

分析は行なわれなかった。5倍量散布試験においても同様、認められた化合物の大部分は親化合物であり、代謝物は5%TRRであった。また、通常処理区及び5倍量散布区の散布30日後に採取した試料では、異性体の濃度比率は1:1で初期の濃度比率と同一であったことから、インドキサカルブの光学異性体間に吸収、移行、代謝及び分解に差は認められなかった。

ワタの葉面に標識体を塗布し、石英ガラス容器内で栽培した葉面上光分解試験では、0.7%TARが二酸化炭素として捕集された。一方、エチレングリコール捕集装置には有意な放射能は認められなかった。また、ガラス容器の内側に付着した水分には約6%TARの放射能が含まれ、その約4%TARが二酸化炭素であった。残りの約93%TARは葉面上に残留しており、約90%TARが親化合物であった。

ワタに散布されたインドキサカルブMPの大部分は植物体の表面に留まり、植物体内への移行は微量であった。残留濃度は経時的に減少し、その減少の要因として、植物による代謝は重要性が低く、流亡を伴う生育による希釈が考えられた。また、残留した放射能の大部分は親化合物であり、急性毒性が強い代謝物IIは検出されなかった。(参照5)

(2) レタス

レタス(品種:Pritzhead)の4~5葉期に、[ind-¹⁴C]インドキサカルブMPまたは[phe-¹⁴C]インドキサカルブMPを500g ai/ha(通常最大の施用量)散布し、植物体内運命試験が実施された。なお、[phe-¹⁴C]インドキサカルブMPに関しては、代謝物同定のため、別途5倍量散布区(最初の散布後7、14及び21日後の計4回散布)も設定した。

散布直後の[ind-¹⁴C]及び[phe-¹⁴C]インドキサカルブMPの総残留放射能濃度はそれぞれ12.0mg/kg及び10.5mg/kgであり、散布35日後にはそれぞれ0.489mg/kg及び0.201mg/kgに減衰した。

植物体に付着した放射能は、散布直後では36.4~48.9%TRRがアセトニトリル洗浄で脱落したが、35日後では10.9~15.3%TRRに減少した。回収率の減少は、本剤が植物体表面組織へ吸着したことによると考えられた。

試験開始時点では親化合物がほぼ99%TRR以上を占め、35日試料では[ind-¹⁴C]及び[phe-¹⁴C]インドキサカルブMPでそれぞれ99.2%TRR及び94.6%TRRを占めた。5倍量散布区の残留放射能からも親化合物以外のものは検出されず、代謝物IIも検出されなかった。

レタスに散布されたインドキサカルブMPは、ワタと同様、大部分は植物体の表面に留まり、植物体内への移行は微量であると考えられた。残留濃度は経時的に減少し、その減少の主要因は植物の生長による希釈であった。(参照6)

(3) ブドウ

ブドウ（品種：Chardonnay）の果実肥大初期に、[ind-¹⁴C]インドキサカルブ MP または [phe-¹⁴C]インドキサカルブ MP を 500 g ai/ha の用量で散布し、植物体内運命試験が実施された。

果実における散布直後の総残留放射能濃度は、[ind-¹⁴C]及び[phe-¹⁴C]インドキサカルブ MP でそれぞれ 3.0 mg/kg 及び 3.67 mg/kg であり、散布 66 日後ではそれぞれ 0.38 mg/kg 及び 0.34 mg/kg であった。アセトニトリル洗浄により、散布直後では 89.8～93.5%TRR、散布 66 日後では 53.0～75.5%TRR が回収された。

葉における総残留放射能濃度は、[ind-¹⁴C]及び[phe-¹⁴C]インドキサカルブ MP の散布直後でそれぞれ 111 mg/kg 及び 76.5 mg/kg、散布 66 日後ではそれぞれ 9.0 mg/kg 及び 7.6 mg/kg であった。果実と同様、アセトニトリル洗浄により、散布直後ではそれぞれ 81.3%TRR 及び 77.3%TRR、散布 66 日後ではそれぞれ 57.8%TRR 及び 70.0%TRR が回収された。

植物体に付着した残留放射能は、ほとんどが植物の表面ないしは表皮組織に留まり、内部への浸透は少なかった。また、果実と葉のいずれにおいても、洗浄液と洗浄後の抽出液から代謝物は認められず、親化合物のみが認められた。

ブドウに散布されたインドキサカルブ MP は、ワタ及びレタス同様、大部分が植物体の表面に留まり、植物体内への移行は微量であると考えられた。残留濃度は経時的に減少し、その減少の要因として、植物の生長による重量増加及び降雨等による流亡が考えられた。（参照 7）

(4) トマト

トマト（品種：Heinz 8892）に [phe-¹⁴C]インドキサカルブ MP を 4 葉期に 1 回目、続いて 6、14 及び 24 日後の合計 4 回、各 150 g ai/ha の施用量で散布し、植物体内運命試験が実施された。散布日の採取に関しては、散布の前後とした。

果実における総残留放射能濃度は、2 回目散布直前及び直後で 0.04 mg/kg 及び 0.14 mg/kg であった（1 回目散布時点では果実を採取できなかった）。最終収穫時（1 回目の散布から 38 日後）には 0.08 mg/kg が検出され、うち 0.07 mg/kg が親化合物であった。葉では 4.23（最終収穫時）～11.4 mg/kg（2 回目処理直後）が検出された。

葉及び果実における親化合物は、葉では 1 回目散布時で 94.3%TRR、最終収穫時で 97.3%TRR、果実では 2 回目散布後で 96.7%TRR、最終収穫時で 87.3%TRR を占めた。2 回目散布直前及び最終収穫時の葉、及び 2 回目散布直前の果実に残留するインドキサカルブ MP の異性体比は 1 : 1 であった。放射能の大半は植物表面上に留まり、植物体への移行量は極めて少なかった。また、代謝物は認められず、残留放射能の大部分は親化合物であった。（参照 8）

(5) レタス、ニンジン、コムギ、ダイズを用いた後作物への吸収・移行試験

レタス (品種: Prizehead)、ニンジン (品種: Fontana)、コムギ (品種: Katepawa) 及びダイズ (品種: A2242) を用い、[ind-¹⁴C]インドキサカルブ MP 及び[phe-¹⁴C]インドキサカルブ MP の後作物吸収・移行試験が実施された。

各標識体を、直径 28cm のポットに詰めた Sassafras 砂質土壌(米国デラウェア州、Milford) に 600 g ai/ha の施用量で散布し、圃場条件下で 30、60 または 90 日間エージングさせた後、室温内で作物を播種、栽培し、収穫した。

インドキサカルブ MP 相当量で 0.01 mg/kg 以上の濃度で作物に含まれる親化合物及び代謝物は認められなかった。従って、土壌に散布された検体が後作物に吸収及び蓄積する可能性は低いと考えられた。(参照 9)

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験

[ind-¹⁴C]インドキサカルブまたは[phe-¹⁴C]インドキサカルブを壤質砂土(ドイツ レインランド) に 0.5 mg/kg の濃度で添加し、25°C の暗所で 12 ヶ月間 インキュベートする好氣的土壌中運命試験が実施された。

両標識体とも、試験開始時での抽出性放射能は 95.4~96.5% TAR であった。処理 12 ヶ月後では、抽出性放射能、二酸化炭素及び土壌結合性残留物としてそれぞれ 19.8~22.1% TAR、8.8~19.1% TAR 及び 61.8~66.1% TAR が回収された。親化合物は、試験開始時に 95.4~96.5% TAR 認められたが、3 日後に 42.9~43.9% TAR、12 ヶ月後に 7.8~9.7% TAR に減衰した。

インドキサカルブの好氣的土壌における推定半減期は 6 日であった。これはインドキサカルブ MP を用いた試験結果(推定半減期 3 日) とほぼ同じであった。

試験期間中に 10% TAR 以上生成した主要分解物は、両標識体ともに II 及び XXVIII であった。II は処理 7 日後に 14.3~18.6% TAR に達した後、12 ヶ月後には 2.1~2.4% TAR に減少した。XXVIII は処理 3~7 日後に最大 13.3~18.4% TAR に達した後、269 日後には 2.2~2.6% TAR に減少した。その他、少量分解物(10% TAR 未満)として両標識体に共通な 5 種類(XXIV、XXXIII、V、XXXIV 及び XXII) と、[phe-¹⁴C]インドキサカルブ処理土壌にのみ XXVII が同定された。他に 6 種類の未同定分解物が検出されたが、いずれも 5.8% TAR 以下であった。II の推定半減期は 6 日であった。

親化合物の異性体比は、試料採取日により変動が認められ、R 体:S 体は概ね 1:3~1:4 の範囲であった。II の異性体比は更に変動しやすく、R 体:S 体は 1:1.1~1:25 と幅広い比率を示したが、変動幅が大きかった理由は不明であった。(参照 10)

<参考>インドキサカルブ MP の好氣的土壤条件における分解

[ind-¹⁴C]インドキサカルブ MP または [phe-¹⁴C]インドキサカルブ MP をシルト質埴壤土 (米国イリノイ州) に 7 mg/kg の濃度で添加し、25°C の暗所で 12 ヶ月間インキュベートする好氣的土壤中運命試験が実施された。

試験期間中の放射能の回収率は 79~116% であり、二酸化炭素の累積発生量は [ind-¹⁴C] 及び [phe-¹⁴C] インドキサカルブ MP でそれぞれ 37.1% TAR 及び 9.5% TAR であった。抽出性放射能は、処理直後にはいずれの標識体も 100% TAR であったが、12 ヶ月後には [ind-¹⁴C] 及び [phe-¹⁴C] インドキサカルブ MP でそれぞれ 16.0% TAR 及び 25.2% TAR に減少し、非抽出性放射能がそれぞれ 46.9% TAR 及び 65.4% TAR を占めた。

両標識体とも、親化合物は処理直後に 94.2~97.3% TRR (6.40~6.61 mg/kg) を占めたが、12 ヶ月後には不検出~0.9% TRR (<0.01~0.06 mg/kg) に減少した。親化合物の分解には二相性が認められ、推定半減期は 3 日であった。

主要分解物として、II が 3~5 日に最高値 13.7~13.9% TRR (0.93~0.95 mg/kg) に達し、6 ヶ月後に検出限界未満 (<0.01 mg/kg) になった。II の推定半減期は 24 日であった。V 及び XXII がそれぞれ 3 日以内に最大値 7.5~18.2% TRR (0.51~1.24 mg/kg) 及び 5.3~9.0% TRR (0.36~0.61 mg/kg) に達したが、12 ヶ月後には 1% TRR 以下の極めて低濃度 (0.05~0.07 mg/kg) または検出限界未満となった。XXIII は試験期間中検出され、6 ヶ月後に最大値 11.9~12.8% TRR (0.81~0.87 mg/kg) に達したが、12 ヶ月後には 3.6~4.7% TRR (0.24~0.32 mg/kg) に減衰した。XXIV は、処理後 1 週間以内に最大値 4.9~7.2% TRR に達し、12 ヶ月後には 0.02~0.19 mg/kg が検出された。

さらに、[ind-¹⁴C]インドキサカルブ MP では、処理 14 日後に 5 成分以上の未同定物質を含む極性分解物が 19% TRR 認められた。[phe-¹⁴C]インドキサカルブ MP では XIV 及び XXV が認められ、XIV は処理 3 日後に最大値 10.8% TRR (0.73 mg/kg) に達し、処理 21 日後には検出限界未満、XXV は処理 6 ヶ月後に最大 12.3% TRR (0.845 mg/kg) に達し、処理 12 ヶ月後には 7.3% TRR (0.49 mg/kg) に減衰した。

主要分解経路は、尿素骨格部分のメトキシカルボニル基を失い II を生成する経路であった。さらに、II はオキサジアジン環の加水分解による開裂を受け XXII を生成し、XXII はエステル及びインデン環の加水分解を受けて XXIII を生成するか、あるいはインデン環 2 位の脱エステル化及び脱水酸化、アミノ化、トリアジン環の生成を経て XXIV を生成した。また、親化合物のオキサジアジン環の加水分解による開裂により V が生成する経路も考えられた。(参照 11)

(2) 土壤吸着試験

インドキサカルブの土壤吸着試験が 4 種類の国内土壤 (砂土: 宮崎、埴土: 埼玉、栃木及び茨城) を用いて実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 28.8~72.6、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 1,380~4,570 であった。(参照 12)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

[ind- ^{14}C]インドキサカルブまたは[phe- ^{14}C]インドキサカルブを pH 5 (酢酸)、pH 7 (リン酸) 及び pH 9 (ホウ酸) の各滅菌緩衝液にそれぞれ 0.1 mg/L となるように加えた後、pH 5 及び 7 は 30 日間、pH 9 は 4 日間、 $25 \pm 1^\circ C$ の暗所下でインキュベートする加水分解試験が実施された。

pH 5、7 及び 9 における推定半減期はそれぞれ 607 日、21.7 日及び 0.25 日であった。

pH 5 では安定であり、10%TAR を上回る分解物は検出されなかった。pH 7 及び 9 では、10%TAR を上回る主な分解物は X X VIII であった。さらに pH 7 の [phe- ^{14}C]インドキサカルブ処理水でのみ X X X II が検出された。

また、pH 5 の処理直後及び 3 日後、pH 7 の 15 日後の試料を分析した結果、異性体比は試験期間中にわたって安定であったことから、S 体及び R 体は同じ速度で加水分解すると考えられた。(参照 13)

<参考>インドキサカルブ MP の加水分解試験

[ind- ^{14}C]インドキサカルブ MP または[phe- ^{14}C]インドキサカルブ MP を、pH 5 (酢酸)、pH 7 (リン酸) 及び pH 9 (ホウ酸) の各滅菌緩衝液にそれぞれ 150 mg/L の濃度で添加し、 $25^\circ C$ の暗所で 30 日間インキュベートする加水分解試験が実施された。

試験期間中の放射能回収率は 96.6~108% であった。推定半減期は pH 5、7 及び 9 でそれぞれ 401 日、38.2 日及び 1.03 日であった。pH 5 では、30 日後に親化合物が 94.0~94.3%TAR を占め、ほとんど分解はみられなかった。pH 7 では、30 日後に親化合物が 57.2~57.7%TAR 残存し、主要分解物として X X VIII が 25~26%TAR、その他 6 及び 8%TAR を占める分解物が検出された。pH 9 では、30 日後に 10.3~13.8%TAR の親化合物が残存し、主要分解物 X X VIII が 43~48%TAR を占めた他、20%TAR を超える極性分解物が検出された。(参照 14)

(2) 水中光分解試験 (緩衝液)

[ind- ^{14}C]インドキサカルブまたは[phe- ^{14}C]インドキサカルブを pH 5 の滅菌酢酸緩衝液に 0.1 mg/L となるように加えた後、 $25 \pm 1^\circ C$ 、キセノンアークランプ (光強度: 16.3 W/m²、波長: 284~386 nm) で 15 日間照射し、水中光分解試験が実施された。

親化合物は、試験開始時には 93.6~96.5%TAR であったが、処理 15 日後に

は 5.8~6.3%TAR となり、光照射により速やかに分解した。分解物として、[ind-¹⁴C]インドキサカルブではX XIX、XXX及びXXX I (15 日後でそれぞれ 32.3、15.4、及び 10.2%TAR)、[phe-¹⁴C]インドキサカルブではXXX II 及びXIV (15 日後でそれぞれ 37.6 及び 15.0%TAR) が認められた。他に、両標識体とも未同定の極性及び非極性物質がいずれも単体で 7%TAR 未満、二酸化炭素が 15 日後で 10.4~12.1%TAR 認められた。

推定半減期は 3 日 (東京、春の太陽光下換算で 6.28 日) であった。

水中光分解での S 体と R 体の異性体比は一定であり、S 体及び R 体は光分解条件下において同じ速度で分解すると考えられた。(参照 15)

<参考>インドキサカルブ MP の水中光分解試験 (緩衝液)

[ind-¹⁴C]インドキサカルブ MP または [phe-¹⁴C]インドキサカルブ MP を pH 5 の滅菌酢酸緩衝液に 150 mg/L の濃度で添加し、25°C、15 日間人工光を照射する水中光分解試験が実施された。

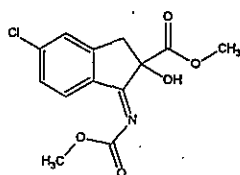
親化合物は、処理直後には 98.3~98.7%TAR であったが、処理 1 日後には 50.3~55.4%TAR、15 日後には 0.52~0.66%TAR に減少した。自然太陽光に換算した推定半減期は 3.16 日であった。

[ind-¹⁴C]インドキサカルブ MP 処理区では、主要分解物としてX XIXが 2 日後に 19.9%TAR 認められ、15 日間で二酸化炭素が 10.5%TAR 発生した。また、分子量 297 の分解物 (以下、uk1 とする) が処理 1 日後に 14.1%TAR、15 日後に 8.2%TAR 認められたが、この分解物は標準品が合成できなかったため同定できなかった (推定される化学構造が下図に示されている)。その他、極性ピーク群が処理 15 日後に 33~58%TAR を占めた。これらは多数の成分からなり、そのうちXXX 及びXXX I が同定された。

[phe-¹⁴C]インドキサカルブ MP 処理区では、XXX II が処理 8 日後に 37.8% TAR に達し、処理 15 日後に 32.8%TAR になった。XIV が処理 15 日後に 22.1% TAR、その他は処理 8 日後に最大 15.9%TAR に達した。処理 15 日後に 33%TAR に達した強極性物質群 (酸性成分) が確認されたが、同定はできなかった。15 日間の二酸化炭素発生量は 14.8%TAR であった。

インドキサカルブ MP の推定光分解経路は、分子中心核の開裂により uk1、X XIX、XXX II、XIV が生成し、さらに分解されて酸性分解物及び二酸化炭素にまで分解されると考えられた。(参照 16)

<分子量 297 の推定分解物 uk1 の構造式>



(3) 水中光分解試験（自然水）

本試験は、インドキサカルブ MP を用いた試験成績で代替した。（参照 3）

[ind-¹⁴C]インドキサカルブ MP または[phe-¹⁴C]インドキサカルブ MP を自然水（米国デラウェア州、pH. 8.25）に 150 mg/L の濃度で添加し、25℃、人工太陽光を 15 日間にわたり照射し、水中光分解運命試験が実施された。

親化合物は、処理直後には 98.0%TAR であったが、1 日後に 41.6～45.6%TAR、15 日後に 0.20～0.67 %TAR となり、光照射により速やかに分解した。暗所では同様に 99.1～97.1%TAR、76.4～80.2%TAR、25.8～13.6%TAR と変化した。

分解物として X X X II、XIV、X X IX、X X X 及び X X X I が検出された。また、二酸化炭素が照射区及び暗所対照区でそれぞれ 10.5～14.8%TAR、24～36%TAR 認められた。

uk1 及び X X IX が各 10%TAR 以下で認められた。暗所対照区でのみ X X VIII が認められた。照射区での生成量は 10%TAR 以下であり、暗所区ほどには生成しなかったのは、生成した X X VIII が光分解を受けたものと考えられた。

自然水中の光分解物の組成は、X X VIII が生成した以外は緩衝液での分解物と類似していた。

自然水におけるインドキサカルブ MP の推定半減期は 2.34～2.52 日であり、東京、春期の太陽光下換算で 1.76～1.88 日であった。暗所対照における推定半減期は 2.07～2.94 日であった。（参照 16）

5. 土壌残留試験

本試験は、インドキサカルブ MP を用いた試験成績で代替した。（参照 3）

火山灰・軽埴土（茨城）及び沖積・埴壤土（高知）を用いて、インドキサカルブ MP を分析対象化合物とした土壌残留試験（容器内及び圃場試験）が実施された。なお、定量は殺虫活性を有する *S* 体及び不活性である *R* 体に分けて実施し、その合計を親化合物の残留値とした。

推定半減期は表 6 に示されている。（参照 17）

表 6 土壌残留試験成績（推定半減期）

試験	濃度 ¹⁾	土壌	インドキサカルブ MP
容器内試験	0.2 mg/kg	火山灰・軽埴土	3 日
		沖積・埴壤土	8 日
圃場試験	300g ai/ha	火山灰・軽埴土	3 日
		沖積・埴壤土	32 日

1) : 容器内試験で原体、圃場試験で 10%フロアブル剤を使用

6. 作物残留試験

本試験は、インドキサカルブ MP を用いた試験成績で代替した。(参照 3)

インドキサカルブ MP を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。なお、定量は S 体及び R 体に分けて実施し、その合計を親化合物の残留値とした。

結果は別紙 3 に示されている。インドキサカルブ MP の最高値は、最終散布 7 日後に収穫しただいこん(葉)の 5.05 mg/kg であった。(参照 18)

別紙 3 の作物残留試験の分析値を用いて、インドキサカルブ MP を暴露評価対象化合物として食品中より摂取される推定摂取量が表 7 に示されている(別紙 4 参照)。

なお、本推定摂取量の算定は、申請された使用方法からインドキサカルブ MP が最大の残留を示す使用条件で全ての適用作物に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定のもとに行った。

表 7 食品中より摂取されるインドキサカルブ MP の推定摂取量

	国民平均 (体重: 53.3kg)	小児(1~6 歳) (体重: 15.8kg)	妊婦 (体重: 55.6kg)	高齢者(65 歳以上) (体重: 54.2kg)
摂取量 (µg/人/日)	37.6	17.1	29.2	40.4

7. 一般薬理試験

本試験は、インドキサカルブ MP を用いた試験成績で代替した。(参照 3)

マウス、ラット及びモルモットを用い、インドキサカルブ MP の一般薬理試験が実施された。結果は表 8 に示されている。(参照 19)

表 8 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数 匹/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	無作用量 (mg/kg 体重)	作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
中枢神経系	一般状態 (Irwin 法)	ICR マウス	雄 3 雌 3	0, 128, 320, 800, 2,000, 5,000 (腹腔内)	320	800	800 mg/kg 体重以上で症状発現 (興奮性症状や後肢協調性の低下を混在した非特異的な抑制性の症状) 2,000 mg/kg 体重以上で死亡
	一般状態 (Irwin 法)	SD ラット	雌 6	0, 128, 320, 800, 2,000, 5,000 (経口)	2,000	5,000	5,000 mg/kg 体重で体重減少(投与後 1~3 日、後に回復)
	睡眠時間 (ヘキソバル ピタール睡眠)	ICR マウス	雄 8	0, 128, 320, 800, 2,000, 5,000 (腹腔内)	2,000	5,000	5,000 mg/kg 体重で睡眠時間延長

循環器系	血圧・心拍数	SDラット	雌6	0、128、320、800、2,000、5,000 (経口)	5,000	—	投与による影響なし
自律神経系	瞳孔径	SDラット	雌6	0、128、320、800、2,000、5,000 (経口)	5,000	—	投与による影響なし
消化器系	小腸炭末輸送能	ICRマウス	雄8	0、128、320、800、2,000、5,000 (腹腔内)	2,000	5,000	5,000 mg/kg 体重で小腸炭末輸送能低下
	摘出回腸収縮	Hartleyモルモット	雄4	10^{-7} 、 10^{-6} 、 10^{-5} g/mL (<i>in vitro</i>)	10^{-5} g/mL	—	投与による影響なし
骨格筋	握力	SDラット	雌6	0、128、320、800、2,000、5,000 (経口)	5,000	—	投与による影響なし
	横隔膜神経筋収縮	SDラット	雌4	10^{-6} 、 10^{-5} g/mL (<i>in vitro</i>)	10^{-5} g/mL	—	投与による影響なし
血液	溶血・血液凝固	SDラット	雌12	10^{-7} 、 10^{-6} 、 10^{-5} g/mL (<i>in vitro</i>)	10^{-5} g/mL	—	投与による影響なし
		SDラット	雌6	0、128、320、800、2,000、5,000 (経口)	2,000	5,000	5,000 mg/kg 体重でAPTTの軽度な減少

—：作用量は設定できなかった

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

Fischer ラットを用いた急性経口毒性試験、SD ラットを用いた急性経皮毒性試験及び急性吸入毒性試験が実施された。

各試験の結果は表9に示されている。(参照20~22)

表9 急性毒性試験結果概要(原体)

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口*	Fischerラット 雌雄各5匹	>1,500	>1,500	雌雄：円背位、鎮静 雄：肛門周囲部の被毛の汚れ 雌：削瘦、横臥位、起立不能、昏迷、昏睡、自発運動低下、挙尾、よろめき歩行、つま先歩行、後肢麻痺、拘縮、呼吸緩徐、体温低下、流涙、眼瞼下垂、眼球退色、眼周囲・鼻吻・顔・頭部及び外陰部の被毛の汚れ
経皮	SDラット 雌雄各5匹	>5,000	>5,000	症状なし
吸入	SDラット 雌雄各5匹	LC ₅₀ (mg/L)		雌雄：鼻部の赤色分泌物、会陰部の黄色汚染 雄：会陰部の湿り 雌：眼の赤色分泌物、嗜眠、円背位、衰弱、歩行異常、呼吸困難、不動
		>5.5	>5.5	

*：1%メチルセルロース(MC)に懸濁

(2) 急性神経毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 12 匹) を用いた強制経口 (原体: 雄 0、25、100 及び 200 mg/kg 体重、雌 0、12.5、50 及び 100 mg/kg 体重、溶媒: PEG) 投与による急性神経毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 10 に示されている。

一群雌雄各 6 匹の剖検及びそのうち最高用量群 (雄: 200 mg/kg 体重投与群、雌: 100 mg/kg 体重投与群) の病理組織学的検査が実施されており、検体投与に起因する変化は認められなかった。

本試験において、200 mg/kg 体重投与群の雄及び 50 mg/kg 体重以上投与群の雌で体重増加抑制等が認められたことから、一般毒性に対する無毒性量は雄で 100 mg/kg 体重、雌で 12.5 mg/kg 体重であると考えられた。また、200 mg/kg 体重投与群の雄で前肢握力及び後肢開脚幅の減少、100 mg/kg 体重投与群の雌で自発運動量の一過性の低下が認められたことから、神経毒性に対する無毒性量は雄で 100 mg/kg 体重、雌で 50 mg/kg 体重であると考えられた。(参照 23)

表 10 急性神経毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与量	雄	雌
200 mg/kg 体重 (雄のみ)	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 (2~8 日) * ・摂餌量低下 (1~2 日) ・前肢握力及び後肢開脚幅減少 	
100 mg/kg 体重	以下毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡 (1 匹、死因不明) ・体重増加抑制 ・摂餌量低下 (8~15 日) ・自発運動量低下 (一過性) ・蒼白
50 mg/kg 体重 (雌のみ)		<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 (2~8 日) ・摂餌量低下 (1~2 日) ・脱毛
25 mg/kg 体重 (雄のみ)		
12.5 mg/kg 体重 (雌のみ)		毒性所見なし

*: 投与後の日数 /: この濃度での投与なし

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。眼に対し軽度の刺激性が認められたが、皮膚刺激性は認められなかった。(参照 24、25)

Hartley モルモット (雄) を用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施され、皮膚感作性は陽性であった。(参照 26)