

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

農 薬 抄 録

一 般 名 シアナジン
「除 草 剤」

： 平成 28 年 10 月 12 日

作成会社名

： アグロ カネショウ株式会社

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

目 次

I. 開発の経緯	I - 1
II. 物理的・化学的性状	II - 1
III. 生物活性	III - 1
IV. 適用及び使用上の注意	IV - 1
V. 残留性及び環境中予測濃度算定関係	V - 1
VI. 有用動植物等に及ぼす影響	VI - 1
VII. 使用時安全上の注意、解毒法等	VII - 1
VIII. 毒性	VIII - 1
1. 原体	
1) 急性毒性	VIII - 9
2) 皮膚感作性	VIII - 26
3) 急性神経毒性	VIII - 29
4) 急性遅発性神経毒性	VIII - 30
5) 90日間反復経口投与毒性	VIII - 31
6) 21日間反復経皮投与毒性	VIII - 84
7) 90日間反復吸入毒性	VIII - 85
8) 反復経口投与神経毒性	VIII - 86
9) 28日間反復投与遅発性神経毒性	VIII - 91
10) 1年間反復経口毒性及び発がん性	VIII - 92
11) 繁殖毒性及び催奇形性	VIII - 162
12) 変異原性	VIII - 187
13) 生体機能影響	VIII - 217
2. 代謝物	VIII - 227
3. 製剤	VIII - 235
IX. 動植物及び土壌における代謝分解	IX - 1

〔附〕 シアナジンの開発年表

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

I. 開発の経緯

シアナジンは、1965年にドイツの Degussa 社が合成したトリアジン系除草剤で、その後、シェル・グループが導入し、開発を進めてきたものである。とうもろこし等では従来、同じトリアジン系除草剤であるアトラジンが広く使用されているが、これは土壌中での残効が長く、輪作体系の中で後作に薬害を起こす心配があった。又、アトラジンに対する抵抗性をもつ雑草も問題になりつつある。シアナジンは、残効性が比較的短いこと、又、抵抗性雑草にも効果があることから、世界の約 30 か国で単剤あるいは混合剤として販売されていた。

米国では、1971年に最初の登録を受けたが、2002年末をもって全ての登録を失効した。

日本では、1970年より生物効果試験を開始し、1972年には、(財)日本植物調節剤研究協会より、ばれいしょ、とうもろこし、落花生に対し、実用化可能の判定を受けた。その後、大豆、たまねぎ、アスパラガス、日本芝、桑、すぎ、ひのきに対しても使用可能であることが明らかになった。

1983年2月に登録申請し、同年3月29日、初回登録が認可された。(登録番号：第15443号)

その後2000年4月28日に食品衛生調査会 残留農薬部会 合同部会で審議され、ラット慢性毒性試験の結果(無毒性量 3 ppm-0.15 mg/kg/日)に基づき、ADIは0.0015 mg/kg/日と決定された。

海外では現在、豪州のみに登録があり、下記の基準値が設定されている。

Bulb Vegetables 0.02 ppm

Peas 0.02 ppm

Potatoes 0.02 ppm

Cereal Grains 0.01 ppm

※海外における評価は実施されておらず、急性参照用量 (ARfD) は設定されていない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

II. 物理的・化学的性状

1. 名称及び化学構造

(1) 有効成分の一般名

シアナジン

cyanazine (ISO 名)

(2) 別 名

商品名：グラメックス (農薬名)

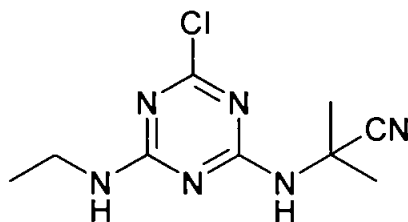
試験名：SKH-01、WL 19805、DW 3418、SD 15418

(3) 化学名

IUPAC 名：2-(4-クロロ-6-エチルアミノ-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)
-2-メチルプロピオニトリル
2-(4-chloro-6-ethylamino-1,3,5-triazin-2-ylamino)
-2-methylpropionitrile

CAS 名：2-[[4-クロロ-6-(エチルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イル]
アミノ]-2-メチルプロパンニトリル
2-[[4-chloro-6-(ethylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]
-2-methylpropanenitrile

(4) 構造式



(5) 分子式 $C_9H_{13}ClN_6$

(6) 分子量 240.70

(7) CAS No. 21725-46-2

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

2. 純品の理化学的性質

項目		測定値 (測定条件)		測定方法/試験機関	
色調		白色		官能法/BioChem GmbH/ 2001年 (GLP)	
形状		細粒状の軟らかい固体		官能法/BioChem GmbH/ 2001年 (GLP)	
臭気		石膏様のかすかな臭い		官能法/BioChem GmbH/ 2001年 (GLP)	
密度		1.28 g/cm ³ (20℃)		比重瓶法/BioChem GmbH/ 2001年 (GLP)	
融点		164.4~167.1℃		毛細管法/BioChem GmbH/ 2001年 (GLP)	
沸点		209℃で分解のため測定不能		Siwoloboff法/BioChem GmbH/2001年 (GLP)	
蒸気圧		1.50×10 ⁻⁶ Pa (20℃)		気体流動法/住化分析センター/ 2001年 (GLP)	
		3.32×10 ⁻⁶ Pa (25℃)			
溶解度	水	0.163 g/L (20℃)		フラスコ法/住化分析センター/ 2001年 (GLP)	
	有機溶媒	ヘキサン	0.0158 g/L (20℃)		
		トルエン	4.93 g/L (20℃)		
		ジクロロメタン	167 g/L (20℃)		
		アセトン	195 g/L (20℃)		
		メタノール	66.2 g/L (20℃)		
		酢酸エチル	95.2 g/L (20℃)		
解離定数 (pKa)		紫外吸収スペクトルが一定にならず測定不能		省略理由書/住化分析センター/ 2001年	
n-オクタノール/ 水分配係数		Log Pow = 2.61 (25℃)		フラスコ振とう法/シェル化学 (株)/1987年 (GLP)	
生物濃縮性		n-オクタノール/水分配係数が3.5未満のため 試験を省略した。		-	
土壌吸着係数 (K _{adsF} , K _{adsFOC})		K _{adsF} :0.78~2.37		(25℃)	OECD 106/(財)日本食 品分析センター/1990年
		K _{adsFOC} :52~232			
加水分解		pH5 t _{1/2} :148日		(25℃)	EPA N161-1/ シェル化学生物研究センター/ 1986年
		pH7 安定 (t _{1/2} :150日以上)			
		pH9 安定 (t _{1/2} :150日以上)			
水中光分解	滅菌 蒸留水	t _{1/2} :約32日 (照射) t _{1/2} :約225日(照射、東京春換算)		(25℃、 54.4w/m ² 、 300- 400nm)	12農産第8147号/ PTRL West, Inc/2007年 (GLP)
	滅菌 自然水	t _{1/2} :約32日 (照射) t _{1/2} :約225日(照射、東京春換算)			
		t _{1/2} :約361日 (暗所)			
安定性	熱	195℃まで安定		DSC法/Siemens Axiva GmbH/2001年 (GLP)	
	その他	-		-	
スペクトル		UV、IR、MS、 ¹ H-NMR、 ¹³ C-NMR 別添資料参照		OECD 101/アメリカンサイエナミット 社/1998年 (GLP)	

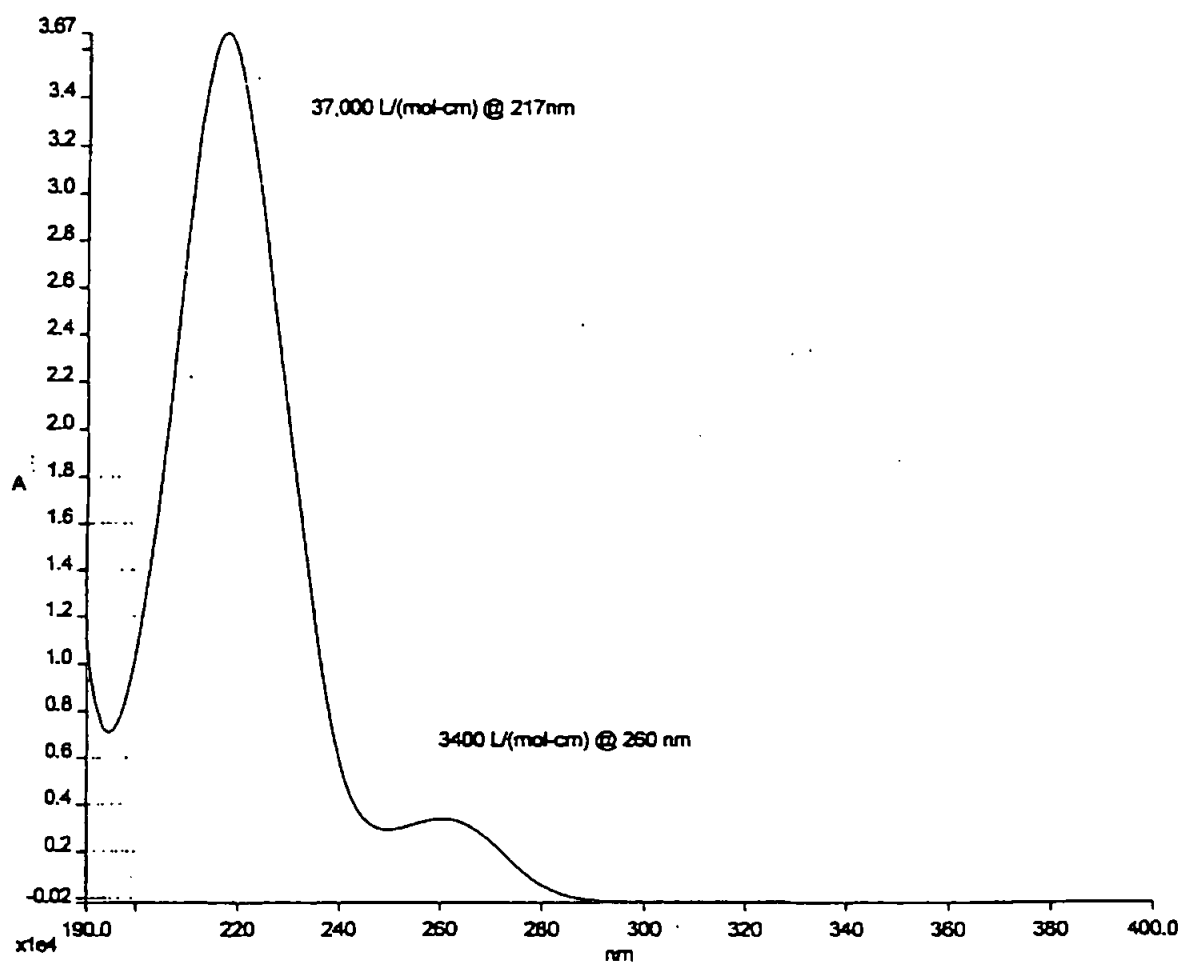
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

別添資料 スペクトル

①シアナジン純品の UV スペクトル

測定条件： 装置 ; Perkin-Elmer Lambda 40P
セル ; 石英、光路長 1cm
測定溶液の濃度 ; 1×10^{-4} M

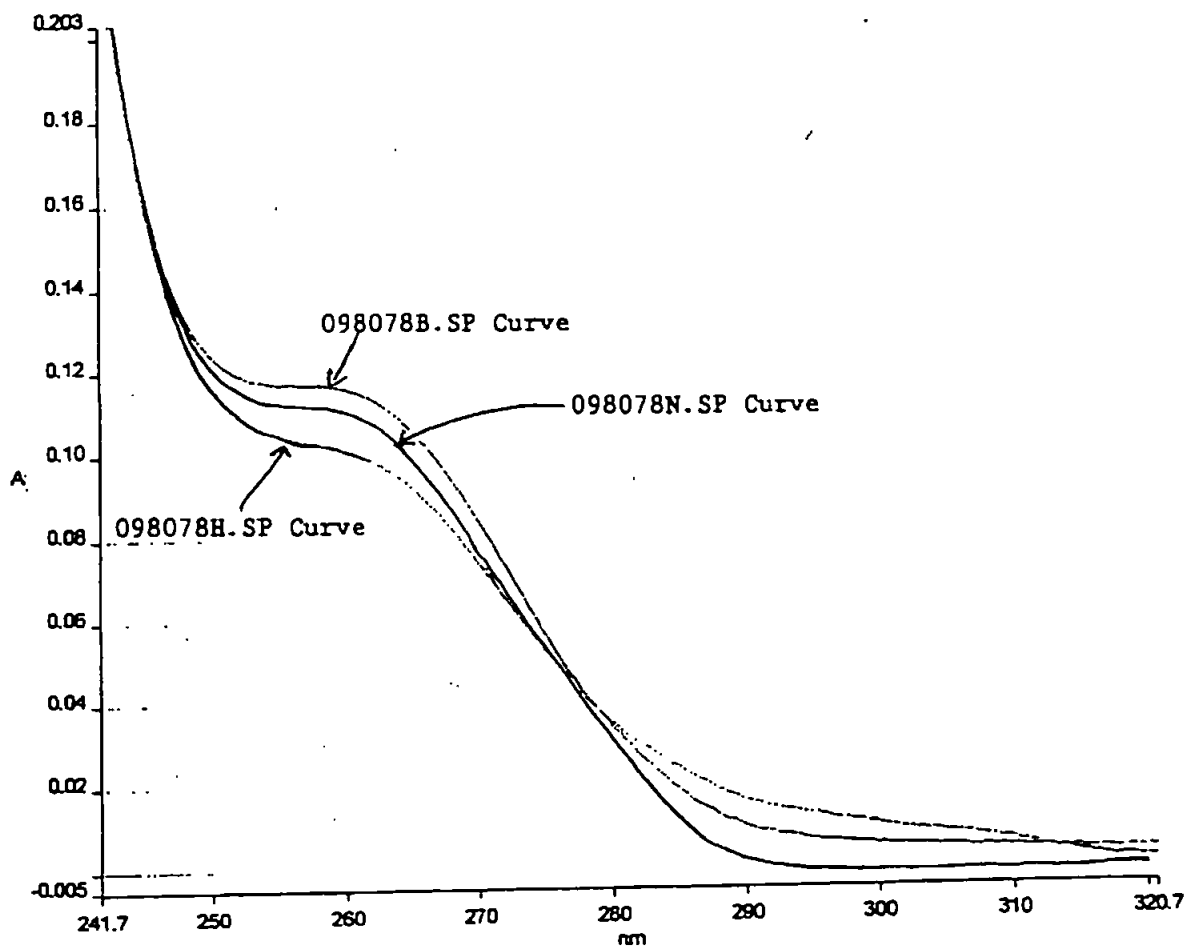
・アセトニトリル中におけるスペクトル



最大吸収 : 217、260 nm (モル吸光係数 ϵ : 37000、3400)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

・ pH2.22、7.04、11.15 (リン酸ナトリウム緩衝液 5mM) 条件下における UV スペクトル



pH2.22: O98078H.SP

pH7.04: O98078N.SP

pH11.15: O98078B.SP

最大吸収波長 : 260 nm

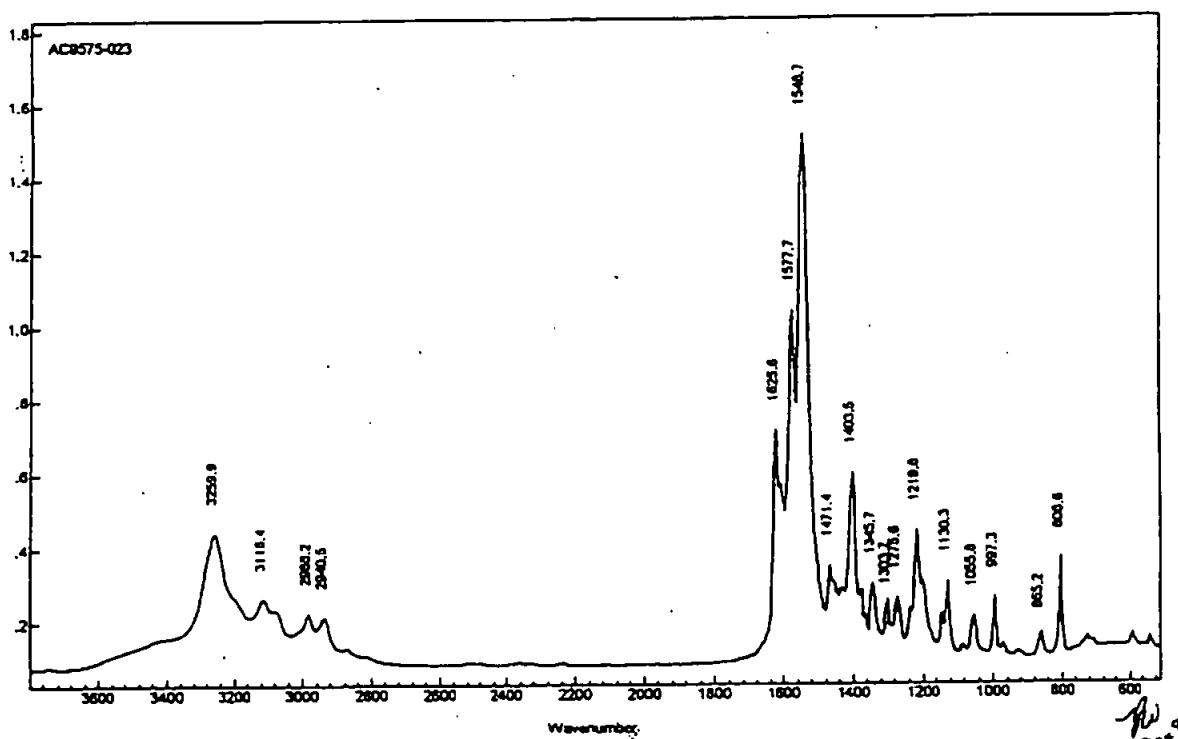
モル吸光係数 ϵ : 3400

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

② シアナジンの IR スペクトル

測定条件：装置；BioRad FTS60A

方法；KBr 法



ピークの帰属：

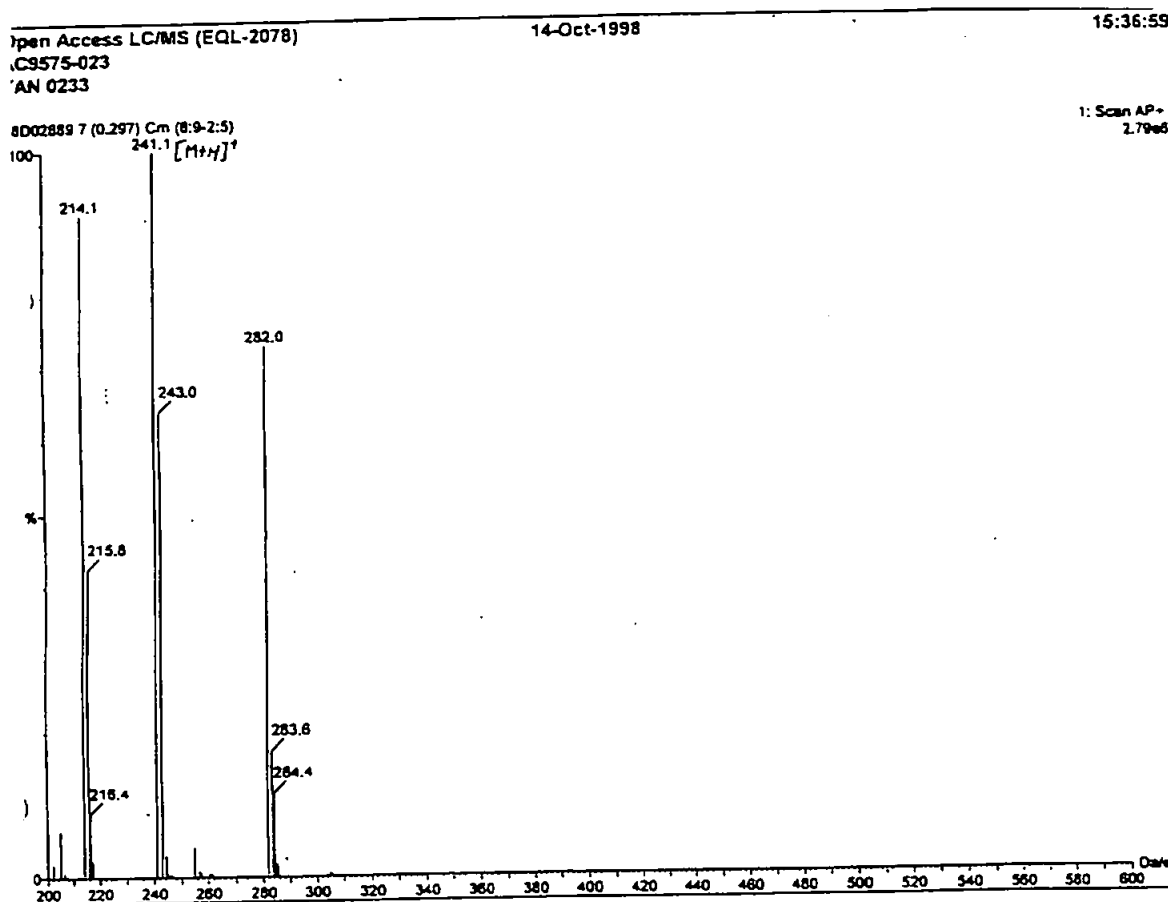
3260cm⁻¹：N-H、1626 cm⁻¹：芳香環、1578/1549 cm⁻¹：C-N、

1500~650 cm⁻¹：-CH₃、-CH₂

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

③ シアナジンの MS スペクトル.

測定条件：装置；Finnigan MAT TSQ4600 等



APCI Mass Spectrometric Operating Conditions

Parameter	Setting
Sample Introduction	100% ACN Flow Injection
Scane Range	200-600 daltons (MS)
APCI Probe Heater	490°C
MS Ion Energy	1.5 V
Ionization Mode	APCI, 3.49 kV

Electron Impact Induced Fragment Ions for AC 200192

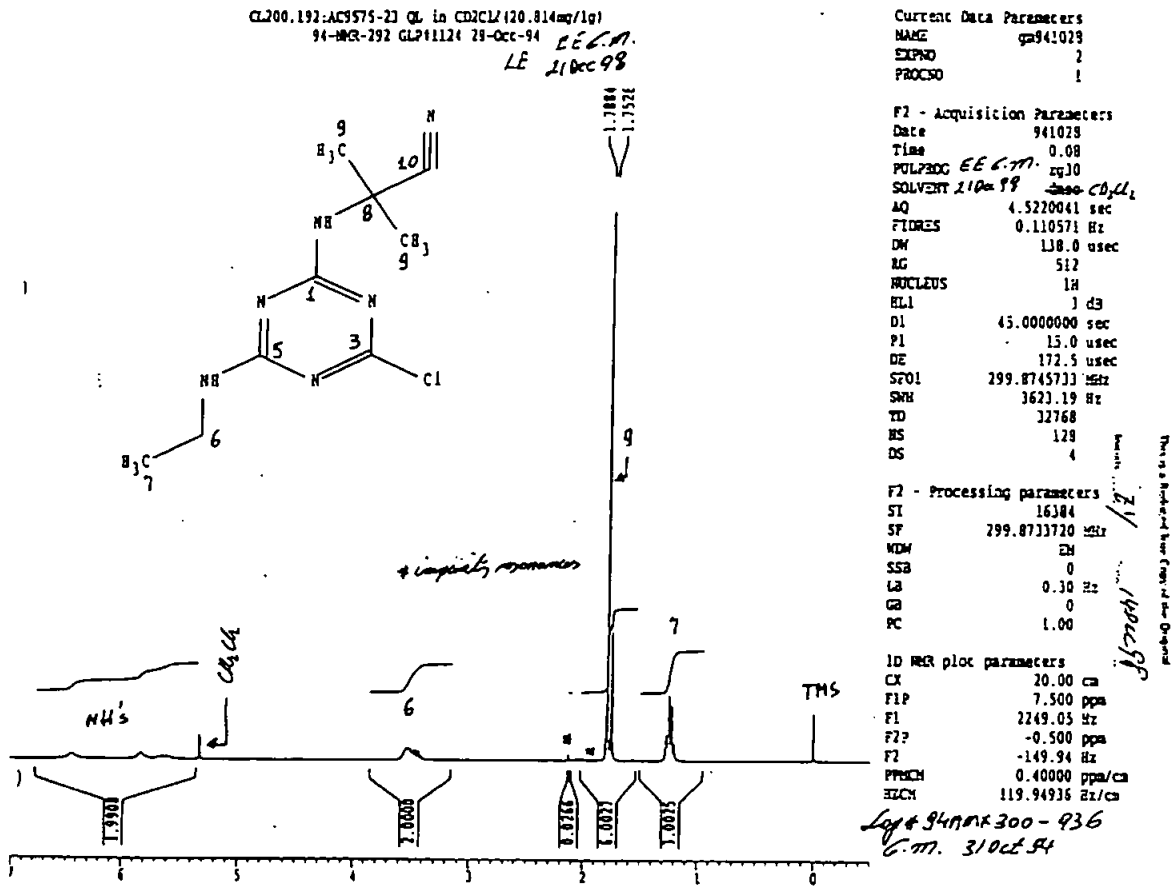
Ion (m/z)	Assignment	Molecular Formula
282	[M+CH ₂ CN+H] ⁺	C ₁₁ H ₁₆ CN ₇
241	[M+H] ⁺	C ₉ H ₁₃ CN ₆
214	[M-HCN] ⁺	C ₈ H ₁₂ CN ₅

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

④ シアナジンの ^1H NMR スペクトル

測定条件：装置；Bruker AMX-300

溶媒； CD_2Cl_2



^1H NMR Chemical Shifts (TMS Internal Standard at 0 ppm)

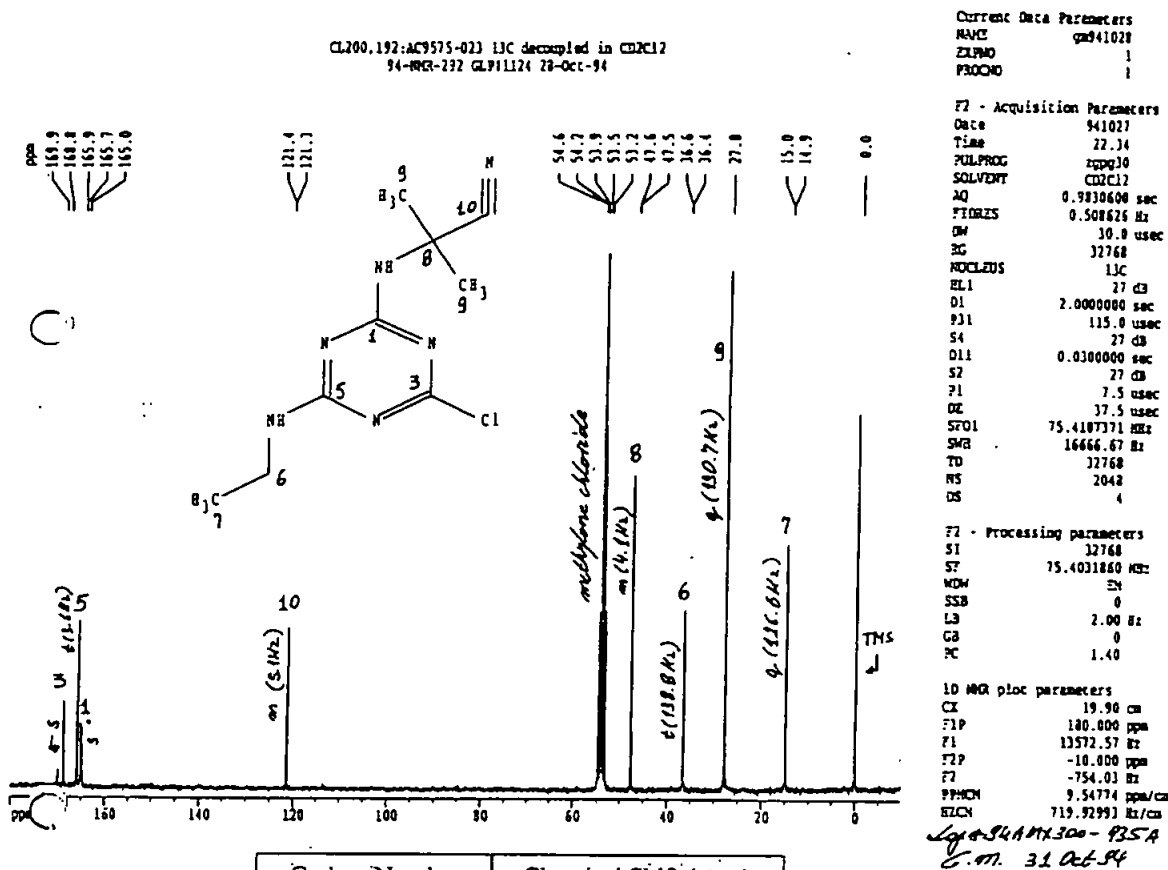
Proton Number	Chemical Shift (ppm)
6	3.55 (broad)
7	1.25 (multiplet)
9	1.79 (singlet)
2 NH-	5.85 (singlet); 6.35 (singlet)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

⑤ シアナジンの¹³C NMR スペクトル

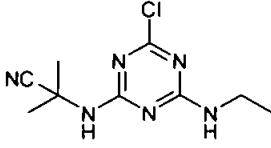
測定条件：装置；Bruker AMX-300

溶媒；CD₂Cl₂



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

3. 原体の成分組成

区分	名称		構造式	分子式	分子量	含有量 (%)	
	一般名	化学名				規格値	通常値 又は レンジ
有効成分	シアナジン	2-(4-クロロ-6-エチルアミノ-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-2-メチルプロピオニトリル		$C_9H_{13}ClN_6$	240.70		
混在物							

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

区分	名称		構造式	分子式	分子量	含有量 (%)	
	一般名	化学名				規格値	通常値 又は レンジ
混 在 物 続 き							

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

区分	名 称		構 造 式	分子式	分子量	含有量 (%)	
	一般名	化 学 名				規格値	通常値 又は レンジ
混 在 物 続 き							

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

4. 製剤の組成

①50.0%水和剤

シアナジン	50.0%
鉍物質微粉、界面活性剤 等	50.0%

②10.0%粒剤（シアナジン・DCBN 粒剤）

シアナジン	10.0%
DCBN	5.0%
鉍物質微粉 等	85.0%

③1.0%複合肥料（シアナジン・DBN 複合肥料）

シアナジン	1.0%
DBN	0.5%
肥料 等	98.5%

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

Ⅲ. 生物活性

1. 活性の範囲

シアナジンが効果を示す草種を下記の表に要約した。

分 類 (科)		学 名	和 名
キク科	Compositae	Senecio vulgaris L.	ノボロギク
		Erigeron bonariensis L.	アレチノギク
		Erigeron philadelphicus L.	ハルジオン
アカザ科	Chenopodiaceae	Chenopodium album L.	シロザ (アカザ)
タデ科	Polygonaceae	Polygonum blumei Meisn.	イヌタデ
スベリヒユ科	Portulacaceae	Portulaca oleracea L.	スベリヒユ
ゴマノハグサ科	Scrophulariaceae	Veronica persica Poir	オオイヌノフグリ
シソ科	Labiatae	Elsholtziaciliata Hylander	ナギナタコージュ
ツユクサ科	Commelinaceae	Commelina communis L.	ツユクサ
イネ科	Gramineae	Poa annua L.	スズメノカタビラ

2. 作用機構

本剤は、他のトリアジン系除草剤と同様に、緑色植物の光合成を阻害することにより殺草する。そのヒル反応阻害 pI 値は 6.6 である。発芽前の雑草では、発根と同時に根部より吸収され、体内を移行し、萌芽後光合成を阻害する。発生初期の雑草では、根部と茎葉部より吸収される。

3. 作用特性と防除上の利点等

本剤は、根部とともに幼植物の茎葉部からも容易に吸収されるため、使用適期巾が広いという特長をもつ。又、土壌中での残留期間が短く（推定半減期 13～34 日）、後作への影響が少ないので、輪作体系の中で安心して使用することができる。

選択性の機作は草種により異なるが、生理的、位置的ないし物理的性質に基づくものである。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

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 シアナジン 50%水和剤

作物名	適用場所	適用雑草名	使用時期	使用量		本剤の使用回数	使用方法	適用地帯	シアナジンを含む農薬の総使用回数				
				薬量	希釈水量								
ばれいしょ	-	一年生雑草	植付後萌芽前	100～150g /10a	100L/10a	1回	全面土壌散布	北海道	1回				
たまねぎ (直播栽培)				200～300g /10a				全域 (北海道を除く)					
			は種後出芽前 (雑草発生前)	75～100g /10a						北海道			
たまねぎ		一年生広葉雑草	定植活着後 (雑草発生前)	50～100g /10a				100～200g /10a		1回	全面土壌散布	全域	2回以内
				定植活着後 (雑草発生前)									
ねぎ		一年生雑草	定植活着後 (雑草発生前)	但し、 収穫30日前まで				100～150g /10a		2回以内	全面土壌散布	全域	2回以内
				定植活着後 (雑草発生始期)				但し、 収穫30日前まで					
アスパラガス		一年生雑草	雑草発生前	萌芽前又は 収穫後 (雑草発生前)				100～200g /10a		2回以内	全面土壌散布	全域	2回以内
日本芝				春期雑草 発生前				200～400g /10a					
		桑	雑草発生前	50～200g /10a				100～200L /10a		3回以内	植栽地を除く 樹木等の 周辺地に全 面土壌散布	3回以内	
すぎ (床替床) ひのき (床替床)	桑発芽前 (雑草発生前)		200～300g /10a										
樹木等	公園 庭園 堤とう 駐車場 道路 宅地 運動場 のり面 等	雑草発生前	雑草発生前	300～600g /10a	3回以内	植栽地を除く 樹木等の 周辺地に全 面土壌散布	3回以内						
			雑草発生前	100～200L /10a									

※作物名：平成26年3月20日適用拡大申請

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

② シアナジン 10%粒剤

作物名	適用場所	適用雑草名	使用時期	使用量	本剤の使用回数	使用方法	シアジンを含む農薬の総使用回数	DBNを含む農薬の総使用回数
樹木等	公園 庭園 堤とう 駐車場 道路 運動場 宅地 のり面 鉄道 等	一年生雑草 多年生広葉雑草 スギナ	雑草生育始期 (草丈20cm以下)	10~20kg/10a	3回以内	植栽地を除く樹木等の周辺地に全面土壌散布	3回以内	3回以内

③ シアナジン 1%粒剤

作物名	適用場所	適用雑草名	使用時期	使用量	本剤の使用回数	使用方法	シアジンを含む農薬の総使用回数	DBNを含む農薬の総使用回数
日本芝 (こうらいしば)	-	一年生雑草	雑草発生前~ 雑草発生初期	20~40g/m ²	3回以内	全面 土壌散布	3回以内	3回以内
		多年生広葉雑草 スギナ	春夏期 雑草発生前~ 雑草発生初期					

2. 使用上の注意事項

① 50%水和剤

- (1) 使用量に合わせ薬液を調製し、使いきること。
- (2) 本剤は雑草発生前~発生始期に有効なので時期を失しないよう土壌全面に均一に散布すること。
- (3) 本剤はツユクサに対して効果が劣るので、ツユクサの優占圃場での使用は避けること。
また、広葉雑草に比べてイネ科雑草にはやや効果が劣るので、イネ科雑草には所定範囲内の多目の薬量とすること。
- (4) 砂土、水はけの良い土壌では、薬害を生ずるおそれがあるので使用を避けること。また、雨の多い時期、場所での使用は避けること。
- (5) 高温時の散布は薬害を生ずるおそれがあるので、所定範囲内の少な目の薬量とすること。
- (6) ばれいしょに使用する場合は、萌芽直前の散布は薬害を生ずるおそれがあるのでさけること。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

- (7) たまねぎに低薬量で使用する場合は、キク科雑草以外の草種には効果が劣るので留意すること。
- (8) ねぎに使用する場合、次のような条件では薬害のおそれがあるので使用をさけること。
- ① 定植後1ヶ月未満などねぎが十分に活着していない場合。
 - ② ねぎの草丈が20cm以下の場合。
 - ③ 春期以降の気温が高まる時期
 - ④ 砂土～砂壤土の場所
- (9) 日本芝で春期に使用する場合、芝の萌芽期以降の散布は黄化褐変等の薬害を生ずるおそれがあるのでさけること。また、秋冬期に使用する場合は、一時的に葉身に黄化や退色などの薬害を生じる場合があるので、芝生育期（生育休止期）に使用すること。尚「芝生育期（生育休止期）」とは、茎葉の一部に緑色が残っていても、生育の停滞している時期を指す。
- (10) 桑、すぎ、ひのきに使用する場合には、茎葉部に薬剤が付着すると薬害を生ずるおそれがあるので、散布の際には作物にかからないよう注意すること。
- (11) 蚕に対して影響があるので、桑葉にはかからないようにすること。
- (12) 公園、庭園等で使用する場合、特に以下のことに注意すること。
- ① 農作物の栽培地周辺での使用を避けること。
 - ② 激しい降雨の予想される場合は使用を避けること。
 - ③ 本剤の飛散あるいは流出によって有用植物に薬害が生ずることのないよう十分注意して散布すること。
 - ④ 水源池等に本剤が飛散・流入しないよう十分に注意すること。
 - ⑤ 散布器具、容器の洗浄水及び残りの薬液は河川等に流さず、容器、空袋等は環境に影響を与えないよう適切に処理すること。
- (13) 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。
- ② 10%粒剤
- (1) 使用量に合わせて秤量し、使いきること。
 - (2) 本剤は雑草が大きくなると効果が劣るので、雑草の生育始期に時期を失ないように散布すること。
 - (3) 土壌が乾燥していると効果が不十分となるので雨上がり等の土壌が湿った状態で使用することが望ましい。また、土壌が乾燥している場合は本剤の使用前または使用後に土壌表面が十分湿る程度に散水すると効果的である。
 - (4) 本剤はまきむらによって効果が不均一になったり薬害の部分的発生が懸念されるので、特に均一散布に留意すること。
 - (5) 大型多年生雑草に対しては効果が劣るので、注意すること。
 - (6) ハウス・温室等施設内及びその周辺では使用しないこと。また、ハウス・温室等施設の設置予定場所、そ菜（特にかぼちゃ）の栽培を予定している付近では使用をさけること。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

- (7) 農作物の栽培地周辺で使用すると農作物に薬害を生ずるおそれがあるので使用をさけること。
- (8) 激しい降雨の予想される場合は使用をさけること。
- (9) 本剤の飛散あるいは流出によって有用植物に薬害が生ずることのないよう十分注意して散布すること。
- (10) 本剤は処理後地表面から薬剤が気化し気象条件によって滞留した場合、周辺の有用植物に薬害を生ずるおそれがあるので、風通しの悪い凹地など空気の滞留しやすい場所での使用はさけること。
- (11) 水源池、養殖池等に本剤が飛散、流入しないよう十分に注意すること。
- (12) 散布器具、容器の洗浄水は河川等に流さず、容器、空袋等は環境に影響を与えないよう適切に処理すること。
- (13) 本剤の使用に当たっては、使用量、使用時期、使用方法を誤らないように注意し、特に初めて使用する場合は病害虫防除所等関係機関の指導を受けること。

③ 1%粒剤

- (1) 本剤は雑草が大きくなりすぎると効果が劣るので、雑草発生前～雑草発生初期に均一に散布すること。
- (2) 高温期や異常乾燥時または芝生が弱っている時には薬害の恐れがあるので使用しないこと。
- (3) 砂土では薬害をおこす恐れがあるので使用しないこと。
- (4) 植え付け後や更新作業後の根が傷んでいる時期には薬害が出やすいので、使用しないこと。
- (5) 西洋芝は枯れるので、使用しないこと。
- (6) 水源池等に本剤が飛散・流入しないよう十分注意すること。
- (7) 飛散によって自動車やカラートタンの塗装等へ影響を与えないよう、散布地域の選定に注意し、散布区域内の諸物件に十分留意すること。
- (8) 空容器、空袋等は放置せず、環境に影響を与えないよう適切に処理すること。
- (9) 本剤の使用に当たっては、使用量、使用時期、使用方法を誤らないように注意すること。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

3. 水産動植物に有毒な農薬についてはその旨

① 50%水和剤

- (1) 水産動植物（藻類）に影響を及ぼす恐れがあるので、河川、養殖池等に飛散、流入しないよう注意して使用すること。
- (2) 使用残りの薬液が生じないように調製を行い、使い切ること。散布器具及び容器の洗浄水は、河川等に流さないこと。また、空容器、空袋等は水産動植物に影響を与えないよう適切に処理すること。

② 10%粒剤

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

③ 1%粒剤

- (1) 水産動植物（藻類）に影響を及ぼす恐れがあるので、河川、養殖池等に飛散、流入しないよう注意して使用すること。

V. 残留性及び環境中予測濃度算定関係

1. 作物残留性試験

(1) 分析法の原理と操作概要

① 粉碎試料を含水アセトンで抽出し、アセトンを留去、食塩水で希釈したのちジクロロメタンで抽出する。ジクロロメタン層を脱水、溶媒を留去し、5%含水中性アルミナカラムクロマトグラフィーで精製したのち、N-P FID ガスクロマトグラフを用いて定量する。

[残留農薬研究所]

② 粉碎試料をアセトンで抽出し、抽出液を濃縮する。石油エーテルを加え洗浄後、石油エーテル層を捨てる。水層にジエチルエーテルを加え、2 回振とう抽出する。ジエチルエーテル層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで脱水後減圧濃縮し、最後の 5 mL を通風乾固し、残留物をアセトンに溶解定容とし、AFID-ガスクロマトグラフに注入し、定量する。

[日本分析化学研究所]

③ 粉碎試料をアセトンで抽出し、ロータリーエバポレーターを用いて減圧濃縮する。濃縮液は水と酢酸エチル/ヘキサンで分配し、集めた酢酸エチル/ヘキサン層は無水硫酸ナトリウムで脱水した後、約 5mL まで減圧濃縮する。濃縮液はグラファイトカーボンカラムクロマトグラフィーによる精製を行い、約 2mL まで減圧濃縮・風乾後、直ちにヘキサンに溶解し、フロリジルカラムクロマトグラフィーによる精製を行う。抽出液は約 1mL まで減圧濃縮後、アセトンで 5mL に定容し、NPD-ガスクロマトグラフを用いて定量する。

[化学分析コンサルタント]

(2) 分析対象の化合物

シアナジン (A)

化学名： 2-(4-chloro-6-ethylamino-1,3,5-triazine-2-ylamino)-2-methylpropionitrile

分子式： $C_9H_{13}ClN_9$

分子量： 240.7

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

(3) 残留試験結果

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年 度	剤 型 (有効成分量) 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	
					親 化 合 物		親 化 合 物	
					最 高 値	平 均 値	最 高 値	平 均 値
ばれいしょ (可食部) 昭和 47 年	50%水和剤 400 g/10a 土壌処理	長野県 農 試 桔梗ヶ原	0	—	日本分析化学研究所		シェルケミ・バレー研究所(仏)	
			1	116	<0.003	<0.003	<0.005	<0.005
		岩手県 農 試	0	—	<0.003	<0.003	<0.005	<0.005
			1	102	<0.003	<0.003	<0.005	<0.005
たまねぎ (可食部) 昭和 51~52 年	50%水和剤 200 g/10a 土壌処理	北海道 農 試	0	—	日本食品分析センター		シェル化学農薬開発センター	
			1	130	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		兵庫県 農業センター	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	82	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
ねぎ (茎葉) 平成 19 年	50%水和剤 150 g/10a 土壌処理	石川県 植 防	0	—	残留農薬研究所		化学分析コンサルタント	
			1	30	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			1	40	0.046	0.046	0.053	0.050
			1	50	0.024	0.024	0.029	0.028
		三重県 植 防	0	—	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			1	30	0.334	0.334	0.263	0.262
			1	40	0.136	0.134	0.115	0.112
			1	50	0.159	0.158	0.114	0.110
アスパラガス (可食部) 昭和 57 年	50%水和剤 300 g/10a 土壌処理	山梨県 農 試	0	—	残留農薬研究所		化学分析コンサルタント	
			1	67	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		北海道 中央農試	0	—	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			1	18~23	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005

作物名：平成 26 年 3 月 20 日付け適用拡大申請

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

2. 土壌残留

(1) 分析法の原理と操作概要

試料をアセトン／水で振とうし、濾過する。残渣をアセトンで洗浄し、濾液を合わせた後、アセトンを留去する。残留物に水を加え、分液漏斗に移す。石油エーテルを加え洗浄液、石油エーテル層を捨てる。水層にジエチルエーテルを加え、2回、振とう抽出する。ジエチルエーテル層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで脱水後、濃縮する。残留物にアセトンを加えて正確に 10 ml として、これを FTD 又は AFID-ガスクロマトグラフに注入し、定量する。

(2) 分析対象の化合物

シアナジン (A)

化学名： 2-(4-chloro-6-ethylamino-1,3,5-triazine-2-ylamino)-2-methylpropionitrile

分子式： $C_9H_{13}ClN_6$

分子量： 240.7

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

(3) 残留試験結果

① 圃場試験 (畑地)

推定半減期(親化合物) : 15~30日(栃木県農試)、0~15日(長野県農試)

分析機関 : 日本分析化学研究所

試料調整及び採取場所	供試薬剤の濃度・量・回数	使用回数	経過日数	分析値 (ppm)		
				最高値	回数	平均値
栃木県農試 (洪積火山灰壤土) 昭和47年	50%水和剤 200g/10a 1回	—	—	<0.008	2	<0.008
		1	0	0.036	2	0.026
		1	15	0.823	2	0.812
		1	30	0.423	2	0.420
		1	60	0.159	2	0.150
		1	99	0.056	2	0.053
長野県農試 桔梗ヶ原分場 (火山灰壤土) 昭和47年	50%水和剤 200g/10a 1回	—	—	<0.008	2	<0.008
		1	0	4.91	2	4.84
		1	15	0.992	2	0.980
		1	30	0.582	2	0.563
		1	60	0.132	2	0.122
		1	123	0.070	2	0.066

② 圃場試験 (畑地)

推定半減期(親化合物) : 13日(北海道農試)、34日(香川県農試)

分析機関 : シェル化学(株)農薬開発センター

試料調整及び採取場所	供試薬剤の濃度・量・回数	使用回数	経過日数	分析値 (ppm)		
				最高値	回数	平均値
北海道農試 (火山灰壤土) 昭和54年	50%水和剤 400g/10a 1回	—	—	<0.01	2	<0.01
		1	0	1.21	2	1.18
		1	10	0.68	2	0.65
		1	20	0.51	2	0.51
		1	30	0.32	2	0.30
		1	60	0.29	2	0.28
		1	120	0.05	2	0.04
香川県農試 (沖積壤土) 昭和54年	50%水和剤 400g/10a 1回	—	—	<0.01	2	<0.01
		1	0	1.48	2	1.46
		1	10	1.08	2	1.06
		1	19	0.78	2	0.78
		1	30	0.74	2	0.73
		1	60	0.46	2	0.45
		1	120	0.25	2	0.24

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

③ 圃場試験 (畑地)

推定半減期 (親) : 約 19 日 (日植調研)、約 12 日 (岡山県農試)

推定半減期 (親+) : 約 21 日 (日植調研)、約 12 日 (岡山県農試)

分析機関 : 日本サイアナミッド株式会社 田原研究所

試料調整 及び 採取場所	供試薬剤 の 濃度・ 量・回数	使用 回数	経過 日数	分析値 (ppm)					
				シアナジン					
				最高値	回数	平均値			
日植調研 (火山灰壌壌土) 平成 8 年	10%粒剤 20kg/10a 1 回	—	—	<0.01	2	<0.01			
		1	0	14.2	2	12.6			
		1	10	8.02	2	7.84			
		1	29	5.73	2	4.98			
		1	90	0.52	2	0.48			
		1	122	0.28	2	0.28			
岡山県農試 (軽埴土) 平成 8 年	1 回	—	—	<0.01	2	<0.01			
		1	0	25.8	2	24.6			
		1	11	12.8	2	12.6			
		1	31	5.68	2	5.56			
		1	88	0.22	2	0.22			
		1	122	0.07	2	0.06			

④ 容器内試験 (試験実施温度 30°C)

推定半減期 (親化合物) : 5 日 (長野県植防)、11 日 (埼玉県植防)

分析機関 : 残留農薬研究所

試料調整及び 採取場所	供試薬剤の 濃度・量・回数	使用 回数	経過 日数	分析値 (ppm)		
				最高値	回数	平均値
長野県農試 桔梗ヶ原分場 (火山灰壌土) 昭和 48 年	原 体 2.0 ppm	—	—	<0.05	2	<0.05
		1	0	1.51	2	1.48
		1	7	0.63	2	0.60
		1	14	0.26	2	0.26
		1	21	0.19	2	0.18
		1	28	0.12	2	0.12
埼玉県農試 (沖積埴壌土) 昭和 48 年	原 体 2.0 ppm	—	—	<0.05	2	<0.05
		1	0	1.63	2	1.62
		1	7	0.95	2	0.93
		1	14	0.73	2	0.70
		1	21	0.58	2	0.57
		1	28	0.49	2	0.48

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

⑤ 容器内試験（試験実施温度 30℃）

推定半減期（親化合物）： 13日（日植防研）、24日（香川県農試）

分析機関：シエル化学㈱農薬開発センター

試料調整及び採取場所	供試薬剤の濃度・量・回数	使用回数	経過日数	分析値 (ppm)		
				最高値	回数	平均値
日植防研 (火山灰軽埴土) 昭和55～56年	原体 100 µg/50g 2 ppm	—	—	<0.01	2	<0.01
		1	0	1.64	2	1.61
		1	10	1.05	2	1.02
		1	20	0.43	2	0.42
		1	30	0.21	2	0.20
		1	60	0.10	2	0.10
香川県農試 (沖積埴土) 昭和55～56年	原体 100 µg/50g 2 ppm	—	—	<0.01	2	<0.01
		1	0	1.65	2	1.64
		1	10	1.21	2	1.18
		1	20	0.96	2	0.94
		1	30	0.63	2	0.62
		1	60	0.24	2	0.24

⑥ 容器内試験（試験実施温度 27℃）

推定半減期（親）： 約16日（日植調研）、約12日（岡山県農試）

推定半減期（親+ ）： 約27日（日植調研）、約22日（岡山県農試）

分析機関：日本サイアナムミッド株式会社 田原研究所

試料調整及び採取場所	供試薬剤の濃度・量・回数	使用回数	経過日数	分析値 (ppm)						
				シアナジン						
				最高値	回数	平均値				
日植調研 (火山灰埴土) 平成8年	純品	—	—	<0.01	2	<0.01				
		1	0	16.5	2	16.2				
		1	30	4.75	2	4.26				
		1	58	1.21	2	1.16				
		1	90	0.74	2	0.68				
		1	181	0.22	2	0.20				
岡山県農試 (軽埴土) 平成8年	400µg/20g (20ppm) 1回	—	—	<0.01	2	<0.01				
		1	0	15.9	2	15.8				
		1	30	3.17	2	2.82				
		1	58	1.32	2	1.21				
		1	90	0.74	2	0.68				
		1	181	0.24	2	0.23				

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

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 No.	試験の 種類 ・被験物質	供試生物	1群 当りの 供試数	試験 方法	試験 水温 (℃)	LC ₅₀ 又は EC ₅₀ 値[mg/L]				試験 機関 (報告年)	記 載 項
						24h	48h	72h	96h		
有1 (GLP)	魚類急性毒性 原体	コイ	10	半 止 水 式	20～ 22	49 ※2	37 ※2	35 ※2	35 ※2	SSL (2004)	VI - 3
有2 (GLP)	ミジンコ類 急性遊泳阻害 原体	オオ ミジンコ	20	止 水 式	20.2～ 21.9	>93 ※2,3	32 ※2	—	—	ABC Lab. (1997)	- 5
有3 (GLP)	藻類生長阻害 原体	緑藻※1	初期 濃度 7355 cells/mL	振 とう 培 養 法	22.5～ 23.0	ErC ₅₀ (0-72hr) : 0.0296 NOEC : 0.0030				安評 センター (2010)	- 7
有4 (GLP)	魚類急性毒性 水和剤(50%)	コイ	10	止 水 式	20.5 ～ 22.6	85.4	60.3	60.3	60.3	安評 センター (2006)	- 8
有5 (GLP)	ミジンコ類 急性遊泳阻害 水和剤(50%)	オオミジンコ	20	止 水 式	20.1 ～ 20.9	72.1	44.8			安評 センター (2006)	- 10
有6 (GLP)	藻類生長阻害 水和剤(50%)	緑藻※1	初期 濃度 7745 cells/ mL	振 とう 培 養 法	23.0 ～ 23.5	EbC ₅₀ (0-72hr) : 0.0221 NOEC _b (0-72hr) : 0.003				安評 センター (2006)	- 11

※1 : *Pseudokirchneriella subcapitata* ※2 : 実測濃度に基づく

※3 : 申請者の計算値

SSL : Springborn Smithers Laboratories

ABC Lab. : Analytical Bio-Chemistry Laboratories

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

資料 No.	試験の 種類 ・被験物質	供試生物	1群 当りの 供試数	試験 方法	試験 水温 (°C)	LC ₅₀ 又はEC ₅₀ 値[mg/L]				試験 機関 (報告年)	記 載 項
						24h	48h	72h	96h		
有 7 (GLP)	魚類急性 毒性試験 粒剤(10%)	コイ	10	止水式	21.8 ～ 23.8	253	235	229	229	安評セ ンター (2009)	VI - 12
有 8 (GLP)	ミジンコ類 急性遊泳 阻害試験 粒剤(10%)	オオミジン コ	20	止水式	19.8 ～ 20.5	221	204	-	-		- 14
有 9 (GLP)	藻類生長 阻害試験 粒剤(10%)	緑藻 ^{※1}	初期 濃度 7425 cells/ml	振とう培 養	22.5 ～ 23.0	ErC ₅₀ (0-72h) : 0.299 NOEC _r (0-72h) : 0.03					- 15

※1 : *Pseudokirchneriella subcapitata*

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

1. 原 体

1) 魚類急性毒性試験

コイを用いた急性毒性試験

(資料 No. 有 1)

試験機関：Springborn Smithers Laboratories, Inc. (米国)

[GLP 対応]

報告書作成年：2004 年

被検物質：シアナジン原体

供試生物：コイ (*Cyprinus carpio*)、1 群各 10 匹、総体長 3.2~5.2cm (平均 4.4cm)

体重 0.37~2.1g (平均 1.3 g)

試験方法：

暴露条件；半止水式

試験容器；19.5L (15L の試験飼養液を含んだガラス製容器)

試験培地；井戸水、希釈水の硬度は 38~40mg CaCO₃/L

pH ；6.2~6.9

照 明；16 時間明 (430~750Lux)

溶存酸素濃度；3.9~9.7mg/L

曝 気；暴露 72 時間の時点から、すべての試験水槽に対して軽度のオイルフリー曝気を実施した。

給 餌；試験開始 24 時間前から試験期間中を通して給餌しなかった。

試験液の調製方法：100mg a.i./L の保存溶液の飽和部分を吸い上げ、希釈することにより、各濃度の試験液を調製した。

試験水温：20~22 °C

結 果：

試験濃度	設定濃度 (%WAF)	0、6.3、13、25、50、100
	実測濃度 (平均) (mg.a.i./L)	0、5.6、10、20、41、92
LC ₅₀ [※] [95%信頼限界値] (mg.a.i./L)	24 時間	49 [20 ~ 92]
	48 時間	37 [20 ~ 92]
	72 時間	35 [20 ~ 92]
	96 時間	35 [20 ~ 92]

※：平均実測濃度に基づく値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

暴露 24 時間後、92mg a.i. /L 試験区で 100%の死亡率が認められた。試験終了時において、41mg a.i. /L 試験区で 70%の死亡率が認められ、生存魚には不活発な状態が認められた。対照区を含む残りの試験区では、死亡例あるいは暴露の影響はみられなかった。

試験液中の被験物質濃度の測定結果は、試験開始時は、5.9、11、20、40、97mg a.i. /L、試験終了時は 5.3、11、19、36、88[※]mg a.i. /L であった。

※96 時間後は致死率 100%のため測定しなかったことから、48 時間後の数値を記載した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

2) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 No. 有 2)

試験機関：Analytical Bio-chemistry Laboratories, Inc. (米国)

[GLP 対応]

報告書作成年：1997 年

被検物質：シアナジン原体

供試生物：オオミジンコ (*Daphnia magna*)、1 群各 20 頭 (生後 24 時間以内の個体)

試験方法：

暴露条件；止水式

試験容量；200mL

試験容器；250mL のビーカー

試験培地；総硬度 148~150mg/L、溶存酸素濃度 7.6~8.4mg/L

照明時間；毎日 16 時間

照 度；約 475~644 Lux

pH ； 8.33 ~8.50

試験液の調製方法；100mg/L の保存溶液を希釈することにより、各濃度の試験液を調製した。

試験水温：20.2~21.9℃

結 果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0、6.3、13、25、50、100
	実測濃度 (平均)	0、5.6、12、23、49、93
EC ₅₀ [*] (mg/L) [95%信頼限界]	24 時間	>93
	48 時間	32 [23~49]

*：実測濃度に基づく値、24hEC₅₀ 値は申請者の計算値

23mg/L 試験区では暴露後 48 時間に 1 頭のみジンコに遊泳阻害が認められた。49 及び 93mg/L 試験区における暴露後 48 時間の死亡率は、それぞれ 80 及び 100%であった。また、49mg/L 試験区の残りのみジンコには遊泳阻害が認められた。

試験液中の被検物質濃度の測定結果は、試験開始時は 5.81、12.4、22.6、52.4、91.3 mg/L (設定濃度の 90~105%)、試験終了時は 5.40、11.9、22.6、46.2、94.1 (設定濃度の 86~94%) であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

3) 藻類生長阻害試験

(資料 有 3)

試験機関：食品農医薬品安全性評価センター

[GLP 対応]

報告書作成年：2010 年

被験物質： シアナジン原体

供試生物： 藻類 (*Pseudokirchneriella subcapitata*) ATCC22662 株、
初期細胞濃度 7355 cells/mL

方 法：

暴露条件； 無菌振とう培養

試験培地； OECD TG201 試験培地

試験水量； 110 mL

水 質； pH 7.9~8.0 (暴露開始時) 8.1~8.3 (暴露終了時)

照 明； 光強度 80.6~81.7 $\mu\text{E}/\text{m}^2/\text{s}$

試験液の調製方法； 前培養液の所定量を試験培地に添加した溶液を試験用水とし、試験用水に所定量の被験物質を添加して調製した。

培養温度： 22.5~23.0 °C

結 果：

試験濃度 (mg ai/L)	設定濃度		0、0.0030、0.0072、0.0170、0.0420、0.1000
	実測 濃度	試験 開始時	0、0.00315、0.00784、0.0191、0.0466、0.108
		試験 終了時	0、0.00317、0.00776、0.0188、0.0462、0.108
E _r C ₅₀ (mg a.i./L)* [95%信頼限界]			(0~72 時間) 0.0296 [0.0256 ~ 0.0344]
NOEC _r (mg a.i./L)*			(0~72 時間) 0.0030

*：設定濃度に基づく

試験液中の被験物質濃度の測定結果は、試験開始時は 0.00315、0.00784、0.0191、0.0466、0.108 (設定濃度の 105~112 %)、試験終了時は 0.00317、0.00776、0.0188、0.0462、0.108 (設定濃度の 106~111 %) であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

2. 製 剤

2-1. 50%水和剤

1) コイを用いた急性毒性試験

(資料 No. 有 4)

試 験 機 関：食品農医薬品安全性評センター

[GLP 対応]

報告書作成年：2006 年

被検物質：水和剤 (50.0%)

供試生物：コイ (*Cyprinus carpio*)、1 群各 10 匹、標準体長 4.7~5.6cm (平均 5.1cm)
体重 2.9~4.4g (平均 3.5 g)

試験方法：

暴露条件；止水式

試験水量；50L

試験水；脱塩素水、全硬度 42mg CaCO₃/L、pH7.5~7.9、
溶存酸素濃度 7.0~7.9mg/L

照 明；16 時間明

給 餌；無給餌

試験液の調製方法：各試験区で使用する被験物質を秤量し、直接希釈水に添加することにより調製した。

試験水温：20.5~22.6 °C

結 果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0、22、30、40、54、74、100
LC ₅₀ (mg/L)	24 時間	85.4 (77.1~95.5)
	48 時間	60.3 (54.7~67.6)
	72 時間	60.3 (54.7~67.6)
	96 時間	60.3 (54.7~67.6)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

毒性症状としては、54mg/L 試験区で表層遊泳、運動亢進及び痙攣が、54mg/L 以上試験区で平衡失調、反転、自発運動減少及び反応過敏が、74mg/L 以上試験区で横転状態及び体色黒化が認められた。また、54mg/L 試験区では、暴露 48 時間後に中毒症状からの回復傾向が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

2) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 No. 有 5)

試験機関：食品農医薬品安全性評価センター
[GLP 対応]

報告書作成年：2006 年

被検物質：水和剤 (50.0%)

供試生物：オオミジンコ (*Daphnia magna*)、1 群各 20 頭 (生後 24 時間以内の幼体)

試験方法：

暴露条件；止水式

試験水量；100mL/連 (1 連につき 5 頭)

試験培地；pH 7.6~8.0

照明時間；毎日 16 時間

溶存酸素濃度；7.3 ~ 7.7 mg/L

試験液の調製方法；基準液を希釈することにより、各濃度の試験液を調製した。

試験水温：20.1~20.9 °C

結 果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0、10、16、25、40、63、100
EC ₅₀ (mg/L) [95%信頼限界]	24 時間	72.1 [64.4~82.4]
	48 時間	44.8 [39.0~51.9]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

3) 藻類生長阻害試験

(資料 No. 有 6)

試験機関：食品農医薬品安全性評価センター

[GLP 対応]

報告書作成年：2006 年

被験物質：水和剤 (50%)

供試生物：藻類 (*Pseudokirchneriella subcapitata*) ATCC22662 株、
初期細胞濃度 7745cells/mL

方 法：

暴露条件；無菌振とう培養

試験培地；OECD TG201 推奨培地

試験水量；100 mL

水 質；pH 8.2~8.3 (暴露開始時) 8.1~8.7 (暴露終了時)

照 明；照度 4004~4030Lx

試験液の調製方法；前培養液の所定量を試験培地に添加した溶液を試験用水とし、
試験用水に所定量の被験物質を添加して調製した。

培養温度：23~23.5 °C

結 果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0、0.003、0.006、0.013、0.025、0.050、0.100
E_bC_{50} (mg/L) [95%信頼限界]		(0~72 時間) 0.0221 [0.0205~0.0238]
$NOEC_b$ (mg/L)		(0~72 時間) 0.003

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

2-2. 10%粒剤

1) コイを用いた急性毒性試験

(資料 有 7)

試験機関：食品農医薬品安全性評価センター
〔GLP 対応〕

報告書作成年：2009 年

被験物質：粒剤 (10%)

供試生物：コイ (*Cyprinus carpio*)

1 群各 10 匹、全長：5.3~5.8cm (平均 5.6cm)、

体重：2.0~2.6 g (平均 2.3 g)

方 法：

暴露条件；止水式

試験水量；50 L

収容密度；魚 1g 当たり試験水 2.2 L

照 明；室内光で 16 時間明

通 気；弱い通気を行った

水 質；pH 7.5~8.5、溶存酸素濃度 77~102 %、

試験液の調整方法；ガラス製水槽それぞれに希釈水 50L を入れ、被験物質を秤量し、各試験区調製用水槽に添加した後、テフロン棒で強く攪拌し試験液を調製した。

試験水温：21.8~23.8℃

結 果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0、100、130、170、230、300	
LC ₅₀ (mg/L) [95%信頼限界]	24 時間	253 [235 ~ 299]	
	48 時間	235 [206 ~ 263]	
	72 時間	229 [200 ~ 256]	
	96 時間	229 [200 ~ 256]	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

症状としては、100mg/L 以上の試験区で表層遊泳および自発運動減少が130mg/L 以上の試験区で平衡失調が、170mg/L 以上の試験区で横転が観察された。また、170mg/L 以上の試験区で体色黒化が、230mg/L 区で尾鰭に出血が認められた。なお、対照区では、一般状態に異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

2) オオミジンコを用いた急性遊泳阻害試験

(資料 有 8)

試験機関：食品農医薬品安全性評価センター
〔GLP 対応〕

報告書作成年：2009 年

被験物質：粒剤 (10%)

供試生物：オオミジンコ (*Daphnia magna*)、1 群各 20 頭 (生後 24 時間以内の幼体)

試験方法：

暴露条件；止水式

試験水量；1 容器 (1 連) につき 100 mL (20 mL/頭)

照 明；室内光で 16 時間明

水 質；pH 7.8~8.3

溶存酸素濃度；8.2~8.7 mg/L

試験液の調整方法；被験物質 15、24、38、60、95 および 150mg を秤量し、各試験区のビーカー (希釈水 500mL) に直接添加し、テフロン棒で強く攪拌した。

試験水温：19.8~20.5 °C

結 果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0、30、48、76、120、190、300
EC ₅₀ (mg/L) [95%信頼限界]	24 時間	221 [203 ~ 244]
	48 時間	204 [179 ~ 234]

症状としては、120 mg/L 以上の試験区で違いが、120 および 190 mg/L 区で触角運動の減少が、190 mg/L 以上の試験区で横転が、300 mg/L 区で死亡が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

3) *Pseudokirchneriella subcapitata* を用いた藻類生長阻害試験 (資料 有 9)

試験機関：食品農医薬品安全性評価センター
〔GLP 対応〕

報告書作成年：2009 年

被験物質：粒剤 (10%)

供試生物：藻類 (*Pseudokirchneriella subcapitata*、ATCC22662 株)

初期生物量：7425 cells/mL

試験方法：

暴露条件：振とう培養

試験水量：100 mL

環境条件：pH 8.1~8.2(暴露開始時) 8.1~8.7(暴露終了時)

光強度 82.1~82.3 $\mu\text{E}/\text{m}^2/\text{s}$

試験液の調製方法：被験物質 500mg を秤量し、試験培地を加えて 50mL に定容して基準液調製用の原液 (10mg/mL 被験物質液) を調製した。原液 1000 μL (被験物質として 10mg) を分取し、試験培地を加えて 100mL に定容したものを各試験区調製用の基準液 (0.1mg/mL 被験物質液) とした。各試験区調製用三角フラスコ (試験用水 100mL、1 試験区当たり 3 連) に所定量の基準液を添加した後、強く振り混ぜて試験水を調製した。対照区は試験用水のみとした。

培養温度：22.5~23.0°C

結果：

試験濃度 (mg/L)		0.01、0.03、0.1、0.3、1
E_rC_{50} (mg/L) [95%信頼限界]	0~72h 時間	0.299 [0.267~0.336]
NOEC _r	0~72h 時間	0.03

暴露終了時における藻類の形態観察の結果、1mg/L で藻類細胞の萎縮が認められた。また、0.3mg/L 以下の試験区では、被験物質暴露に起因すると考えられる藻類細胞の形態異常や細胞凝集等は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

2. 水産動植物以外の有用生物への影響

2-1. 蚕

資料 No.	供試生物	供試薬剤	1 試験区当たりの供試虫数	試験方法	試験結果			試験機関 (報告年)
						無処理	処理	
有 7	蚕 (錦秋×鏡和) 4 齢起蚕	水和剤 (50%)	60 頭 (20 頭×3 反復)	桑葉浸漬法 3 g/L の被験物 質水溶液に桑 葉を浸漬理 し、蚕に給餌 した。	死亡率 (%)	0	100	エスコ (2006)
全供試虫が中毒症状を呈し、4 齢期間中に死亡したところ、蚕の成育に強い影響を及ぼすと考えられる。								

2-2. ミツバチ

資料 No.	供試生物	供試薬剤	1 試験区当たりの供試虫数	試験方法	試験結果			試験機関 (報告年)
					累積死亡率 (%)			
有 8	セイヨウミツバチ (<i>Apis mellifera</i>) 成虫	水和剤 (50%)	30 頭 (10 頭×3 反復)	局所施用法 100 µg/µL/bee 相当量を背部 背面に局所施 用し、48 時間 観察した。	投与量 (µg/bee)	24 時 間	48 時 間	エスコ (2006)
					0	0	0	
					100	0	0	
					LD ₅₀ : >100 µg/bee			
					NOEC : >100 µg/bee			

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

2-3. 天敵

資料 No.	供試生物	供試 薬剤	1 試験区 当たりの 供試虫数	試験方法	試験結果			試験機関 (報告年)
						無処 理	処理	
有 9	ナミテントウ (3 齢幼虫)	水和剤 (50%)	20 頭	浸漬法 3 g/L の被験物 質水溶液に幼 虫を浸漬し、 虫体付着によ る影響を調査 した。		無処 理	処理	エスコ (2006)
					死亡率 (%)	5	5	
					蛹化率 (%)	95	95	
					※8 日後の累積結果 死亡率及び蛹化率に影響は みられなかった。			
有 10	クモンクサカゲロウ (2 齢幼虫)	水和剤 (50%)	20 頭	浸漬法 3 g/L の被験物 質水溶液に幼 虫を浸漬し、 虫体付着によ る影響を調査 した。		無処 理	処理	エスコ (2006)
					死亡率 (%)	0	0	
					蛹化率 (%)	100	100	
					※14 日後の累積結果 死亡率には影響はみられな かった。行動異常もなかつ た。			
有 11	タイリクヒメハナ カメムシ (成虫)	水和剤 (50%)	20 頭 (5 頭×4 反復)	浸漬法 3 g/L の被験物 質水溶液に幼 虫を浸漬し、 虫体付着によ る影響を調査 した。		無処 理	処理	エスコ (2006)
					死亡率 (%)	0	0	
					※3 日後の累積結果 死亡率に影響はみられなか った。			

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

2-4. 鳥類

資料 No.	試験の種類・被験物質	供試生物	1群当たりの供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 又はLC ₅₀ 及び無影響量	観察された影響等	試験機関 (報告年)
有 12	急性経口毒性原体	ニホンウズラ	雌雄各6羽	単回経口投与	雄：267、400、600、900、1350 雌：452、656、951、1379、2000	LD ₅₀ 雄 733 mg/kg LD ₅₀ 雌 1143 mg/kg	雌雄の各被験物質投与群において体温および自発運動の低下、立毛、摂餌低下が散見され、高用量では身震いまたは振戦、下痢および閉眼が認められた。	生活科学研究所 (2007)

Ⅶ. 使用時安全上の注意、解毒法等

1. 安全使用上の注意

- (1) 誤飲、誤食などのないよう注意すること。誤って飲み込んだ場合には吐き出させ、直ちに医師の手当を受けさせること。本剤使用中に身体に異常を感じた場合には直ちに医師の手当を受けること。
- (2) 本剤は眼に対して弱い刺激性があるので眼に入らないよう注意すること。眼に入った場合には直ちに水洗すること。
- (3) 散布の際は農薬用マスク、手袋、長ズボン・長袖の作業衣などを着用すること。作業後は直ちに手足、顔などを石けんでよく洗い、うがいをするとともに衣服を交換すること。
- (4) 作業時に着用していた衣服等は他のものとは分けて洗濯すること。
- (5) かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。
- (6) 公園、堤とう等で使用する場合は、散布中及び散布後（少なくとも散布当日）に小児や散布に関係のない者が散布区域に立ち入らないよう縄囲いや立て札を立てるなど配慮し、人畜等に被害を及ぼさないよう注意を払うこと。
- (7) 使用残りの薬剤は必ず安全な場所に保管すること。

2. 解毒法及び治療法

飲み込んだ時は、胃洗浄を行い経過をみて対症療法を行う。本剤による中毒症候は、心音の低下と血圧の降下である。従って、血圧と呼吸に注意を払うこと。

3. 製造時、使用時等における事故例

なし。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

VIII. 毒 性

〈毒性試験一覧表〉

1. 原体を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
T1	急性毒性 (7日間観察)	マウス	雄 10	経口	830, 1000, 1200, 1450, 1700	1096	静岡薬大 (1973)	VII-9
			雌 10		830, 1000, 1200, 1450	1028		
T2	急性毒性 (7日間観察)	ラット	雄 10	経口	300, 360, 430, 520	367	静岡薬大 (1973)	VII-10
			雌 10		208, 250, 300, 360, 430	306		
T3 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	ラット	雌 3	経口	300, 2000	> 300 ≤ 2000	化合物安全性研究所 (2006)	VII-11
T4	急性毒性 (7日間観察)	マウス	雄 10	皮下	2900, 3500, 4200, 5000	3999	静岡薬大 (1973)	VII-13
			雌 10		2900, 3500, 4200, 5000	3715		
T5	急性毒性 (7日間観察)	ラット	雄 10	皮下	1600, 2000, 2400, 2900	1738	静岡薬大 (1973)	VII-14
			雌 10		1775, 2080, 2500, 3000	2200		
T6	急性毒性 (7日間観察)	マウス	雄 10	経皮	6590	>6590	昭和大学 (1976)	VII-15
T7	急性毒性 (7日間観察)	ラット	雄 10	経皮	3500, 4560, 5930, 7710	5440	昭和大学 (1976)	VII-16
T8	急性毒性 (7日間観察)	マウス	雄 10	腹腔	130, 170, 220, 290	174	静岡薬大 (1973)	VII-17
			雌 10		290, 380, 500	365		
T9	急性毒性 (7日間観察)	ラット	雄 10	腹腔	92, 110, 130, 160, 190	112	静岡薬大 (1973)	VII-18
			雌 10		120, 145, 175, 210, 250	186		
T10	急性毒性 (7日間観察)	マウス	雄 10	吸入 (ミスト)	1380, 1800, 2340, 3040 mg/m ³	2470 mg/m ³	昭和大学 (1976)	VII-19
T11	急性毒性 (14日間観察)	ラット	雄 6 雌 6	吸入 (ガス)	雌雄 89, 273, 809 mg/m ³	雌雄 >809 mg/m ³	ウェストハロー研究所 (1983)	VII-21
T12	急性毒性	ラット	雌雄各 5	吸入 (ガス)	雌雄 2.38, 4.35 mg/l	雌雄 >4.35 mg/l	HLS (1998)	VII-23
T13 (GLP)	皮膚感作性 (Buehler法) 48時間観察	モルモット	雄 20	皮膚	感 作 : 100% (1週間隔で計3回) 惹 起 : 100%	感作性なし	Biosearch (1993年)	VII-26
省略	急性神経毒性							VII-29
省略	急性遅発性神経毒性							VII-30

HLS : Huntingdon Life Science

静岡薬大 : 静岡薬科大学

Biosearch : Biosearch Incorporated

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
T14	亜急性毒性 (3ヵ月間観察)	ラット	♂♀各15	飼料混入	0, 3, 15, 75 ppm ♂ 0.0264, 1.339, 6.402 ♀ 0.0319, 1.595, 7.620	15 ppm ♂ 1.339 ♀ 1.595	慶応大学 佐々木 研究所 日本実験 医学 研究所 (1979)	VII-31
T15	亜急性毒性 (3ヵ月間観察)	ラット	対照群 ♂♀各36 投与群 ♂♀各12	飼料混入	0, 1.5, 3, 6, 12, 25, 50, 100 ppm ♂ 0.011, 0.22, 0.45, 0.87, 1.79, 3.63, 7.58 ♀ 0.013, 0.26, 0.49, 1.00, 2.11, 4.38, 8.75	雄 25ppm 雌 50ppm 雄 1.79 雌 4.38	トnstool 研究所 (英国) (1968)	VII-38
T16*	(a) 亜急性毒性 (3ヵ月間)	ラット	対照群 ♂♀各40 投与群 ♂♀各20	飼料混入	0, 0.1, 1.0, 100 ppm ♂ 0, 0.01, 0.09, 8.97 ♀ 0, 0.01, 0.10, 11.40	尿索への影響は認められなかった。	トnstool 研究所 (英国) (1969)	VII-43
	(b) 腎機能への影響 1) 水分負荷試験 (1回投与後5時間)	ラット	対照群 ♀8 投与群 ♀4	腹腔	0, 5, 25, 50	25mg/kg 以上で腎機能への影響あり		
	2) 塩分負荷試験 (1回投与後5時間)	ラット	対照群 ♀8 投与群 ♀4	腹腔	0, 5, 25, 50	50mg/kg 以上で腎機能への影響あり		
	3) クロラジニルとの比較試験 (1回投与後5時間)	ラット	対照群 ♀20 投与群 ♀10	経口	0, 1, 25, 50 (クロラジニル 0, 1, 5, 25)	クロラジニルに比べて影響は小さい		
4) 4週間毒性	ラット	対照群 ♂♀各20 投与群 ♂♀各10	飼料混入	0, 1, 10, 100 ppm ♂ 0, 0.11, 1.11, 11.5 ♀ 0, 0.14, 1.27, 13.1	最高投与量でも腎機能への影響なし			
T17 (GLP)	亜急性毒性 (3ヵ月間)	ラット	♂ 10 ♀ 10	飼料混入	0, 10, 50, 200, 400 ppm ♂ 0.0531, 2.55, 11.0, 21.6 ♀ 0.0777, 4.03, 16.0, 31.1	♂ - ♀ 0.777 (10 ppm)	デュボン社 ハスケル 研究所 (米国) (1989)	VII-57
T18 (GLP)	亜急性毒性 (3ヵ月間)	マウス	♂ 10 ♀ 10	飼料混入	0, 50, 300, 1800 ppm ♂ 0.746, 44.1, 271 ♀ 0.892, 55.1, 328	♂ 44.1 (300 ppm) ♀ 8.92 (50 ppm)	安評センター (1994)	VII-66
T19	亜急性毒性 (3ヵ月間)	マウス	対照群 ♂♀各24 投与群 ♂♀各12	飼料混入	0, 10, 50, 500, 1000, 1500 ppm ♂ 0, 1.55, 7.80, 79.6, 167, 277 mg/kg ♀ 0, 1.95, 10.0, 103, 219, 338 mg/kg	50 ppm 雄 7.8 雌 10.0	トnstool 研究所 (英国) (1980)	VII-74

* T15 でみられた影響の確認試験

安評センター：食品農医薬品安全性評価センター

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネシヨウ株式会社にある。

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当り動物数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
T20	亜急性毒性 (3ヵ月間)	イヌ	対照群 ♂♀各5 投与群 ♂♀各4	経口 カブセル	0, 1.5, 5.0, 15.0	5.0	トNSTOOL 研究所 (英国) (1968)	VII-79
省略	21・日間反復 経皮投与毒性							VII-84
省略	90日間反復 吸入毒性							VII-85
T21 (GLP)	28日間反復 経口投与神 経毒性	ラット	雌雄 各10	試料 混入	0, 10, 30, 100 ppm ----- 雄 0, 0.86, 2.50, 8.73 雌 0, 0.95, 2.69, 8.79	一般毒性 10ppm 雄 0.86 雌 0.95 神経毒性 100ppm 雄 8.73 雌 8.79 神経毒性なし	化合物 安全性 研究所 (2007)	VII-86
省略	28日間反復 投与避発性 神経毒性							VII-91
T22	慢性毒性/ 発がん性 (24ヵ月間)	ラット	対照群 ♂♀各 48+18 投与群 ♂♀各 24+9	飼料 混入	0, 6, 12, 25, 50 ppm ----- ♂ 0, 0.32, 0.65, 1.31, 2.69 mg/kg/日 ♀ 0, 0.38, 0.77, 1.62, 3.24 mg/kg/日	雄 25 ppm 雌 12 ppm ----- 雄 1.31 雌 0.77	トNSTOOL 研究所 (英国) (1970) 癌研究所 順天堂大学 (1978)	VII-92
T23	慢性毒性 (24ヵ月間)	ラット	対照群 ♂♀各 48+10 投与群 ♂♀各 24+10	飼料 混入	0, 1, 3, 25 ppm ----- ♂ 0, 0.05, 0.15, 1.25 ♀ 0, 0.05, 0.15, 1.25	3ppm ----- 雄 0.15 雌 0.15	トNSTOOL 研究所 (英国) (1973)	VII-105
T24 (GLP)	慢性毒性/ 発がん性 (24ヵ月間)	ラット	対照群 ♂♀各 62 投与群 ♂♀各 62	飼料 混入	0, 1, 5, 25, 50 ppm ----- ♂ 0, 0.040, 0.198, 0.985, 2.06 mg/kg/日 ♀ 0, 0.053, 0.259, 1.37, 2.81 mg/kg/日	5ppm ----- 雄 0.198 雌 0.259	デュボン社 ハスケル 研究所 (米国) (1990)	VII-114
T25	慢性毒性 (24ヵ月間)	イヌ	対照群 ♂♀ 各6 投与群 ♂♀ 各4	経口	0, 0.625, 1.25, 5.0	1.25	トNSTOOL 研究所 (英国) (1970) 癌研究所 順天堂大学 (1978)	VII-144

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当り動物数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年) *	記載頁
T26	発がん性 (24ヵ月間)	マウス	対照群 ♂♀各 100 投与群 ♂♀各 50	飼料 混入	0、10、25、250、1000 ppm ----- ♂ 0.098、2.28、24.09、114.35 ♀ 0.118、2.67、29.90、146.71	♂ < 0.98 ♀ < 1.18 (< 10 ppm) 催腫瘍性なし	シッティン グボーン 研究所 (英国) (1981)	VII-150
T27	繁殖試験 (3世代)	ラット	♂F ₀ - 20 ♀F ₀ - 10	飼料 混入	0.3、9、27、81 ppm ----- ♂♀ 0.015、0.45、1.35、4.05 mg/kg	♂ 1.35 ♀ 1.35 (27 ppm) 繁殖性への影 響なし	ハイン 研究所 (米国) (1969)	VII-162
T28	催奇形性 試験 妊娠 6~19 日投与	ラット	♀ 20	経口	0、0.5、1.5、4.5	母動物 1.5 胎児動物 1.5 催奇形性なし	安評センター (1981)	VII-168
T29	催奇形性 試験 妊娠 6~18 日投与	ウサギ	対照群 ♀ 22 投与群 ♀ 20- 22	経口 カプセル	0、1.0、2.0、4.0	母動物 1.0 胎児動物 2.0 催奇形性なし	トンストール 研究所 (1982)	VII-171
T30	催奇形性 試験 妊娠 6~15 日投与 出産後 20日 観察	ラット	妊娠 動物 ♀ 20	経口	0、1.0、2.5、10.0、25.0	母動物 2.5 胎児動物 10 催奇形性なし	シェルディベ ロップメント (1981)	VII-176
T31 (GLP)	催奇形性 試験 妊娠 6~15 日投与	ラット	妊娠 動物 ♀ 30	経口	0、1、3、30	母動物 3.0 胎児動物 30 催奇形性なし	リサーチトラ イアングル 研究所 (1984)	VII-180
T32 (GLP)	催奇形性 試験 妊娠 6~15 日投与	ラット	♀ 70	経口	0.5、25、75	母動物 - 胎児動物 25 催奇形性なし	アーガス リサーチ 研究所 (1985)	VII-183
T33	変異原性 1) Rec-assay 法	枯草菌 <i>Bacillus subtilis</i> H-17 M-45	-	-	0、20、100、200、500、1000、2000 µg/disk	陰性	残留農薬 研究所 (1977)	VII-187
		<i>Escherichia coli</i> WP2 hcr ⁻ <i>Salmonella typhimurium</i> TA1535 TA100 TA1537 TA1538 TA98	-	-	0、10、50、100、500、1000、3000 µg/plate (S-9 Mix 無添加)	陰性		
			-	-	0、10、50、100、500、1000 µg/plate (S-9 Mix 添加)	陰性		
T34	復帰変異	<i>Escherichia coli</i> WP2urrA ⁻ <i>Salmonella typhimurium</i> TA100 TA1535 TA98 TA1537 TA1538	-	-	0、10、50、100、500、1000、5000 µg/plate (S-9 Mix 無添加)	陰性	日本食品 分析 センター (1979)	VII-190
					0、10、50、100、500、1000、5000 µg/plate (S-9 Mix 添加)	陰性		

* シェルディベロップメント：シェルディベロップメントカンパニー

アーガスリサーチ：アーガスリサーチラボラトリーズ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当り動物数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
T35	変異原性 (復帰変異) 1) <i>In vitro</i>	微生物*1	—	—	10, 100, 200, 2000, 4000 µg/ml	陰性	トンストール研究所 (1974)	VII-192
	変異原性 (復帰変異) 2) 宿主経由	微生物*2 及びマウス	♂2	—	0, 160, 320	陰性		VII-194
T36	優性致死	マウス	対照群 ♂24 投与群 ♂12	経口	0, 80, 160, 320	陰性	トンストール研究所 (1974)	VII-195
T37	染色体異常	マウス 骨髓細胞	♂♀各 4	経口	0, 50, 100 (2回投与)	陰性	トンストール研究所 (1974)	VII-197
T38 (GLP)	染色体異常	ヒトリハダ球	—	—	0, 35, 100, 250, 350 µg/ml	陰性	デュボン社 ハスケル 研究所 (1987)	VII-199
T39	不定期 DNA 合成試験 (<i>in vivo</i>)	ラット 肝細胞	♂5	経口	0, 100, 200, 400 mg/kg	陰性	Microbiological Associates (1997)	VII-202
T40 (GLP)	不定期 DNA 合成試験 (<i>in vivo</i>)	ラット 精母細胞	♂5	経口	125, 185, 250, 500 mg/kg で 5日間連続投与	陰性	デュボン社 ハスケル 研究所 (1993)	VII-206
T41 (GLP)	不定期 DNA 合成 (UDS) 試験 (<i>in vitro</i>)	ラット 肝細胞	—	—	1, 5, 10, 50, 100, 500, 1000, 1450 µM	陽性	デュボン社 ハスケル 研究所 (1987)	VII-209
T42 (GLP)	遺伝子突然変異試験	マウス リンパ細胞 L5178Y TK ⁺ /-	—	—	5×10 ⁻⁵ , 5×10 ⁻⁴ , 5×10 ⁻³ 5×10 ⁻² , 1.6×10 ⁻¹ , 5×10 ⁻¹ 1.6 mg/ml (折出が認められる溶解限度)	陽性	Westhollow Research Center (1986)	VII-213

*1 *Saccharomyces cerevisiae* D4, *Serratia marcescens*, *Salmonella typhimurium*

*2 *Saccharomyces cerevisiae* D4

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当り動物数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
T43	生理試験 ① 循環器系・自律神経系 / 血圧、心拍数、心電図 (急性投与)	ラット	♂4	経口	100	血圧低下 心拍数及び心電図に変化なし アドレナリンに拮抗	トnstール研究所 (1970)	VII-217
	(慢性投与)	ラット	♂6 (2×3群)	経口	0、100及び800 ppm	血圧に変化なし アドレナリンに拮抗		
	血圧	ネコ	♀1	経口	100	アドレナリンに拮抗 インプレナリンに拮抗		
T44	生理試験 ① 中枢神経系・脳液	ウサギ	♂3	腹腔	100、200 (約1時間間隔)	陰性 >200	松本歯科大学 (1992)	VIII-218
	② 呼吸・循環器系呼吸、血圧、心拍数	ウサギ	♂3	耳静脈内	10、40、50 (約30時間間隔)	10 血圧低下		
	心電図	ウサギ	♂3	耳静脈内	40	STの低下 T、Pの増高		
			♂3	腹腔	100、200 (約1時間間隔)	陰性		
	③ 自律神経系摘出回腸	モモット	—	マウス法	5×10^{-6} 、 10^{-5} 、 5×10^{-3} g/ml	5×10^{-6} g/ml		
	④ 消火器小腸輸送能	マウス	♂6	皮下	2000	陰性 >2000		
	⑤ 骨格筋前脛骨筋収縮	ウサギ	♂3	耳静脈内	25、50	陰性 >50		
⑥ 血液溶血性	ウサギ	—	—	10^{-6} 、 10^{-5} 、 10^{-4} 、 10^{-3} g/ml	陰性 > 10^{-3}			

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネシヨウ株式会社にある。

2. 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群当り動物数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
T46	急性毒性 10日間	ラット	—	経口	—	789	トンスツール 研究所 (1970)	VII-227
T47	急性毒性 10日間	ラット	—	経口	2000	>2000		VII-228
T48	反復経口 投与毒性 13週間	ラット	対照群 ♂♀ 各18 投与群 ♂♀ 各12 (3000/ 10000 ppm 群♂♀ 各6)	飼料 混入	0, 300, 1000, 3000, 3000/10000 ppm	3000/ 10000 ppm 以上	トンスツール 研究所 (1970)	VII-229
					雄 0, 28.6, 71.2, 212.0, 雌 0, 28.9, 77.8, 228.0,	雄 240.9/ 530.9 以上 雌 240.1/ 664.9 以上		
T49	反復経口 投与毒性 13週間	ラット	対照群 ♂♀ 各18 投与群 ♂♀ 各12 (3000/ 10000 ppm 群♂♀ 各6)	飼料 混入	0, 400, 1000, 3000, 3000/10000 ppm	3000/ 10000 ppm 以上	トンスツール 研究所 (1970)	VII-232
					雄 0, 30.9, 77.4, 230.3, 273.0/575.9 雌 0, 31.9, 81.2, 243.7, 284.3/630.7	雄 273.0/ 575.9 以上 雌 284.3/ 630.7 以上		

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

3. 製剤を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群 当り 動物数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験 機関 (報告年)	記載 頁
T50 (GLP)	急性毒性 50%水和剤 (14日間 観察)	マウス	♂ 5	経口	800、1260、2000、3200、5000	2594	HRC (英国) (1988)	VII-235
♀ 5			2121					
T51 (GLP)		ラット	♂ 5	経口	320、500、800、1260、2000	945	HRC (英国) (1988)	VII-237
T52 (GLP)	♀ 5		1150					
T53 (GLP)	眼刺激性 50%水和剤 (3日間 観察)	ウサギ 日本 白色種	♂ 6 非洗眼	点眼	右眼に 0.1g 左眼は対照	極軽微な 刺激性	安評 センター (1986)	VII-239
♀ 3 洗眼			極軽微な 刺激性					
T54 (GLP)	皮膚刺激性 50%水和剤 (3日間 観察)	ウサギ 日本 白色種	♂ 6	塗布	0.5g を 2.45×2.45cm (6cm ²)の パッチにのせ、剃毛した背部に 適用	極軽微な 刺激性	安評 センター (1986)	VII-242
T55 (GLP)	皮膚感作性 50%水和剤 (28日間 観察) (マキシミゼ ーション法)	モルモッ ト	♂♀ 各 11	皮内	感作 I (第 1 日) 2.5%w/w (0.1 ml)	陽 性	HRC (英国) (1988)	VII-244
				経皮	感作 II (第 8 日) 50%w/w (48 時間)			
				経皮	惹 起 (第 22 日) 50%w/w、25%w/w (24 時間)			

HRC : Huntindon Research Centre

WRL : Wil Research Laboratories

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

1. 急性毒性

①マウスにおける急性経口毒性

(資料 No.T1)

試験機関：静岡薬科大学

報告書作成年：1973年

検体の純度：

供試動物：ddys系マウス、体重：雄 18～21g 雌 16～18g、1群雌雄各 10匹

※週齢については報告書に記載なし

観察期間：7日間

試験方法：-

投与方法：0.5%メチルセルロース (MC) に懸濁し経口投与した。最高用量群の液量を 0.5mL とした。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を7日間観察した。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雄 830、1000、1200、1450、1700 雌 830、1000、1200、1450
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 1096 (1030～1175) 雌 1028 (1000～1057)
死亡開始時間及び終了時間	投与後 3 時間から開始 投与後 2 日に終了
症状発現時間及び消失時間	報告書に記載なし
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	830

中毒症状としては、雌雄とも静居、閉眼、刺激に反応鋭敏、痙攣、前肢歩行失調、横転、腹部膨満がみられ、雌のみに眼脂がみられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

②ラットにおける急性経口毒性

(資料 No.T2)

試験機関：静岡薬科大学

報告書作成年：1973年

検体の純度：

供試動物：Wistar系ラット、体重：雄 85～95g 雌 85～95g、1群雌雄各 10匹

※週齢については報告書に記載なし

観察期間：7日間

試験方法：-

投与方法：0.5%MCに懸濁し経口投与した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を7日間観察した。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雄 300、360、430、520 雌 208、250、300、360、430
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 367 (347～388) 雌 306 (285～327)
死亡開始時間及び終了時間	投与後 1日から開始 投与後 2日に終了
症状発現時間及び消失時間	報告書に記載なし
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 300 雌 208

中毒症状としては、雄の死亡例で静居、運動緩慢、眼瞼出血、血涙、鼻孔及び口腔出血、横臥位姿勢がみられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

③ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No.T3)

試験実施機関：株式会社 化合物安全性研究所
〔GLP 対応〕

報告書作成年：2006 年

検体の純度：

供試動物：SD 系雌性ラット [CrI:CD(SD)]、投与時 9 週齢、体重：197～219 g、

1 群雌 3 匹：3 群

観察期間：14 日間

試験方法：毒性等級法

投与方法：被験物質を精秤し、所定の濃度となるように 0.5%カルメロースナトリウム水溶液を用いて懸濁させた。一晚(16～18 時間)絶食させたラットを用い毒性等級法で、300 mg/kg 及び 2000 mg/kg の用量を胃ゾンデを用いて強制的に一回経口投与した。

観察・検査項目：全例について動物の生死、外観、行動等を、投与日(0 日)の投与前、投与直後から投与後 1 時間まで連続して観察し、以降は投与後 2、4 および 6 時間に観察した。投与後 1 日から 13 日までは毎日午前および午後の少なくとも 2 回、投与後 14 日は午前中に 1 回観察した。

体重を、0(投与日の投与前)日、投与後 1、3、5、7、10 および 14 日(剖検日)に測定し、死亡した動物は発見後速やか、生存例は投与後 14 日にエーテル麻酔下で安楽死させ、全例について体外表を観察した後、全身の器官・組織を肉眼的に観察した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

試験結果：概要を下表に示す。

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	300、2000
LD ₅₀ (mg/kg)	300 < LD ₅₀ ≤ 2000
死亡開始及び終了時間	投与後 1 日から開始 投与後 2 日に終了
症状発現及び消失時間	投与後 30 分から出現 投与後 4 日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	< 300
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	< 300

300 mg/kg では投与後 4 時間に軟便、6 時間後に自発運動の低下や呼吸促迫、被毛の汚れ(眼周囲、口周囲、外尿道口周囲等)がみられ、6 例中 2 例の死亡例(投与後 1 日および 2 日に死亡)では呼吸困難や横臥も認められた。投与後 1 日から 3 日にかけて体重減少がみられ、死亡例の剖検所見では脾臓および胸腺の萎縮が認められた。生存例の剖検所見に異常は認められなかった。

2000 mg/kg では投与後 30 分までに呼吸促迫、6 時間までに口周囲の被毛汚れ、自発運動の低下がみられ、投与後 1 日に全例が死亡した。死亡時の体重に減少が認められたが、剖検所見に異常は認められなかった。

以上の結果から、本剤の急性経口 LD₅₀ 値は 300～2000 mg/kg であると考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

④マウスにおける皮下投与毒性

(資料 No.T4)

試験機関：静岡薬科大学

報告書作成年：1973年

検体の純度：

供試動物：ddys系マウス、体重：雄 18～22g 雌 16～18g、1群雌雄各 10匹

※週齢については報告書に記載なし

観察期間：7日間

試験方法：－

投与方法：0.5%MCに懸濁し皮下投与した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を7日間観察した。

結果：

投与方法	皮下
投与量 (mg/kg)	雌雄 2900、3500、4200、5000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 3999 (3715～4266) 雌 3715 (3548～3890)
死亡開始時間及び終了時間	投与後 1日から開始 投与後 4日に終了
症状発現時間及び消失時間	報告書に記載なし
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2900

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

⑤ラットにおける皮下投与毒性

(資料 No.T5)

試験機関：静岡薬科大学

報告書作成年：1973年

検体の純度：

供試動物：Wistar系ラット、体重：雄 85～95g 雌 85～95g、1群雌雄各 10匹

※週齢については報告書に記載なし

観察期間：7日間

試験方法：—

投与方法：0.5%MCに懸濁し皮下投与した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を7日間観察した。

結果：

投与方法	皮下
投与量 (mg/kg)	雄 1600、2000、2400、2900 雌 1775、2080、2500、3000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 1738 (1622～1862) 雌 2200 (2080～2330)
死亡開始時間及び終了時間	投与後 1日から開始 投与後 3日に終了
症状発現時間及び消失時間	報告書に記載なし
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 1600 雌 1775

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

⑥マウスにおける経皮投与毒性

(資料 No.T6)

試験機関：昭和大学

報告書作成年：1976年

検体の純度：

供試動物：dd系雄性マウス、体重：18～22g、1群10匹

※週齢については報告書に記載なし

観察期間：7日間

試験方法：-

投与方法：検体10gをジメチルスルホキシド(DMSO)30mLに溶解し、剃毛したマウスの背部に体重10g当り0.2mLを塗布した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を7日間観察した。

結果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	6590
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	>6590
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	投与直後から発現 投与3日後に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	6590

投与直後より運動性が減少し、投与後30分より音に対して敏感になるとともに呼吸が促進したが、投与48時間後にはほぼ正常に復帰した。その他の特異な症状はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

⑦ラットにおける経皮投与毒性

(資料 No.T7)

試験機関：昭和大学

報告書作成年：1976年

検体の純度：

供試動物：Wistar 系雄性ラット、体重：130～150g、1群 10匹

※週齢については報告書に記載なし

観察期間：7日間

試験方法：-

投与方法：検体 30g を DMSO に溶解して 100mL に定容したものを剃毛したマウスの背部に塗布した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を 7日間観察した。

結果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	3500、4560、5930、7710
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	5440 (4690～6310)
死亡開始時間及び終了時間	投与 1 日後から開始 投与 3 日後に終了
症状発現時間及び消失時間	投与直後から発現 投与 5 日後に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	3500

投与直後に各群とも運動性が減少し、投与 30 分後より音に対して敏感になるとともに呼吸が促進した。生存例では、低濃度投与群は 24 時間後に、高濃度投与群は投与 96 時間後にほぼ正常に回復した。その他の特異な症状はみられなかった。

また、解剖所見としては特異な変化はなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

⑧マウスにおける腹腔内投与毒性

(資料 No.T8)

試験機関：静岡薬科大学

報告書作成年：1973年

検体の純度：

供試動物：ddys系マウス、体重：雄 18～22g 雌 16～18g、1群雌雄各 10匹

※週齢については報告書に記載なし

観察期間：7日間

試験方法：—

投与方法：検体を 0.5%メチルセルロース (MC) に懸濁して腹腔内に投与した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を 7日間観察した。

結果：

投与方法	腹腔内
投与量 (mg/kg)	雄 130、170、220、290 雌 290、380、500
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 174 (162～191) 雌 365 (345～388)
死亡開始時間及び終了時間	投与後 1日から開始 投与後 3日に終了
症状発現時間及び消失時間	報告書に記載なし
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 130 雌 290

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

⑨ラットにおける腹腔内投与毒性

(資料 No.T9)

試験機関：静岡薬科大学

報告書作成年：1973年

検体の純度：

供試動物：Wistar系ラット、体重：雄85～95g 雌85～95g、1群雌雄各10匹

※週齢については報告書に記載なし

観察期間：7日間

試験方法：-

投与方法：検体を0.5%メチルセルロース(MC)に懸濁して腹腔内に投与した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を7日間観察した。

結果：

投与方法	腹腔内
投与量 (mg/kg)	雄 92、110、130、160、190 雌 120、145、175、210、250
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 112 (105～120) 雌 186 (173～200)
死亡開始時間及び終了時間	投与後1日から開始 投与後2日に終了
症状発現時間及び消失時間	報告書に記載なし
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 92 雌 120

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

⑩マウスにおける急性吸入毒性試験

(資料 No.T10)

試験機関：昭和大学

報告書作成年：1976年

検体の純度：

供試動物：dd系雄性マウス、体重：18～22g、1群雌雄各10匹

※週齢については報告書に記載なし

観察期間：7日間

暴露方法：DMSOに溶解した被験物質を0.0819 ml/min.で注入し、4 ml/min.で送気して4時間暴露した(頭部のみ)。

暴露条件：

設定濃度 (mg/m ³)	1380	1800	2340	3040
実際濃度*	—	—	—	—
粒子径分布 (%)	報告書に記載なし			
空気力学的質量中位径				
呼吸可能な粒子の割合				
チャンバー容積				
チャンバー内通気量 (ℓ/分)	4.0			
暴露条件	ミスト、4時間、頭部暴露			

*気中濃度の測定を試みたが、得られた値のバラツキが大きく、技術的に測定は不可能であった。

観察・検査項目：暴露中及び暴露後7日間、中毒症状及び生死を観察した。死亡動物及び観察期間終了時の全生存動物につき肉眼的病理検査を行った。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

結果：

投与方法	吸 入
暴露濃度 (mg/m ³)	1380、1800、2340、3040
LC ₅₀ (mg/m ³) (95%信頼限界)	2470 (1980~2800)
死亡開始時間及び終了時間	暴露後 1 日から開始 暴露後 3 日に終了
症状発現時間及び消失時間	暴露直後から発現 暴露後 3 日に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	1380

中毒症状としては、暴露直後、各投与群とも運動性がやや減少し、高濃度投与群には、軽度の全身痙攣が投与後約 1 時間観察された。

低濃度投与群は、投与 24 時間後に、高濃度投与群は 48 時間後にほぼ正常に回復した。

その他の特異な症状はみられなかった。

また、肉眼的病理所見として特異な変化はなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

⑪ラットにおける急性吸入試験

(資料 T11)

試験機関 : ウェストハロー研究所 (米国)
報告書作成年 : 1983 年

検体の純度 :

供試動物 : Fischer 344 系ラット、体重約 135~260g、1 群雌雄各 6 匹
※週齢については報告書に記載なし

観察期間 : 14 日間

方法 : 2 つの Vright 粉塵発生装置を用いて、検体の粉塵を発生させ、4 時間全身暴露させた。暴露空気をフィルターを用いて捕集し、重量測定法により実際濃度を求めた。

設定濃度 (mg/m ³)	159	540	1716
実際濃度	89	273	809
粒子径分布 (%)			
<5.4 μ	85.1	77.9	71.8
空気力学的質量中位径 (μm)	1.6	1.9	2.4
チャンバー容積 (ℓ)	0.325		
チャンバー内通気量 (ℓ/分)	165~178		
暴露条件	ダスト、4 時間、鼻部暴露		

試験項目 : 中毒症状及び生死を暴露時、暴露終了時及びその後は 1 日 2 回、14 日間観察した。

暴露後、1、7 及び 14 日に体重を測定した。

試験終了時の全生存動物について、肉眼的病理検査を行った。肺、肝、心、脾、腎、脳、精巣及び卵巣の重量を測定し、呼吸器官を含む主要臓器について病理組織学的検査を行った。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

結 果：

投与方法	吸 入
暴露濃度 (mg/m ³)	89、273、809
LC ₅₀ (mg/m ³) (95%信頼限界)	>809
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	暴露後 1 日から発現 暴露後 13 日に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/m ³)	809

中毒症状として、全投与群で流涙、眼の周囲に黄色分泌物、被毛のよごれ、異常行動がみられ、273 mg/m³以上投与群で体重の減少が認められた。

臓器重量では、809 mg/m³投与群で精巣重量の減少が認められた。また、809 mg/m³投与群では、肉眼的病理検査で精巣または精巣上体に投与に起因すると思われる変化が認められ、組織病理学的検査で輸精管の機能障害と精子形成不全、精巣上体内に精子肉芽腫が6匹中3匹で認められた。呼吸器系組織には変化がみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネシヨウ株式会社にある。

⑫ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 No. T12)

試験機関：Huntingdon Life Science (米国)

報告書作成年：1998年

検体の純度：

供試動物：CrI:CD®(SD)BR系ラット

暴露開始時週齢：9～10週齢、1群雌雄各5匹

暴露開始時体重範囲 雄：319～357g、雌：206～251g

観察期間：14日間

暴露方法：検体をジェットミルで粉砕し、60メッシュの篩に通した後、Wright型粉塵発生装置によりダスト化して、4時間にわたり鼻部のみに暴露させた。無処理(対照)群は、検体を含まない無処理空気に4時間暴露させた。なお、4.35mg/Lが発生可能なダストの最高濃度であった。成分濃度は、動物の鼻部周辺の空気を吸引してガラス繊維製フィルターを通して粒子を捕集し、分析法および重量法により測定した。

暴露条件：

設定濃度 (mg/L)		2.5	5.0
実際濃度 (mg/L)	分析法	2.38	4.35
	重量法	2.20	4.38
粒子径分布 (%)*	≤ 10 μm	100 ± 0.58	96 ± 1.7
	≤ 4.0 μm	78 ± 2.1	55 ± 6.2
	≤ 1.0 μm	2.9 ± 1.8	0.82 ± 0.53
空気力学的質量中位径(μm)		2.7 ± 0.14	3.8 ± 0.29
呼吸可能な粒子 (≤ 4 μm)の割合(%)		78	55
チャンバー容積 (L)		40	40
チャンバー内通気量 (L/分)		25	25
暴露条件		ダスト、4時間、鼻部暴露	

* 重量法により4回測定した平均

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

観察・検査項目：中毒症状及び生死は、暴露開始後 1 時間は 15 分間隔で観察し、4 時間の暴露終了後にも観察を継続し、その後も 14 日間にわたって観察した。体重は試験当日、1 日目（暴露直前）、8 日目および 15 日目（屠殺直前）に測定記録した。

14 日間の観察期間終了後、炭酸ガス麻酔下で全ての動物を屠殺し、肉眼的および顕微鏡的に剖検した（生殖器に対する影響の評価用には、空気に暴露した対照群および暴露なしのケージ対照群を設けた）。

結 果：

投 与 方 法	吸 入
暴露濃度 (mg/L)	雌雄共： 2.38 および 4.35 (分析値)
LC ₅₀ 値 (mg/L)	雌雄共： > 4.35
死亡開始時間および終了時間	暴露後 2 日から開始 暴露後 3 日に終了
症状発現および消失時期	暴露後 45 分から発現 暴露後 9 日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高暴露濃度 (mg/L)	2.38
死亡例の認められなかった 最高暴露濃度 (mg/L)	2.38

中毒症状としては、雌雄に関係なく血涙症、透明及び赤色の鼻汁分泌、流涎、難呼吸およびラ音がみられた。全身性の毒性を示す顕著な臨床徴候は観察されなかった。

体重に関しては、両被験物質暴露群の大部分の雄および生存していた雌の数匹において、暴露後最初の週に体重の低下がみられた。2 週目には、大部分の生存していた動物が、かなりの体重増加量の回復を示した。

肉眼的剖検では顕著な肉眼的所見はみられなかった。顕微鏡的所見（次表に示す）が精巣および精巣上体にみられたが、投与に関連したものとは考えられなかった。雌の卵巣、子宮及び膈にも、暴露に関連した所見はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

精巣における病変

部 位	所 見	程 度	ケージ 対照群	対照群	4.35 mg/L	2.38 mg/L	空 気 対照群
胚 上 皮	成熟停滞	微 少	0	1	0	0	0
		軽 度	0	0	1	3	0
		合 計	0	1	1	3	0
	空胞化 (片側)	微 少	1	1	0	0	1
		合 計	1	1	0	0	1
	空胞化 (両側)	微 少	1	1	2	2	3
		軽 度	0	0	1	3	0
		合 計	1	1	3	5	3
	変性/萎縮 (片側)	微 少	0	1	1	0	0
		合 計	0	1	1	0	0
	変性/萎縮 (両側)	微 少	0	0	1	0	0
		軽 度	0	0	1	1	0
		中 等	0	0	0	2	0
		重 度	0	0	0	0	1
		合 計	0	0	2	3	1
多核巨細胞 (両側)	微 少	0	0	2	1	0	
	軽 度	0	0	1	1	0	
	合 計	0	0	3	2	0	
輸 精 管	管腔細胞残屑 (片側)	微 少	1	1	0	0	2
		合 計	1	1	0	0	2
	管腔細胞残屑 (両側)	微 少	2	0	3	1	2
		合 計	2	0	3	4	2
精 巢 上 体	水 腫 (片側)	軽 度	0	0	2	0	0
		合 計	0	0	2	0	0
	水 腫 (両側)	微 少	0	0	1	0	0
		軽 度	0	0	2	0	0
		合 計	0	0	3	0	0
	精子減少 (両側)	軽 度	0	0	0	1	0
		中 等	0	0	1	2	0
		重 度	0	0	0	0	1
		合 計	0	0	1	3	1
	輸精管 (両側): 細胞残屑	微 少	0	0	1	0	0
		軽 度	0	0	0	2	1
		中 等	0	0	1	1	0
		合 計	0	0	2	3	1
	輸精管 (両側): 精子鬱滞	軽 度	0	0	1	0	0
		合 計	0	0	1	0	0
	間 質 (両側): 混合細胞群	微 少	5	5	0	3	4
		軽 度	0	0	5	2	0
		合 計	5	5	5	5	4
	急性/亜急性炎症(片側)	微 少	0	0	1	0	0
		合 計	0	0	1	0	0
精子肉芽腫 (片側)	軽 度	0	0	1	0	0	
	中 等	0	0	0	1	0	
	合 計	0	0	1	1	0	
精子肉芽腫 (両側)	軽 度	0	0	1	0	0	
	中 等	0	0	1	0	0	
	合 計	0	0	2	0	0	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

2. 皮膚感作性

モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 No.T13)

試験機関：Biosearch Incorporated
〔GLP 対応〕
報告書作成年：1993 年

検体の純度：

供試動物：Hartley 系雄モルモット、6 週齢、1 群 20 匹（溶媒対照群は 10 匹、陽性対照群
および非感作陽性対照群は各 5 匹）、体重 326～409 g

観察期間：惹起後 48 時間

試験方法：〔Buehler 法〕

用量設定根拠；

感 作；左腹側部を除毛し、処理群には生理食塩水で湿らせた 100%検体 0.4 g を、
溶媒対照群には生理食塩水 0.4mL を、陽性対照群には 0.1%DNCB/エタノール/生理食塩水 混合物 0.4mL をガーゼパッチ（1 インチ四方）に広げて感作部
位（1.5 インチ四方）に 6 時間閉塞貼付した。

再感作；初回感作の 8 及び 15 日後に、同じ部位に同様の処理を行った。

惹 起；最終感作の 2 週間後、剃毛した腹側部に、検体処理群には生理食塩水で湿ら
せた 100%検体 0.4g を、溶媒対照群には生理食塩水 0.4 mL を、陽性対照群に
は 0.1%DNCB/エタノール/生理食塩水 混合物 0.4mL をガーゼパッチ（1 イン
チ四方）に広げて、惹起部位に 6 時間閉塞貼付した。

観察項目：惹起後 24 及び 48 時間に皮膚反応を肉眼的に観察した。
皮膚反応は以下のように 0～3 までの評点で採点した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

皮膚反応の評価採点

- 0 : 反応なし
- +
- 1 : 軽度または融合性から中等度の斑点状紅班または領域
- 2 : 中等度の紅班
- 3 : 腫脹を伴うまたは伴わない強い紅班

結果 : 各観察時間において皮膚反応の認められた動物数及び評点並びに感作陽性率を下表に示す。

群	感作	惹起	動物数	皮膚反応動物数										陽性率			
				惹起 24時間後					惹起 48時間後					24時間	48時間		
				皮膚反応評点					平均評点	皮膚反応評点						平均評点	
				0	+	1	2	3		0	+	1	2	3			
検体	100% 検体	100% 検体	20	19※	0	0	0	0	0.0	19※	0	0	0	0	0.0	0	0
溶媒対照	生理食塩水	100% 検体	10	10	0	0	0	0	0.0	10	0	0	0	0	0.0	0	0
陽性対照	0.1% DNCB	0.1% DNCB	5	0	0	1	4	0	1.8	1	2	1	1	0	0.8	100	80
非感作 陽性対照	-	0.1% DNCB	5	5	0	0	0	0	0.0	5	0	0	0	0	0	0	0

※1匹に脱肛が認められたため、動物愛護の観点から安楽死させた。

検体処理群では、惹起 24 および 48 時間後の観察において、いずれの動物にも皮膚反応は認められなかった。

溶媒対照群においても、惹起 24 および 48 時間後の観察において、いずれの動物にも皮膚反応は認められなかった。

一方、陽性対照群では、惹起 24 および 48 時間後の観察において、評点 2 の反応が 5 例中 4 および 1 例、評点 1 の反応が 5 例中各 1 例、評点+ (0.5 相当) の反応が 48 時間後のみ 5 例中 2 例認められ、明確な陽性反応が確認された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

非感作性対照群においては、惹起 24 および 48 時間後の観察において、いずれの動物にも皮膚反応は認められなかった。

以上の結果から、シアナジン原体の皮膚感作性は陰性であると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

3. 急性神経毒性

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

4. 急性遅発性神経毒性

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

5. 90日間反復経口投与毒性

①ラットを用いた飼料混入投与による90日間反復経口投与毒性試験

(資料 No.T14)

試験機関：慶応大学
佐々木研究所
日本実験医学研究所
報告書作成年：1979年

検体の純度：

試験動物：Wistar系ラット、1群雌雄各15匹、開始時5週齢
試験開始時の体重：雌雄共80～100g

試験期間：90日間（試験期間の詳細は報告書に記載なし）

投与方法：検体を3、15及び75 ppmの濃度で粉末飼料中に混入し、3ヵ月にわたり自由摂取させた。
対照群には無処理の粉末飼料を与えた。

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；

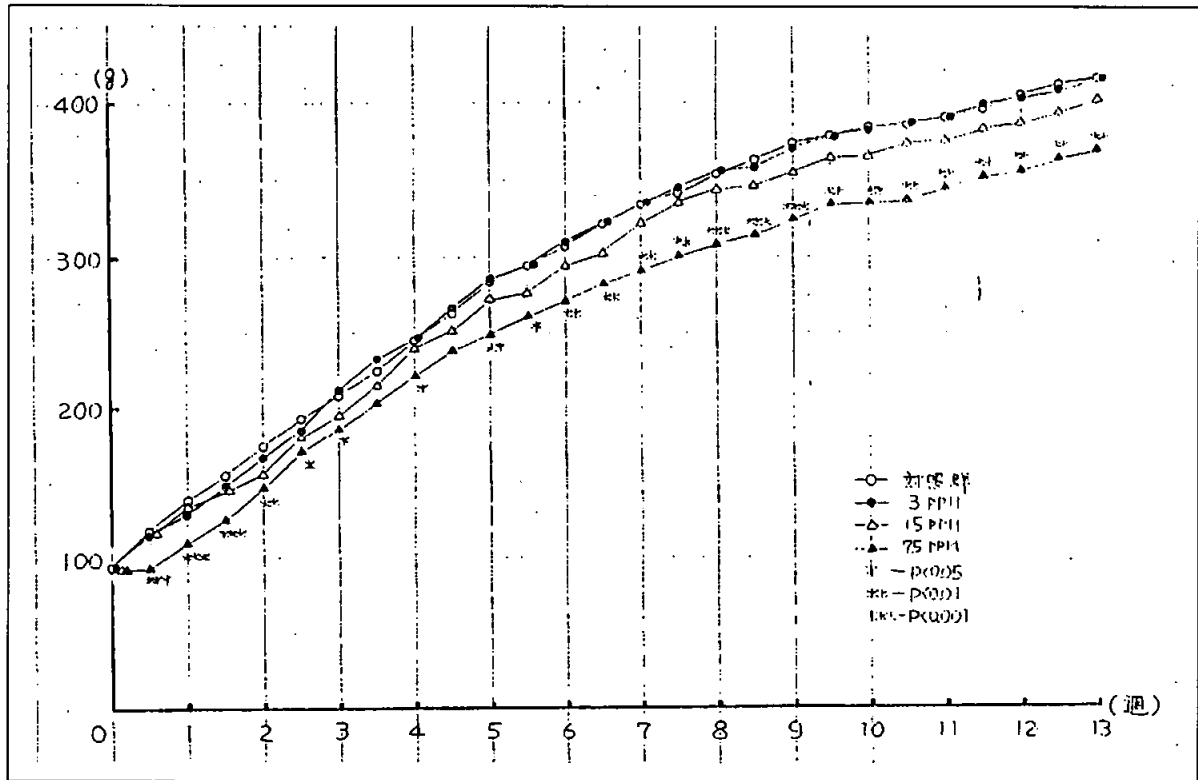
一般状態及び生死を毎日観察した。

雌雄75 ppm群において、被毛光沢の軽度欠如と立毛がみられた。これ以外の異常は認められなかった。

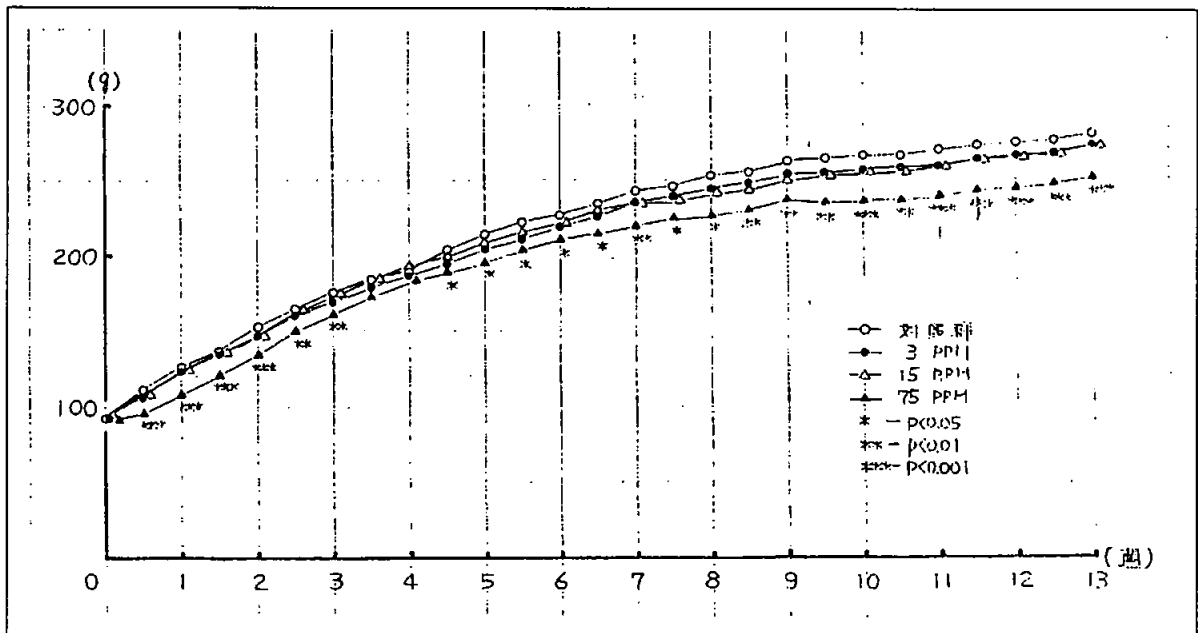
死亡はみられなかった。

体重変化；投与開始時より毎週2回、全ての生存動物の体重を測定した。

雄ラットの体重変化



雌ラットの体重変化



統計検定法：t-検定

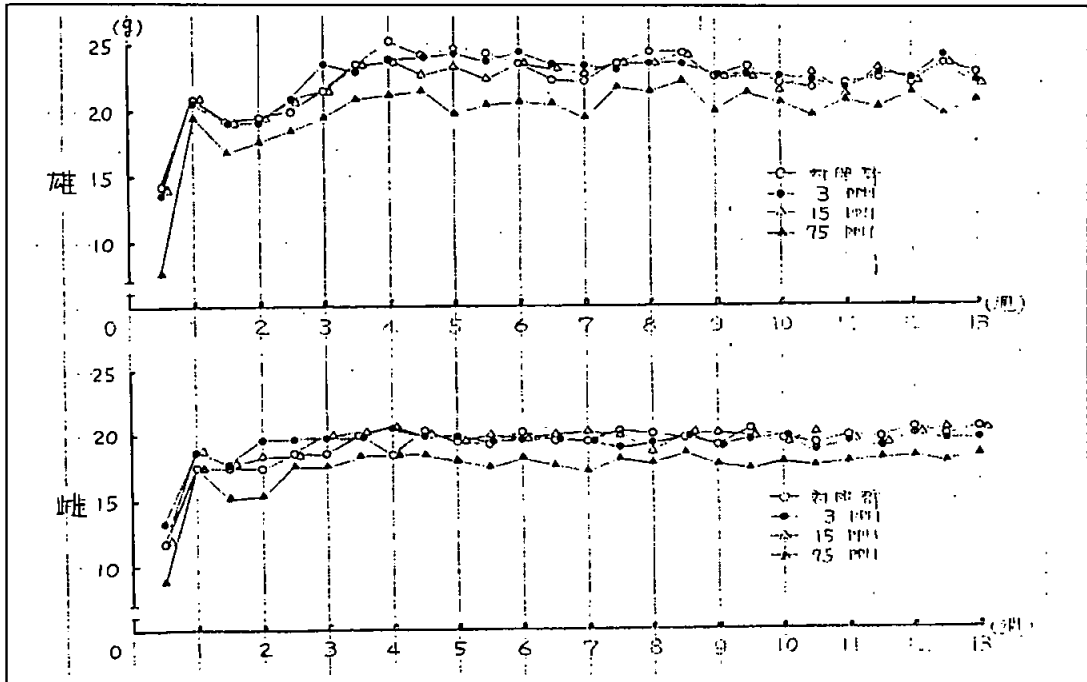
雌雄 75 ppm 群において、投与開始 4 日目より終了時まで、体重増加の有意な抑制がみられた。雄 15 ppm 群、雌 3 及び 15 ppm 群では、軽度の抑制傾向がみられたが、有意な差ではなかった。雄 3 ppm 群では対照群と同等のレベルであった。

摂餌量及び食餌効率；

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

投与開始時より毎週 2 回、全てのケージの摂餌量を測定し、4.5 週と 13 週に食餌効率を求めた。

雌雄ラットの摂餌量



75 ppm 群雌雄において、投与開始まもなくより終了時まで検体の忌避反応と思われる摂餌量の低下がみられたのに対し、3 及び 15 ppm 群では多少変動がみられたが、有意差はなかった。

4.5 週と 13 週の食餌効率では各群に変化はみられなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量 (ppm)		3	15	75
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	0.264	1.339	6.402
	雌	0.319	1.595	7.620

飲水量；投与開始より週 1 回ケージ毎に測定した。

雄 75 ppm 群では、軽度の低下が認められたが、有意な差ではなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

血液学的検査；

投与後 13 週時に各群雌雄各 15 匹の尾静脈より採血し、赤血球数、白血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、血小板数、白血球分画及び網状赤血球数を測定した。

雄 75 ppm 群でヘモグロビン量の減少 ($p < 0.05$)、雌 75 ppm 群で赤血球数の減少 ($p < 0.05$) がみられた。これ以外に有意な変化は認められなかった。

対照群と比べて有意差のみられた項目を下表に示す。

投与群	3 ppm		15 ppm		75 ppm	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
ヘモグロビン					↓ 96	
赤血球						↓ 94

統計学的方法： t-検定、↓： $p < 0.05$

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

血液生化学検査；

投与後 13 週時に各群雌雄各 15 匹をエーテル麻酔下で開胸し、右心室より採取した血清を用いて GOT、GPT、ALP、A/G、血糖、TP、BUN、コレステロール、クレアニチン、血清コリンエステラーゼ、Na、K、Cl について測定した。

下表に対照群に比べ統計学的に有意差の認められた項目を示す。

投与群	3 ppm		15 ppm		75 ppm	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
A/G 比					↓ 92	
ALP						↑ 152
TP						↓ 96

統計学的方法： t-検定、↑↓： $p < 0.05$

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

75 ppm 投与群雄で A/G 比の有意な低下、75 ppm 投与群雌で ALP の有意な上昇及び TP の有意な低下がみられたが、病理組織学的検査ではこれらの変化に対応する薬物の影響は認められず、これらの変化は検体投与の影響とは考えられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

尿検査；投与後 13 週時に各群雌雄各 15 匹を代謝ケージに入れ、12 時間尿を採取し潜血、ケトン体、尿糖、蛋白、pH、ウロビリノーゲン、ビリルビン、尿沈渣、Na、K について検査した。

雌雄各群ともに検体投与の影響はみられなかった。

臓器重量；投与後 13 週時に各群雌雄各 15 匹を病理解剖し、脳、心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、胸腺、甲状腺、下垂体、睪臓、精巣、精囊、前立腺、卵巣及び子宮の絶対重量を測定した。

下表に对照群に比べ統計学的に有意差の認められた臓器を示す。

投与群		3 ppm		15 ppm		75 ppm	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌
最終体重						↓ 89	↓ 90
脳	絶対重量						
	比重量					↑ 110	↑ 110
腎	絶対重量					↓ 91	
	比重量						
精巣	絶対重量						
	比重量					↑ 115	
前立腺	絶対重量					↓ 77	
	比重量						
子宮	絶対重量						↓ 76
	比重量						
副腎	絶対重量						
	比重量					↑ 116	
胸腺	絶対重量					↓ 81	
	比重量						
下垂体	絶対重量						
	比重量					↑ 114	

統計学的方法：t-検定、↑↓：p<0.05、↑↓：p<0.01、↑ ↓：p<0.001

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

腎、卵巣及び副腎は左右の合計について对照群との比を求めた。

75 ppm 群で変化が認められたが、病理組織学的検査の結果、いずれの臓器にも検体投与の影響はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

肉眼的病理検査；

投与後 13 週時に各群雌雄各 15 匹を病理解剖し、肉眼的病理検査を行った。肺の暗赤色化が雌対照群に 1 例と雄 3 ppm 群に 2 例、子宮水腫が雌対照群に 1 例みられたが、その発現に用量依存性がなくいずれも検体投与の影響ではなかった。これ以外に特記すべき異常は認められなかった。

病理組織学的検査；

投与後 13 週時に各群雌雄各 15 匹を病理解剖し、脳、心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、胸腺、甲状腺、下垂体、睪臓、精巣、精嚢、前立腺、卵巣、子宮、胃、腸管、腸間膜リンパ節、皮膚、骨格筋、坐骨神経及び眼球を 10%ホルマリン水溶液に固定後、常法に従い病理組織切片とし、ヘマトキシリン・エオジン染色をして鏡検した。

各群に散発的に肺胞壁肥厚、気管支周囲炎、気管支肺炎、肝臓グリソン鞘内細胞浸潤、腎盂拡大、腎臓の萎縮変性、膀胱結石、子宮内腔拡大、子宮嚢胞等がみられたが、その発現に用量依存性がなくいずれも検体投与の影響ではなかった。

非腫瘍性病変の発生頻度

	性 別	雄				雌			
		投 与 量 (ppm)	0	3	15	75	0	3	15
肺	肺胞壁肥厚	3	2	3	1	2	2	2	2
	気管支肺炎		2			1			
	気管支周囲炎				1		1	1	1
肝	グリソン鞘内細胞浸潤	1		1		1	1		
腎	腎盂拡大	1			1				1
	萎縮変性								1
膀胱	結 石		1	1	1				
子 宮	内腔拡大					1		1	
	嚢 胞					1			
検 査 動 物 数		15	15	15	15	15	15	15	15

統計検定は未実施

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

以上の結果から、本剤の 90 日間反復経口投与毒性試験における影響として、75 ppm 投与群雌雄で顕著な摂餌量の低下、体重増加抑制、被毛光沢の軽度欠如及び立毛がみられ、また 75 ppm 投与群雄でヘモグロビン量の減少、同投与群雌で赤血球数の減少がみられたことから、無毒性量は雌雄とも 15 ppm (雄 1.339 mg/kg/日、雌 1.595 mg/kg/日) であると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

② ラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験

(資料 No.T-15)

試験機関： トンストール研究所
(英国)

報告書作成年： 1968 年

検体の純度：

試験動物： Carworth Farm 'E' 系ラット、投与群は 1 群雌雄各 12 匹、対照群は 1 群雌雄各 36 匹、開始時 5 週齢

試験期間： 90 日間 (試験期間の詳細は報告書に記載なし)

投与方法： 検体を 1.5、5、6、12、25、50 及び 100 ppm の濃度で粉末飼料中に混入し、90 日間にわたり自由摂取させた。
対照群には無処理の粉末飼料を与えた。

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；

一般状態及び生死を毎日観察した。

各群の一般状態に変化はみられず、死亡の発現もなかった。

体重変化； 投与開始時より毎週 1 回、全ての生存動物の体重を測定した。

各検査週の平均体重を下表に示した。

投与群 (ppm)	性別	体 重 (g)			
		4 週	8 週	13 週	最終屠殺時
0	雄	261	339	384	396
1.5		267	337	381	392
3		266	↑354	↑401	↑414
6		260	345	387	404
12		262	336	381	393
25		262	337	383	392
50		254	↓325	370	↓379
100		↓242	↓314	↓365	↓371

↑↓: ≤0.05 ⬆️⬇️: ≤0.01 (共分散分析)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

投与群 (ppm)	性別	体 重 (g)			
		4 週	8 週	13 週	最終屠殺時
0	雌	190	241	270	273
1.5		193	242	270	274
3		188	240	268	273
6		191	241	273	275
12		186	236	263	266
25		↓183	↓229	↓257	261
50		186	235	260	263
100		↓179	↓220	↓247	↓248

↑↓: ≤0.05 ↑↓ : ≤0.01 (共分散分析)

100ppm 投与群雌雄、50ppm 投与群雄および 25ppm 投与群雌で有意な体重増加抑制がみられたが、25 ppm 投与群雌の変化は最終屠殺時には有意な変化がみられず、50 ppm 投与群雌には同様な変化がないことから検体投与の影響とは考えられない。50ppm 以上投与群雄については、用量相関性がみられることから、検体投与の影響と考えられる。

摂 餌 量 ; 投与開始時より毎週 1 回、全ての生存動物の摂餌量を測定した。

6ppm 投与群雄の 8 週時及び 100ppm 投与群雌の 13 週時に有意な低下が見られ、また、100 及び 50ppm 投与群雄の 1 週間平均食餌摂取量にも有意な低下が認められた。これらの変化以外は、対照群と比べて有意な差はみられなかった。

検体摂取量 ; 投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量 (ppm)		1.5	3	6	12	25	50	100
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	0.11	0.22	0.45	0.87	1.79	3.63	7.58
	雌	0.13	0.26	0.49	1.00	2.11	4.38	8.75

血液学的検査 ;

投与後 13 週時に対照群雌雄各 36 匹、投与群雌雄各 12 匹より心臓穿刺により採血し、赤血球数、白血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量及び白血球分画を測定した。

次表に対照群に比べ統計学的に有意差の認められた項目を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

血液学的検査結果

投与群(ppm)	1.5		3		6		12		25		50		100	
検査時期	3ヵ月		3ヵ月		3ヵ月		3ヵ月		3ヵ月		3ヵ月		3ヵ月	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
白血球						↓ 81						↓ 81		
ヘマトクリット				↓ 96		↓ 97					↓ 96			
ヘモグロビン				↓ 98							↓ 98			

統計学的方法： t-検定、↓：p<0.05、↓↓：p<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

3ppm 以上投与群雌で白血球、ヘマトクリット及びヘモグロビンに変化が見られたが、用量依存性はなく、検体投与の影響とは考えられなかった。

血液生化学検査；

投与後 13 週時に対照群雌雄各 36 匹、投与群雌雄各 12 匹より心臓穿刺で採取した血清を用いて GOT、GPT、ALP、総蛋白、尿素窒素、蛋白分画、Na、K、Cl について測定した。

下表に対照群に比べ統計学的に有意差の認められた項目を示す。

血液生化学検査

投与群(ppm)	1.5		3		6		12		25		50		100	
検査時期	3ヵ月		3ヵ月		3ヵ月		3ヵ月		3ヵ月		3ヵ月		3ヵ月	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
総蛋白						↑ 103				↓ 97				↑ 103
尿素窒素	↓ 85	↓ 89	↓ 91	↓ 87						↑ 109	↑ 109	↑ 111	↑ 111	↑ 109
ALP														↑ 128
Na											↑ 101			
GOT				↓ 87										
GPT	↑ 120													

統計学的方法： t-検定、↑↓：p<0.05、↑↓↓：p<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

尿素窒素に有意な変化がみられたが、追試（資料 No.T16）結果とあわせると投与量との相関性もなく、検体投与の影響とは考えられない。

また、雄の総蛋白の変化は、蛋白分画に変化がないことより、検体投与の影響とは考えられなかった。

100ppm 投与群雄の ALP に有意な高値がみられたが、他に対応する変化

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

がなく検体投与の影響とは考えられなかった。

その他に Na、GOT、GPT に有意な変化が散見されたが、用量相関性がなく、検体投与の影響とは考えられない。

臓器重量； 投与後 13 週時に対照群雌雄各 36 匹、投与群雌雄各 12 匹を病理解剖し、脳、心、肝、脾、腎、精巢の重量を測定した。

下表に対照群に比べ統計学的に有意差の見られた項目を示す。

投与群(ppm)		1.5		3		6		12		25		50		100	
検査時期		3ヵ月		3ヵ月		3ヵ月		3ヵ月		3ヵ月		3ヵ月		3ヵ月	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
最終体重				↑104								↓96		↓95	↓91
脳	絶対重量			↑103											
	比重量											↑105		↑105	↑109
心	絶対重量													↓93	↓94
	比重量											↑106	↑105		
肝	絶対重量			↑107		↑107									
	比重量										↑106		↑105	↑109	↑104
脾	絶対重量											↓92		↓89	↓90
	比重量					↓93									
腎	絶対重量											↓92		↓94	↓94
	比重量		↓95		↓95										
精巢	絶対重量														
	比重量											↑109		↑109	

統計学的方法： t-検定、↑↓：p<0.05、↑↓：p<0.01

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

100 ppm 投与群雌雄の脳及び肝比重量、同投与群雄の精巢比重量、50ppm 投与群雄の脳及び精巢比重量の有意な増加は体重増加抑制によるものと考えられる。

50ppm 以上投与群雄の脾及び腎絶対重量に有意な低下が認められた。また、100ppm 投与群雌雄の心絶対重量、雌の脾及び腎絶対重量に有意な低下がみられた。組織学的検査の結果、これらの臓器重量変化と関連する変化は認められなかった。

その他の変化には、用量相関性がなく、検体投与の影響とは考えられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

肉眼的病理検査；

投与後 13 週時に対照群雌雄各 36 匹、投与群雌雄各 12 匹を病理解剖し、肉眼的病理検査を行った。

検体投与の影響はみられなかった。

病理組織学的検査；

投与後 13 週時に動物を病理解剖し、脳、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、精巣、胃、膵臓、骨格筋、リンパ節、前立腺、卵管、胸腺、眼、副甲状腺、肺、副腎、小腸、大腸、皮膚、舌下腺、膀胱、子宮、卵巣を常法に従い病理組織切片とし、ヘマトキシリン・エオジン染色をして鏡検した。

検体投与の影響と考えられる変化はみられなかった。

非腫瘍性病変

	性 別	雄			雌		
		投 与 量 (ppm)	0	50	100	0	50
精 巢	精 細 管 萎 縮	1		1			
肝	尾 状 葉 破 壊	3					
腎	皮 質 停 滞 の う 腫	1					
	腎 盂 腎 症				1		
検 査 動 物 数		38	12	12	36	12	12

※統計検定は未実施

以上の結果から、本剤のラットを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験における影響として、100ppm 投与群雌雄、50ppm 投与群雄での体重増加抑制、100 及び 50ppm 投与群雄の 1 週間平均食餌摂取量における有意な低下が認められたことから、無毒性量は雄 25ppm (1.79 mg/kg/日)、雌 50ppm (4.38 mg/kg/日) であると判断される。

申請者注) 報告書には無毒性量は雌雄とも 25 ppm (雄、雌 2.11 mg/kg/日) と記載があるが、50ppm 投与群雌において検体投与の影響がみられないことから、雌の無毒性量は 50ppm (4.38 mg/kg/日) であると判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

③ ラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験

(資料 No.T16)

試験機関： トンストール研究所
(英国)

報告書作成年： 1969 年

検体の純度：

試験動物： Carworth Farm 'E' 系ラット、投与群は 1 群雌雄各 20 匹、対照群は 1 群雌雄各 40 匹、開始時 5 週齢
各投与群及び対照群より雌雄各 5 匹を任意に選び投与 2、4、8 及び 13 週後に屠殺した。

試験期間： 90 日間 (試験期間の詳細は報告書に記載なし)

投与方法： 本試験の目的は、資料 No.T15 においてみられた血清尿素窒素への影響を検討するために実施した。

検体を 0.1、1 及び 100 ppm の濃度で粉末飼料中に混入し、3 ヶ月にわたり自由摂取させた。

対照群には無処理の粉末飼料を与えた。

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；

一般状態及び生死を毎日観察した。

各群の一般状態に変化はみられず、死亡の発現もなかった。

体重変化；投与開始時より毎週 1 回、全ての生存動物の体重を測定した。

次表に結果を示した。

投与群 (ppm)	性別	0 週	2 週	4 週	8 週	13 週
0	雄 (g)	99	187	259	339	366
0.1		96	↓181	259	↓317	↓344
1		96	184	262	333	↓348
100		96	↓162	↓243	↓321	↓345

↑↓: ≤0.05 ⬆️⬇️: ≤0.01 (共分散分析)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

投与群 (ppm)	性別	0 週	2 週	4 週	8 週	13 週
0	雌 (g)	80	143	183	231	238
0.1		75	144	186	239	245
1		80	144	185	234	241
100		80	↓130	↓171	↓218	↓225

↑↓: ≤0.05 ↑↓ : ≤0.01 (共分散分析)

0.1ppm 以上投与群雄及び 100 ppm 投与群雌において、体重増加抑制がみられたが、100 ppm 以外の投与群雄にみられた変化は一貫性がなく検体投与の影響とは考えられなかった。

摂餌量； 投与開始時より毎週 1 回、全ての生存動物の摂餌量を測定した。

雄 100 ppm 群で摂餌量の低下がみられたが、他の群では一定の傾向を示す変化はなかった。

検体摂取量；

投与量 (ppm)		0.1	1	100
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	0.01	0.09	8.97
	雌	0.01	0.10	11.40

尿検査； 投与後 2、4、8 及び 13 週時に各群雌雄各 5 匹を代謝ケージに入れ、絶食・絶水下で 16 時間尿を採取し尿素窒素、尿量及び尿素クリアランスについて測定した。

対照群と比べて有意差のみられた数値を次表に示した。

投与群	0.1 ppm							
	雄				雌			
性別								
検査時期(週)	2	4	8	13	2	4	8	13
尿素窒素								
尿量	↑138			↓76	↑132			
尿素クリアランス	↑153				↑132			

投与群	1.0 ppm							
	雄				雌			
性別								
検査時期(週)	2	4	8	13	2	4	8	13
尿素窒素								
尿量				↓63				
尿素クリアランス								

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネシヨウ株式会社にある。

投与群	100 ppm							
	雄				雌			
検査時期(週)	2	4	8	13	2	4	8	13
尿素窒素		↓76						
尿量	↓60							
尿素クリアランス		↓65						

統計学的方法：t-検定、↑↓：p<0.05、◆：p<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したものの。

全投与群で変化が散見されたが、用量相関性がなく検体投与の影響とは考えられなかった。

血液学的検査；

投与後2、4、8及び13週時に各群雌雄各5匹より心臓穿刺により採血し、赤血球数、白血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量を測定した。対照群と比べて有意差のみられた数値を次表に示した。

投与群	0.1 ppm							
	雄				雌			
検査時期(週)	2	4	8	13	2	4	8	13
Hb			↑105					
PCV								
RBC								
WBC			↑134					

投与群	1.0 ppm							
	雄				雌			
検査時期(週)	2	4	8	13	2	4	8	13
Hb								
PCV								
RBC								
WBC								

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

投与群	100 ppm							
	雄				雌			
検査時期(週)	2	4	8	13	2	4	8	13
Hb			↑109					
PCV		↑107	↑107					
RBC		↑106					↓94	
WBC								

統計学的方法： t-検定、↑↓：p<0.05、↑：p<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

0.1ppm 投与群雄及び 100ppm 投与群雌雄の途中屠殺群に有意な変化がみられたが、雌雄ともに 13 週の検査時には全く変化がみられず、検体投与の影響とは考えられなかった。

血液生化学検査；

投与後 2、4、8 及び 13 週時に各群雌雄各 5 匹より心臓穿刺により採取した血清を用いて総蛋白、尿素窒素について測定した。

対照群と比べて有意差のみられた数値を次表に示した。

投与群	0.1 ppm							
	雄				雌			
検査時期(週)	2	4	8	13	2	4	8	13
総蛋白								↑105
尿素窒素	↓82			↓92				

投与群	1.0 ppm							
	雄				雌			
検査時期(週)	2	4	8	13	2	4	8	13
総蛋白								
尿素窒素						↓86		

投与群	100 ppm							
	雄				雌			
検査時期(週)	2	4	8	13	2	4	8	13
総蛋白	↓93						↓95	
尿素窒素								

統計学的方法： t-検定、↑↓：p<0.05

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

有意な変化が散見されたが、用量相関性が無く、検体投与に関連した変化

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

は全くみられなかった。

以上の結果から、本剤の 90 日間反復経口投与毒性試験における影響として、100 ppm 群に体重増加抑制、摂餌量の低下がみられたが、『ラットを用いた飼料混入投与による亜急性毒性試験』（資料 No. T15）で認められた血清尿素窒素に対する影響は本試験では再現されなかった。

また、尿素クリアランスを指標とした場合、腎臓に対する影響は、最高用量の 100 ppm 群（雄 8.97 mg/kg/日、雌 11.40 mg/kg/日）でも認められなかった。

以上のことから、『ラットを用いた飼料混入投与による亜急性毒性試験』（資料 No. T15）で認められた変化は、検体投与の影響ではないと考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

④ 腎機能への影響試験 — (水負荷試験) —
水分負荷試験 (腹腔内 1 回投与)

(資料 No.T16)

試験機関： トンストール研究所
(英国)

報告書作成年： 1969 年

検体の純度：

試験動物： Carworth Farm 'E' 系ラット、投与群は 1 群雌各 4 匹、対照群は 1 群雌各 8 匹、開始時 4 ヶ月齢

観察期間： 投与後 5 時間

投与方法： 検体は DMSO を用いて調製し、5 mg/kg、25 mg/kg 及び 50 mg/kg を 16 時間の絶食・絶水後腹腔内へ投与し、蒸留水 30 ml/kg を経口投与した。
対照群には溶媒を相当量腹腔内へ投与し、蒸留水 30 ml/kg を経口投与した。

試験項目及び結果：

腎機能検査；

蒸留水 30 ml/kg を経口投与後、各動物を代謝ケージに入れ、絶食・絶水下で 5 時間尿を採取し、心臓穿刺により採血して、尿量、尿 pH、尿中及び血清中の尿素窒素量・クレアチニン量・ナトリウムならびにカリウムについて測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

下表に対照群と比べて有意差の認められた項目を示す。

水分負荷試験結果

投与群	5 mg/kg	25 mg/kg	50 mg/kg
尿量 (5 時間)			↓ 52
尿中尿素窒素		↓ 63	↓ 44
血清尿素窒素		↑ 156	↑ 232
尿素クリアランス		↓ 46	↓ 20
尿中クレアチニン			↓ 61
血清クレアチニン			↑ 158
クレアチニンクリアランス		↓ 61	↓ 43
尿中 Na		↑ 314	
血清 K	↓ 79	↓ 60	↓ 72
尿 pH			↓ 89

統計学的方法： t-検定、↑↓：p<0.05、↑↓：p<0.01

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

50mg/kg 投与群では、血清尿素及びクレアチニン量の増加を伴う尿量及び pH、尿素及びクレアチニンクリアランスの減少が認められた。

25mg/kg 投与群では血清尿量の増加を伴う尿素及びクレアチニンクリアランスの減少、ナトリウム排泄の増加が認められた。また、全投与群に血清カリウムの減少が認められた。

50 及び 25mg/kg 投与群において、尿素及びクレアチニンクリアランスの減少が認められることから非利尿作用及び糸球体濾過率の減少が示唆された。

以上の結果から、本剤の 25 mg/kg 及び 50 mg/kg 投与群では、抗利尿作用及び糸球体濾過率の低下が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

⑤ 塩分負荷試験（腹腔内 1 回投与）

（資料 No.T16）

試験機関： トンストール研究所
（英国）

報告書作成年： 1969 年

検体の純度：

試験動物： Carworth Farm 'E' 系ラット、投与群は 1 群雌各 4 匹、対照群は 1 群雌各 8 匹、開始時 4 ヶ月齢

試験期間： 投与後 5 時間

投与方法： 検体は DMSO を用いて調製し、5 mg/kg、25 mg/kg 及び 50 mg/kg を 16 時間の絶食・絶水後腹腔内へ投与し、等張食塩水 30 ml/kg を経口投与した。

対照群には溶媒を相当量腹腔内へ投与し、等張食塩水 30 ml/kg を経口投与した。

試験項目及び結果：

腎機能検査；

等張食塩水 30 ml/kg を経口投与後、各動物を代謝ケージに入れ、絶食・絶水下で 5 時間尿を採取し、心臓穿刺により採血した。尿量、尿 pH、尿中及び血清中の尿素窒素量、クレアチニン量、Na ならびに K について測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

下表に対照群に比べ統計学的に有意差の認められた項目を示す。

塩分負荷試験結果

投与群	5 mg/kg	25 mg/kg	50 mg/kg
尿量 (5 時間)			↓ 72
尿中尿素窒素			↓ 55
血清尿素窒素			↑ 215
尿素クリアランス			↓ 26
血清クレアチニン			↑ 150
クレアチンクリアランス			↓ 51
尿中 K	↓ 48	↓ 45	
血清 K		↓ 76	↓ 72
尿 pH			↓ 91

統計学的方法： t-検定、↓↑：p<0.05、↑↓：p<0.01

50mg/kg 投与群では、血清尿素及びクレアチニン量の増加を伴う尿量及び pH、尿素及びクレアチンクリアランスの減少が認められた。25 及び 50mg/kg 投与群において血清カリウムの減少が認められた。5 及び 25mg/kg 投与群で尿中カリウムの減少が認められたが、50mg/kg 投与群においては認められなかった。また、50 mg/kg 投与群では、尿素及びクレアチンクリアランスの減少が認められたことから非利尿作用及び糸球体濾過率の減少が示唆された。

以上の結果から、本剤の 50 mg/kg 投与群では抗利尿作用及び糸球体濾過率の低下が認められた。

尚、対照群を含む全供試動物に溶媒として用いた DMSO の副作用とみられる尿潜血が認められたので、次頁に示すシアナジン水和剤の水懸濁液を用いた試験を行うこととした。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

⑥ S-トリアジン系利尿剤・クロラジニルとの
塩分負荷による比較試験（経口1回投与）

（資料 No.T16）

試験機関： トンストール研究所
（英国）

報告書作成年： 1969年

検体の純度： 75%水和剤

試験動物： Carworth Farm 'E' 系ラット、投与群は1群雌10匹、対照群は1群雌20匹、開始時5ヵ月齢

試験期間： 投与後5時間

投与方法： 検体（シアナジン水和剤）または対照物質（クロラジニル）を蒸留水で懸濁し、1 mg/kg、5 mg/kg 及び 25 mg/kg を16時間の絶食・絶水後経口投与し、45分後に等張食塩水 30 mL/kg を経口投与した。
対照群には水を相当量経口投与し、45分後に等張食塩水 30 mL/kg を経口投与した。

試験項目及び結果：

腎機能検査；

等張食塩水 30 mL/kg を経口投与後、各動物を代謝ケージに入れ、絶食・絶水下で5時間尿を採取し心臓穿刺により採血した。

尿及び血清中の Na・K・尿素窒素量・クレアチニン量及び浸透圧を測定し、血清蛋白・尿量・尿 pH も測定した。

尿潜血・尿中蛋白・ケトン類・還元物質についても調べた。

また、クリアランスは下記の式で求められる。

$$\frac{\text{尿中への排泄量} / \text{単位時間}}{\text{血漿中濃度} / \text{mL}} \quad \text{mL} / \text{単位時間}$$

$$C = \frac{UV}{P} \quad \text{但し } C: \text{クリアランス}$$

U: 尿濃度
V: 尿量 (mL / 単位時間)
P: 血漿または血清濃度 / mL

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

下表に対照群に比べ統計学的に有意差の認められた項目を示す。

塩分負荷比較試験結果

投 与 物 質	シ ア ナ ジ ン			ク ロ ラ ジ ニ ル		
	1	5	25	1	5	25
尿 量				↑ 180	↑ 427	↑ 440
血清蛋白			↑ 106		↑ 107	↑ 107
尿中尿酸窒素					↓ 51	↓ 27
血清尿酸窒素					↑ 178	↑ 247
尿酸クリアランス					↓ 42	↓ 33
尿中クレアチニン						↓ 31
血清クレアチニン					↑ 166	↑ 275
クレアチンクリアランス				↓ 73	↓ 52	↓ 14
尿浸透圧			↓ 72	↓ 60	↓ 28	↓ 28
血清浸透圧		↑102			↑ 102	↓ 104
自由水クリアランス				↓ 74	↓ 48	↓ 24
尿中 Na			↑ 250		↑ 308	↑ 311
尿中 K			↓ 24		↓ 55	↓ 38
血清 K			↓ 83			
尿 pH			↑ 112			↑ 121

統計学的方法： t-検定、↑↓：p<0.05、↑↓：p<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

以上の結果から、シアナジンに利尿作用は認められなかったが、対照のクロラジニルでは全投与群で尿量が増加した。また、前記試験でみられた尿潜血は、シアナジン水和剤投与群では全く認められなかった。

電解質排泄については、対照物質のクロラジニルと差がなかった。従って、シアナジンは、腎臓に対して対照物質と類似の作用を有するが、その程度はわずかであると思われる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

⑦ ラットを用いた 28 日間反復経口毒性試験

(資料 No.T16)

試験機関： トンストール研究所
(英国)

報告書作成年： 1969 年

検体の純度：

試験動物： Carworth Farm 'E' 系ラット、投与群は 1 群雌雄各 10 匹、対照群は 1 群雌雄各 20 匹、開始時 5 週齢

観察期間： 4 週間 (試験期間の詳細は報告書に記載なし)

投与方法： 本試験の目的は、資料 No.T15 においてみられた血清尿素窒素への影響を検討するために実施した。

検体を 1、10 及び 100 ppm の濃度で粉末飼料中に混入し、4 週間にわたり自由摂取させた。

対照群には無処理の粉末飼料を与えた。

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；

一般状態及び生死を毎日観察した。

各群の一般状態に変化はみられず、死亡の発現もなかった。

体重変化； 投与開始時より毎週 1 回、全ての生存動物の体重を測定した。

結果を次表に示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

投与群 (ppm)	性別	体 重 (g)			
		1 週	2 週	3 週	4 週
0	雄	170	215	256	258
1		169	210	259	255
10		173	214	252	249
100		↓160	↓203	↓239	252
0	雌	143	169	206	181
1		145	169	206	183
10		144	172	206	182
100		141	↓160	↓198	↓170

↑↓: ≤0.05 ↑↓ : ≤0.01 (共分散分析)

100 ppm 投与群雌雄において、体重増加抑制がみられたが、雄は 4 週時に正常に回復した。

雌は 2 週以降有意な低値がみられた。

他の投与群では有意な変化は認められなかった。

摂 餌 量 ; 投与開始時より毎週 1 回、全ての動物の摂餌量を測定した。

1 ppm 投与群雄の第 1 週において有意な低値 (t 検定 $p < 0.05$) がみられた以外は、各試験週の平均摂餌量に変化はみられなかった。

試験期間中の平均摂餌量においては、100 ppm 投与群雌において有意な低下 (t 検定 $p < 0.05$) がみられた。

検体摂取量 ;

投与量 (ppm)		1	10	100
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	0.11	1.11	11.5
	雌	0.14	1.27	13.1

※申請者が平均摂餌量及び平均体重から求めた値

摂 水 量 ; 投与開始時より毎週 1 回、全ての動物の摂水量を測定した。

検体投与による変化はみられなかった。

腎機能検査 ;

投与 4 週時に各動物を代謝ケージに入れ、絶食・絶水下で 16 時間尿を採取し、心臓穿刺により採血して、尿及び血清中の尿素窒素量、クレアチニン量、浸透圧、Na、K を測定し、尿量、尿 pH、血清蛋白を測定した。

下表に対照群に比べ統計学的に有意差の認められた項目を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

投 与 量	1 ppm		10 ppm		100 ppm	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿中クレアチニン		↑ 124				
クレアチニンクリアランス		↑ 128				
血清 Na			↓ 98			
尿中 K		↑ 129				
尿浸透圧				↓ 80		
血清浸透圧				↑ 102		
浸透圧クリアランス	↓ 84		↓ 85		↓ 86	
自由水クリアランス	↓ 83		↓ 78			

統計学的方法： t-検定、↑↓：p<0.05、↓：p<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

$$\text{浸透圧クリアランス} = \frac{U(\text{Osm}) \times V}{P(\text{Osm})} \quad \text{mL/単位時間}$$

$$\text{遊離水クリアランス} = \text{尿量/単位時間} - \frac{U(\text{Osm})}{P(\text{Osm})} \times \text{尿量/単位時間}$$

雄でみられた浸透圧クリアランスの有意な低下以外に用量相関性のある変化は認められなかった。

以上の結果から、本剤の 100 ppm 投与により、体重上昇抑制、摂餌量低下がみられたが、腎機能に対する影響はなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネシヨウ株式会社にある。

⑧ ラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性

(資料 No.T17)

試験機関：デュポン社ハスケル研究所
(米国) [GLP 対応]

報告書作成年：1989 年

検体の純度：

試験動物：Cr1；CD BR 系ラット、1 群雌雄各 10 匹、開始時 5 週齢

試験期間：90 日間 (1986 年 7 月 1 日～1986 年 10 月 7 日)

投与方法：検体を 0、10、50、200 及び 400 ppm の濃度で飼料に混入し、3 ヶ月間随時摂食させた。検体を混入した飼料は、週 1 回調製した。

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；

一般状態及び生死を毎日観察した。

脱毛、眼及び鼻の周囲に有色分泌物、眼球陥没、潰瘍等の症状が対照群を含む全群にみられ、特に雌では全投与群で対照群に比較して発現頻度が高く、雄では 200 ppm 投与群で対照群及びその他の投与群に比較して高かったが、特に顕著な症状は認められず、発現頻度に用量相関性も認められなかった。検体投与による影響ではないと考えられた。

200 ppm 投与群の雌 1 匹が事故で死亡した以外、死亡例はみられなかった。

体重変化；体重は週 1 回測定した。

性別	体重 (g)									
	雄					雌				
投与量 (ppm)	0	10	50	200	400	0	10	50	200	400
投与開始時	139.3	137.9	136.4	137.9	139.1	97.7	98.1	99.8	99.2	98.1
7 日	199.6	194.5	191.1	↓180.8	↓175.2	130.4	130.4	127.9	123.3	119.7
28 日	344.0	329.8	322.4	↓300.9	↓299.5	186.3	186.4	181.8	177.7	171.7
56 日	435.1	417.5	409.3	↓375.8	↓372.4	215.2	224.8	208.6	200.7	192.9
91 日	502.5	471.6	461.9	↓403.4	↓422.6	230.3	226.0	213.0	205.8	↓195.9

↑ : <0.05 (Dunnett の検定)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

200ppm 以上投与群雄では全試験期間を通じ、有意な体重増加抑制がみられた。

400ppm 投与群雌では 63 日以降試験終了まで有意な体重増加抑制がみられた。

摂餌量及び食餌効率；全動物の摂餌量を週 1 回測定し、食餌効率も算出した。

結果を下表に示す。

性別	平均摂餌量 (g)									
	雄					雌				
投与量 (ppm)	0	10	50	200	400	0	10	50	200	400
0-7 日	23.3	22.8	17.4	19.8	19.0	17.3	17.5	20.7	15.0	15.3
21-28 日	25.6	24.7	24.4	23.6	24.2	18.1	17.6	16.5	15.7	15.7
49-56 日	27.4	26.8	24.2	24.2	23.5	18.1	18.0	17.8	15.9	15.1
84-91 日	27.5	24.7	23.1	21.5	21.3	19.3	18.0	16.3	14.2	15.1
0-91 日	27.2	25.1	23.5	22.3	22.8	18.0	17.6	17.2	16.5	15.3

※統計学的処理は未実施

性別	平均食餌効率									
	雄					雌				
投与量 (ppm)	0	10	50	200	400	0	10	50	200	400
0-7 日	0.370	0.354	0.449	0.309	0.272	0.270	0.263	0.194	0.229	0.202
21-28 日	0.234	0.192	0.209	0.170	0.164	0.112	0.135	0.118	0.119	0.113
49-56 日	0.050	0.061	0.065	0.059	0.044	-0.020	0.067	-0.009	0.041	0.021
84-91 日	0.038	0.010	0.019	0.016	-0.023	-0.072	-0.124	-0.111	-0.131	-0.061
0-91 日	0.160	0.146	0.152	0.131	0.136	0.081	0.080	0.072	0.071	0.070

※統計学的処理は未実施

雌雄とも、用量の増加にともなった摂餌量の減少が認められた。検体の混入が、餌の嗜好性に影響を及ぼしたものと考えられる。また、雄では全投与群で、雌では 10 ppm 投与群を除く投与群で食餌効率の低下が認められた。

申請者注) 報告書に平均摂餌量及び平均食餌効率の有意差検定結果の記載は無く、また個体別データの記載も無いため、有意差検定を実施することができなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネシヨウ株式会社にある。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量		10	50	200	400
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	0.531	2.55	11.0	21.6
	雌	0.777	4.03	16.0	31.1

血液学的検査；

投与後 1、2 及び 3 ヶ月時に全生存動物を対象として、眼窩静脈叢から採血し、赤血球数 (RBC)、白血球数 (WBC)、白血球百分比、血小板数 (PLAT)、ヘモグロビン量 (Hb)、ヘマトクリット値 (Ht)、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球容積 (MCV) 及び平均赤血球血色素濃度 (MCHC) を測定した。

対照群と比較して有意差のみられた項目を次表に示す。

性 別	雄											
	1 ヶ月				2 ヶ月				3 ヶ月			
	10	50	200	400	10	50	200	400	10	50	200	400
項目 \ ppm				↑103		↑105	↑103	↑105		↑105	↑103	↑106
MCV				↑103		↑105	↑103	↑105		↑105	↑103	↑106
MCH	↑105			↑105		↑100	↑100	↑106		↑106	↑106	↑106
WBC							↓80					
RBC												
Hb												
Ht												
PLAT												

性 別	雌											
	1 ヶ月				2 ヶ月				3 ヶ月			
	10	50	200	400	10	50	200	400	10	50	200	400
項目 \ ppm												
MCV										↑ 101		
MCH												
WBC												
RBC											↓ 96	↓ 94
Hb											↓ 96	↓ 95
Ht												↓ 95
PLAT											↑ 122	

表中の数値は変動の目安として、対照群を 100 とした場合の値を表す。

↑↓ : p<0.05 (Dunnnett の検定)

いくつかの項目で統計学的有意な変化が認められたが、変化が小さく、用

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

量依存性に乏しいことから、検体投与による影響ではないと考えられた。

血液生化学的検査；

上記の血液学的検査における同一の検査時期及び動物を対象として、その血清を用いてアルカリホスファターゼ (ALP)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、尿素窒素 (BUN)、総蛋白 (TPROT)、アルブミン (ALBMN)、グロブリン (GLOBN)、クレアチニン (CREAT)、コレステロール (CHOL)、グルコース (GLUCO)、カルシウム (Ca)、ナトリウム (Na) 及びカリウム (K) を測定した。

対照群と比較して有意差のみられた項目を次表に示す。

性 別	雄											
	1 ヵ月				2 ヵ月				3 ヵ月			
	10	50	200	400	10	50	200	400	10	50	200	400
項目	ppm											
ALP									↑76			↓74
ALT								↑122				
AST											↓78	
GLUCO			↓88			▽93	▽92	▽94		▽86	▽83	
BUN											↓88	
CALC		▽96	▽96				↓95		↓96	↓98	↓93	↓93
CHOL		↑132		↑132		↑133	↑135					
CREAT												
ALBMN									↓95			↓93
GLOBN								↑120				
Na	↓98			↓98		↓98	↓96	↓97				↓97

表中の数値は変動の目安として、対照群を 100 とした場合の値を表す。

統計学的方法：Dunnett の検定、↑↓：p<0.05

Mann-Whitney の検定、▽：p<0.05

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

性 別	雌												
	1 ヶ月				2 ヶ月				3 ヶ月				
	ppm 項目	10	50	200	400	10	50	200	400	10	50	200	400
ALP			↓64	↓63									
ALT				↑137									
AST	↓84	↓82	↓69	↓72			↓80	↓78					
GLUCO											↓80	↓82	
BUN								△120					
CALC					↓96								
CHOL			↑138	↑138				↑144					↑141
CREAT			▽84	▽89			▽95						△104
ALBMN					↓93	↓93							
GLOBN													
Na			↓97	↓96			↓97	↓95			↓97	↓97	

表中の数値は変動の目安として、対照群を 100 とした場合の値を表す。

統計学的方法：Dunnett の検定、↑↓：p<0.05

Mann-Whitney の検定、△▽：p<0.05

10 及び 50 ppm 投与群の雄ならびに 200 及び 400 ppm 投与群の雌雄で、グルコース及びナトリウムの低下ならびにコレステロールの増加が散発的に認められた。

しかし、肝もしくは腎障害を示唆するその他の臨床検査所見は認められず、さきに行った亜急性混餌投与試験（資料 No.T15～16）ではこのような所見が認められなかったので、検体投与の影響ではないと考えられた。

他に、いくつかの項目で有意差が散見されたが、一時的な変化で、用量依存性に乏しく、また、臨床学的意義が少ない変化であることから、検体投与とは関係ないと判断された。

尿 検 査； 上記の血液学的検査と同一の検査時期、動物を対象として、尿量、pH、ウロビリノーゲン、浸透圧（OSMOL）、グルコース、蛋白、ビリルビン、ケトン体及び潜血を検査した。

対照群と比較して、統計学的有意差が認められた項目を次頁に表示する。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

性 別	雄											
期 間	1 ヶ月				2 ヶ月				3 ヶ月			
項目 \ ppm	10	50	200	400	10	50	200	400	10	50	200	400
尿 量												
浸透圧				↓72								
pH					↓87		↓76	↓82				

性 別	雌											
期 間	1 ヶ月				2 ヶ月				3 ヶ月			
項目 \ ppm	10	50	200	400	10	50	200	400	10	50	200	400
尿 量												↑220
浸透圧												↓46
pH				↓80								

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

統計学的方法 : Dunnett 及び Mann-Whitney の検定 ↑↓ : p<0.05

いくつかの項目で統計学的有意差が散見されたが、用量依存性に乏しく、毒性的意義のある変化は認められなかった。

眼科学的検査 ;

投与開始前及び試験開始後 73 日目に、全生存動物を対象として検査した。試験開始後 73 日目の検査で、50 ppm 及び 200 ppm 投与群の雄各 1 匹に異常が認められたが、これらの異常は検体投与によるものではなく、採血時の傷害によるものであった。

臓器重量 ; 試験終了時の全生存動物を対象として、解剖ののち、脳、心、肝、脾、腎及び精巣の重量を測定した。また、対体重比も算出した。

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

性 別		雄				雌			
投与群 (ppm)		10	50	200	400	10	50	200	400
体 重		↓ 93	↓ 92	↓ 81	↓ 82			↓ 90	↓ 86
肝	絶対重量			↓ 84	↓ 87				
	比重量								↑ 117
腎	絶対重量			↓ 88	↓ 88				
	比重量								
心	絶対重量			↓ 87	↓ 92				
	比重量			↑ 108	↑ 111				↑ 109
脾	絶対重量		↓ 85	↓ 83	↓ 83				
	比重量								
脳	絶対重量								
	比重量	↑ 110		↑ 123	↑ 120		↑ 113	↑ 113	↑ 115
精巢	絶対重量								
	比重量			↑ 130	↑ 133				

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

統計学的方法：最小有意差及び Dunnett の検定 ↑↓：p<0.05

雄では 10 ppm 投与群で脳比重量の増加、50 ppm 投与群で脾絶対重量の減少、200 及び 400 ppm 投与群で肝、腎、心及び脾絶対重量の低下ならびに心、脳及び精巢比重量の増加が認められた。

雌では、50 及び 200 ppm 投与群で脳比重量の増加、400 ppm 投与群で肝、心及び脳比重量の増加が認められた。

これらの変化は体重増加抑制に関連するものと考えられ、また、後述する肉眼的または病理組織学的所見も認められなかったことから、検体投与の影響とは考えられなかった。

肉眼的病理検査；

試験途中の事故死動物及び試験終了時の全生存動物を対象として、検査した。

検体投与に関連した変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

病理組織学的検査；

試験終了時の 400 ppm 投与群及び対照群の全動物ならびに試験途中事故死した動物を対象として、脳、心、肝、脾、腎、精巣、皮膚（乳腺組織を含む側腹部）、骨及び骨髄（大腿骨及び胸骨）、リンパ節（下顎及び腸間膜）、胸腺、大動脈（胸部）、気管、肺、唾液腺（下顎、舌下、耳下）、食道、胃、膵、小腸（十二指腸、空腸、回腸）、大腸（盲腸、結腸、直腸）、膀胱、下垂体、甲状腺、上皮小体、副腎、前立腺、精巣上体、精嚢、卵巣、子宮（子宮角、子宮頸管）、膣、脊髄、末梢神経（坐骨）、骨格筋（大腿骨）、眼、涙腺、ハーダー腺及び肉眼的異常部位について、病理標本を作製し、検鏡した。

また、10、50 及び 200 ppm 投与群の生存動物については、肺、肝、腎及び肉眼的異常部位のみについて検査した。

認められた主要な病変を次頁に表示する。

対照群を含め、検査動物でリンパ節の形質細胞増加症、限局性心筋症、慢性ネフロパシー、前立腺の間質性リンパ球浸潤、甲状腺の後嚢、局所的ハーダー腺炎等が認められたが、いずれも偶発的もしくは自然発生的変化であり、検体投与に起因するものではなかった。

以上の結果から、本剤の飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験における影響として、200ppm 以上投与群雄と 400ppm 投与群雌雄で体重増加抑制、全投与群雄及び 50ppm 以上投与群雌で食餌効率の低下が認められたことから、無毒性量は雌で 10 ppm (0.777 mg/kg/日) であると判断される。雄に対する無毒性量は求められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

主要な病理組織学的変化

性 別		雄					雌				
投 与 量 (ppm)		0	10	50	200	400	0	10	50	200	400
リンパ節	形質細胞増加	5/10	1/1	—	—	3/10	3/10	—	—	—	4/10
心	心筋症	3/10	—	—	—	2/10	0/10	—	—	0/1	0/10
腎	慢性ネフロパシー	3/10	3/10	4/10	1/10	2/10	1/10	2/10	0/10	0/10	2/10
前立腺間質	リンパ球浸潤	5/10	—	—	—	3/10	—	—	—	—	—
甲状腺	後鰓嚢	1/10	—	—	—	4/10	2/10	—	—	0/1	4/10
ハーダー腺	ハーダー腺炎	1/10	—	1/1	—	2/10	1/10	—	—	0/1	2/10

表中の分母は検査動物数、分子は病変が認められた動物数

—: 検査しなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

⑨ マウスを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験

(資料 No.T18)

試験機関：食品農医薬品安全性評価センター
〔GLP 対応〕

報告書作成年：1994 年

検体の純度：

試験動物：CD-1 (ICR) 系マウス、1 群雌雄各 10 匹、開始時 6 週齢

試験期間：3 ヶ月間 (1993 年 5 月 27 日～8 月 26 日)

投与方法：検体はリボンミキサーを用いて 0、50、300 及び 1800 ppm の濃度で飼料に混入し、3 ヶ月間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は 2 週間に 1 回調製した。

用量設定根拠：

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；

一般状態及び生死を毎日観察した。

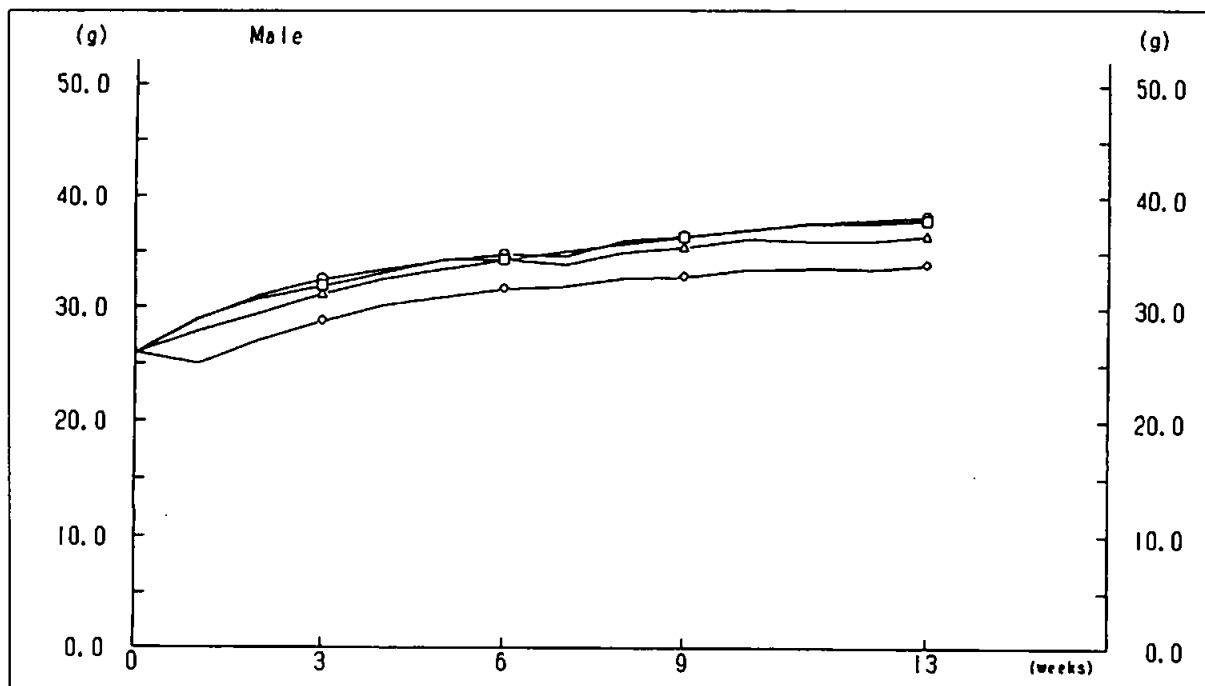
雌雄とも、対照群を含む全群で死亡例はみられなかった。

雄の 1800 ppm 群で投与 13 週に頸部外傷が 1 例に認められ、雌の 1800 ppm 群で 5 週に瘦削及び頸部潰瘍が 1 例に認められたが、検体投与との関連性はないと考えられた。

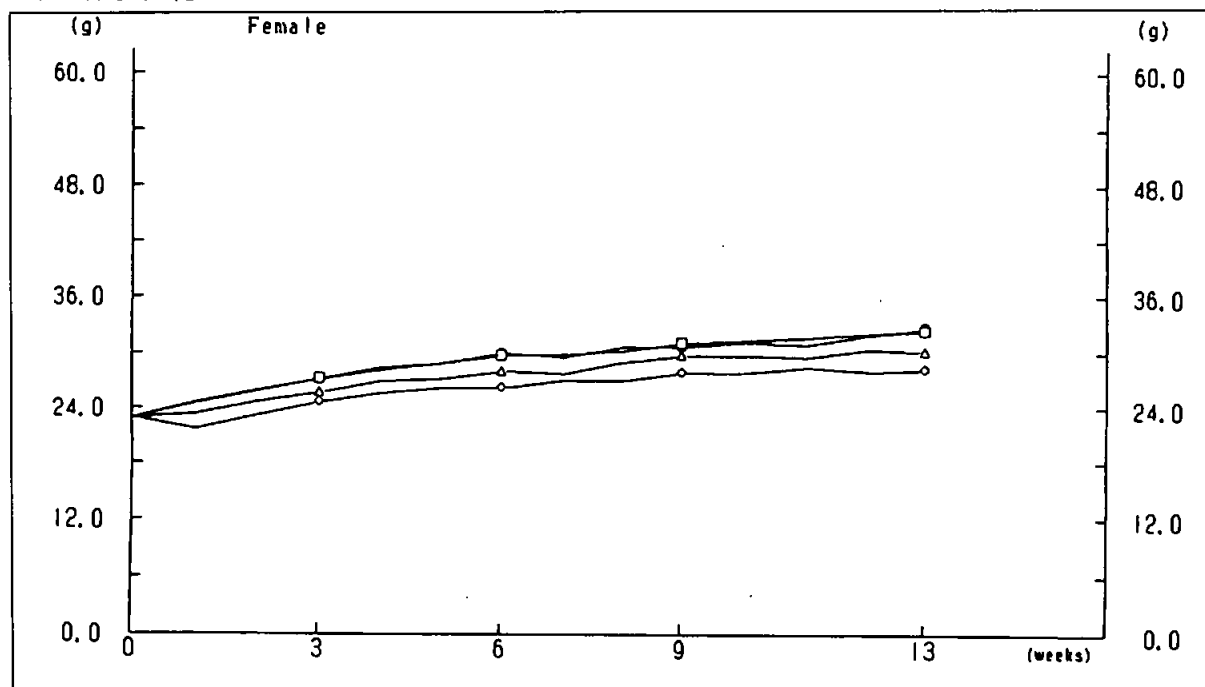
体重変化；週 1 回全ての生存動物の体重を測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

雄の体重変化



雌の体重変化



Dose level (ppm)
—○— 0
—●— 50
—△— 300
—◇— 1,800

雌雄とも 1800 ppm 投与群で投与 1 週に投与開始時よりも減少を示し、投与終了時まで対照群に比較して有意 ($p < 0.01$) に低値であった。投与終了時の対照群に対する 1800 ppm 群の平均体重の減少率は、雄で 10.6%、雌

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

で 12.7%であった。

また、300 ppm 投与群雌でも試験期間中の平均体重増加量が対照群に比較して有意 ($p < 0.05$) に低かった。

※統計学的検定法は Dunnett の多重比較検定

摂餌量及び食餌効率；

週 1 回全動物の摂餌量を測定し、食餌効率も算出した。

摂餌量は 300 ppm 投与群雄及び 1800 ppm 投与群雌雄で投与開始初期に減少が認められたが、13 週間の総摂餌量には対照群に比べて有意な差は認められなかった。

食餌効率は雌雄とも 1800 ppm 投与群で投与 1 週にマイナスを示し、さらに 300 ppm 投与群雌で投与 1 週に低値を示し、その後回復が認められたものの 13 週間の平均食餌効率は対照群に比較して有意に低値 (多重比較検定、300ppm 投与群雌： $p \leq 0.05$ 、1800ppm 投与群雌雄： $p \leq 0.01$) であった。

検体摂取量；

体重及び摂餌量から算出した 1 日あたりの平均検体摂取量 (mg/kg/日) は次の表のとおりである。

投与量 (ppm)		50	300	1800
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	7.46	44.1	271
	雌	8.92	55.1	328

血液学的検査；

投与終了時に全動物を対象として、腹部大動脈から採取し、白血球数 (WBC)、赤血球数 (RBC)、ヘモグロビン濃度 (HGB)、ヘマトクリット値 (HCT)、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、血小板数 (PLT) 及び白血球百分率を測定した。

対照群と比較して統計学的有意差がみられた項目を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

性 別	雄			雌			
	投 与 群 (ppm)	50	300	1800	50	300	1800
ヘマトクリット値							↓ 92
ヘモグロビン量							↓ 92
赤血球数							↓ 93
平均赤血球血色素濃度				↓ 98	↓ 98		
白血球数		↓ 34	↓ 38				
好中球比率		↑ 189					
リンパ球比率		↓ 81					
単球比率		↓ 50					↑ 200
大型ペルオキシターゼ陰性血球比率		↓ 0	↓ 0				

統計学的方法：多重比較法、↓↑：p<0.05、↑↓：p<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

雄ではいくつかの項目で有意差が認められたが、いずれも用量相関性に乏しい変化であった。

雌では 1800 ppm 投与群で赤血球数、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値の有意な低値が認められ、軽微ではあるが貧血傾向にあった。

その他の項目で有意差が認められたが、いずれも用量相関性に乏しい変化であったため、検体投与の影響とは考えられなかった。

血液生化学的検査；

投与終了時に全動物を対象として採血し、その血漿を用いて、総蛋白 (T. protein)、アルブミン (Albumin)、A/G、血糖 (Glucose)、総コレステロール、(T. cholesterol)、尿素窒素 (BUN)、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ (GPT)、グルタミン酸ビルビン酢酸トランスアミナーゼ (GPT) 及びアルカリホスファターゼ (ALP) を測定した。

対照群と比較して統計学的有意差がみられた項目を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

性 別	雄			雌			
	投 与 群 (ppm)	50	300	1800	50	300	1800
尿 素 窒 素		↑ 132		↑ 169	↑ 169	↑ 126	↑ 186
総 蛋 白							↑ 103
A/G					↓ 94		↓ 92
GOT			↑ 138				↑ 225
GPT							↑ 200
ALP					↑ 156		↑ 137

統計学的方法：決定樹を用いた多重比較法、↑↓：p<0.05、↑↓：p<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

雄では、1800 ppm 群で尿素窒素及び GOT の増加が認められた。その他、50ppm 群で尿素窒素が増加を示したが、用量相関性のない変化であった。雌では、300 及び 1800 ppm 群でアルカリホスファターゼの増加、A/G の減少が認められ、さらに、1800 ppm 群で総蛋白、GOT 及び GPT の増加が認められた。その他、すべての投与群で尿素窒素が増加を示したが、対照群の値が背景値 (25.3 mg/dl, n=55) に比較して低値であり、投与群は正常範囲内の値であった。

以上のことから、300ppm 以上投与群雌で肝、1800 ppm 投与群雄で肝及び腎に対する検体投与の影響が示唆された。

尿 検 査；投与終了時に全動物を対象として、下腹部圧迫法により尿を採取し、pH、潜血、ケトン体、糖、蛋白、ビリルビン及びウロビリノーゲンについて検査を実施した。

雌雄いずれの投与群も、すべての検査項目で対照群との間に明確な差が認められなかった。

眼科学的検査；

投与開始前及び投与終了時に、対照群及び高用量群を対象として、角膜、結膜、強膜および虹彩について検査を実施した。

その結果、検査を行ったいずれの動物にも異常は認められなかった。

臓器重量；投与終了時の全動物を対象として、解剖ののち、脳、心、肝、腎、脾、副腎、精巣及び卵巣の重量を測定し、比重量(対体重比)も算出した。

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

性 別		雄			雌		
投 与 群 (ppm)		50	300	1800	50	300	1800
体 重				↓ 89		(93)	↓ 87
脳	絶対重量			↓ 92	↓ 96	↓ 96	↓ 91
	比重量						
心	絶対重量			↓ 88		↓ 87	↓ 87
	比重量						
肝	絶対重量						
	比重量			↑ 111			↑ 115
腎	絶対重量	↑ 109					↓ 84
	比重量						
脾	絶対重量						
	比重量					↑ 115	
副 腎	絶対重量						
	比重量				↑ 126	↑ 130	↑ 126
精 巢	絶対重量						
	比重量			↑ 118			
卵 巢	絶対重量						↓ 64
	比重量						↓ 73

統計学的方法：決定樹を用いた多重比較法、↑↓：p<0.05、↑↓：p<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したものの。

雄では、1800 ppm 群で脳及び心絶対重量の減少、肝及び精巣比重量の増加が認められた。その他、50 ppm 群で腎絶対重量の増加が認められたが、用量相関性に乏しい変化であった。

雌では、300 及び 1800 ppm 群で心絶対重量の減少、さらに 1800 ppm 群で腎及び卵巣絶対重量の減少が認められた。また、1800 ppm 群で肝比重量の増加、卵巣比重量の減少が認められた。その他、すべての投与群で脳絶対重量の減少が認められたが、対照群の重量が背景値 (0.50、n=220) より高値であり、投与群は正常範囲内の値であった。また、すべての投与群で副腎比重量の増加が認められたが、対照群の値が背景値 (0.035、n=200) より低値であり、投与群は正常範囲内の値であった。300 ppm で脾比重量が高値を示したが、用量相関性のない変化であった。

以上のことから、検体投与に関連していると考えられる変化は、1800 ppm 群における雌雄の肝比重量の増加、雄の精巣比重量の増加、雌の卵巣絶対重量及び比重量の減少であった。また、雄の 1800 ppm 群で脳及び心絶対重量の減少、雌の 300 及び 1800 ppm で心絶対重量の減少、さらに 1800 ppm 群で腎絶対重量の減少は、体重増加抑制または抑制傾向による二次的変化と考えられた。

肉眼的病理検査；

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

投与終了時の全動物を対象として肉眼的病理検査を実施した。

雄の 1800 ppm 群で肝臓の暗色化がやや高い頻度での発生を示したが、組織学的所見では明らかな変化は認められず、検体投与の影響とは考えられなかった。

病理組織学的検査；

投与終了時の全動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製して、検鏡した。

皮膚、脳、下垂体、甲状腺（上皮小体を含む）、胸腺、肺（気管を含む）、心、胸骨、唾液腺、肝、脾、腎、副腎、膵、生殖腺、子宮及び性腺付属器、乳腺（雌）、筋肉、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、膀胱、リンパ節、末梢神経、脊髄、眼、胆嚢、大動脈及びその他肉眼的異常部位

主要な組織学的変化を次表に示す。

1800 ppm 群の雌雄わずか 1 例ずつであるが胸腺、脾臓などの造血系組織に萎縮がみられ、さらに雌では前記の 1 例を含む 2 例に卵巣の黄体減少がみられた。

その他は、雌雄とも特異的な組織障害像あるいは自然発生性の変化の増強が認められないことから、検体投与の影響はないものと考えられた。

以上の結果から、本剤の飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験における影響として、1800 ppm 投与群雌雄で体重増加抑制及び食餌効率の低下、肝重量の増加、同投与群雄で尿素窒素及び GOT の高値、精巣比重量の増加、同投与群雌で貧血傾向を示すヘマトクリット値及びヘモグロビン量、赤血球数の低値、ALP の高値及び A/G 比の低値、総蛋白及び GOT、GPT の高値、卵巣絶対重量及び比重量の減少が認められ、300 ppm 投与群雌で体重増加抑制及び食餌効率の低下、ALP の高値及び A/G 比の低値が認められたので、無毒性量は 雄 300ppm (44.1 mg/kg/日)、雌 50 ppm (8.92 mg/kg/日) であると判断される。

申請者注) 報告書には、300ppm 投与群雄の摂餌量の減少が検体影響とされているが、対照群と比較して試験期間中の平均摂餌量に有意差はなく、体重にも有意な変化が認められなかったことから、雄の無毒性量を 300ppm と判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

性 別		雄				雌			
投 与 群 (ppm)		0	50	300	1800	0	50	300	1800
検 査 動 物 数		(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)
脳 腺	萎 縮	0	0	0	1	0	0	0	1
脾	濾 胞 萎 縮	0	0	0	1	0	0	0	1
	色 素 沈 着	1	2	2	2	4	7	9	8
	造 血 亢 進	0	0	1	1	1	2	1	1
肝	脂 肪 化	2	0	1	0	0	0	0	1
	細 胞 巢	1	3	0	0	5	0	4	2
	肉 芽	3	2	0	0	1	2	2	1
	クッパー細胞動員 (mobilization, Kupffer cell)	0	0	0	1	0	1	1	1
腎	好 塩 基 化	2	2	3	2	2	2	1	0
	空 胞 化	0	0	0	0	1	0	0	2
卵 巢	黄 体 減 少	—	—	—	—	0	0	0	2
	囊 腫、囊 胞	—	—	—	—	1	1	1	1
上皮小体	異 所 性 組 織	0	0	0	0	1	1	1	1
副 腎	空 胞 化	0	0	0	0	4	1	3	2
	紡錘細胞増生	1	2	0	0	0	0	2	0

※統計検定は未実施

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

⑩ マウスを用いた飼料混入投与による亜急性試験

(資料 No.T19)

試験機関： トンストール研究所
(英国)

報告書作成年： 1980年

検体の純度：

試験動物： CD系マウス (5週齢)、1群雌雄各12匹 (ただし、対照群は雌雄各24匹)

試験期間： 90日間 (試験期間の詳細は報告書に記載なし)

方法： 検体をアセトンに溶解し、0、10、50、500、1000及び1500 ppmの濃度で混入した飼料を3ヵ月間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は約1ヵ月に1回調製した。

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；

一般状態及び生死を毎日観察した。

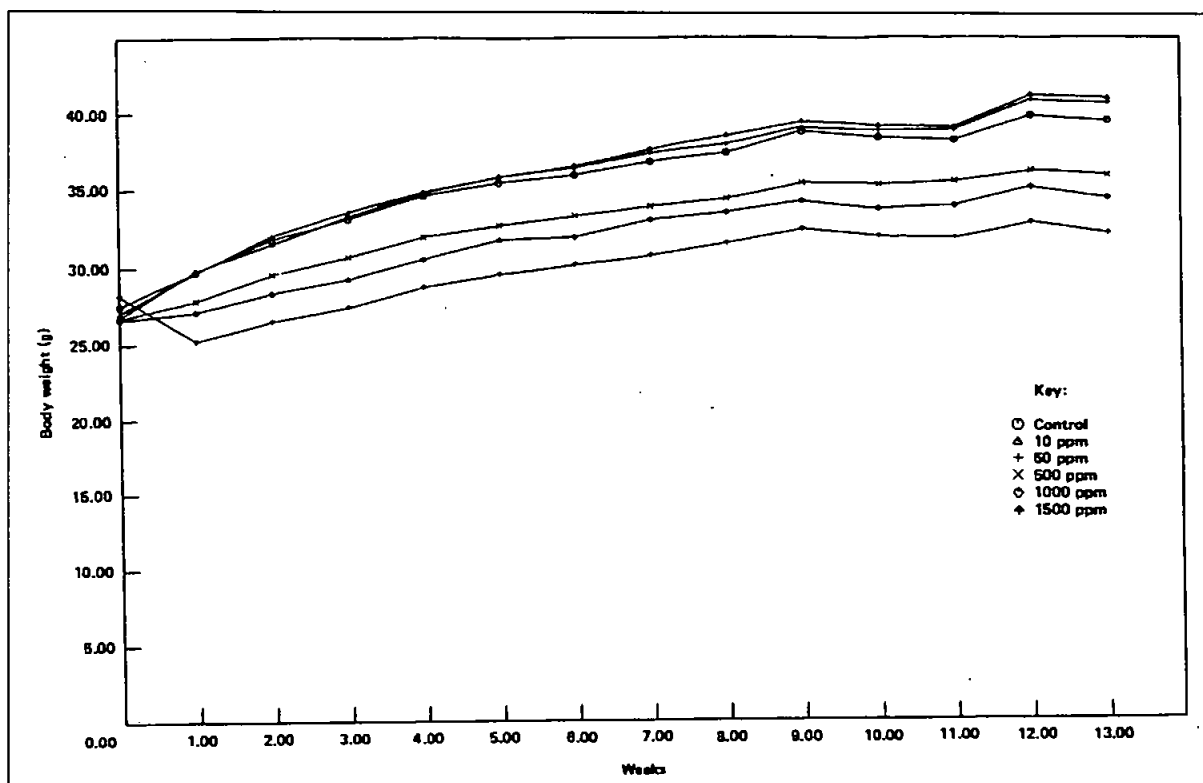
全群で検体投与に起因する一般状態の変化及び死亡例はみられなかった。

体重変化； 投与開始後、週1回すべての動物の体重を測定した。

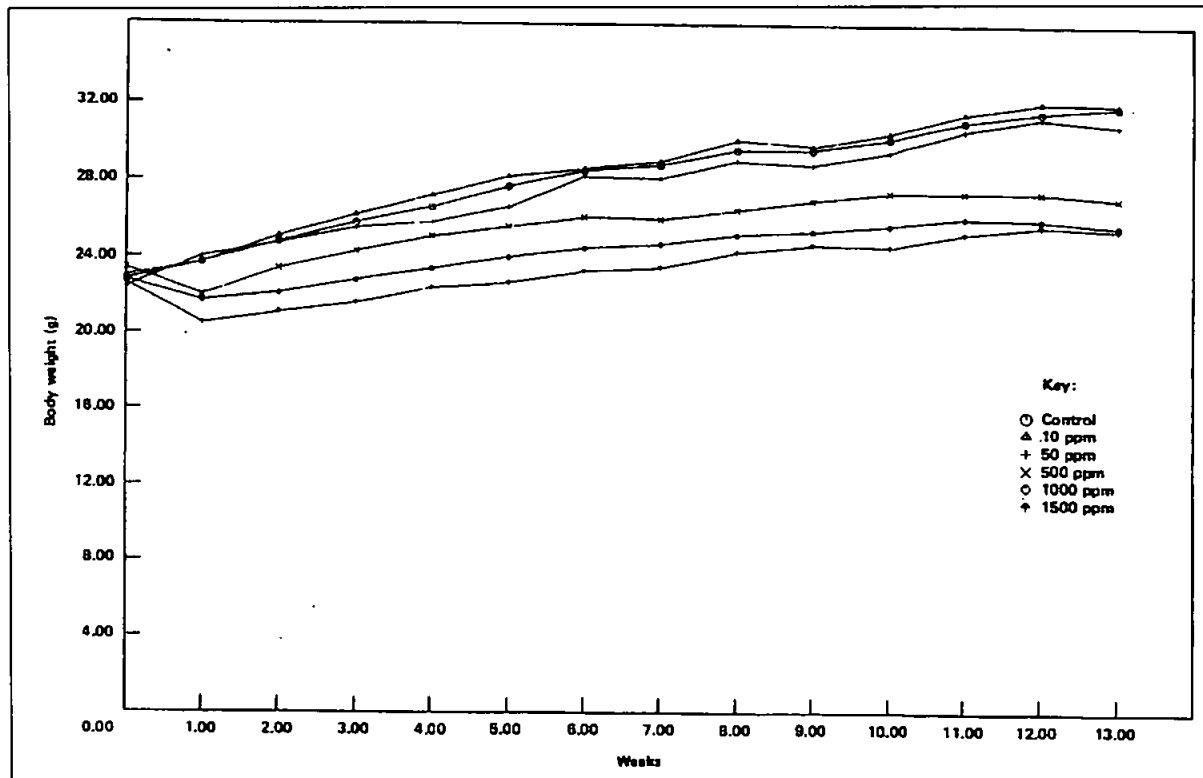
500 ppm以上投与群雌雄で、統計学的有意 (共分散分析： $p < 0.01$) な体重増加抑制が試験期間を通じてみられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

雄マウスの体重変化



雌マウスの体重変化



摂餌量；投与開始後、週1回すべての動物について摂餌量を測定した。500 ppm 以

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

上投与群雄で、統計学的有意な減少が散見されたが、用量相関性はみられなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量 (ppm)		10	50	500	1000	1500
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	1.55	7.80	79.6	167	277
	雌	1.95	10.0	103	219	338

※申請者の計算値

血液学的検査；

試験終了時に対照群雌雄各 12 匹、投与群雌雄各 6 匹を対象として、心臓穿刺によりヘパリンまたは EDTA 中に採血し、赤血球数、白血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球色素濃度 (MCHC) 及び白血球百分比 (対照群及び 1500 ppm 投与群のみ測定) を測定した。

検査動物数及び対照群と比較して有意差の認められた項目を次表に示す。

性 別	雄					雌				
	10	50	500	1000	1500	10	50	500	1000	1500
投 与 量 (ppm)	10	50	500	1000	1500	10	50	500	1000	1500
検 査 動 物 数	6	5	6	5	6	6	6	6	6	6
ヘモグロビン								↓ 93	↓ 91	↓ 95
ヘマトクリット								↓ 93	↓ 92	↓ 92
赤血球							↓ 92	↓ 93	↓ 93	↓ 93
MCV										↓ 97
MCHC				↑ 103	↑ 105				↑ 103	↑ 104

統計学的方法：t-検定、↑↓：p<0.05、↑↓：p<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

500 ppm 以上投与群雌で、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値及び赤血球数の減少が認められ、1000 ppm 以上投与群雌雄で MCHC の増加、1500 ppm 投与群雌で MCV の減少が認められた。

50 ppm 投与群雌でみられた赤血球数の減少は、用量依存症がみられなかったため、検体投与による影響とは考えられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

血液生化学的検査；

上記の血液学的検査と同一の検査時期（ただし、血糖値測定用の血液は、最終屠殺 1 週間前に採取した）、同一動物を対象として、採血した血液を用いて、総蛋白、尿素窒素、アルカリホスファターゼ（ALP）、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、血漿アルブミン及び血糖を測定した。

対照群と比較して、統計学的有意差が認められた項目を次表に示す。

性 別	雄					雌					
	投 与 量 (ppm)	10	50	500	1000	1500	10	50	500	1000	1500
総蛋白						↑108					
尿素窒素						↑123					
ALP						↑134					
AST											↑138

統計学的方法： t-検定、↑：p<0.05、↑↑：p<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

1500 ppm 投与群雄で総蛋白、尿素窒素及び AST の増加がみられ、雌では AST の増加がみられた以外、検体投与による変化はみられなかった。

臓器重量； 試験終了時の全動物を対象として、解剖ののち脳、心、肝及び腎の重量を測定した。また、比重量（対体重比）も算出した。

対照群と比較して、統計学的有意差のみられた項目を下表に示す。

性 別	雄					雌					
	投 与 量 (ppm)	10	50	500	1000	1500	10	50	500	1000	1500
最 終 体 重				↓ 88	↓ 83	↓ 82			↓ 88	↓ 81	↓ 79
脳	絶対重量					↓ 96				↓ 94	↓ 92
	比重量										
心	絶対重量					↓ 89					↓ 91
	比重量										
肝	絶対重量										
	比重量			↑ 108	↑ 111	↑ 115			↑ 116	↑ 114	↑ 120
腎	絶対重量				↓ 93	↓ 87					↓ 91
	比重量										

統計学的方法： t-検定、↑↓：p<0.05、↑↑↓：p<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

体重減少に関連し、1000 及び 1500 ppm 投与群雌雄で臓器絶対重量の減少がみられた。

500 ppm 以上投与群雌雄で、用量相関性のある肝比重量の増加がみられ、検体投与の影響と考えられた。

肉眼的病理検査；

試験終了時の全動物を対象として、検査を行った。

対照群を含む全群で異常は認められなかった。

病理組織的検査；

対照群、1000 ppm 及び 1500 ppm 投与群の全動物を対象として、脳（大脳、小脳、中脳、延髄）、心（心室）、肝、脾、腎、精巣、卵巣、胃、膵、リンパ節、前立腺及び精巣、子宮、甲状腺、胸腺、上皮小体、眼、肺、下垂体、副腎、小腸、大腸、食道、唾液腺、膀胱、脊髄、舌、骨（大腿骨、関節を含む）、骨格筋、末梢神経、皮膚（乳腺を含む）、骨髄及び肉眼的病変部について、病理標本を作製し、検鏡した。

性 別		雄			雌		
投 与 量 (ppm)		0	1000	1500	0	1000	1500
検 査 動 物 数		24	12	12	24	12	12
肝	細胞壊死	8	1	2	10	3	2
腎	リンパ球浸潤	5	2	2	3	3	
肺	肺 炎	3					
胃	基底腺拡張	4					

対照群を含む全群で肝細胞壊死が認められたが、検体投与による影響は認められなかった。

以上の結果から、本剤の飼料混入投与によるマウス 90 日間反復経口投与毒性試験における影響として、500 ppm 以上投与群雌雄で体重増加抑制及び肝比重量の増加、500 ppm 以上投与群雌でヘモグロビン量、ヘマトクリット値及び赤血球数の減少、1000 ppm 以上投与群雌雄で MCHC の増加、1500 ppm 投与群雌で MCV の減少及び AST の増加、1500 ppm 投与群雌雄で総蛋白及び尿素窒素の増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 50 ppm（雄 7.8 mg/kg/日、雌 10.0 mg/kg/日[※]）であると判断される。

[※]申請者の計算値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

⑪ イヌを用いた 13 週間経口投与毒性試験

(資料 No.T20)

試験機関： トンストール研究所
(英国)

報告書作成年： 1968 年

検体の純度：

試験動物： ビーグル犬、投与群は 1 群雌雄各 4 匹、対照群は 1 群雌雄各 5 匹、
開始時 5~7 ヶ月齢

試験期間： 90 日間 (試験期間の詳細は報告書に記載なし)

投与方法： 検体をカプセルに詰めて、1.5、5.0 及び 15.0 mg/kg の用量で毎日 1 回経
口投与した。
対照群には空カプセルを経口投与した。

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；

一般状態及び生死を毎日観察した。

15.0 mg/kg 投与群雌雄において、投与開始より 5 日間、嘔吐がみられた以
外、異常は認められなかった。

体重変化； 投与開始時より毎週 1 回、全ての生存動物の体重を測定した。

性別	雄				雌			
	0	1.5	5	15	0	1.5	5	15
投与量 (ppm)								
投与開始時	8.7	9.0	7.9	8.1	9.1	8.6	10.4	10.4
4 週	9.0	9.0	9.0	8.9	9.9	10.1	10.0	10.6
8 週	10.2	10.1	10.0	19.4	10.1	10.2	10.0	10.4
13 週	11.2	10.8	10.9	10.1	10.4	10.6	10.4	10.0

↑↓: $p \leq 0.05$ (共分散分析による)

15mg 投与群雄において第 8 週に体重増加抑制がみられた以外は有意な変
化はなかった。

血液学的検査；

投与前、投与後 4、8、13 週時に全例より採血し、赤血球数、白血球数、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、白血球分画を測定した。
各投与群ともいずれの検査時期にも検体投与の影響はみられなかった。

血液生化学検査；

投与前、投与後 4、8、13 週時に全例より採血し、血清を用いて GOT、GPT、ALP、尿素窒素、TP、Na、K、Cl 及び蛋白分画を測定した。

対照群と比べて有意差のみられた項目を次表に示した。

投与群	1.5 mg/kg							
性別	雄				雌			
検査時期(週)	0	4	8	13	0	4	8	13
尿量							↓81	
Cl			↓95					

投与群	5.0 mg/kg							
性別	雄				雌			
検査時期(週)	0	4	8	13	0	4	8	13
尿量						↓79		
Cl								

投与群	15.0 mg/kg							
性別	雄				雌			
検査時期(週)	0	4	8	13	0	4	8	13
尿量	↑131	↑135	↑133					
Cl								

統計学的方法： t-検定、↑↓：p<0.05

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

15.0 mg 投与群雄の血清尿素窒素の増加は、投与前より継続しており、毒性的に有意な変化とは考えられない。また、他の変化は散発的で検体投与の影響ではなかった。

肝機能検査；

投与後 12 週時に 15.0 mg 投与群雌雄各 4 匹、対照群雌雄各 5 匹についてプロムスルフトレイン肝機能検査を行った。

検体投与の影響はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

臓器重量； 投与終了後、全例について病理解剖し、脳、心、肝、腎、精巢の重量を測定した。

下表に対照群に比べ統計学的に有意差の認められた項目を示す。

投与群 (mg/kg/日)		1.5		5		15	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌
体重							
心	絶対重量						
	比重量						↑ 111
肝	絶対重量						↑ 133
	比重量						
腎	絶対重量						↑ 122
	比重量						

統計学的方法： t-検定、↑↓：p<0.05

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

15 mg/kg 投与群雌において、心比重量、肝及び腎絶対重量の有意な増加が認められたが、病理組織学的に異常がみられなかったことから、検体投与の影響とは考えられなかった。

肉眼的病理検査；

投与終了後全例を病理解剖し肉眼的病理検査を行った。

全例の動物の消化管内に回虫がみられたが、検体投与による影響はみられなかった。

病理組織学的検査；

投与終了後、全例について病理解剖し、脳、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、精巢、胃、膵臓、骨格筋、リンパ節、前立腺、卵管、胸腺、眼、上皮小体、肺、副腎、小腸、大腸、皮膚、舌下腺、膀胱、子宮、卵巣を常法に従い病理組織切片とし、ヘマトキシリン・エオジン染色をして鏡検した。結果を次表に示した。

間質性腎炎、腎盂腎炎、腎臓の膿瘍、糸球体変性、肝臓の肉芽腫、髄膜炎、冠動脈周囲炎、腸間膜リンパ節浮腫がみられたが、その発現に用量依存性はなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

以上の結果から、本剤のイヌへの強制経口投与による 90 日間反復経口投与毒性試験における影響として、15.0 mg/kg 投与群で嘔吐（雌雄）、体重増加抑制（雄）がみられたので、無毒性量は雌雄とも 5.0 mg/kg/日であると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

主な病理組織学的所見

	性 別	雄				雌			
	投 与 量(mg/kg)	0	1.5	5	15	0	1.5	5	15
検 査 動 物 数		5	4	4	4	5	4	4	4
肝	肉 芽 腫	1	1	1	1	1		1	2
腎	間質性腎炎	1	1						
	腎盂腎炎	1	1	1			1		1
	膿 瘍					1			
	糸球体変性								1
脳	髄 膜 炎			1					
冠 動 脈	動脈周囲炎							1	
リンパ節	浮 腫							1	

統計検定は未実施

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

6) 21日間反復経皮投与毒性

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

7) 90日間反復吸入毒性