

農 薬 抄 録

(一般名) : プロモブチド

(除 草 剤)

(作成年月日) 昭和 60 年 9 月 11 日

(改訂年月日) 昭和 63 年 8 月 31 日改訂

平成 5 年 7 月 1 日改訂

平成 19 年 7 月 20 日改訂

平成 19 年 9 月 28 日改訂

(作成会社名) 住友化学株式会社

(作成責任者・所属) アグロ事業部 開発部

| | (会社名) | (担当部課) | (担当者) |
|-----|----------|------------|-------|
| 連絡先 | 住友化学株式会社 | アグロ事業部 開発部 | |

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

目 次

| | |
|-----------------------|-----|
| I. 開発の経緯 | 1 |
| II. 物理的・化学的性状 | 3 |
| III. 生物活性 | 14 |
| IV. 適用及び使用上の注意 | 16 |
| V. 残留性及び環境中予測濃度算定関係 | 24 |
| VI. 有用動植物等に及ぼす影響 | 34 |
| VII. 使用時安全上の注意、解毒等 | 56 |
| VIII. 毒性 | 57 |
| A. 原体を用いた試験成績 | |
| 1. 急性毒性 | 62 |
| 2. 皮膚及び眼に対する刺激性 | 70 |
| 3. 皮膚感作性 | 73 |
| 4. 急性神経毒性 | 74 |
| 5. 亜急性毒性 | 75 |
| 6. 反復経口投与神経毒性 | 99 |
| 7. 慢性毒性及び発癌性 | 100 |
| 8. 繁殖性に及ぼす影響及び催奇形性 | 158 |
| 9. 変異原性 | 175 |
| 10. 生体の機能に及ぼす影響 | 185 |
| B. 原体混在物及び代謝物を用いた試験成績 | 197 |
| C. 製剤を用いた試験成績 | 208 |
| IX. 動植物及び土壌等における代謝分解 | 224 |

I. 開発の経緯

戦後、日本に最初の除草剤として2, 4-P Aが導入されて以来、多くの優秀な除草剤が開発されてきた。

水田における雑草防除に関して言えば、この間、ノビエ、コナギおよび広葉雑草等の一年生雑草は、除草剤により比較的容易に防除され得るようになった。また、多年生雑草にあっても、マツパイおよびウリカワ等は、現在においては、除草剤による防除が比較的簡単になってきている。ところがホタルイ、ミズガヤツリおよびクログワイなどのカヤツリグサ科雑草は、既存の除草剤に対し比較的耐性であり、各地で防除困難な雑草として問題視されるに至っており、これらのカヤツリグサ科雑草防除に有効な除草剤の出現が望まれている。勿論、既存の除草剤中にもカヤツリグサ科雑草に有効なものはあるが、それらはいずれも処理時期・処理法が限定されていたり、あるいは効力の変動がしばしば認められており、必ずしも充分な性能を有しているとは言い難い。

このような状況下にあって住友化学㈱は、プロモブチドの開発を1978年より開始し、1983年に日本植物調節剤研究協会よりプロモブチドを含む混合剤が水田用除草剤として“実用性あり”という判定を得て今日に至っている。

現在一般的に、プロモブチドの実用上の特徴として以下のことが認識されている。

- ①カヤツリグサ科雑草に対してはきわめて優れた除草効果を有する。特にホタルイ防除はプロモブチドに期待する所が大きい。
- ②プロモブチドは単用では、必ずしもすべての雑草を防除できないが、適当な他剤との混合により、殺草スペクトルおよび処理適期を拡大し使い勝手の良い除草剤となり得る。
- ③効力の発現に際して、圃場条件、気象条件等の影響を受けにくく、安定した効力を発揮する。

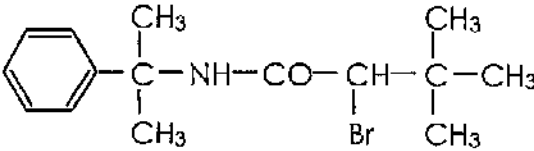
さらに最近ではスルホニルウレア系化合物に対する抵抗性雑草が出現・増加して問題化しているが、プロモブチドは従来どおり安定した効力を発揮しており、現在（2007年7月）でプロモブチドを含有する水稲用除草剤は75剤に及び、水田の雑草管理上重要な役割を担う有効成分となっている。

海外におけるプロモブチドの登録・開発状況（2007年7月現在）

プロモブチドは、海外で登録は認可されていないが、現在韓国において開発が進められている。

II. 物理的・化学的性状

1. 有効成分の名称及び化学構造

| | 和名 | 英名 |
|---------|--|--|
| 一般名 | プロモブチド | Bromobutide (ISO名) |
| 化学名 | (<i>RS</i>)-2-ブロモ- <i>N</i> -(α , α -ジメチルベンジル)-3,3-ジメチルブチルアミド (IUPAC名) | (<i>RS</i>)-2-bromo- <i>N</i> -(α , α -dimethylbenzyl)-3,3-dimethylbutyramide (IUPAC名) |
| 構造式 |  | |
| 分子式 | C ₁₅ H ₂₂ BrNO | |
| 分子量 | 312.25 | |
| CAS No. | 74712-19-9 | |

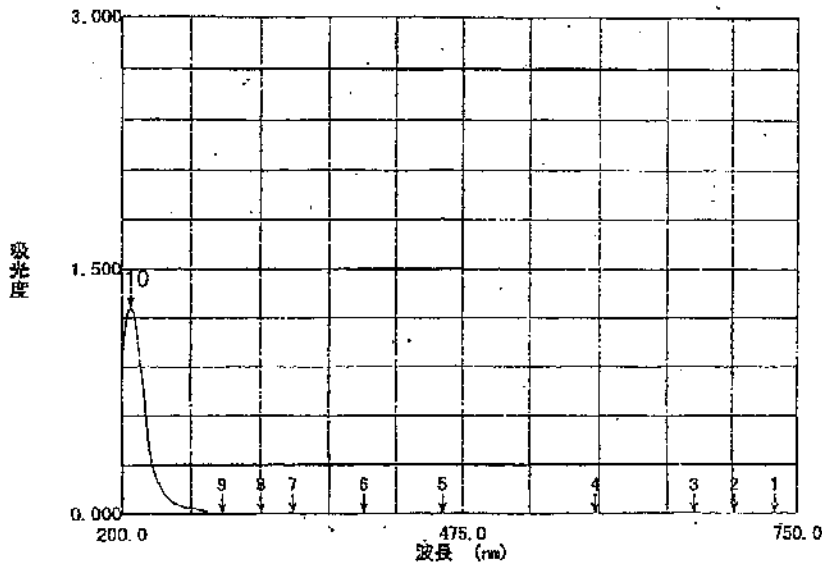
2. 有効成分の物理化学的性状

| 項目 | 測定値 (測定条件) | 測定方法/試験機関 | 報告書年 |
|-------------------------|--------------------------------|-------------------------------|-------------|
| 色調 | 白 (常温常圧) | 官能法/住化分析センター | 2000年 (GLP) |
| 形状 | 固体 (結晶) | 官能法/住化分析センター | 2000年 (GLP) |
| 臭気 | 無臭 | 官能法/住化分析センター | 2000年 (GLP) |
| 密度 | 1.33 g/cm ³ (25℃) | 空気比較比重計法(OECD TG109)/住友化学 | 1998年 |
| 融点 | 179.5℃ | キャピラリー法(OECD TG 102)/住化分析センター | 2000年 (GLP) |
| 沸点 | 約 190℃ 付近から分解 (燃焼) | 示差熱分析法(OECD TG 103)/住化分析センター | 2000年 (GLP) |
| 蒸気圧 | 5.92×10 ⁻⁵ Pa (25℃) | ガス飽和法(OECD TG 104/Ricerca) | 2000年 (GLP) |
| 解離定数 (pK _a) | 非解離性 | 吸収スペクトル法(OECD TG112)/残留農薬研究所 | 2000年 (GLP) |

| 項 目 | | 測定値 (測定条件) | | 測定方法/試験機関 | 報告書年 | |
|-----------------------------|--------------------------------------|--|---|--------------------------------|--------------------------------|-------|
| 溶解度 | 水 | 3.54 mg/l (25℃) | | 7530法(EPA CG-1500) /住友化学 | 1984年 | |
| | 有機媒 | ヘキサン | 0.5 g/l (26℃) | | 7530法(OECD TG 105) に準拠/住友化学 | 1998年 |
| | | シクロヘキサノン | 74 g/l (26℃) | | | |
| | | キシレン | 4.7 g/l (26℃) | | | |
| | | クロロホルム | 73 g/l (26℃) | | | |
| | | アセトン | 39 g/l (26℃) | | | |
| | | メチルイソブチルケトン | 29 g/l (26℃) | | | |
| | | メタノール | 35 g/l (26℃) | | | |
| | | エタノール | 27 g/l (26℃) | | | |
| | | 酢酸エチル | 20 g/l (26℃) | | | |
| | | アセトニトリル | 18 g/l (26℃) | | | |
| | | ジメチルホルムアミド | 171 g/l (26℃) | | | |
| | | ジメチルスルホキシド | 76 g/l (26℃) | | | |
| エチルセロソルブ | 24 g/l (26℃) | | | | | |
| オクタン/水分配係数 (log Pow) | | log Pow = 3.46 (25℃) | | 7530振とう法(OECD TG107)/住友化学 | 1984年 | |
| 土壌吸着係数(K _{oc} , K) | | K _{oc} : 163~306 (25℃) K : 1.6~4.7 | | OECD TG106/ PTRL West | 2002年 (GLP) | |
| 加水分解性 | | 加水分解認められず (25℃、pH 5、7、9で30日間) | | OECD TG111/住化分析センター | 1992年 | |
| 水中光分解性 | 蒸留水(滅菌) | t _{1/2} = 約13週 | 太陽光照射、 約8時間/日、 光強度 60~ 1640μW/cm ² 、 測定波長範 囲 300~ 400nm) | EPA 161-2(1982、ド ラフ)参考/住友化学 | 1982年 | |
| | 自然水(水田水) | t _{1/2} = 約11週 | | | | |
| 安定性 | 対熱 | 熱的に安定 | | 熱重量分析(OECD TG 113)/住化分析センター | 2000年 (GLP) | |
| スペクトル | UV/VIS | 図1~図7参照 | | OECD TG 101 /住化分析センター | 2000年 (GLP) | |
| | IR | | | 通達法/住化分析センター | 2000年 (GLP) | |
| | ¹ H-、 ¹³ C-NMR | | | 通達法/住化分析センター | 2000年 (GLP) | |
| | MS | | | 通達法/住友化学 | 2000年 (GLP) | |

プロモブチドの紫外可視吸収スペクトルの測定

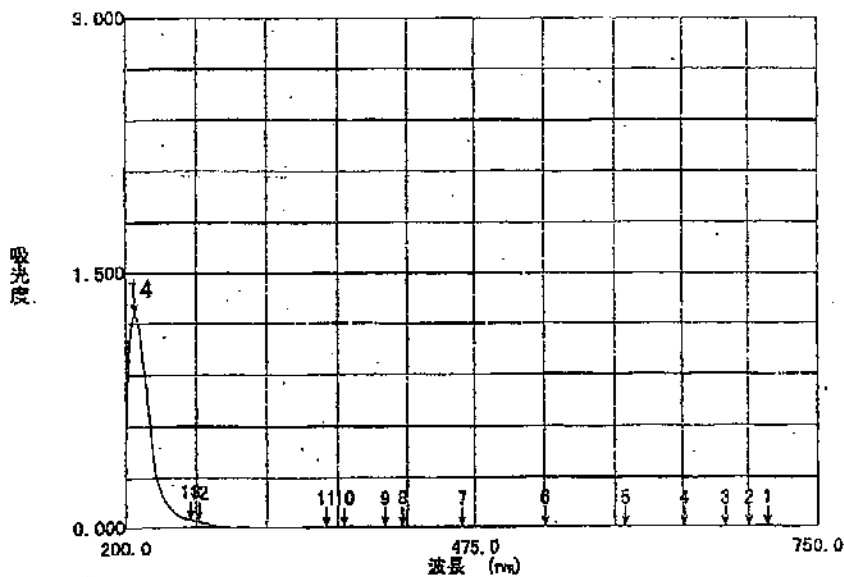
| 被験物質溶液 | 溶媒 | pH | 測定温度 (°C) | プロモブチド濃度 (mol/L) |
|---------|----------------------------------|-------|-----------|------------------------|
| 酸性溶液 | 1mol/L塩酸とメノール混合液 (容量比 1:9) | 0.80 | 25±0.5 | 9.971×10 ⁻⁶ |
| 中性溶液 | メノール | 7.92 | | |
| アルカリ性溶液 | 1mol/L水酸化ナトリウムとメノール混合液 (容量比 1:9) | 12.89 | | |



ピーク検出

| 番号 | 波長 (nm) | 吸光度 |
|----|---------|---------|
| 1 | 731.60 | -0.0003 |
| 2 | 696.80 | -0.0006 |
| 3 | 662.40 | -0.0008 |
| 4 | 581.60 | -0.0007 |
| 5 | 458.00 | -0.0008 |
| 6 | 393.60 | -0.0011 |
| 7 | 336.40 | 0.0006 |
| 8 | 310.40 | -0.0003 |
| 9 | 279.80 | 0.0001 |
| 10 | 297.00 | 1.2837 |

図-1 UV/VISスペクトル (酸性溶液: pH 0.80)



ピーク検出

| 番号 | 波長 (nm) | 吸光度 |
|----|---------|--------|
| 1 | 710.20 | 0.0005 |
| 2 | 695.40 | 0.0006 |
| 3 | 675.00 | 0.0005 |
| 4 | 641.40 | 0.0007 |
| 5 | 593.20 | 0.0003 |
| 6 | 530.80 | 0.0007 |
| 7 | 464.40 | 0.0007 |
| 8 | 416.20 | 0.0011 |
| 9 | 402.40 | 0.0004 |
| 10 | 370.20 | 0.0017 |
| 11 | 356.00 | 0.0025 |
| 12 | 257.20 | 0.0357 |
| 13 | 250.60 | 0.0448 |
| 14 | 207.00 | 1.2584 |

図-2 UV/VISスペクトル (中性溶液: pH 7.92)

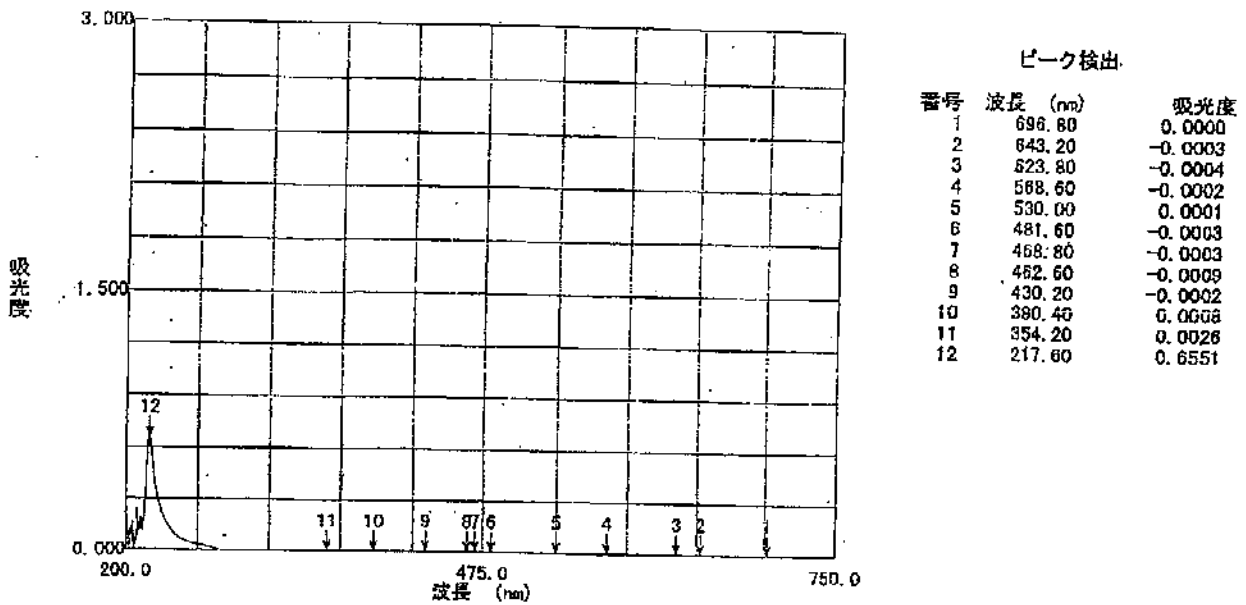


図-3 UV/VISスペクトル (アルカリ性溶液 : pH 12.89)

| 試料溶液 | 極大吸収波長 (nm) | 吸光度 | モル吸光係数 | |
|---------|-------------|--------|------------------------|---------|
| | | | [ε] | [log ε] |
| 酸性溶液 | 207.0 | 1.2637 | 1.27 × 10 ⁴ | 4.10 |
| 中性溶液 | 207.0 | 1.2564 | 1.26 × 10 ⁴ | 4.10 |
| アルカリ性溶液 | 217.6 | 0.6551 | 6.57 × 10 ³ | 3.82 |

アルカリ性溶液中での分解の有無 :

アルカリ性溶液の最大吸収波長 (217.6nm) は、中性溶液の極大吸収波長(207.0nm)と差異があったため、プロモブチドはアルカリ性で分解しているように思われた。しかしながら、1mol/L塩酸および 1mol・水酸化ナトリウムで中性付近(pH 7.01)に調整して再測定した結果、中和溶液(pH 7.01)での極大吸収波長は 205.0nm、吸光度は 1.2257 であった。

当該中和溶液の結果は、中性溶液のスペクトルと差異がないと考えられることから、アルカリ性溶液のスペクトルの変化は、プロモブチドの分解によるものではなく、水素の解離によると推定された。

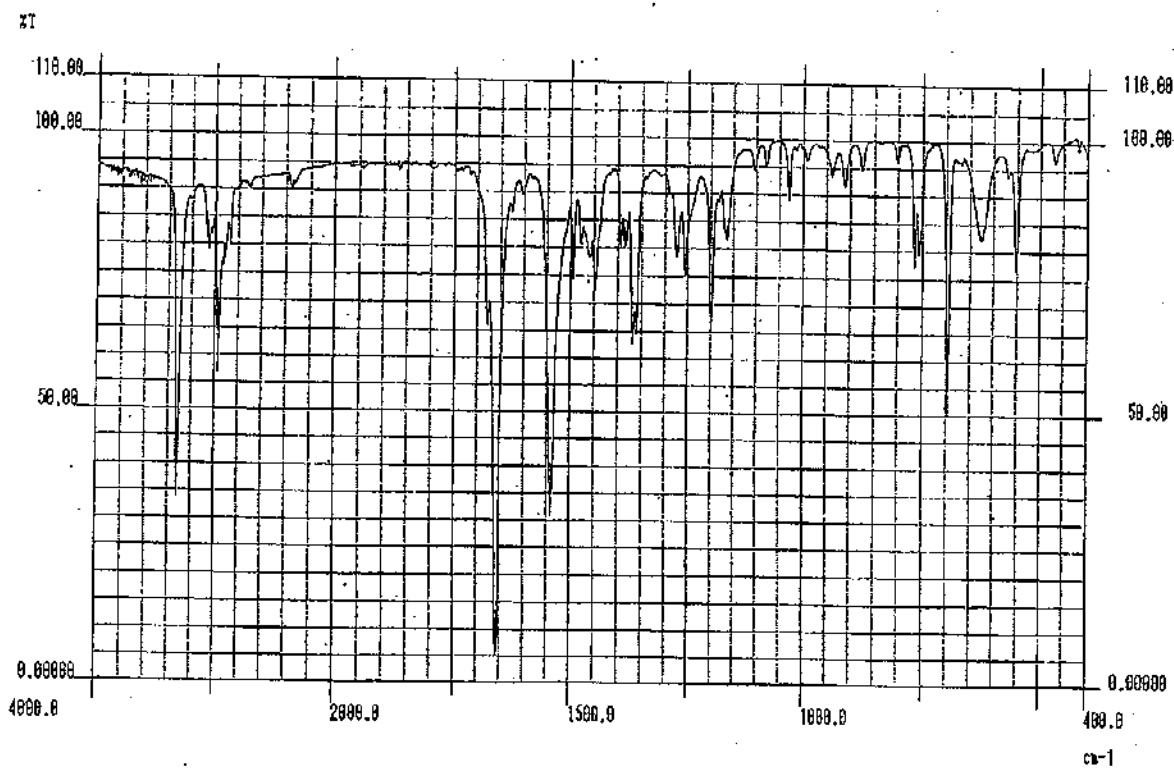


図-4 赤外吸収スペクトル

赤外吸収スペクトルの代表的な特性吸収帯の帰属

| 波数 (cm ⁻¹) | 帰属 |
|------------------------|----------|
| 3 3 1 9 | N-H 伸縮振動 |
| 2 9 6 8 | C-H 伸縮振動 |
| 1 6 5 6 | C=O 伸縮振動 |
| 1 5 4 1 | ベンゼン骨格振動 |

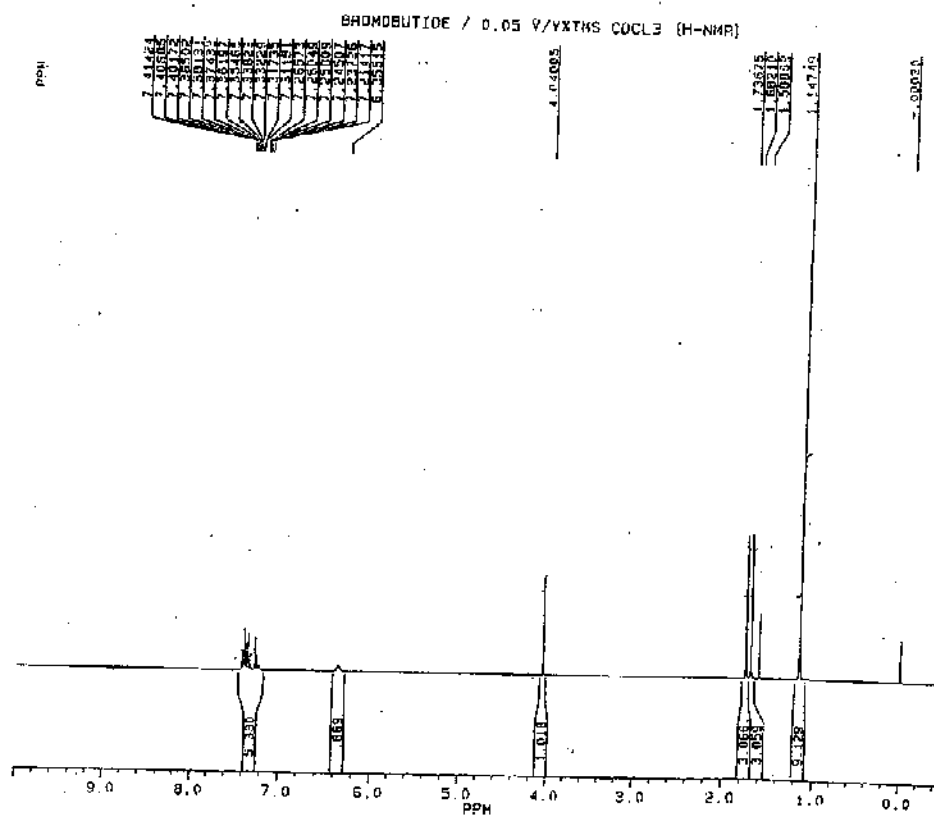


図-5 ¹H-NMRスペクトル

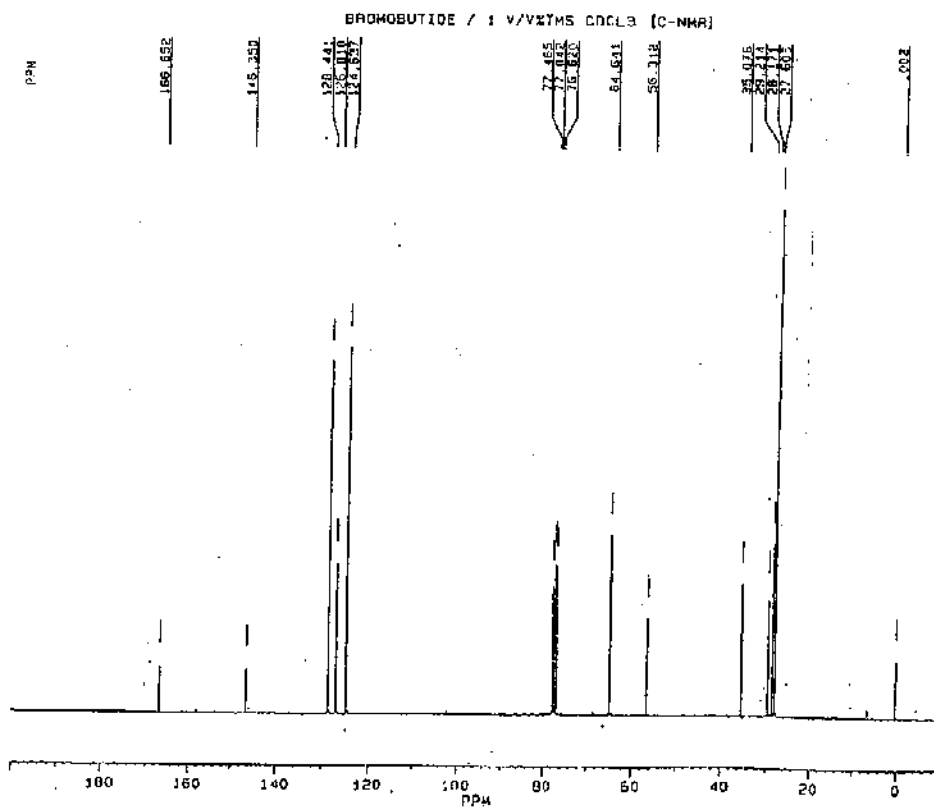
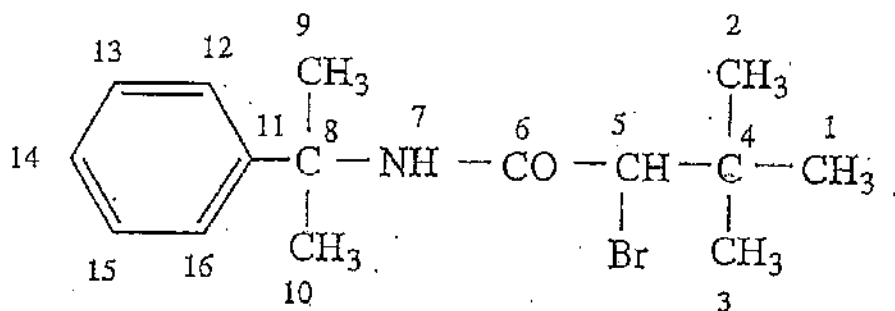


図-6 ¹³C-NMRスペクトル



ブロモアセチドの構造式及び番号

¹H-NMRスペクトルの帰属

| 化学シフト(ppm) | プロトン個数 | 多重度 | 帰属 |
|------------|--------|-----|--------------------|
| 1.15 | 9 | 1重線 | H-1、2、3 |
| 1.68 | 3 | 1重線 | (H-9又はH-10) |
| 1.74 | 3 | 1重線 | (H-10又はH-9) |
| 4.04 | 1 | 1重線 | H-5 |
| 6.36 | 1 | 1重線 | H-7 |
| 7.21~7.41 | 5 | 多重線 | (H-12、13、14、15、16) |

¹³C-NMRスペクトルの帰属

| 化学シフト (ppm) | 帰属 | 化学シフト (ppm) | 帰属 |
|-------------|-------------|-------------|--------------------|
| 27.6 | C-1、2、3 | 124.6 | (C-12、16又はC-13、15) |
| 28.2 | (C-9又はC-10) | 126.8 | C-14 |
| 29.2 | (C-10又はC-9) | 128.4 | (C-13、15又はC-12、16) |
| 35.1 | C-4 | | |
| 56.3 | C-8 | 146.4 | C-11 |
| 64.6 | C-5 | 166.7 | C-6 |

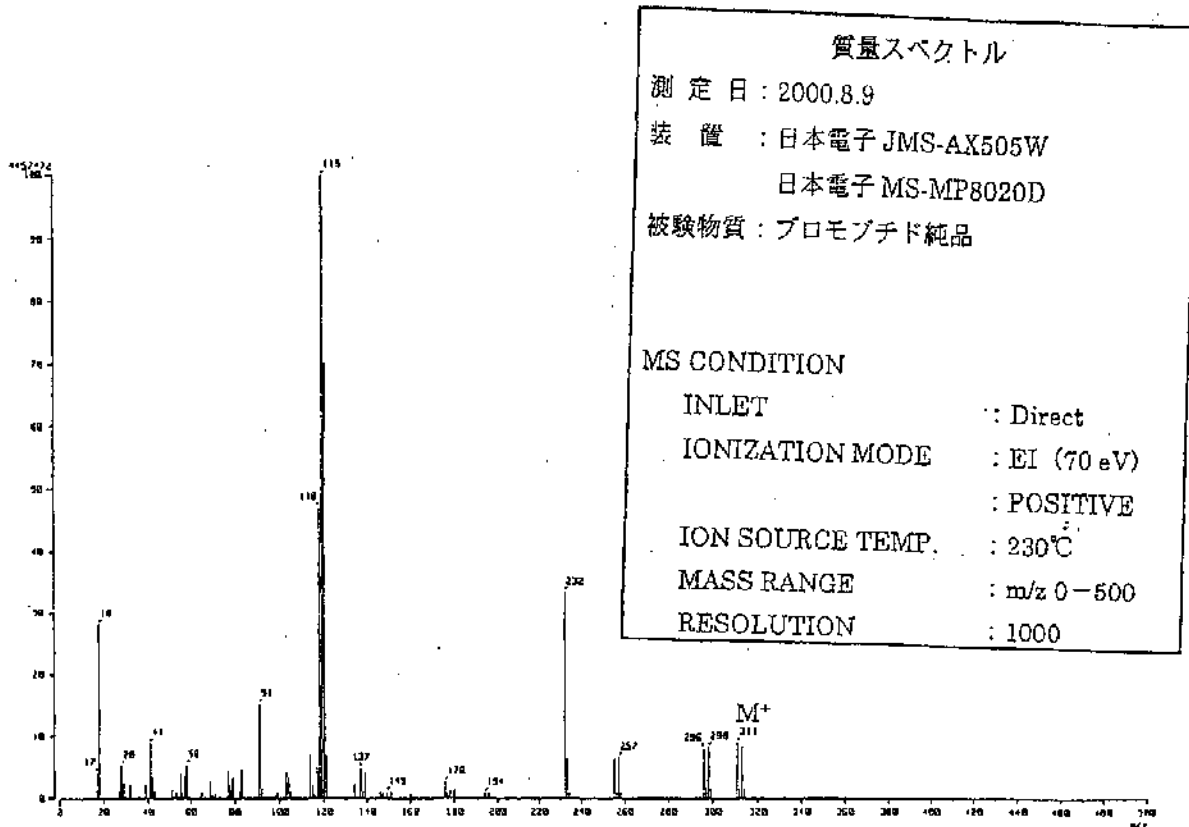


図-7 質量スペクトル

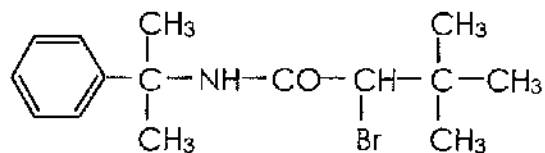
質量スペクトルの主なフラグメントイオンの帰属

| 質量数 (m/z) | 相対強度 (%) | 帰属 |
|-----------|----------|----|
| 311 | 9 | |
| 296 | 8 | |
| 232 | 34 | |
| 119 | 100 | |

3. 成分組成

| 成分 | 名称 | | 分子式 | 分子量 | 含有量 (%) | |
|-----------|--------|-----------|--------------------------------------|--------|---------|---------------|
| | 一般名 | 化学名および構造式 | | | 規格値 | 通常値 またはレンジ |
| 有効成分 | プロモブチド | 別紙 | C ₁₅ H ₂₂ BrNO | 312.25 | | |
| 原体 混在物 | | | | | | |

プロモブチド : 2-ブロモ-3,3-ジメチル-N-(α , α -ジメチルベンジル)ブチアミド



4. 製剤の組成

(1) ドニチS1キロ粒剤 (イマゾスルフロン・フェントラザミド・プロモブチド粒剤)

| | |
|------------|-------|
| イマゾスルフロン | 0.9% |
| フェントラザミド | 3.0% |
| プロモブチド | 9.0% |
| 鉍物質、界面活性剤等 | 87.1% |

(2) 草闘力ふるあぶる (プロモブチド・ベンゾフェナップ・ペントキサゾン水和剤)

| | |
|-------------|-------|
| プロモブチド | 14.2% |
| ベンゾフェナップ | 15.9% |
| ペントキサゾン | 5.3% |
| 界面活性剤、有機溶剤等 | 64.6% |

(3) トップガンジャンボ (ピリミノバックメチル・プロモブチド・ベンスルフロンメチル・ペントキサゾン剤)

| | |
|------------|-------|
| ピリミノバックメチル | 1.8% |
| プロモブチド | 36.0% |
| ベンスルフロンメチル | 3.0% |
| ペントキサゾン | 8.0% |
| 鉍物質微粉等 | 51.2% |

Ⅲ. 生物活性

1. 作用機構

プロモブチドの雑草に対する作用機構については、現在までに得られた知見によると、プロモブチドは雑草の発芽は阻害しないが、発芽した雑草の根部および幼芽部より吸収され、雑草の根部あるいは茎葉部の伸長を阻害する。プロモブチドは、植物の呼吸や光合成に及ぼす作用は小さいが、ソラマメ根端を使用した実験で細胞分裂を強く阻害することからその主な作用は、植物の細胞分裂を阻害することにより雑草の生育を抑え、その結果、雑草を枯死させるものと思われる。

2. 活性範囲

プロモブチドは、主に前記のような作用機構により、雑草の生育を強く阻害する。この生育抑制阻害は、ヒエ、コナギ、キカシグサ、ウリカワ、ホタルイ、マツパイ、ミズガヤツリなどの水田雑草に有効であり、一年生雑草だけでなく、多年生雑草にも有効である。なかでも、特にホタルイなどのカヤツリグサ科雑草に効果が高い。しかし、ミゾハコベ、アゼナなどの雑草には活性が弱い。

プロモブチドの処理時期は、雑草が小さい方が活性は高いが、たとえば4葉期に生育したホタルイにも有効であり処理適期巾が広い。

3. 作用特性と防除上の利点

プロモブチドは、雑草の根部および茎葉部から吸収され、植物体中を主に上方に向けて容易に移行して作用点に達し、多種類の雑草に除草効果を示す。一方、土壌中の移行性は小程度であり、僅かずつであるが下方へ移行する。

これらの特徴あるプロモブチドの作用特性は、本剤を有効に使用するための重要な要因であり、以下にその特性を生かした防除上の利点を示す。

(1) 広い殺草スペクトル

プロモブチドは、タイヌビエ、コナギ、キカシグサ、ウリカワ、タマガヤツリ、マツパイ、ホタルイ、ミズガヤツリ等に除草効果を有し、一年生雑草のみでなく、多年生雑草にも有効である。

(2) ホタルイに特効的

プロモブチドは、特にカヤツリグサ科雑草に効果が高く、なかでも重要雑草であるホタルイには特効的によく効く。

(3) 発生深度の深い雑草に有効

多年生雑草は発生深度が深いものが多いが、プロモブチドはその適度の土壌移行性により土中に分布し、幼芽部、根部より吸収されて安定した除草効果を示す。

(4) 土壌残効性

プロモブチドは通常の圃場条件では残効性は比較的長く、そのため安定した除草効果を示す。

(5) 薬害

プロモブチドを多量に施用した時に、移植水稻に生ずる症状は軽微な生育抑制(新葉、分けつの抑制)である。しかし通常の施用量、有効成分換算 180~240g/10aでは、様々の圃場条件、気象条件下でも、薬害として認識される程度の症状は殆ど認められない。また認められたとしても、通常状態への回復は早く、プロモブチドはイネに対し安全な除草剤と判断される。

二次薬害の可能性については、プロモブチドを施用したイネを堆肥あるいは敷きワラとしてトマトおよびキュウリで検討したが、何らの影響も認められなかった。

IV. 適用及び使用上の注意

1. 適用病害虫の範囲及び使用方法

(1)ドニチS1キロ粒剤

(イマゾスルフロン 0.9%・フェントラザミド 3.0%・プロモプチド 9.0%粒剤)

| 作物名 | 適用雑草名 | 使用時期 | 適用土壌 | 使用量 | 本剤の使用回数 | 使用方法 | 適用地帯 |
|------|---|-----------------------------------|--------|----------|---------|----------|----------------|
| 移植水稻 | 水田一年生雑草及び マツバイ ホタルイ ウリカワ ミズガヤツリ (北海道を除く) ヘラオモダカ (北海道、東北) ヒルムシロ セリ シズイ (東北) クログワイ (東北、関東・東山・東海) アオミドロ・藻類による表層はく離 | 移植直後～ ルイの2.5葉期 ただし、移植後30日まで | 砂壤土～埴土 | 1kg /10a | 1回 | 湛水 散布 | 全域の普通期及び早期栽培地帯 |
| 直播水稻 | 水田一年生雑草及び マツバイ ホタルイ ウリカワ ミズガヤツリ セリ | 稲1葉期～ ルイの2.5葉期 ただし、収穫90日前まで | 壤土～埴土 | | | | 全域 |

| | | |
|---------------------|---------------------|-------------------|
| イマゾスルフロンを含む農薬の総使用回数 | フェントラザミドを含む農薬の総使用回数 | プロモプチドを含む農薬の総使用回数 |
| 2回以内 | 1回 | 2回以内 |

(2)草闘力ふるあぶる

(プロモブチド 14.2%・ベンゾフェナップ 15.9%・ペントキサゾン 5.3%水和剤)

| 作物名 | 適用雑草名 | 使用時期 | 適用土壌 | 使用量 | 本剤の使用回数 | 使用方法 | 適用地帯 |
|------|--|--|------------|-----------|---------|----------------|---|
| 移植水稻 | 水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ウリカワ ミズガヤツリ (北海道を除く) ヘラオモダカ (東北、北陸) | 移植直後 ～移植後 10日 (D.I 1.5 葉期まで) | 砂壤土～ 埴土 | 500mL/10a | 1回 | 原液 湛水 散布 | 全域 (近畿・中国・四国 を除く)の普通期 及び早期栽培地帯 |
| | | | 埴土～ 埴土 | | | | 近畿・中国・四国の 普通期及び 早期栽培地帯 |

| プロモブチドを含む 農薬の総使用回数 | ベンゾフェナップを含む 農薬の総使用回数 | ペントキサゾンを含む 農薬の総使用回数 |
|-----------------------|-------------------------|------------------------|
| 2回以内 | 2回以内 | 2回以内 |

(3)ノックワン粒剤 (ピラゾキシフェン 7.0%・プロモブチド 5.0%粒剤)

| 作物名 | 適用雑草名 | 使用時期 | 適用土壌 | 使用量 | 本剤の使用回数 | 使用方法 | 適用地帯 |
|------|--|---|--|---------|---------|----------|------------------------|
| 移植水稻 | 水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ウリカワ ヘラオモダカ ミズガヤツリ ヒルムシロ | 移植後3日～8日 (D.I 1.5葉期 まで、但し、東北、 北陸以北では1 葉期まで) | 砂壤土～埴土 (減水深2cm/ 日以下、但し、 砂壤土では 1.5cm/日以下) | 3kg/10a | 1回 | 湛水 散布 | 全域の普通期 及び早期栽培 地帯 |

| ピラゾキシフェンを含む 農薬の総使用回数 | プロモブチドを含む 農薬の総使用回数 |
|-------------------------|-----------------------|
| 2回以内 | 2回以内 |

(4) ナイスショットジャンボ

(カフェンストロール 4.2%・ピラゾレート 18.0%・プロモプチド 18.0%粒剤)

| 作物名 | 適用雑草名 | 使用時期 | 適用土壌 | 使用量 | 本剤の使用回数 | 使用方法 | 適用地帯 |
|------|---|---------------------------|------------|-------------------------------|---------|--|--------------------------|
| 移植水稲 | 水田一年生雑草及び マツバイ ホタルイ ウリカワ ヘラオモダカ (北海道、東北) | 移植後 3～15日 (1/2葉期まで) | 砂壤土～ 埴土 | 小包装 (パック)10個 (500g)/10a | 1回 | 水田に 小包装 (パック) のまま 投げ入 れる。 | 北海道 |
| | | 移植後 3～12日 (1/2葉期まで) | | | | | 東北 北陸 |
| | | 移植後 3～10日 (1/2葉期まで) | | | | | 関東以西の 普通期及び 早期栽培地帯 |

| カフェンストロールを含む 農薬の総使用回数 | ピラゾレートを含む 農薬の総使用回数 | プロモプチドを含む 農薬の総使用回数 |
|--------------------------|-----------------------|-----------------------|
| 1回 | 2回以内 | 2回以内 |

(5) ワンベストフロアブル

(テニルクロール 2.0%・ピラゾキシフェン 15.0%・プロモプチド 10.0%水和剤)

| 作物名 | 適用雑草名 | 使用時期 | 適用土壌 | 使用量 | 本剤の使用回数 | 使用方法 | 適用地帯 |
|------|---|----------------------------------|--|--------|---------|----------------------|--|
| 移植水稲 | 水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ウリカワ ミズガヤツリ ヘラオモダカ (北海道、東北、 北陸) ヒルムシロ | 移植直後～ 移植後10日 (1/2葉期まで) | 砂壤土～埴土 | 1g/10a | 1回 | 原液湛水 散布又は 水口施用 | 北海道 |
| | | 移植直後～ 移植後 13日 (1/2葉期まで) | (減水深2cm/日以下 但し、関東・東山・ 東海の砂壤土は 減水深1cm/日以下) | | | | 全域(北海道、 九州を除く) の普通期栽培 地帯及び関東・ 東山・東海の 早期栽培地帯 |
| | | | 埴土～埴土 (減水深1.5cm/日以下) | | | | 九州の普通期 栽培地帯及び 近畿・中国・ 四国、九州の 早期栽培地帯 |

| 作物名 | 適用雑草名 | 使用時期 | 適用土壌 | 使用量 | 本剤の使用回数 | 使用方法 | 適用地帯 | |
|--------------|---|--|--|------------------------|---------|--|--------------------------------|------------------|
| 移植 水 稲 | 水田一年生雑草 及び マンパイ ホタルイ ミズガヤツリ (東北、北陸 へラオモダカ (北海道、東北) | 移植直後～ 移植後5日 (ビエ1葉期まで (移植後に使用する 除草剤との体系で 使用) | 砂壤土～埴土 (減水深 2cm/日以下、但し、北海道の砂壤土は減水深 1.5cm/日以下) | 0.5L/10a (少量散布) | 1回 | 原液 湛水散布、 水口施用 又は無人 ヘリコプ ターによ る滴下 | 北海道、東北、北陸、関東・東山・東海の普通期及び早期栽培地帯 | |
| | | | 砂壤土～埴土 (減水深 1.5cm/日以下、但し、砂壤土は 1cm/日以下) | | | | 近畿・中国・四国の普通期及び早期栽培地帯 | |
| | | | 砂壤土～埴土 (減水深 1cm/日以下) | | | | 九州の普通期及び早期栽培地帯 | |
| | 水田一年生雑草 及び マンパイ ホタルイ | 移植直後～ 移植後5日 (ビエ発生前まで (移植後に使用する 除草剤との体系で 使用) | 埴土～埴土 (減水深 2cm/日以下、但し、埴土は 1.5cm/日以下) | 0.3～ 0.5L (少量散布) | | 原液 湛水散布 | 北海道 | |
| | | | 砂壤土～埴土 (減水深 1.5cm/日以下) | | | | 東北 | |
| | | 移植直後～ 移植後5日 (ビエ1葉期まで、 但し、関東・東山・東海の早期栽培地帯及び近畿・中国・四国の砂壤土ではビエの発生始期まで (移植後に使用する 除草剤との体系で 使用) | 砂壤土～埴土 (減水深 2cm/日以下) | | | | 北陸、関東・東山・東海の普通期栽培地帯 | |
| | | | 砂壤土～埴土 (減水深 1cm/日以下) | | | | | 関東・東山・東海の早期栽培地帯 |
| | | | 砂壤土～埴土 (減水深 1.5cm/日以下) | | | | | 近畿・中国・四国の普通期栽培地帯 |
| | | | 埴土～埴土 (減水深 1.5cm/日以下) | | | | | 近畿・中国・四国の早期栽培地帯 |
| | | | | | | | | |

| テニルクロールを含む 農薬の総使用回数 | ピラゾキシフェンを含む 農薬の総使用回数 | プロモブチドを含む 農薬の総使用回数 |
|------------------------|-------------------------|-----------------------|
| 2回以内 | 2回以内 | 2回以内 |

(6) トップガンLジャンボ

(ピリミノバックメチル 1.8%・プロモブチド 36.0%・
ベンスルフロンメチル 2.0%・ベントキサゾン 8.0%剤)

| 作物名 | 適用雑草名 | 使用時期 | 適用土壌 | 使用量 | 本剤の使用回数 | 使用方法 | 適用地帯 |
|------|--|--|----------------|---------------------------------------|---------|---|---|
| 移植水稲 | 水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ウリカワ ミズガヤツリ ヒルムシロ(近畿・ 中国・四国を除く) セリ アオミドロ・藻類 による表層はく離 (近畿・中国・四国、 九州) | 移植後3日～ ノビエ 2.5葉期 但し、移植後 30日まで | 砂壤土 ～ 埴土 | 小包装 (パック) 10個 (250g) /10a | 1回 | 水田に 小包装 (パック) のまま 投げ 入れる | 全域 (北海道、 東北を除く) の普通期及び 早期栽培 地帯 |
| 直播水稲 | 水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ウリカワ ミズガヤツリ ヒルムシロ セリ | 稲1葉期～ ノビエ 2.5葉期 但し、収穫90日前 まで | 壤土 ～ 埴土 | | | | 全域 (北海道、 東北を除く) |

| ピリノバックメチルを含む 農薬の総使用回数 | プロモブチドを含む 農薬の総使用回数 | ベンスルフロンメチルを含む 農薬の総使用回数 | ベントキサゾンを含む 農薬の総使用回数 |
|--------------------------|-----------------------|---------------------------|------------------------|
| 2回以内 | 2回以内 | 2回以内 | 2回以内 |

(7) トップガンフロアブル

(ピリミノバックメチル 0.83%・プロモプチド 17.0%・

ペンシルフロンメチル 1.3%・ペントキサゾン 2.8%水和剤)

| 作物名 | 適用雑草名 | 使用時期 | 適用土壌 | 使用量 | 本剤の使用回数 | 使用方法 | 適用地帯 |
|----------|---|--------------------------------------|----------------|---------------|---------|----------------|-----------|
| 移植 水稲 | 水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ウリカワ ミズガヤツリ(東北) | 移植後5日～ ノビエ3葉期 但し、移植後30日まで | 砂壌土 ～ 埴土 | 500ml /10a | 1回 | 原液 湛水 散布 | 北海道 |
| | ヘラオモダカ ヒルムシロ セリ クログワイ(東北) オモダカ(東北) シズイ(東北) アオミドロ・藻類 による表層はく離 | 移植直後～ ノビエ3葉期 但し、移植後30日まで | | | | | 東北 |
| 直播 水稲 | 水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ミズガヤツリ | 稲1.5葉期～ ノビエ3葉期 但し、収穫90日前 まで | 埴土～ 埴土 | | | | 北海道 東北 |

| | | | |
|---------------------------|-----------------------|---------------------------|------------------------|
| ピリミノバックメチルを含む 農薬の総使用回数 | プロモプチドを含む 農薬の総使用回数 | ペンシルフロンメチルを含む 農薬の総使用回数 | ペントキサゾンを含む 農薬の総使用回数 |
| 2回以内 | 2回以内 | 2回以内 | 2回以内 |

2. 使用上の注意事項（主な薬剤のみ）

[ドニチ S1 キロ粒剤]

- (1) 本剤は雑草の発生前から生育初期に有効なので、ノビエの 2.5 葉期までに、時期を失ないように散布すること。なお、多年生雑草は生育段階によって効果にふれが出るので、必ず適期に散布するようにすること。
ホタルイは 2 葉期まで、ウリカワは 2 葉期まで（但し北海道、東北、北陸、関東・東山・東海は発生始期まで）、ミズガヤツリは 2 葉期まで、ヘラオモダカは 2 葉期まで（但し東北は発生始期まで）、シズイは草丈 3cm まで、クログライは発生始期まで、ヒルムシロは発生期まで、セリは再生前から再生始期まで、アオミドロ・藻類による表層はく離は発生前が本剤の散布適期である。
- (2) 移植前後の初期除草剤による土壌処理との体系で使用する場合には雑草の発生状況をよく観察し、時期を失ないように適期に散布するよう注意すること。
- (3) 直播水稲で使用する場合、イネの根が露出する条件では薬害を生じる恐れがあるので注意すること。
- (4) 散布の際は、水の出入りを止めて湛水状態（水深 3～5cm）で、まきむらが生じないように均一に散布すること。また、極端な浅水や深水での使用はさけること。
- (5) 散布後 3～4 日間はそのまま湛水を保ち、田面を露出させないようにし、散布後 7 日間は落水、かけ流しはしないこと。また、入水は静かにおこなうこと。
- (6) 浅植え、浮き苗が生じないように、代かき、均平化及び植付作業はていねいにおこなうこと。未熟有機物を使用した場合は、特にていねいにおこなうこと。
- (7) 砂質土壌の水田、漏水田、極端な浅植えの水田及び軟弱苗を移植した水田では使用しないこと。
- (8) 著しい多雨条件では除草効果が低下する場合があるので使用はさしひかえること。
- (9) 田植前に生育したミズガヤツリは、完全に防除してから使用する。
- (10) 散布田の田面水を他の作物に灌水しないこと。
- (11) 本剤はその殺草特性から、いぐさ、れんこん、せり、くわいなどの生育を阻害するおそれがあるので、これら作物の生育期に隣接田で使用する場合には十分に注意すること。
- (12) 本剤の使用に当っては、使用量、使用時期、使用方法などを誤らないように注意し、特に初めて使用する場合や異常気象の場合には、病害虫防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。

[草闘力ふるあぶる]

- (1) 使用直前に容器をよく振ること。
- (2) 本剤は雑草の発生前から生育始期に有効なので、田植え同時期からノビエの1.5葉期までに時期を失しないように散布すること。なお、多年生雑草は生育段階によって効果にふれが出るので、必ず適期に散布するように注意すること。ホタルイ、ウリカワ、ミズガヤツリ、ヘラオモダカでは発生始期までが、本剤の散布適期である。
- (3) 苗の植え付けが均一になるように、整地、代かきは丁寧に行い、ワラくずなどの浮遊物はできるだけ取り除くこと。また、未熟有機物を施用した場合は特に丁寧に行うこと。
- (4) 散布に当たっては、水の出入りを止めて湛水状態のまま本剤を水田全面にゆきわたるように散布し、少なくとも3～4日間は通常の湛水状態(水深3～5cm程度)を保ち、田面を露出させたり、水を切らしたりしないようにし、また、散布後7日間は、落水、かけ流しはしないこと。
- (5) 軟弱徒長苗を移植して極端な深水となった水田に、強風等の条件が重なり強い流れ葉が出ている状態では、葉害を生じる恐れがあるので注意すること。
- (6) 苗が水没するような深水状態では、葉鞘部に軽い褐変症状が出るおそれがあるので、水管理に注意すること。
- (7) 軟弱徒長苗を移植した水田、極端な浅植えをした水田、極端な深水となった水田及び砂質土で漏水の大きな水田(減水深2cm/日以上)では、初期生育の抑制が生じるおそれがあるので使用を避けること。
- (8) れんこん、くわい、せりなどの生育を阻害するおそれがあるので、これらの作物の生育期に隣接田で使用する場合は十分注意すること。
- (9) 本剤の使用に当たっては、使用量、使用時期、使用方法などを誤らないように注意し、特に初めて使用する場合や異常気象時は、病害虫防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。

3. 水産動植物に有毒な農薬については、その旨

[ドニチS1キロ粒剤]

- (1) 水産動植物(藻類)に影響を及ぼすので、河川、養殖池等に飛散、流入しないよう注意して使用すること。
- (2) 散布後は水管理に十分注意すること。

[草闘力ふるあぶる]

通常の使用方法ではその該当がない。

V. 残留性及び環境中予測濃度算定関係

1. 作物残留試験

(1) 分析法

試料をアセトンまたはアセトニトリルで抽出し、液-液分配およびカラムクロマトグラフィーにて精製後、ガスクロマトグラフ(FTD または ECD)を用いて定量する。

(2) 分析対象の化合物名

(RS)-2-bromo-N-(α , α -dimethylbenzyl)-3,3-dimethylbutyramide (プロモブチド)

分子式: $C_{15}H_{22}BrNO$

分子量: 312.25

N-(α , α -dimethylbenzyl)-3,3-dimethylbutyramide (deBr-プロモブチド)

分子式: $C_{15}H_{23}NO$

分子量: 233.36

換算係数: 1.34

(3) 残留試験結果

| 作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度 | 剤型 (有効成分) 希釈倍数 又は 使用量 使用方法 | 試料調製 場所 | 使用 回数 | 経過 日数 | 分析結果 (ppm) | | | | | | | | | |
|-------------------------------|---|---------------------|----------|----------|------------|--------|-------------|-----|-------|------------|--------|-------------|-------|-------|
| | | | | | 公的分析機関 | | | | | 社内分析機関 | | | | |
| | | | | | プロモブチド | | deBr-プロモブチド | | 合計* | プロモブチド | | deBr-プロモブチド | | 合計* |
| | | | | | 最高値 | 平均値 | 最高値 | 平均値 | 平均値 | 最高値 | 平均値 | 最高値 | 平均値 | 平均値 |
| | | | | | (財)残留農業研究所 | | | | | 住友化学工業株式会社 | | | | |
| 水稻 (露地) (玄米) 昭和56年度 | 粒剤(8%) 4 kg/10 a 散布 | 岩手県農 業試験場 南分場 | 0 | - | <0.005 | <0.005 | | | | <0.005 | <0.005 | <0.01 | <0.01 | <0.02 |
| | | 1 | 122 | 0.022 | 0.022 | | | | 0.020 | 0.020 | 0.09 | 0.09 | 0.14 | |
| 水稻 (露地) (稲わら) 昭和56年度 | 粒剤(8%) 4 kg/10 a 散布 | 茨城県農 業試験場 | 0 | - | <0.005 | <0.005 | | | | <0.005 | <0.005 | <0.01 | <0.01 | <0.02 |
| | | 1 | 107 | 0.014 | 0.013 | | | | 0.013 | 0.012 | 0.08 | 0.08 | 0.12 | |
| 水稻 (露地) (稲わら) 昭和56年度 | 粒剤(8%) 4 kg/10 a 散布 | 岩手県農 業試験場 南分場 | 0 | - | <0.005 | <0.005 | | | | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.03 |
| | | 1 | 122 | 0.644 | 0.638 | | | | 0.18 | 0.18 | 0.22 | 0.22 | 0.47 | |
| 水稻 (露地) (稲わら) 昭和56年度 | 粒剤(8%) 4 kg/10 a 散布 | 茨城県農 業試験場 | 0 | - | <0.005 | <0.005 | | | | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.03 |
| | | 1 | 107 | 0.294 | 0.290 | | | | 0.17 | 0.16 | 0.30 | 0.28 | 0.54 | |

*合計=プロモブチド平均値 + deBr-プロモブチド平均値 × 1.34

| 作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度 | 剤型 (有効成分量) 希釈倍数 又は 使用量 使用方法 | 試料調製 場所 | 使用 回数 | 経過 日数 | 分析結果 (ppm) | | | | | | | | | | |
|---------------------------------|---|---------------------|----------|----------|-------------|--------|-------------|-------|-------|--------------|--------|-------------|-------|-------|-------|
| | | | | | 公的分析機関 | | | | | 社内分析機関 | | | | | |
| | | | | | プロモブチド | | deBr-プロモブチド | | 合計* | プロモブチド | | deBr-プロモブチド | | 合計* | |
| | | | | | 最高値 | 平均値 | 最高値 | 平均値 | 平均値 | 最高値 | 平均値 | 最高値 | 平均値 | 平均値 | |
| | | | | | (財) 残留農業研究所 | | | | | (株) 住化分析センター | | | | | |
| 水稲 (露地) (玄米) 昭和 60 年度 | 粒剤(6%) 4 kg/10 a 散布 | 日植調研 | 0 | — | <0.005 | <0.005 | <0.01 | <0.01 | <0.02 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.03 | |
| | | | 1 | 100 | 0.010 | 0.010 | 0.13 | 0.13 | 0.18 | 0.01 | 0.01 | 0.01 | 0.01 | 0.03 | |
| | | 兵庫県 農業総合 センター | 0 | — | <0.005 | <0.005 | <0.01 | <0.01 | <0.02 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.03 | |
| | | | 1 | 86 | 0.018 | 0.017 | 0.17 | 0.17 | 0.24 | 0.02 | 0.02 | 0.15 | 0.15 | 0.22 | |
| 水稲 (露地) (稲わら) 昭和 60 年度 | | 日植調研 | 0 | — | <0.01 | <0.01 | <0.02 | <0.02 | <0.04 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.03 | |
| | | | 1 | 100 | 0.06 | 0.06 | 0.15 | 0.15 | 0.26 | 0.08 | 0.08 | 0.08 | 0.08 | 0.19 | |
| | | 兵庫県 農業総合 センター | 0 | — | <0.01 | <0.01 | 0.02 | 0.02 | 0.04 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.03 | |
| | | | 1 | 86 | 0.20 | 0.20 | 0.43 | 0.42 | 0.76 | 0.23 | 0.23 | 0.18 | 0.18 | 0.47 | |
| 水稲 (露地) (玄米) 昭和 63 年度 | 7077 ¹ (10%) 原液 2 L/10 a 散布 | 日植調研 | 0 | — | | | | | | <0.005 | <0.005 | <0.01 | <0.01 | <0.02 | |
| | | | 1 | 122 | | | | | | 0.011 | 0.010 | 0.06 | 0.06 | 0.09 | |
| | | 大阪府 農林技術 センター | 0 | — | | | | | | | <0.005 | <0.005 | <0.01 | <0.01 | <0.02 |
| | | | 1 | 114 | | | | | | | 0.010 | 0.010 | 0.10 | 0.10 | 0.14 |
| 水稲 (露地) (稲わら) 昭和 63 年度 | | 日植調研 | 0 | — | | | | | | <0.005 | <0.005 | <0.01 | <0.01 | <0.02 | |
| | | | 1 | 122 | | | | | | 0.055 | 0.053 | 0.09 | 0.08 | 0.16 | |
| | | 大阪府 農林技術 センター | 0 | — | | | | | | | <0.005 | <0.005 | <0.01 | <0.01 | <0.02 |
| | | | 1 | 114 | | | | | | | 0.082 | 0.082 | 0.27 | 0.27 | 0.44 |

*合計=プロモブチド平均値+deBr-プロモブチド平均値×1.34

| 作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度 | 剤型 (有効成分) 希釈倍数 又は 使用量 使用方法 | 試料調製 場所 | 使用 回数 | 経過 日数 | 分析結果 (ppm) | | | | | | | | | | |
|-------------------------------|---|---------------------|----------|----------|-------------|--------|-------------|--------|-------|--------------|--------|-------------|--------|--------|-------|
| | | | | | 公的分析機関 | | | | | 社内分析機関 | | | | | |
| | | | | | プロモプロト | | deBr-プロモプロト | | 合計* | プロモプロト | | deBr-プロモプロト | | 合計* | |
| | | | | | 最高値 | 平均値 | 最高値 | 平均値 | 平均値 | 最高値 | 平均値 | 最高値 | 平均値 | 平均値 | |
| | | | | | (財) 残留農業研究所 | | | | | (株) 住化分析センター | | | | | |
| 水稻 (露地) (玄米) 平成3年度 | 70777 ^b ル (10%) 原液 2L/10a 散布 | 栃木県農 業試験場 | 0 | — | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.02 | <0.005 | <0.005 | <0.004 | <0.004 | <0.02 | |
| | | | 1 | 147 | 0.005 | 0.005 | 0.015 | 0.015 | 0.03 | <0.005 | <0.005 | 0.015 | 0.015 | 0.03 | |
| | | 三重県 農業技術 センター | 0 | — | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.02 | <0.005 | <0.005 | <0.004 | <0.004 | <0.02 | |
| | | | 1 | 112 | <0.005 | <0.005 | 0.055 | 0.055 | 0.08 | <0.005 | <0.005 | 0.060 | 0.058 | 0.08 | |
| 水稻 (露地) (稲わら) 平成3年度 | | 栃木県農 業試験場 | 0 | — | <0.01 | <0.01 | <0.007 | <0.007 | <0.02 | <0.01 | <0.01 | <0.007 | <0.007 | <0.02 | |
| | | | 1 | 147 | 0.04 | 0.04 | 0.037 | 0.037 | 0.09 | 0.02 | 0.02 | 0.022 | 0.022 | 0.05 | |
| | | 三重県 農業技術 センター | 0 | — | <0.01 | <0.01 | <0.007 | <0.007 | <0.02 | <0.01 | <0.01 | <0.007 | <0.007 | <0.02 | |
| | | | 1 | 112 | 0.01 | 0.01 | 0.082 | 0.082 | 0.12 | <0.01 | <0.01 | 0.045 | 0.045 | 0.07 | |
| | | | | | — | | | | | 三共株式会社 | | | | | |
| 水稻 (露地) (玄米) 平成8年度 | ジヤンボ ^c 剤 (18%) 50g×10 袋/10a 投げ入れ | 植調研 (北海道) | 0 | — | | | | | | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.02 | |
| | | | 1 | 115 | | | | | | 0.006 | 0.006 | 0.017 | 0.015 | 0.03 | |
| | | 植調研 (牛久) | 0 | — | | | | | | | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.02 |
| | | | 1 | 115 | | | | | | | <0.005 | <0.005 | 0.034 | 0.032 | 0.05 |
| 水稻 (露地) (稲わら) 平成8年度 | | 植調研 (北海道) | 0 | — | | | | | | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.03 | |
| | | | 1 | 115 | | | | | | 0.20 | 0.18 | 0.09 | 0.09 | 0.30 | |
| | | 植調研 (牛久) | 0 | — | | | | | | | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.03 |
| | | | 1 | 115 | | | | | | | 0.05 | 0.05 | 0.06 | 0.05 | 0.12 |

*合計=プロモプロト平均値+deBr-プロモプロト平均値×1.34

| 作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度 | 剤型 (有効成分量) 希釈倍数 又は 使用量 使用方法 | 試料調製 場所 | 使用 回数 | 経過 日数 | 分析結果 (ppm) | | | | | | | | | | | |
|--------------------------------|--|---------------------------------|----------|-------------|---------------------|-------|--------------------------|-------|-----------------|---------------------|-------|--------------------------|-------|-----------------|-------|-------|
| | | | | | 公的分析機関 | | | | | 社内分析機関 | | | | | | |
| | | | | | プロモプロト [*] | | deBr-プロモプロト [*] | | 合計 [*] | プロモプロト [*] | | deBr-プロモプロト [*] | | 合計 [*] | | |
| | | | | | 最高値 | 平均値 | 最高値 | 平均値 | 平均値 | 最高値 | 平均値 | 最高値 | 平均値 | 平均値 | | |
| | | | | | (財)残留農薬研究所 | | | | | (株)化学分析コンサルタント | | | | | | |
| 水稻 (露地) (玄米) 平成 15 年度 | 粒剤(3%) 6 kg/10 a 散布 | 植調研 (牛久) | 0 | — | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.03 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.03 | | |
| | | | 2 | 59 | 0.02 | 0.02 | 0.18 | 0.18 | 0.26 | 0.03 | 0.03 | 0.15 | 0.14 | 0.22 | | |
| | | | 2 | 75 | 0.01 | 0.01 | 0.16 | 0.16 | 0.22 | 0.02 | 0.02 | 0.12 | 0.12 | 0.18 | | |
| | | | 2 | 90 | 0.01 | 0.01 | 0.17 | 0.17 | 0.24 | 0.02 | 0.02 | 0.14 | 0.14 | 0.21 | | |
| | | 植調研 (福岡) | 0 | — | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.03 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.03 | | |
| | | | 2 | 57 | 0.03 | 0.02 | 0.10 | 0.10 | 0.15 | 0.04 | 0.04 | 0.08 | 0.08 | 0.15 | | |
| | | | 2 | 72 | 0.01 | 0.01 | 0.18 | 0.18 | 0.25 | 0.02 | 0.02 | 0.12 | 0.12 | 0.18 | | |
| | | | 2 | 82 | <0.01 | <0.01 | 0.04 | 0.04 | 0.06 | <0.01 | <0.01 | 0.03 | 0.02 | 0.04 | | |
| | | 水稻 (露地) (稲わら) 平成 15 年度 | | 植調研 (牛久) | 0 | — | <0.04 | <0.04 | <0.04 | <0.04 | <0.10 | <0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.12 | |
| | | | | | 2 | 59 | 0.34 | 0.32 | 0.49 | 0.48 | 0.96 | 0.17 | 0.16 | 0.32 | 0.32 | 0.59 |
| | | | | | 2 | 75 | 0.12 | 0.12 | 0.42 | 0.42 | 0.68 | 0.18 | 0.18 | 0.39 | 0.39 | 0.70 |
| | | | | | 2 | 90 | 0.11 | 0.10 | 0.48 | 0.48 | 0.74 | 0.21 | 0.20 | 0.59 | 0.58 | 0.98 |
| 植調研 (福岡) | 0 | | | — | <0.04 | <0.04 | <0.04 | <0.04 | <0.10 | <0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.12 | | |
| | 2 | | | 57 | 0.58 | 0.57 | 0.13 | 0.12 | 0.73 | 0.48 | 0.47 | 0.14 | 0.14 | 0.66 | | |
| | 2 | | | 72 | 0.17 | 0.16 | 0.25 | 0.25 | 0.50 | 0.22 | 0.22 | 0.28 | 0.28 | 0.60 | | |
| | 2 | | | 82 | 0.05 | 0.05 | 0.05 | 0.05 | 0.12 | 0.10 | 0.10 | 0.06 | 0.06 | 0.18 | | |
| 水稻 (露地) (玄米) 平成 16 年度 | 水和剤 (10%) 原液 1.5 L/10 a 散布 | | | 植調研 (古川) | 0 | — | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.03 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.03 |
| | | | | | 2 | 75 | <0.01 | <0.01 | 0.02 | 0.02 | 0.04 | <0.01 | <0.01 | 0.02 | 0.02 | 0.04 |
| | | | | | 2 | 90 | <0.01 | <0.01 | 0.02 | 0.02 | 0.04 | <0.01 | <0.01 | 0.02 | 0.02 | 0.04 |
| | | | | | 2 | 105 | <0.01 | <0.01 | 0.01 | 0.01 | 0.03 | <0.01 | <0.01 | 0.01 | 0.01 | 0.03 |
| | | 植調研 (牛久) | 0 | — | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.03 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.03 | | |
| | | | 2 | 75 | 0.01 | 0.01 | 0.14 | 0.14 | 0.20 | 0.02 | 0.02 | 0.11 | 0.11 | 0.17 | | |
| | | | 2 | 90 | <0.01 | <0.01 | 0.07 | 0.07 | 0.10 | <0.01 | <0.01 | 0.05 | 0.05 | 0.08 | | |
| | | | 2 | 100 | <0.01 | <0.01 | 0.07 | 0.07 | 0.10 | <0.01 | <0.01 | 0.05 | 0.05 | 0.08 | | |
| | | 水稻 (露地) (稲わら) 平成 16 年度 | | 植調研 (古川) | 0 | — | <0.04 | <0.04 | <0.04 | <0.04 | <0.10 | <0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.12 | |
| | | | | | 2 | 75 | 0.17 | 0.16 | 0.09 | 0.08 | 0.27 | 0.18 | 0.18 | 0.06 | 0.06 | 0.26 |
| | | | | | 2 | 90 | 0.30 | 0.29 | 0.11 | 0.10 | 0.42 | 0.61 | 0.60 | 0.10 | 0.10 | 0.73 |
| | | | | | 2 | 105 | 0.21 | 0.20 | 0.10 | 0.10 | 0.33 | 0.22 | 0.22 | 0.09 | 0.09 | 0.34 |
| 植調研 (牛久) | 0 | | | — | <0.04 | <0.04 | <0.04 | <0.04 | <0.10 | <0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.12 | | |
| | 2 | | | 75 | 0.43 | 0.42 | 0.30 | 0.29 | 0.81 | 0.55 | 0.54 | 0.30 | 0.29 | 0.93 | | |
| | 2 | | | 90 | 0.08 | 0.08 | 0.17 | 0.17 | 0.31 | 0.14 | 0.14 | 0.12 | 0.12 | 0.30 | | |
| | 2 | | | 100 | 0.08 | 0.08 | 0.15 | 0.14 | 0.27 | 0.12 | 0.12 | 0.15 | 0.14 | 0.31 | | |

*合計=プロモプロト平均値+deBr-プロモプロト平均値×1.34

2. 乳汁試験

1) 試験の概要

① 被験物質

プロモブチド :

deBr-プロモブチド :

② 供試動物

1日の平均搾乳量が10.0 kg以上のホルスタイン種泌乳牛2頭を用いて試験を実施した。投与開始時の体重は460~548 kgであった。

③ 投与量

投与直前および投与後1週間おきに測定した乳牛体重を基に、体重1 kgあたりプロモブチド5 µg/日およびdeBr-プロモブチド10 µg/日となるように同時投与した。実際の1頭あたりの投与量は、プロモブチドは2.30~2.80 mg/日、deBr-プロモブチドは4.60~5.60 mg/日であった。

④ 投与方法

プロモブチドおよびdeBr-プロモブチドは小麦粉で賦形させてカプセルに入れ、1日1回、午前10時から11時の間のほぼ定時に強制経口投与した。投与は連続28日間行った。

⑤ 試料の採取

搾乳は投与開始1日前、投与開始1、7、14および28日後、最終投与1および3日後の朝夕2回実施した。朝搾乳した試料は、低温下で夕方まで保存し、夕方の搾乳分との乳量比に応じて混合した後、約50 mLを-20℃で分析開始まで冷凍保存した。

⑥ 分析法の原理と操作概要

試料に無水エタノールおよび酢酸エチルを加えて振とう抽出後、遠心分離により、有機層を分離する。有機層に5%食塩水を加えて分配後、有機層を分取・脱水・減圧濃縮する。濃縮残渣を*n*-ヘキサンで溶解後、*n*-ヘキサン飽和アセトニトリルを加えて分配し、アセトニトリル層を分取・減圧濃縮する。濃縮残渣を20%酢酸エチル含有*n*-ヘキサンに溶解し、フロリジルカラムにて精製する。溶出液は送風乾固後、アセトンで溶解してガスクロマトグラフ(FTD)を用いて定量する。

2) 分析対象の化合物

① プロモブチド

化学名：(RS)-2-ブロモ-N-(α, α-ジメチルベンジル)-3,3-ジメチルブチアミド

(RS)-2-bromo-N-(α, α-dimethylbenzyl)-3,3-dimethylbutyramide

分子式：C₁₅H₂₂BrNO

分子量：312.25

② deBr-プロモブチド

化学名：N-(α, α-ジメチルベンジル)-3,3-ジメチルブチアミド

N-(α , α -dimethylbenzyl)-3,3-dimethylbutyramide

分子式：C₁₅H₂₃NO

分子量：233.36

親化合物への換算係数：1.34

3) 乳汁試験結果

① 観察

試験期間中、臨床症状の異常はみられず、供試牛の体重、飼料摂取量、泌乳量および乳質において、被験物質投与の影響は認められなかった。

② 分析

対照試料 10 g にプロモブチドおよび deBr-プロモブチドを 2 μ g 添加して実施した回収試験の結果、プロモブチドで 90.4%、deBr-プロモブチドで 82.3% の回収率を得た。

下表に示すように、乳汁中の被験物質はいずれの被験物質とも検出限界 (0.01 ppm) 未満であった。

| 試験機関 | 昭和 61 年度 | | | | |
|-------------------|--|-----------------|-------|-----------------|--------|
| | 動物試験機関：財団法人 畜産生物科学安全研究所 分析試験機関：財団法人 畜産生物科学安全研究所 | | | | |
| 結果 | 経過日数 | プロモブチド | | deBr-プロモブチド* | |
| 投与量** (mg/頭・日) | | 個体 1. 2.59~2.80 | | 個体 1. 5.18~5.60 | |
| | | 個体 2. 2.30~2.44 | | 個体 2. 4.60~4.88 | |
| 分析結果 (ppm) | 開始前 | <0.01 | <0.01 | <0.014 | <0.014 |
| | 投与開始 1 日後 | <0.01 | <0.01 | <0.014 | <0.014 |
| | 投与開始 7 日後 | <0.01 | <0.01 | <0.014 | <0.014 |
| | 投与開始 14 日後 | <0.01 | <0.01 | <0.014 | <0.014 |
| | 投与開始 28 日後 | <0.01 | <0.01 | <0.014 | <0.014 |
| | 投与終了 1 日後 | <0.01 | <0.01 | <0.014 | <0.014 |
| | 投与終了 3 日後 | <0.01 | <0.01 | <0.014 | <0.014 |

* : 代謝物 deBr-プロモブチドの測定値は、親化合物プロモブチドに換算した数値である。

deBr-プロモブチドのプロモブチド換算値 = 実測値 \times 換算係数 (1.34)

(プロモブチドの分子量 312.25 / deBr-プロモブチドの分子量 233.36 = 1.34)

** : 投与量は 1 週間おきに測定された乳牛体重 1 kg あたりの投与量プロモブチド 5 μ g/日および deBr-プロモブチド 10 μ g/日から算出された。

3. 土壌残留試験

(1) 分析法

圃場試験： 抽出、精製後ガスクロマトグラフ法 (ECD) で定量する。

容器内試験： 抽出、精製後放射能を液体シンチレーションスペクトロメータで測定する。

(2) 分析対象の化合物名

(*RS*)-2-bromo-*N*-(α , α -dimethylbenzyl)-3,3-dimethylbutyramide (プロモブチド)

分子式： $C_{15}H_{22}BrNO$

分子量：312.25

N-(α , α -dimethylbenzyl)-3,3-dimethylbutyramide (deBr-プロモブチド)

分子式： $C_{15}H_{23}NO$

分子量：233.36

換算係数：1.34

(3) 残留試験結果

(i) 水田状態の圃場試験

①親化合物(プロモブチド)

半減期：茨城県農業試験場……………3日

岩手県農業試験場……………6日

②親化合物(プロモブチド)+代謝物(deBr-プロモブチド)

半減期：茨城県農業試験場……………3日

岩手県農業試験場……………6日

分析機関：住友化学工業株式会社

| 試料調製 および 採取場所 | 供試薬剤 の濃度・ 量・回数 | 薬剤施用 年月日 | 使用 回数 | 経過 日数 | 分析値 (ppm) | | | | 合計** |
|--------------------------|-----------------------------|---------------|----------|----------|-----------|------|-------------|------|------|
| | | | | | プロモプロト | | deBr-プロモプロト | | |
| | | | | | 最高値 | 平均値 | 最高値 | 平均値 | |
| 茨城県 農業試験場 (火山灰壌土*) | 粒剤(8%) 4 kg/10 a 1回散布 | 昭和56年 6月2日 | — | — | <0.01 | | <0.01 | | |
| | | | 1 | 0 | 8.33 | 8.19 | 0.06 | 0.06 | 8.27 |
| | | | 1 | 3 | 3.96 | 3.89 | 0.08 | 0.08 | 4.00 |
| | | | 1 | 7 | 3.51 | 3.27 | 0.07 | 0.07 | 3.36 |
| | | | 1 | 14 | 1.38 | 1.37 | 0.19 | 0.18 | 1.61 |
| | | | 1 | 30 | 1.35 | 1.28 | 0.27 | 0.24 | 1.60 |
| | | | 1 | 60 | 0.26 | 0.25 | 0.33 | 0.31 | 0.67 |
| | | | 1 | 90 | 0.12 | 0.11 | 0.24 | 0.23 | 0.42 |
| | | | 1 | 107 | 0.12 | 0.11 | 0.39 | 0.36 | 0.59 |
| 1 | 120 | 0.17 | 0.16 | 0.17 | 0.16 | 0.37 | | | |
| 岩手県 農業試験場 (沖積埴壌土*) | 粒剤(8%) 4 kg/10 a 1回散布 | 昭和56年 6月2日 | — | — | <0.01 | | <0.01 | | |
| | | | 1 | 0 | 0.33 | 0.29 | 0.04 | 0.04 | 0.34 |
| | | | 1 | 3 | 4.59 | 4.45 | 0.35 | 0.33 | 4.89 |
| | | | 1 | 8 | 1.44 | 1.40 | 0.19 | 0.18 | 1.64 |
| | | | 1 | 15 | 0.93 | 0.90 | 0.22 | 0.20 | 1.17 |
| | | | 1 | 30 | 0.74 | 0.72 | 0.30 | 0.29 | 1.11 |
| | | | 1 | 60 | 0.21 | 0.19 | 0.20 | 0.19 | 0.44 |
| | | | 1 | 94 | 0.15 | 0.14 | 0.15 | 0.15 | 0.34 |
| | | | 1 | 156 | 0.24 | 0.23 | 0.07 | 0.06 | 0.31 |

*試料明細書に基づき記載 **合計=プロモプロト平均値+deBr-プロモプロト平均値×1.34

(ii) 水田状態の容器内試験

①親化合物(プロモプチド)

半減期：茨城県農業試験場……………約 54 日

岩手県農業試験場……………約 25 日

滋賀県農業試験場……………約 34 日

②親化合物(プロモプチド)+代謝物(deBr-プロモプチド)

半減期：茨城県農業試験場……………約 82 日

岩手県農業試験場……………約 92 日

滋賀県農業試験場……………約 106 日

分析機関：住友化学工業株式会社

| 試料調製 および 採取場所 | 供試薬剤 の濃度・ 量・回数 | 薬剤施用 年月日 | 使用 回数 | 経過 日数 | 分析値 (ppm) | | | | 合計** |
|-------------------------------|----------------------|---------------|----------|----------|-----------|------|-------------|------|-------|
| | | | | | プロモプチド | | deBr-プロモプチド | | |
| | | | | | 最高値 | 平均値 | 最高値 | 平均値 | |
| 茨城県 農業試験場 (火山灰 砂壤土*) | 純品 3.0 ppm 25℃ | 昭和56年 9月1日 | 1 | 0 | 2.97 | 2.95 | <0.001 | | <2.95 |
| | | | 1 | 7 | 2.36 | 2.30 | 0.34 | 0.30 | 2.70 |
| | | | 1 | 30 | 1.80 | 1.78 | 1.15 | 1.02 | 3.15 |
| | | | 1 | 90 | 1.15 | 1.06 | 1.40 | 1.21 | 2.68 |
| | | | 1 | 150 | 0.46 | 0.46 | 0.33 | 0.25 | 0.80 |
| | | | 1 | 210 | 0.03 | 0.02 | 0.19 | 0.12 | 0.18 |
| 岩手県 農業試験場 (沖積軽埴土*) | 純品 3.0 ppm 25℃ | 昭和56年 9月1日 | 1 | 0 | 2.90 | 2.88 | <0.001 | | <2.88 |
| | | | 1 | 7 | 2.45 | 2.40 | 0.13 | 0.10 | 2.53 |
| | | | 1 | 30 | 1.40 | 1.30 | 0.53 | 0.46 | 1.92 |
| | | | 1 | 90 | 0.74 | 0.63 | 0.57 | 0.54 | 1.35 |
| | | | 1 | 150 | 0.11 | 0.07 | 0.45 | 0.38 | 0.58 |
| | | | 1 | 210 | 0.05 | 0.03 | 0.35 | 0.27 | 0.39 |
| 滋賀県 農業試験場 (沖積軽埴土*) | 純品 3.0 ppm 25℃ | 昭和56年 9月1日 | 1 | 0 | 2.93 | 2.88 | <0.001 | | <2.88 |
| | | | 1 | 7 | 2.76 | 2.66 | 0.21 | 0.18 | 2.90 |
| | | | 1 | 30 | 1.58 | 1.53 | 0.99 | 0.90 | 2.74 |
| | | | 1 | 90 | 0.82 | 0.68 | 1.56 | 1.43 | 2.60 |
| | | | 1 | 150 | 0.14 | 0.14 | 1.10 | 0.96 | 1.43 |
| | | | 1 | 210 | 0.07 | 0.04 | 0.16 | 0.12 | 0.20 |

* 住友化学工業株式会社の土壌分析結果に基づく

**合計＝プロモプチド平均値＋deBr-プロモプチド平均値×1.34

4. 環境中予測濃度算定関係

水質汚濁性試験(水中残留)

(1) 分析法の原理と操作概要

ジクロロメタンで抽出し、フロリジルカラムクロマトグラフィー精製後、ガスクロマトグラフ法 (FTD) で定量する。

(2) 分析対象の化合物名

① 化学名 (RS)-2-ブチル-N-(α,α-ジメチルベンジル)-3,3-ジメチルブチアミド [プロモブチド]

[(RS)-2-bromo-N-(α, α-dimethylbenzyl)-3,3-dimethylbutyramide]

分子式: C₁₅H₂₂BrNO

分子量: 312.25

② 化学名 N-(α,α-ジメチルベンジル)-3,3-ジメチルブチアミド [deBr-プロモブチド]

[N-(α, α-dimethylbenzyl)-3,3-dimethylbutyramide]

分子式: C₁₅H₂₃NO

分子量: 233.36

(3) 残留試験結果

分析機関: 住友化学工業株式会社

| 試料調製 および 採取場所 | 供試薬剤の 濃度・量 | 使用 回数 | 経過 日数 | 分析値 (mg/L) | | | | | | |
|--|------------------------|----------|----------|------------|--------|---------|-------------|-------|---------|---------|
| | | | | プロモブチド | | | deBr-プロモブチド | | | 合計値** |
| | | | | 最高値 | 回数 | 平均値 | 最高値 | 回数 | 平均値 | |
| 住友化学 加西試験場 灰色低色土 (砂質壤土) 平成3年度 | 粒剤(4%) 3.75 kg/10 a | 0 | — | <0.0001 | 2 | <0.0001 | <0.0001 | 2 | <0.0001 | <0.0003 |
| | | 1 | 0* | 0.405 | 2 | 0.404 | 0.0003 | 2 | 0.0003 | 0.404 |
| | | 1 | 1 | 0.655 | 2 | 0.642 | 0.0004 | 2 | 0.0004 | 0.643 |
| | | 1 | 3 | 0.670 | 2 | 0.657 | 0.0012 | 2 | 0.0012 | 0.659 |
| | | 1 | 7 | 0.509 | 2 | 0.503 | 0.0038 | 2 | 0.0038 | 0.508 |
| 1 | 14 | 0.286 | 2 | 0.281 | 0.0052 | 2 | 0.0051 | 0.288 | | |
| 住友化学 加西試験場 厚層 黒ボク土 (壤土) 平成3年度 | 粒剤(4%) 3.75 kg/10 a | 0 | — | <0.0001 | 2 | <0.0001 | <0.0001 | 2 | <0.0001 | <0.0003 |
| | | 1 | 0* | 0.508 | 2 | 0.489 | 0.0003 | 2 | 0.0003 | 0.489 |
| | | 1 | 1 | 0.531 | 2 | 0.528 | 0.0003 | 2 | 0.0003 | 0.528 |
| | | 1 | 3 | 0.740 | 2 | 0.712 | 0.0003 | 2 | 0.0003 | 0.712 |
| | | 1 | 7 | 0.775 | 2 | 0.771 | 0.0004 | 2 | 0.0004 | 0.772 |
| 1 | 14 | 0.444 | 2 | 0.443 | 0.0003 | 2 | 0.0003 | 0.443 | | |

*処理後時間 6 時間

**合計=プロモブチド平均値+deBr-プロモブチド平均値×1.34

VI. 有用動植物等に及ぼす影響

(1) 水産動植物に対する影響

| 資料番号 | 試験の種類 試験物質 | 供試生物 | 1群 当たりの 供試数 | 試験 方法 | 試験 水温 (℃) | LC50又はEC50値*(mg/L)* | | | | 試験機関 (報告年) | 備考 頁 |
|----------|--|--|---|----------|-------------------|--|-------|-------|-------|--------------------------|---------|
| | | | | | | 24h | 48h | 72h | 96h | | |
| 1 GLP | 魚類急性毒性試験 原体 | コイ (<i>Cyprinus carpio</i>) | 10 | 半止 水式 | 22.1 ~ 22.5 | >5.0 | >5.0 | >5.0 | >5.0 | 住化テカ/ サービズ株 (2004) | 35 |
| 2 GLP | ミジンコ類急性 遊泳阻害試験 原体 | オオミジンコ (<i>Daphnia magna</i>) | 20 | 止水 式 | 19.5 ~ 19.6 | >5.0 | >5.0 | - | - | 住化テカ/ サービズ株 (2004) | 37 |
| 3 GLP | 藻類生長阻害試験 原体 | 緑藻 (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>) | 初期 濃度 1x10 ⁴ cells/mL | 振盪 培養 | 22.4 ~ 23.1 | ErC50(0-72h) : >5.0 [EbC50(0-72h) : 2.2 [NOECr(0-72h) : 0.89 [NOECb(0-72h) : 0.89 | | | | 住化テカ/ サービズ株 (2003) | 39 |
| 4 GLP | 魚類急性毒性試験 ドコシS1和剤 (7' DE7' 14' 9.0%) | コイ (<i>Cyprinus carpio</i>) | 10 | 止水 式 | 22.2 ~ 22.6 | >1000 | >1000 | >1000 | >1000 | 住化テカ/ サービズ株 (2004) | 42 |
| 5 GLP | ミジンコ類急性 遊泳阻害試験 ドコシS1和剤 (7' DE7' 14' 9.0%) | オオミジンコ (<i>Daphnia magna</i>) | 20 | 止水 式 | 20.0 ~ 20.1 | >1000 | >1000 | - | - | 住化テカ/ サービズ株 (2004) | 44 |
| 6 GLP | 藻類生長阻害試験 ドコシS1和剤 (7' DE7' 14' 9.0%) | 緑藻 (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>) | 初期 濃度 1x10 ⁴ cells/mL | 振盪 培養 | 22.4 ~ 23.1 | ErC50(0-72h) : >0.10 [EbC50(0-72h) : 0.038] [NOECr(0-72h) : 0.010] [NOECb(0-72h) : 0.010] | | | | 住化テカ/ サービズ株 (2004) | 46 |
| 7 | 魚類急性毒性試験 草闘力ふろあぶる (7' DE7' 14' 14.2%) | コイ (<i>Cyprinus carpio</i>) | 10 | 止水 式 | 23.7 ~ 24.0 | 445 | 200 | 139 | 128 | (株)エス コ (1998) | 48 |
| 8 GLP | ミジンコ類急性 遊泳阻害試験 草闘力ふろあぶる (7' DE7' 14' 14.2%) | オオミジンコ (<i>Daphnia magna</i>) | 20 | 止水 式 | 20.0 ~ 20.1 | 8.5 | 1.3 | - | - | 住化テカ/ サービズ株 (2004) | 50 |
| 9 GLP | 藻類生長阻害試験 草闘力ふろあぶる (7' DE7' 14' 14.2%) | 緑藻 (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>) | 初期 濃度 1x10 ⁴ cells/mL | 振盪 培養 | 22.5 ~ 24.3 | ErC50(0-72h) : 0.38 [EbC50(0-72h) : 0.13] [NOECr(0-72h) : 0.010] [NOECb(0-72h) : 0.010] | | | | 住化テカ/ サービズ株 (2004) | 52 |

(参考)

| 資料 番号 | 試験の種類 試験物質 | 供試生物 | 1群 当たりの 供試数 | 試験 方法 | 試験 水温 (℃) | LC50又はEC50値*(mg/L) | | | | 試験機関 (報告年) |
|----------|----------------|------------------------------------|-------------------|----------|-----------------|--------------------|-----|-----|-----|-----------------------|
| | | | | | | 24h | 48h | 72h | 96h | |
| 1 | 魚類急性毒性試験 原体 | ヒメダカ (<i>Oryzias latipes</i>) | - | - | - | - | >10 | - | - | 住友化学 工業株 (1984) |

(1) プロモプチド原体の魚類急性毒性試験

(資料 1)

試験機関：住化テクノサービス(株)

[GLP 対応]

報告書作成年：2004 年

被験物質：プロモプチド原体

供試生物：コイ (学名 *Cyprinus carpio*)

一群各 10 尾

平均全長：4.0 cm (3.9~4.2 cm)

平均湿体重：0.70 g (0.62~0.91 g)

方 法：

暴露条件：半止水式 (48 時間毎に試験液の全量を交換)

環境条件：試験には 20 L 容総ガラス製水槽 (30 × 30 × 30 cm) を用いた。照明は室内光で、明暗周期は明 16 時間/暗 8 時間であった。暴露期間中の試験液の pH は 7.4 ~ 8.0、溶存酸素濃度は 5.4~8.4 mg/L であった。

試験液の調製方法：

被験物質の溶解助剤として *N,N*-ジメチルホルムアミド (DMF) / 硬化ヒマシ油 (HCO-40) の 3 : 1 (W : W) 混合液を使用し、調製した試験原液 2.0 mL を希釈水 (脱塩素水) 20 L を入れた容器に攪拌しながら添加した。

対照には希釈水のみが無処理対照区と被験物質の溶解に用いた溶解助剤のみの助剤対照区 (助剤濃度：100 μL/L) を設けた。

試験水温：22.1~22.5℃

結 果：

| | | |
|-----------------|-------|-------|
| 設定試験濃度 (mg/L) | 5.0 | |
| 平均実測濃度 (mg/L) | 4.9 | |
| LC50 値 (mg/L) * | 24 時間 | > 5.0 |
| | 48 時間 | > 5.0 |
| | 72 時間 | > 5.0 |
| | 96 時間 | > 5.0 |
| NOEC (mg/L) * | 96 時間 | 5.0 |

*: 結果は全て、設定濃度に基づく。

試験溶液中の被験物質濃度は 48 時間毎の換水前後において、設定濃度の ± 20% 以内の 94 ~ 98% で推移し、平均測定濃度は 4.9 mg/L であった。このため、毒性値の算出には設定濃

度を採用した。

プロモプチド原体 5.0 mg/L のみの限度試験において、供試生物に何ら異常は認められず、無影響であった。また、助剤対照区においても何ら異常は認められなかった。

設定濃度に基づく 96 時間の LC50 値は >5.0 mg/L であり、最大無影響濃度 (NOEC) は 5.0 mg/L であった。

調製時の試験原液は着色（茶）透明であったが、調製した試験液は透明であり、沈殿等は認められなかった。

(2) プロモプチド原体のミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 2)

試験機関：住化テクノサービス (株)

[GLP 対応]

報告書作成年：2004 年

被験物質：プロモプチド原体

供試生物：オオミジンコ (学名 *Daphnia magna*, 生後 24 時間以内の雌の幼体)

一群各 20 頭 (5 頭/容器 × 4 連)

方 法：

暴露条件：止水式

環境条件：試験には 100 mL 容ガラス製ビーカーを用い、試験液量を 100 mL とした。

照明は室内光 (676~945 lx) で、明 16 時間/暗 8 時間とした。給餌およびエアレーションは実施しなかった。暴露期間中の試験液の溶存酸素濃度は 8.6~8.8 mg/L、pH は 7.7~7.9 であった。

試験液の調製方法：

溶解助剤として *N,N*-ジメチルホルムアミド (DMF) / 硬化ヒマシ油 (IIC0-10) の 3:1 (W:W) 混合液を使用した。被験物質 15.0 mg を秤量し、これに溶解助剤を 20 倍量 (300.0 mg) 加えて混和溶解したのち、スターラーで攪拌中の希釈水 (人工調製水 Elendt M4 (OECD 化学品テストガイドライン No. 211 オオミジンコ繁殖試験 1998 年に記載の調製水) を充分エアレーションしたもの) 中に洗いこみ、その後 3000 mL に定容し、試験原液 (5 mg/L) を調製した。この試験原液を最高濃度の試験液とするとともに試験原液を希釈液で希釈し低濃度試験液を調製した。すなわち、各設定濃度に必要な量をビーカーに添加し、さらに助剤濃度を一定 (100 mg/L) にするため、不足分の溶解助剤を加えた後、希釈水で 1000 mL に定容して各試験液を調製した。

対照には被験物質を加えない希釈水のみが無処理対照区と、各濃度区と同じ助剤濃度の助剤対照区 (助剤濃度: 100 µL/L) を設けた。

試験水温：19.5~19.6℃

結 果：

| | | |
|-------------------|----------------------------|-------|
| 設定試験濃度 (mg/L) | 0.28、0.50、0.89、1.6、2.8、5.0 | |
| 実測濃度 0 時間 (mg/L) | 0.27、0.47、0.89、1.6、2.7、4.9 | |
| 実測濃度 48 時間 (mg/L) | 0.28、0.48、0.87、1.5、2.7、4.9 | |
| EC50 値 (mg/L) * | 24 時間 | > 5.0 |
| | 48 時間 | > 5.0 |
| NOEC (mg/L) * | 0.89 | |

*: 結果は全て、設定濃度に基づく。

試験液中の被験物質濃度は、設定値に対する割合が暴露開始時および終了時ともに 94～100%あり、暴露期間中維持されていた。このため、毒性値の算出には設定濃度を採用した。中毒症状は、1.6 mg/L 以上の濃度区で一部の個体に軽度の自発遊泳減少が見られたが、その他の症状は認められず、遊泳阻害もなかった。

設定濃度に基づく 48 時間 EC50 値は >5.0 mg/L で、48 時間の最大無影響濃度 (NOEC) は 0.89 mg/L であった。

調製した試験液の状態は無色透明で、沈殿物は認められなかった。

(3) プロモプチド原体の藻類生長阻害試験

(資料 3)

試験機関：住化テクノサーピス (株)

[GLP 対応]

報告書作成年：2003 年

被験物質：プロモプチド原体

供試生物：淡水緑藻 (学名 *Selenastrum capricornutum*、現在は *Pseudokirchneriella subcapitata*, ATCC22662 株)

初期濃度 1×10^4 cells/mL (各試験区 $\times 3$ 連)

方 法：

暴露条件：振盪培養

環境条件：pH：暴露開始時 7.7~7.8、暴露終了時 8.0~9.8

培養器内の照度：4000~4600 lx で連続照明

振盪速度：100 rpm

試験液の調製方法：

被験物質の溶解助剤として *N,N*-ジメチルホルムアミド (DMF) / 硬化ヒマシ油 (HCO-40) の 3 : 1 (W : W) 混合液を使用した。被験物質 500.0 mg を秤量し、溶解助剤で 10 mL に定容して試験原液 (被験物質濃度：50 mg/mL) を調製した。この試験原液を基に各濃度区用の試験原液を調製した。試験液は試験原液を一定量採取し、培地 OECD 培地 (OECD 化学品ガイドライン No.201 藻類生長阻害試験 1984 年に示された培地) に添加して調製した。

対照には被験物質を加えない培地のみは無処理対照区と、各濃度区と同じ助剤濃度の助剤対照区 (助剤濃度：100 μ L/L) を設けた。

培養温度：22.4~23.1 $^{\circ}$ C

結 果：

| | | |
|---|---------------------------|---------------|
| 設定試験濃度 (mg/L) | 0.50, 0.89, 1.6, 2.8, 5.0 | |
| 実測濃度 0 時間 (mg/L) | 0.50, 0.90, 1.6, 2.8, 5.1 | |
| 実測濃度 72 時間 (mg/L) | 0.49, 0.88, 1.5, 2.8, 5.0 | |
| 生長曲線下面積の比較による阻害濃度 (面積法) | | |
| EbC50 値 (mg/L) ^{1), 2)} (95%信頼限界) | 0~72 時間 | 2.2 (2.1~2.3) |
| NOECb (mg/L) ^{1), 3)} | | 0.89 |
| 生長速度比較による阻害濃度 (速度法) | | |

| | | |
|--------------------------------|----------|------|
| ErC50 値 (mg/L) | 24~48 時間 | >5.0 |
| NOECr (mg/L) ^{1), 3)} | | 0.89 |
| ErC50 値 (mg/L) | 48~72 時間 | >5.0 |
| NOECr (mg/L) ^{1), 3)} | | 1.6 |
| ErC50 値 (mg/L) | 24~72 時間 | >5.0 |
| NOECr (mg/L) ^{1), 3)} | | 0.89 |

- 1) : 結果は全て、設定濃度に基づく
 2) : Logit 法により算出
 3) : 多重比較検定 (Dunnnett 法) により算出

試験液中の被験物質濃度は、設定値に対する割合が暴露期間中 (開始時および終了時) 94~102% あり、暴露期間中維持されていた。このため、毒性値の算出には設定濃度を採用した。

暴露終了時、2.8 mg/L 以上の濃度区で変形細胞が散見された。

設定濃度に基づく生長曲線下の面積の比較による EbC50 値 (0~72 時間) は 2.2 mg/L (95%信頼限界: 2.1~2.3 mg/L; Logit 法) であり、最大無影響濃度 (NOECb) は 0.89 mg/L (多重比較検定 (Dunnnett 法)) であった。

設定濃度に基づく生長速度の比較による ErC50 値 (24~48 時間) は >5.0 mg/L であり、NOECr (24~48 時間) は 0.89 mg/L (多重比較検定 (Dunnnett 法)) であった。ErC50 値 (48~72 時間) は >5.0 mg/L であり、NOECr (24~72 時間) は 1.6 mg/L (多重比較検定 (Dunnnett 法)) であった。ErC50 値 (24~72 時間) は >5.0 mg/L であり、NOECr (24~72 時間) は 0.89 mg/L (多重比較検定 (Dunnnett 法)) であった。

調製した試験液はすべて無色透明で、沈殿などは認められなかった。

申請者注: 暴露期間 0-72 h の ErC50、NOECr 値は当該試験報告書において算出されていないが、当該試験において得られた以下に示す細胞数計数結果から、生長速度および生長阻害率とともに評価可能である。算出された ErC50、NOECr 値は次表に示すとおり。

| 設定試験濃度 (mg/L) | | 対照区 | 助剤 対照区 | 0.50 | 0.89 | 1.6 | 2.8 | 5.0 |
|---------------------------------|----|---------|-----------|-------------------|--------------------|-------------------|--------------------|--------------------|
| 0 h の細胞濃度 (cells/mL) | A | 10000 | 10000 | 10000 | 10000 | 10000 | 10000 | 10000 |
| | B | 10000 | 10000 | 10000 | 10000 | 10000 | 10000 | 10000 |
| | C | 10000 | 10000 | 10000 | 10000 | 10000 | 10000 | 10000 |
| | 平均 | 10000 | 10000 | 10000 | 10000 | 10000 | 10000 | 10000 |
| 72 h の細胞濃度 (cells/mL) | A | 2479600 | 2598600 | 2446200 | 2447800 | 1532800 | 549600 | 335300 |
| | B | 2441000 | 2533800 | 2499000 | 2556200 | 1535000 | 602400 | 343200 |
| | C | 2431400 | 2479600 | 2471600 | 2566200 | 1538200 | 548400 | 341900 |
| | 平均 | 2494000 | | 2477267 | 2523400 | 1535333 | 566800 | 340133 |
| 生長速度 [0 - 72 h] (/d) 〔生長阻害率〕 | | 1.83959 | | 1.83675 〔1.2%〕 | 1.84351 〔-0.2%〕 | 1.67797 〔8.9%〕 | 1.34548 〔26.9%〕 | 1.17556 〔36.1%〕 |
| ErC50 [0 - 72 h] (mg/L) | | >5.0 | | | | | | |
| NOECr [0 - 72 h] (mg/L) * | | 0.89 | | | | | | |

*: 計算ソフト Ecotox Statics ver. 2.1 により解析した(NOECr: Non-parametric Dunnett 法)。

(4) ドニチ S 1 キロ粒剤の魚類急性毒性試験

(資料 4)

試験機関：住化テクノサービス (株)

[GLP 対応]

報告書作成年：2004 年

被験物質：ドニチ S 1 キロ粒剤 (イマゾスルフロン・フェントラザミド・プロモブチド粒剤)

有効成分含量：イマゾスルフロン 0.9%

フェントラザミド 3.0%

プロモブチド 9.0%

供試生物：コイ (学名 *Cyprinus carpio*) 稚魚

一群各 10 匹、全長：3.8~4.5 cm (平均 4.1 cm)、

体重：0.65~0.92 g (平均 0.76 g)

方 法：

暴露条件：止水式

環境条件：試験には総ガラス製水槽 (300 × 300 × 300 H mm、容量 20 L) を用いた。照明

時間は、明 16 時間/暗 8 時間。試験開始 48 時間前から給餌を止めた。暴露期間

中の水質は、pH 7.6~8.2、溶存酸素濃度 5.2~8.4 mg/L であった。

試験液の調製方法：

設定濃度ごとに必要量の被験物質を個別秤量し、これを希釈水で試験容器へ直接

洗いこみ試験液 20 L を調製した。また、被験物質を加えない希釈水のみは無処理

対照区を設けた。

試験水温：22.2~22.6℃

結 果：

| 試験濃度 (mg 製剤/L) | 設定濃度：10、32、100、320、1000 | |
|--------------------|-------------------------|-------|
| LC50 値 (mg 製剤/L) * | 24 時間 | >1000 |
| | 48 時間 | >1000 |
| | 72 時間 | >1000 |
| | 96 時間 | >1000 |
| NOEC (mg 製剤/L) * | 10 | |

* : 結果は全て、設定濃度に基づく

中毒症状として、32 mg/L 以上の濃度区で遊泳異常（緩慢遊泳）、平衡失調および横転が認められたが、最低濃度 10mg/L 区では、暴露期間中、何ら異常は観察されなかった。

設定濃度に基づく 96 時間の LC50 値は >1000 mg/L であり、最大無影響濃度 (NOEC) は 10 mg/L であった。

調製した試験液の外観は、10mg/L 以上の濃度区で白濁を呈し、100mg/L 以上の濃度区では不透明であった。

(5) ドニチS1キロ粒剤のミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 5)

試験機関：住化テクノサーピス(株)

[GLP 対応]

報告書作成年：2004年

被験物質：ドニチS1キロ粒剤 (イマゾスルフロン・フェントラザミド・プロモプチド粒剤)

有効成分含量：イマゾスルフロン 0.9%

フェントラザミド 3.0%

プロモプチド 9.0%

供試生物：オオミジンコ (学名 *Daphnia magna*、生後 24 時間齢以内の雌の幼体)

一群各 20 頭 (5 頭/容器×4 連)

方 法：

暴露条件：止水式

環境条件：試験には 100 mL 容ガラス製ビーカーを用い、試験液量を 100 mL とした。照明は室内光 (711~945 lx) で、明 16 時間/暗 8 時間とした。給餌および試験液のエアレーションは実施しなかった。暴露期間中の試験液の溶存酸素濃度は 8.6~8.7mg/L、pH は 7.9~8.1 であった。

試験液の調製方法：

設定濃度区毎に必要な量の被験物質を秤量し、少量の水を加え、その中でよく懸濁した後、希釈水 (人工調製水 Elendt M4 (OECD 化学品テストガイドライン No. 211 オオミジンコ繁殖試験 1998 年に記載の調製水、充分エアレーション)) に加えて 500mL に定容して試験液を用時調製した。また、被験物質を加えない希釈水のみは無処理対照区を設けた。

試験水温：20.0~20.1℃

結 果：

| | | |
|--------------------|--------------------------|-------|
| 試験濃度 (mg 製剤/L) | 設定濃度：46、100、220、460、1000 | |
| EC50 値 (mg 製剤/L) * | 24 時間 | >1000 |
| | 48 時間 | >1000 |
| NOEC (mg 製剤/L) * | 46 | |

* : 結果は全て、設定濃度に基づく

中毒症状として、100 mg/L 以上の濃度区において、自発的遊泳減少、平衡失調が認められた。なお、全濃度区でミジンコの体表面に被験物質に由来する異物の付着が見られた。無処理対照区の暴露終了時の遊泳阻害率は0%で、生物への異常は認められず、また暴露開始時に水面に浮いたミジンコは認められなかった。

設定濃度に基づく48時間のEC50値は>1000 mg/L、最大無影響濃度（NOEC）は46 mg/Lであった。

なお、試験液の状態（外観）は暴露24時間、48時間の観察時点で、46mg/L濃度区では沈澱物が見られ、100mg/L以上の濃度区では沈澱物と白濁が認められた。

(6) ドニチS1キロ粒剤の藻類生長阻害試験

(資料 6)

試験機関：住化テクノサービス(株)

[GLP 対応]

報告書作成年：2004年

被験物質：ドニチS1キロ粒剤 (イマゾスルフロン・フェントラザミド・プロモブチド粒剤)

有効成分含量：イマゾスルフロン 0.9%

フェントラザミド 3.0%

プロモブチド 9.0%

供試生物：淡水緑藻 (学名 *Pseudokirchneriella subcapitata* ATCC22662 株)

初期濃度 1×10^4 cells/mL

方 法：

暴露条件：振盪培養

環境条件：pH：暴露開始時 7.7~7.8、暴露終了時 8.0~8.5

培養器内の照度：3700~4500 lx で連続照明

振盪速度：100 rpm

試験液の調製方法：

被験物質を 0.0250 g 秤量し、これに OECD 培地 (OECD 化学品ガイドライン No.201 藻類生長阻害試験 1984 年に示された培地) を加え 100 mL に定容後、さらに適宜希釈して各試験原液を調製した。これらの試験原液から各設定濃度となるように必要量を採取し、培地で 500 mL に定容して試験液を調製した。

また、被験物質を加えない培地のための無処理対照区を設けた。

試験水温：22.5~23.2℃

結 果：

| 試験濃度 (mg 製剤/L) | 設定濃度：0.0022、0.0046、0.010、0.022、0.046、0.10 | |
|--|---|---------------------|
| 生長曲線下の面積の比較 (面積法) | | |
| EbC50 値 (mg 製剤/L) ^{1), 2)} (95%信頼限界) | 0~72 時間 | 0.038 (0.034~0.042) |
| NOECb (mg 製剤/L) ^{1), 3)} | | 0.010 |
| 生長速度の比較 (速度法) | | |
| ErC50 値 (mg 製剤/L) ¹⁾ | 24~48 時間 | >0.10 |
| NOECr (mg 製剤/L) ^{1), 3)} | | 0.022 |
| ErC50 値 (mg 製剤/L) ^{1), 2)} (95%信頼限界) | 24~72 時間 | 0.097 (0.084~0.12) |
| NOECr (mg 製剤/L) ^{1), 3)} | | 0.010 |

1)：結果は全て、設定濃度に基づく

2)：Logit 法により算出

3)：多重比較検定 (Dunnett 法)

無処理対照区における細胞濃度は、72時間の培養で平均174倍に生長し、試験条件下で良好な生長曲線を示した。0.010mg/L以下の濃度区では、暴露終了時(72時間)に無処理対照区と同程度の生長(平均162~176倍)が認められたが、0.022mg/L以上の濃度区では被験物質濃度に依存して細胞濃度が低下した(平均20~115倍)。

0.010mg/L以上の濃度区で変形細胞(膨張)が観察され、被験物質濃度に依存してその割合が増加した。0.0046mg/L以下の濃度区および無処理対照区では細胞の形態学的な異常は認められなかった。

設定濃度に基づく生長曲線下の面積の比較によるEbC50値(0~72時間)は0.038 mg/L(95%信頼限界:0.034~0.042 mg/L;Logit法)であり、最大無影響濃度(NOECb)は0.010 mg/L(多重比較検定(Dunnett法))であった。

設定濃度に基づく生長速度の比較によるErC50値(24~48時間)は>0.10 mg/L、NOECr(24~48時間)は0.022 mg/L(多重比較検定(Dunnett法))であり、ErC50値(24~72時間)は0.097 mg/L(95%信頼限界:0.084~0.12 mg/L;Logit法)、NOECr(24~72時間)は0.010 mg/L(多重比較検定(Dunnett法))であった。

なお、調製した試験液はすべて無色透明で、沈殿などは認められなかった。

申請者注:暴露期間0~72hのErC50、NOECr値は当該試験報告書において算出されていないが、当該試験において得られた以下に示す細胞数計数結果から、生長速度および生長阻害率とともに評価可能である。算出されたErC50、NOECr値は下表に示すとおり。

| 設定試験濃度 (mg 製剤/L) | | 対照区 | 0.0022 | 0.0046 | 0.010 | 0.022 | 0.046 | 0.10 |
|--------------------------------------|----|---------|--------------------|-------------------|-------------------|-------------------|--------------------|--------------------|
| 0 h の細胞濃度 (cells/mL) | A | 10000 | 10000 | 10000 | 10000 | 10000 | 10000 | 10000 |
| | B | 10000 | 10000 | 10000 | 10000 | 10000 | 10000 | 10000 |
| | C | 10000 | 10000 | 10000 | 10000 | 10000 | 10000 | 10000 |
| | 平均 | 10000 | 10000 | 10000 | 10000 | 10000 | 10000 | 10000 |
| 72 h の細胞濃度 (cells/mL) | A | 1662000 | 1717400 | 1666800 | 1533800 | 1142400 | 593600 | 216600 |
| | B | 1742600 | 1792600 | 1639800 | 1623800 | 1164600 | 713000 | 172100 |
| | C | 1828600 | 1757000 | 1641800 | 1711000 | 1151400 | 543200 | 226100 |
| | 平均 | 1744400 | 1755667 | 1649467 | 1622867 | 1152800 | 616600 | 204933 |
| 生長速度 [0~72 h] (/d) [生長阻害率] | | 1.72027 | 1.72262 [-0.1%] | 1.70186 [1.1%] | 1.69612 [1.4%] | 1.58244 [8.0%] | 1.37171 [20.3%] | 1.00437 [41.6%] |
| ErC ₅₀ [0~72 h] (mg 製剤/L) | | >0.10 | | | | | | |
| NOECr [0~72 h] (mg 製剤/L) * | | 0.010 | | | | | | |

*: 計算ソフト Ecotox Statics ver. 2.1 により解析した(NOECr: Non-parametric Dunnett法)。

(7) 草闘力ふろあぶるの魚類急性毒性試験

(資料 7)

試験機関：(株) エスコ

報告書作成年：1998 年

被験物質：草闘力ふろあぶる (プロモブチド・ベンゾフェナップ・ペントキサゾン水和剤)

有効成分含量：プロモブチド 14.2%

ベンゾフェナップ 15.9%

ペントキサゾン 5.3%

供試生物：コイ (学名 *Cyprinus carpio*) 稚魚

一群各 10 匹、全長 (平均±SD)：5.5±0.4 cm、体重：(平均±SD)：1.7±0.4g

方 法：「魚類に対する毒性試験法(昭和 40 年 11 月 25 日 農政局長通達 B 第 2735 号)」に準じて実施した。

暴露条件：止水式

環境条件：試験にはガラス製水槽 (縦 28 × 横 58 × 深さ 35cm、供試薬液量 50 L；水深 30.8cm) を用いた。照明は、16 時間照明/日で、暴露期間中の水質は、pH 6.8 ~7.3、溶存酸素濃度 0.5~8.2 mg/L であった。

試験液の調製方法：

所定量の被験物質と希釈水 (活性炭により、脱塩素した水道水) を混合し、よく攪拌して各設定濃度の試験液を調製した。

また、被験物質を加えない希釈水のみが無処理対照区を設けた。

試験水温：23.7~24.0℃

結 果：

| 試験濃度 (mg 製剤/L) | 設定濃度：66、99、148、222、333、500 | |
|------------------------|----------------------------|------|
| LC50 値 (mg 製剤/L) *, ** | 3 時間 | >500 |
| | 6 時間 | >500 |
| | 24 時間 | 445 |
| | 48 時間 | 200 |
| | 72 時間 | 139 |
| | 96 時間 | 128 |

*：結果は全て、設定濃度に基づく

**：ダートロフの方法により算出

中毒症状として、最低試験濃度区 66 mg/L 以上で群れの分散、行動不活発、呼吸数の増加、遊泳姿勢不安定等が認められた。濃度の上昇ないし時間の経過により、刺激に対する

反応の低下が認められ、体色の黒化や眼球突出の個体も観察された。

試験期間中の水質のうち、pHは48および96時間後、薬剤濃度が高まるにつれ、わずかに酸性に傾く傾向であった。溶存酸素濃度では、pHは48および96時間後、全ての試験濃度区で無処理区に比べ低値を示し、222～500mg/L濃度区では低下が顕著であった。

設定濃度に基づき、ダードロフの方法により算出された96時間のLC50値は128 mg/Lであった。

(8) 草闘力ふろあぶるのミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 8)

試験機関：住化テクノサービス(株)

[GLP 対応]

報告書作成年：2004 年

被験物質：草闘力ふろあぶる（プロモブチド・ベンゾフェナップ・ペントキサゾン水和剤）

有効成分含量：プロモブチド 14.2%

ベンゾフェナップ 15.9%

ペントキサゾン 5.3%

供試生物：オオミジンコ（学名 *Daphnia magna*、生後 24 時間齢以内の雌の幼体）

一群各 20 頭（5 頭/容器×4 連）

方 法：

暴露条件：止水式

環境条件：試験には 100 mL 容ガラス製ビーカーを用い、試験液量を 100 mL とした。照明は室内光（700～1110 lx）で、明 16 時間/暗 8 時間とした。給餌および試験液のエアレーションは実施しなかった。暴露期間中の試験液の溶存酸素濃度は 8.2～8.8 mg/L、pH は 7.8～8.0 であった。

試験液の調製方法：

被験物質 121.9 mg を秤量し、希釈水（人工調製水 Elendt M4（OECD 化学品テストガイドライン No. 211 オオミジンコ繁殖試験 1998 年に記載の調製水、充分エアレーション）に加えて 100mL に定容後よく攪拌して、必要に応じて、適宜希釈し各試験原液を調製した。これらの試験原液から、各設定濃度に必要な量を採取し、希釈水で 500 mL に定容して試験液を調製した。また、被験物質を加えない希釈水のみが無処理対照区を設けた。

試験水温：20.0～20.1℃

結 果：

| | | |
|---------------------------------|---|-------------------|
| 試験濃度 (mg 製剤/L) | 設定濃度：0.0046、0.010、0.022、0.046、0.10、 0.22、0.46、1.0、2.2、4.6、10、 22、46、100 | |
| EC50 値 (mg 製剤/L) * (95%信頼限界) | 24 時間 | 8.5 (5.7～13) ** |
| | 48 時間 | 1.3 (0.82～1.9) ** |
| NOEC (mg 製剤/L) * | 0.010 | |

*：結果は全て、設定濃度に基づく

**：EC50 値およびその 95%信頼限界は Probit 法により算出した

中毒症状として、0.022 mg/L 以上の濃度区において、自発的遊泳減少、自発的遊泳増加および平衡失調が認められた。

無処理対照区の生物に異常は認められなかった。

設定濃度に基づき、Probit 法により算出された 48 時間の EC50 値は 1.3 mg/L (95%信頼限界：0.82~1.9 mg/L)、最大無影響濃度 (NOEC) は 0.010 mg/L であった。

なお、試験液の状態 (外観) は暴露 24 時間以降 10mg/L 以上の試験濃度区で沈澱物が見られ、22mg/L からは軽度の白濁も認められた。

(9) 草闘力ふろあぶるの藻類生長阻害試験

(資料 9)

試験機関：住化テクノサービス(株)

[GLP 対応]

報告書作成年：2004 年

被験物質：草闘力ふろあぶる (プロモブチド・ベンゾフェナップ・ペントキサゾン水和剤)

有効成分含量：プロモブチド 14.2%

ベンゾフェナップ 15.9%

ペントキサゾン 5.3%

供試生物：淡水緑藻 (学名 *Pseudokirchneriella subcapitata* ATCC22662 株)

初期濃度 1×10^4 cells/mL

方 法：

暴露条件：振盪培養

環境条件：pH：暴露開始時 7.8、暴露終了時 7.8~8.1

培養器内の照度：3500~4400 lx で連続照明

振盪速度：100 rpm

試験液の調製方法：

被験物質を 23.0 mg 秤量し、これに OECD 培地 (OECD 化学品ガイドライン No.201 藻類生長阻害試験 1984 年に示された培地) を加え 100 mL に定容後、さらに適宜希釈して各試験原液を調製した。これらの試験原液から各設定濃度となるように必要量を採取し、培地で 500 mL に定容して試験液を調製した。また、被験物質を加えない培地のみの無処理対照区を設けた。

試験水温：22.5~24.3℃

結 果：

| 試験濃度 (mg 製剤/L) | 設定濃度：0.010、0.022、0.046、0.10、0.22、0.46 | |
|--|---------------------------------------|-----------------------------------|
| 生長曲線下の面積の比較 (面積法) | | |
| EbC50 値 (mg 製剤/L) ^{1), 2)} (95%信頼限界) | 0~72 時間 | 0.13 (0.12~0.15) |
| | NOECb (mg 製剤/L) ^{1), 3)} | 0.010 |
| 生長速度の比較 (速度法) | | |
| ErC50 値 (mg 製剤/L) ^{1), 4)} | 24~48 時間 | 0.37 |
| | NOECr (mg 製剤/L) ^{1), 5)} | 0.22 |
| ErC50 値 (mg 製剤/L) ^{1), 2)} | 24~72 時間 | 0.35 (0.31~0.39) |
| | | NOECr (mg 製剤/L) ^{1), 3)} |

1)：結果は全て、設定濃度に基づく

2)：Logit 法により算出

3)：多重比較検定 (Dunnett 法)

4)：Doudoroff 法

5)：多重比較検定 (ノンパラメトリック Dunnett 法)

無処理対照区における細胞濃度は、72時間の培養で平均151倍に生長し、試験条件下で良好な生長曲線を示した。0.010mg/L濃度区は、暴露終了後(72時間)に無処理対照区と同程度の生長(平均150倍)が認められたが、0.022mg/L以上の濃度区では被験物質濃度に依存して生長の低下が認められた(平均7~133倍)。

無処理対照区および試験濃度区では細胞の形態学的な異常は認められなかった。

設定濃度に基づく生長曲線下の面積の比較によるEbC50値(0~72時間)は0.13 mg/L(95%信頼限界:0.12~0.15 mg/L; Logit法)であり、最大無影響濃度(NOECb)は0.010 mg/L(多重比較検定(Dunnett法))であった。

設定濃度に基づく生長速度の比較によるErC50値(24~48時間)は0.37 mg/L(Doudoroff法)、NOECr(24~48時間)は0.22 mg/L(多重比較検定(ノンパラメトリックDunnett法))であり、ErC50値(24~72時間)は0.35 mg/L(95%信頼限界:0.31~0.39 mg/L; Logit法)、NOECr(24~72時間)は0.10 mg/L(多重比較検定(Dunnett法))であった。

なお、調製した試験液はすべて無色透明で、沈殿などは認められなかった。

申請者注:暴露期間0・72 hのErC50、NOECr値は当該試験報告書において算出されていないが、当該試験において得られた以下に示す細胞数計数結果から、生長速度および生長阻害率とともに評価可能である。算出されたErC50、NOECr値は次表に示すとおり。

| 設定試験濃度 (mg 製剤/L) | | 対照区 | 0.010 | 0.020 | 0.046 | 0.10 | 0.22 | 0.46 |
|---|---------------------|---------|---------|---------|---------|---------|--------------|--------|
| 0 h の細胞濃度 (cells/mL) | A | 10000 | 10000 | 10000 | 10000 | 10000 | 10000 | 10000 |
| | B | 10000 | 10000 | 10000 | 10000 | 10000 | 10000 | 10000 |
| | C | 10000 | 10000 | 10000 | 10000 | 10000 | 10000 | 10000 |
| | 平均 | 10000 | 10000 | 10000 | 10000 | 10000 | 10000 | 10000 |
| 72 h の細胞濃度 (cells/mL) | A | 1589400 | 1456600 | 1283000 | 1264600 | 967600 | 325100 | 49300 |
| | B | 1394600 | 1482400 | 1333200 | 1188400 | 1073800 | 518400 | 102160 |
| | C | 1554800 | 1552800 | 1386400 | 1384600 | 976000 | 404000 | 55460 |
| | 平均 | 1512933 | 1497267 | 1334200 | 1279200 | 1005800 | 415833 | 68973 |
| 生長速度 [0 - 72 h] (/d) | 1.67253 | 1.66948 | 1.63100 | 1.61647 | 1.53660 | 1.23650 | 0.62581 | |
| [生長阻害率] | | (0.2%) | (2.5%) | (3.4%) | (8.1%) | (26.1%) | 9 (62.6%) | |
| ErC ₅₀ [0 - 72 h] (mg 製剤/L) (95%信頼限界) * | 0.38 (0.34~0.44) | | | | | | | |
| NOECr [0 - 72 h] (mg 製剤/L) * | 0.010 | | | | | | | |

* : 計算ソフト Ecotox Statics ver. 2.1 により解析した(ErC₅₀ : Logit 法、NOECr : Non-parametric Dunnett 法)。

(2) ミツバチ、蚕、天敵等に対する影響

| 資料番号 | 試験の種類 試験物質 | 供試生物 | 1試験区当りの 供試虫数 | 投与方法 | 投与量 | 試験結果 | 試験機関 (報告年) |
|------|-------------------------|--|-----------------------|------------------------|-------------------------|--|------------------------|
| 1 | ミツバチ影響試験 急性毒性 原体 | セイヨウミツバチ (<i>Apis mellifera</i>) (成虫) | 1区10頭 4反復 | 接触投与 (胸部背面 局所施用) | 100 μg/頭 | LD50(48h): >100 μg/頭 (48hr死亡率: 15.0%、 無処理区 17.5%) | 住化研/ サビノ株 (2004) |
| 2 | 蚕影響試験 急性毒性 原体 | 蚕 (<i>Bombyx mori</i>) (4令幼虫、春嶺× 鐘月) | 1区60頭 2反復 | 経口投与 (混飼) | 200g a.i./10a 相当量 | 死亡率(16 day): 0~5.0% (無処理区 0~1.7%) | 住化研/ サビノ株 (2004) |
| 3 | 天敵昆虫等影響試験 急性毒性 原体 | コリイダモ類 | 1区1頭 15反復 | 接触投与 (トライフル法) | 200g a.i./10a 相当量 | 死亡率(96 hr): 0% (無処理区 13.3%) | 住化研/ サビノ株 (2004) |
| 4 | 天敵昆虫等影響試験 急性毒性 原体 | オリウシカキカメシ (<i>Orius strigicollis</i>) (成虫) | 1区11~15頭 4反復 | 接触投与 (トライフル法) | 200g a.i./10a 相当量 | 死亡率(48 hr): 8.8% (無処理区 10.0%) | 住化研/ サビノ株 (2004) |
| 5 | 天敵昆虫等影響試験 急性毒性 原体 | アザミウサ (<i>Harmonia axyridis</i>) (2-3令幼虫) | 1区1頭 8~10反復 2試験 | 接触投与 (トライフル法) | 500g a.i./10a 相当量 | 死亡率(48 hr): 10.0% (無処理区 11.1%) | 住化研/ サビノ株 (2004) |

(3) 鳥類に対する影響

| 資料番号 | 試験の種類 試験物質 | 供試生物 | 1群当りの 供試数 | 投与方法 | 投与量 | LD50又はLC50 及び無影響量 | 観察された 影響等 | 試験機関 (報告年) |
|----------|----------------|---|--------------|------------|---------------|----------------------|--------------|----------------------------------|
| 1 GLP | 急性経口毒性試験 原体 | コリウスラ (<i>Colinus virginianus</i>) | 雌雄 各5羽 | 強制経口 投与 | 2000 mg/kg | LD50: >2000 mg/kg | なし | Springborn Smithers (2004) |

VII 使用時安全上の注意、解毒法等

1. 使用時安全上の注意事項

[ドニチS 1キログラム剤]

本剤は眼に対して刺激性があるので、眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。

[草闘力ふろあぶる]

かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。

2. 製造時、使用時等における事故例

現在までのところ、特に報告例はない。

VIII. 毒性

A. 原体を用いた試験成績

| 資料 No. | 試験の種類・期間 | 供試動物 | 1群当り供試数 | 投与方法 | 投与量 (mg/kg) | LD50 値又は無毒性量 (mg/kg) | 試験機関 (報告年) | 記載頁 |
|---------------------|---------------------|--|---------|------------------|---|--|--------------------------------|-----|
| <u>1-1</u> | 急性毒性 14日間観察 | マウス | ♂♀各5 | 経口 | 1000、2500、5000 | ♂♀>5000 | 広島大学 (1984年) | 62 |
| | | | | 経皮 | 2500、5000 | ♂♀>5000 | | |
| <u>1-2</u> | 急性毒性 14日間観察 | ラット | ♂♀各10 | 経口 | 2500、5000 | ♂♀>5000 | 広島大学 (1980年) | 64 |
| | | | | 経皮 | 2500、5000 | ♂♀>5000 | | |
| <u>1-3</u> | 急性毒性 14日間観察 | マウス | ♂♀各10 | 皮下 | 2500、5000 | ♂♀>5000 | 広島大学 (1982年) | 66 |
| | | | | 腹腔内 | 2500、5000 | ♂♀>5000 | | |
| | | ラット | ♂♀各10 | 皮下 | 300、600、1250、2500、5000 | ♂♀>5000 | | |
| | | | | 腹腔内 | 2500、5000 | ♂約5000 ♀>5000 | | |
| <u>1-4</u> | 急性毒性 14日間観察 | ラット | ♂♀各10 | 吸入 (4時間) | 154、327mg/m ³ | ♂♀ LC50 ; >327mg/m ³ | 住友化学 (1984年) | 68 |
| <u>2</u> | 刺激性 (皮膚) 1週間観察 | ウサギ | ♂6 | 皮膚への貼布 (24時間) | 500mg/背部皮膚 | 刺激性なし | 住友化学 (1980年) | 70 |
| | 刺激性 (眼) 1週間観察 | ウサギ | ♂9 | 眼への適用 | 100mg/眼 | 非洗浄群： 軽度の刺激性あり 洗浄群： 刺激性なし | | |
| <u>3</u> | 皮膚感作性 (Buehler法) | モルモット | ♂10 | 経皮 (貼布) | 感作:500mg/匹×10回 誘発:500mg/匹×1回 | 皮膚感作なし | 住友化学 (1980年) | 73 |
| 4 | 急性神経毒性 | 急性経口投与及び亜急性経口投与試験等で特異的な神経毒性を示唆する所見は何ら認められていないことから、試験省略 | | | | | | 74 |
| <u>5-1</u> | 亜急性毒性 (4週間) | ラット | ♂♀各6 | 混餌投与 | 300、1000、3000、 10000、30000 ppm ♂ : 26.4、88.5、 274、905、 2842 ♀ : 24.4、80.2、 240、835、 2529 | ♂ : <26.4 (300ppm) ♀ : <24.4 (300ppm) | 残留農薬 研究所 (1987年) | 75 |
| <u>5-2</u> | 亜急性毒性 (3ヶ月) | ラット | ♂♀各20 | 混餌投与 | 100、300、1000、3000ppm ♂ : 6.71、19.6、 67.0、206 ♀ : 6.83、20.1、 68.3、203 | ♂ : <6.71 (100ppm) ♀ : <6.83 (100ppm) | 名古屋市立 大学 住友化学 (1984年) | 81 |
| <u>5-3</u> (GLP) | 亜急性毒性 (3ヶ月) | イヌ | ♂♀各4 | カプセル 経口 | 100、300、1000 | ♂♀ : 100 | 住友化学 (1988年) | 90 |

資料No. 欄のアンダーラインは、残留農薬安全性評価委員会で評価済の試験成績を示す。

| 資料 No. | 試験の種類・期間 | 供試動物 | 1群当り供試数 | 投与方法 | 投与量 (mg/kg) | LD50値 又は 無毒性量 (mg/kg) | 試験機関 (報告年) | 記載頁 |
|--------------|---------------------------------------|--|---------|-----------------|---|--|------------------------|-----|
| 6 | 反復経口投与 神経毒性 | 亜急性経口投与試験等で特異的な神経毒性を示唆する所見は何ら認められていないことから、試験省略 | | | | | | 99 |
| <u>7-1</u> | 慢性毒性・発癌性 (24ヶ月) | ラット | ♂♀各80 | 混餌投与 | 50、250、1250ppm 〔♂：1.73、8.8、 46 ♀：2.07、10.6、 54〕 | ♂：1.73 (50ppm) ♀：2.07 (50ppm) | 残留農薬 研究所 (1984年) | 100 |
| <u>7-2</u> | 慢性毒性・発癌性 (24ヶ月) | マウス | ♂♀各80 | 混餌投与 | 50、250、1250ppm 〔♂：4.36、20.9、 104 ♀：4.09、20.7 107〕 | ♂：20.9 (250ppm) ♀：107 (1250ppm) | 残留農薬 研究所 (1984年) | 127 |
| 7-3 (GLP) | 慢性毒性 (12ヶ月) | イヌ | ♂♀各4 | カプセル 経口 | 3、30、300 | ♂：300 ♀：30 | 実医研 (1998年) | 149 |
| <u>8-1</u> | 繁殖毒性 | ラット | ♂♀各30 | 混餌投与 | 50、300、1800ppm | 親及び児：50ppm 繁殖性：1800ppm | 残留農薬 研究所 (1983年) | 158 |
| <u>8-2</u> | 催奇形性 | ラット | ♀24 | 経口 | 10、100、1000 | 母親：10 胎児：1000 胚・胎児致死作用及 び催奇形性は認め られなかった。 | 残留農薬 研究所 (1982年) | 168 |
| <u>8-3</u> | 催奇形性 | ウサギ | ♀19-35 | 経口 | 10、100、1000 | 母親：1000 胎児：1000 胚・胎児致死作用及 び催奇形性は認め られなかった。 | 残留農薬 研究所 (1983年) | 171 |
| <u>9-1</u> | 変異原性 (Rec-assay) | 細菌 | | <i>in vitro</i> | 10~2000 μ g/プレート | 陰性 | 残留農薬 研究所 (1982年) | 175 |
| | 変異原性 (復帰変異試験) | 細菌 | | <i>in vitro</i> | 10~2500 μ g/プレート | 陰性 | | |
| <u>9-2</u> | 変異原性 (復帰変異試験) | 細菌 | | <i>in vitro</i> | 10~1000 μ g/プレート | 陰性 | 住友化学 (1984年) | 178 |
| <u>9-3</u> | 変異原性 (小核試験) | マウス | ♂6 | 腹腔内 | 1250、2500、5000 | 陰性 | 住友化学 (1984年) | 181 |
| 9-4 (GLP) | 変異原性 (<i>in vitro</i> 染色体異常試験) | 培養細胞 (チ+ヒ -ズハムス -由来) | | <i>in vitro</i> | 1.56、313、6.25、 12.5、25.0 $\times 10^{-5}$ M | 陰性 | 残留農薬 研究所 (1988年) | 183 |

資料No. 欄のアンダーラインは、残留農薬安全性評価委員会が評価済の試験成績を示す。

| 資料 No. | 試験の種類・期間 | 供試動物 | 1群当り供試数 | 投与方法 | 投与量 (mg/kg) | LD50 値 又は 無毒性量 (mg/kg) | 試験機関 (報告年) | 記載頁 | | |
|------------------------------------|-----------------------------------|---------|------------|--|---|--|----------------|-----|--|--|
| 10 | 急性毒性 | マウス | ♂♀各 10 | 腹腔内 | 0, 625, 1250, 2500, 5000 | ♂ : >5000 ♀ : 2500~5000 | 残留農薬研究所 (1985) | 185 | | |
| | | ウサギ | ♀ 2 | 腹腔内 | 0, 1250, 2500, 5000 | ♂ : 約 5000 | | | | |
| | 生体の機能に及ぼす影響 | 全身症状 | マウス | ♂♀各 3 | 一般症状を調べた結果、313mg/kg 以上の投与 (ip) で、自発運動減少、筋緊張低下、眼瞼下垂、よろめき歩調、立毛、体温低下が認められた。 | | | | | |
| | | | 麻酔 | マウス | ♂10 | 78.1mg/kg (ip) でヘキソバルビタールによる睡眠時間の有意な延長が認められた。 | | | | |
| | | 抗痙攣 | マウス | ♂10 | 5000mg/kg (ip) でストリクニーによる痙攣発現時間の延長、D'クロトキシンによる強直性痙攣発現時間の短縮及び発現率の減少が認められた。 | | | | | |
| | | | 脳波 | マウス | ♂♀各 3 | 5000mg/kg (ip) で影響がなかった。 | | | | |
| | | ウサギ | | ♂ 3 | 5000mg/kg (ip) で影響がなかった。 | | | | | |
| | | 体温 | ウサギ | ♂ 4 | 5000mg/kg (ip) で影響がなかった。 | | | | | |
| | | | 呼吸、血圧、心電図 | ウサギ | ♂ 3 | 5000mg/kg (ip) で影響がなかった。 | | | | |
| | | 摘出輸精管 | モット (ダブル法) | | 5×10 ⁻³ g/ml で収縮 5×10 ⁻² g/ml で規則性収縮 この収縮は TTX、アトロピン、フェントラミン、グアネチジン、フェノキシベンザミンで消失せず 5×10 ⁻³ g/ml 以上で High K ⁺ 収縮を抑制、ACh、NA 収縮に対しては弱い増強傾向 | | | | | |
| | | 摘出回腸 | モット (ダブル法) | | 5×10 ⁻⁴ g/ml 以上で自発運動の亢進 5×10 ⁻² g/ml で亢進作用の減少 自発運動亢進作用はヘキサメトニウム、アトロピン、TTX に無影響 5×10 ⁻³ g/ml で High K ⁺ 収縮を抑制、ACh、セロトニン、ヒスタミン収縮に対し抑制傾向 | | | | | |
| | | 瞳孔、角膜反射 | ウサギ | ♂ 4 | 5000mg/kg (ip) で影響がなかった。 | | | | | |
| | 前脛骨筋収縮 | ウサギ | ♂ 3 | 5000mg/kg (ip) で影響がなかった。 | | | | | | |
| | 血液 | ウサギ | ♂ 3 | 5000mg/kg (ip) で血漿 PT、APTT、ヘモグロビン濃度に変化はなかった。 | | | | | | |
| 5×10 ⁻³ g/ml 以上で軽微な溶血作用 | | | | | | | | | | |
| 11 | 補足試験 (盲腸、血中 Cl ⁻ 影響検討) | ラット | ♂各 5~10 | 混餌投与 | プロブチド : 3000ppm deBr-7' de7'チド : 2200ppm NaBr : 1000ppm | <ul style="list-style-type: none"> 血清中 Cl⁻の高値は、検体由来の Br⁻がイオンによる影響と考えられた。 検体投与による浸透圧低下、盲腸壁重量の増加が認められ、脱ブロム体、NaBr ではこれらの変化は認められなかった。 盲腸への影響は、本検体分子中のブロムにより発現している可能性が考えられた。 | 住友化学 (1985年) | 192 | | |

資料No. 欄のアンダーラインは、残留農薬安全性評価委員会にて評価済の試験成績を示す。

B. 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 | 供試動物 | 1群当り供試数 | 投与方法 | 投与量 (mg/kg) | LD50 値 又は 無毒性量 (mg/kg) | 試験機関 (報告年) | 記載頁 |
|--------|---|------|---------|------|---|------------------------|-----------------|-----|
| 混1 | 急性毒性 14日間観察 原体混在物・ 代謝物： deBr-ブ D ₁₇ フド | マウス | ♂♀共10 | 経口 | 0, 2500, 5000 | ♂♀>5000 | 住友化学 (1982年) | 197 |
| 混2 | 変異原性 (復帰変異試験) 原体混在物・ 代謝物： deBr-ブ D ₁₇ フド | 細菌 | | | 5~1000 μg/プレート | 陰性 | 住友化学 (1984年) | 198 |
| 混3 | 急性毒性 14日間観察 原体混在物： | マウス | ♂♀共10 | 経口 | 0, 500, 2000, 3800, 3900, 5500, 7700 | ♂ : 5400 ♀ : 5170 | 住友化学 (1985年) | 201 |
| 混4 | 変異原性 (復帰変異試験) 原体混在物： | 細菌 | | | 10~5000 μg/プレート | 陰性 | 住友化学 (1985年) | 202 |
| 代1 | 急性毒性 14日間観察 代謝物： DMB ₂ -Amine | マウス | ♂♀共10 | 経口 | 0, 10, 200, 300, 450, 680, 1000 | ♂ : 450 ♀ : 635 | 住友化学 (1981年) | 204 |
| | | マウス | | 経皮 | 0, 500, 1000, 1300, 1700, 2200 | | | |
| 代2 | 変異原性 (復帰変異試験) 代謝物： DMB ₂ -Amine | 細菌 | | | 50~5000 μg/プレート | 陰性 | 住友化学 (1985年) | 206 |

資料No. 欄のアンダーラインは、残留農薬安全性評価委員会で評価済の試験成績を示す。

C. 製剤を用いた試験成績

1. ドニチS1キログ粒剤

(イマゾスルフロン 0.9%・フェントラザミド 3.0%・プロモプチド 9.0%粒剤)

| 資料 No. | 試験の種類・期間 | 供試動物 | 1群当り供試数 | 投与方法 | 投与量 (mg/kg) | LD50値 又は 無毒性量 (mg/kg) | 試験機関 (報告年) | 記載頁 |
|------------|-------------------|-------|---------|--------------|--|-----------------------|------------------|-----|
| 製1-1 (GLP) | 急性毒性 14日間観察 | ラット | ♀3匹 | 経口 | 2000 | >2000 | ボゾリチセンター (2004年) | 208 |
| 製1-2 (GLP) | 急性毒性 14日間観察 | ラット | ♂♀各5 | 経皮 | 2000 | ♂♀>2000 | ボゾリチセンター (2004年) | 209 |
| 製1-3 (GLP) | 刺激性(皮膚) 72時間観察 | ウサギ | ♀3 | 皮膚への貼布 (4時間) | 0.5g/背部皮膚 | 刺激性なし | ボゾリチセンター (2004年) | 210 |
| 製1-4 (GLP) | 刺激性(眼) 96時間観察 | ウサギ | ♀3 | 眼への適用 | 0.1g/眼 | 軽度の刺激性あり。 洗眼効果あり。 | ボゾリチセンター (2004年) | 211 |
| 製1-5 (GLP) | 皮膚感受性 (Buehler法) | モルモット | ♀10~20 | 経皮 (貼布) | 感作:25%懸濁液0.2mL 塗布(3回) 誘発:25%懸濁液0.2mL 塗布(1回) | 皮膚感作なし | ボゾリチセンター (2004年) | 213 |

2. 草闘力ふるあぶる

(プロモプチド 14.2%・ベンゾフェナップ 15.9%・ベントキサゾン 5.8%水和剤)

| 資料 No. | 試験の種類・期間 | 供試動物 | 1群当り供試数 | 投与方法 | 投与量 (mg/kg) | LD50値 又は 無毒性量 (mg/kg) | 試験機関 (報告年) | 記載頁 |
|------------|-------------------|-------|---------|--------------|--|-----------------------|-------------------------|-----|
| 製2-1 (GLP) | 急性毒性 14日間観察 | ラット | ♂♀各5匹 | 経口 | ♂♀ 5000 | ♂♀ >5000 | Safepharma (UK) (1998年) | 215 |
| 製2-2 (GLP) | 急性毒性 14日間観察 | マウス | ♂♀各5匹 | 経口 | ♂♀ 5000 | ♂♀ >5000 | Safepharma (UK) (1998年) | 216 |
| 製2-3 (GLP) | 急性毒性 14日間観察 | ラット | ♂♀各5 | 経皮 | 2000 | ♂♀ >2000 | Safepharma (UK) (1998年) | 217 |
| 製2-4 (GLP) | 刺激性(皮膚) 72時間観察 | ウサギ | ♂♀6 | 皮膚への貼布 (4時間) | 0.5mL/背部皮膚 | 軽度の刺激性あり | Safepharma (UK) (1998年) | 218 |
| 製2-5 (GLP) | 刺激性(眼) 72時間観察 | ウサギ | ♂6 | 眼への適用 | 0.1mL/眼 | 実質的に刺激性なし | Safepharma (UK) (1998年) | 220 |
| 製2-6 (GLP) | 皮膚感受性 (Buehler法) | モルモット | ♀10~20 | 経皮 (貼布) | 感作:原体そのまま 0.5mL塗布(3回) 誘発:原体そのまま 0.5mL塗布(1回) | 皮膚感作なし | Safepharma (UK) (1998年) | 222 |

1. 急性毒性

(1) プロモブチド原体の Maus における急性経口および経皮毒性試験

(資料 1-1)

試験機関：広島大学医学部

報告書作成年：1984年

検 体：プロモブチド原体

検体の純度：

供試動物：dd系 Maus、6週齢、体重(群平均値)：雄25.1~26.7g 雌20.9~22.1g、

1群雌雄各5匹

観察期間：14日間

試験方法：溶媒対照群を含む3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 LD₅₀値を求めた。

投与方法：経口投与では検体を10% Tween80に懸濁し、10mL/kgの割合で単回経口投与した。経皮投与では同様に懸濁した後、刈毛した背部に約30cm²の範囲に、10mL/kgの割合で単回経皮投与し、閉塞した。投与24時間後に検体を拭き取った。

観察・検査項目：中毒症状および死亡を14日間観察し、投与前、7日、14日目に体重測定した。死亡動物および試験終了時に生存していたすべての動物を肉眼的に剖検した。

試験結果：

| 投与方法 | 経 口 | 経 皮 |
|-----------------------------------|------------------|-------------|
| 投与量(mg/kg) | 0、1000、2500、5000 | 0、2500、5000 |
| LD ₅₀ (mg/kg) | 雌雄共に >5000 | 雌雄共に >5000 |
| 死亡開始時間 および終了時間 | 死亡例なし | 死亡例なし |
| 症状発現および 消失時間 | 中毒症状なし | 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) | 5000 | 5000 |
| 死亡例の認められな かった最高投与量 (mg/kg) | 雌雄共5000 | 雌雄共5000 |

経口投与の場合、中毒症状の発現は認められなかった。

経皮投与の場合、溶媒対照群を含むすべての投与群において投与直後に一過性の自発運動亢進(直後から1時間)が認められたのみで、検体投与に起因する中毒症状は認められなかった。体重および肉眼的解剖所見では経口、経皮投与共に検体投与の影響を認めなかった。

(2) プロモブチド原体のラットにおける急性経口および経皮毒性試験

(資料1--2)

試験機関：広島大学医学部

報告書作成年：1980年

検 体：プロモブチド原体

検体の純度：

供試動物：SD系ラット、7週齢、体重(6週齢時)：雄132~167g 雌110~140g、

1群雌雄各10匹

観察期間：14日間

試験方法：溶媒対照群を含む3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LD₅₀値を求めた。

投与方法：経口投与では検体を10% Tween80に懸濁し、20mL/kgの割合で単回経口投与した。
経皮投与では同様に懸濁した後、刈毛した背部に約3cm²の範囲に、10mL/kgの割合で単回経皮投与し、閉塞した。投与24時間後に検体を拭き取った。

観察・検査項目：中毒症状および死亡を14日間観察し、投与前、7日、14日目に体重測定した。死亡動物および試験終了時に生存していたすべての動物を肉眼的に剖検した。

試験結果：

| 投与方法 | 経 口 | 経 皮 |
|----------------------------------|---------------------------|-------------------|
| 投与量 (mg/kg) | 0, 2500, 5000 | 0, 2500, 5000 |
| LD ₅₀ (mg/kg) | 雌雄共に >5000 | 雌雄共に >5000 |
| 死亡開始時間 および終了時間 | 死亡例なし | 死亡例なし |
| 症状発現および 消失時間 | 投与直後から開始 投与後1~2時間以内に消失 | 中毒症状なし |
| 毒性徴候の認められ なかった最高用量 (mg/kg) | <2500 | 雄 5000 雌 <2500 |
| 死亡例の認められな かった最高投与量 (mg/kg) | 雌雄共 5000 | 雌雄共 5000 |

中毒症状としては、経口投与の場合、軽度の自発運動減少、群居行動の欠如が

認められたが、経皮投与の場合、中毒症状の発現は認められなかった。

経皮投与の場合、雌の投与群で軽度な体重増加抑制が認められた。

肉眼的解剖所見については、経口、経皮投与共に検体投与の影響を認めなかった。

(3) プロモブチド原体の Maus および ラット における 急性皮下 および 腹腔内 毒性試験

(資料 1 - 3)

試験機関：広島大学医学部

報告書作成年：1982年

検 体：プロモブチド原体

検体の純度：

供試動物：dd系マウス、6週齢、体重(群平均値)：雄23.3~24.5g 雌20.6~21.3g、

1群雌雄各10匹

SD系ラット、6週齢、体重(群平均値)：雄175.9~184.9g 雌133.6~146.4g、

1群雌雄各10匹

観察期間：14日間

投与方法：いずれの投与経路においても検体を10% Tween80に懸濁させ、5~10mL/kgの割合で単回投与した。対照群には10% Tween80のみを同様に投与した。

観察・検査項目：中毒症状および死亡を14日間観察し、投与前、7日、14日目に体重測定した。死亡動物および試験終了時に生存していたすべての動物を肉眼的に剖検した。

試験結果：

| 動物種 | dd系マウス | |
|-----------------------------------|-----------------------|-------------------------|
| | 皮 下 | 腹 腔 内 |
| 投与方法 | | |
| 投与量(mg/kg) | 0、2500、5000 | 0、2500、5000 |
| LD ₅₀ (mg/kg) | 雄雌共に >5000 | 雄雌共に >5000 |
| 死亡開始時間 および終了時間 | 死亡例なし | 投与後1日目から開始 投与後4日目に終了 |
| 症状発現 および消失時間 | 投与直後から開始 投与後30分に消失 | 投与後2時間から開始 投与後3日に消失 |
| 毒性徴候の認められ なかった最高投与量 (mg/kg) | 雄雌共 <2500 | 雌雄共 <2500 |
| 死亡例の認められな かった最高投与量 (mg/kg) | 雄雌共 5000 | 雄5000 雌2500 |

| 動物種 | SD系ラット | |
|-----------------------------------|-----------------------|--|
| | 皮下 | 腹腔内 |
| 投与方法 | | |
| 投与量(mg/kg) | 0, 2500, 5000 | 0, 300, 600, 1250, 2500, 5000 |
| L.D ₅₀ (mg/kg) | 雄雌共に>5000 | 雄 ca. 5000 雌 >5000 |
| 死亡開始時間 および終了時間 | 死亡例なし | 雄 投与後1日目から開始 投与後4日目に終了 雌 投与後1日目から開始 投与後2日目に終了 |
| 症状発現時間 および消失時間 | 投与直後から開始 投与後30分に消失 | 投与後2時間から開始 投与後7日に消失 |
| 毒性徴候の認められ なかった最高投与量 (mg/kg) | 雌雄共 <2500 | 雌雄共 <300* |
| 死亡例の認められな かった最高投与量 (mg/kg) | 雌雄共 5000 | 雄300 雌600 |

*：毒性徴候として雌雄共に300mg/kgにおいて肝臓の肥大が認められている。

腹腔内投与では、中毒症状としてマウス、ラット共に2500mg/kg以上の投与で自発運動減少、鎮静状態等の鎮静作用的な症状が認められ、体重変化についてはラットの場合、雄の検体投与全群で、又マウスでは5000mg/kg投与群で雌雄共に体重増加抑制が認められた。肉眼的解剖所見では、マウスの5000mg/kgおよびラットの投与全群で雌雄共に肝臓の肥大あるいは肝、腸間膜、腹膜等の腹腔内臓器の癒着が認められた。

皮下投与では、中毒症状として、マウス、ラット共に投与直後に軽度な探索行動の増加が認められたのみであり、体重変化についてはラットにおいて5000mg/kg投与群で雌雄共に軽度な体重増加抑制を認めた。肉眼的解剖所見ではマウス、ラット共に投与皮膚局所の硬結、潰瘍形成およびその修復痕、痂皮形成が認められた。

(4) プロモブチド原体のラットに対する急性吸入毒性試験

(資料1-4)

試験機関：住友化学工業株式会社宝塚総合研究所

報告書作成年：1984年

検体：プロモブチド原体

検体の純度：

供試動物：SD系ラット、6週齢、体重(5週齢時)：雄130～150g 雌90～110g、

1群雌雄各10匹

観察期間：14日間

曝露方法：補助剤(Carplex #80、Sorpol 5029-0、San X P-201およびRadiolite #200)を用いて懸濁した検体を蒸留水で5.2および10.4% w/vの濃度に希釈し、アトマイザーを用いてミストを発生させ、154 mg/m³および本試験条件下での最大噴射量である327mg/m³の濃度で4時間全身曝露させた。

曝露空気をシリカゲルを用いて捕集し、アセトンで溶出した後ガスクロマトグラフィにより実際濃度を求めた。

曝露条件；

| | |
|-----------------------------------|---------------------------------|
| 実際濃度 (実測値平均) (mg/m ³) | 154、327 |
| 平均粒子径 (μm) | 1.20 (327mg/m ³ 曝露群) |
| チャンバー容積 (m ³) | 0.64 |
| 通気量 (L/分) | 50 |
| 噴射圧 (kg/cm ²) | 2.0 |
| 曝露条件 | ミスト、4時間、全身曝露 |

観察・検査項目：曝露中、曝露直後から1時間間隔で中毒症状消失まで(最高4時間)および以後毎日1回、14日間、中毒症状および死亡を観察した。また、曝露直前、曝露後3、7および14日の体重を測定した。観察期間終了後、解剖し、病理組織学的検査を行った。

試験結果：

| 投与方法 | 吸入 |
|--|----------|
| 曝露濃度 (mg/m ³) | 154、327 |
| LC50 (mg/m ³) | 雄雌共 >327 |
| 死亡開始時間及び終了時間 | 死亡例なし |
| 症状発現及び消失時間 | 症状発現なし |
| 毒性徴候の認められなかった 最高曝露濃度 (mg/m ³) | 雌雄共 327 |
| 死亡例を認めなかった 最高曝露濃度 (mg/m ³) | 雌雄共 327 |

各曝露群の雌雄ラットに特記すべき中毒症状を認めず、死亡もなかった。
体重には曝露による影響は認められず、全身の組織、臓器の肉眼的病理所見および呼吸器官の病理組織学的検査においても特記すべき変化はなかった。

2. 皮膚及び眼に対する刺激性

プロモブチド原体のウサギの眼および皮膚に対する刺激性試験

(資料 2)

試験機関：住友化学工業株式会社農薬事業部

報告書作成年：1980年

検 体：プロモブチド原体

純 度：

試験動物：日本白色種雄性ウサギ、体重 2.51~3.38kg、1群6匹（眼に対する刺激性試験の洗浄群は1群3匹）

〈皮膚に対する刺激性試験〉

観察期間：検体適用後1週間観察

試験方法：ウサギの背部を剃毛し、皮膚に検体500mgをのせた1インチ四方のリント布を閉塞適用した。適用の24時間後貼布を除去し、皮膚に付着した検体をふきとった。

観 察：適用の24時間、48時間、72時間および7日後に紅斑、浮腫などの皮膚反応をDraizeの基準に従って観察した。24および72時間後の皮膚反応から一次刺激率を求め、皮膚一次刺激性を評価した。

試験結果：観察された皮膚反応の評点を次表に示す。

| 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 |
| 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

紅斑および浮腫などの刺激反応は全く認められず、一次刺激率は0.0であった。

プロモブチド原体はウサギの皮膚に対して刺激性なしと判定された。

〈眼に対する刺激性試験〉

観察期間：適用後1週間観察

試験方法：検体100mgを各9匹に適用し、30秒後に3匹は洗眼した。

観察：適用1時間、24時間、48時間、72時間、96時間および7日後に角膜、虹彩および結膜を観察した。刺激性反応の評点はDraizeの基準に従った。

試験結果：観察された刺激性反応の評点を次頁の表に示す。洗浄した眼では全く異常はみられなかった。非洗浄群では1時間および1日後に、ごく軽度～軽度の結膜潮紅を認めた。また、1時間後に1匹の動物でごく軽度の結膜浮腫もみられたが、これらの変化は2日後までに消失した。

プロモブチド原体は、ウサギの眼に対して軽度の刺激性があると判定され、洗浄効果が認められた。

| 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 | 1 週間 | | |
| 非 洗 淨 群 | 動物 番号 1 | 角膜 混濁 | 程度 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | | 面積 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | | 虹 彩 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 結膜 | 潮紅 | 3 | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | | 浮腫 | 4 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | | 眼脂 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 動物 番号 2 | 角膜 混濁 | 程度 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | | 面積 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | | 虹 彩 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 結膜 | 潮紅 | 3 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | | 浮腫 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | | 眼脂 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 動物 番号 3 | 角膜 混濁 | 程度 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | | 面積 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | | 虹 彩 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 結膜 | 潮紅 | 3 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | | 浮腫 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | | 眼脂 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 動物 番号 4 | 角膜 混濁 | 程度 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | | 面積 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | | 虹 彩 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 結膜 | 潮紅 | 3 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | | 浮腫 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | | 眼脂 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 動物 番号 5 | 角膜 混濁 | 程度 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | | 面積 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | | 虹 彩 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 結膜 | 潮紅 | 3 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | | 浮腫 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | | 眼脂 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 動物 番号 6 | 角膜 混濁 | 程度 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | | 面積 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | | 虹 彩 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 結膜 | 潮紅 | 3 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | | 浮腫 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | | 眼脂 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 合 計 | | | 660 | 18 | 14 | 2 | 0 | 0 | 0 | |
| 平 均 | | | 110 | 3.0 | 2.3 | 0.3 | 0 | 0 | 0 | |
| 洗 淨 群 (3 匹平均) | 角膜 混濁 | 程度 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | | 面積 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | | 虹 彩 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 結膜 | 潮紅 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | | 浮腫 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | | 眼脂 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 合 計 | | | 110 | 0 | 0 | 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)

3. 皮膚感作性

プロモブチド原体のモルモットにおける皮膚感作性試験

(資料 3)

試験機関：住友化学工業株式会社農薬事業部

報告書作成年：1980年

検 体：プロモブチド原体

検体の純度：

試験動物：ハートレー系雄性モルモット、体重 220g~260g、1群10匹

観察期間：感作開始後37日間観察

試験方法：[Buehler法]

感作；モルモットの背部を剃毛し、検体500 mgの水懸濁液を1.5インチ四方のリント布にのせ、24時間閉塞適用した。

感作は1週間に3回、合計10回実施した。

また、陽性対照群として0.4%2,4-ジニトロクロロベンゼン(DNCB)のアセトン溶液0.5 mLを検体と同様に試験した。

誘発；最終感作の2週間後、検体および陽性対照のDNCBを感作と同様の方法で誘発した。

観察；誘発(貼布除去)の1日後に感作動物の紅斑、浮腫の皮膚反応を対照動物の皮膚反応と比較した。

試験結果：誘発後の観察結果を次表に示す。

| 群 | 供試 動物数 | | 感作反応動物数 | | | | 計 | 陽性率 (%) | |
|----------|-----------|----------|--------------------|----|---|----|---|------------|-----|
| | | | 皮膚反応 ^{a)} | | | | | | |
| | | | - | ± | + | ++ | | | |
| 検体 | 0.5 g 検体 | 0.5 g 検体 | 10 | 10 | 0 | 0 | 0 | 0/10 | 0 |
| | 無処理 | 0.5 g 検体 | 10 | 10 | 0 | 0 | 0 | 0/10 | 0 |
| 陽性 対照 | 0.4%DNCB | 0.4%DNCB | 10 | 0 | 1 | 8 | 1 | 10/10 | 100 |
| | 無処理 | 0.4%DNCB | 10 | 10 | 0 | 0 | 0 | 0/10 | 0 |

a) -；変化なし、
+；中等度の紅斑または浮腫、
±；軽度の紅斑または浮腫、
++；強度の紅斑または浮腫

検体感作群の皮膚反応は陰性対照の場合と同様、全く認められなかった。一方、陽性対照のDNCBにおいては中程度の紅斑および浮腫が観察された。

プロモブチドは感作性物質ではないと結論した。

4. 急性神経毒性

プロモブチド原体の急性神経毒性

(資料 4)

プロモブチド原体の急性神経毒性について、関連する試験結果から考察した。

1 急性経口毒性試験 (資料 1-2)

ラットの急性経口毒性試験における一般症状の観察において、致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

2 90日間反復経口投与毒性試験

現行の神経毒性試験ガイドラインにおいて、外観、体位、姿勢、自律神経機能、歩行の異常、動物の取り扱い操作や環境刺激に対する反応、神経系及び異常行動について、詳細な状態の観察が求められている。

A. ラットの90日反復経口毒性試験 (資料 5-2)

一般症状観察では、本剤の投与によって最高投与量の3000ppmの雌において、尿失禁および陰部の汚れが観察されているが、100ppm以上で盲腸重量の増加、肝への影響、1000ppm以上にて腎重量の増加等を認めており、特異的な神経毒性とは考えられなかった。その他、いずれの観察項目にも影響は認められていない。なお、機能検査の一環としての自発運動量、刺激に対する感覚運動反応および握力検査は実施されていない。

神経毒性に関わる坐骨神経、脳、下垂体、脊髄及び眼球及びその付属器における病理組織学的検査では、本剤に関連したと思われる異常所見は認められていない。また、脳重量および眼科学的検査においても、本剤に関連したと思われる所見はない。

B. イヌの90日反復経口毒性試験 (資料 5-3)

詳細な状態の観察に該当する項目について本剤に関連したと思われる影響はみられず、特異的な神経毒性を示唆する所見は得られていない。なお、機能検査は実施されていない。神経毒性に関わる坐骨神経、脳、下垂体、脊髄、眼球及びその付属器の病理組織学的検査、脳重量および眼科学的検査が実施されているが、本剤に関連したと思われる所見はない。

3 既知神経毒性物質との化学構造の相関

既知神経毒性物質との化学構造に相関はないものと考えられる。

4 考察・結論

ラットの急性経口毒性試験における一般症状の観察において、致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見はない。本剤のラット及びイヌの90日間反復経口投与毒性試験においても致死用量以下の用量において特異的な神経毒性を示唆する所見は何ら認められていない。また、本剤の化学構造も既知神経毒性物質と相関はない。従って、以上の点を考慮すると、本剤には特異的な神経毒性作用はないものと判断される。

以上のことから、プロモブチド原体の急性神経毒性試験実施の必要性はないものと考えられる。

5. 亜急性毒性

(1) プロモプチド原体のラットにおける4週間経口毒性試験

(資料5-1)

試験機関：残留農薬研究所

報告書作成年：1987年

検 体：プロモプチド原体

検体純度：

供試動物：Fischer系ラット、1群雌雄各6匹、開始時5週齢

投与開始時体重：雄 88~107 g、雌 81~92 g

投与期間：4週間（1980年4月24日~1980年5月21日）

投与方法：プロモプチド原体を0、300、1000、3000、10000、30000 ppmの濃度で含有させた粉末飼料を4週間摂食させた。飼料は毎週調製した。

観察・検査項目および結果：

一般症状；投与期間中毎日、一般症状を観察した。

投与期間を通じて動物の死亡例はなく、プロモプチド投与に関連した臨床的徴候は観察されなかった。

(平均検体摂取量および死亡率)

| 投与群 (ppm) | | 対照 | 300 | 1000 | 3000 | 10000 | 30000 |
|----------------------|---|----|------|------|------|-------|-------|
| 平均検体摂取量 (mg/kg/日) | 雄 | — | 26.4 | 88.5 | 274 | 905 | 2842 |
| | 雌 | — | 24.4 | 80.2 | 240 | 835 | 2529 |
| 死亡率 (%) | 雄 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 雌 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

体重変化；投与期間中毎週1回、全動物の体重を測定した。

30000 ppm群雄において、投与3週より増加抑制が認められた。

他は、対照群との比較において、投与群の体重変化に有意差は認められなかった。

摂 餌 量；投与期間中毎週1回ケージ単位で総摂餌量を測定し、ケージ内収容動物数と給餌日数から1日当りの摂餌量を算出した。また、食餌効率は平均体重増加量と平均摂餌量から算出した。

摂餌量については、各投与群とも異常は認められなかった。

食餌効率では、30000 ppm群で雌雄とも低下傾向を示し、雌の4週では顕著であった。10000 ppmでは、雌においてのみ低値を示した。

飲 水 量；毎週1回ケージ毎に測定し、平均飲水量を計算した。

いずれの投与群にも異常は認められなかった。

血液学的検査；投与期間終了時に後大動脈から採血し、全生存動物の赤血球数、白血球数、血小板数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン量、平均赤血球ヘモグロビン濃度を測定した。

対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

| 項目 | 投与量 (ppm) | | | | | | | | | |
|----------|-----------|------|------|-------|-------|-----|------|------|-------|-------|
| | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
| | 300 | 1000 | 3000 | 10000 | 30000 | 300 | 1000 | 3000 | 10000 | 30000 |
| ヘマトクリット値 | | | ↓94 | ↓95 | 88 | | | | | |
| ヘモグロビン量 | | | | | ↓91 | | | | | |
| 赤血球数 | | | | | 90 | | | | | |
| 平均赤血球容積 | 98 | 98 | 99 | 99 | 97 | | 99 | ↓99 | | |
| 血小板数 | | | | ↑↑127 | ↑↑131 | | | | | |
| 白血球数 | ↑↑120 | | | ↑124 | ↑111 | | | | | |

有意差検定はStudentのt検定により行った。(↑, ↓ : p < 0.05, ||, ||| : p < 0.01, |||, ||| : p < 0.001)

表中の数字は対照群に対する割合 (%) を示す。

雄においてヘマトクリット値の減少が、3000、10000、30000 ppm 群で、ヘモグロビン量、赤血球数の減少が30000 ppm 群で認められた。

また、平均赤血球容積の減少が全投与群で、血小板数および総白血球数の増加が10000、30000 ppm 群で認められた。

雌ではいずれの投与群でもプロモプチド投与と関連づけられる変化は認められなかった。

血液生化学的検査；血液学的検査のために採取した血液の血清を用いて、GOT、GPT、ALP、乳酸脱水素酵素、γ-GPT、総蛋白、アルブミン、グロブリン、A/G比、尿素窒素、クレアチニン、血糖、総コレステロール、トリグリセライド、総ビリルビン、直接ビリルビン、Caを測定した。

対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

| 項目 | 投与量 (ppm) | | | | | | | | | |
|----------|-----------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
| | 300 | 1000 | 3000 | 10000 | 30000 | 300 | 1000 | 3000 | 10000 | 30000 |
| GOT | | | ↓ 89 | ↓ 87 | | | | ↓ 89 | | ↓ 87 |
| GPT | ↓ 86 | ↓↓ 76 | ↓↓ 71 | ↓↓ 71 | ↓↓ 76 | ↓ 93 | ↓ 86 | ↓↓ 71 | | |
| ALP | | | | | | ↓ 89 | | ↓↓ 81 | ↓ 88 | |
| 乳酸脱水素酵素 | | | | | | ↑ 134 | ↑ 128 | | | |
| γ-GTP | ↓ 67 | ↓↓ 60 | | ↑ 187 | ↑ 267 | | | ↑ 229 | ↑ 371 | ↑ 529 |
| 総蛋白 | ↑ 103 | ↑ 107 | ↑ 109 | ↑ 110 | ↑ 111 | | | | ↑ 106 | ↑ 107 |
| アルブミン | ↑ 103 | ↑ 107 | ↑ 109 | ↑ 109 | ↑ 111 | | | | ↑ 105 | ↑ 106 |
| グロブリン | | ↑ 106 | ↑ 108 | ↑ 110 | ↑ 110 | | | ↑ 106 | ↑ 108 | ↑ 110 |
| 尿素窒素 | | | | | ↑ 106 | | ↑ 91 | ↓ 92 | | ↓ 97 |
| クレアチニン | | | | ↓ 95 | | | ↑ 89 | ↓ 93 | ↑ 89 | ↑ 89 |
| 血糖 | | | | ↓ 90 | ↓ 91 | | ↓ 88 | | | |
| 総コレステロール | ↑ 106 | ↑ 109 | ↑ 115 | ↑ 113 | ↑ 111 | ↑ 109 | | | | |
| トリグリセライド | | | ↓ 75 | ↓ 62 | ↓ 56 | | | | ↓ 76 | ↓ 73 |
| 直接ビリルビン | | | ↑ 113 | ↑ 125 | ↑ 125 | | ↑ 114 | | ↑ 143 | ↑ 143 |
| Ca | ↑ 103 | ↑ 105 | ↑ 105 | ↑ 105 | ↑ 104 | ↑ 102 | | | ↑ 104 | ↑ 104 |

有意差検定は Student の t 検定により行った。(↑, ↓ : p < 0.05, ↑↑, ↓↓ : p < 0.01, ↑↑↑, ↓↓↓ : p < 0.001)

表中の数字は対照群に対する割合 (%) を示す。

総蛋白質およびアルブミンの増加が雄では 300 ppm 以上、雌では 10000 ppm 以上の投与群にみられ、グロブリンの増加が雄では 1000 ppm 以上、雌では 3000 ppm 以上、γ-GTP の増加が雄では 10000 ppm 以上、雌では 3000 ppm 以上の投与群で認められた。さらにトリグリセライドの減少が雄では 3000 ppm 以上、雌では 10000 ppm 以上、直接ビリルビンの増加が雄では 3000 ppm 以上、雌では 10000 ppm 以上、Ca の増加が雄では 300 ppm 以上、雌では 10000 ppm 以上の投与群に認められた。また、血糖の減少が雄の 10000 ppm 以上、総コレステロールの増加が雄の 300 ppm 以上の投与群に認められた。これらの変化は、プロモプチド投与に関連あるものと考えられた。

また、上記以外に尿素窒素、クレアチニン、GOT、GPT で有意な変化が認められたが、プロモプチド投与との関連が不明か毒性学的意義のないものであった。その他いくつかの検査項目で散見された変化は、プロモプチド投与と関連のないものであった。

肉眼的病理検査：投与期間終了後、全生存動物について肉眼的剖検を行った。

盲腸の内容物充満が雌雄とも全投与群で対照群に比べて比較的高頻度に観察された他には、プロモプチド投与に関連すると思われる変化は認められなかった。

臓器重量：投与期間終了後、全生存動物を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、甲状腺、胸腺、腎臓、副腎、精巣、下垂体、心臓、肝臓、脾臓、骨格筋（下腿三頭筋）、卵巣

対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

雄

| ppm | 絶対重量 | | | | | 相対重量 | | | | |
|-----|------|------|------|-------|-------|------|------|------|-------|-------|
| | 300 | 1000 | 3000 | 10000 | 30000 | 300 | 1000 | 3000 | 10000 | 30000 |
| 体重 | | | | | ↓96 | | | | | ↓96 |
| 下垂体 | | | | ↑108 | | | | | 110 | ↑110 |
| 甲状腺 | | ↑113 | | ↑121 | 117 | | | | ↑125 | 124 |
| 胸腺 | | | | ↓88 | | | | | ↓90 | |
| 肝臓 | | | ↑114 | 119 | 120 | | ↑108 | 113 | 121 | 125 |
| 腎臓 | | | | | | | | | ↑107 | |
| 骨格筋 | | | | | ↓92 | | | | | |

雌

| ppm | 絶対重量 | | | | | 相対重量 | | | | |
|-----|------|------|------|-------|-------|------|------|------|-------|-------|
| | 300 | 1000 | 3000 | 10000 | 30000 | 300 | 1000 | 3000 | 10000 | 30000 |
| 体重 | | | ↓96 | | | | | ↓96 | | |
| 甲状腺 | | | | 129 | | | | | 129 | |
| 心臓 | | | ↓95 | ↓96 | | | | | | |
| 肝臓 | | ↑110 | | 118 | 130 | | ↑111 | 113 | 120 | 132 |
| 副腎 | ↓92 | | | | | ↓90 | | | | |
| 骨格筋 | | | 91 | | | | | | | |

有意差検定は Student の t 検定により行った。(↑, ↓: p < 0.05、 ||, ||: p < 0.01、 |||, |||: p < 0.001)

表中の数字は対照群に対する割合 (%) を示す。

肝臓において雄では絶対重量が 3000 ppm 以上、相対重量が 1000 ppm 以上、雌では絶対あるいは相対重量が 1000 ppm 以上の投与群において対照群に比べて高い値を示した。また、甲状腺の絶対および相対重量が 10000 ppm 以上の群の雄

において増加した。これらの変化は、プロモプチド投与に関連したものと思われた。

10000、30000 ppm 群の雄で認められた下垂体の相対重量の増加、30000 ppm 群の雄で認められた筋肉の絶対重量の減少についてはプロモプチド投与との関連は明確ではなかった。

その他の臓器で散見された変化は、プロモプチド投与量と相関性はなかった。

病理組織学的検査：対照群および 30000 ppm 群の雌雄各 2 例について、下記の臓器・組織の病理標本を作成し、検鏡した。また、その他の投与群の雌雄各 2 例について肝臓のみ同様に検鏡した。

大脳、小脳、脳幹、脳下垂体、末梢神経（坐骨神経）、胸腺、甲状腺・上皮小体（両側）、副腎（両側）、脾臓、リンパ節（脛部、腸間膜）、心臓、大動脈、横隔膜、舌、唾液腺、食道、胃、肝臓、膵臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、気管、喉頭、咽頭、肺、腎臓（両側）、膀胱、精巣（両側）、精巣上体（両側）、前立腺、精のうおよび凝固腺、卵巣（両側）、子宮、眼球および付属腺（両側）、骨格筋（下腿三頭筋、片側）、皮膚（腰背部）、腹部乳腺、肉眼的異常部位

認められた主要な変化を表 1、表 2 に示す。

1000 ppm 群以上の雄、3000 ppm 群以上の雌の肝臓において小葉周辺性の肝細胞腫大が、30000 ppm 群雄の甲状腺に濾胞上皮細胞腫大が認められた。また、30000 ppm 群の腎臓については雄では近位尿細管上皮硝子滴沈着増加が、雌では尿細管内の石灰沈着が認められたが、プロモプチド投与との関連は明確ではなかった。

以上のことから、プロモプチドのラットの 24 ヶ月慢性・発癌性試験における最高投与量は雌雄とも 1000 ppm 前後が適当であると思われた。

表1 [病理組織学的所見 (雄)]

| 投与群(ppm) | | 0 | 300 | 1000 | 3000 | 10000 | 30000 |
|----------|----------------|---|-----|------|------|-------|-------|
| 臓器 | 所見\検査動物数 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| 肝臓 | 小葉周辺性肝細胞腫大 | 0 | 0 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| 臓器 | 所見\検査動物数 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| 腎臓 | 近位尿細管上皮硝子滴沈着増加 | 0 | - | - | - | - | 1 |
| 臓器 | 所見\検査動物数 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| 甲状腺 | 濾胞上皮細胞腫大 | 0 | - | - | - | - | 2 |

表2 [病理組織学的所見 (雌)]

| 投与群(ppm) | | 0 | 300 | 1000 | 3000 | 10000 | 30000 |
|----------|------------|---|-----|------|------|-------|-------|
| 臓器 | 所見\検査動物数 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| 肝臓 | 小葉周辺性肝細胞腫大 | 0 | 0 | 0 | 2 | 2 | 2 |
| 臓器 | 所見\検査動物数 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| 腎臓 | 尿細管石灰沈着 | 0 | - | - | - | - | 2 |