	0	0	0	
動物 番号 15	角膜混濁	4	0	0	0	0	0	0		
	虹彩	2	0	0	0	0	0	0		
	結膜	発赤	3	1	1	1	0	0	0	
		浮腫	4	1	1	0	0	0	0	
合計*		78	11	6	2	0	0	0		
平均		13	1.8	1.0	0.3	0	0	0		

※ 判定基準の最高評点

* 農水省の判定基準による評価点の合計

Ⅲ群：4倍希釈液、非洗眼群

(4) M E P 80%乳剤のモルモットにおける皮膚感作性試験

(資料 製2-4)

試験機関：(株)野村生物科学研究所

報告書作成年：1986年 (GLP対応)

検 体：M E P 80%乳剤(スミパイン乳剤)

組 成：M E P 原体 81.9%

界面活性剤等 残 量

100.0%

試験動物：Hartley系雌モルモット (5週令、体重 300~364g)、1群10~20匹

観察期間：感作開始後 31 日間観察

試験方法：[Maximization Test]

投与量設定根拠：

感作；皮内注射による第1回感作：剪毛したモルモットの肩甲骨部左右それぞれ3ヶ所を感作部位とした。上段左右には完全アジュバント (F C A) を0.05mL、中段左右には検体の100倍希釈液(溶媒：生理食塩水)を0.05mL、下段左右には100倍希釈液とF C Aの同量混合物を0.1mLをそれぞれ皮内注射した。

皮膚貼布による第2回感作：第1回感作から6日後に第1回感作と同じ部位を再び剪毛し、10%ラウリル硫酸ナトリウム含有白色ワセリン0.5gを塗布した。

24時間後ワセリンを除去し、同一部位に検体の2倍希釈液(溶媒：生理食塩水)を塗布したビニール濾紙を貼布し、粘着テープで固定し、48時間閉塞した。

惹起；第2回感作から2週間後にモルモットの左側腹部を剪毛し、検体の2倍希釈液(溶媒：生理食塩水)を第2回感作と同様の方法で貼布し、24時間閉塞した。

なお、陽性対照としては0.1% 2,4-dinitrochlorobenzene (D N C B) オリープ溶液を検体と同じ方法で適用し、陰性対照としては感作時F C Aのみ皮内注射した動物に、惹起時検体もしくはD N C Bを同様に処置し比較した。

観察；惹起のための閉塞終了後24および48時間に惹起部位における紅斑、浮腫のような皮膚反応を観察した。

試験結果：皮膚感作反応を次表に示した。

	群		供試動物数	感作反応動物数										陽性率 (%)		
	感作	惹起		24時間					計	48時間					24時間	48時間
				皮膚反応評点 ^{a)}				計		皮膚反応評点 ^{a)}				計		
				0	1	2	3			0	1	2	3			
検体	一次：検体 100倍希釈液 二次：検体 2倍希釈液	検体2倍 希釈液	20	0	2	18	0	20/20	0	11	9	0	20/20	100	100	
	—	検体2倍 希釈液	20	20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	0	0	
陽性 対照	0.1%DNCB	0.1%DNCB	10	0	0	1	9	10/10	0	1	3	6	10/10	100	100	
	—	0.1%DNCB	9	9	0	0	0	0/9	9	0	0	0	0/9	0	0	

- a) 0：肉眼的に変化なし 1：軽度またはまばらな紅斑
 2：中等度の紅斑 3：強度の紅斑及び浮腫

ME P 80%乳剤において、陰性対照群では何ら皮膚反応が認められなかったのに対し、感作群では軽度から中等度の紅斑(24および48時間後における中等度の反応はそれぞれ90および45%)が観察され、陽性率は24および48時間後いずれも100%であった。一方、DNCB感作群においては陽性率は100%、反応の程度は24時間後中等度以上(90%が強度)、48時間後軽度から強度(中等度30%、強度60%)であった。

以上の結果から、ME P 80%乳剤(スミバイン乳剤)は本実験条件下において皮膚感作性有りと判定した。

3. ME P 40%水和剤(スミチオン水和剤40)

(1) ME P 40%水和剤のウサギの皮膚に対する刺激性試験

(資料 製3-1)

試験機関：(株)野村生物科学研究所

報告書作成年：1986年 (GLP対応)

検 体：ME P 40%水和剤(スミチオン水和剤40)

組 成：ME P 原体 42.0%

鉱物質微粉、界面活性剤等 残量

計 100%

試験動物：New Zealand White種雄ウサギ (体重;2.09~2.36kg)、約2.5~3.5ヶ月令、
1群6匹

観察期間：検体除去後72時間観察

試験方法：ウサギの背部正中線付近を剪毛し、2×3cmの広さの適用部位3ヶ所を設定した。
検体0.5g (0.5mLの蒸留水を加えペースト状にして用いた)又は検体の500倍希釈液
(溶媒：蒸留水)0.5mLを2×3cmのガーゼパッチを用いて貼付し、粘着テープで固
定閉塞した。閉塞適用4時間後ガーゼパッチを取り除き、適用部位を水を含ませた
脱脂綿にて拭き取った。なお同一個体の3ヶ所のうち2ヶ所に検体およびその500
倍希釈液をそれぞれ適用し、他の1ヶ所は空試験部位とした。

観 察：検体除去の30分、24、48および72時間後に農水省の判定基準に従って紅斑、浮腫お
よび痂皮について観察した。

また、24および72時間後の皮膚反応から一次刺激指数を求め、皮膚一次刺激性を評
価した。

試験結果：観察した刺激反応の評点は次の表のとおりであった。

群	動物 番号	項 目	最高 評点*	暴 露 後 時 間			
				0.5 時間	24 時間	48 時間	72 時間
検 体	1	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
	2	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
	3	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
	4	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
	5	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
	6	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
	合計	紅斑・痂皮	24	0	0	0	0
		浮腫	24	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	
	浮腫	4	0	0	0	0	
500 倍 希 釈 液	1	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
	2	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
	3	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
	4	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
	5	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
	6	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
	合計	紅斑・痂皮	24	0	0	0	0
		浮腫	24	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	
	浮腫	4	0	0	0	0	

※ 判定基準の最高評点

MEP40%水和剤およびその500倍希釈液いずれの適用によっても皮膚刺激反応は認められず、一次刺激指数はいずれも0であった。

以上の結果から、MEP40%水和剤(スミチオン水和剤40)はウサギの皮膚に対して刺激性なしと判定した。

(2) M E P 40%水和剤のウサギの眼に対する刺激性試験

(資料3-2)

試験機関：(株)野村生物科学研究所

報告書作成年：1986年 (GLP対応)

検 体：M E P 40%水和剤(スミチオン水和剤40)

組 成：M E P 原体 42.0%

鉍物質微粉、界面活性剤等 残量

計 100%

試験動物：New Zealand White 種雄ウサギ (体重;2.06~2.55kg)、約3~3.5ヶ月令

I 群 (M E P 40%水和剤、非洗眼群) : 6 匹、

II 群 (M E P 40%水和剤、洗眼群) : 3 匹、

III 群 (500倍希釈液、非洗眼群) : 6 匹

観察期間：適用後120時間観察

試験方法：検体100mgをウサギの片方の眼に適用し、他方の眼は対照とした。

II 群 (洗眼群) は適用 2~3 分後に約150mLの生理食塩水で処置眼を洗浄した。

また、検体の500倍希釈液(溶媒：蒸留水)0.1mLを同様に適用した群を設けた(III 群)。

観 察：適用 1、24、48、72、96および120時間後に農水省の判定基準に従って刺激反応を点数化して記録した。角膜混濁および虹彩の評点1以上、結膜発赤および浮腫の評点2以上を陽性反応とし、共試験動物の1/3に陽性反応がみられた場合に疑陽性、これを上回る動物に陽性反応がみられた場合に陽性と区分した。

試験結果：観察した刺激反応の評点は次の表のとおりである。

項目		最高 評点*	適用後時間 (時間)							
			1	24	48	72	96	120		
I 群	動物 番号 1	角膜混濁	4	0	0	0	0	0	0	
		虹彩	2	0	0	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	1	1	1	1	0	0
			浮腫	4	1	1	1	0	0	0
	動物 番号 2	角膜混濁	4	0	0	0	0	0	0	
		虹彩	2	0	0	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	1	1	0	0	0	0
			浮腫	4	1	1	0	0	0	0
	動物 番号 3	角膜混濁	4	0	1	1	1	0	0	
		虹彩	2	0	0	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	1	1	2	1	1	0
			浮腫	4	1	2	1	1	0	0
	動物 番号 4	角膜混濁	4	0	0	0	0	0	0	
		虹彩	2	1	0	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	1	1	1	1	0	0
			浮腫	4	1	1	0	0	0	0
	動物 番号 5	角膜混濁	4	0	0	0	0	0	0	
		虹彩	2	0	0	0	0	0	0	
結膜		発赤	3	1	1	0	0	0	0	
		浮腫	4	1	1	0	0	0	0	
動物 番号 6	角膜混濁	4	0	1	0	0	0	0		
	虹彩	2	0	0	0	0	0	0		
	結膜	発赤	3	1	1	0	0	0	0	
		浮腫	4	1	1	0	0	0	0	
合計*		78	13	15	7	5	1	0		
平均		13	2.2	2.5	1.2	0.8	0.2	0		
II群 (3匹平均)	角膜混濁		4	0	0	0	0	0		
	虹彩		2	0	0	0	0	0		
	結膜	発赤	3	1.0	1.0	0.3	0.3	0		
		浮腫	4	1.0	0.3	0	0	0		
	合計*		13	2.0	1.3	0.3	0.3	0		

※ 判定基準の最高評点 * 農水省の判定基準による評価点の合計

I群：MEP40%水和剤、非洗眼群

II群：MEP40%水和剤、洗眼群

項目		最高 評点	適用後時間 (時間)						
			1	24	48	72	96	120	
Ⅲ 群	動物 番号 10	角膜混濁	4	0	0	0	0	0	0
		虹彩	2	0	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	0	0	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0
	動物 番号 11	角膜混濁	4	0	0	0	0	0	0
		虹彩	2	0	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	0	0	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0
	動物 番号 12	角膜混濁	4	0	0	0	0	0	0
		虹彩	2	0	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1	0	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0
	動物 番号 13	角膜混濁	4	0	0	0	0	0	0
		虹彩	2	0	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	0	0	0	0	0	0
浮腫		4	0	0	0	0	0	0	
動物 番号 14	角膜混濁	4	0	0	0	0	0	0	
	虹彩	2	0	0	0	0	0	0	
結膜	発赤	3	0	0	0	0	0	0	
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0	
動物 番号 15	角膜混濁	4	0	0	0	0	0	0	
	虹彩	2	0	0	0	0	0	0	
結膜	発赤	3	0	0	0	0	0	0	
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0	
合計*		78	1	0	0	0	0	0	
平均		13	0.2	0	0	0	0	0	

※ 判定基準の最高評点 * 農水省の判定基準による評価点の合計

Ⅲ群：500倍希釈液、非洗眼群

I群では角膜の混濁、虹彩の充血、結膜の発赤・浮腫が認められたが、これらの刺激性はいずれも回復性のもので120時間後には消失した。

その他、48時間後では流涙（2例）、眼脂（1例）が認められた。

Ⅱ群では上記の刺激反応は明らかに軽減し、洗眼効果が認められた。

500倍希釈液を適用したⅢ群では1時間後に結膜の発赤（評点1）が1例認められたのみであった。

以上の結果から、MEP40%水和剤(スミチオン水和剤40)はウサギの眼に対して強い刺激性を有するが、明らかな洗眼効果がみとめられ、また、500倍希釈液による刺激性は陰性であると判定された。

(3) M E P 40%水和剤のモルモットにおける皮膚感作性試験

(資料 製3-3)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1980年

検 体：M E P 40%水和剤(スミチオン水和剤40)

組 成：M E P 原体 43.0%

鉱物質微粉、界面活性剤等 残量
100.0%

試験動物：Hartley系雄モルモット(体重 220~260g)、1群10匹

観察期間：感作開始後 38 日間観察

試験方法：[Buehler法]

感作；モルモットの背部を剪毛し、検体0.5gを蒸留水で湿らせ、1.5インチ角のリント布を用いて動物の皮膚に貼布し、外科用テープで24時間閉塞した。適用は2~3日間隔で週3回、合計10回行った。

惹起；最終感作後2週に感作と同じ方法で惹起のための適用を行った。

非感作動物にも陰性対照として比較するため同じ方法で処置した。

なお、陽性対照として、0.5% 2,4-dinitrochlorobenzene (DNCB) のアセトン溶液を検体と同じ方法で適用した。

観察；惹起24時間後に惹起部位における紅斑、浮腫のような皮膚反応を観察し、対照動物と比較、判定した。

試験結果：

	群		供試動物数	感作反応動物数				計	陽性率 (%)
				皮膚反応 ^{a)}					
	感作	惹起		-	±	+	++		
検体	0.5g 検体	0.5g 検体	10	10	0	0	0	0/10	0
	-	0.5g 検体	10	10	0	0	0	0/10	0
陽性対照	0.5% DNCB	0.5% DNCB	10	0	0	5	5	10/10	100
	-	0.5% DNCB	10	10	0	0	0	0/10	0

a) -；反応なし、 ±；軽度の紅斑および浮腫、
+；中等度の紅斑および浮腫、 ++；強度の紅斑および浮腫

M E P 40%水和剤では感作した動物および非感作動物いずれにも何ら皮膚反応は認められなかった。一方、陽性対照のDNCB群では非感作群で何ら皮膚反応が認められなかったのに対し、感作群では中等度から強度の紅斑、浮腫がみとめられた。

以上の結果からM E P 40%水和剤(スミチオン水和剤40)には皮膚感作性はないと結論する。

4. MEP 3%粉剤 (スミチオン粉剤3)

(1) MEP 3%粉剤のラットにおける急性経口毒性試験

(資料 製4-1)

試験機関：(株)野村生物科学研究所

報告書作成年：1986年[GLP対応]

検 体：MEP 3%粉剤(スミチオン粉剤3)

組 成：MEP原体 3.2%

鉍物質微粉等 残量

100.0%

供試動物：SD系ラット、5週齢、体重：雄 124~134g、雌 109~116g、
一群雌雄各6匹

観察期間：14日間

試験方法：5000mg/kgの用量を設定した投与群及び対照群を設けた。

投与方法：検体は乳鉢を用いて0.5%カルボキシメチルセルローズ (CMC) ナトリウム水溶液
に懸濁し、更にポリトロンを用いて再度懸濁して用いた。

投与前に約16時間絶食させた動物に、20mL/kgの割合でラット用胃ゾンデを用い
て単回経口投与した。対照群には0.5%CMCナトリウム水溶液を投与した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。体重は投与日および投与後1、3、6、
8、10および14日に測定した。試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病
理検査を行った。

試験結果：

投与方法	経口
投与量(mg/kg)	雄雌共0、5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄雌共>5000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	投与後30分から開始 投与後3日に消失
毒性の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄雌共<5000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄雌共 5000

中毒症状では四肢の脱力、自発運動の低下、振戦、流涎および流涙(雄
のみ)がみられたが、投与後3日目には回復した。体重は雄雌ともに投与
翌日に増加抑制を認めたが、その後は対照群と同様の増加を示した。
剖検においても検体投与の影響は認められなかった。

(2) MEP 3%粉剤のマウスにおける急性経口毒性試験

(資料 製4-2)

試験機関：(株)野村生物科学研究所

報告書作成年：1986年 (GLP対応)

検 体：MEP 3%粉剤(スミチオン粉剤3)

組 成：MEP原体 3.2%

鉍物質微粉等	残量
100.0%	

試験動物：ICR系マウス、5週齢、体重：雄 22.0~24.7g、雌 20.1~22.1g、
一群雌雄各6匹

観察期間：14日間

試験方法：5000mg/kgの用量を設定した投与群及び対照群を設けた。

投与方法：検体は乳鉢を用いて0.5%カルボキシメチルセルローズ (CMC) ナトリウム水溶液に懸濁し、更にポリトロンを用いて再度懸濁して用いた。

投与前に約16時間絶食させた動物に、20mL/kgの割合でラット用胃ゾンデを用いて単回経口投与した。対照群には0.5%CMCナトリウム水溶液を投与した。

観察・結果項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。体重は投与日および投与1、3、5、8、10および14日に測定した。試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

試験結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雄雌共0、5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄雌共>5000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	中毒症状なし
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雄雌共5000
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雄雌共5000

中毒症状および死亡は認められず、体重および剖検においても検体投与の影響は認められなかった。

(3) MEP 3%粉剤のラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 製4-3)

試験機関：(株)野村生物科学研究所

報告書作成年：1986年 (GLP対応)

検 体：MEP 3%粉剤(スミチオン粉剤3)

組 成：MEP原体 3.2%

鉱物質微粉等 残量
100.0%

供試動物：SD系ラット、7週齢、体重：雄 257~264g、雌 175~193g、
一群雌雄各6匹

観察期間：14日間

投与方法：ラットの背部中央約4×5cmを剪毛し、検体を4×5cmのガーゼ(4枚重ね)上に載せ、適当量の蒸留水でペースト状にした後、適用部位に貼布した。さらにその上にアルミ箔(4.5cm×4.5cm)を重ね、エラスチックテープで固定した。24時間後ガーゼなどを除去し、適用部位を水道水で清拭した。

観察・検査項目：中毒状態及び生死を14日間観察した。体重は投与日および投与後1、3、6、8、10、14日に測定した。試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

試験結果：

投与方法	経皮
投与量(mg/kg)	雄雌共0、2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄雌共>2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	中毒症状なし
毒性徴候の認められなかった最高投与量(mg/kg)	雄雌共2000
死亡例の認められなかった最高投与量(mg/kg)	雄雌共2000

中毒症状および死亡は認められず、体重変化への影響も認められなかった。剖検においても検体投与の影響は認められず、また塗布部位の異常も認められなかった。

(4) MEP 3%粉剤のウサギの皮膚に対する刺激性試験

(資料 製4-4)

試験機関：(株)野村生物科学研究所

報告書作成年：1986年 (GLP対応)

検 体：MEP 3%粉剤(スミチオン粉剤3)

組 成：MEP原体 3.2%

鉱物質微粉等 残量

計 100%

試験動物：New Zealand White種雄ウサギ (体重:2.01~2.42kg)、約2.5~3.5ヶ月令、
1群6匹

観察期間：検体除去後72時間観察

試験方法：ウサギの背部正中線付近を剪毛し、2×3cmの広さの適用部位2ヶ所を設定し、1ヶ所に検体を適用し、他は空試験部位とした。検体0.5g (0.4mLの蒸留水を加え、ペースト状にして用いた)を2×3cmのガーゼパッチを用いて貼付し、粘着テープで固定、閉塞した。閉塞適用4時間後ガーゼパッチを取り除き、適用部位を水を含ませた脱脂綿にて拭き取った。

観 察：検体除去の30分、24、48および72時間後に農水省の判定基準に従って紅斑、浮腫、痂皮について観察した。

また、24および72時間後の皮膚反応から一次刺激指数を求め、皮膚一次刺激性を評価した。

試験結果：観察した刺激反応の評点は次頁の表のとおりであった。

動物 番号	項目	最高 評点 [※]	暴 露 後 時 間			
			0.5 時間	24 時間	48 時間	72 時間
1	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
2	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
3	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
4	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
5	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
6	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	24	0	0	0	0
	浮腫	24	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0

※ 判定基準の最高評点

MEP 3%粉剤の適用後の観察において、紅斑、浮腫のような皮膚刺激反応は認められず、一次刺激指数はいずれも0であった。

以上の結果から、MEP 3%粉剤(スミチオン粉剤3)はウサギの皮膚に対して刺激性なしと判定した。

(5) MEP 3%粉剤のウサギの眼に対する刺激性試験

(資料 製4-5)

試験機関：(株)野村生物科学研究所

報告書作成年：1986年 (GLP対応)

検 体：MEP 3%粉剤(スミチオン粉剤3)

組 成：MEP原体 3.2%

鉱物質微粉等 残量

計 100%

試験動物：New Zealand White種雄ウサギ (体重:2.12~2.46kg)、約3ヶ月令、非洗眼群：6匹、洗眼群：3匹

観察期間：適用後72時間観察

試験方法：検体100mgをウサギの片方の眼に適用し、他方の眼は対照とした。

洗眼群では適用2~3分後に約200mLの生理食塩水で処置眼を洗浄した。

観 察：適用1、24、48および72時間後に農水省の判定基準に従って刺激反応を点数化して記録した。角膜混濁および虹彩の評点1以上、結膜発赤および浮腫の評点2以上を陽性反応とし、共試験動物の1/3に陽性反応がみられた場合に疑陽性、これを上回る動物に陽性反応がみられた場合に陽性と区分した。

試験結果：観察した刺激反応の採点は次の表のとおりである。

項 目		最高 評点*	適用後時間 (時間)					
			1	24	48	72		
非 洗 眼 群	動物 番号 1	角膜混濁	4	0	1	0	0	
		虹 彩	2	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	1	1	0	0
			浮腫	4	1	1	0	0
	動物 番号 2	角膜混濁	4	0	0	0	0	
		虹 彩	2	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	1	1	0	0
			浮腫	4	1	1	0	0
	動物 番号 3	角膜混濁	4	0	0	0	0	
虹 彩		2	0	0	0	0		
結膜		発赤	3	1	1	0	0	
		浮腫	4	1	1	0	0	

※ 判定基準の最高評点

項目		最高 評点*	適用後時間 (時間)					
			1	24	48	72		
非 洗 眼 群	動物 番号 4	角膜混濁	4	0	0	0	0	
		虹彩	2	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	1	1	0	0
			浮腫	4	1	1	0	0
	動物 番号 5	角膜混濁	4	0	0	0	0	
		虹彩	2	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	1	1	0	0
			浮腫	4	1	1	0	0
	動物 番号 6	角膜混濁	4	0	0	0	0	
		虹彩	2	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	1	1	0	0
			浮腫	4	1	1	0	0
合計*		78	12	13	0	0		
平均		13	2.0	2.2	0	0		
洗眼群 (3匹平均)	角膜混濁		4	0	0	0	0	
	虹彩		2	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	1.0	1.0	0	0	
		浮腫	4	1.0	1.0	0	0	
	合計*		13	2.0	2.0	0	0	

※ 判定基準の最高評点

* 農水省の判定基準による評価点の合計

非洗眼群では点眼1及び24時間後に結膜に発赤及び浮腫が全例に認められ、24時間後には角膜の混濁が1例認められた。これらの反応は48時間後には消失する一過性のものであった、2～3分後洗眼した洗眼群では、結膜には同様の変化が同程度認められたが角膜には変化はなかった。

以上の結果から、MEP 3%粉剤(スミチオン粉剤3)はウサギの眼に対してわずかな刺激性を有すると判定され、洗眼効果が認められると結論した。

(6) MEP 3%粉剤のモルモットにおける皮膚感作性試験

(資料 製4-6)

試験機関: (株)野村生物科学研究所

報告書作成年: 1986年 (GLP対応)

検 体: スミチオン 3%粉剤 (スミチオン粉剤 3)

組 成: MEP原体 3.2%

鉍物質微粉等 残量

計 100%

試験動物: Hartley系雌モルモット (5週令、体重 333~458g)、1群10~15匹。

観察期間: 感作開始後 30 日間観察

試験方法: [Buehler法]

投与量設定根拠:

感作;モルモットの左側部の剃毛した皮膚に検体の0.5g/mL濃度の懸濁液(検体を乳鉢ですりつぶし、蒸留水で懸濁)0.2mLを3×3cmのビニール濾紙上に塗布したものを貼布し、粘着テープで6時間閉塞した。適用は週1回、3回行った。

惹起;最終感作から2週間後に感作と同じ方法で惹起のため適用を行った。非感作動物にも陰性対照として比較するため、同じ方法で処置した。

なお、陽性対照としては、2,4-dinitrochlorobenzene (DNCB) を用い感作(50% DNCBアセトン溶液10μL、1回塗布、48時間閉塞)および惹起(感作4週間後に0.5%DNCBアセトン溶液10μLを塗布)を行った。

観察;惹起24および48時間後に惹起部位における紅斑、浮腫のような皮膚反応を観察し、対照動物と比較、判定した。

試験結果:

群	感作	惹起	供試動物数	感作反応動物数										陽性率 (%)	
				24 時間後					48 時間後					24 時間	48 時間
				皮膚反応評点 ^{a)}				計	皮膚反応評点 ^{a)}				計		
0	1	2	3	計	0	1	2		3	計					
検体	0.5g/mL 検体	0.5g/mL 検体	15	15	0	0	0	0/15	15	0	0	0	0/15	0	0
	無処置	0.5g/mL 検体	15	15	0	0	0	0/15	15	0	0	0	0/15	0	0
陽性対照	50%DNCB	0.5%DNCB	10	0	2	3	5	10/10	1	3	4	2	9/10	100	90
	無処置	0.5%DNCB	10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0

a) 0; 肉眼的に変化なし、
2; 中等度の紅斑、

1; 軽度またはまばらな紅斑、
3; 強度の紅斑および浮腫

MEP 3%粉剤で感作した動物および非感作動物いずれにも皮膚反応は認められなかった。一方、DNCB群では非感作群では何ら反応は認められなかったが、感作群では軽度ないし強度の皮膚反応が認められた。

以上の結果から、MEP 3%粉剤(スミチオン粉剤3)には本実験条件下で皮膚感作性はないと結論する。

5. MEP 20%マイクロカプセル剤 (スミバインMC)

(1) MEP 20%マイクロカプセル剤のラットにおける急性経口毒性試験

(資料 製5-1)

試験機関：ボゾリサーチセンター

報告書作成年：1992年 [GLP対応]

検 体：MEP 20%マイクロカプセル剤(スミチオンMC)

組 成：MEP原体 20.0%

水、分散剤等 残量

100%

供試動物：SD系ラット、7週齢、体重：雄;225~231g、雌;150~159g、一群雌雄各5匹

観察期間：14日間

試験方法：5000mg/kgの用量を設定した投与群及び対照群を設けた。

投与方法：検体は原液そのまま用い、約16時間絶食した動物に5.0mL/kgの割合で1回強制経口投与した。対照群には注射用蒸留水を同様に投与した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。体重は投与直前、投与後1、2、3、7、10および14日目に測定した。試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

試験結果：

投与方法	経 口
投与量(mg/kg)	0、5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄雌共 >5000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	雄：投与後30分から開始 投与後6時間内に消失 雌：症状の発現なし
毒性徴候の認められなかった最高投与量(mg/kg)	雄;<5000 雌; 5000
死亡例の認められなかった最高投与量(mg/kg)	雄雌共5000

中毒症状としては、雄のみに自発運動の減少、振戦・流涎および腹臥位が認められた。体重では、雄で観察期間中有意な低値が見られ、投与後2日目までの体重増加量および観察期間中の体重増加量も対照群と比べ有意な低値を示した。

一方、雌では影響は認められなかった。

剖検において検体投与の影響は認められなかった。

(4) MEP 20%マイクロカプセル剤のウサギの皮膚および眼に対する刺激性試験

(資料 製5-4)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1992年 [GLP対応]

検 体：MEP 20%マイクロカプセル剤 (スミチオンMC)

組 成：MEP原体 20.0%

水、分散剤等 残量

100%

試験動物：ニュージーランドホワイト種雌雄ウサギ(体重2.57~3.03kg)、15週令、

1群6匹 (雄3匹、雌3匹)

[皮膚に対する刺激性試験]

観察期間：検体除去後72時間観察

試験方法：背部の毛を剪毛して適用部位とした。検体は0.5mLをリント布(2.5×2.5cm)に含ませて適用部位に貼付し、サージカルテープで閉塞適用した。4時間後リント布を除去し、皮膚に付着している検体を水を含ませた脱脂綿で拭き取った。

観 察：検体除去0.5、24、48および72時間後に適用部位を肉眼的に観察し、Draizeの判定基準に従って刺激反応を点数化して記録した。刺激性の評価は一次刺激率を求めて行った。

試験結果：観察した刺激反応の評点は次表の通りである。

動物 番号	項 目	最高 評点*	暴 露 後 時 間			
			0.5 時間	24 時間	48 時間	72 時間
1	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
2	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
3	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
4	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
5	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
6	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	24	0	0	0	0
	浮腫	24	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0

※ 判定基準の最高評点

検体適用後の各観察時間いずれにおいても何ら局所刺激反応は認められなかった。

以上の結果から、MEP20%マイクロカプセル剤（スミチオンMC）はウサギの皮膚に対して刺激性なしと判定した。

[眼に対する刺激性試験]

観察期間：適用後72時間観察

試験方法：検体0.1mLをウサギの片方の眼に適用し、適用後の洗眼は行わなかった。他眼は対照とした。

観察：適用1、24、48および72時間後に観察し、刺激反応はDraizeの判定基準に従い、点数化して記録した。刺激度の評価は、Kay and Calandraの方法に従って行った。

試験結果：観察した刺激反応の評点は次表の通りである。

項目				最高 評点*	適用後時間				
					1時間	24時間	48時間	72時間	
非 洗 眼 群	動物 番号 1	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	
			面積	4	0	0	0	0	
		虹彩			2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	0	
			浮腫	4	0	0	0	0	
			眼脂分泌	3	0	0	0	0	
	動物 番号 2	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	
			面積	4	0	0	0	0	
		虹彩			2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	0	
			浮腫	4	0	0	0	0	
			眼脂分泌	3	0	0	0	0	
	動物 番号 3	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	
			面積	4	0	0	0	0	
		虹彩			2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	0	
			浮腫	4	0	0	0	0	
			眼脂分泌	3	0	0	0	0	

※ 判定基準の最高評点

項目				最高 評点*	適用後時間					
					1時間	24時間	48時間	72時間		
非 洗 眼 群	動物 番号 4	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0		
			面積	4	0	0	0	0		
		虹 彩			2	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	0	0	0	0		
			浮腫	4	0	0	0	0		
			眼脂分泌	3	0	0	0	0		
		動物 番号 5	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	
				面積	4	0	0	0	0	
			虹 彩			2	0	0	0	0
	結膜		発赤	3	0	0	0	0		
			浮腫	4	0	0	0	0		
			眼脂分泌	3	0	0	0	0		
	動物 番号 6		角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	
				面積	4	0	0	0	0	
			虹 彩			2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	0		
			浮腫	4	0	0	0	0		
			眼脂分泌	3	0	0	0	0		
		合 計*				660	0	0	0	0
		平 均				110	0	0	0	0

※ 判定基準の最高評点

* Draize法による評価点 (最高110点/匹)

検体適用後の各観察時間いずれにおいても何ら局所刺激反応は認められなかった。

以上の結果から、ME P 20%マイクロカプセル剤 (スミチオンMC) はウサギの眼に対して刺激性なしと判定した。

(5)MEP20%マイクロカプセル剤のモルモットにおける皮膚感作性試験

(資料 製5-5)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1992年 [GLP対応]

検 体：MEP20%マイクロカプセル剤 (スミチオンMC)

組 成：MEP原体 20.0%

水、分散剤等 残量

100%

試験動物：Hartley系雄モルモット(体重302~357g)、4~5週令、1群5または10匹

観察期間：感作開始後30日間観察

試験方法：Buehler法

投与量設定根拠：

感作；剪毛した動物の腹側部に、検体原液0.5mLをリント布(1.5×1.5インチ)に含ませて貼付し、サージカルテープで6時間閉塞適用した。陽性対照として2、4-ジニトロクロロベンゼン(DNCB)1.0%アセトン溶液0.5mLを同様に処置した。感作は同様の処置を週1回の割合で合計3回行った。

検体非感作群およびDNCB非感作群の動物には、検体あるいはDNCBを除いて同様の処置を行った。

惹起；最終感作の2週間後、感作群の動物に対しては感作と同様な方法で惹起のための処置を行った。惹起時には検体は原液を、DNCBは0.5%アセトン溶液を用いた。また、検体非感作群およびDNCB非感作群に対しては、それぞれ検体およびDNCBを同様に処置した。

観察；感作および惹起それぞれの適用24および48時間後に貼付部位の皮膚反応(紅斑、浮腫)を観察した。体重は初回感作および惹起時の2回測定した。

評価；惹起後の皮膚反応の程度(評点)について、感作群とそれぞれの非感作群との間で有意差検定(Mann-WhitneyのU-検定)を行い、皮膚感作性の有無を判定した。

試験結果；感作期間中の観察において、検体感作群では、各感作の24および48時間後のいずれにおいても、何ら皮膚反応を認めなかった。一方、DNCB感作群では1回目の感作後、全例に軽度の紅斑、内2例に軽度の浮腫が認められた。その後の感作では、感作のたびに皮膚反応が増強し、全例で中等度ないし強度の紅斑

および軽度ないし強度の浮腫が認められた。

惹起後に観察された皮膚感作性反応は次の表の通りである。

	群		供試動物数	感作反応動物数										陽性率 (%)		
				皮膚反応の種類	24時間					計	48時間					24時間
	皮膚反応評点 ^{b)}				計	皮膚反応評点 ^{b)}					計					
	0	1				2	3	0	1			2	3			
検体	検体原液	検体原液	10	E	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0
				S	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10		
	媒体	検体原液	10	E	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0
				S	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10		
陽性対照	1% DNCB	0.5% DNCB	5	E	0	1	3	1	5/5	0	2	3	0	5/5	100	100
				S	0	1	4	0	5/5	0	3	2	0	5/5		
	媒体	0.5% DNCB	5	E	5	0	0	0	0/5	5	0	0	0	0/5	0	0
				S	5	0	0	0	0/5	5	0	0	0	0/5		

a) : E; 紅斑、S; 浮腫

b) : 0; 変化なし

1; 軽度の反応(境界不明瞭)

2; 中等度の反応(境界明瞭) 3; 強度の反応

検体感作群では皮膚反応は認められなかった。一方、陽性対照DNCB群では軽度から強度の皮膚反応が認められ、明らかな陽性反応を示した (U-検定、 $p < 0.05$)。

体重は各群とも順調な増加を示した。

以上の結果から、MEP20%マイクロカプセル剤(スミチオンMC)は、本試験条件下において、皮膚感作性なしと結論した。

6. MEP 23.5%マイクロカプセル剤 (スミバインMC)

(1) MEP 23.5%マイクロカプセル剤のラットにおける急性経口投与毒性試験

(資料 製6-1)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1995年 [GLP対応]

検 体：MEP 23.5%マイクロカプセル剤 (スミバインMC)

組 成：MEP原体	23.5%
水 等	残 量
	100%

供試動物：SD (Crj:CD)系ラット (7週齢、体重：雄;209~232g、雌;144~157g)、
1群雌雄各5匹

観察期間：14日間

試験方法：類似製剤であるMEP 20%マイクロカプセル剤 (スミチオンMC) のラットにおける経口投与による急性毒性試験 (資料 製5-1) において、5000mg/kg投与でLD₅₀値は、雌雄共に5000mg/kgを上回ると推定された。また、農林水産省ガイドラインのLimit testの投与量が5000mg/kgであることから、本試験の投与量を5400mg/kgとした。

投与方法：検体は原液そのままを5400mg/kg (5.0mL/kg) の割合で、約20時間絶食した動物に1回強制経口投与した。対照群の動物は無処置とした。

観察・検査項目：中毒症状および生死を投与後10、30分、1、2、4時間および以後は1日1回14日間観察した。体重は投与直前、投与後1、3、5、10および14日目に測定した。観察期間終了時に生存していた全ての動物について肉眼的に観察した。

試験結果：

投与方法	経 口
投与量 (mg/kg：比重1.08で換算)	0、5400
LD50 (mg/kg)	雌雄共 >5400
死亡開始時間および終了時間	雌雄共；死亡例なし
症状発現時間および消失時間	雌雄共；症状の発現なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄共 5400
死亡例を認めなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄共 5400

中毒症状および死亡例は認められなかった。体重については、観察期間を通じて順調な体重増加を示し、検体投与による影響は認められなかった。剖検では検体投与に起因する所見は認められなかった。

(2) MEP 23.5%マイクロカプセル剤のマウスにおける急性経口投与毒性試験

(資料 製6-2)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1995年 [GLP対応]

検 体：MEP 23.5%マイクロカプセル剤 (スミバインMC)

組 成：MEP原体 23.5%

水 等 残 量

100%

供試動物：ICR(Crj:CD-1)系マウス(6週齢、体重：雄;26.4~29.7g、雌;19.4~23.2g)、

1群雌雄各5匹

観察期間：14日間

試験方法：類似製剤であるMEP 20%マイクロカプセル剤(スミチオンMC)のマウスにおける経口投与による急性毒性試験(資料 製5-2)において、5000mg/kg投与でLD₅₀値は、雌雄共に5000mg/kgを上回ると推定された。また、農林水産省ガイドラインのLimit testの投与量が5000mg/kgであることから、本試験の投与量を5400mg/kgとした。

投与方法：検体は原液そのままを5400mg/kg(5.0mL/kg)の割合で、約20時間絶食した動物に1回強制経口投与した。対照群の動物は無処置とした。

観察・検査項目：中毒症状および生死を投与後10、30分、1、2、4時間および以後は1日1回14日間観察した。体重は投与直前、投与後1、3、5、7、10および14日目に測定した。観察期間終了時に生存していた全ての動物を肉眼的に観察した。

試験結果：

投与方法	経 口
投与量 (mg/kg：比重1.08で換算)	0、5400
LD50(mg/kg)	雌雄共 >5400
死亡開始時間および終了時間	雌雄共；死亡例なし
症状発現時間および消失時間	雌雄共；症状の発現なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雌雄共 5400
死亡例を認めなかった 最高投与量(mg/kg)	雌雄共 5400

中毒症状および死亡例は認められなかった。体重については、観察期間を通じて順調な体重増加を示し、検体投与による影響は認められなかった。剖検では検体投与に起因する所見は認められなかった。

(3) MEP 23.5%マイクロカプセル剤のラットにおける急性経皮投与毒性試験

(資料 製6-3)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1995年 [GLP対応]

検 体：MEP 23.5%マイクロカプセル剤 (スミパインMC)

組 成：MEP原体 23.5%

水 等 残 量

100%

試験動物：SD (Crj:CD)系ラット (7週齢、体重：雄；246~276g、雌；155~183g)、
1群雌雄各5匹

観察期間：14日間

試験方法：類似製剤であるMEP 20%マイクロカプセル剤 (スミチオンMC) のラットにおける経皮投与による急性毒性試験 (資料 製5-3) において、2000mg/kg投与でLD₅₀値は、雌雄共に5000mg/kgを上回ると推定された。また、農林水産省ガイドラインのLimit testの投与量が2000mg/kgであることから、本試験の投与量を2160mg/kgとした。

投与方法：検体は原液そのままを2160mg/kg (2.00mL/kg) の割合で、前日に刈毛したラットの背部皮膚 (約30cm²) に塗布した。塗布した面はガーゼおよびサージカルテープで覆った。塗布24時間後にガーゼ等を除去し、塗布部位に被験物質が残存しないように水道水で拭き取った。対照群の動物には、検体を塗布することを除き、同様の処置を行った。

観察項目：中毒症状および生死を投与後30分、1、2、4時間および以後毎日1回、14日間観察した。体重は投与直前、投与後1、3、5、7、10および14日目に測定した。観察期間終了時に生存していた全ての動物について肉眼的に観察した。

試験結果：

投与方法	経 皮
投与量 (mg/kg：比重1.08で換算)	0、2160
LD50 (mg/kg)	雌雄共 >2160
死亡開始時間および終了時間	雌雄共；死亡例なし
症状発現時間および消失時間	雌雄共；症状の発現なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄共 2160
死亡例を認めなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄共 2160

中毒症状および死亡例は認められなかった。体重については、検体投与によると考えられる変動は認められなかった。剖検では検体投与に起因する所見は認められなかった。

(4)MEP23.5%マイクロカプセル剤のウサギにおける皮膚および眼に対する刺激性試験

(資料 製6-4)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1995年 [GLP対応]

検 体：MEP23.5%マイクロカプセル剤 (スミパインMC)
 組 成：MEP原体 23.5%
 水 等 残 量
 100%

試験動物：ニュージーランドホホワイト種ウサギ、14~15週令、体重；2.56~3.00kg、1群6匹
 (雌雄各3匹)

[皮膚に対する刺激性試験]

観察期間：検体除去後72時間観察

試験方法：背部の毛を剪毛して適用部位とした。検体は0.5mLをリント布(2.5×2.5cm)に含ませて適用部位に貼付し、サージカルテープで閉塞適用した。4時間後リント布を除去し、皮膚に付着している検体を水を含ませた脱脂綿で拭き取った。

観 察：検体除去1、24、48および72時間後に適用部位を肉眼的に観察し、Draizeの判定基準に従って刺激反応を点数化して記録した。刺激性の評価は一次刺激率を求めて行った。

結 果：観察した刺激反応の評点は次表の通りである。

動物番号	項 目	最高 評点*	暴露後時間			
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
7	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮 腫	4	0	0	0	0
8	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮 腫	4	0	0	0	0
9	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮 腫	4	0	0	0	0
10	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮 腫	4	0	0	0	0
11	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮 腫	4	0	0	0	0
12	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮 腫	4	0	0	0	0
合 計	紅斑・痂皮	24	0	0	0	0
	浮 腫	24	0	0	0	0
平 均	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮 腫	4	0	0	0	0
一次刺激率*=0						

※ 判定基準の最高評点 * : 72時間までの刺激反応評点合計の平均値

検体適用後の各観察時間いずれにおいても何ら局所刺激反応は認められなかった。

以上の結果から、スミバインMCはウサギの皮膚に対して刺激性なしと判定した。

[眼に対する刺激性試験]

観察期間：適用後72時間観察

試験方法：検体0.1mLをウサギの片方の眼に適用し、適用後に洗眼は行わなかった。他眼は対照とした。

観察：適用1、24、48および72時間後に観察し、刺激反応はDraizeの判定基準に従い、点数化して記録した。刺激度の評価はKay and Calandraの方法に従って行った。

結果：観察した刺激性反応の評点は以下の通りである。

項目		最高 評点*	適用後時間					
			1時間	24時間	48時間	72時間		
非 洗 淨 群	動物 番号 1	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0
		虹 彩		2	0	0	0	0
		結 膜	潮紅	3	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
			眼脂分泌	3	0	0	0	0
	動物 番号 2	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0
		虹 彩		2	0	0	0	0
		結 膜	潮紅	3	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
			眼脂分泌	3	0	0	0	0
	動物 番号 3	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0
		虹 彩		2	0	0	0	0
		結 膜	潮紅	3	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
			眼脂分泌	3	0	0	0	0
	動物 番号 4	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0
虹 彩		2	0	0	0	0		
結 膜		潮紅	3	0	0	0	0	
		浮腫	4	0	0	0	0	
		眼脂分泌	3	0	0	0	0	

※ 判定基準の最高評点 * Draizeの判定基準による評価点 (110点/匹)

項目			最高 評点*	適用後時間					
				1時間	24時間	48時間	72時間		
非 洗 淨 群	動物 番号 5	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0	
			面積	4	0	0	0	0	
		虹 彩			2	0	0	0	0
		結 膜	潮紅	3	0	0	0	0	
			浮腫	4	0	0	0	0	
			眼脂分泌	3	0	0	0	0	
		動物 番号 6	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0
	面積			4	0	0	0	0	
	虹 彩			2	0	0	0	0	
	結 膜		潮紅	3	0	0	0	0	
			浮腫	4	0	0	0	0	
			眼脂分泌	3	0	0	0	0	
	合 計			660	0	0	0	0	
	平 均			110	0	0	0	0	

※ 判定基準の最高評点 * Draizeの判定基準による評価点 (110点/匹)

検体適用後の各観察時間いずれにおいても何ら局所刺激反応は認められなかった。

以上の結果から、MEP23.5%マイクロカプセル剤 (スミパインMC) はウサギの眼に対して刺激性なしと判定した。

(5) MEP23.5%マイクロカプセル剤のモルモットにおける皮膚感作性試験

(資料 製6-5)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1995年 [GLP対応]

検 体：MEP23.5%マイクロカプセル剤 (スミパインMC)

組 成：MEP原体 23.5%

水 等 残 量

100%

試験動物：ハートレー系雄性モルモット、5週令、体重；312~432g、1群20匹

観察期間：感作開始後24日間観察

試験方法：Maximization法

[投与量設定根拠]

[感作] (皮内) モルモットの肩甲骨上を剪毛した皮膚(2×4cm)の正中線をはさんだ両側6箇所を投与部位とし、以下の試料を1箇所当たり0.1mLずつ皮内投与した。

上 部：蒸留水と Freund's complete adjuvant (以下 FCA と記す) との等量
乳化液

中間部：検体の1%水溶液またはDNCBの0.05%コーンオイル溶液

下 部：検体の2%FCA溶液またはDNCBの0.1%FCA溶液と蒸留水との
等量乳化液

(経皮) 皮内感作の6日後、剪毛した肩甲骨上の皮膚に10%ラウリル硫酸ナトリウムワセリン軟膏0.2gを塗布した。その翌日、軽度から中等度の紅斑が認められた皮膚に検体の原液0.4mLあるいはDNCBの0.5%コーンオイル溶液0.4mLをリント布(2×4cm)を用いて48時間閉塞適用した。

別に検体およびDNCB非感作群を設け、検体あるいはDNCBを除いて同様の処置を行った。

[誘発] 最終感作の2週間後に、モルモットの腹側部を剪毛し、各部位に検体の原液0.2mLを、または、DNCBの0.5%コーンオイル溶液0.2mLを、リント布(2×2cm)を用いて、

24 時間閉塞貼付した。非感作群の動物に対しても同様の処置を行った。

【観察】 誘発の貼付除去 24 および 48 時間後に貼付部位の皮膚反応(紅斑、浮腫)を観察した。体重は、初回感作時および最終観察終了時の 2 回測定した。

皮膚感作性の強さは、Magnusson & Kligman の判定基準に従い、評価した。

試験結果：観察した皮膚感作性反応は以下の通りである。

群	感作	誘発	供試動物数	感作反応動物数										陽性率 (%)			
				皮膚 ^{a)} 反応の種類	24時間					計	48時間					24時間	48時間
					皮膚反応評点 ^{b)}				計		皮膚反応評点 ^{b)}				計		
					0	1	2	3			0	1	2	3			
検体	皮内: 検体1% 経皮: 検体原液	検体原液	20	E	16	4	0	0	4/20	16	4	0	0	4/20	20	20	
				S	20	0	0	0	0/20	19	1	0	0	1/20			
	-	検体原液	20	E	20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	0	0	
				S	20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20			
陽性対照	皮内: 0.05%DNCB 経皮: 0.5%DNCB	0.5% DNCB	5	E	0	0	5	0	5/5	0	0	4	1	5/5	100	100	
				S	0	3	2	0	5/5	0	1	3	1	5/5			
	-	0.5% DNCB	5	E	5	0	0	0	0/5	5	0	0	0	0/5	0	0	
				S	5	0	0	0	0/5	5	0	0	0	0/5			

DNCB: 2, 4-ジニトロクロロベンゼン

a): E; 紅斑 S; 浮腫

b): 0; 変化なし 1; 境界不明瞭(軽度)な反応 2; 境界明瞭(中等度)な反応
3; 強度の反応

検体感作群では誘発後、24 時間目の観察において、20 例中 4 例に軽度の紅斑が、48 時間目では 20 例中 4 例に軽度の紅斑、その内 1 例に浮腫が観察された。検体非感作群においては、誘発後 24 時間目、48 時間目の観察でも紅斑、浮腫等の局所反応は認められなかった。

一方、陽性対照の DNCB 感作群では誘発後、24 時間目の観察において、5 例全例に中等度の紅斑および軽度～中等度の浮腫が認められ、48 時間目の観察では 5 例全例に中等度～強度の紅斑および軽度～強度の浮腫を認めた。DNCB 非感作群においては、誘発後 24 時間目、48 時間目の観察でも紅斑、浮腫等の局所反応は認められなかった。

以上の結果より、MEP 23.5%マイクロカプセル剤（スミバインMC）は本試験条件下（Maximization法）において、軽度（陽性率；20%）の皮膚感作性ありと結論した。

7. MEP40%油剤

(1) MEP40%油剤のラットにおける急性経口毒性試験

(資料 製7-1)

試験機関：ボゾリサーチセンター

報告書作成年：1987年 (GLP対応)

検 体：MEP40%油剤

組 成：MEP原体 42.7%

有機溶媒等 残量
100.0%

供試動物：SD系ラット、試験開始時7週齢、体重；雄 202~224g、雌 142~169g、
一群雄雌各5匹

観察期間：14日間

試験方法：6段階の用量を設定した投与群及び対照群を設け、それらの死亡率からProbit法によりLD₅₀を算出した。

投与方法：検体は原液のまま使い、投与前に約16時間絶食させた動物に0.7~4.0ml/kgの割合で単回経口投与した。対照群には蒸留水を4.0ml/kgの割合で同様に投与した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を毎日14日間観察した。投与直前、投与後1、2、3、7、10および14日目に体重を測定し、死亡動物については死亡時体重を測定した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。また、眼球の変化については代表例を病理組織学的検査を行った。

試験結果：

投与方法	経 口	
投与量(mg/kg)	雄雌共0、700、1000、1400、2000、2800、4000	
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄：2366 (1864~3004)	雌：2217 (1744~2812)
死亡開始時間及び 終了時間	雄：投与後6時間から開始 雌：投与後1日から開始	投与後2日に終了 投与後3日に終了
症状発現時間及び 消失時間	雄：投与後5分から開始 雌：投与後15分から開始	投与後5日に消失 ^{a)} 投与後4日に消失 ^{a)}
毒性徴候の認められなかつた 最高投与量(mg/kg)	雄雌共：<700	
死亡例の認められなかつた 最高投与量(mg/kg)	雄雌共：1400	

a) 眼球の白色化以外の症状消失時間

中毒症状として、自発運動の減少あるいは腹臥姿勢、振戦、眼球突出、呼吸数の減少および深大、流涙あるいは血涙、流涎が認められたが、投与後5日以内に回復した。また、眼球の白色化が1400～2800mg/kgの投与群で雌より雄に多く観察され、その多くは観察期間終了時まで持続していた。

この眼球の変化は病理組織学的に軽度な陳旧性の角膜炎であった。体重では投与後2～3日まで減少あるいは増加抑制が認められた。

剖検では死亡例において腺胃部に暗赤色斑、小腸内に暗赤色液の貯留が認められ、検体投与による出血と考えられた。生存例では上記の眼球の変化以外に異常は認められなかった。

(2) M E P 40%油剤のマウスにおける急性経口毒性試験

(資料 製7-2)

試験機関：ボゾリサーチセンター

報告書作成年：1987年 (GLP対応)

検 体：M E P 40%油剤
 組 成：M E P 原体 42.7%
 有機溶媒等 残量
 100.0%

供試動物：I C R系マウス、7週齢、体重；雄 25.9~30.9g、雌 20.0~23.0g、
 一群雌雄各5匹

観察期間：14日間

試験方法：6段階の用量を設定した投与群を設け、それらの死亡率からProbit法によりLD₅₀を算出した。

投与方法：検体はオリーブ油で5倍希釈し、投与前に約16時間絶食させた動物に、3.5~20mL/kgの割合で単回経口投与した。

対照群には、オリーブ油のみを20mL/kgの割合で同様に投与した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。

投与直前、投与後1、2、3、7、10および14日目に体重を測定し、死亡動物については死亡時体重を測定した。

死亡動物及び試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

試験結果：

投与方法	経 口
投与量(mg/kg)	雄雌共0、700、1000、1400、2000、2800、4000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄雌共：2217 (1744~2812)
死亡開始時間及び 終了時間	雄雌共 投与後2時間から開始 雄雌共 投与後2日に終了
症状発現時間及び 消失時間	雄雌共 投与後15分から開始 雄雌共 投与後2日に消失
毒性の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄雌共<700
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄雌共 1400

中毒症状として自発運動の減少あるいは腹臥姿勢、呼吸数の減少および深大、流涎がみられた。死亡動物は投与後2時間～2日にみられた。一方、生存動物は投与後1日には全例が回復した。体重では、1400mg/kg以上の投与群の雄で投与後3日まで、1000mg/kg以下の投与群の雄および各投与群の雌で投与後1日に増加抑制あるいは減少が認められた。

剖検では、死亡動物において腺胃部に暗赤色斑、小腸内に暗赤色液の貯留が認められ、これらの変化は検体投与による出血と考えられた。生存動物には異常は認められなかった。

(3) M E P 40%油剤のラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 製7-3)

試験機関：ポゾリサーチセンター

報告書作成年：1987年 (GLP対応)

検 体：M E P 40%油剤
 組 成：M E P 原体 42.7%
 有機溶媒等 残量
 100.0%

供試動物：S D系ラット、試験開始時7週齢、体重；雄 228～248g、雌 173～185g、
 一群雄雌各5匹

観察期間：14日間

投与方法：検体は原液のまま使い、刈毛した背部皮膚(4×5cm)に0.2mL/100g
 の割合で塗布し、リント布で覆い、サージカルテープで固定した。対照
 群には注射用蒸留水を同様に処置した。

24時間後にリント布を除去し、温水で塗布部位を清拭した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。体重は投与直前、投与後
 1、2、3、7、10および14日目に測定した。

試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

試験結果：

投与方法	経 皮
投与量 (mg/kg)	雄雌共0、2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄雌共>2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時期	中毒症状なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄雌共2000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄雌共2000

雌雄とも中毒症状及び死亡動物は認められず体重変化への影響も認められな
 かった。剖検においても検体投与の影響は認められず、また塗布部位の異常も認
 められなかった。

(4)ME P 40%油剤のウサギの皮膚に対する刺激性試験

(資料 製7-4)

試験機関：ボソリサーチセンター

報告書作成年：1987年 (GLP対応)

検 体：	ME P 40%油剤	
組 成：	ME P 原体	42.7%
	<u>有機溶剤等</u>	<u>残量</u>
	計	100%

試験動物：日本白色種雄ウサギ(体重;2.83~3.10kg)、14週令、1群6匹

観察期間：検体除去後12日間観察

試験方法：ウサギの剪毛した背部を2つの部位に分け、検体0.5mLを2.5×2.5cmのリント布を用いて1つの部位に貼付した。適用4時間後にリント布を取り除き、蒸留水で適用部位を清拭した。他の部位は無処置対照とした。

観 察：検体除去1および24時間後、その後は12日後まで1日1回紅斑と浮腫を観察し、農水省ガイドラインに従って採点し記録した。刺激の程度はDraizeらの方法を参考にして評価した。

また、一般状態の観察を適用6時間後、その後、12日後まで毎日1回行った。

試験結果：観察した刺激性反応の評点を次頁に示した。

1時間後の観察において全例に非常に軽度の紅斑および軽度の浮腫が認められた。これらの刺激性反応のうち浮腫は24時間後に軽減し、4日後までに消失した。一方、紅斑については、24および48時間後で軽度ないし中等度の紅斑となったが、5日後までに消失した。なお、刺激性反応の消失とともに、6例中4例の適用部位に鱗屑が観察されたが、徐々に脱落し、12日後までに消失した。皮膚一次刺激指数は2.33であった。

一般状態については、観察期間を通じて異常がみられなかった。

以上の結果から、ME P 40%油剤はウサギの皮膚に対して中等度の刺激性を有すると結論した。

動物 番号	項目	最高 評点 [※]	暴露後時間											
			時間				日							
			1	24	48	72	4	5	6	7	8	9	10	11
1	紅斑・痂皮	4	1	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	浮腫	4	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
2	紅斑・痂皮	4	1	2	3	2	1	0	0	0	0	0	0	0
	浮腫	4	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	紅斑・痂皮	4	1	2	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0
	浮腫	4	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	紅斑・痂皮	4	1	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	浮腫	4	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	紅斑・痂皮	4	1	2	3	2	1	0	0	0	0	0	0	0
	浮腫	4	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	紅斑・痂皮	4	1	2	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0
	浮腫	4	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	24	6	12	14	10	7	0	0	0	0	0	0	0
	浮腫	24	12	5	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	1.00	2.00	2.33	1.67	1.17	0	0	0	0	0	0	0
	浮腫	4	2.00	0.83	0.67	0.17	0	0	0	0	0	0	0	0

※ 判定基準の最高評点

(5) ME P 40%油剤のウサギの眼に対する刺激性試験

(資料 製7-5)

試験機関：ボゾリサーチセンター

報告書作成年：1987年 (GLP対応)

検 体：	ME P 40%油剤	
組 成：	ME P 原体	42.7%
	有機溶剤等	残量
	計	100%

試験動物：日本白色雄ウサギ (体重;2.71~3.06kg)、14週令、非洗眼群：1群6匹、洗眼群：1群3匹

観察期間：適用後72時間観察

試験方法：検体0.1mLをウサギの左眼に適用し、右眼は対照とした(非洗眼群)。

また、他に検体を適用したウサギの処置眼を適用後2~3分に微温湯で洗眼し、洗眼効果を調べた(洗眼群)。

観 察：検眼は適用1、24、48、および72時間後にオフサルモスコープを用いて実施した。また、適用後24時間には2%フルオレセインナトリウム水溶液を1滴点眼し、速やかに蒸留水で洗眼した後、角膜の染色斑の有無を観察した。

眼刺激性は農水省ガイドラインに従って採点し記録した。角膜混濁および虹彩の評点1以上、結膜発赤および浮腫の評点2以上を陽性反応とした。

また、一般状態を適用6時間後、その後は1日1回観察した。

試験結果：観察した刺激反応の評点は次頁に示した。

非洗眼群では1時間後陽性反応とは判定されなかったが、結膜に評点1の発赤および腫脹が認められ、発赤は48~72時間後、腫脹は24時間後に消失した。また、閉眼(直後から1時間後まで)および分泌物(5分後から4時間間まで)も観察された。一方、洗眼群では非洗眼群と同程度の反応が認められたが、その頻度は非洗眼群に比べて低く、かつ閉眼および分泌物は観察されなかった。

一般状態については、いずれの群においても観察期間を通じて異常は見られなかった。

以上の結果から、ME P 40%油剤のウサギの眼に対する一次刺激性はわずかな刺激性を有すると判定され、洗眼効果が認められると結論した。

項目		最高 評点*	適用後時間 (時間)					
			1	24	48	72		
非 洗 眼 群	動物 番号 1	角膜混濁	4	0	0	0	0	
		虹彩	2	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	1	1	1	0
			浮腫	4	1	0	0	0
	動物 番号 2	角膜混濁	4	0	0	0	0	
		虹彩	2	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	1	1	1	0
			浮腫	4	1	0	0	0
	動物 番号 3	角膜混濁	4	0	0	0	0	
		虹彩	2	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	1	1	1	0
			浮腫	4	1	0	0	0
	動物 番号 4	角膜混濁	4	0	0	0	0	
		虹彩	2	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	1	1	0	0
			浮腫	4	1	0	0	0
	動物 番号 5	角膜混濁	4	0	0	0	0	
		虹彩	2	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	1	1	1	0
			浮腫	4	1	0	0	0
	動物 番号 6	角膜混濁	4	0	0	0	0	
		虹彩	2	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	1	1	1	0
			浮腫	4	1	0	0	0
合計*		78	12	6	5	0		
平均		13	2.0	1.0	0.8	0		
洗眼群 (3匹平均)	角膜混濁		4	0	0	0	0	
	虹彩		2	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	1.0	0.7	0.3	0	
		浮腫	4	0.7	0	0	0	
	合計*		13	1.7	0.7	0.3	0	

※ 判定基準の最高評点

* 農水省の判定基準による評価点の合計

(6) ME P 40%油剤のモルモットにおける皮膚感作試験

(資料 製7-6)

試験機関：ポゾリサーチセンター

報告書作成年：1987年 (GLP対応)

検 体	：ME P 40%油剤	
組 成	：ME P 原体	42.7%
	有機溶剤等	残量
	計	100%

試験動物：Hartley系雌モルモット(体重:337~421g)、7週令、1群10~20匹

観察期間：感作開始後 24 日間観察

試験方法：[Maximization Test]

投与量設定根拠；

感作；肩甲骨上4×6cmの広さに剪毛し、正中線をはさんだ両側6箇所、上部の左右各1箇所にはFCA (Freund's complete adjuvant) 0.05mLを、中間部位の左右各1箇所には10%検体液、または0.1%DN CB (2,4-dinitrochlorobenzene) 液(溶媒はいずれもオリーブ油)を、下部の左右各1箇所にFCAに溶解した20%検体液または0.2%DN CB溶液と注射用蒸留水の等量混合したもの0.05mLを皮内投与した。1回目感作の6日後、上述の皮内投与した部位の間にラウリル硫酸ナトリウム10%含有のワセリン0.2gを塗布した。塗布後24時間にこの部位をエーテルでふきとり、検体原液、または1%DN CB液を塗布し、48時間閉塞貼布した。

非感作群の動物に対しては、検体およびDN CBを除いて同様の処置を行った。尚、皮膚塗布の場合、検体原液の代わりに溶媒を適用した。

惹起；感作群および非感作群いずれの動物とも皮内投与後21日に左右側胴部をそれぞれ5×5cmの広さに剪毛し、左側胴部に30%検体液または0.01%DN CB溶液0.1mLを、右側胴部にそれらの溶媒0.1mLを塗布し、24時間閉塞貼付した。

観察；惹起後24、48および72時間に惹起部位の皮膚反応を観察し、Magnusson and Kligmanの評価法に従って判定した。また、一般状態を毎日観察したほか、皮内投与日(0日)、閉塞貼布日(7日)、惹起日(21日)および惹起後3日(24日)に全動物の体重を測定した。

試験結果：各試験群の皮膚感作性反応を以下に示した。

群		供試動物数	感作反応動物数												陽性率(%)						
			24時間				48時間				72時間				24時間	48時間	72時間				
			皮膚反応 ^{a)}				皮膚反応 ^{a)}				皮膚反応 ^{a)}										
			0	1	2	3	計	0	1	2	3	計	0	1				2	3	計	
検体	一次：20% 検体 二次：100% 検体	30% 検体	20	6	14	0	0	14/20	7	13	0	0	13/20	9	11	0	0	11/20	70	65	55
	媒体	30% 検体	20	20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	0	0	0
陽性 対照	一次：0.1% DNCB 二次：1% DNCB	0.01% DNCB	10	0	0	3	7	10/10	0	0	4	6	10/10	0	1	9	0	10/10	100	100	100
	媒体	0.01% DNCB	10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0	0

- a) 0;内眼的に変化なし、
2;中等度の紅斑
1;軽度またはまばらな紅斑、
3;強度の紅斑および浮腫
b) 痂皮形成 2例、
c) 痂皮形成 5例

検体の感作群では惹起後20例中14例に軽度な紅斑が認められ、陽性率は70%であった。一方、DNCBの感作群では、惹起後全例に軽度な紅斑から強度の紅斑および浮腫、更に痂皮形成がみられ、明らかに陽性反応を示した。

以上の結果から、ME P 40%油剤は本試験条件下で皮膚感作性を有すると結論された。

(2) MEP 0.10%液剤のラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 製8-2)

試験機関：(株) ポリサーチセンター
[GLP対応]

報告書作成年：2006年

検体：MEP 0.10%液剤 (スミチオンスプレー)

組成： MEP 0.10%
界面活性剤、水等 99.9%
100%

供試動物： Crl:CD(SD)系ラット、8週齢、体重：雄 295～306g 雌 206～217g、
一群雌雄各5匹

観察期間： 14日間

投与方法： 背部皮膚(約 30cm²:5×6cm)を刈毛し、被験物質を2000mg/kgの割合
でリント布(約 20cm²:4×5cm)にのせ、刈毛した背部皮膚に貼付した。
更に粘着性伸縮テープを用いて固定した。塗布24時間後にリント布
及び粘着性伸縮テープを除去し、温水及びガーゼを用いて塗布部位を
清拭した。

観察・検査項目： 中毒症状及び生死を14日間観察した。体重は投与直前、投与後
3、7及び14日に測定した。試験終了時の全動物について組織
の肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	雄、雌：2000
LD ₅₀ 値 (mg/kg)	雄、雌 >2000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間 及び消失時間	発現例なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄雌共 2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄雌共 2000

雄雌に関係なく中毒症状及び死亡例は認められなかった。また、体重
並びに投与部位の皮膚を含めた剖検所見にも特記すべき変化は認め
られなかった。

(3) MEP 0.10%液剤のウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 製8-3)

試験機関：(株) ポゾリサーチセンター

報告書作成年： 2006年 [GLP対応]

検 体：MEP 0.10%液剤 (スミチオンスプレー)

組 成： MEP 0.10%

界面活性剤、水等 99.9%

100%

供試動物：日本白色種雌性ウサギ、18週齢、体重：2.88～3.16kg、1群3匹

観察期間：検体除去後72時間観察

試験方法：検体0.5mLを2.5cm四方のリント布に均一に塗布して、背部皮膚に貼付し適用した。適用時間は4時間とし、皮膚に残った検体は注射用水を用いて拭き取った。

試験項目：検体除去1、24、48及び72時間後に皮膚の刺激性変化(紅斑、痂皮、浮腫)を観察し、Draize法の基準に従って採点した。また、一般状態を適用直後、1、4、5時間後に、その後は適用3日後まで1日1回、観察した。体重は検体適用前及び検体除去3日後に測定した。

試験結果：刺激性変化の採点を以下の表に示した。

動物番号	項目	最高 評点※	暴露後時間			
			1時間	24時間	48時間	72時間
1101	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
1102	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
1103	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	12	0	0	0	0
	浮腫	12	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0

※ 判定基準の最高評点

ウサギの皮膚に対して検体適用1、24、48及び72時間後のいずれの観察時期にも皮膚刺激性変化は認められなかった。

一般状態及び体重には検体適用による影響は認められなかった。

以上の結果より、MEP 0.10%液剤(スミチオンスプレー)はウサギの皮膚に対して、刺激性はないと判断される。

(4) MEP 0.10%液剤のウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 製8-4)

試験機関：(株)ボゾリサーチセンター

報告書作成年： 2006年 [GLP対応]

検 体：MEP 0.10%液剤 (スミチオンスプレー)

組 成： MEP 0.10%

界面活性剤、水等 99.9%

100%

供試動物：日本白色種雌性ウサギ、15週齢、体重：2.39~2.78kg、1群3匹

観察期間：適用後72時間観察

試験方法：検体0.1mLを左眼に適用した。洗眼群については適用30秒後に100mLの注射用水で30秒間洗眼した。各群の右眼は対照眼とした。

試験項目：検体適用1、24、48及び72時間後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、Draize法の基準に従って採点した。また、一般状態を適用6時間後まで1時間ごとに、その後は適用3日後まで1日1回、観察した。体重は検体適用前及び適用3日後に測定した。

試験結果：刺激性変化の採点を以下の表に示した。

項目				最高 評点*	適用後時間				
					1時間	24時間	48時間	72時間	
非 洗 眼 群	動物 番号 1101	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0	
			面積	4	0	0	0	0	
		虹 彩			2	0	0	0	0
		結 膜	潮紅	3	1	0	0	0	
			浮腫	4	1	0	0	0	
			眼脂分泌	3	0	0	0	0	
	動物 番号 1102	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0	
			面積	4	0	0	0	0	
		虹 彩			2	0	0	0	0
		結 膜	潮紅	3	1	0	0	0	
			浮腫	4	1	0	0	0	
			眼脂分泌	3	0	0	0	0	
動物 番号 1103	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0		
		面積	4	0	0	0	0		
	虹 彩			2	0	0	0	0	
	結 膜	潮紅	3	1	0	0	0		
		浮腫	4	1	0	0	0		
		眼脂分泌	3	0	0	0	0		
合 計*			330	12	0	0	0		
平 均			110	4	0	0	0		

※ 判定基準の最高評点 * Draizeの判定基準による評価点 (110点/匹)

項目		最高 評点*	適用後時間				
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	
洗眼群 (3 匹平均)	角膜	程度	4	0	0	0	0
	混濁	面積	4	0	0	0	0
	虹	彩	2	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
		分泌物	3	0	0	0	0
	合 計*		110	0	0	0	0

※ 判定基準の最高評点 * Draize の判定基準による評価点 (110 点/匹)

非洗眼群では、適用 1 時間後の観察で結膜発赤及び結膜浮腫が全例に認められた。これらの結膜の変化は適用 24 時間後に消失し、適用 48 及び 72 時間後にも刺激反応は認められなかった。合計評点の平均値の最大値は適用 1 時間後の 4.0 であった。

洗眼群では、適用 1、24、48 及び 72 時間後のいずれの観察でも、刺激反応は認められなかった。洗眼群に刺激反応が発現しなかったことから、洗眼効果が認められた。

一般状態及び体重には検体適用による影響は認められなかった。

以上の結果より、MEP 0.10%液剤 (スミチオンスプレー) はウサギの眼に対して極く軽度の刺激性を呈したが、その刺激性は洗眼により消失した。

(5) MEP 0.10%液剤のモルモットにおける皮膚感作性試験

(資料 製8-5)

試験機関：(株) ポゾリサーチセンター

報告書作成年： 2006年 [GLP対応]

検 体：MEP 0.10%液剤 (スミチオンスプレー)

組 成：	MEP	0.10%
	界面活性剤、水等	99.9%
		100%

供試動物：ハートレー系雌性モルモット、6週齢、体重：329～411g、

検体処置群 20匹、検体対照群 10匹

観察期間：感作開始後 30日間観察

試験方法：Buehler Test法により実施した。

投与量設定根拠：

感作：前日に動物の左側胴部を5×5cmの大きさに刈毛・剃毛し、その翌日、検体の100%被験液0.2mLを直径2.5cmのパッチに塗布して6時間閉塞貼布した。初回感作より7日及び14日後に同様に処置して、計3回感作を行った。検体対照群は注射用水で感作処置した。

惹起：最終感作の13日後に動物の右側胴部を5×5cmの大きさに刈毛・剃毛し、その翌日、検体の100%被験液0.2mLを直径2.5cmのパッチに塗布して6時間閉塞貼布した。

陽性対照：試験実施機関で定期的に行っている1-クロロ-2,4-ジニトロベンゼン(DNCB)を用いた背景データ収集試験(最近時：2006年7月6日～2006年9月29日)の結果を引用した。

試験項目：惹起の検体除去24及び48時間後に投与部位の紅斑及び浮腫の有無等を肉眼的に観察し、Magnusson & Kligman法の評価基準により採点した。また、一般状態を観察終了日まで1日1回観察し、体重を感作開始日、最終感作日、惹起日及び観察終了日に測定した。

試験結果：各観察時期における皮膚反応が認められた動物数及びその採点を次の表に示した。

群	感作	惹起	供試動物数	感作反応動物数						陽性率(%)						
				24 時間後				計		48 時間後				24 時間	48 時間	
				皮膚反応評点				計	皮膚反応評点							
				0	1	2	3		0	1	2	3				
検体	100% 検体	100% 検体	20	20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0	0/20	0	0
	注射用水	100% 検体	10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0	0/10	0	0
陽性対照群	1% DNCB	0.25% DNCB	10	0	0	6	4	10/10	0	5	5	0	10/10	100	100	
	イタノール	0.25% DNCB	5	5	0	0	0	0/5	5	0	0	0	0/5	0	0	

検体処置群では、検体除去 24 及び 48 時間後の観察で 20/20 全例に皮膚反応は認められなかった。検体対照群の 10/10 全例にも皮膚反応は認められなかった。一般状態及び体重推移には検体適用による影響は認められなかった。

以上の結果より、MEP 0.10%液剤（スミチオンスプレー）に皮膚感作性はないと判断される。