

VIII. 毒性

<毒性試験一覧表>

1. 原体を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類 ・期間	供試 生物	1 群当り 供試数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記 載 頁
T-1 GLP	急性毒性 14 日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経口	♂ ♀ 2000	♂ ♀ >2000	日本農薬(株) (2003 年)	42
T-2 GLP	急性毒性 14 日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経皮	♂ ♀ 2000	♂ ♀ >2000	日本農薬(株) (2003 年)	43
T-3 GLP	急性毒性 14 日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	吸入 (エアロゾ ル)	♂ ♀ 0.0685 mg/L	♂ ♀ >0.0685 mg/L	Safepharma Lab.Ltd. (英国) (2004 年)	44
T-4 GLP	皮膚刺激性 3 日間観察	ウサギ	♂ 3	貼付	0.5g/6.25 cm ²	刺激性なし	日本農薬(株) (2004 年)	46
T-5 GLP	眼刺激性 3 日間観察	ウサギ	非洗眼群 ♂ 3 洗眼群 ♂ 3	点眼	66 mg (0.1mL 相 当)/眼	軽度刺激性 洗眼効果あり	日本農薬(株) (2004 年)	47
T-6 GLP	皮膚感作性 Maximizat ion 法 2 日間観察	モルモット	検体処理群 ♀ 20 対照群 陰性 ♀ 10 陽性 ♀ 5	感作: 1%皮内 50%経皮 惹起: 50%経皮		感作性なし	日本農薬(株) (2004 年)	49
T-7 省略	急性神経毒 性	急性毒性試験等の結果から、神経毒性を有するおそれがないと認められることから試験省略。						51
T-8 省略	急性遅発性 神経毒性	急性毒性試験等の結果から、遅発性神経毒性を有するおそれがないと認められることから試験省略。						52
T-9 GLP	90 日間 反復経口 投与毒性	ラット	♂ 10 ♀ 10	飼料 混入	0、20、50、200、 2000、20000 ppm ♂ 0、1.15、2.85、11.4、 116、1192 ♀ 0、1.30、3.29、13.1、 128、1320	♂ 200 ppm ♀ 50 ppm ♂ 11.4 ♀ 3.29	(財)残留農 薬研究所 (2003 年)	53
T-10 GLP	90 日間 反復経口 投与毒性	イヌ	♂ 4 ♀ 4	飼料 混入	0、100、2000、 40000 ppm ♂ 0、2.58、52.7、1076 ♀ 0、2.82、59.7、1135	♂ 100 ppm ♂ 2.58 ♀ 2.82	(財)残留農 薬研究所 (2003 年)	65
T-10 -1 GLP	90 日間 反復経口 投与毒性 [マウス発が ん性の予備 試験]	マウス	♂ 10 ♀ 10	飼料 混入	0、50、100、1000、 10000 ppm ♂ 0、6.01、11.9、 123、1214 ♀ 0、7.13、14.7、 145、1424	♂ 100 ppm ♂ 11.9 ♀ 14.7	(財)残留農 薬研究所 (2002 年)	71-1

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

資料 No.	試験の種類 ・期間	供試 生物	1 群当り 供試数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記 載 頁
T-11 省略	21 日間 反復経皮 投与毒性	急性経皮毒性試験の結果から、強い経皮毒性等を有するおそれがないと認められることから試験省略。						72
T-12 省略	90 日間反復 吸入毒性	急性吸入毒性に関する試験成績の結果から、強い吸入毒性等を有するおそれがないと認められることから試験省略。						73
T-13 省略	反復経口投 与神経毒性	90 日間反復経口投与毒性試験等の結果から、神経毒性を有するおそれがないと認められることから試験省略。						74
T-14 省略	28 日間反復 投与遅発性 神経毒性	急性毒性試験等の結果から、遅発性神経毒性を有するおそれがないと認められることから試験省略。						75
T-15 GLP	1 年間 反復経口 投与毒性	ラット	♂ 25 ♀ 25	飼料 混入	0、20、50、2000、 20000 ppm ♂ 0、0.781、1.95、 79.3、822 ♀ 0、0.960、2.40、 97.5、998	♂ ♀ 50 ppm ♂ 1.95 ♀ 2.40	(財)残留農 薬研究所 (2004 年)	76
T-16 GLP	1 年間 反復経口 投与毒性	イヌ	♂ 4 ♀ 4	飼料 混入	0、100、1500、 20000 ppm ♂ 0、2.21、35.2、484 ♀ 0、2.51、37.9、533	♂ ♀ 100 ppm ♂ 2.21 ♀ 2.51	(財)残留農 薬研究所 (2004 年)	91
T-17 GLP	発がん性 1.5 年	マウス	♂ 52 ♀ 52	飼料 混入	0、50、1000、 10000 ppm ♂ 0、4.85、94、988 ♀ 0、4.44、93、937	♂ ♀ 50 ppm ♂ 4.85 ♀ 4.44 発がん性なし	(財)残留農 薬研究所 (2004 年)	100
T-18 GLP	発がん性 2 年	ラット	♂ 50 ♀ 50	飼料 混入	0、50、1000、 20000 ppm ♂ 0、1.70、33.9、705 ♀ 0、2.15、43.7、912	♂ ♀ 50 ppm ♂ 1.70 ♀ 2.15 発がん性なし	(財)残留農 薬研究所 (2004 年)	115

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

資料 No.	試験の種類 ・期間	供試 生物	1 群当り 供試数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記 載 頁
T-19 GLP	繁殖毒性	ラット	♂ 24 ♀ 24	飼料 混入	0、20、50、2000、 20000 ppm P 世代 ♂ 0、1.30、3.30、 131、1307 ♀ 0、1.59、3.95、 159、1577 F1 世代 ♂ 0、1.64、4.05、 162、1636 ♀ 0、1.84、4.59、 176、1808	親動物： 児動物： ♂ ♀ 50 ppm P 世代 ♂ 3.30 ♀ 3.95 F1 世代 ♂ 4.05 ♀ 4.59 繁殖能力 2000 ppm ♂ 131～162 ♀ 159～176 精子数の減少	(財)残留農 薬研究所 (2004 年)	134
T-20 GLP	繁殖毒性 (F1 雌雄親 動物の性成 熟完了まで)	ラット	♂ 24 ♀ 24	飼料 混入	0、50、200、2000、 20000 ppm P 世代 ♂ 0、3.25、12.9、127、 1287 ♀ 0、3.84、15.0、149、 1490 F1 世代 ♂ 0、4.05、15.9、160、 1608 ♀ 0、5.28、21.0、 206、2088	親動物 ♂ ♀ 50 ppm 児動物 ♂ ♀ 200 ppm P 世代 ♂ 3.25 ♀ 3.84 F1 世代 ♂ 4.05 ♀ 5.28 繁殖能力 2000 ppm ♂ 127 ♀ 149	(財)残留農 薬研究所 (2004 年)	149
T-20 -1 GLP	T-20 での F1 児動物眼球 病理組織の 追加検査	-	-	-	-	♂ ♀ 200 ppm	(財)残留農 薬研究所 (2005 年)	159-1
T-21 GLP	催奇形性	ラット	妊娠 ♀ 24	経口	0、10、100、1000	母動物 10 胎児 1000 催奇形性なし	(財)残留 農薬研究所 (2003 年)	160
T-22 GLP	催奇形性	ウサギ	妊娠 ♀ 25	経口	0、20、100、1000	母動物 100 胎児 1000 催奇形性なし	(財)残留 農薬研究所 (2002 年)	164

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

資料 No.	試験の種類 ・期間	供試 生物	1 群当り 供試数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記 載 頁
T-23 GLP	変異原性 (復帰突然 変異)	サルモネラ菌:TA98、 TA100、TA1535、 TA1537 大腸菌:WP2 <i>uvrA</i>		<i>in vitro</i>	1.22～5000 μg/プレート	陰性	日本農薬(株) (2003 年)	168
T-24 GLP	変異原性 (染色体異 常)	CHL 細胞		<i>in vitro</i>	125～2200 μg/mL	陰性	日本農薬(株) (2004 年)	172
T-25 GLP	変異原性 (小核)	マウス	♂ 5 ♀ 5	経口	0、500、1000、 2000	陰性	日本農薬(株) (2003 年)	174
T-26 GLP	生体機能への影響	マウス (一般状態)	♂ 3 ♀ 3	経口	0、200、600、2000	♂ 2000 ♀ 2000	(株)環境バイ リス研究所 (2002 年)	176
		ラット (一般状態)	♂ 5	経口	0、200、600、2000	♂ 2000		
		マウス (ヘキサハ ルビタル睡眠)	♂ 8	経口	0、200、600、2000	♂ 2000		
		循環器系 ラット (血圧、心拍数)	♂ 5	経口	0、200、600、2000	♂ 2000		
		消化器 マウス (炭末輸送)	♂ 8	経口	0、200、600、2000	♂ 600		
		腎機能 ラット (尿量、尿中電 解質排泄量)	♂ 5	経口	0、200、600、2000	♂ 2000		
		血液系 ラット (血液学的検査、 溶血性)	♂ 5	経口	0、200、600、2000	♂ 2000		
T-26 -1	甲状腺関連ホル モン濃度および肝薬物代 謝酵素に対する影響	ラット	♀ 20			血液中 T3、T4、 および TSH 濃度 が上昇。甲状腺ホル モン抱合酵素、 肝 UDPGT の活 性が上昇。	日本農薬(株) (2005 年)	179-1
T-26 -2	ヨートサイロニン 脱ヨートサイロニン 酵素 type 1 に対す る影響					脱ヨートサイロニン 酵素阻害を認めず	Bayer CropScience (ドイツ) (2005 年)	179-7

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

2. 原体混在物及び代謝物を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類 ・期間	供試 生物	1 群当り 供試数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記 載 頁
T-27 GLP	代謝物〇〇 急性毒性 14 日間観察	ラット	♀ 6	経口	♀ 2000	♀ >2000	日本農薬(株) (2004 年)	180
T-28 GLP	代謝物×× 急性毒性 14 日間観察	ラット	♀ 6	経口	♀ 2000	♀ >2000	日本農薬(株) (2004 年)	181
T-29 GLP	代謝物〇〇 変異原性 (復帰突然変異)	サルモネラ菌:TA98、 TA100、TA1535、 TA1537 大腸菌:WP2 <i>uvrA</i>		<i>in vitro</i>	1.22~5000 μg/プレート	陰性	日本農薬(株) (2004 年)	182
T-30 GLP	代謝物×× 変異原性 (復帰突然変異)	サルモネラ菌:TA98、 TA100、TA1535、 TA1537 大腸菌:WP2 <i>uvrA</i>		<i>in vitro</i>	1.22~5000 μg/プレート	陰性	日本農薬(株) (2004 年)	185

3. 製剤を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類 ・期間	供試 生物	1 群当り 供試数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記 載 頁
T-31 GLP	急性毒性 20%顆粒水 和剤 14 日間観察	ラット	♀ 6	経口	♀ 2000	♀ >2000	(株)ホ・ゾリサーチ センター (2003 年)	189
T-32 GLP	急性毒性 20%顆粒水 和剤 14 日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経皮	♂♀ 2000	♂♀ >2000	(株)ホ・ゾリサーチ センター (2003 年)	190
T-33 省略	急性毒性 20%顆粒水 和剤 (吸入投与)	当該農薬の剤型、使用方法等からみて、当該農薬の使用者等が経気道暴露を受けるおそれがないと認められることから試験省略。						191
T-34 GLP	皮膚刺激性 20%顆粒水 和剤 3 日間観察	ウサギ	♀ 3	貼付	0.5g/6.25cm ²	刺激性なし	(株)ホ・ゾリサーチ センター (2003 年)	192
T-35 GLP	眼刺激性 20%顆粒水 和剤 3 日間観察	ウサギ	非洗眼群 ♀ 3 洗眼群 ♀ 3	点眼	68 mg (0.1mL 相 当)/眼	軽度刺激性 洗眼の効果あり	(株)ホ・ゾリサーチ センター (2003 年)	193
T-36 GLP	皮膚感作性 Buehler 法 20%顆粒水 和剤 2 日間観察	モルモット	検体処理群 ♀ 20 対照群 陰性 ♀ 10	感作: 50%経皮 誘発: 50%経皮		感作性なし	(株)ホ・ゾリサーチ センター (2003 年)	195

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

1. 原体

(1) 急性毒性

1) ラットにおける急性経口毒性試験

(資料T-1)

試験機関：日本農薬㈱

報告書作成年：2003 年[GLP 対応]

検体の純度： %

供試動物： Sprague-Dawley 系ラット、8 週齢、体重；雄 238～248g、雌 162～171g、一群
雌雄各 5 匹

観察期間： 14 日間

投与方法： 検体を 0.5% カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液に懸濁して経口投与した。投与約 17 時間前より投与 3 時間後まで絶食した。

観察・検査項目： 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。試験終了時に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：

投与方法	経 口
投与量 (mg/kg)	2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄 >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	症状発現例なし
毒性兆候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000

中毒症状は認められなかった。剖検所見に異常はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

2) ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料T-2)

試験機関: 日本農薬㈱

報告書作成年: 2003 年[GLP 対応]

検体の純度 : %

供試動物 : Sprague-Dawley 系ラット、雄 7～8 週齢、雌 11～12 週齢、体重; 雄 245～268g、雌 224～234g、一群雌雄各 5 匹

観察期間 : 14 日間

投与方法 : 検体を 0.5% カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液に懸濁して背部皮膚に 24 時間塗布した。

観察・検査項目 : 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。試験終了時に全生存動物について適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。

結果 :

投与方法	経 皮
投与量 (mg/kg)	2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄 >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	症状発現例なし
毒性兆候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000

中毒症状は認められなかった。剖検所見に検体投与の影響はみられなかった。また、投与部位の皮膚に刺激性変化及びその他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日本農薬株式会社にある。

3) ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 T-3)

試験機関: Safepharm Lab. Ltd. (英国)

報告書作成年: 2004 年 [GLP 対応]

検体の純度 : %

供試動物 : Sprague-Dawley 系ラット、8～12 週齢、体重: 雄 293～323g、雌 209～241g、
一群雌雄各 5 匹

観察期間 : 14 日間

暴露方法 : ジェットネブライザーを用いて検体の 25%ポリエチレングリコール 200 調製液
のエアロゾルを発生させ、4 時間鼻部暴露させた。暴露空気をガラスフィルター
にて捕集し、化学分析法 (HPLC) により実際濃度を求めた。また、カスケードイ
ンパクターを用いた粒子径分布分析を行った。なお、曝露に適した検体のみの
ダスト発生は不可能であり、種々検討の結果、ポリエチレングリコール 200 を
用いた上記条件が最適と判断された。当条件においても、調製液中の検体量
と調製液のエアロゾル化率のいずれもが非常に限定されたものであり、エアロ
ゾル発生可能な最高濃度は 0.0685mg/L であった。

申請者注 :

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

暴露条件：

設定濃度 (mg/L)	3.90
実際濃度 (mg/L)	0.0685
粒子径分布 (%) ^a	
≥9.8	15.6
6.0～<9.8	20.7
3.5～<6.0	31.8
1.55～<3.5	18.6
0.93～<1.55	6.63
0.52～<0.93	2.97
<0.52 (μm)	3.70
空気力学的質量中位径 (μm)	4.19
呼吸可能な粒子 (<4μm) の割合 (%)	48.2
チャンバー容積 (L)	30
チャンバー内通気量 (L/分)	50
暴露条件	エアロゾル、4 時間、 鼻部暴露

a: 重量測定法により 3 回測定した平均

観察・検査項目： 暴露中及び暴露後 14 日間、中毒症状及び生死を観察した。観察期間終了時の全生存動物につき肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	吸 入
暴露濃度 (mg/L)	0.0685
LC ₅₀ (mg/L)	雌雄 >0.0685
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	検体暴露による 症状発現例なし
死亡例の認められなかった 最高暴露濃度 (mg/L)	0.0685

中毒症状は認められなかった。剖検所見に異常はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(2) 皮膚及び眼に対する刺激性

1) 皮膚刺激性

① ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料T-4)

試験機関：日本農薬株式会社

報告書作成年：2004 年[GLP 対応]

検体の純度： %

供試動物： 日本白色種ウサギ(雄)、9 週齢、体重：1.82～2.24kg、一群 3 匹

観察期間： 72 時間

投与方法： 検体 0.5g を蒸留水で湿らせ、刈毛した動物の背部皮膚(2.5cm 四方)に適用し、半閉塞貼付した。暴露時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体は温水を含ませた脱脂綿で清拭した。

観察項目： 暴露終了 1、24、48 及び 72 時間後に適用部位の刺激性変化(紅斑、痂皮、浮腫)の有無等を観察し、農林水産省ガイドラインに従って採点した。

結果： 観察した刺激性変化の採点は以下の表の通りである。

項 目	最高 評点	暴露後時間(時間)			
		1	24	48	72
紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
浮 腫	4	0	0	0	0
合 計	8	0	0	0	0

表の点数は 3 匹の平均値

いずれの観察時間においても刺激性変化は認められなかった。

以上の結果から、検体はウサギの皮膚に対して刺激性を有しないと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

2) 眼刺激性

① ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 T-5)

試験機関: 日本農薬株

報告書作成年: 2004 年 [GLP 対応]

検体の純度 : %

供試動物 : 日本白色種ウサギ(雄)、9 週齢、体重; 1.75~2.09kg、
非洗眼群・洗眼群各 3 匹

観察期間 : 72 時間

投与方法 : 検体 66 mg (0.1mL 相当)を左眼に適用し、3 匹(洗眼群)は 30 秒後に洗眼した。3 匹(非洗眼群)については洗眼しなかった。

観察項目 : 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 法に従って採点した。

結果 : 観察した刺激性変化の採点は以下の表の通りである。

項 目			最高 評点	適用後時間（時間）			
				1	24	48	72
非洗眼群 (3 匹平均)	角膜	混濁程度	4	0	0	0	0
		混濁面積	4	0	0	0	0
	虹 彩		2	0.33	0	0	0
	結膜	発 赤	3	1	1	0	0
		浮 腫	4	0	0	0	0
		分 泌 物	3	1.33	0	0	0
	合 計 ^a		110	6.33	2	0	0
洗眼群 (3 匹平均)	角膜	混濁程度	4	0	0	0	0
		混濁面積	4	0	0	0	0
	虹 彩		2	0.33	0	0	0
	結膜	発 赤	3	1	0.33	0	0
		浮 腫	4	0	0	0	0
		分 泌 物	3	1	0	0	0
	合 計 ^a		110	5.67	0.67	0	0

a: Draize 法による評点(最高 110 点)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

角膜の刺激性変化は非洗眼群、洗眼群ともに認められなかった。虹彩については、両群ともに軽度の刺激性変化(評点 1)が適用 1 時間後に認められた。結膜では非洗眼群に軽度の発赤(評点 1)が適用 1 及び 24 時間後に、分泌物(評点 1 又は 2)が 1 時間後に認められた。洗眼群においても軽度の発赤(評点 1)及び分泌物(評点 1)が認められたが、非洗眼群に比べその程度は軽いか、もしくは持続期間が短かった。これらの変化は両群ともに適用 48 時間後に消失した。

以上の結果から、検体はウサギの眼に対して軽度の刺激性があるものと思われる。また、洗眼効果が確認された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(3) 皮膚感作性

1) モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 T-6)

試験機関：日本農薬株

報告書作成年：2004 年[GLP 対応]

検体の純度： %

供試動物： Hartley 系モルモット(雌)、6 週齢、体重： 353～405g、検体処理群 20 匹、
検体非処理群 10 匹、陽性対照処理及び非処理群各 5 匹

観察期間： 48 時間

試験操作： [Maximization 法]

投与量設定根拠：

感 作： 肩甲骨部を刈毛及び剃毛し、検体の 1%流動パラフィン懸濁液及び乳化 FCA
懸濁液を皮内注射した。その 1 週間後、検体の 50%PG 懸濁液を 48 時間閉
塞貼付した。一方、陽性対照群にはジニトロクロロベンゼン(DNCB)の 0.1%
流動パラフィン溶液及び乳化 FCA 溶液を皮内注射し、その 1 週間後に DNCB
の 0.3% PG 溶液を 48 時間閉塞貼付した。なお、検体及び陽性対照の非処
理群の感作時には、流動パラフィンの皮内注射及び PG の閉塞貼付を行った。
また、全ての動物に対し閉塞貼付前日に 10%ラウリル硫酸ナトリウム含有ワ
セリンを塗布した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

惹 起 : 最終感作の2週間後に、刈毛及び剃毛した左右側腹部に検体の50%PG懸濁液又はPGを、陽性対照群にはDNCBの0.1% PG溶液もしくはPGを24時間閉塞貼付した。

観察項目 : 惹起24及び48時間後に適用部位の紅斑及び浮腫の有無等を肉眼的に観察し、以下の基準に従い採点した。

肉眼的変化なし…………… 0
 散在性又は斑状の紅斑…………… 1
 中等度びまん性紅斑…………… 2
 強い紅斑と浮腫…………… 3

結 果 : 各観察時間における感作変化が認められた動物数を下表に示す。

群				感作反応動物数								陽性率 (%)							
				24 時間後				48 時間後											
				皮膚反応評点				計 ^b	皮膚反応評点					計 ^b					
感作 ^a				惹起				0	1	2	3		0	1	2	3		24 時間後	48 時間後
検体	処理	1%検体 50%検体	50%検体	13	7	0	0	0/20	14	5	1	0	0/20	0	0				
			PG	8	11	1	0	-/20	14	5	1	0	-/20	—	—				
	非処理	流動パラフィン PG	50%検体	6	4	0	0	-/10	9	1	0	0	-/10	—	—				
			PG	5	5	0	0	-/10	9	1	0	0	-/10	—	—				
陽性 対照	処理	0.1%DNCB 0.3%DNCB	0.1%DNCB	0	0	0	5	5/5	0	0	0	5	5/5	100	100				
			PG	4	1	0	0	-/5	5	0	0	0	-/5	—	—				
	非処理	流動パラフィン PG	0.1%DNCB	1	3	1	0	-/5	3	1	1	0	-/5	—	—				
			PG	1	4	0	0	-/5	3	2	0	0	-/5	—	—				

a: 上段は皮内感作、下段は経皮感作

b: 感作反応動物数/供試動物数

検体処理群において、非処理群を上回る評点を示す動物は認められなかった。

一方、陽性対照処理群においては全動物に明瞭な皮膚反応が認められた。

以上の結果から、検体のモルモットにおける皮膚感作性は陰性であると判断する。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(4) 急性神経毒性

(資料T-7)

試験省略

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

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(5) 急性遅発性神経毒性

(資料T-8)

試験省略

試験省略理由： 急性毒性試験等の結果から、遅発性神経毒性を有するおそれがないと認められるため。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(6) 90 日間反復経口投与毒性

1) ラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験

(資料T-9)

試験機関：(財)残留農薬研究所

報告書作成年：2003 年[GLP 対応]

検体純度： %

供試動物： Fischer 系ラット、1 群雌雄各 10 匹、開始時雌雄 5 週齢
投与後 13 週間に屠殺した主群及び、投与終了後 4 週間、基礎飼料を摂食させる
無処置観察期間(休薬期間)をおいた衛星群を設けた。

投与期間： 13 週間 (主群、衛星群ともに、雄：2001 年 3 月 2 日～2001 年 6 月 3 日、雌：
2001 年 2 月 22 日～2001 年 5 月 24 日)

投与方法： 主群：検体を 0、20、50、200、2000 及び 20000 ppm の濃度で飼料に混入し、13
週間にわたって随時摂食させた。衛星群：検体を 0 及び 20000 ppm の濃度で
飼料に混入し、13 週間にわたって随時摂食させた後、4 週間の休薬期間をおいた。
検体を混入した飼料は、4 週間に 1 回調製した。

用量設定根拠：

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率：投与及び休薬期間中、一般状態及び生死を毎日観察した。また、腫瘍の触
診を含む観察を週 1 回実施した。

主群、衛星群ともに動物の死亡はなく、検体投与に関連する症状もなかった。

詳細な状態の観察：主群及び衛星群の全動物について、投与開始前及び投与ならびに休薬期間
中の週 1 回、詳細な状態の観察を実施した。この観察では以下の項目について
有無あるいは程度を調べ、スコアリングした。

ケージ内：興奮、沈静、異常姿勢、異常行動

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

ハンドリング： 取り扱い難さ、筋緊張の変化、振戦、眼瞼閉鎖、瞳孔径の変化、流涎、流涙、分泌物、眼球突出、体温の変化、呼吸異常音、被毛の変化、皮膚及び可視粘膜の変化

オープンフィールド： 跳躍、旋回、痙攣、歩様異常、自発運動、身づくろい動作、立ち上がり姿勢、呼吸、発声、立毛、排尿、排便、異常姿勢、異常行動

主群 20000 ppm 群の雌で立ち上がり姿勢のスコアが投与 7、8 及び 11 週時に増加した。しかし、この変化には持続性がなく、また同じ条件下で飼育した衛星群の 20000 ppm 群では変化を認められなかったことより、毒性学的に意義のある変化とは考えられなかった。

機能検査： 投与 11 週時に主群の全動物について、また、休薬 4 週時に衛星群の全動物について機能検査を実施した。検査は以下の項目について行なった。

運動量、握力(前肢、後肢)、感覚運動反応(接近反応、聴覚反応、触覚反応、痛覚反応、空中立ち直り反射)

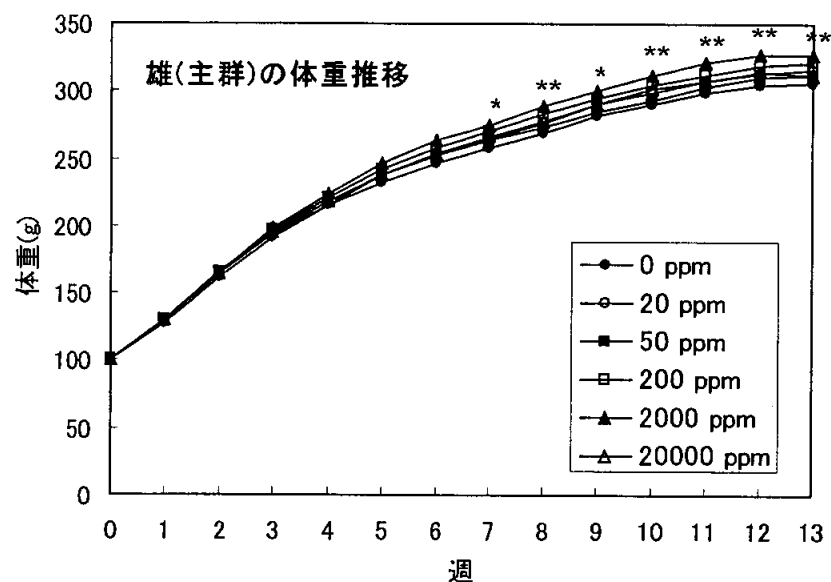
主群動物の検査では、いずれの群にも異常は認められなかった。休薬 4 週時、衛星群の 20000 ppm 群の雌で対照群に比して前肢握力の有意な増加が認められたが、対照群の値が低かったことによる、見かけ上の変化と考えられた。

体重変化： 主群及び衛星群の全動物について、毎週 1 回、体重を測定した。

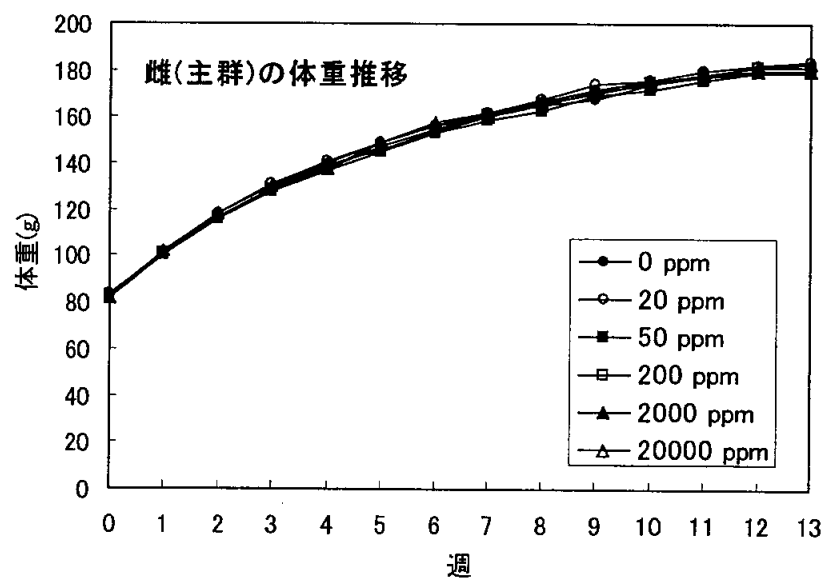
次頁の図に主群動物の平均体重の推移を示した。主群 2000 ppm 群の雄で投与 7-13 週時に体重が対照群に比して有意に増加した以外には、検体投与群と対照群との間に有意な差は認められなかった。

衛星群動物においては、投与及び休薬期間を通じ、検体投与群(20000 ppm)と対照群との間に有意な差は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。



Dunnett の多重比較法。*: $p < 0.05$ 、**: $p < 0.01$



摂餌量及び食餌効率 : 摂餌量を週 1 回測定し、食餌効率も算出した。

摂餌量については、主群 2000 ppm 以上の群の雄で、投与 7 あるいは 8 週以降、ほぼ連続して対照群より有意に高い値を示した。投与期間を通じての摂餌量は両群とも対照群の 107%であった。衛星群 20000 ppm 群の雌雄においても、投与 4 ~ 11 週の間に対照群より有意に高い値が散発的にみられた。投与期間を通じての摂餌量は雌雄とも対照群の 105%であった。休薬期間中の摂餌量は雌雄とも

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

対照群と同様であった。

食餌効率については主群、衛星群とも検体投与群と対照群との間に明らかな差を認めなかった。

検体摂取量：投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量 (ppm)		20	50	200	2000	20000 (主群)	20000 (衛星群)
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	1.15	2.85	11.4	116	1192	1199
	雌	1.30	3.29	13.1	128	1320	1329

血液学的検査：13週間投与終了後に主群の全動物について、また、4週間休薬後に衛星群の全動物について血液学的検査を実施した。動物は一晩絶食させた後、後大静脈より血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

ヘマトクリット値(Ht)、血色素量(Hb)、赤血球数(RBC)、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(PLT)、白血球数(WBC)、白血球のディファレンシャルカウント、網赤血球数(Retics)*、プロトロンビン時間(PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT) *雌のみ検査

主群動物の検査で、対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を以下の表に示す。次いで、これらの項目について、4週間休薬後の衛星群の値を示す。

主群 (13週間投与終了後)

性 別	雄					雌				
投与量 (ppm)	20	50	200	2000	20000	20	50	200	2000	20000
ヘマトクリット値(Ht)	101	101	100	100	99	99	100	96	↓94	↓93
血色素量(Hb)	101	101	101	99	99	101	101	98	↓95	↓95
平均赤血球容積(MCV)	100	101	100	99	↓98	100	99	↓98	↓97	↓94
平均赤血球血色素量(MCH)	100	101	101	99	98	102	101	100	98	↓95
血小板数(PLT)	102	104	105	↑107	↑109	102	102	105	↑110	↑116

Dunnett の多重比較法。↑:P<0.05、↑↓:P<0.01。

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

衛星群 (4 週間休薬後)

性 別	雄		雌	
投与量 (ppm)	20000	20000	20000	20000
検査時期	投与後(主群)	休薬後(衛星群)	投与後(主群)	休薬後(衛星群)
ヘマトクリット値(Ht)	99	100	↓93	↓94
血色素量(Hb)	99	100	↓95	↓96
平均赤血球容積(MCV)	↓98	↓99	↓94	↓96
平均赤血球血色素量(MCH)	98	98	↓95	↓97
血小板数(PLT)	↑109	↑107	↑116	106

投与後のデータについては Dunnett の多重比較法。休薬後のデータについては Student の t 検定あるいは Aspin-Welch の検定。↑↓: $P < 0.01$ 。

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したものの。

13 週間投与終了後、主群の雌雄に共通する変化として、平均赤血球容積の減少が雄の 20000 ppm 群及び雌の 200 ppm 以上の群で、血小板数の増加が雌雄とも 2000 ppm 以上の群で認められた。加えて雌ではヘマトクリット値、血色素量の減少が 2000 ppm 以上の群で、平均赤血球血色素量の減少が 20000 ppm 群で認められた。これらはいずれも検体投与の影響と考えられた。赤血球数に関してはいずれの投与群の値も対照群と同様であった。また、雌のみの検査結果であるが、網赤血球数には異常を認めなかった。

13 週間投与終了後に 20000 ppm 群で認められていた有意な変化は、雌の血小板数の増加を除き、いずれも 4 週間休薬後にも認められたが、変化の程度はわずかではあるが軽減する傾向にあった。なお、休薬後に新たに有意な増減が認められた項目はなかった。

血液生化学検査 ; 13 週間投与終了後に主群の全動物について、また、4 週間休薬後に衛星群の全動物について血液生化学検査を実施した。前項に述べた採取血液の一部をヘパリン処理することによって得た血漿を試料として、以下の項目を測定した。

アルカリホスファターゼ (ALP)、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)、 γ -グルタミルトランスぺプチダーゼ (GGTP)、クレアチンホスホキナーゼ (CPK)、クレアチニン (Creat)、尿素窒素 (BUN)、総蛋白 (TP)、アルブミン (Alb)、グロブリン (Glob)、アルブミン/グロブリン比 (A/G ratio)、血糖 (Gluc)、総コレステロール (T.Chol)、トリグリセリド (TG)、総ビリルビン (T.Bil)、カルシウム (Ca)、無機リン (P)、ナトリウム (Na)、カリウム (K)、塩素 (Cl)、コリンエステラーゼ (ChE)、総胆汁酸 (TBA)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

主群動物の検査で、対照群と比べ統計学的有意差が認められた項目を以下の表に示す。次いで、これらの項目について、4 週間休薬後の衛星群の値を示す。あわせて休薬後に新たに有意な増減が認められた項目も示す。

主群 (13 週間投与終了後)

性 別	雄					雌				
投与量(ppm)	20	50	200	2000	20000	20	50	200	2000	20000
アルカリホスファターゼ (ALP)	101	103	102	102	97	103	95	92	↓84	↓87
グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)	148	104	↑122	94	91	106	111	97	97	↓78
γ-グルタミルトランスペプチダーゼ (GGTP)	100	100	100	100	100	200	200	200	↑300	↑300
クレアチニン (Creat)	105	100	103	103	99	98	93	↓91	↓91	93
総蛋白 (TP)	100	101	101	103	↑105	102	101	102	104	↑107
アルブミン (Alb)	100	101	101	102	↑107	100	99	100	102	↑106
グロブリン (Glob)	100	101	102	104	104	104	102	104	106	↑109
総コレステロール (T.Chol)	104	↑115	↑119	↑117	↑125	112	109	112	91	↓76
トリグリセリド (TG)	118	110	↑129	104	101	102	100	100	↓78	↓71
総ビリルビン (T.Bil)	111	100	111	100	100	89	89	89	↓78	↓78
カリウム (K)	102	100	99	101	104	99	103	106	↑114	↑108
コリンエステラーゼ (ChE)	104	103	103	105	102	104	106	92	↓78	↓57
総胆汁酸 (TBA)	85	80	115	100	110	125	104	89	68	↓57

Dunnett の多重比較法。↑↓:P<0.05、↑↓:P<0.01。

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したものの。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

衛星群（4週間休薬後）

性 別	雄		雌	
投与量 (ppm)	20000	20000	20000	20000
検査時期	投与後(主群)	休薬後(衛星群)	投与後(主群)	休薬後(衛星群)
アルカリホスファターゼ [*] (ALP)	97	97	↓87	97
グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ [*] (GOT)	89	↓85	95	93
グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ [*] (GPT)	91	↓85	↓78	95
γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ [*] (GGTP)	100	100	↑300	100
総蛋白 (TP)	↑105	↑102	↑107	↑104
アルブミン (Alb)	↑107	102	↑106	100
グロブリン (Glob)	104	↑102	↑109	↑108
アルブミン/グロブリン比 (A/G ratio)	102	100	97	↓93
総コレステロール (T.Chol)	↑125	104	↓76	109
トリグリセリド [*] (TG)	101	105	↓71	94
総ビリルビン (T.Bil)	100	91	↓78	↓91
カルシウム (Ca)	101	↑101	100	99
無機リン (P)	94	↑107	123	100
カリウム (K)	104	98	↑108	103
塩素 (Cl)	99	↓99	99	100
コリンエステラーゼ [*] (ChE)	102	102	↓57	94
総胆汁酸 (TBA)	110	105	↓57	93

投与後のデータについては Dunnett の多重比較法。

休薬後のデータについては Student の *t* 検定あるいは Aspin-Welch の検定。

↑↓: P<0.05、↑↓: P<0.01。

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したものの。

13 週間投与終了後の主群 20000 ppm 群の雌雄で、総蛋白及びアルブミンが増加した。雌の 20000 ppm あるいは 2000 ppm 以上の群で、γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ、グロブリン及びカリウムが増加し、アルカリホスファターゼ、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ、総コレステロール、トリグリセリド、総ビリルビン、コリンエステラーゼ及び総胆汁酸が減少した。これらの変化は検体投与の影響と考えられた。雄における総コレステロールの増加は、変化に明らかな用量相関性がなく、28 日間投与試験では認められていないことから、少なくとも 2000 ppm 以下の群での変化は偶発的な可能性が高いと考えられた。検体投与群ではこの他にも幾つかの項目で有意な変動が認められたが、いずれも明らかな用量相関性のない変化であり、偶発的なものと判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

13 週間投与終了後に 20000 ppm 群で認められていた変化は、4 週間休薬後には概ね軽減する傾向にあった。休薬後にも有意な変化が認められたのは雌雄における総蛋白の増加と雌におけるグロブリンの増加及び総ビリルビンの減少のみであった。4 週間休薬後に新たに認められた有意な変化として、雄ではグルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ及び塩素が減少し、グロブリン、カルシウム、無機リンが増加した。雌ではアルブミン／グロブリン比の減少が認められた。

尿検査 : 13 週間投与終了後に、主群及び衛星群の全動物から採取した尿について、さらに休薬 4 週時に衛星群の全動物について、以下の項目を検査した。

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

主群、衛星群いずれの動物においても、検体投与に関連のある変化は認められなかった。

眼科学的検査 : 投与開始前は主群及び衛星群の全動物について、投与 13 週時には主群の対照群と 20000 ppm 群の全動物について、さらに休薬 4 週時に衛星群の全動物について、以下の部位の眼科学的検査を行なった。

眼球、眼瞼、結膜、角膜、前眼房、瞳孔、虹彩、水晶体、硝子体、眼底

投与 13 週時に検査した主群の対照及び 20000 ppm 群のいずれの動物にも異常は認められなかった。よって、他投与群の動物は検査しなかった。また、衛星群の動物にも、異常は認められなかった。

臓器重量 : 13 週間投与終了後に主群の全動物について、また、4 週間休薬後に衛星群の全動物について、剖検後、以下の臓器の重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、甲状腺、心臓、胸腺、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、精巣、精巣上体、卵巣、子宮

主群動物の検査で、対照群と比べ統計学的有意差が認められた項目を以下の表に示す。次いで、これらの項目について、4 週間休薬後の衛星群の値を示す。あわせて休薬後に新たに有意な増減が認められた項目も示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

主群 (13 週間投与終了後)

性 別		雄					雌				
投与量 (ppm)		20	50	200	2000	20000	20	50	200	2000	20000
最終体重(絶食後)		103	102	105	↑108	102	102	99	101	102	100
心臓	対体重比	97	97	97	97	100	97	97	100	103	↑106
肝臓	重量	100	100	103	↑113	↑114	105	102	↑112	↑129	↑148
	対体重比	98	99	98	105	↑111	103	102	↑111	↑126	↑147
腎臓	重量	100	100	103	↑109	106	105	100	106	↑112	↑113
	対体重比	97	98	97	100	103	103	100	105	↑110	↑113
脾臓	重量	102	100	100	↑109	102	98	↓93	94	96	98
	対体重比	100	100	95	105	100	96	↓92	↓92	↓92	96
副腎	重量	103	104	103	100	107	103	99	106	111	↑111
	対体重比	100	100	100	93	100	100	100	104	108	↑112
精巣	対体重比	97	98	95	↓94	100					
精巣上体	対体重比	100	97	94	↓94	100					
卵巢	重量						108	99	106	112	↑114
	対体重比						103	97	103	106	↑112

Dunnnett の多重比較法。↑↓:P<0.05、↑:P<0.01。

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したものの。

衛星群 (4 週間休薬後)

性 別		雄		雌	
検査時期		投与後(主群)	休薬後(衛星群)	投与後(主群)	休薬後(衛星群)
投与量(ppm)		20000	20000	20000	20000
甲状腺	重量	108	106	112	↑118
	対体重比	106	105	112	↑118
心臓	対体重比	100	100	↑106	↑103
肝臓	重量	↑114	↑106	↑148	↑107
	対体重比	↑111	↑106	↑147	↑106
腎臓	重量	106	103	↑113	↑111
	対体重比	103	↑104	↑113	↑110
副腎	重量	107	103	↑111	108
	対体重比	100	109	↑112	↑108
卵巢	重量			↑114	↑114
	対体重比			↑112	↑113

投与後のデータについては Dunnnett の多重比較法。

休薬後のデータについては Student の t 検定あるいは Aspin-Welch の検定。

↑:P<0.05、↑:P<0.01。

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したものの。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

主群、雄の 2000 ppm 及び雌の 200 ppm 以上の群で肝臓の重量が増加した。同変化は雌においてより顕著であった。また、雌の 2000 ppm 以上の群で腎臓の、20000 ppm 群で副腎及び卵巣の重量が増加した。加えて雌の 20000 ppm 群では心臓の対体重比も増加した。これらの変化は検体投与の影響と考えられた。その他にも一部の臓器の重量が有意に変動したが、いずれも用量相関性のない変化であり、偶発的なものと判断した。

13 週間投与終了後に 20000 ppm 群で認められた変化は、卵巣重量の増加を除き、4 週間休薬後には概ね軽減する傾向にあった。特に雌の肝重量における増加の軽減が明らかであった。4 週間休薬後に新たに認められた有意な変化として、雄では腎臓の対体重比が、雌では甲状腺の重量が対体重比と共に増加した。

肉眼的病理検査：主群及び衛星群の全動物について剖検を実施した。

13 週間投与終了後の主群の検査において、対照群と比べ発現頻度に統計学的有意差が認められた項目を以下の表に示す。

主群（13 週間投与終了後）

性 別		雄						雌					
投与量(ppm)		0	20	50	200	2000	20000	0	20	50	200	2000	20000
臓器	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
肝臓	暗調化	0	0	0	0	0	↑4	0	0	0	0	2	↑7
肝臓	腫大	0	0	0	0	0	↑6	0	0	0	0	↑5	↑10

Fisher の直接確率計算法。↑:P<0.05、↑↑:P<0.01。表中の数値は所見が認められた動物数。

20000 ppm 群の雌雄において肝臓の暗調化及び腫大の発生頻度が増加した。また、2000 ppm 群の雌においても肝臓の腫大の発生頻度が増加したほか、一部の動物では肝臓の暗調化も観察された。

4 週間休薬後にはいずれの動物にも肝臓の腫大や暗調化は観察されなかった。また、新たに増加した病変もなかった。

病理組織学的検査：次に示す動物の組織を対象にして病理組織学的検査を実施した。

- (1) 主群の対照群及び 20000 ppm 群の全動物ならびに衛星群の全動物から採取した以下に示す組織
- (2) 主群の 20 ～2000 ppm の各群の全動物から採取した肝臓、甲状腺及び肉眼的異常部位

脳(大腦、小脳、橋及び延髄)、脊髓(頸部、胸部及び腰部)、坐骨神経、下垂体、胸腺、甲状腺、上皮小体、副腎、脾臓、骨及び骨髓(胸骨、片側大腿骨及

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

び椎骨 3 カ所)、リンパ節(頸部及び腸間膜)、心臓、大動脈、唾液腺(顎下腺及び舌下腺)、食道、胃(前胃及び腺胃)、肝臓、脾臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、鼻腔、咽頭、喉頭、気管、肺、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、精のう、凝固腺、卵巣、子宮(角部及び頸部)、膣、眼球(網膜及び視神経を含む)、ハーダー腺、下腿三頭筋、皮膚(腰背部)、乳腺(腹部)、肉眼的異常部位

13 週間投与終了後の主群動物の検査において、対照群と比べ発現頻度に統計学的有意差が認められた所見を次の表に示す。次いで、これらの所見について 4 週間休薬後の衛星群の結果を示す。

主群 (13 週間投与終了後)

性 別		雄						雌					
投与量(ppm)		0	20	50	200	2000	20000	0	20	50	200	2000	20000
臓器	検査動物数 所見	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
肝臓	小葉周辺性 肝細胞脂肪化	0	0	0	0	0	3	0	0	0	↑5	↑10	↑10
	びまん性 肝細胞肥大	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	↑6	↑10
甲状腺	小胞上皮細胞 肥大	0	0	0	0	0	3	0	0	0	2	↑4	↑8

Fisher の直接確率計算法。↑:P<0.05、↑↑:P<0.01。表中の数値は所見が認められた動物数。

衛星群 (4 週間休薬後)

性 別		雄				雌			
検査時期		投与後 (主群)		休薬後 (衛星群)		投与後 (主群)		休薬後 (衛星群)	
投与量(ppm)		0	20000	0	20000	0	20000	0	20000
臓器	検査動物数 所見	10	10	10	10	10	10	10	10
肝臓	小葉周辺性 肝細胞脂肪化	0	3	0	0	0	↑10	0	↑5
	びまん性 肝細胞肥大	0	0	0	0	0	↑10	0	0
甲状腺	小胞上皮細胞 肥大	0	3	0	2	0	↑8	0	0

Fisher の直接確率計算法。↑:P<0.05、↑↑:P<0.01。表中の数値は所見が認められた動物数。

13 週間投与終了後、主群の雌では 200 ppm 以上の群において肝臓の小葉周辺性肝細胞脂肪化の発生頻度が増加し、2000 ppm 以上の群では同じく肝臓のびまん性肝細胞肥大ならびに甲状腺の小胞上皮細胞肥大の発生頻度も増加した。これらの病変のうち、肝臓の小葉周辺性肝細胞脂肪化は雄の 20000 ppm 群、また、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

甲状腺の小胞上皮細胞肥大は雄の 20000 ppm 群及び雌の 200 ppm 群でも少数ながら観察された。

13 週間投与終了後に 20000 ppm 群で認められていた変化は、4 週間休薬後には概ね軽減する傾向にあった。また、休薬後に新たに有意に増加した病変はなかった。

以上の結果より、本剤のラットに対する 13 週間飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験における影響として、雄では 2000 ppm 以上、雌では 200 ppm 以上の群において、血液学的・血液生化学的検査及び臓器重量を含む病理学的検査で検体投与に関連づけられる変化が認められた。したがって、無毒性量は、雄 200 ppm (11.4 mg/kg/日)、雌 50 ppm (3.29 mg/kg/日) であると判断された。また、高用量群 (20000 ppm 群) で認められた変化の一部は 4 週間休薬後にも持続していたが、その変化の程度は軽減する方向にあり、検体による影響が可逆性であることが示唆された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

2) イヌを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (資料T-10)

試験機関: (財)残留農薬研究所

報告書作成年: 2003 年[GLP 対応]

検体純度 : %

供試動物 : ビーグル犬、1 群雌雄各 4 頭、開始時雌雄 5~6 ヶ月齢

投与期間 : 13 週間 (雄: 2001 年 7 月 4 日~2001 年 10 月 3 日、雌: 2001 年 7 月 26 日~
2001 年 10 月 25 日)

投与方法 : 検体を 0、100、2000 及び 40000 ppmの濃度で飼料に混入し、13 週間にわたって
毎日 1 頭あたり250 gを限度に摂食させた。検体を混入した飼料は、4 週間に 1
回調製した。

用量設定根拠:

観察・検査項目及び結果:

一般状態及び死亡率 ; 一般状態及び生死を毎日観察した。さらに、以下の項目について、詳細な症
状観察を投与開始前と投与期間中毎週 1 回実施した。

ケージ内: 活動性、体位・姿勢、異常行動・常同行動、振戦、痙攣

ケージから取り出すとき: 社交性

オープンフィールド: 活動性、体位・姿勢、異常行動・常同行動、振戦、痙攣、
歩行状態、呼吸状態、皮膚・被毛の状態、眼球の状態、眼瞼の状態、瞳孔の
状態、流涙、流涎、分泌物、眼球結膜・口腔粘膜の状態、異常発声、排便、排
尿、鋭い音に対する反応、接触刺激に対する反応

触診: 外皮、筋肉

いずれの群においても動物の死亡はなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

一般状態の観察で、軟便が雌雄の投与群で散見された。その発生状況を下表に示す。40000 ppm 群の雄では全 4 個体に軟便が認められ、かつ、そのうち 3 個体では本所見が観察された週も多く、検体投与の影響と考えた。40000 ppm 群の雌も含め、他投与群において見られた軟便は、発生個体数が少なく、また、観察された週も 3 週以下と少なかったことから、検体投与に関連しない症状であると判断した。

性 別	雄				雌			
投与量 (ppm)	0	100	2000	40000	0	100	2000	40000
軟便を示した動物 番号(発生が認め られた週数)		6 (1)		13 (5) 14 (1) 15 (4) 16 (11)	19 (2)	21 (1)	26 (1) 27 (1) 28 (1)	29 (1) 31 (3) 32 (2)

検体投与群で認められた上記以外の症状は、いずれも用量に応じた発生個体数の変動がみられないか、各性 1 例のみの発生であり、検体投与によるものとは考えなかった。

体重変化： 全動物について、毎週 1 回、体重を測定した。

投与開始時及び 13 週時における各群の平均体重を以下の表に示す

性 別	雄				雌			
投与量 (ppm)	0	100	2000	40000	0	100	2000	40000
体重 (kg)								
投与開始時	8.3	8.3	8.3	8.3	7.9	8.0	7.7	8.0
投与 13 週時	11.0	10.7	10.4	9.9	9.2	9.4	8.9	9.4

40000 ppm 群の雄において、体重増加抑制傾向がみられ、検体投与の影響と考えられた。2000 ppm 群の雄においても、投与期間を通じた群平均体重増加量が対照群の増加量に比較して低かったが、1 個体の体重増加が極端に低かったことによるもので検体の影響とは考えられなかった。その他の投与群雌雄の体重は投与期間を通じて対照群とほぼ同様に推移した。

摂餌量： 全動物の摂餌量を毎日測定し、1 週間毎の摂餌量を算出した。

検体投与に関連すると考えられる摂餌量の変化はなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

検体摂取量： 投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量(ppm)		100	2000	40000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	2.58	52.7	1076
	雌	2.82	59.7	1135

血液学的検査： 投与開始前ならびに投与 4、8 及び 13 週時に全動物について血液学的検査を実施した。動物を一晩絶食させた後、撓側皮静脈より血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

ヘマトクリット値(Ht)、血色素量(Hb)、赤血球数(RBC)、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(PLT)、白血球数(WBC)、白血球のディファレンシャルカウント、網赤血球数(Retics)、プロトロンビン時間(PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)

対照群と比べ統計学的有意差が認められた項目を下表に示す。

性 別	検査 時期 (週)	雄			雌		
		100	2000	40000	100	2000	40000
血色素量(Hb)	0	97	102	102	108	103	97
	4	100	107	107	100	101	101
	8	97	105	↑113	103	105	98
	13	106	111	↑116	103	101	99
赤血球数(RBC)	0	99	100	103	109	105	101
	4	103	105	109	100	102	105
	8	99	104	↑116	105	108	104
	13	110	110	118	105	103	103
白血球ディファレンシャルカウント 分葉核好中球 (Seg)	0	87	85	102	102	96	87
	4	91	81	85	114	119	81
	8	74	72	↓68	129	114	121
	13	97	84	93	120	145	104
活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)	0	101	100	104	99	103	101
	4	97	↓91	↓90	99	94	↓87
	8	102	↓91	↓89	96	↓90	↓83
	13	98	↓88	↓87	100	↓87	↓85

Dunnett の多重比較法。↑↓:p<0.05、↓:p<0.01。

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

雌雄いずれにおいても、2000 ppm 以上の群で、投与 4、8 及び 13 週時に活性化部分トロンボプラスチン時間の短縮あるいは短縮傾向が認められた。雄においては、40000 ppm 群の投与 8 及び 13 週時に血色素量及び赤血球数の増加あるいは増加傾向が認められた。これら変化は検体投与の影響と考えられた。雄 40000 ppm 群では、投与 8 週時に白血球ディファレンシャルカウントにおいて、分葉核好中球が有意に減少したが、本所見はこの検査週のみで認められ、ほかの検査週の数値は一定の変動を示していないことから偶発性のものと判断した。

血液生化学検査：投与開始前ならびに投与 4、8 及び 13 週時に、全動物について血液生化学検査を実施した。前項に述べた採取血液の一部をヘパリン処理することによって得た血漿を試料として、以下の項目を測定した。

アルカリホスファターゼ (ALP)、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)、 γ -グルタミルトランスぺプチダーゼ (GGTP)、クレアチニン (Creat)、尿素窒素 (BUN)、総蛋白 (TP)、アルブミン (Alb)、グロブリン (Glob)、アルブミン/グロブリン比 (A/G ratio)、血糖 (Gluc)、総コレステロール (T.Chol)、トリグリセリド (TG)、総ビリルビン (T.Bil)、カルシウム (Ca)、無機リン (P)、ナトリウム (Na)、カリウム (K)、塩素 (Cl)、コリンエステラーゼ (ChE)

対照群と比べ統計学的有意差が認められた項目を次頁の表に示す。

雌雄いずれにおいても、2000 ppm 以上の群で、投与 4、8 及び 13 週時にアルカリホスファターゼの増加あるいは増加傾向が認められた。また、雄の 40000 ppm 群では、投与 4 及び 8 週時に総コレステロールの減少を、雌の 2000 ppm 以上の群で、投与 4、8 及び 13 週時に、トリグリセリドの増加あるいは増加傾向を認めた。これら変化は検体投与の影響と考えられた。他に、投与 8 週時に血糖及び無機リンの減少を示す群があったが、より用量の高い群の値では変動がない、又は変動が小さく、用量に応じた変化とは考えられず、また 8 週時のみの変化であることから、偶発性の変化と判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

性 別 投与量(ppm)	検査時 期(週)	雄			雌		
		100	2000	40000	100	2000	40000
アルカリ ホスファターゼ (ALP)	0	88	88	81	100	116	120
	4	87	171	↑363	104	495	↑741
	8	86	240	↑508	118	↑771	↑1151
	13	92	292	↑713	121	↑992	↑1584
血糖 (Gluc)	0	99	↓ 95	100	96	93	93
	4	97	95	98	95	95	93
	8	100	94	95	93	↓89	↓93
	13	98	93	94	96	89	97
総コレステロール (T.Chol)	0	85	93	87	87	97	108
	4	82	89	↓ 69	91	100	107
	8	83	95	↓ 78	103	119	120
	13	92	109	89	98	116	116
トリグリセリド (TG)	0	93	93	95	126	114	114
	4	105	114	112	104	125	↑133
	8	98	125	118	114	↑142	↑163
	13	94	111	125	107	↑136	↑158
無機リン(P)	0	97	97	96	88	98	98
	4	97	92	94	92	98	98
	8	95	↓ 92	97	94	98	106
	13	91	91	95	96	98	96

Dunnett の多重比較法。↑↓: $p < 0.05$ 、↑↑↓↓: $p < 0.01$ 。

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したものの。

尿検査 ; 血液学的検査と同時期に、全動物から採取した尿について、以下の項目を検査した。

尿比重、ブドウ糖、ケトン体、潜血、pH、蛋白質、ウロビリノーゲン、ビリルビン、
外観、尿量、尿沈渣

検体投与に関連のある変化は認められなかった。

眼科学的検査 ; 投与開始前及び投与 13 週時に全動物について、以下の部位の眼科学的検査を行なった。

眼球、眼瞼、結膜、角膜、前眼房、瞳孔、虹彩、水晶体、硝子体、眼底
検体投与に関連のある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日本農薬株式会社にある。

臓器重量 : 13 週間投与終了後に全動物について剖検後、以下の臓器の重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、下垂体、甲状腺(上皮小体を含む)、心臓、胸腺、肝臓(胆汁除去後の胆のうを含む)、腎臓、脾臓、副腎、精巢、精巢上体、前立腺、卵巣、子宮
対照群と比べ統計学的有意差が認められた臓器はなかったが、2000 ppm 以上の群において雌雄の副腎の重量あるいは対体重比が、対照群より 20% 以上高い値を示した。他に、検体投与に関連のある変化は認められなかった。

肉眼的病理検査 : 13 週間投与終了後に全動物について剖検を実施した。

各投与群の雌雄動物にいくつかの剖検所見が観察されたが、いずれも一例のみの発生であり、その剖検所見の種類及び頻度には対照群に比較して明らかな差は認められなかった。

病理組織学的検査 : 全動物について以下の臓器・組織を対象にして病理組織学的検査を実施した。

脳(大脳、小脳、橋及び延髄)、脊髓(頸部、胸部及び腰部)、坐骨神経、下垂体、胸腺、甲状腺、上皮小体、副腎、脾臓(中央部及び尾部)、骨及び骨髓(胸骨、片側大腿骨及び肋骨)、リンパ節(頸部及び腸間膜)、心臓(左室壁、右室壁及び弁膜部を含む心室中隔)、大動脈、咽頭、唾液腺(下顎腺及び耳下腺)、食道、胃(噴門部、胃底部及び幽門部)、肝臓(外側左葉、外側右葉及び肝門部)、胆のう、膵臓、十二指腸、空腸、回腸(パイエル氏板を含む)、盲腸、結腸、直腸、鼻腔、喉頭、気管、肺(主要気管支を含む右葉起始部、左後葉及び右後葉)、腎臓、膀胱、精巢、精巢上体、前立腺、卵巣、子宮(角部、体部及び頸管部)、陰、眼球(網膜及び視神経を含む)、涙腺、大腿直筋、皮膚(腰背部)、乳腺、肉眼的異常部位

認められた所見を以下の表に示す。

性 別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	100	2000	40000	0	100	2000	40000
検査動物数		4	4	4	4	4	4	4	4
副腎	皮質細胞肥大	0	0	0	2	0	0	2	1
肝臓	小肉芽腫	0	0	0	2	1	1	0	1

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

40000 ppm 群の雄の 2 例及び雌の 1 例の副腎に皮質細胞肥大が観察された。同様の副腎の病変は 2000 ppm 群の雌の 2 例にもみられた。副腎の皮質細胞肥大が観察されたこれら 5 例の副腎重量は、対照群に比して増加していた。40000 ppm 群の雄の 2 例に肝臓の小肉芽腫が認められたが、この病変の程度は軽く、また、雌では用量に関連なく観察された所見であったため、検体投与とは関連しないものと判断した。その他観察された所見は、1 例のみに認められたか、あるいはその発生に明らかな用量との関連性のみられない偶発性のものであった。

以上の結果より、本剤のイヌに対する 13 週間飼料混入投与による 90 日反復経口投与毒性試験における影響として、2000 ppm 以上の群において、雌雄ともに血液学的・血液生化学的検査及び臓器重量を含む病理学的検査で検体投与に関連づけられる変化が認められ、雄では 40000 ppm 投与群で軟便及び体重増加の抑制も認められた。したがって、無毒性量は、雌雄とも 100 ppm(雄 2.58 mg/kg/日、雌 2.82 mg/kg/日)であると判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

3) マウスを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (資料T-10-1)

〔マウスを用いた発がん性試験の予備試験〕

試験機関: (財)残留農薬研究所

報告書作成年: 2002 年 [GLP 対応]

検体純度 : %

供試動物 : ICR 系マウス、1 群雌雄各 10 匹、開始時雌雄 5 週齢

投与期間 : 13 週間 (雄: 2001 年 5 月 31 日～2001 年 8 月 30 日、雌:2001 年 6 月 8 日～
2001 年 9 月 7 日)

投与方法 : 検体を 0、50、100、1000 及び 10000 ppm の濃度で飼料に混入し、13 週間にわた
って随時摂食させた。検体を混入した飼料は、4 週間に 1 回調製した。

用量設定根拠:

観察・検査項目及び結果:

一般状態及び死亡率 ; 投与期間中、一般状態及び生死を毎日観察した。また、腫瘍の触診を含む
観察を週 1 回実施した。

動物の死亡はなく、検体投与に関連する症状もなかった。

体重変化 ; 全動物について毎週 1 回、体重を測定した。

検体投与群と対照群との間に有意な差は認められなかった。

摂餌量及び食餌効率 ; 全動物の摂餌量を週 1 回測定し、食餌効率を算出した。

検体投与群と対照群との間に有意な摂餌量ならびに食餌効率の差は認められな
かった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

検体摂取量 ; 投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量 (ppm)		50	100	1000	10000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	6.01	11.9	123	1214
	雌	7.13	14.7	145	1424

血液学的検査 ; 13 週間投与終了後に全動物について後大静脈より血液を採取し、以下の項目の血液学的検査を実施した。

ヘマトクリット値(Ht)、血色素量(Hb)、赤血球数(RBC)、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(PLT)、白血球数(WBC)、白血球のディファレンシャルカウント

何れの検査項目においても検体投与群と対照群との間に有意な差は認められなかった。

血液生化学検査 ; 13 週間投与終了後全動物について、血液生化学検査を実施した。前項に述べた採取血液の一部をヘパリン処理することによって得た血漿を試料として、以下の項目を測定した。

アルカリホスファターゼ (ALP)、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ

(GOT)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)、γ-グルタミルトラ

ンスペプチダーゼ (GGTP)、クレアチニン (Creat)、尿素窒素 (BUN)、総蛋白

(TP)、アルブミン (Alb)、グロブリン (Glob)、アルブミン/グロブリン比 (A/G

ratio)、血糖 (Gluc)、総コレステロール (T.Chol)、トリグリセリド(TG)、総ビリルビ

ン (T.Bil)

対照群と比べ統計学的有意差が認められた項目を以下の表に示す。

性 別	雄				雌			
投与量 (ppm)	50	100	1000	10000	50	100	1000	10000
総ビリルビン (T.Bil)	100	95	100	105	100	113	106	↑119

Dunnett の多重比較法。↑: $P < 0.05$ 。

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

10000ppm 群の雌で総ビリルビンが増加した。検体投与により肝臓の重量増加及び病理組織学的変化がみられており、肝臓への影響を示す可能性が考えられたが、それらの影響がより強い雄では総ビリルビンに変化がないことと、他に関連する所見が見られないことから、総ビリルビンが増加の原因は不明であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

臓器重量 ; 13 週間投与終了後に全動物について剖検後、以下の臓器の重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、肝臓、腎臓、脾臓、精巣、卵巢

対照群と比べ統計学的有意差が認められた項目を以下の表に示す。

性 別		雄				雌			
投与量(ppm)		50	100	1000	10000	50	100	1000	10000
肝臓	重量	98	91	97	107	98	103	↑116	↑116
	対体重比	101	97	100	↑114	102	105	↑112	↑122
卵巢	対体重比					95	131	92	↑137

Dunnett の多重比較法。↑:P<0.05、↑↑:P<0.01。

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したものの。

雄の 10000ppm 群及び雌の 1,000 ppm 群以上において肝臓の重量が増加した。この変化は検体投与の影響と考えられた。また、雌の 10000ppm 群では卵巢の対体重比の増加が認められ、検体投与の影響と考えられたが、関連する病理組織学的変化は認められなかった。

肉眼的病理検査 ; 全動物について剖検を実施した。

対照群と比べ発現頻度に統計学的有意差が認められた項目を以下の表に示す。

性 別		雄					雌				
投与量(ppm)		0	50	100	1000	10000	0	50	100	1000	10000
臓器	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
肝臓	暗調化	0	0	0	0	↑4	0	0	0	0	1

Fisher の直接確率計算法。↑:P<0.05。表中の数値は所見が認められた動物数。

10000ppm 群において肝臓の暗調化が雄 4 例及び雌 1 例で認められ、雄の発生頻度は対照群に比べ有意に増加した。

病理組織学的検査 ; 全動物について以下の組織を採取し、病理組織学的検査を実施した。

脳(大腦、小脳、橋及び延髄)、脊髓(頸部、胸部及び腰部)、坐骨神経(片側)、下垂体、胸腺、甲状腺、上皮小体、副腎、脾臓、骨及び骨髓(胸骨、片側大腿骨及び椎骨 3 カ所)、リンパ節(頸部及び腸間膜)、心臓、大動脈、唾液腺(顎下腺及び舌下腺)、食道、胃(前胃及び腺胃)、肝臓、胆のう、脾臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、鼻腔、咽頭、喉頭、気管、肺、腎臓、膀胱、精

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

巣、精巢上体、前立腺、精のう、凝固腺、卵巣、子宮(角部及び頸部)、膣、眼球(網膜及び視神経を含む)、ハーダー腺、下腿三頭筋、皮膚(腰背部)、乳腺(腹部)、肉眼的異常部位

対照群と比べ発現頻度に統計学的有意差が認められた項目を以下の表に示す。

性 別		雄					雌				
投与量(ppm)		0	50	100	1000	10000	0	50	100	1000	10000
臓器	検査動物数 所見	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
肝臓	小葉中心性 肝細胞肥大	0	0	0	↑6	↑10	0	0	0	↑4	↑6
	小葉中心性 肝細胞脂肪化	1	1	1	↑8	↑9	0	0	0	3	↑5

Fisher の直接確率計算法。↑:P<0.05、↑↑:P<0.01。表中の数値は所見が認められた動物数。

1000ppm 群以上の雌雄において肝臓の小葉中心性肝細胞肥大及び小葉中心性肝細胞脂肪化の発生頻度が増加あるいは増加傾向が認められた。

以上の結果より、本剤のマウスに対する飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験における影響として、雌雄ともに 1000 ppm以上の群において血液性化学的検査及び臓器重量を含む病理組織学的検査で肝臓を標的臓器とする変化が認められた。したがって、無毒性量は、雌雄ともに 100 ppm(雄 11.9 mg/kg/日、雌 14.7 mg/kg/日)であると判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(7) 21 日間反復経皮投与毒性

(資料T-11)

試験省略

試験省略理由： 急性経皮毒性試験の結果から、強い経皮毒性等を有するおそれがないと認められるため。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(8) 90 日間反復吸入毒性

(資料T-12)

試験省略

試験省略理由： 急性吸入毒性に関する試験成績の結果から、強い吸入毒性等を有する
おそれがないと認められるため。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(9) 反復経口投与神経毒性

(資料T-13)

試験省略

試験省略理由： ラットを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験等における詳細な状態の観察、機能検査、病理組織学的検査等において、致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見のないことが確認でき、かつ、既知神経毒性物質と化学構造に類似性がないことから、神経毒性を有するおそれがないと認められるため。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(10) 28 日間反復投与遅発性神経毒性

(資料T-14)

試験省略

試験省略理由： 急性毒性試験等の結果から、遅発性神経毒性を有するおそれがないと認められるため。