

農 薬 抄 録

シプロジニル (殺菌剤)

(作成年月日) 平成 8年 6月 25日

改訂日 平成 9年 7月 18日

改訂日 平成 10年 1月 9日

改訂日 平成 11年 9月 15日

改訂日 平成 12年 9月 20日

改訂日 平成 22年 3月 19日

改訂日 平成 22年 6月 9日

改訂日 平成 24年 1月 12日

改訂日 平成 25年 11月 6日

(作成会社名) シンジェンタ ジャパン株式会社

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

目 次

I. 開発の経緯	g-1
II. 物理的・化学的性状	g-3
III. 生物活性	g-15
IV. 適用及び使用上の注意	g-16
V. 残留性及び環境中予測濃度算定関係	g-20
VI. 有用生物等に及ぼす影響	g-28
VII. 使用時安全上の注意、解毒法等	g-45
VIII. 毒性	t-1
1. 原体	t-1
(1) 急性毒性	t-7
(2) 皮膚および眼に対する刺激性	t-13
(3) 皮膚感作性	t-15
(4) 急性神経毒性	t-19
(5) 急性遅発性神経毒性	t-27
(6) 90日間反復経口投与毒性	t-28
(7) 21日間反復経皮投与毒性	t-54
(8) 90日間反復吸入毒性	t-55
(9) 反復経口投与神経毒性	t-56
(10) 28日間反復投与遅発性神経毒性	t-63
(11) 1年間反復経口投与慢性および発がん性	t-64
(12) 繁殖毒性および催奇形性	t-121
(13) 変異原性	t-144
(14) 生体機能影響	t-158
2. 代謝物	
(1) 急性毒性	t-164
(2) 90日間反復経口投与毒性	t-170
(3) 催奇形性	t-193
(4) 変異原性	t-199
3. 製剤	f-1

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

IX. 動植物及び土壌における代謝分解

〈代謝分解試験一覧表〉	m-1
〈代謝分解物一覧表〉	m-9
1. 動物体内運命試験	m-14
2. 植物体内運命試験	m-37
3. 土壌中運命試験	m-78
4. 水中運命試験	m-107
5. 土壌吸着試験	m-120
6 生物濃縮性試験	m-122
7. 代謝分解のまとめ	m-127
8. 想定代謝経路図	m-132
9.代謝分解の概要	m-133

付. シプロジニルの開発年表

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

I. 開発の経緯

シプロジニル(cyprodinil) は 1980 年代にスイスのチバガイギー社によって開発されたアニリノピリミジン (anilinopyrimidine) 系の浸透性殺菌剤である。

チバガイギー社は、ピリミジン骨格の生理活性に着目し、

それらをリード化合物として多くの類縁化合物を合成した。これらの中から特に抗菌活性に優れ、人畜に対する安全性がより高い化合物としてシプロジニルが選抜された。

諸外国では 年より圃場試験が開始され、茎葉散布剤として麦類のうどんこ病、眼紋病、ぶどうの灰色かび病およびりんごの黒星病に対して卓効を示すことが確認された。

日本においては、 年より社団法人日本植物防疫協会を通じ、シプロジニル水和剤およびシプロジニル・ジラム水和剤の茎葉散布による小麦のうどんこ病、眼紋病、りんごの黒星病、斑点落葉病、モニリア病、うどんこ病およびなしの黒星病、黒斑病、赤星病に対して薬効薬害試験が実施され、いずれの病害に対しても優れた防除効果を示した。さらにシプロジニル・フルジオキシニル水和剤の茎葉散布によるかんきつの灰色かび病、ぶどうの晩腐病、うめの黒星病、灰色かび病、たまねぎの灰色かび病についても薬効薬害試験が実施され、その防除効果が確認された。この間に作物残留試験、土壌残留試験および各種毒性試験、代謝試験、環境中運命試験等が実施され、安全性が確認された。

シプロジニル水和剤およびシプロジニル・ジラム水和剤については 1998 年に、シプロジニル・フルジオキシニル水和剤については 1999 年に農薬登録された。その後、会社の組織改変あるいは合併等により、シプロジニル剤の農薬登録は、日本チバガイギー株式会社からノバルティス アグロ株式会社を経てシンジェンタ ジャパン株式会社に継承されて現在に至っている。

日本では、1998 年に残留農薬安全性評価委員会において、ラットにおける 2 年間の慢性毒性/発がん性試験から得た NOAEL (2.7mg/kg/日)に基づいて、安全係数 100 として、ADI は 0.027 mg/kg/日と設定された。また、2000 年の食品衛生調査会/常任委員会でも同様に評価され、ADI は 0.027 mg/kg/日として、農薬残留基準値が設定された。2012 年 9 月には食品安全委員会にて食品健康影響評価がなされ、ADI が 0.027 mg/kg 体重/日と設定された。

諸外国における評価状況については、JMPR では 2003 年に、EU では 2006 年に再評価されており、いずれもラットにおける 2 年間の慢性毒性/発がん性試験から NOAEL を 2.7mg/kg/日とし、安全係数 100 として、ADI を 0.03 mg/kg/日と設定している。また、米国 EPA では、1998 年にラットにおける 2 年間の慢性毒性/発がん性試験から NOAEL を 3.75mg/kg/日とし、安全係数 100 として、RfD を 0.0375 mg/kg/日と設定し、発がん性の分類は「E」(発がん性なし)としている。

シプロジニル剤の主要国における登録状況を次表に示す。

シプロジニルを含む農薬は、米国および EU 諸国を含む約 50 カ国で登録されており、小麦、大麦、果樹、野菜等で使用されている。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

シプロジニル剤の主要国における登録状況

平成 22 年 5 月現在

国名	製剤	主な適用作物
米 国	シプロジニル 75%水和剤	アーモンド、ぶどう、仁果類、核果類
オーストラリア	シプロジニル 47% 水和剤	りんご、あんず、ネクタリン、もも、プラム
	シプロジニル 34%+ フルジオキシニル 23%水和剤	ぶどう
カ ナ ダ	シプロジニル 34%+ フルジオキシニル 23%水和剤	豆類、ベリー類、キャベツ、にんじん、からし菜、 たまねぎ、かぶ
ニュージーランド	シプロジニル 47% 水和剤	りんご、なし、もも、ネクタリン
	シプロジニル 34%+ フルジオキシニル 23%水和剤	ぶどう
スペイン	シプロジニル 47% 水和剤	りんご、なし、あんず、ネクタリン、もも、 ぶどう
	シプロジニル 34%+ フルジオキシニル 23%水和剤	豆類、きゅうり、なす、トマト、とうがらし類、 レタス、なし、ぶどう
オーストリア	シプロジニル 47% 水和剤	りんご、なし、マルメロ
	シプロジニル 34%+ フルジオキシニル 23%水和剤	アスパラガス、豆類、ピーマン、きゅうり、 トマト、ズッキーニ、たまねぎ、ぶどう、いちご
フランス	シプロジニル 47% 水和剤	りんご、なし、もも、マルメロ
	シプロジニル 34%+ フルジオキシニル 23%水和剤	あんず、豆類、おうとう、ぶどう、レタス、 もも、プラム、いちご
ド イ ツ	シプロジニル 47% 水和剤	仁果類
	シプロジニル 34%+ フルジオキシニル 23%水和剤	アスパラガス、豆類、きゅうり、ぶどう たまねぎ、いちご
韓 国	シプロジニル 47% 水和剤	いちご
	シプロジニル 34%+ フルジオキシニル 23%水和剤	りんご、なし、ジンセン
ス イ ス	シプロジニル 47% 水和剤	仁果類、核果類
	シプロジニル 34%+ フルジオキシニル 23%水和剤	豆類、きゅうり、なす、トマト、たまねぎ、 レタス、核果類、ぶどう、いちご、 ブラックベリー、ラズベリー

II. 物理的・化学的性状

1. 名称及び化学的構造

(1) 有効成分の一般名

シプロジニル

cyprodinil (ISO 名)

(2) 別 名

商品名：ユニックス

試験名：

(3) 化学名

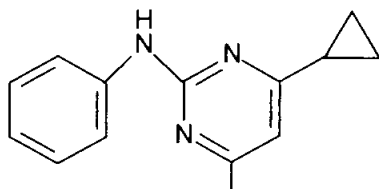
4-シクロプロピル-6-メチル-N-フェニルピリミジン-2-アミン(MAFF、IUPAC 名)

4-cyclopropyl-6-methyl-N-phenylpyrimidin-2-amine

4-シクロプロピル-6-メチル-N-フェニル-2-ピリミジアミン(CA 名)

4-cyclopropyl-6-methyl-N-phenyl-2-pyrimidinamine

(4) 構造式



(5) 分子式

$C_{14}H_{15}N_3$

(6) 分子量

225.3

(7) CAS No.

121552-61-2

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

2. 有効成分の物理的・化学的性状

項目	測定値 (測定条件)		測定方法	試験機関 (報告年)	
色調	白色 (25°C)		目視	ノバルティス アグロ株式会社 (1999年)	
形状	粉末 (25°C)		目視		
臭気	無臭 (25°C)		官能法		
密度 (GLP)	1.21 g/cm ³ (22°C)		OECD 109 (空気比較比重法)	チバガイギー社 (スイス、1992年)	
融点 (GLP)	75.9°C		OECD 102 (毛細管法)		
沸点 (GLP)	> 360°C(常圧)、100.9°C(1.96 Pa)		OECD 103 (Siwoloboff 法)	ノバルティス クロップ プロテクション社 (スイス、1997年)	
蒸気圧 (GLP)	4.7 × 10 ⁻⁴ ~ 5.1 × 10 ⁻⁴ Pa (25°C)		OECD 104 (気体流動法)	チバガイギー社 (スイス、1992年)	
解離定数 (GLP)	pKa=4.44 (20°C)		OECD 112 (分光光度法)		
溶解度 (GLP)	水		16 mg/L (25°C)	OECD 105 (フラスコ法)	チバガイギー社 (スイス、1994年)
	有機 溶 媒	アセトン	>500g/L (25°C)	CIPAC MT157.3 (水溶解度) に 準じた試験方法により原体を用 いて実施した。	ノバルティス クロップ プロテクション社 (スイス、1998年)
		ジクロロメタン	>500g/L (25°C)		
		酢酸エチル	>500g/L (25°C)		
		ヘキサン	26g/L (25°C)		
		メタノール	150g/L (25°C)		
		オクタノール	140g/L (25°C)		
トルエン	440g/L (25°C)				
オクタノール/ 水分係数 (GLP)	log Pow = 4.0 (25°C、pH5、7および9)		OECD 107 (フラスコ振とう法)	チバガイギー社 (スイス、1992年)	
土壌吸着係数	K _F ^{ads} = 24.34、44.04、21.42、24.05、42.95、 9.22 K _F ^{adsoc} = 2535、1051、1930、1808、6225、 591 (測定温度: 25±1°C)		OECD 106	財団法人 日本食品 分析センター (1994年)	
生物濃縮性 (GLP)	濃縮係数(BCF _{ss}) は魚全体で 393 (81)、可食部で 72 (18)、非可食部で 677 (116)、消失半減期は 0.3~0.8 日 申請者注: () 内は申請者が算出 した親化合物としての BCF _{ss} を示す。		OECD 305E 供試生物: ブルーギルサン フィッシュ (<i>Lepomis cyanellus</i>) 供試化合物: 標識 シプロジニル 試験濃度: 104 または 107µg/L 試験温度: 19°C 取込期間: 28 日間 排泄期間: 14 日間	RCC 社 (スイス、1994年)	
加水分解性 (運命試験) (GLP)	標識 25°C、pH 5、7、9 で分解せず。		EPA 農薬試験のガイダンス 環境運命 161-1	PTRL East, Inc. (米国、1995年)	
加水分解性 (運命試験) (GLP)	標識 50°C、pH 4、7、9 で分解せず。		EPA 農薬試験のガイダンス 環境運命 161-1	RCC 社 (スイス、1992年)	
水中光分解性	滅菌 蒸留水	人工光下の半減期 24.2 日 (25±1°C、51W/m ² 、300~400nm)	農林水産省提示の「農薬の成分 等の水中での光分解試験」の暫 定実施指針	財団法人 日本食品 分析センター (1995年)	
	非滅菌 自然水	人工光下の半減期 0.9 日 (25±1°C、51W/m ² 、300~400nm)			

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

項 目	測定値 (測定条件)		測定方法	試験機関 (報告年)
水中光分解性 (運命試験) (GLP)	滅菌 緩衝液 (pH7.3)	東京春季太陽光下における 半減期 7.2 日 (25°C、3.18W/m ² 、 300~400nm)	EPA 農薬試験のガイダンス 環境運命 161-2	チバガイギー社 (スイス、1994年)
水中光分解性 (運命試験) (GLP)	滅菌 蒸留水	東京春季太陽光下における 半減期 14.5 日 (25°C、8.11W/m ² 、 300~400nm)	EPA 農薬試験のガイダンス 環境運命 161-2	
水中光分解性 (運命試験) (GLP)	非滅菌 自然水	東京春季太陽光下における 半減期 3.2 日 (25°C、4.15W/m ² 、 12時間/日照射、290~400nm)	EPA 農薬試験のガイダンス 環境運命 161-2	Springborn Laboratoires, Inc. (米国、1995年)
熱安定性 (GLP)	150°C で安定		OECD 113	チバガイギー社 (スイス、1992年)
スペクトル (GLP)	UV/VIS、IR、MS および ¹ H-NMR (結果および測定方法は次頁以降に示す)			チバガイギー社 (スイス、1995年)
	¹⁴ C-NMR (結果および測定方法は次頁以降に示す。)			ノバルティス クロップ プロテクション社 (スイス、1998年)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

スペクトル

1) UV/VIS スペクトル

測定条件

測定機器	日立 U-3200
光路幅	10mm (石英セル)
中性溶液	1.05mg/100mL (メタノール溶液)
酸性溶液	1.05mg/100mL (メタノール 91mL と 1N-HCl 9mL の混合溶液)
塩基性溶液	1.05mg/100mL (メタノール 91mL と 1N-NaOH 9mL の混合溶液)

帰属

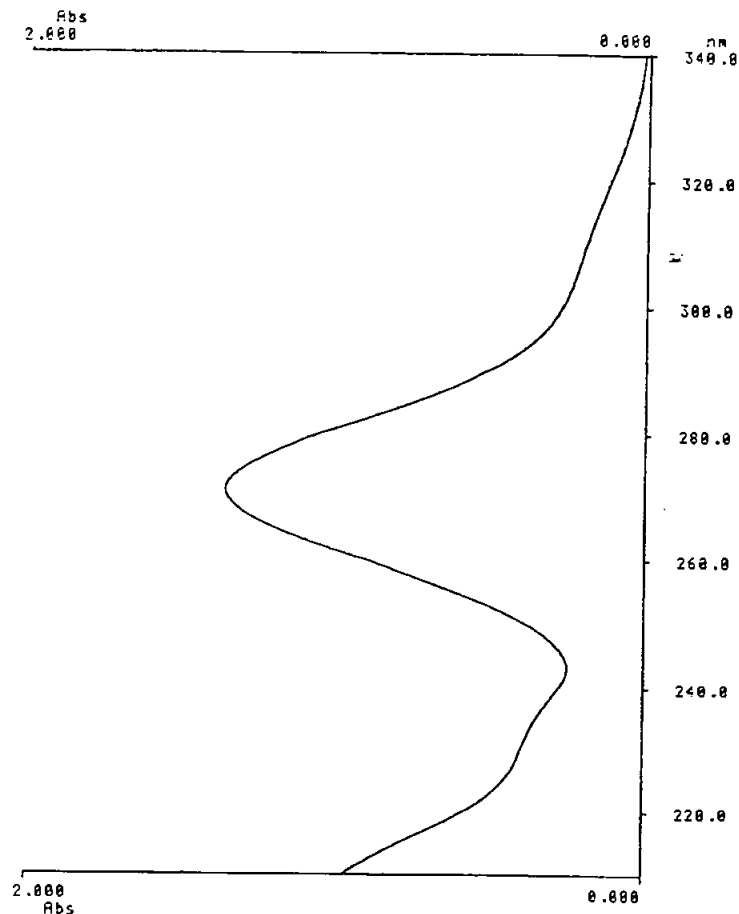
試験溶液	最大吸収波長 (nm)	吸光度	モル吸収係数 (L/mol·cm)
中性溶液*	270.8	1.3598	29200
酸性溶液**	251.6	1.0924	23400
	316.8	0.2638	5700
塩基性溶液*	270.8	1.3269	28400

* : 290nm~750nm において最大吸収は認められなかった。

** : 400nm~750nm において最大吸収は認められなかった。

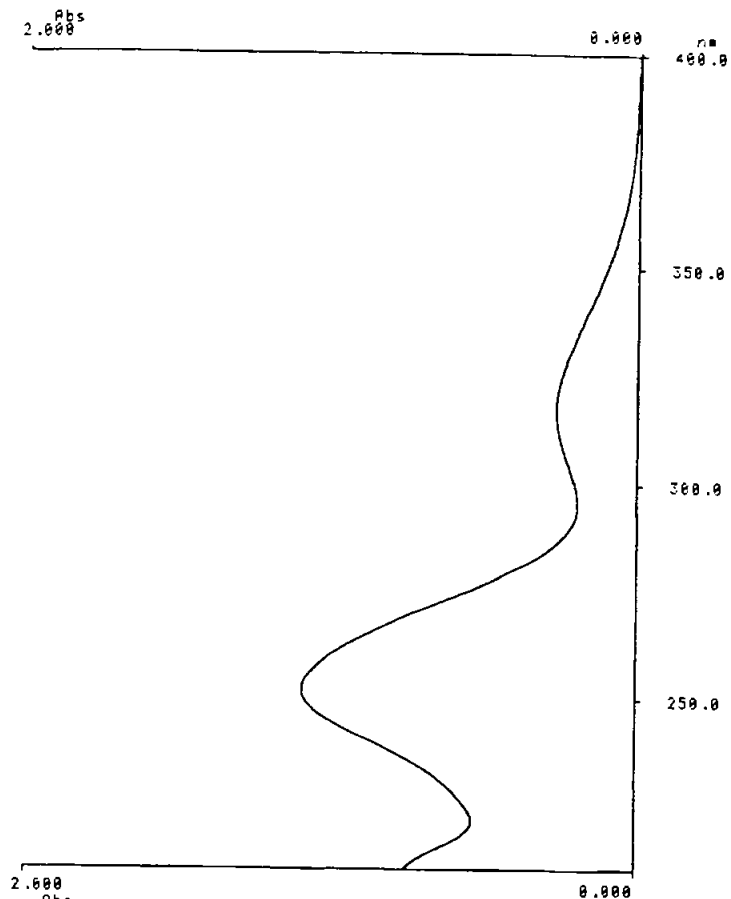
スペクトル

中性溶液

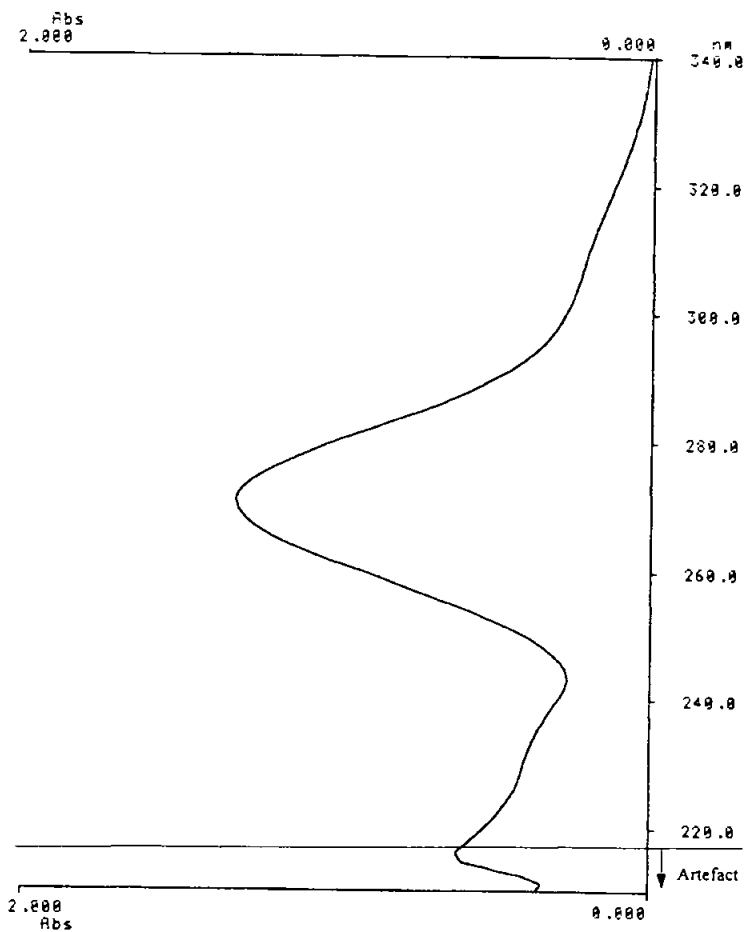


本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

酸性溶液



塩基性溶液



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

2) IR スペクトル

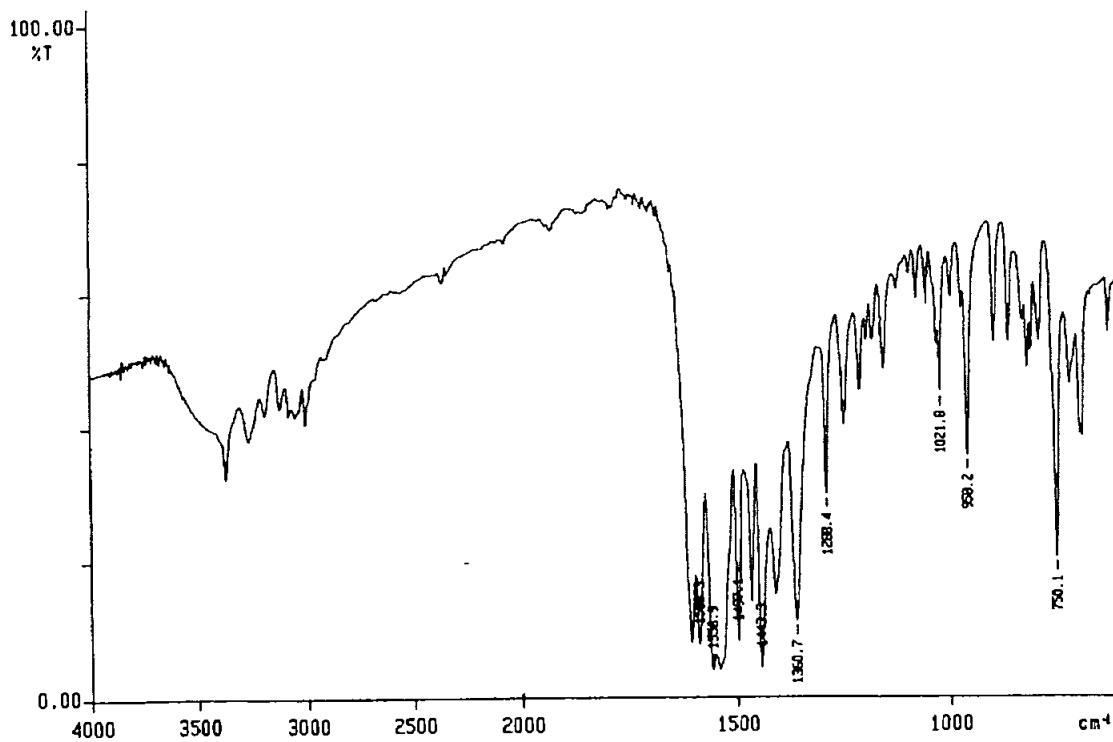
測定条件

試料調製	KBr 錠剤法 (試料 0.9mg/300mg KBr)
測定機器	Perkin Elmer 1420

帰 属

波 長 (cm ⁻¹)	帰 属
3372	>N-H
3300 - 3500	KBr 中の水分
3020 - 3100	シクロプロパン環 C-H ベンゼン環 C-H
1540 - 1600	ベンゼン環 C=C ピリミジン環 C=N

スペクトル




本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

3) MS スペクトル

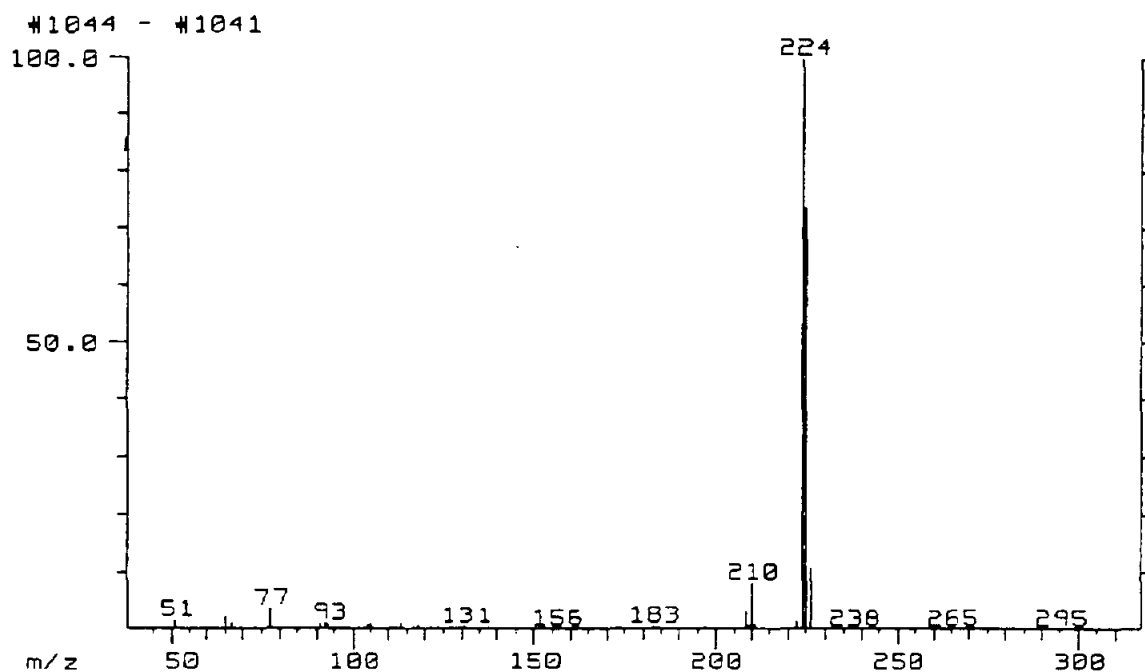
測定条件

測定機器	Finnigan 4500 (四重極)
イオン化モード	電子衝突
検出器	スキャンモード
イオン化エネルギー	70eV

帰 属

分子量	フラグメントイオン
225	M ⁺ 、分子イオン
224	M ⁺ - H
210	M ⁺ - CH ₃
77	

スペクトル



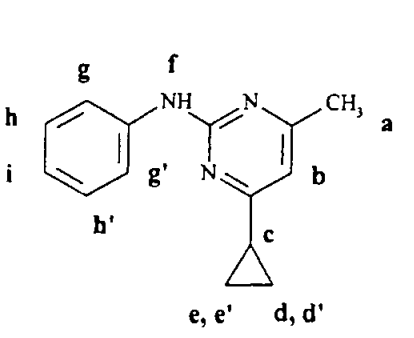
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

4) $^1\text{H-NMR}$ スペクトル

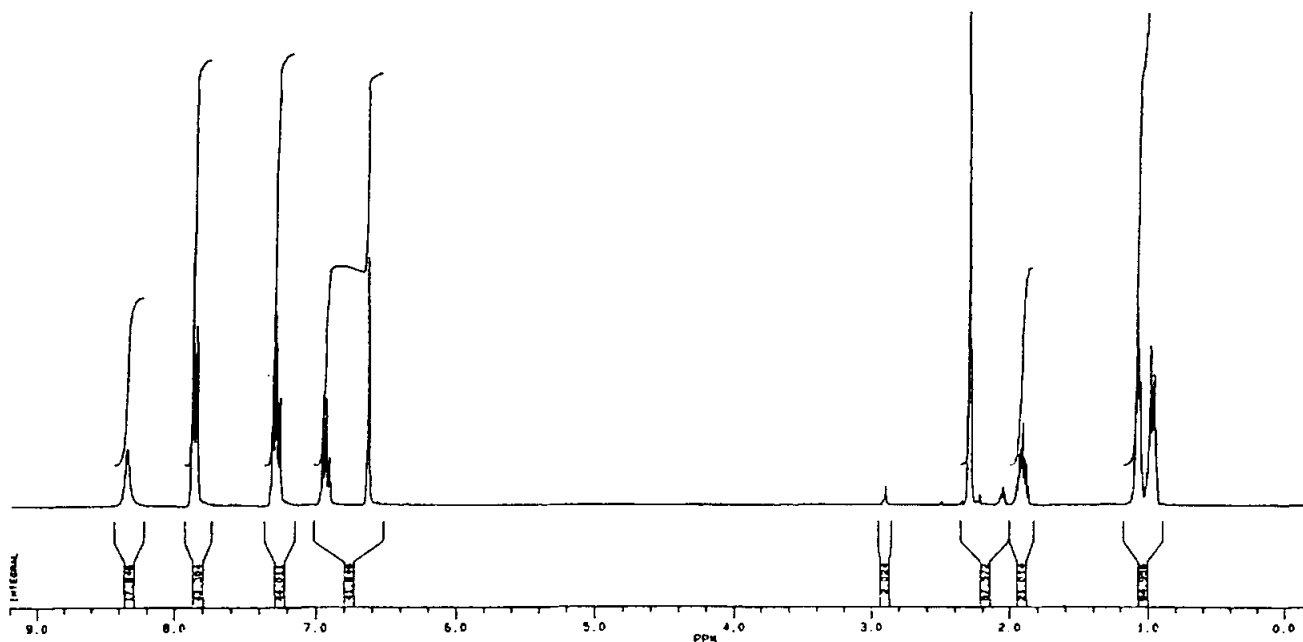
測定条件

測定機器	Bruker ACF 300
核	^1H (300 MHz)
溶媒	重アセトン溶液

帰 属

構造式	化学シフト (ppm)	部 位	プロトン数
	2.3	a	3
	6.6	b	1
	1.9	c	1
	0.9 および 1.1	d, d' および e, e'	2 (各 2)
	8.4	f	1
	7.8	g, g'	2
	7.3	h, h'	2
	6.9	j	1

スペクトル



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

5) ^{13}C -NMR スペクトル

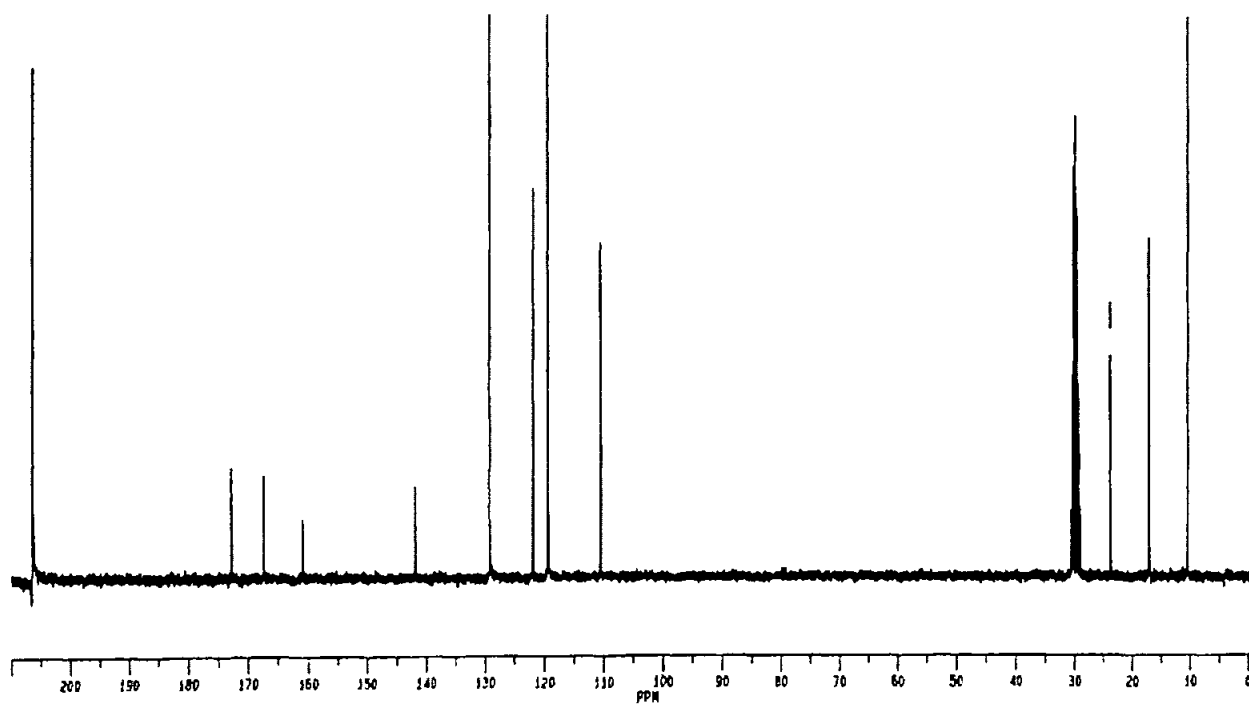
測定条件

測定機器	Bruker ACF 300
核	^{13}C (75 MHz)
溶媒	重アセトン溶液

帰 属

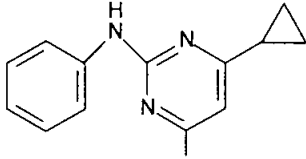
構造式	化学シフト (ppm)	部 位
	10	6, 7
	17	1
	24	5
	110	3
	119	10, 14
	122	17
	129	11, 13
	142	9
	161, 167, 173	4, 2, 8

スペクトル



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

3. 原体の成分組成

区分	名称		構造式	分子式	分子量	含有量 (%)	
	一般名またはコード名	化学名				規格値	通常値又はレンジ
有効成分	シプロジニル (CGA 219417)	4-シクロプロピル -6-メチル-N-フェ ニルピリミジン-2- アミン		$C_{14}H_{15}N_3$	225.3		

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

区分	名 称		構造式	分子式	分子量	含 有 量 (%)	
	一般名または コード名	化学名				規格値	通常値又は レンジ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

4. 製剤の組成

種 類：50.0%水和剤*

名 称：ユニックス顆粒水和剤 47

組 成：

シプロジニル	50.0 %
鋳物質微粉、界面活性剤等	50.0 %

種 類：12.5%水和剤

名 称：ユニックス Z 水和剤

組 成：

シプロジニル	12.5 %
ジラム	33.5 %
鋳物質微粉、界面活性剤等	54.0%

種 類：34.0%水和剤**

名 称：スイッチ顆粒水和剤

組 成：

シプロジニル	37.5 %
フルジオキシソニル	25.0%
界面活性剤等	37.5 %

*有効成分含有量については中央値管理の表示値で示しているが、試験実施時の表示値47%シプロジニル水和剤と同一製剤である。

**有効成分含有量については中央値管理の表示値で示しているが、試験実施時の表示値34%シプロジニル・23%フルジオキシソニル水和剤と同一製剤である。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

Ⅲ. 生物活性

1. 活性の範囲

シプロジニルは *in vitro* において、子のう菌類、不完全菌類に対して活性が認められ、特に *Monilinia fructicola*, *Venturia inaequalis*, *Helminthosporium teres*, *Alternaria solani* および *Botrytis cinerea* に対して高い抗菌力を示す。また、*in vivo* においては茎葉散布により *Pseudocercospora herpotrichoides*, *Erysiphe graminis*, *Botrytis cinerea* および *Venturia inaequalis* に対して高い防除効果を示すことが認められている。

2. 作用機構

シプロジニルは浸透性殺菌剤であり、散布後、速やかに植物組織内に吸収されるが、植物体内における移行性は比較的低いため、植物組織中に留まって抗菌活性を示す。

各種の糸状菌を用いた *in vitro* における試験の結果、シプロジニルの抗菌活性は主に菌糸の植物細胞内への侵入阻害と伸長阻害であることが明らかとなり、予防的散布だけでなく治療的散布でも防除活性を有すると考えられる。また、*Botrytis spp.* を用いた *in vitro* における試験では、シプロジニルの作用機構としてアミノ酸（メチオニン）の生合成を阻害することが示唆されており、エルゴステロール生合成阻害剤、メラニン生合成阻害剤あるいは呼吸系阻害剤等とは作用点が異なるため、シプロジニルはこれらの耐性菌に対しても優れた防除効果を示す。

3. 作用特性と防除上の利点

(1) シプロジニルは、植物組織中に速やかに吸収され、耐雨性に優れている。

(2) 予防効果および治療効果の双方が期待できる。

(3) りんごの重要病害である、黒星病および斑点落葉病に対して優れた防除効果を示す。

これらの病害に対する防除剤として、エルゴステロール生合成阻害剤 (EBI 剤) が開花前後に連続散布されることが多いことから、薬剤耐性菌の発生が懸念される。

一方、シプロジニルは、化学構造および作用機構が EBI 剤とは異なる系統の殺菌剤であり、EBI 剤の耐性菌に対しても優れた防除効果を発揮することから、シプロジニル剤を防除体系に組み込むことによって、さらに高い防除効果が期待できる。

(4) 小麦の重要病害である、うどんこ病および眼紋病に対して優れた防除効果を示す。

他の殺菌剤との交差耐性は認められず、本剤のローテーション散布によって高い防除効果が期待できる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

IV. 適用および使用上の注意事項

1. 適用病害虫の範囲および使用方法

種類：50.0%シプロジニル水和剤¹

名称：ユニックス顆粒水和剤 47

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	シプロジニルを含む農薬の総使用回数
りんご	黒星病 褐斑病	2000 倍	200～ 700L/10a	収穫 14 日前まで	4 回以内	散布	4 回以内
	斑点落葉病	1000～2000 倍					
	うどんこ病 モニリア病	1000 倍					
なし	黒星病	2000 倍	100～ 150L/10a	収穫 21 日前まで	3 回以内	散布	3 回以内
	黒斑病	1000～2000 倍					
小麦	うどんこ病	700～1000 倍	100～ 150L/10a	収穫 45 日前ま で	2 回以内	散布	2 回以内
	眼紋病	500～700 倍					

¹有効成分含有量については中央値管理の表示値で示しているが、試験実施時の表示値47%シプロジニル水和剤と同一製剤である。

種類：12.5%シプロジニル・33.5%ジラム水和剤

名称：ユニックスZ水和剤

作物名	適用病害名	希釈倍数	散布量	使用時期	本剤のみを使用する場合の使用回数	使用方法	シプロジニルを含む農薬の総使用回数	ジラムを含む農薬の総使用回数
りんご	黒星病 斑点落葉病 黒点病 褐斑病 すす点病 すす斑病	500～750 倍	200～700 L/10a	収穫 45 日 前まで	4 回以内	散 布	4 回以内	5 回以内 (3 倍希釈 散布は 1 回以内)
	赤星病 うどんこ病 モニリア病 炭疽病	500 倍						
なし	黒星病 黒斑病 赤星病				3 回以内		3 回以内	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

種 類：37.5%シプロジニル・25.0%フルジオキシニル水和剤²

名 称：スイッチ顆粒水和剤

作物名	適用 病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の 使用回数	使用 方法	シプロジニルを 含む農薬の 総使用回数	フルジオキシニルを 含む農薬の 総使用回数
みかん	灰色かび病	2000 ～3000 倍	200～700 L/10a	収穫 7 日前 まで	3 回以内	散布	3 回以内	3 回以内
かんきつ (みかんを 除く)				収穫 45 日前 まで				
ぶどう	晩腐病	3000 倍	300～400 L/10a	収穫 30 日前 まで	2 回以内		2 回以内	2 回以内
うめ	灰色かび病 黒星病			収穫 45 日前 まで				
たまねぎ	灰色かび病	1000 倍	100～300 L/10a	収穫前日 まで	3 回以内	3 回以内	4 回以内 (定植前は 1 回以内、定 植後は 3 回 以内)	

²有効成分含有量については中央値管理の表示値で示しているが、試験実施時の表示値34%シプロジニル・23%フルジオキシニル水和剤と同一製剤である。

2. 使用上の注意事項

ユニックス顆粒水和剤 47

- 1) 散布液調製時には、溶液を十分かくはんすること。調製後は速やかに散布すること。
- 2) りんごのモニリア病に対して使用する場合は、葉腐れの初期病斑発見直後に使用すること。
- 3) おうとうに対して薬害を発生するおそれがあるので、付近にある場合はかからないように注意すること。
- 4) 散布量は、対象作物の生育段階、栽培形態および散布方法に合わせ調節すること。
- 5) くり返し使用する場合は散布間隔を7日以上あけること。
- 6) 過度の連用は避け、なるべく作用性の異なる薬剤と輪番で使用すること。
- 7) 蚕に影響を及ぼすおそれがあるので、周辺の桑葉にはかからないようにすること
- 8) 本剤の使用に当っては、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には、病害虫防除所等関係機関の指導を受けること。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

ユニックス Z 水和剤

- 1) 散布液調製時には、溶液を十分かくはんすること。調製後は速やかに散布すること。
- 2) 本剤は水溶性内袋入りの製剤であり、使用に際しては次の事項に注意すること。
 - ・ 内袋は濡れた手で触れないこと。
 - ・ 外袋の開封後は一度に使いきることが望ましい。やむを得ず保管する場合でも、できるだけ速やかに使いきること。
 - ・ 薬液の調製は容器内に所定量の3分の1程度の水を入れた後、必要量の薬液を内袋を開封せずそのまま容器内に投入する。その後、よく攪拌しながら容器内に水を定量まで加えること。
- 3) りんごのモニリア病に対して使用する場合は、葉腐れの初期病斑発現直後に使用すること。
- 4) おうとうに対して薬害を発生するおそれがあるので、付近にある場合はかからないように注意すること。
- 5) 散布量は、対象作物の育成段階、栽培形態および散布方法に合わせ調節すること。
- 6) くり返し使用する場合は散布間隔を7日以上あけること。
- 7) 蚕に対して影響があるので、周辺の桑葉にはかからないようにすること。
- 8) 過度の連用は避け、なるべく作用性の異なる薬剤と輪番で使用する。
- 9) 本剤の使用に当っては、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には、病害虫防除所等関係機関の指導を受けること。

スイッチ顆粒水和剤

- 1) 散布液調製時には、溶液を十分かくはんすること。調製後は速やかに散布すること。
- 2) 散布量は、対象作物の育成段階、栽培形態および散布方法に合わせ調節すること。
- 3) くり返し使用する場合は散布間隔を7日以上あけること。
- 4) 過度の連用は避け、なるべく作用性の異なる薬剤と輪番で使用する。
- 5) 散布液は調製した日に使いきること。
- 6) レタス・おうとうに対して薬害を発生する恐れがあるので、付近にある場合はかからないよう注意する。
- 7) ぶどうの晩腐病に対して多発生が予想される場合は、3000倍散布では効果がやや劣る場合があるので、所定範囲内で高濃度散布をするよう注意すること。
- 8) 蚕に影響を及ぼすおそれがあるので、周辺の桑葉にはかからないようにすること。
- 9) 本剤の使用に当っては、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には、病害虫防除所等関係機関の指導を受けること。

3. 水産動植物に有毒な農薬については、その旨

ユニックス顆粒水和剤 47

- 1) 水産動植物（甲殻類）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、使いきること。散布器具及び容器の洗浄水は、河

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

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。

ユニックスZ水和剤

- 1) 水産動植物（魚類、甲殻類、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、使いきること。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。

スイッチ顆粒水和剤

使用残りの薬液が生じないように調製を行い、使いきること。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。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

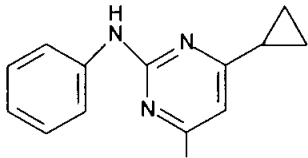
V. 残留性及び環境中予測濃度算定関係

1. 作物残留

(1) 分析法の原理と操作概要

試料をメタノールで抽出し、多孔性ケイソウ土カラム、陽イオン交換ミニカラムおよびシリカゲルミニカラムで精製し、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）で定量する。

(2) 分析対象の化合物

分析対象化合物	化学名	分子式	分子量	代謝経路 図中での 記号
シプロジニル	4-シクロプロピル-6- メチル-N-フェニル ピリミジン-2-アミン	$C_{14}H_{15}N_3$	225.3	[A]
				

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

(3-1) 残留試験結果 (親化合物)

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			
					シプロジニル					
					最高値	平均値	最高値	平均値		
		(財) 残留農薬研究所		(株)トモノアグリカ						
小麦 (露地) [穀粒] 平成7年	顆粒水和剤(47%) 500倍 150L/10a 散布	北海道立中央 農業試験場	0	-	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005		
					31	0.702	0.694	0.681	0.670	
					45	0.103	0.102	0.086	0.086	
					61	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
		顆粒水和剤(47%) 500倍 90~150L/10a 散布	日本植物防疫 協会研究所 (牛久)	2	-	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
						32	0.465	0.447	0.410	0.407
						47	0.041	0.041	0.044	0.044
						62	<0.005	<0.005	0.005	0.005
りんご (露地) [果実] 平成7年	顆粒水和剤(47%) 1000倍 700L/10a、散布	長野県植物 防疫協会	4	-	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01		
					14	1.66	1.64	2.03	1.97	
					21	1.70	1.68	1.71	1.65	
					28	1.22	1.22	0.92	0.92	
		顆粒水和剤(47%) 1000倍 600L/10a、散布	岩手県植物 防疫協会	4	-	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	
						13	0.820	0.779	0.91	0.88
						21	1.46	1.42	0.57	0.56
						27	1.00	0.98	0.67	0.66
						42	0.494	0.466	0.56	0.56
										(財) 残留農薬研究所
なし (露地) [果実] 平成9年	顆粒水和剤(47%) 1000倍 400L/10a、散布	福島県植物 防疫協会	3	-	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005		
					21			1.90	1.80	
					28	1.15	1.11	1.57	1.54	
					3	21	1.69	1.68	2.17	2.03
		顆粒水和剤(47%) 1000倍 400L/10a、散布	徳島県植物 防疫協会	3	-	<0.005	<0.005	0.078	0.075	
						14	1.25	1.22	0.858	0.834
						20	0.349	0.348	0.333	0.332
									(財) 残留農薬研究所	ノバルティス アグロ (株)
温州みかん (施設) [果肉] 平成10年	シプロジニル34% +フルジオキシニル 23% 顆粒水和剤 2000倍 400L/10a、散布	愛知県農業 総合試験場	3	-	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005		
					7	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
					14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
					21	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
		シプロジニル34% +フルジオキシニル 23% 顆粒水和剤 2000倍 800L/10a、散布	大分県柑橘 試験場	3	-	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
						7	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
						14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
						21	0.006	0.006	<0.005	<0.005

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

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			
					シプロジニル					
					最高値	平均値	最高値	平均値		
					(財) 残留農薬研究所		ノバルティス アグロ (株)			
温州みかん (施設) [果皮] 平成 10 年	シプロジニル 34% +フルジオキシニル 23% 顆粒水和剤 2000 倍 400L/10a、散布	愛知県農業 総合試験場	0	—	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01		
					3	7	5.16	5.10	6.57	6.46
						14	5.42	5.38	4.97	4.82
						21	6.07	6.04	4.17	4.14
	シプロジニル 34% +フルジオキシニル 23% 顆粒水和剤 2000 倍 800L/10a、散布	大分県柑橘 試験場	0	—	0.015	0.015	0.02	0.02		
					3	7	5.40	5.40	5.21	5.21
14						5.20	5.16	3.46	3.26	
21	5.10	5.07	4.93	4.86						
						(財) 残留農薬研究所		(株) トモノアグリカ		
なつみかん (露地) [果肉] 平成 12 年	シプロジニル 34% +フルジオキシニル 23% 顆粒水和剤 2000 倍 500L/10a、散布	三重県植物 防疫協会	0	—	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005		
					2	45	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
						60	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
						91	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	シプロジニル 34% +フルジオキシニル 23% 顆粒水和剤 2000 倍 400L/10a、散布	大分県肥料 植物防疫協会	0	—	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005		
					2	45	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
60						<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
90	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005						
なつみかん (露地) [果皮] 平成 12 年	シプロジニル 34% +フルジオキシニル 23% 顆粒水和剤 2000 倍 500L/10a、散布	三重県植物 防疫協会	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
					2	45	0.89	0.87	1.39	1.34
						60	1.31	1.28	1.40	1.38
						91	0.50	0.49	0.56	0.55
	シプロジニル 34% +フルジオキシニル 23% 顆粒水和剤 2000 倍 400L/10a、散布	大分県肥料 植物防疫協会	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
					2	45	1.49	1.42	1.56	1.47
60						0.51	0.50	1.14	1.13	
90	0.44	0.44	0.49	0.46						
なつみかん (露地) [全果実] * 平成 12 年	シプロジニル 34% +フルジオキシニル 23% 顆粒水和剤 2000 倍 500L/10a、散布	三重県植物 防疫協会	0	—	—	<0.01	—	<0.01		
					2	45	—	0.23	—	0.392 **
						60	—	0.38	—	0.404 **
						91	—	0.15	—	0.163 **
	シプロジニル 34% +フルジオキシニル 23% 顆粒水和剤 2000 倍 400L/10a、散布	大分県肥料 植物防疫協会	0	—	—	<0.01	—	<0.01		
					2	45	—	0.37	—	0.401 **
60						—	0.15	—	0.309 **	
90	—	0.13	—	0.128 **						

*なつみかん全果実の残留値は、果肉・果皮それぞれの平均残留値に重量比を乗じ、和することによって求めた。

**申請者が算出した(重量比: 71:29(三重)、73:27(大分))。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

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		
					シプロジニル				
					最高値	平均値	最高値	平均値	
					(株) トモノアグリカ				
すだち (露地) [果実] 平成11年	シプロジニル34% +フルジオキサニル 23% 顆粒水和剤 2000倍 400L/10a、散布	徳島県植物 防疫協会	0	—	(株) トモノアグリカ		0.018	0.016	
				2			44	0.094	0.093
							59	0.025	0.024
							90	<0.005	<0.005
かぼす (露地) [果実] 平成11年	シプロジニル34% +フルジオキサニル 23% 顆粒水和剤 2000倍 400L/10a、散布	大分県肥料 植物防疫協会	0	—	(株) トモノアグリカ		<0.005	<0.005	
				2			45	0.136	0.136
							60	0.006	0.006
							90	0.160	0.156
ゆず (露地) [果実] 平成11年	シプロジニル34% +フルジオキサニル 23% 顆粒水和剤 2000倍 735~833L/10a、散布	和歌山県 植物防疫協会	0	—	(株) トモノアグリカ		0.015	0.014	
				2			45	0.946	0.945
							60	1.191	1.184
							90	0.736	0.726
					(財) 残留農薬研究所		(株) トモノアグリカ		
小粒種ぶどう (デラウェア) (施設) [果実] 平成11年	シプロジニル34% +フルジオキサニル 23% 顆粒水和剤 2000倍 300L/10a、散布	石川県農業総合 研究センター	0	—	0.025	0.024	0.061	0.051	
				2	30	1.70	1.70	1.92	1.86
					45	2.78	2.76	2.47	2.36
					60	0.428	0.421	0.409	0.368
大粒種ぶどう (巨峰) (施設) [果実] 平成10年	シプロジニル34% +フルジオキサニル 23% 顆粒水和剤 2000倍 400L/10a、散布	三重県科学技術 振興センター	0	—	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
				2	7	1.91	1.90	2.04	1.98
					14	1.24	1.24	2.01	1.99
					21	0.619	0.617	1.84	1.78
					(財) 残留農薬研究所		シンジェンタ ジャパン(株)		
うめ (露地) [果実] 平成13年	シプロジニル34% +フルジオキサニル 23% 顆粒水和剤 2000倍 300L/10a、散布	群馬県 植物防疫協会	0	—	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
				2	30	0.055	0.054	0.122	0.114
					45	0.032	0.032	0.028	0.027
					60	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	シプロジニル34% +フルジオキサニル 23% 顆粒水和剤 2000倍 400L/10a、散布	和歌山県 植物防疫協会	0	—	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
				2	29	0.378	0.377	0.359	0.358
45	0.037	0.036	0.021		0.019				
60	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005					

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

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		
					シプロジニル				
					最高値	平均値	最高値	平均値	
					(財) 残留農薬研究所		シンジェンタ ジャパン(株)		
たまねぎ (露地) [鱗茎] 平成14-15年	シプロジニル34% +フルジオキソニル 23% 顆粒水和剤 1000倍 100L/10a、散布	北海道立中央 農業試験場	0	-	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
					1	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
					7	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
					14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	シプロジニル34% +フルジオキソニル 23% 顆粒水和剤 1000倍 200L/10a、散布	日本植物防疫 協会研究所 (宮崎)	3	0	-	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
						1	<0.005	<0.005	<0.005
7						0.009	0.008	<0.005	<0.005
					14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005

(3-2) 代謝物の残留試験結果 (参考)

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		
					代謝物				
					最高値	平均値	最高値	平均値	
					(株)トモノアグリカ				
小麦 (露地) [穀粒] 平成7年	顆粒水和剤(47%) 500倍 150L/10a 散布	北海道立中央 農業試験場	2	0	-				
						31			
						45			
						61			
	顆粒水和剤(47%) 500倍 90~150L/10a 散布	日本植物防疫 協会研究所 (牛久)	2	0	-				
						32			
47									
					62				
りんご (露地) [果実] 平成7年	顆粒水和剤(47%) 1000倍 700L/10a、散布	長野県植物 防疫協会	4	0	-				
						14			
						21			
						28			
						42			
	顆粒水和剤(47%) 1000倍 600L/10a、散布	岩手県植物 防疫協会	4	0	-				
						13			
						21			
27									
					42				

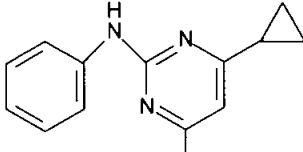
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

2. 土壌残留

(1) 分析法の原理と操作概要

水、メタノールを加えて振とう抽出した後、陽イオン交換カラムで精製して、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）で定量する。

(2) 分析対象の化合物

分析対象化合物	化学名	分子式	分子量	代謝経路 図中での 記号
シプロジニル	4-シクロプロピル-6- メチル-N-フェニル ピリミジン-2-アミン	$C_{14}H_{15}N_3$	225.3	A
				

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

(3) 残留試験結果

① 圃場試験

分析機関：株式会社 トモノアグリカ
資料作成年：1996年

試料調製 および 採取場所	被験物質の 処理方法	使用 回数	経過 日数	分析値(ppm)		推定半減期 (日)
				最高値	平均値	
福島県植物防疫協会 (畑地、洪積褐色 森林土、壤土) 平成7年	顆粒水和剤 (シプロジニル 47%) 1000倍 700L/10a 4回散布	0	—	<0.01	<0.01	約 22 日
		4	0	9.13	8.96	
		4	3	13.49	12.23	
		4	7	7.53	7.52	
		4	14	13.21	13.04	
		4	21	6.74	6.65	
		4	30	6.77	6.27	
		4	45	4.07	3.95	
		4	60	3.11	3.07	
		4	90	3.12	3.04	
		4	150	1.32	1.24	
日本植物防疫協会 (牛久) (畑地、火山灰土、 軽埴土) 平成7年	顆粒水和剤 (シプロジニル 47%) 1000倍 700L/10a 4回散布	0	—	<0.01	<0.01	約 24 日
		4	0	6.49	6.22	
		4	7	4.34	4.32	
		4	14	0.72	0.72	
		4	21	6.61	6.58	
		4	30	1.74	1.68	
		4	45	0.97	0.96	
		4	60	0.48	0.47	
		4	90	0.19	0.19	
		4	150	0.31	0.30	
		4	180	0.30	0.30	
4	240	0.24	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シンジェンタジャパン株式会社にある。

② 容器内試験

分析機関：株式会社 トモノアグリカ
資料作成年：1996年

試料調製 および 採取場所	被験物質の 処理方法	使用 回数	経過 日数	分析値(ppm)		推定半減期 (日)
				最高値	平均値	
福島県植物防疫協会 (畑地、洪積褐色 森林土、壤土) 平成7年	シプロジニル標品	0	—	<0.01	<0.01	約150日
		1	0	3.01	3.00	
		1	3	2.82	2.81	
		1	7	2.55	2.54	
		1	14	2.24	2.22	
		1	21	2.14	2.14	
		1	30	1.98	1.93	
		1	52	2.19	2.15	
		1	60	2.40	2.23	
		1	90	1.92	1.80	
		1	150	1.50	1.48	
		1	192	1.16	0.94	
		日本植物防疫協会 (牛久) (畑地、火山灰土、 軽植土) 平成7年	60μg/20g 乾土	0	—	
1	0			3.26	3.26	
1	3			2.65	2.62	
1	7			2.39	2.39	
1	14			2.12	2.10	
1	21			1.98	1.98	
1	30			1.81	1.77	
1	45			1.78	1.71	
1	60			1.52	1.48	
1	90			1.26	1.17	
1	150			1.06	0.98	
1	179			0.87	0.87	
1	240			0.60	0.59	

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

(1) 原体

資料 No.	試験の種類 被験物質	供試生物	1 群当り 供試数	試験 方法	試験水温	LC ₅₀ 、EC ₅₀ または NOEC (mg/L) [() 内は有効成分換算値]				試験機関 報告年	頁
						24hr	48hr	72hr	96hr		
A-01 (GLP)	魚類急性毒性	コイ (<i>Cyprinus carpio</i>)	7 匹	半 止水	21~22℃	4.1*	3.0*	3.0*	3.0*	Harlan Laboratories (スイス国) 2011 年	g-30
A-02 (GLP)	魚類急性毒性	ブルーギル (<i>Lepomis macrochirus</i>)	20 匹	止水	21.3~ 21.6℃	>2.53*	>2.53*	>2.53*	2.22*	T.R. Wilbury Laboratories (米国) 1995 年	g-32
A-03 (GLP)	魚類急性毒性	ニジマス (<i>Oncorhynchus mykiss</i>)	20 匹	止水	11.5~ 12.9℃	>2.71*	>2.71*	>2.71*	2.4*	T.R. Wilbury Laboratories (米国) 1995 年	g-34
A-04 (GLP)	ミジンコ類 急性遊泳阻害	オオミジンコ (<i>Daphnia magna</i>)	20 頭	流水	19.8~ 20.1℃	>0.125*	0.027*	—	—	T.R. Wilbury Laboratories (米国) 1995 年	g-36
A-05 (GLP)	藻類生長阻害	緑藻 (<i>Pesudokirchneriella subcapitata</i>)	1×10 ⁴ cells/mL	振 とう 培養	22.5~ 23.5℃	ErC ₅₀ (0-72h)=5.2** NOErC(0-72h)=0.4**				Solvias AG (スイス国) 2001 年	g-38

* : 平均実測濃度に基づく値、** : 設定濃度に基づく値、 () 内は有効成分換算値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

(2) 製剤

資料 No.	試験の種類 被験物質	供試生物	1群当り 供試数	試験 方法	試験水温	LC ₅₀ 、EC ₅₀ または NOEC (mg/L)				試験機関 報告年	頁
						24hr	48hr	72hr	96hr		
AF-01	魚類急性毒性 (50%顆粒水和 剤)*	コイ (<i>Cyprinus carpio</i>)	10匹	止水	23±1℃	8.7	7.3	6.4	5.7	日本かがい研 1995年	g-39
AF-02 (GLP)	ミジンコ類 急性遊泳阻害 (50%顆粒水和 剤)*	オオミジンコ (<i>Daphnia magna</i>)	20頭	止水	20.0～ 20.4℃	> 0.1	0.09	—	—	Springbom Smithers Lab. AG (スイス国) 2003年	g-40
AF-03 (GLP)	藻類生長阻害 (50%顆粒水和 剤)*	緑藻 (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	1×10 ⁴ cells/mL	振 とう 培養	21.9～ 23.2℃	ErC ₅₀ (0-72h)=6.2 NOErC(0-72h)=1.0				Springbom Smithers Lab. AG (スイス国) 2004年	g-41

—: 測定せず

*: 有効成分含有量については中央値管理の表示値で示しているが、試験実施時の表示値 47%シプロジニル水和剤と同一製剤である。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

(1) 原体

1) 魚類急性毒性試験

コイ (*Cyprinus carpio*) を用いた急性毒性試験

(資料 No.A-01)

試験機関 : Harlan Laboratories Ltd. (スイス国)

[GLP 対応]

報告書作成年 : 2011 年 (D08015)

被験物質 : シプロジニル原体 (純度 %)

供試生物 : コイ (*Cyprinus carpio*)、1 群各 7 匹

全長 ; 平均 4.5 ± 0.08 cm、 体重 ; 平均 1.0 ± 0.09 g

試験条件 :

曝露条件 ; 半止水式 (曝露時間 96 時間、7 匹/16 L 試験液)

設定濃度 ; 0、0 (溶媒対照)、0.10、0.22、0.46、1.0、2.2、4.6 mg/L

試験液 ; 2.3g の被験物質を 50 mL の *N,N*-Dimethylformamide (DMF) に溶解し 46 g/L のストック溶液とした。このストック溶液を適宜 DMF で希釈し、各試験液中の DMF 濃度が 1 ppm (100 μ L/L) になるように各添加液を調製した。この添加液を希釈水に添加して試験液を調製した。試験液は毎日交換した。

調製した添加液は 4 °C で保存し、試験期間中に新たに試験液を調製する時は同じものを使用した。各試験液はガラス容器 (23×36×26 cm) に 16 L 入れた。

希釈水 ; 人工調製水 (硬度 125 mg/L CaCO_3)

試験液 pH ; 7.2-7.4

溶存酸素濃度 ; 8.4 ~ 8.9 mg/L

水 温 ; 21-22 °C

照 明 ; 16 時間明/8 時間暗 (明期は 140-480 ルクス)

濃度測定 : 曝露 0~1 日目の試験液は 0.46~4.6 mg/L の試験区の、曝露 3~4 日目の試験液は 0.46 ~ 2.2 mg/L 試験区の、新たに調製した時点と試験終了時点で試験液中の被験物質濃度を測定した。

また、曝露 2 日目までに 4.6 mg/L 試験区の全てのコイが死亡したので 1~2 日目の 4.6 mg/L 試験区の試験液中の被験物質濃度を測定した。

0.1 と 0.22 mg/L 試験区はこの試験で算出された 96 時間後の NOEC よりも低い濃度設定なので、分析を行わなかった。

観 察 : 曝露 2.5、24、48、72 および 96 時間後に、コイの生死および症状を観察した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

結果： 対照区および平均実測濃度 0.42 mg/L までの試験区では、96 時間の試験期間を通して供試魚には死亡例 あるいはその他の明らかな異常は認められなかった。平均実測濃度 0.95 及び 2.1 mg/L 試験区では、行動異常は見られたが死亡例は見られなかった。最高濃度（実測）の 4.5 mg/L 試験区では全てのコイが 48 時間までに死亡した。したがって 96 時間後の LC₅₀ は 3.0mg/L、NOEC は 2.1mg/L であった。

試験濃度 [mg/L]	設定濃度		0.10	0.22	0.46	1.0	2.2	4.6
	実測 濃度	0~1 日目	試験開始時	-	-	0.486	1.07	2.36
24 時間後			-	-	0.356	0.873	1.92	4.22
1~2 日目		試験開始時	-	-	-	-	-	4.65
		24 時間後	-	-	-	-	-	4.73
3~4 日目		試験開始時	-	-	0.498	1.08	2.27	-
		24 時間後	-	-	0.361	0.818	1.72	-
平均*		-	-	0.42	0.95	2.1	4.5	
LC ₅₀ [mg/L] ** () は 95%信頼限界			2.5 時間後		>4.5 (-)			
			24 時間後		4.1 (n.d.)			
			48 時間後		3.0 (2.1~4.5)***			
			72 時間後		3.0 (2.1~4.5)***			
			96 時間後		3.0 (2.1~4.5)***			
NOEC [mg/L] **			2.1					

-: 分析せず

n.d.: 算出できず

*: 各日の試験開始時と 24 時間後の実測濃度の幾何平均値を算術平均したもの

** : 実測濃度に基づく値

*** : 被験物質濃度 2.1 mg/L (死亡率が 0%の区) と 4.5 mg/L (死亡率が 100%の区) の幾何平均値 (プロビット法あるいは移動平均内挿法でも算出できなかった為)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

ブルーギル(*Lepomis macrochirus*)を用いた急性毒性試験

(資料 No.A-02)

試験機関 : T.R. Wilbury Laboratories (米国)

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1995 年 (542-CG)

被験物質 : シプロジニル原体 (純度 %)

供試生物 : ブルーギル(*Lepomis macrochirus*)、1 群 20 匹

全長 ; 平均 27 mm、 体重 ; 平均 0.19 g

試験条件 :

曝露条件 ; 止水式 (曝露時間 96 時間、10 匹/15L 試験液の 2 反復)

設定濃度 ; 0、0.342、0.576、0.972、1.62、2.70 mg/L

試験液 ; 被験物質 1.512 g を 300 L の希釈水と混合後 68 時間攪拌し 5 mg/L のストック液を調製した。使用前に 5 µm のフィルターろ過で不溶物を除いた。その後希釈水に直接ストック液を添加し各試験液とした。

ストック液 (=最高濃度区) である 5 mg/L の試験液を試験開始時に分析し、得られた実測値 2.7 mg/L から各試験液の設定濃度を計算した。各試験液は 20 L 容ガラス水槽に 15 L ずつ入れた (水深 18 cm)。

希釈水 ; 脱塩素水道水 (硬度 44 mg/L CaCO₃)

試験液 pH ; 7.3~7.8

溶存酸素濃度 ; 試験開始時 7.7~9.0 (平均 8.3) mg/L

水温 ; 21.3~21.6 (平均 21.4) °C

照明 ; 蛍光灯による 16 時間明/8 時間暗 (照度 30 footcandles, 申請者注 322.9 lux)

濃度測定 : 曝露 0、96 時間後に試験液中被験物質濃度を測定した。

観察 : 曝露 24、48、72 および 96 時間後に、ブルーギルの生死および症状を観察した。

結果 : 対照区では、24 時間後までに 1 匹の死亡が見られた他は、96 時間の試験期間を通して供試魚に死亡例あるいはその他の明らかな異常は認められなかった。

試験区では、平均実測濃度 0.915 mg/L 区では 24 時間後のみで 1 匹で、1.32 と 2.53 mg/L 区では 24 時間後から試験終了時まで生存魚全てで、嗜眠状態、不安定遊泳、平衡失調が見られた。

96 時間後の LC₅₀ は 2.22 mg/L で、NOEC は 0.444 mg/L であった。また試験期間中、試験液中の被験物質の平均実測濃度は設定濃度の 75~95 % 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シンジェンタジャパン株式会社にある。

試験濃度 [mg/L]	設定濃度		0.0	0.342	0.576	0.972	1.62	2.70	
	[mg/L]	実測濃度	試験開始時	<0.100	0.311	0.158	1.03	1.64	2.85
96 時間後			0.146*	<0.100	0.258	0.431	0.813	1.06	2.24
平均**			<0.121	0.283	0.444	0.915	1.32	2.53	
LC ₅₀ [mg/L] *** () は 95%信頼限界			24 時間後		>2.53 (—)				
			48 時間後		>2.53 (—)				
			72 時間後		>2.53 (—)				
			96 時間後		2.22 (1.9~2.8)****				
NOEC [mg/L] ***			0.444						

*: 96 時間後に測定したところ検出限界 (0.100mg/L) よりわずかに高い値が出たので、もう一つの対照区の分析を行ったところ、検出限界以下であった。対照区の死亡率は 5% で異常行動も見られなかったので、0.146mg/L という値でも問題なかったと考える。

** : 幾何平均値

*** : 平均実測濃度に基づく値

**** : 二項式/非線形補間法 (binomial/nonlinear interpolation) による

— : 算出できず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

ニジマス(*Oncorhynchus mykiss*)を用いた急性毒性試験

(資料 No.A-03)

試験機関 : T.R. Wilbury Laboratories (米国)

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1995 年 (543-CG)

被験物質 : シプロジニル原体 (純度 %)

供試生物 : ニジマス(*Oncorhynchus mykiss*)、1 群 20 匹
全長 ; 平均 38 mm、 体重 ; 平均 0.50 g

試験条件 :

曝露条件 ; 止水式 (曝露時間 96 時間、10 匹/30 L 試験液の 2 反復)

設定濃度 ; 0、0.342、0.576、0.972、1.62、2.70 mg/L

試験液 ; 被験物質 1.512g を 300L の希釈水と混合後 68 時間攪拌し 5 mg/L のストック液を調製した。使用前に 5 µm のフィルターろ過で不溶物を除いた。その後希釈水に直接ストック液を添加し各試験液とした。

ストック液 (=最高濃度区) である 5 mg/L の試験液を試験開始時に分析し、得られた実測値 2.7 mg/L から各試験液の設定濃度を計算した。各試験液は 40 L 容ガラス水槽に 30 L ずつ入れた (水深 25 cm)。

希釈水 ; 脱塩素水道水 (硬度 44 mg/L CaCO₃)

試験液 pH ; 7.2~7.8

溶存酸素濃度 ; 7.1~10.2 (平均 8.9) mg/L

水温 ; 11.5~12.9 (平均 12.3) °C

照明 ; 蛍光灯による 16 時間明/8 時間暗 (照度 12 footcandles, 申請者注 129.2 lux)

濃度測定 : 曝露 0、96 時間後に試験液中被験物質濃度を測定した。

観察 : 曝露 24、48、72 および 96 時間後に、ニジマスの生死および症状を観察した。

結果 : 対照区では、96 時間の試験期間を通して供試魚に死亡例あるいはその他の明らかな異常は認められなかった。

試験区では、平均実測濃度 0.853 mg/L 区で 24 時間後に体色変化が、48、72 および 96 時間後に体色変化、平衡失調および不安定遊泳が見られた。平均実測濃度 1.45 および 2.71 mg/L 区では 24 時間後から試験終了時まで生存魚全てで、体色変化、平衡失調および不安定遊泳が見られた。

96 時間後の LC₅₀ は 2.4 mg/L で、NOEC は 0.500 mg/L であった。また試験期間中、試験液中の被験物質の平均実測濃度は設定濃度の 82~101 % 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シンジェンタジャパン株式会社にある。

試験濃度 [mg/L]	設定濃度		0.0	0.342	0.576	0.972	1.62	2.70
	[mg/L]	実測濃度	試験開始時	ND	0.358	0.618	0.968	1.73
96 時間後			ND	0.201	0.404	0.752	1.22	2.68
平均*			ND	0.268	0.500	0.853	1.45	2.71
LC ₅₀ [mg/L] ** () は 95%信頼限界			24 時間後	>2.71 (-)				
			48 時間後	>2.71 (-)				
			72 時間後	>2.71 (-)				
			96 時間後	2.4 (1.9~3.5)***				
NOEC [mg/L] **			0.500					

ND: 検出限界以下、-: 算出できず

*: 幾何平均値、**: 平均実測濃度に基づく値、***: プロビット法

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

2) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 No.A-04)

試験機関 : T.R. Wilbury Laboratories (米国)

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1995 年 (467-CG)

被験物質 : シプロジニル (純度 %)

供試生物 : オオミジンコ (*Daphnia magna*)、1 群各 20 頭

試験開始時に 24 時間齢未満

試験条件 :

曝露条件 ; 流水式 (曝露時間 48 時間、10 頭/15L 試験液の 2 反復)

設定濃度 ; 0、0 (溶媒対照)、23、38、60、90、150 µg/L

試験液の調製 ; 被験物質 0.378 g を 250 mL のアセトンに溶解し、1500 mg/L のストック液を調製した。その後希釈水に直接ストック液を添加し各試験液とした。溶媒対照のアセトン濃度は 0.1 ml/L とした。各試験液は 20L 容ガラス水槽に 15 L ずつ入れた (水深 18 cm)。

ミジンコは 底部に Nitex™ メッシュをシリコンで接合したガラス製シリンダー中に入れ、このシリンダーをガラス水槽中につるした。

ガラス水槽には断続的に作動する希釈装置が付けられ、24 時間当たり試験液量の約 5.6 倍量にあたる量の試験液をガラス水槽に流入させた。

希 釈 水 ; 脱塩素水道水 (硬度 160 mg/L CaCO₃)

試験液 pH ; 8.2~8.6

溶存酸素濃度 ; 8.1~9.1 (平均 8.5 mg/L)

水 温 ; 19.8~20.1 (平均 20.0) °C

照 明 ; 蛍光灯による 16 時間明/8 時間暗 (照度 48 footcandles, 申請者注 516.7lux)

濃度測定 : 試験開始時および 48 時間目に試験液中被験物質濃度を測定した。

観 察 : 曝露 24 および 48 時間後に、ミジンコの生死および症状を観察した。

結 果 : 対照区では、48 時間の試験期間を通して死亡例 あるいはその他の明らかな異常は認められなかった。

試験区では、24 時間後には平均実測濃度 33.9、59.0、80.2 および 125 µg/L 区の一部のミジンコで遊泳阻害が見られ、48 時間後には 33.9 および 59.0 µg/L 区の生存ミジ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

ンコ全てで遊泳阻害が観察された。48時間後のLC₅₀は27 µg/Lで、NOECは22.2 µg/Lであった。

試験期間中、試験液中の被験物質の平均実測濃度は設定濃度の84~102%であった。

試験濃度 [µg/L]	設定濃度		0.0*	23	38	60	90	150
	実測濃度	試験開始時		<8.00	21.6	34.0	45.9	73.6
48時間後			<8.00	22.9	33.9	75.9	87.3	111
平均**			<8.00	22.2	33.9	59.0	80.2	125
LC ₅₀ [µg/L] ***			24時間後		>125 (-)			
()は95%信頼限界			48時間後		27 (22~34) ***			
NOEC [µg/L] ***			22.2					

*: 対照、溶媒対照の両方とも、**: 幾何平均値、***: 平均実測濃度に基づく値、****: プロビット法
-: 算出できず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

3) 藻類生長阻害試験

(資料 No.A-05)

試験機関 : Solvias AG (スイス)

報告書作成年 : 2001 年

被験物質 : シプロジニル (純度 %)

供試生物 : 緑藻 (*Pesudokirchneriella subcapitata*)、初期濃度 1×10^4 cells/mL

方法 : 所定量の被験物質と試験培養液を混合して保存溶液を調製した。この保存溶液の所要量を試験水で希釈して各被験物質濃度の試験溶液を調製し、50mL を 100mL 容のフラスコに採り、緑藻を添加して、72 時間振とう培養した。被験物質の設定濃度は 0.4、0.9、1.9、4.3 および 9.4 mg/L とし、培養液のみの対照区も設定した。試験区は 3 連で、対照区は 6 連で行った。

暴露期間中の試験水温は 22.5~23.5°C、試験溶液の pH は 6.9~10.0 の範囲であった。試験期間中の照明は 79 $\mu\text{E}/\text{m}^2$ の光強度で連続照射した。

結果 :

試験濃度 (mg/L)	設定濃度		0.4、0.9、1.9、4.3、9.4	
	実測濃度	試験開始時	0.42、0.98、2.04、4.33、9.70	
		試験終了時	0.40、0.91、1.97、4.48、9.24	
ErC ₅₀ (mg/L) * [95%信頼限界] () 内は有効成分換算値		0~72 hr	5.2	[—]**
EbC ₅₀ (mg/L) * [95%信頼限界] () 内は有効成分換算値		0~72 hr	2.6	[—]**
NOErC (mg/L) * () 内は有効成分換算値		0~72 hr	0.4	
NOEbC (mg/L) *			—	

* : 設定濃度に基づく値、** : プロビット法、— : 算出不可

開始時および終了時の実測濃度は設定濃度の 98~109%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シンジェンタジャパン株式会社にある。

(2) 製 剤

1) 魚類急性毒性試験

(資料 No. AF-01)

試 験 機 関：日本チバガイギー (株)

報告書作成年：1995 年

被験物質： ユニックス顆粒水和剤 (シプロジニル 47.0%)

供試生物： コイ (*Cyprinus carpio*)

1 群各 10 匹、体長：平均 4.7cm、体重：平均 1.6g

方 法： 暴露条件は、止水式で 96 時間暴露とした。

所定量の被験物質を試験水に加え攪拌して試験液を調製し、設定濃度を 2.7、3.6、4.6、6.0、7.8、10.1 および 13.2mg/L とした。この他に試験水のみをの対照区を設けた。

試験容器はガラス製水槽 (60×60×60cm) を使い、試験液 40L を使用した。

暴露期間中の試験水温は 23±1℃、試験液の pH は 6.91～7.62、溶存酸素濃度は 6.06～7.61mg/L であった。

結 果：

試験濃度 (mg/L) *	0、2.7、3.6、4.6、6.0、7.8、10.1、13.2	
LC ₅₀ (mg/L) * [95%信頼限界] *	24 hr	8.7 [7.8～9.7]
	48 hr	7.3 [6.2～8.5]
	72 hr	6.4 [5.5～7.6]
	96 hr	5.7 [4.9～6.6]
死亡例の認められなかった 最高濃度 (mg/L) *	2.7	

*：設定濃度に基づく値

暴露 96 時間後における累積死亡率は、設定濃度 3.6～13.2 mg/L の試験区で 20～100%、対照区では 10%となり、設定濃度 2.7～13.2mg/L の試験区では活動度の低下および呼吸数減少が観察された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

2) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 No. AF-02)

試験機関：Springborn Smithers Laboratories AG (スイス)

報告書作成年：2003年 [GLP 対応]

被験物質： ユニックス顆粒水和剤 (シプロジニル 47.0%)

供試生物： オオミジンコ (*Daphnia magna*)、生後 24 時間以内の個体、1 群 20 頭 (5 頭×4 反復)

方法： 暴露条件は止水式、暴露時間は 48 時間とした。

所定量の被験物質を試験水に溶解させて保存溶液を調製した。保存溶液を試験水で希釈して設定濃度 0.01、0.032、0.1、0.32 および 1mg/L の試験液を調製し、試験水のみを対照区も設定した。ガラス製ビーカーに各試験液 200mL を入れ、ミジンコを加え暴露させた。

暴露期間中の試験水温は 20.0~20.4℃、試験溶液の pH は 7.60~7.67、溶存酸素濃度は 8.30~8.50mg/L であった。また、試験系の照明は明期 16 時間 (照度 200~500 ルクス) および暗期 8 時間の周期とした。

結果：

試験濃度 (mg/L)*	0、0.01、0.032、0.1、0.32、1	
EC ₅₀ (mg/L)* [95%信頼限界]*	24 hr	>0.1 [-]
	48 hr	0.09 [0.032~0.32]
NOEC (mg/L)*	48hr	0.032

*：設定濃度に基づく値

-：算出不可

暴露 48 時間後の遊泳阻害率は、設定濃度 0.1~1 mg/L において 60~100%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シンジェンタジャパン株式会社にある。

3) 藻類生長阻害試験

(資料 No.AF-03)

試験機関：Springborn Smithers Laboratories AG (スイス)

報告書作成年：2004年 [GLP 対応]

被験物質： ユニックス顆粒水和剤 (シプロジニル 47.0%)

供試生物： 緑藻 (*Pseudokirchneriella subcapitata*)、初期細胞密度 1×10^4 cells/mL

方法： 所定量の被験物質と試験培養液を混合して保存溶液を調製した。この保存溶液の所要量を試験水で希釈して各被験物質濃度の試験溶液を調製し、100mL 容のフラスコにとり、緑藻を添加して72時間振とう培養した。被験物質の設定濃度は0.32、1.0、3.2、10 および 32mg/L とし、培養液のみの対照区も設定した。

暴露期間中の試験水温は 21.9~23.2°C、試験溶液の pH は 7.80~8.65 の範囲であった。

試験期間中の照明は 3500~3920 ルクスの光強度で連続照射した。

結果：

試験濃度 (mg/L) *	0、0.32、1.0、3.2、10、32	
ErC ₅₀ (mg/L) * [95%信頼限界] *	0~72 hr	6.2 [2.1~18.6]
EbC ₅₀ (mg/L) * [95%信頼限界] *	0~72 hr	4.2 [1.1~15.5]
NOErC (mg/L) *	0~72 hr	1.0
NOEbC (mg/L) *	0~72 hr	1.0

*：設定濃度に基づく値

2. 水産動植物以外の有用生物に対する影響

(1) 蚕、ミツバチおよび天敵等に対する影響

資料 No.	試験の種類 被験物質	供試生物	1群当り 供試数	試験結果	試験機関 報告年
B-01 (GLP)	急性毒性試験 (シプロジニル 47%水和剤)	ミツバチ (<i>Apis mellifera</i>)	10匹 (3反復)	LD ₅₀ (72hr) : >250µg/匹* (接触) NOEC (72hr) : >250µg/匹* (接触) LD ₅₀ (72hr) : >250µg/匹* (経口) NOEC (72hr) : >250µg/匹* (経口)	Springborn Laboratories (英国) 1995年
B-02 (GLP)	急性毒性試験 (原体: %)	ミツバチ (<i>Apis mellifera</i>)	10匹 (2反復)	LD ₅₀ (48hr) : > 101µg/匹 (接触) LD ₅₀ (48hr) : > 316µg/匹 (経口)	ADAS Central Science Lab. (英国) 1990年
B-03	急性毒性試験 (シプロジニル 47%水和剤)	カイコ (<i>Bombyx mori</i>) 春嶺×鐘月 4齢起蚕時	50頭 (2連制)	被験物質を水で500倍に希釈し、散布液量を120L/10aとして桑葉に散布した。散布7、14、20および28日後に散布桑葉を採取し、蚕の4齢期間中に連続給与した。いずれの桑葉を給与した場合も異常は認められず、被験物質の蚕に対する安全日数は7日以内と考えられる。	長野県蚕業 センター 1995年
B-04	急性毒性試験 (シプロジニル 47%水和剤)	マメコバチ (<i>Osmia ornifrons</i>)	35頭 (2反復)	被験物質を水で1000倍に希釈し、虫体が十分に濡れる程度の希釈液を噴霧器で散布後、5日間観察した。 処理区、対照区(水処理)および無処理区における死亡率はそれぞれ2.9、2.9、4.3%であった。	長野県 果樹試験場 1995年
B-05	急性毒性試験 (原体: %)	クモンクサ カゲロウ幼虫 (<i>Chrysopa formosa</i>)	処理区、 無処理区 各20頭 (各容器当 り1頭)	被験物質濃度940mg/Lの試験液に5秒間浸漬し、各容器に戻した後、12日間、死亡数および蛹化数を観察した。 死亡および異常は観察されなかった。被験物質は影響を与えないと判断された。	
B-06	急性毒性試験 (原体: %)	ギフアブラバチ 蛹 (<i>Aphidius gifuensis</i>)	処理区、 無処理区 各90頭 (各容器当 り30頭)	被験物質濃度940mg/Lの試験液に5秒間浸漬し、各容器に戻した後、7日間、羽化数を観察した。 無処理区の羽化率は82%、処理区では70%となり、被験物質による影響は小さいと判断された。	(株) エスコ 2004年
B-07	急性毒性試験 (原体: %)	ナナホシテントウ 幼虫 (<i>Coccinella septempunctatas bruckii</i>)	処理区 15頭 無処理区 10頭 (各容器当 り1頭)	被験物質濃度940mg/Lの試験液に5秒間浸漬し、各容器に戻した後、13日間、死亡数および蛹化数を観察した。 無処理区では死亡は認められず、処理区では処理3日後までの死亡率が60%となり、被験物質はやや強い影響を及ぼすと判断された。生存虫は、暴露13日後までに全て蛹化した。	

*製剤値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

資料 No.	試験の種類 被験物質	供試生物	1 群当り 供試数	試験結果	試験機関 報告年
B-08	接触毒性・繁殖性試験 (シプロジニル 47%水和剤)	アブラムシの寄生蜂の一種 (雌成虫) (<i>Aphidius matricariae</i>)	10 頭 (4 反復)	250g ai /ha として被検物質を処理したユニットに雌成虫を 48 時間暴露し死亡数を観察した。さらに生存した雌成虫に寄生対象のアブラムシ幼虫を与え、14 日後のマミー数を調査した。 累積死亡率(48 時間後) : 5% (補正死亡率) 1 雌あたりのマミー数 : 0.39 頭 (処理区) 、0.70 (対照区) 複合効果 : 46.8%* ¹	チバガイギー社 (スイス国) 1995 年
B-09	接触毒性・繁殖性試験 (シプロジニル 47%水和剤)	捕食性カメムシの一種(2 齢幼虫) (<i>Orius insidiosus</i>)	接触毒性: 5 頭 (20 反復) 繁殖性: 雌雄 各 3 頭 (5 反復)	250g ai /ha として被検物質を処理したリーフディスクに 2 齢幼虫を餌となる <i>スゾコマダラメイガ</i> の卵と共に接種し成虫になるまで (10 日間) 暴露し、死亡数を観察した。さらに生存した雌雄成虫各 3 頭 (5 反復) を無処理のユニットに移し、その後の繁殖能を評価した。 累積死亡率(10 日後) : 54.3% (補正死亡率) 1 雌あたりの産卵数 : 16.1 頭 (処理区) 、21.0 (対照区) 複合効果 : 65%* ²	チバガイギー社 (スイス国) 1995 年
B-10	ほ場試験 (シプロジニル 47%水和剤)	捕食性ダニの一種 (幼虫・成虫) (<i>Thphlodromus pyri</i>) (<i>パイヤカブリダニ</i>)	接触毒性: 5 頭 (20 反復) 繁殖性: 雌雄 各 3 頭 (5 反復)	250g ai /ha として被検物質をぶどう樹 (80 本) に 2 週間間隔で 4 回散布した。散布前および各散布後 7 または 8 日、最終散布後の 35 日および 57 日にぶどう葉を採取し、葉あたりの <i>T. pyri</i> の密度を調査した。 処理区の葉あたりの密度は無処理対照区と比べてほぼ同等であった。	チバガイギー社 (スイス国) 1995 年

*¹100% - [(100% - 補正死亡率(%)) × (処理区の 1 雌あたりのマミー数) / (対照区の 1 雌あたりのマミー数)]

*²100% - [(100% - 補正死亡率(%)) × (処理区の 1 雌あたりの産卵数) / (対照区の 1 雌あたりの産卵数)]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

(2) 鳥類に対する影響

No.	試験の種類 被験物質	供試生物	供試 数	投与方法	投与量	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
V-01 (GLP)	急性毒性試験 (原体: %)	マガモ (<i>Anas platyrhynchos</i>)	1群 当り 雄5羽 雌5羽	単回強制 経口投与	0、125、250、 500、1000、 2000 (mg/kg)	LD ₅₀ >2000 (mg/kg)	投与1時間後に 2000 mg/kg 投与群 の7羽、1000mg/kg 投与群の8羽にお いて嘔吐が観察さ れた。	Huntington Research Centre (英国) 1992年
V-02 (GLP)	急性毒性試験 (原体: %)	コリンウズラ (<i>Colinus virginianus</i>)	1群 当り 雄5羽 雌5羽	単回強制 経口投与	0、125、250、 500、1000、 2000 (mg/kg)	LD ₅₀ >2000 (mg/kg)	死亡例および投与 による影響なし。	
V-03 (GLP)	混餌投与試験 (原体: %)	マガモ (<i>Anas platyrhynchos</i>)	1群 当り 10羽	混餌投与 (5日間)	0、163、325、 650、1300、 2600、5200 (ppm)	LC ₅₀ >5200 NOEL=2600 (ppm)	5200 ppm 投与群に おいて、投与5~8日 後に体重増加量の減 少がみられた。	
V-04 (GLP)	混餌投与試験 (原体: %)	コリンウズラ (<i>Colinus virginianus</i>)	1群 当り 10羽	混餌投与 (5日間)	0、163、325、 650、1300、 2600、5200 (ppm)	LC ₅₀ >5200 NOEL=5200 (ppm)	死亡例および投与 による影響なし。	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

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

種 類：50.0%シプロジニル水和剤¹

名 称：ユニックス顆粒水和剤 47

- 1) 本剤は眼に対して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十分に水洗し、眼科医の手当を受けること。
- 2) 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、洗眼・うがいをするとともに衣服を交換すること。
- 3) 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。
- 4) かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。

種 類：12.5%シプロジニル・33.5%ジラム水和剤

名 称：ユニックス Z 水和剤

- 1) 誤飲、誤食などのないよう注意すること。
- 2) 本剤は眼に対して刺激性があるので、散布液調製時には保護眼鏡を着用して薬剤が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十分に水洗し、眼科医の手当を受けること。
- 3) 散布の際は保護眼鏡、農薬用マスクなどを着用すること。
作業後はうがいをするとともに洗眼すること。
- 4) かぶれやすい体質の人は、取扱いに十分注意すること。

種 類：37.5%シプロジニル・25.0%フルジオキシニル水和剤²

名 称：スイッチ顆粒水和剤

- 1) 本剤は眼に対して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し、眼科医の手当を受けること。
- 2) 散布の際は農薬用マスクなどを着用すること。
作業後はうがいをするとともに洗眼すること。
- 3) かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。

2. 解毒法及び治療法

本剤に特有の解毒法及び治療法は確立されていない。

3. 製造時、使用時等における事故例

報告例なし。

¹有効成分含有量については中央値管理の表示値で示しているが、試験実施時の表示値47%シプロジニル水和剤と同一製剤である。

²有効成分含有量については中央値管理の表示値で示しているが、試験実施時の表示値34% シプロジニル・23%フルジオキシニル水和剤と同一製剤である。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

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
T-01 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	雄 5 雌 5	経口	雄、雌 2000、2500、 5000	雄 2973 雌 2500	Hazleton (米国) (1995年)	t-7
T-02 (GLP)	急性毒性 14日間観察 4)	ラット	雄 5 雌 5	経口	雄、雌 2000	雄 >2000 雌 >2000	Ciba-Geigy (スイス国) (1990年)	t-8
T-03 (GLP)	急性毒性 14日間観察	マウス	雄 5 雌 5	経口	雄、雌 5000	雄 >5000 雌 >5000	Safepfarm (英国) (1995年)	t-9
T-04 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	雄 5 雌 5	経皮	雄、雌 2000	雄 >2000 雌 >2000	Ciba-Geigy (スイス国) (1990年)	t-10
T-05 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	雄 5 雌 5	吸入	雄、雌 0、1203 (mg/m ³)	雄 >1203 雌 >1203 (mg/m ³)	Ciba-Geigy (スイス国) (1991年)	t-11
T-06 (GLP)	皮膚刺激性 72時間観察	ウサギ	雌 3	貼付	0.5 g	刺激性なし	Ciba-Geigy (スイス国) (1990年)	t-13
T-07 (GLP)	眼刺激性 72時間観察	ウサギ	雌 3	点眼	0.1 mL	刺激性なし	Ciba-Geigy (スイス国) (1990年)	t-14
T-08 (GLP)	皮膚感作性 Maximization 法 48時間観察	モルモット	雄 10 雌 10	感作	皮内 0.1mL 貼付 0.4g	弱い 感作性あり	Ciba-Geigy (スイス国) (1990年)	t-15
				惹起	貼付 0.2g			
T-09 (GLP)	皮膚感作性 Maximization 法 48時間観察	モルモット	雄 10 雌 10	感作	皮内 0.1mL 貼付 0.4g	中等度 感作性あり	Ciba-Geigy (スイス国) (1996年)	t-17
				惹起	貼付 0.4g			
T-10 (GLP)	急性神経毒性 14日間観察 3)	ラット	雄 10 雌 10	経口	雄、雌 0、200、600、 2000	雄 200 雌 200 神経毒性なし	Novartis Crop Protection (スイス国) (1997年)	t-19
T-11 (GLP)	急性神経毒性 10日間観察 (確認試験) 4)	ラット	雄 10 雌 10	経口	雄、雌 0、20、60、 200		Novartis Crop Protection (スイス国) (1998年)	t-24
T-12 省略	急性遅発性 神経毒性	急性毒性試験等の結果から、遅発性神経毒性を有するおそれがないと認められることから試験省略。						t-27
T-13 (GLP)	90日間反復 経口投与毒性 3か月	ラット	雄 10 雌 10	飼料 混入	0、50、300、 2000、12000 ppm	雄 50ppm 雌 50ppm	Ciba-Geigy (スイス国) (1991年)	t-28
					雄 0、3.14、 19.0、134、810 雌 0、3.24、 19.3、137、803	雄 3.14 雌 3.24		

3) : 平成 12 年 11 月 24 日付 12 農産第 8147 号に対する資料として平成 19 年 1 月 30 日付で追加提出
 4) : 平成 12 年 11 月 24 日付 12 農産第 8147 号に対する資料として平成 22 年 3 月 25 日付で追加提出
 資料 No. に下線を付した試験成績は、残留農薬安全性評価委員会にて既評価資料である。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

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
T-21-b	90 日間反復経口投与毒性 3 か月	マウス	雄 10 雌 10	飼料混入	0、500、2000、6000 ppm 雄 0、73.3、257、849 雌 0、103、349、1120	雄 500ppm 雌 500ppm 雄 73.3 雌 103	Ciba-Geigy (スイス国) (1991 年)	t-41
T-14 (GLP)	90 日間反復経口投与毒性 3 か月	イヌ			0、200、1500、7000、20000 ppm 雄 0、6.07、45.9、210、560 雌 0、6.79、52.8、232、581	雄 7000ppm 雌 7000ppm 雄 210 雌 232	Ciba-Geigy (スイス国) (1991 年)	t-46
T-15 省略	21 日間反復経皮投与毒性	急性経皮毒性試験の結果から、強い経皮毒性等を有するおそれがないと認められることから試験省略。						t-54
T-16 省略	90 日間反復吸入毒性	急性吸入毒性に関する試験成績の結果から、強い吸入毒性等を有するおそれがないと認められることから試験省略。						t-55
T-17 (GLP)	反復経口投与神経毒性 90 日	ラット	雄 10 雌 10	飼料混入	0、80、800、8000 ppm 雄 0、5.81、54.5、601 雌 0、6.34、58.7、631	神経毒性： 8000 ppm 雄 601 雌 631 神経毒性なし 一般毒性： 800 ppm 雄 54.5 雌 58.7	Novartis Crop Protection (スイス国) (1997 年)	t-56
T-18 省略	28 日間反復経口投与遅発性神経毒性	急性毒性試験等の結果から、遅発性神経毒性を有するおそれがないと認められることから試験省略						t-63
T-19 (GLP)	1 年間反復経口投与毒性 12 か月	イヌ	雄 4 雌 4	飼料混入	0、25、250、2500、15000 ppm 雄 0、0.72、6.87、65.6、449 雌 0、0.76、6.80、68.0、446	2500 ppm 雄 65.6 雌 68.0	Ciba-Geigy (スイス国) (1992 年)	t-64
T-20 (GLP)	1 年間反復経口投与毒性／発がん性併合 24 か月	ラット	雄 80 雌 80	飼料混入	0、5、75、1000、2000 ppm 雄 0、0.177、2.70、35.6、73.6 雌 0、0.204、3.22、41.2、87.1	雄 75 ppm 雌 1000ppm 雄 2.70 雌 41.2 発がん性なし	Ciba-Geigy (スイス国) (1994 年)	t-77
T-21-a (GLP)	発がん性 18 か月	マウス	雄 60 雌 60	飼料混入	0、10、150、2000、5000ppm 雄 0、1.15、16.1、212、630 雌 0、1.08、14.7、196、558	2000 ppm 雄 212 雌 196 発がん性なし	Ciba-Geigy (スイス国) (1994 年)	t-103
T-22-a (GLP)	繁殖毒性 2 世代	ラット	雄 30 雌 30	飼料混入	0、10、100、1000、4000ppm F0 世代： 雄；0、0.67、6.73、68.0、272 雌；0、0.83、8.21、81.2、326 F1 世代： 雄；0、0.75、7.53、77.2、332 雌；0、0.88、8.78、93.9、398	親動物： 100 ppm F0：雄 6.73 雌 8.21 F1：雄 7.53 雌 8.78 児動物： 1000 ppm F0：雄 68.0 雌 81.2 F1：雄 77.2 雌 93.9 繁殖に対する影響なし	Ciba-Geigy (スイス国) (1993 年) 補足報告書 (1997 年) ¹⁾	t-121

1)：要望事項に対する資料として追加提出
資料 No.に下線を付した試験成績は、残留農薬安全性評価委員会にて既評価資料である。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

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
T-22-b 2)	腎尿細管の細胞増殖能 (PCNA 染色)	ラット	雄 (F0)	—	2 世代繁殖試験の F0 世代雄の腎組織	腎尿細管の細胞増殖能に影響なし	Novartis Crop Protection (スイス国) (1997 年)	t-133
T-23 (GLP)	催奇形性	ラット	妊娠雌 24	経口	0、20、200、1000	母動物：200 胎児：200 催奇形性なし	Ciba-Geigy (スイス国) (1991 年)	t-136
T-24 (GLP)	催奇形性	ウサギ	妊娠雌 19	経口	0、5、30、150、400	母動物：150 胎児：400 催奇形性なし	Ciba-Geigy (スイス国) (1991 年)	t-140
T-25 (GLP)	変異原性 復帰突然変異	サルモネラ菌：TA98、 TA100、TA1535、 TA1537 大腸菌：WP2uvrA		<i>in vitro</i>	第 1 回試験： 0、313～5000 第 2 回試験： 0、78～1250 第 3 回試験： 0、20～313 ($\mu\text{g}/7'$ レット)	陰性	Ciba-Geigy (スイス国) (1990 年)	t-144
T-26 (GLP)	変異原性 遺伝子突然変異	チャイニーズハムスター 肺線維芽細胞 V79		<i>in vitro</i>	第 1 回試験： +S9 mix： 0、7.5～150 -S9 mix： 0、1.5～30 第 2 回試験： +S9 mix： 0、6.0～120 -S9 mix： 0、1.5～30 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	陰性	Ciba-Geigy (スイス国) (1990 年)	t-148
T-27 (GLP)	変異原性 染色体異常	チャイニーズハムスター 卵巣細胞 ATCC CCL61		<i>in vitro</i>	-S9mix： 0、6.25～25.0 +S9mix： 0、6.25～50.0 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	陰性	Ciba-Geigy (スイス国) (1991 年)	t-150
T-28 (GLP)	変異原性 小核	マウス	雄 8 雌 8	経口	0、1250、 2500、5000	陰性	Ciba-Geigy (スイス国) (1990 年)	t-154
T-29 (GLP)	変異原性 不定期 DNA 合成 (UDS 試験)	ラット肝臓細胞		<i>in vitro</i>	0、0.74、2.22、 6.66、20、40、 80 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	陰性	Ciba-Geigy (スイス国) (1991 年)	t-156

T-30	生体機能への影響に関する試験	中枢神経系	一般状態	マウス Irwin 法	雄 3	経口	0、150、500、 1500、5000	500	三菱化学 安全科学 研究所 (1995 年)	t-158
			睡眠時間	マウス	雄 8	経口	0、500、1500、 5000	500		
			痙攣誘発	マウス	雄 10	経口	0、500、1500、 5000	5000		
			体温	ラット	雄 6	経口	0、500、1500、 5000	5000		
		呼吸循環系	心拍数	ラット	雄 6	経口	0、500、1500、 5000	1500		
			血圧	ラット	雄 6	経口	0、500、1500、 5000	5000		
		自律神経系	摘出回腸	モルモット	雄 4	<i>in vitro</i>	$1 \times 10^{-7} \sim$ $1 \times 10^{-5} \text{ g/mL}$	1×10^{-6} g/mL		
		消化器系	腸管輸送能	マウス	雄 8	経口	0、500、1500、 5000	5000		
		骨格筋	懸垂動作	マウス	雄 8	経口	0、500、1500、 5000	5000		
		血液	凝固能	ラット	雄 6	経口	0、500、1500、 5000	5000		
溶血作用	ラット		雄 6	経口	0、500、1500、 5000	5000				

2)：平成 9 年 12 月 5 日付要望事項に対する資料として平成 9 年 12 月 18 日付で追加提出資料 No. に下線を付した試験成績は、残留農薬安全性評価委員会にて既評価資料である。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

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
T-31 (GLP)	代謝物 急性毒性 14日間観察	ラット	雄 5 雌 5	経口	雄、雌 2000	雄 >2000 雌 >2000	Ciba-Geigy (スイス国) (1994年)	t-164
T-32 (GLP)	代謝物 急性毒性 14日間観察	ラット	雄 5 雌 5	経口	雄、雌 2000	雄 >2000 雌 >2000	Ciba-Geigy (スイス国) (1994年)	t-165
T-33 (GLP) 4)	代謝物 急性毒性 14日間観察	ラット	雄 5 雌 5	経口	雄、雌 2000	雄 >2000 雌 >2000	Syngenta (スイス国) (2000年)	t-166
T-34 (GLP)	代謝物 急性毒性 14日間観察	ラット	雄 5 雌 5	経口	雄、雌 1000、2000	雄 >2000 雌 2000	Ciba-Geigy (スイス国) (1994年)	t-167
T-35 (GLP)	代謝物 急性毒性 14日間観察	ラット	雄 5 雌 5	経口	雄、雌 2000	雄 >2000 雌 >2000	Ciba-Geigy (スイス国) (1992年)	t-168
T-36 (GLP)	代謝物 急性毒性 14日間観察	ラット	雄 5 雌 5	経口	雄、雌 2000	雄 >2000 雌 >2000	Ciba-Geigy (スイス国) (1996年)	t-169
T-37 (GLP) 4)	代謝物 90日間反復経口投与毒性	ラット	雄 10 雌 10	飼料混入	0、50、300、2000、8000ppm 雄 0、3.06、17.8、131、536 雌 0、3.52、22.1、140、616	300 ppm 雄 17.8 雌 22.1	RCC (スイス国) (2002年)	t-170
T-38 (GLP) 4)	代謝物 90日間反復経口投与毒性	ラット	雄 12 雌 12	飼料混入	0、300、1000、4000 ppm 雄 0、23.9、79.5、304.8 雌 0、27.2、90.5、342.6	1000 ppm 雄 79.5 雌 90.5	Syngenta CTL* (英国) (2001年)	t-184
T-39 (GLP) 4)	代謝物 催奇形性	ラット	妊娠雌 24	経口	0、20、200、400、600	母動物：200 胎児：200 催奇形性なし	RCC (スイス国) (2002年)	t-193

* CTL : Central Toxicology Laboratory

4) : 平成 12 年 11 月 24 日付 12 農産第 8147 号に対する資料として平成 22 年 3 月 25 日付で追加提出資料 No.に下線を付した試験成績は、残留農薬安全性評価委員会にて既評価資料である。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

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
T-40 (GLP)	代謝物 変異原性 復帰突然変異	サルモネラ菌：TA98、 TA100、TA102、 TA1535、TA1537 大腸菌：WP2uvrA		<i>in vitro</i>	サルモネラ菌： 0、62.50～2000 大腸菌： 0、312.5～5000 ($\mu\text{g}/7^{\circ}$ レート)	陰性	Ciba-Geigy (スイス国) (1994年)	t-199
T-41 (GLP)	代謝物 変異原性 復帰突然変異	サルモネラ菌：TA98、 TA100、TA102、 TA1535、TA1537 大腸菌：WP2uvrA		<i>in vitro</i>	第1回試験： 0、312.5～5000 第2回試験： 0、78.13～5000 ($\mu\text{g}/7^{\circ}$ レート)	陰性	Ciba-Geigy (スイス国) (1994年)	t-202
T-42 (GLP) 4)	代謝物 変異原性 復帰突然変異	サルモネラ菌：TA98、 TA100、TA102、 TA1535、TA1537 大腸菌：WP2uvrA		<i>in vitro</i>	第1回試験： - S9 mix： 0、62.5～1000 + S9 mix： 0、125～2000 第2回試験： ± S9 mix： 0、62.5～1000 追加試験： TA1535： 0、315.50～5000 TA102： 0、15.6～250 ($\mu\text{g}/7^{\circ}$ レート)	陰性	Syngenta (スイス国) (2001年)	t-205
T-43 (GLP)	代謝物 変異原性 復帰突然変異	サルモネラ菌：TA98、 TA100、TA102、 TA1535、TA1537 大腸菌：WP2uvrA		<i>in vitro</i>	0、61.73～5000 ($\mu\text{g}/7^{\circ}$ レート)	陰性	Ciba-Geigy (スイス国) (1994年)	t-208
T-44 (GLP)	代謝物 変異原性 復帰突然変異	サルモネラ菌：TA98、 TA100、TA1535、 TA1537 大腸菌：WP2uvrA		<i>in vitro</i>	0、312.5～5000 ($\mu\text{g}/7^{\circ}$ レート)	陰性	Ciba-Geigy (スイス国) (1992年)	t-211
T-45 (GLP)	代謝物 変異原性 復帰突然変異	サルモネラ菌：TA98、 TA100、TA102、 TA1535、TA1537 大腸菌：WP2uvrA		<i>in vitro</i>	0、312.5～5000 ($\mu\text{g}/7^{\circ}$ レート)	陰性	Ciba-Geigy (スイス国) (1996年)	t-214
T-46 (GLP) 4)	代謝物 変異原性 遺伝子突然変異	マウスリンパ腫 L5178Y TK ^{+/+}		<i>in vitro</i>	0、63～1492 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	陰性	Syngenta CTL* (英国) (2001年)	t-217
T-47 (GLP) 4)	代謝物 変異原性 染色体異常	チャイニーズハムスター 卵巣細胞 ATCC CCL61		<i>in vitro</i>	長時間暴露： 0、175.0～700.0 短時間暴露： 0、350.0～1400 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	陰性	Syngenta (スイス国) (2001年)	t-219

* CTL : Central Toxicology Laboratory

4) : 平成12年11月24日付12農産第8147号に対する資料として平成22年3月25日付で追加提出資料 No.に下線を付した試験成績は、残留農薬安全性評価委員会にて既評価資料である。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

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
<u>FT-01</u> (GLP)	急性毒性 47%顆粒水和剤 14日間観察	ラット	雄 5 雌 5		経口	雄、雌 5000	雄 >5000 雌 >5000	Safepharma (英国) (1995年)	f-1
<u>FT-02</u> (GLP)	急性毒性 47%顆粒水和剤 14日間観察	マウス	雄 5 雌 5		経口	雄、雌 5000	雄 >5000 雌 >5000	Safepharma (英国) (1995年)	f-2
<u>FT-03</u> (GLP)	急性毒性 47%顆粒水和剤 14日間観察	ラット	雄 5 雌 5		経皮	雄、雌 2000	雄 >2000 雌 >2000	Safepharma (英国) (1995年)	f-3
<u>FT-04</u> (GLP)	皮膚刺激性 47%顆粒水和剤 72時間観察	ウサギ	雄 1 雌 5		貼付	0.5g	軽度刺激性	Safepharma (英国) (1995年)	f-4
<u>FT-05</u> (GLP)	眼刺激性 47%顆粒水和剤 7日間観察	ウサギ	非洗眼	雄 4 雌 2	点眼	0.1g	中等度刺激性	Safepharma (英国) (1995年)	f-5
			洗眼	雄 3	点眼	0.1g	軽微刺激性		
<u>FT-06</u> (GLP)	皮膚感作性 47%顆粒水和剤 Buehler 法	モルモット	雌 20		貼付	感作：0.5mL 惹起：0.5mL	中等度感作性あり	Safepharma (英国) (1995年)	f-7

資料 No. に下線を付した試験成績は、残留農薬安全性評価委員会にて既評価資料である。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

1. 原体

(1) 急性毒性

1) 急性経口毒性試験

① ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No.T-01)

試験機関 : Hazleton (米国)

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1995 年

検体の純度 : %

供試動物 : SD ラット (Ctrl : CD(SD)BR) 、週齢不明、1 群雌雄各 5 匹

開始時体重 ; 雄 217~286g、雌 215~269g

観察期間 : 14 日間

試験方法 : EPA Guideline 81-1 に準拠した。LD₅₀ 値は Behren-Reed-Muench Cumulnat Method(Thakur, A.K. and W. L. Fezio, 1981)の変法により算出した。

投与方法 : 検体をコーン油に懸濁して、単回強制経口投与した。投与前に 17~20 時間絶食させた。投与液量は 20mL/kg とした。

観察・検査項目 : 中毒症状および生死を 14 日間観察し、体重を投与前、投与 7 日後、14 日後および死亡発見時に測定した。死亡動物および観察期間終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結 果 :

投 与 方 法	経 口	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	2000、2500、5000	
LD ₅₀ (mg/kg) [95% 信頼限界]	2973 [2147~4117]	2500 [1774~3522]
死亡開始時間 および終了時間	投与 1 日後から開始 投与 2 日後に終了	投与 1 日後から開始 投与 5 日後に終了
症状発現時間 および消失時間	投与 1 時間後から発現 投与 10 日後に消失	投与 1 時間後から発現 終了時まで継続
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	—	—
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	—	2000

中毒症状として、水様便/軟便、流涎、円背、呼吸困難、活動低下、顔面に赤色物付着、泌尿生殖器に暗色/黄色物付着、腹部に黄色物付着、痩身、流涙、よろめき歩行、正向反射・把握反射欠如、散瞳、へばり、鼻に透明の分泌物、弛緩状態、無便、肛門部に暗色物付着、泌尿生殖器/腹部の脱毛が観察された。

体重変化には、異常は認められなかった。

死亡動物の肉眼的病理検査で、口部、鼻部または肛門周囲に分泌物が観察された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

② ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No.T-02)

試験機関 : Ciba-Geigy (スイス国)

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1990 年

検体の純度 : %

供試動物 : SD ラット (Tif:RAIf) 、6~8 週齢、1 群雌雄各 5 匹

投与時平均体重 雄 208g、雌 186g

観察期間 : 14 日間

試験方法 : OECD ガイドライン 401 急性経口毒性試験 (1987 年 2 月 24 日採択)

投与方法 : 検体を 0.5%カルボキシメチルセルロース/0.1%ポリソルベート 80 水溶液に懸濁して、単回強制経口投与した。投与液量は 10mL/kg とした。

観察・検査項目 : 中毒症状および生死を 14 日間観察し、体重を投与直前、投与後 7 日および 14 日に測定した。死亡動物および観察期間終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を実施した。

結 果 :

投 与 方 法	経 口	
	雄	雌
性 別	雄	雌
投与量(mg/kg)	2000	
LD ₅₀ (mg/kg)	>2000	>2000
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし	死亡例なし
症状発現時間 および消失時間	投与後 1 時間から発現 投与後 5 日に消失	投与後 1 時間から発現 投与後 5 日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	—	—
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	2000	2000

中毒症状としては、雌雄に関係なく立毛、円背および呼吸困難が観察され、さらに雄動物には自発運動低下も観察された。

肉眼的病理検査では特記すべき所見は観察されなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

③ マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 No.T-03)

試験機関 : Safeparm (英国)

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1995 年

検体の純度 : %

供試動物 : CD1 マウス、6~8 週齢、1 群雌雄各 5 匹、

投与時体重 ; 雄 23~26g、雌 21~24g

観察期間 : 14 日間

試験方法 : 農林水産省 59 農蚕第 4200 号(1985 年)の指針による。

投与方法 : 検体をピーナツ油に懸濁して単回強制経口投与した。投与前に 3~4 時間絶食させた。投与液量は 10mL/kg とした。

観察・検査項目 : 中毒症状および生死を 14 日間観察し、体重を投与前、投与後 7 日および 14 日に測定した。死亡動物および観察期間終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結 果 :

投 与 方 法 性 別	経 口	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	5000	
LD ₅₀ (mg/kg)	>5000	>5000
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし	投与 30 分後から開始 投与 1 日後に終了
症状発現時間 および消失時間	投与 30 分後から発現 投与 3 日後に消失	投与 30 分後から発現 投与 2 日後に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	—	—
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	5000	—

中毒症状として、投与当日に、円背、昏睡、呼吸数減少、さらに、呼吸困難、眼瞼下垂および運動失調が観察された。中毒症状は雄で投与 3 日後、雌では 2 日後に消失した。

体重の変化に異常は認められなかった。

死亡動物の肉眼的病理検査で、肺に出血、肝臓および腎臓の暗色化が観察された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

2) 急性経皮毒性

ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 No.T-04)

試験機関：Ciba-Geigy (スイス国)

[GLP 対応]

報告書作成年：1990 年

検体の純度： %

供試動物：Sprague-Dawley ラット (Tif:RAIf)、7~8 週齢、1 群雌雄各 5 匹

体重；208~245g

観察期間：14 日間

試験方法：OECD ガイドライン 402 急性経皮毒性試験 (1987 年 2 月 24 日採択)

投与方法：検体を、0.5%カルボキシメチルセルロース/0.1%ポリソルベート 80 水溶液に懸濁して、剃毛した背部皮膚に 24 時間貼付した。貼付終了後、適用部を温水で洗浄した。

観察・検査項目：中毒症状および生死を 14 日間観察し、体重を投与前、投与後 7 および 14 日に測定した。観察期間終了時に全生存動物について適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。

結 果：

投 与 方 法 性 別	経 口	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	2000	
LD ₅₀ (mg/kg)	>2000	>2000
死亡開始時間および終了時間	死亡例なし	死亡例なし
症状発現時間 および消失時間	投与当日から発現 投与 5 日後に消失	投与当日から発現 投与 5 日後に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000	2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000	2000

中毒症状として、投与当日から立毛、円背、横臥および呼吸困難が観察された。

これらの症状は 5 日までに回復した。

肉眼的病理検査では、適用部位の皮膚を含め特記すべき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シンジェンタジャパン株式会社にある。

3) 急性吸入毒性

ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 No.T-05)

試験機関：Ciba-Geigy (スイス国)

[GLP 対応]

報告書作成年：1991 年

検体の純度： %

供試動物：Sprague-Dawley ラット (Tif:RAIf)、週齢不明、体重；179~206g、
1 群雌雄各 5 匹

観察期間：14 日間

試験方法：OECD ガイドライン 403 急性吸入毒性試験 (1981 年 5 月 12 日採択)

暴露方法：微粉化ジェットミル器により検体のエアゾールを発生させ、設定濃度 1684 mg/m³、実際濃度 1203 mg/m³ で、鼻部暴露装置により 4 時間暴露した。なお、1203mg/m³ はエアゾール発生可能な最高濃度であった。

暴露空気を、GF 92 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。

暴露条件；

設定濃度 (mg/m ³)	1684
実際濃度 (mg/m ³)	1203±78
粒子径分布 (%)	
< 7µm	54~63
< 3µm	30~33
空気力学的質量中位径 (µm)	1.4~1.7
チャンバー容積 (L)	< 1
チャンバー内通気量 (L/分)	48
暴露条件	エアゾール、4 時間、鼻部

観察・検査項目：暴露中、暴露終了から 14 日間、中毒症状および死亡の有無を観察した。
暴露直前、暴露後 7 日および 14 日に体重を測定した。観察期間終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を実施した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

試験結果：

投 与 方 法	吸 入	
	雄	雌
暴露濃度 (mg/m ³)	0、1203	
LC ₅₀ (mg/m ³)	>1203	>1203
死亡開始時間および終了時間	死亡例なし	死亡例なし
症状発現時間 および消失時間	暴露終了直後から発現 暴露後 5 日に消失	暴露終了直後から発現 暴露後 5 日に消失
毒性徴候のみられなかった 最高投与量 (mg/kg)	—	—
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	1203	1203

中毒症状として、立毛および呼吸困難が観察されたが、暴露後 5 日までに回復した。対照群と比較して、検体暴露群雄動物の体重は 7 日後および 14 日後に、雌動物の体重は 7 日後に有意差を伴って増加した。
肉眼的病理検査では投与に関連した変化は観察されなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

(2) 皮膚及び眼に対する刺激性

1) ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 No.T-06)

試験機関 : Ciba-Geigy (スイス国)

[GLP 対応]

報告書作成年: 1990 年 (試験 No.901077)

検体の純度 : %

供試動物 : ニュージーランド白色種ウサギ、約 9~13 週齢、体重 : 2210~2520g、雌 3 匹

観察期間 : 72 時間

投与方法 : 検体 0.5g を刈毛した動物の腹側部皮膚(12~16cm²)に適用し、半閉塞貼付した。

反対側の腹側部皮膚には対照用のガーゼパッチを貼付した。

暴露時間は 4 時間とした。

観察項目 : 暴露終了後、1、24、48 および 72 時間後に適用部位の刺激性変化(紅斑、痂皮、浮腫)の有無を観察し、OECD No.404 の採点方法に従って採点し、EEC 指針 83 /467/1983 により分類した。

結 果 : 観察した刺激性変化の採点は以下のとおりである。

動物 番号	項 目	最高 評点	暴露後時間			
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
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
合計	紅斑・痂皮	12	0	0	0	0
	浮 腫	12	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮 腫	4	0	0	0	0

以上の結果、検体はウサギの皮膚に対して刺激性がないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

2) ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 No.T-07)

試験機関 : Ciba-Geigy (スイス国)

[GLP 対応]

報告書作成年: 1990年 (試験 No.910176)

検体の純度: %

供試動物: ニュージーランド白色種ウサギ、約 9~13 週齢、体重 2580~2840g、雌 3 匹

観察期間: 72 時間

投与方法: 検体 0.1mL を左眼に適用した。右眼は無処置対照とした。

観察項目: 適用後 1、24、48 および 72 時間後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、OECD の採点方法 (Draize 法) に従って採点し、EEC 指針 83/467/1983 により分類した。

結果: 観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

項 目	最高 評点	適 用 後 時 間					
		1 時間	24 時間	48 時間	72 時間		
動物 番号 1	角膜混濁	4	0	0	0	0	
	虹 彩	2	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	1	0	0	0
		浮腫	4	1	0	0	0
動物 番号 2	角膜混濁	4	0	0	0	0	
	虹 彩	2	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	1	0	0	0
		浮腫	4	1	0	0	0
動物 番号 3	角膜混濁	4	0	0	0	0	
	虹 彩	2	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	2	1	0	0
		浮腫	4	1	0	0	0
合計	角膜混濁	12	0	0	0	0	
	虹 彩	6	0	0	0	0	
	結膜	発赤	9	4	1	0	0
		浮腫	12	3	0	0	0
平均	角膜混濁	4	0	0	0	0	
	虹 彩	2	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	1.3	0.3	0	0
		浮腫	4	1.0	0	0	0

角膜および虹彩に刺激性の変化は認められなかった。

結膜の刺激性変化として、適用 1 時間後の全動物に、軽度から中等度の発赤および軽度の浮腫が観察され、この内 1 例では 24 時間後にも軽度の発赤が認められた。全動物において発赤は 48 時間後、浮腫は 24 時間後には消失した。

以上の結果から、検体は EEC の判定基準によると、ウサギの眼粘膜に対して刺激性なしと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

(3) 皮膚感作性

① モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 No.T-08)

試験機関 : Ciba-Geigy(スイス国)

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1990 年 (試験 No.901080)

検体の純度 : %

供試動物 : Pirbright White 系(Tif:DHP)雌雄モルモット、約 10 週齢、体重 364~444g、
投与群雌雄各 10 匹、対照群雌雄各 5 匹

観察期間 : 惹起処置終了 24 時間後および 48 時間後に観察

試験操作 : [Maximization 法]

投与量設定根拠 ;

陽性対照 ; 既知の感作性物質を用いて試験系の感受性検査を年 2 回実施しており、重クロム酸カリウムを用いて試験を実施し感受性を確認した。

感 作 ; <皮内注射>

頸部皮膚を刈毛して検体の 5%ピーナッツ油懸濁液 0.1mL を皮内注射した。

<経皮適用>

皮内注射の 1 週間後に、検体をワセリンに 30%の割合で混合し、頸部に約 0.4g を 48 時間閉塞貼付した。

惹 起(貼付適用) ; 最終感作の 2 週間後、検体をワセリンに 10%の割合で混合し、腹側部に約 0.2g を 24 時間貼付した。

観察項目 ; 惹起暴露終了の 24 および 48 時間後に、適用部位の紅斑および浮腫の有無を肉眼的に観察し、Draize の基準に従って採点し、以下に示す Magnusson と Kligman の方法に従って検体の感作性を分類した。

体重は試験開始時および終了時に測定した。

感作陽性率 (%)	等 級	程 度
0 - 8	I	弱い
9 - 28	II	軽度
29 - 64	III	中等度
65 - 80	IV	強い
81 - 100	V	極めて強い

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

試験結果：各観察時間における皮膚反応が認められた動物数を下表に示す。

群	群		供試動物数	感作反応動物数										陽性率 (%)			
	感作	惹起		24 時間後					計	48 時間後					計	24 時間	48 時間
	皮内注射 / 閉塞貼付	閉塞貼付		皮膚反応評点 ^b						皮膚反応評点 ^b							
				0	1	2	3	4	0	1	2	3	4				
検体	5%検体 / 30%検体	10%検体	雄 10	3	2	0	0	0	3/20	9	1	0	0	0	1/20	15	5
			雌 10	9	1	0	0	0		10	0	0	0	0			
		ヒナツツ油	雄 10	10	0	0	0	0	0/20	10	0	0	0	0	0/20	0	0
			雌 10	10	0	0	0	0		10	0	0	0	0			
陰性対照	ヒナツツ油 / ワセリン	10%検体	雄 5	5	0	0	0	0	0/10	5	0	0	0	0	0/10	0	0
			雌 5	5	0	0	0	0		5	0	0	0	0			
		ヒナツツ油	雄 5	5	0	0	0	0	0/10	5	0	0	0	0	0/10	0	0
			雌 5	5	0	0	0	0		5	0	0	0	0			
a 陽性対照	0.5%KDC / 10%KDC	1%KDC	雄 5	0	5	0	0	0	9/10	1	4	0	0	0	8/10	90	80
			雌 5	1	4	0	0	0		1	4	0	0	0			
	溶媒 (生理食塩液)	1%KDC	雄 5	5	0	0	0	0	0/10	5	0	0	0	0	0/10	0	0
			雌 5	5	0	0	0	0		5	0	0	0	0			

a; 陽性対照群として重クロム酸カリウム (Kaliumdichromat: KDC) を用いて 1990 年 1~2 月に実施した。

b; 0: 変化なし、1: 非常に軽度の紅斑、2: 軽度の紅斑、3: 中等度紅斑、4: 強度紅斑

検体処理群では、惹起処置終了の 24 時間後に 20 匹中 3 匹(陽性率 15%)に弱い紅斑が認められ、48 時間後には 1 匹 (陽性率 5%) に弱い紅斑が認められた。一方、陽性対照では重クロム酸カリウムを用いた試験で、10 例中 9 例に弱い紅斑がみられ、陽性率は 90%であった。体重に異常は認められなかった。

以上の結果から、検体はモルモットの皮膚に対して弱い皮膚感作性を有するものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

② モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 No.T-09)

試験機関 : Ciba-Geigy (スイス国)
[GLP 対応]

報告書作成年: 1996 年 (試験 No.963087)

検体の純度: %

供試動物: Pirbright white 系モルモット (Tif:DHP)、体重: 雄 356~417g、雌 338~399g
対照群雌雄各 5 匹、投与群雌雄各 10 匹

観察期間: 惹起処置後、48 時間観察、1996 年 7 月 29 日試験開始、8 月 22 日観察終了

試験操作: [Maximization 法]

投与量設定根拠:

陽性対照; 既知の感作性物質を用いて試験系の感受性検査を年 2 回実施しており、本試験の約 4 か月前に 2-Mercaptobenzothiazole の試験を実施し感受性を確認した。

感 作; <皮内注射>

頸部の皮膚を刈毛して検体の 0.5% ピーナッツ油懸濁液を 0.1mL 皮内注射した。

<経皮適用>

皮内注射の 7 日後に 10% ラウリル硫酸ナトリウムのワセリン混合物で刺激処置し、翌日 (皮内注射の 8 日後) に 50% ワセリン混合物 0.4g を 48 時間閉塞貼付した。

惹 起; 最終感作の 14 日後に、刈毛した腹側部の片側に検体の 50% ワセリン混合物 0.4g を、反対側にはワセリン 0.35mL を 24 時間閉塞貼付した。

観察項目: 感作の貼付除去後 1 時間、惹起暴露の 24 時間および 48 時間後に適用部位の紅斑および浮腫の有無を肉眼的に観察し、Draize の基準に従って採点し、以下に示す Magnusson と Kligman の方法に従って検体の感作性を分類した。

体重は試験開始時および終了時に測定した。

感作陽性率 (%)	等 級	程 度
0 - 8	I	弱い
9 - 28	II	軽度
29 - 64	III	中等度
65 - 80	IV	強い
81 - 100	V	極めて強い

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

試験結果：各観察時間における皮膚反応が認められた動物数を下表に示す。

群	感 作 皮内注射 / 閉塞貼付	惹 起 閉塞 貼付	供 試 動 物 数	感 作 反 応 動 物 数										陽 性 率 (%)			
				24 時間後					計	48 時間後					24 時 間	48 時 間	
				皮 膚 反 応 評 点 ^b						皮 膚 反 応 評 点 ^b							
				0	1	2	3	4		0	1	2	3	4			
検 体	0.5%検体 / 50%検体	50%検体	雄 10	3	5	2	0	0	9/20	6	4	0	0	0	6/20	45	30
			雌 10	8	2	0	0	0		8	2	0	0	0			
	ヒナツ油 / ワセリン	50%検体	雄 5	5	0	0	0	0	0/10	5	0	0	0	0	0/10	0	0
			雌 5	5	0	0	0	0		5	0	0	0	0			
陽 性 対 照	0.5%MBT ^a / 50%MBT	10%MBT	雄 10	0	3	7	0	0	19/20	0	5	5	0	0	19/20	95	95
			雌 10	1	3	6	0	0		1	3	6	0	0			
	ヒナツ油 / ワセリン	10%MBT	雄 5	5	0	0	0	0	0/10	5	0	0	0	0	0/10	0	0
			雌 5	5	0	0	0	0		5	0	0	0	0			

a ; 2-Mercaptobenzothiazole (1996年4月1日試験開始、4月25日終了)

b ; 0 : 変化なし、1 : 非常に軽度の紅斑、2 : 軽度の紅斑、3 : 中等度紅斑、4 : 強度紅斑

検体処理群では、惹起貼付除去から24時間後の観察で、雄7匹および雌2匹、合計9匹に、48時間後においても雄4匹および雌2匹、合計6匹に軽度の紅斑が認められ、陽性率は45%であった。

陽性対照処理群では、多数の動物に紅斑および浮腫が認められ、陽性率は95%であった。

全ての動物が試験終了時まで生存し、投与による体重への影響はなかった。

以上の結果から、検体はモルモットの皮膚に対して中等度の皮膚感作性があるものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

(4) 急性神経毒性試験

1) ラットを用いた急性神経毒性試験

(資料 No.T-10)

試験機関 : Novartis Crop Protection (スイス国)
[GLP 対応]

報告書作成年 : 1997 年 (No.963032)

検体の純度 : %

供試動物 : Sprague-Dawley ラット (Tif : RAIf) 、投与開始時約 7 週齢、1 群雌雄各 10 匹
開始時の群平均体重 雄 180.7~196.0g、雌 : 141.0~148.2g

観察期間 : 15 日間

投与方法 : 検体を、カルボキシメチルセルロースを 0.5%(w/v)含む 0.1%(w/v)水性ポリソルベート 80 溶液に懸濁し、0、200、600 および 2000 mg/kg の投与用量で単回経口投与した。投与液量は 10 mL/kg とした。

投与量設定根拠 ;

観察・検査項目及び結果 :

死亡率 ; 全動物について生死を 1 日 2 回観察した。

検体投与に関連した死亡例は認められなかった。

600 mg/kg 群では雄および雌各 1 例がそれぞれ投与後 2 日および 18 日に死亡した。雄には剖検において胸腔内に透明の液体が認められたことから、挿管ミスの可能性が考えられた。雌については、死亡前の一般状態および病理組織学的検査で死因を明らかにすることはできなかった。他の群には死亡例がなく、全動物が観察期間終了時まで生存した。

一般状態の観察 ; 全動物を対象として、一般状態および行動の変化、毒性徴候について、試験期間を通して 1 日 1 回観察した。

認められた所見を表 1 に示す。

600 mg/kg および 2000 mg/kg 群の雌では、全例に円背がみられ、また、立毛あるいは活動性低下が認められた。これらの症状は投与後 3 日から 4 日には消失した。200 mg/kg 群の雌 5 例に投与後 1~3 日に円背が観察された。これらの症状は投与に関連した変化と考えられた。

投与後 18 日に死亡した 600 mg/kg 群の雌では、投与後 14 日以降に立毛および円背が観察された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表 1. 一般状態の観察で認められた所見動物数

性別	雄				雌			
	0	200	600	2000	0	200	600	2000
投与量(mg/kg)	0	200	600	2000	0	200	600	2000
検査動物数	10	10	9	10	10	10	10	10
円背	0	0	0	0	0	5*	10**	10**
活動性低下	0	0	0	0	0	0	3	7**
立毛	0	0	0	0	0	0	4	3
皮膚損傷	0	0	1	0	0	0	0	0

統計解析：Fisher の正確確率検定（両側検定）、*：p<0.05、**：p<0.01。（申請者が実施）

体重変化；投与前、投与後 1 日、5 日、8 日、12 日および 15 日に全動物の体重を測定した。

体重および体重増加量に検体投与の影響はみられなかった。

摂餌量；投与前、投与後 1 日、5 日、8 日および 12 日に測定した。

摂餌量に検体投与の影響は認められなかった。

詳細な状態の観察および機能検査；投与開始前、投与後 2 時間（作用ピーク時、投与後 1 日）、投与後 8 日および 15 日に、各群の全動物を対象として、以下の項目について測定した。

・ホームケージ内/取り扱い時/オープンフィールドでの観察：

横臥、姿勢/歩行、歩行異常、パドリング動作、筋緊張、活動性、麻痺、攣縮、振戦、痙攣、ケージからの取り出し易さ、取扱いの容易さ、異常発声、挙尾、常同行動、瞳孔径、クリック反応、流涎、流涙、色素涙、鼻漏、着色鼻漏、立毛、眼瞼閉鎖、眼球突出、糞の硬さ(性状)、排尿、呼吸異常、被毛の状態、削瘦、脱水、腹部膨満

・感覚運動機能の観察：

接近光反応、接触反応、視覚反応、聴覚反応、痛覚反応、前庭感覚

・自律神経機能の観察： 瞳孔反射、体温（直腸温）

・感覚運動協調性機能の観察： 握力、着地開脚幅

・その他、観察された全ての症状

詳細な状態観察で症状が認められた動物数を表 2-1 に示す。

投与後 2 時間に、600 mg/kg および 2000 mg/kg 群の雌に円背、立毛および活動性低下が認められ、2000 mg/kg 群の雌 1 例に軽微な歩行異常が観察された。さらに、2000 mg/kg 群の雌では聴覚（クリック反応）および接触刺激に対する反応性の低下が認められた。雄では 2000mg/kg 群の 1 例に活動性低下がみられた。200 mg/kg 群の雌では軽度な円背が認められた。

投与後 8 日に、600 mg/kg および 2000 mg/kg 群の雌各 1 例に活動性亢進がみられた。この変化は少数例の発現であり、投与後 8 日のみにみられた一時的な変

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

化であることから検体投与に関連したものではないと考えられた。

表 2-1. 詳細な状態観察で認められた所見と動物数

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (mg/kg)		0	200	600	2000	0	200	600	2000
1日 ^{a)}	検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10
	活動性	-2 ^{b)}					1			1
		-1							3	6*
		0	10	10	10	9	10	10	7	3**
		+1								
		+2								
	姿勢/歩行; 円背	-2								
		-1								
		0	10	10	10	10	10	5*	0**	0**
		+1						5*	10**	7**
		+2								3
	歩行異常	-2								
		-1								1
		0	10	10	10	10	10	10	10	9
	クリック反応	-2								
		-1								3
		0	10	10	10	10	10	10	10	7
	接触刺激反応	-1								1
		0	10	10	10	10	10	10	10	9
		+1								
立毛	0	10	10	10	10	10	10	6	7	
	+1							4	3	
	+2									
投与後8日	検査動物数		10	10	9	10	10	10	10	10
	活動性	-2								
		-1								
		0	10	10	9	10	10	10	9	9
		+1							1	1
+2										

a) : 投与後2時間(作用ピーク時)に測定

b) : 症状の評点、「評点0」は正常あるいは症状の発現がないことを示す

統計解析: Fisherの正確確率検定(両側検定)、*: p<0.05, **: p<0.01。(申請者が実施)

体温(直腸温)の測定結果を表2-2に示す。

体温(直腸温)は、600 mg/kg および 2000 mg/kg 群雌雄で投与後2時間に低値が認められた。200 mg/kg 群の雄では、直腸温に有意な低値がみられたが、変化の幅は2%程度と小さいことから毒性学的意義は小さいと考えられた。

表 2-2. 体温(直腸温)の群平均値および測定範囲

性別	投与量 (mg/kg)	雄				雌			
		0	200	600	2000	0	200	600	2000
投与後2時間(1日)	平均値	38.11	37.39↓	36.71↓	35.39↓*	38.30	37.97	36.29↓	35.23↓*
	(%) ^c	100	98	96	93	100	99	95	92
	最小値	37.3	36.8	36.1	34.5	37.5	37.0	35.2	34.0
	最大値	38.5	37.9	37.4	36.4	39.4	39.2	37.6	36.8
投与後8日	平均値	38.83	38.63	38.91	38.98	39.75	39.99	39.50	39.81
	最小値	38.2	37.9	38.5	38.3	39.6	39.8	38.6	38.3
	最大値	39.1	39.1	39.2	39.3	40.3	40.3	40.0	40.4
	平均値	39.16	39.09	39.28	39.21	39.72	39.59	39.43	39.57
投与後15日	最小値	38.1	38.0	39.0	38.7	38.6	39.2	38.5	38.8
	最大値	39.7	39.4	39.7	39.8	40.4	40.0	40.2	40.0

c: 対照群を100とした場合の変動率

統計解析: 多重t検定 ↓: p<0.05、傾向検定*: 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シンジェンタジャパン株式会社にある。

自発運動量；雌雄各群 10 匹を対象として、投与開始前、投与後 2 時間（ピーク作用時）、投与後 8 日および 15 日にオープンフィールドの自動計測装置を用いて下記の自発運動量（3 分単位で連続 10 回）を測定した。

- ・水平方向運動量（総距離、運動時間、運動回数）
- ・垂直方向運動量（運動回数、立ち上がり回数、運動時間）
- ・その他のパラメータ（中央四分円中心の滞在時間）

統計学的有意差がみられた項目を表 3 に示す。

投与後 2 時間に雄の 2000mg/kg 群、雌の 600 および 2000 mg/kg 群で自発運動量（水平方向および垂直方向）が有意に低下した。

投与後 8 日および 15 日の測定ではいずれの項目にも影響はみられなかった。雄の 200mg/kg の自発運動量は、投与後 2 時間の測定で対照群に比べて低値であり、有意差がみられた。しかし、この群では、投与前の検査において自発運動量が対照群より低い値を示し、試験期間を通して低い状態が続いた。このことから、200mg/kg 群雄にみられた変化は検体の投与に関連したものではないと考えられた。

表 3. 自発運動量（30 分間の合計運動量）

性 別		雄				雌				
		投与量(mg/kg)				投与量(mg/kg)				
		0	200	600	2000	0	200	600	2000	
水平方向運動	総距離	投与前	100	62	99	77	100	127	121	103
		1 日 a	100	49↓	67	25↓*	100	95	28↓	22↓*
		8 日	100	114	159	119	100	100	119	78
		15 日	100	78	95	85	100	136	119	112
	運動回数	投与前	100	74	103	83	100	126	114	110
		1 日	100	59↓	74	30↓*	100	100	40↓	28↓*
		8 日	100	121	144	134	100	112	86	101
		15 日	100	95	95	98	100	128	105	113
	運動時間	投与前	100	68	101	83	100	123	116	100
		1 日	100	55↓	73	28↓*	100	94	31↓	21↓*
		8 日	100	123	163	128	100	119	84	108
		15 日	100	81	98	94	100	128	110	107
垂直方向運動	運動回数	投与前	100	55	105	74	100	144	114	96
		1 日	100	40↓	45↓	7↓*	100	76	18↓	4↓*
		8 日	100	107	145	129	100	120	76	108
		15 日	100	97	106	104	100	158	112	136
	立ち上がり回数	投与前	100	63	100	79	100	135	117	100
		1 日	100	42↓	46↓	10↓*	100	83	22↓	8↓*
		8 日	100	105	140	133	100	119	83	111
		15 日	100	89	97	100	100	141	107	131
	運動時間	投与前	100	47	106	68	100	155	111	89
		1 日	100	37↓	48	6↓*	100	79	16↓	4↓*
		8 日	100	109	145	128	100	125	85	109
		15 日	100	100	106	103	100	145	101	120
その他	中央四分円中心滞在時間	投与前	100	66	78	47	100	145	142	71
		1 日	100	40	62	9↓*	100	102	33↓*	9↓*
		8 日	100	118	234	164	100	119	81	91
		15 日	100	62	88	82	100	94	81	66

a：投与後 2 時間に測定

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を。

統計解析：多重 t 検定 ↓：p<0.05、傾向検定*：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シンジェンタジャパン株式会社にある。

肉眼的病理検査；死亡動物および灌流固定した神経病理学的検査動物について肉眼的病理検査を実施した。

神経病理学的検査用動物の肉眼的病理検査では、雌雄とも投与に関連した所見は認められなかった。

投与後 2 日に死亡した 600 mg/kg 群の雄 1 例では、胸腔内に透明の液体が認められた。投与後 18 日に死亡した雌 1 例には肉眼的所見は認められなかった。

神経系組織の病理組織学的検査；灌流固定した対照群および 2000 mg/kg 群の雌雄各 5 匹について以下の組織標本を作製し鏡検した。

眼、視神経、脊髄の背側神経根（腰部）、脊髄の腹側神経根（腰部）、背根神経節（脊髄神経節、腰部）およびガッセル神経節の縦断面、脳（前脳、上部脳幹、中脳、小脳、橋、延髄）および脊髄（頸部、胸部、腰部）の横断面、腓腹筋、近位坐骨神経、脛骨神経、足底神経は縦断面および横断面

高用量群（2000 mg/kg）の雌雄の眼、視神経、中枢および末梢神経組織に、検体投与の影響は認められなかった。

なお、高用量群（2000 mg/kg）において、神経系組織に検体投与に関連した病理組織学的所見が認められなかったことから、低用量および中用量群の神経系組織については病理組織学的検査を実施しなかった。

以上の結果から、検体をラットに 200、600 および 2000 mg/kg の用量で単回経口投与した影響として、雄の全投与群および雌の 600 mg/kg 以上の投与群で用量に依存した体温の低値が認められた。また、雌では 600 mg/kg 以上の投与で、円背、立毛および活動性低下が認められた。投与後 2 時間（作用ピーク時）にのみ、600 mg/kg および 2000 mg/kg 群の雌、2000 mg/kg 群の雄で自発運動量の低下が認められた。200mg/kg 群の雌では円背が観察された^{申請者注}。

中枢および末梢神経系の病理組織学的検査では、雌雄ともに最高用量である 2000 mg/kg 群においても検体投与の影響はみられなかった。

200 mg/kg 群の雄で体温（直腸温）の低値がみられたが、変化の程度が 2% と小さく、全ての投与群で完全に回復したことから、毒性学的意義は小さいと考えられた^{申請者注}。

したがって、本試験条件下では神経毒性はなく、神経毒性に関する無毒性量は雌雄ともに 2000 mg/kg であると判断される。

[申請者注]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

2) ラットを用いた急性神経毒性試験（確認試験）（資料 No.T-11）

試験機関：Novartis Crop Protection（スイス国）

[GLP 対応]

報告書作成年：1998 年（No.983001）

ラットを用いた急性神経毒性試験（資料 No.T-10）において、低用量 200mg/kg 群に雄で体温の低値が一時的に観察され、雌で円背が観察されたことから、低用量における所見の確認および無影響量を求めるためにこの試験を実施した。

検体の純度： %

供試動物：Sprague-Dawley ラット(Tif:RAIf)、投与開始時 7 週齢、1 群雌雄各 10 匹、

体重：雄 157.1~206.5g、雌 140.3~178.8g

観察期間：10 日間

投与方法：検体を、カルボキシメチルセルロースを 0.5%(w/v)含む 0.1%(w/v)水性ポリソルベート液に懸濁し、0、20、60 および 200mg/kg の投与用量で単回強制経口投与した。投与液量は 10mL/kg とした。

用量設定根拠；

観察・検査項目及び結果：

死亡率；全動物について生死を 1 日 2 回観察した。

死亡例は認められなかった。

一般状態の観察；全動物を対象として、一般状態および行動の変化、毒性徴候について、試験期間を通して 1 日 1 回観察した。

観察期間中、一般状態あるいは行動の異常は認められなかった。

体重変化；投与前、投与日、投与後 4 日および 8 日に全動物の体重を測定した。

体重および体重増加量は各群とも同様に検体投与の影響はみられなかった。

摂餌量；投与前、投与日および投与後 4 日に測定した。

摂餌量は各群とも同様に、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シンジェンタジャパン株式会社にある。

詳細な状態の観察および体温測定；投与前、投与後 2 時間（最も影響が現れることが予測された時間）および投与後 8 日に、全動物について以下の項目について測定した。

・ホームケージ内/取り扱い時/オープンフィールドでの観察：

横臥、姿勢/歩行、歩行異常、パドリング動作、筋緊張、活動性、麻痺、攣縮、振戦、痙攣、ケージからの取り出し易さ、取扱いの容易さ、異常発声、挙尾、常同行動、瞳孔径、クリック反応、流涎、流涙、色素涙、鼻漏、着色鼻漏、立毛、眼瞼閉鎖、眼球突出、糞の硬さ(性状)、排尿、呼吸異常、被毛の状態、削瘦、脱水、腹部膨満

・感覚運動機能の観察：

接近光反応、接触反応、視覚反応、聴覚反応、痛覚反応、前庭感覚

・自律神経機能の観察： 瞳孔反射、体温（直腸温）

・その他、観察された全ての症状

全ての投与群雌雄において、投与後 2 回実施した詳細な状態の観察において、検体投与の影響はみられなかった。

投与量 200、600 および 2000 mg/kg で実施したラットの急性神経毒性試験（資料 No.T-10）においては、200 mg/kg 群の雌に円背が観察されたが、本試験ではこの所見は観察されなかった。

体温；直腸温を測定した結果を下表に示す。

投与後 8 日に、200 mg/kg 群雄の平均直腸温が対照群と比べて低値であったが、変化の程度が小さいこと、投与後 2 時間（最も影響が現れることが予測された時間）には体温への影響がなかったこと、また、この群の投与前値の範囲にあることから、投与後 8 日にみられた変化は偶発的で検体投与に関連した変化とは考えられなかった。

表. 直腸温の群平均値および測定値範囲（℃）

性別	雄				雌			
	0	20	60	200	0	20	60	200
投与前	38.97	38.96	38.82	38.92	38.30	38.20	38.43	38.29
最小値	38.3	38.3	38.4	38.1	38.0	37.5	38.1	37.5
最大値	39.4	39.3	39.5	39.4	38.5	38.5	38.9	38.6
投与後 2 時間	37.80	37.95	37.54	37.48	38.46	38.41	38.37	38.02
最小値	37.4	37.4	37.0	36.9	37.8	37.5	37.6	37.6
最大値	38.0	38.5	38.0	38.6	39.2	39.2	39.2	39.0
投与 8 日後	39.28	39.13	39.13	39.05*	39.41	39.31	39.37	39.25
最小値	38.9	38.8	38.8	38.6	39.1	38.7	39.0	38.9
最大値	39.6	39.5	39.5	39.2	39.6	39.5	39.6	39.5

統計解析：多重 t 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シンジェンタジャパン株式会社にある。

以上の結果から、検体をラットに 20、60 および 200 mg/kg の用量で単回経口投与したが、死亡例はなく、体重および摂餌量にも影響はなかった。また、一般状態、詳細な状態の観察および体温への影響もみられなかった。

[申請者注]

これらのことから、シプロジニルをラットに投与した急性神経毒性試験では、600 mg/kg 以上の投与で雌雄に体温の低値、雌で円背、立毛および活動性低下が観察され、600 mg/kg 以上の投与の雌および 2000 mg/kg 群の雄で自発運動量の低下が認められたので、無毒性量は 200 mg/kg であり、また最高用量の 2000mg/kg でも神経毒性はなく、中枢および末梢神経系の病理組織学的検査でも影響がなかったので、神経毒性に関する無毒性量は雌雄ともに 2000 mg/kg 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シンジェンタジャパン株式会社にある。

(5) 急性遅発性神経毒性

シプロジニルの急性遅発性神経毒性

(資料 No.T-12)

試験成績提出の除外

急性毒性試験等の結果から、また遅発性神経毒性を有する既知の化学物質との化学構造上の相関等からみて、遅発性神経毒性を有するおそれがないと認められることから試験を省略した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

(6) 90日間反復経口投与毒性試験

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.T-13)

試験機関: Ciba-Geigy (スイス国)

[GLP 対応]

報告書作成年: 1991年 (891321)

検体純度: %

供試動物: Sprague-Dawley ラット (Tif:RAIf)、6週齢、1群雌雄各10匹

対照群および最高投与群 (12000 ppm 群) については、4週間の回復試験群 (1群雌雄各10匹) を設けた。

投与開始時体重 雄 102.5~127.5g、雌 98.9~121.3g

投与期間: 3か月間 (1990年4月3日~1990年7月4、5日)

回復期間 4週間 (1990年7月3、4日~1990年8月1日)

投与方法: 検体を0、50、300、2000 および 12000 ppm の濃度で飼料に混和し、90日間にわたって摂食させた。さらに、対照群と最高投与群の回復試験群には基礎飼料を4週間投与した。

投与量設定根拠:

観察・検査項目および結果：

一般状態および死亡率；全動物について一般状態および生死を毎日観察した。

試験期間中死亡例は認められず、検体投与に起因する一般状態は認められなかった。

体重変化；全動物の体重を毎週1回測定した。

12000 ppm 群雌雄では、投与期間を通して有意な体重増加抑制がみられた。平均体重は、対照群と比較して投与1週目に雄で17%、雌で14%の低値であり、統計学的に有意であった。また、13週目の平均体重は、対照群と比較して雄で14%、雌で17%の低値であった。4週間の回復期間終了時の平均体重は、対照群と比較して雄で12%、雌で11%の低値であったが、対照群との差は少なくなっており回復の傾向がみられた。

他の投与群雌雄には検体投与に関連した体重変化への影響はなかった。

摂餌量；全動物の摂餌量を毎週1回測定し、体重当りの摂餌量(g/kg/日)を算出した。

12000 ppm 群の雌雄では、投与1週目の摂餌量は対照群と比較して雄で41%、雌で31%の低値であった。その後、雄の摂餌量は徐々に回復し、投与終了時には対照群と同程度であった。しかし、雌の摂餌量は投与終了時まで軽度な低値を示した。

回復期間中、12000 ppm 群雌雄では最初の2週間は対照群に比べて高値であった。

体重当りの摂餌量は、12000 ppm 群雌雄の投与1週目に低値であったが、その後は、対照群と同程度であった。回復期間の体重当りの摂餌量は、雌雄とも対照群より高値を示した。

他の投与群雌雄には検体投与に関連した摂餌量への影響はなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量(検体含有量の分析をもとに補正した値)は、下表のとおりであった。

投与量 (ppm)		50	300	2000	12000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	3.14	19.0	134	810
	雌	3.24	19.3	137	803

有効数字3桁で示した

飲水量 ; 全動物の飲水量を毎週 1 回測定した。

12000 ppm 群の雄では、投与開始から 10 週間は飲水量が対照群に比べて 10% ~42% の低値であった。それ以後は、回復期間を含めて対照群と同程度であった。同群の雌では、投与期間および回復期間を通して飲水量は対照群に対して 5% ~30% の低値を示した。

他の投与群雌雄では飲水量に検体投与の影響はなかった。

血液学的検査 ; 投与終了時および回復期間終了時に全生存動物を対象として、キャピラリーチューブを用いて眼窩静脈叢より血液を採取し、以下の項目を測定した。白血球数測定用には EDTA を、凝固検査用には 3.8% クエン酸を抗凝固剤として用いた。

赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球ヘモグロビン量 (MCH)、白血球数、血小板数、プロトロンビン時間および白血球分画

表 1 に対照群と比べ有意差のみられた項目を示す。

12000 ppm 群の雄では、ヘモグロビン量およびヘマトクリット値が軽度な低値、並びに血小板数が軽度な高値であった。同群の雌雄では白血球数が高値を示し、これに関連して雄では桿状好中球比、雌ではリンパ球比が高値であった。また、雄では白血球分画について、好酸球比およびリンパ球比が低値であり、雌では桿状好中球比が低値であった。

300 ppm 以上の投与群雄でプロトロンビン時間の延長が用量に依存して認められた。同様の変化が 12000 ppm 群の雌でも認められた。

14 週 (投与終了) 時に認められた変化は、回復期間終了時には対照群と 12000 ppm 群で同程度の値を示し、回復が認められたことにより、これらの変化は可逆性の変化と考えられた。

回復期間終了時の 12000ppm 群雄でヘマトクリット値(0.421~0.458L)に有意差がみられたが、対照群(0.409~0.451L)と同程度の値であった。

[申請者注]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表 1. 血液学的検査

検査 時期	性 別 投与量 (ppm)	雄				雌			
		50	300	2000	12000	50	300	2000	12000
14 週 時	ヘモグロビン量				↓ 97				
	ヘマトクリット値				↓ 97				
	白血球数				↑ 119				↑↑ 157
	桿状好中球比				↑↑ 154				↓↓ 59
	好酸球比				↓↓ 38				
	リンパ球比				↓ 93				↑↑ 108
	血小板数				↑↑ 111	↑↑ 114		↑ 111	
	プロトロンビン時間		↑ 114	↑↑ 118	↑↑ 210		↓ 96	↓↓ 93	↑↑ 120
回復期間 終了時	ヘマトクリット値				↑ 103				

統計解析：Lepage の検定、↑↓；p<0.05， ↑↑↓↓；p<0.01.

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの

血液生化学的検査；血液学的検査で使用した血液から得られた血漿(抗凝固剤してヘパリンを使用)を用いて以下の項目について測定した。

糖、尿素、クレアチニン、総ビリルビン、総蛋白、アルブミン、グロブリン、A/G 比、コレステロール、トリグリセリド、リン脂質、ナトリウム、カリウム、カルシウム、塩素、無機リン、アスパラギン酸アミノトランスアミナーゼ (AST)、アラニンアミノトランスアミナーゼ (ALT)、アルカリホスファターゼ (ALP)、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ (γ -GT)

表 3 に対照群と比べ、統計学的に有意差のみられた項目を示す。

雄の 2000 ppm 以上の投与群並びに雌の全投与群において、コレステロールおよびリン脂質の高値が用量に依存して認められた。

12000 ppm 群雌雄で γ -GT 活性の軽度な高値、300 ppm 以上の投与群雄で ALT 活性の高値がみられた。2000 ppm 以上の投与群雄ではアルカリホスファターゼ活性の軽度な高値、さらに、アルブミンおよびグロブリンの高値に伴い総蛋

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

白の軽度な高値がみられた。12000 ppm 群雌ではアルカリホスファターゼ活性の高値、12000 ppm 群の雄で糖の低値および無機リンの高値がみられた。回復期間終了時の検査では、12000 ppm 群雌のコレステロールおよびリン脂質が有意な高値を示したが、対照群との差は14週時よりも小さくなっており回復がみられた。これら以外、14週時に認められた変化は回復がみられており、可逆性を示した。また、12000 ppm 群雄のアルカリホスファターゼ活性(85.6~139.3u/L)については、対照群との比較で有意差はみられたものの背景データの範囲内(77.9~149.6u/L)にあった。

その他にみられた尿素、総ビリルビン、トリグリセリド、AST、クレアチニン、カルシウムおよび塩素の変化は、用量に依存しない変化あるいは対照群および背景データの範囲内(表4)にあり、投与に関連した変化ではないと考えられた。

表 3. 血液生化学的検査

検査 時期	性 別 投与量 (ppm)	雄				雌			
		50	300	2000	12000	50	300	2000	12000
14 週 時	糖				↓↓ 89				
	尿素			↓ 90					↓ 90
	総ビリルビン				↑ 102				
	総蛋白			↑↑ 104	↑↑ 107				
	アルブミン				↑↑ 106				
	グロブリン			↑↑ 106	↑↑ 107				
	コレステロール			↑↑ 147	↑↑ 205	↑ 118	↑ 120	↑↑ 137	↑↑ 185
	リン脂質			↑↑ 136	↑↑ 190	↑↑ 118	↑↑ 123	↑↑ 136	↑↑ 171
	トリグリセリド				↓↓ 63		↑↑ 154	↑↑ 153	
	カルシウム			↑↑ 103	↑↑ 104	↑↑ 105			↑↑ 103
	無機リン				↑↑ 112				
	AST	↑ 108	↑ 111						↓ 87
	ALT		↑ 141	↑ 118	↑↑ 127				
	ALP			↑ 111	↑↑ 124				↑↑ 161
	γ-GT [#]	(0.0)	(0.0)	(0.0)	↑↑ (2.53)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	↑↑ (1.802)
	クレアチニン						↑↑ 116	↑ 112	
	塩素							↓↓ 98	
回復 期間 終了 時	総ビリルビン				↓ 85				
	カルシウム				↓ 97				
	ALP				↑ 124				
	コレステロール								↑↑ 122
	リン脂質								↑ 116
	ALT								↓ 64

統計解析: Lepage の検定、 ↑↓; p<0.05、↑↑↓↓; p<0.01.

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの

#: γ-GT は対照群の測定値が「0.0U/L」であったため実測値で示した

表 4. 血液生化学的検査の測定値ならびに背景データ

検査時期	項目	雄					
		0 ppm	50 ppm	300 ppm	2000 ppm	12000 ppm	背景データ d
14週時	尿素 (umol/L)	5.624a 0.844b (4.12~7.14)c			5.076↓ 0.709 (4.16~6.27)		5.915e (4.570~7.720)
	総ビリルビン (mmol/L)	2.477 0.390 (1.960~3.430)				2.537↑ 0.30 (1.960~3.310)	2.300 (1.770~3.100)
	トリグリセリド (mmol/L)	0.861 0.227 (0.480~1.330)				0.545↓↓ 0.173 (0.350~0.910)	
	カルシウム (mmol/L)	2.509 0.056 (2.360~2.600)			2.584↑↑ 0.61 (2.440~2.650)	2.613↑↑ 0.065 (2.510~2.760)	2.680 (2.540~2.850)
	AST (U/L)	51.00 6.406 (41.80~64.80)	55.19↑ 5.716 (49.10~70.30)	56.55↑ 4.550 (48.50~66.10)			62.50 (49.40~92.20)
回復期間終了時	総ビリルビン (umol/L)	2.488 (2.100~3.100)				2.111 (1.880~2.650)	2.30 (1.770~3.100)
	カルシウム (mmol/L)	2.764 (2.680~2.860)				2.677 (2.580~2.780)	2.680 (2.540~2.850)
検査時期	項目	雌					
		0 ppm	50 ppm	300 ppm	2000 ppm	12000 ppm	背景データ
14週時	尿素 (mmol/L)	7.397 0.938 (5.730~9.485)				6.666↓ 0.991 (5.440~8.910)	6.860 (5.050~8.610)
	トリグリセリド (mmol/L)	0.788 0.217 (0.440~1.300)		1.213↑↑ 0.279 (0.680~1.540)	1.207↑↑ 0.376 (0.850~2.100)		
	カルシウム (U/L)	2.654 0.056 (2.550~2.730)	2.777↑↑ 0.071 (2.670~2.900)			2.735↑↑ 0.053 (2.670~2.820)	2.650 (2.520~2.770)
	AST (mmol/L)	53.94 8.282 (41.80~70.30)				46.84↓ 4.80 (38.20~55.80)	61.70 (46.70~93.30)
	クレアチニン (umol/L)	53.43 5.634 (43.40~63.30)		62.24↑↑ 7.922 (50.20~75.00)	59.91↑ 4.507 (54.70~67.00)		76.90 (62.00~92.00)
	塩素 (mmol/L)	102.2 1.014 (100.4~103.9)			100.6↑↑ 1.758 (97.90~104.1)		102.1 (98.40~106.8)
回復期間終了時	ALT (U/L)	27.80 8.403 (16.70~42.85)				17.70↓ 5.378 (6.350~25.40)	28.60 (19.80~44.40)

統計解析 : Lepage の検定、 ↑↓ ; p<0.05、 ↑↑ ; p<0.01.

a : 平均値、 b : 標準偏差、 c : 測定値 (最小値~最大値)、

d : 1988年~1989年、224匹、e : 背景データの中央値

尿検査 ; 血液学的検査と同時期に採取した一夜尿について以下の項目を検査した。

色調、尿量、比重、pH、蛋白、グルコース、ケトン体、潜血、ウロビリノーゲン、ビリルビン

表 5 に対照群と比べ、統計学的に有意差のみられた項目を示す。

尿比重、尿 pH および尿量に変化がみられたが、いずれも対照群あるいは背景データの範囲内 (表 6) にあり、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シンジェンタジャパン株式会社にある。

表 5. 尿検査

検査 時期	性 別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	50	300	2000	12000	50	300	2000
14 週 時	尿比重						↓99		↓↓99
	pH	↑↑104					↑104		↑↑105
回復 期間 終了時	尿 量								↓67
	pH								↑↑104

統計解析：Lepage の検定、↑↓；p<0.05，↑↑↓↓；p<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの

表 6. 測定値と背景データ

検査 時期	項 目	雄			雌			
		0 ppm	50 ppm	背景データ c	0 ppm	300 ppm	1200ppm	背景データ c
14 週 時	尿比重				1.045 ^a (1.036~ 1.052) ^b	1.039 (1.026 ~ 1.052)	1.038 (1.027~ 1.057)	1.036 d (1.024~ 1.054)
	pH	6.25 (5.5~6.5)	6.5 (6.5)	6.5 (6.0~7.0)	6.375 (6.0~6.5)	6.650 (6.5~7.0)	6.700 (6.5~7.0)	6.5 (6.0~7.0)
回復 期間 終了時	尿量 (mL)				4.190 (2.80~6.10)		2.790 (1.60~4.20)	4.80 (1.90~7.70)
	pH				6.25 (6.0~6.5)		6.50 (6.5)	6.50 (6.0~7.0)

a：平均値、b：測定値（最小値～最大値）、

c：1988年～1989年、224匹、d：背景データの中央値

眼科検査；試験開始前、投与終了時並びに回復期間終了時に、対照群および 12000 ppm 群の動物を対象として実施した。

検体投与に関連した変化は認められなかった。

臓器重量；投与終了時および回復期間終了時の全生存動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、相対重量(体重比および脳重比)を算出した。

脳、心臓、肝臓、腎臓、副腎、胸腺、精巣、卵巣、脾臓、甲状腺

表 7 に対照群と比べ統計学的に有意差のみられた項目を示す。

12000ppm 群雌雄で最終体重が低値であった。12000 ppm 群雄および 2000 ppm 以上の投与群雌で肝臓の相対重量、12000 ppm 群雄で腎臓の相対重量、2000 ppm 以上の投与群雄で甲状腺の絶対重量および相対重量、12000 ppm 群雌で甲状腺の相対重量が対照群に比べて高値が認められた。

回復期間終了時では、12000 ppm 群雌で最終体重が低値であり、12000 ppm 群の雄では肝臓の相対重量並びに甲状腺の絶対重量と相対重量が高値であった。

14 週時に認められた雌の肝臓および甲状腺の相対重量については回復した。

[申請者注]：

表 7. 臓器重量

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		50	300	2000	12000	50	300	2000	12000
14 週 時	体 重					↓ 90				↓↓ 82
	心臓	絶対重量								↓ 87
	脳	体重比	↓ 90							↑ 118
	肝臓	体重比				↑↑137			↑↑113	↑↑127
		脳重比				↑ 126			↑ 114	
	腎臓	絶対重量								↓ 87
		体重比				↑ 114				
		脳重比								↓ 90
	副腎	絶対重量								↓↓ 72
		脳重比								↓↓ 74
	甲状腺	絶対重量			↑ 124	(123) ^a				
		体重比			↑ 122	↑ 138				↑↑142
		脳重比			↑ 125	(125) ^a				
	卵巣	絶対重量								↓ 82
回 復 期 間 終 了 時	体 重									↓↓ 90
	心臓	体重比				↑ 113				
	肝臓	体重比				↑ 109				
	腎臓	絶対重量								↓ 89
	甲状腺	絶対重量				↑ 141				
		体重比				↑↑163				
		脳重比				↑ 148				
	精巣	体重比				↑↑117				
脳	体重比								↑ 107	

統計解析：Lepage の検定、↑↓；p<0.05, ↑↑↓↓；p<0.01.

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの

a：()の数値は増加傾向を示す。

肉眼的病理検査；投与終了時及び回復期間終了時の全動物を対象として実施した。

検体投与に起因する肉眼的病理所見は認められなかった。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製し、検鏡した。

気管、肺、心臓、大動脈、唾液腺、脾臓、肝臓、食道、胃、小腸、大腸、腎臓、膀胱、下垂体、甲状腺(上皮小体を含む)、副腎、胸腺、骨髓(胸骨)、脾臓、腸間膜リンパ節、腋窩リンパ節、膝窩リンパ節、皮膚、乳腺、脳、末梢神経、精巣、卵巣、膣、子宮、肉眼的病変部

高頻度で観察された所見を表 8 に、主な病理組織所見を表 9 に示す。

肝臓では、肝細胞肥大が 300 ppm 以上の投与群雄および 2000 ppm 以上の投与

群雌で、肝細胞単細胞壊死が 2000 ppm 以上の投与群雌雄で、肝細胞細胞質内好酸性封入体様物（細胞質内小器官の変性像）が 12000 ppm 群雌で発生頻度が増加した。

これら肝臓の変化は、回復期間終了後では殆ど回復し、可逆性の変化であった。腎臓では、慢性炎症（腎皮質に局限したリンパ組織球の浸潤、上皮の萎縮および間質の線維化）が 2000 ppm 以上の投与群雌雄で高頻度にみられた。この変化は、回復期間終了後の 12000 ppm 群雌雄でも高頻度にみられ、非可逆性の変化であった。腎臓の石灰化が 12000 ppm 群雌で増加した。この所見には性差がみられ、雌では対照群を含め殆どの動物に観察された。

下垂体の細胞肥大（細胞の形態学的な特徴は TSH 分泌細胞に類似）および甲状腺濾胞上皮の細胞肥大の発生頻度増加が、雄では 300 ppm 以上の投与群に、雌では 12000 ppm 群にみられた〔申請者注 1〕。

さらに、副腎皮質脂肪滴増加の発生頻度の増加が 12000 ppm 群雌にみられた。回復期間終了後では、これら下垂体、甲状腺および副腎の変化は回復あるいは回復傾向がみられた。

その他には検体投与との関連を示唆する所見はなかった。

表 8 発現頻度が高い所見および頻度

性 別		雄					雌					
		0	50	300	2000	12000	0	50	300	2000	12000	
投 与 量 (ppm)												
検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
肝臓	肝細胞肥大	I	1	1	4	9 ^{bd}	10 ^{bd}	0	0	0	6 ^{ac}	8 ^{bd}
		II	0	—	—	—	2	0	—	—	—	0
	肝細胞単細胞壊死	I	0	1	2	10 ^{bd}	8 ^{bd}	1	0	0	4	7 ^{ad}
		II	1	—	—	—	1	0	—	—	—	0
	細胞質内好酸性封入体様物（細胞質内小器官の変性像）	I	0	0	0	3	9 ^{bd}	1	0	0	3	1
		II	0	—	—	—	2	0	—	—	—	0
下垂体	細胞肥大	I	0	0	4 ^c	10 ^{bd}	8 ^{bd}	0	0	0	2	4 ^c
		II	0	—	—	—	3	0	—	—	—	0
甲状腺	濾胞上皮細胞肥大	I	0	1	4 ^c	10 ^{bd}	9 ^{bd}	0	0	0	1	6 ^{ac}
		II	1	—	—	—	0	0	—	—	—	0
腎臓	慢性炎症	I	0	0	3	5 ^{ac}	8 ^{bd}	2	2	0	5	8 ^{ad}
		II	2	—	—	—	8 ^{ac}	0	—	—	—	6 ^{ac}
	腎石灰化	I	0	0	1	0	5 ^{ac}	10	9	9	10	10
		II	0	—	—	—	1	7	—	—	—	7
副腎	皮質脂肪滴増加	I	1	1	0	1	6 ^c	0	0	0	0	0
		II	0	—	—	—	0	0	—	—	—	0

I ; 14 週時屠殺動物 II ; 回復期間終了後屠殺動物
 統計解析：Fisher の正確確率検定（両側検定）、a ; p<0.05, b ; p<0.01. (申請者が実施)
 Fisher の正確確率検定（片側検定）、c ; p<0.05, d ; p<0.01. (申請者が実施)

[申請者注 1] :

表 9. 主な病理組織学的所見(1)

検査動物	性別 投与量 (ppm)	雄					雌				
		0	50	300	2000	12000	0	50	300	2000	12000
	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
14 週 屠 殺	脾臓：ヘモジデリン沈着	1	0	1	1	0	0	1	5 ^a	3	4
	髄外造血亢進	3	0	0	0	0	0	0	2	0	0
	炎症性細胞浸潤（血管）	8	4	3	2 ^a	5	1	0	2	0	1
	肺：出血	0	0	2	0	2	0	0	0	0	0
	泡沫細胞の出現（肺胞）	7	0 ^b	3	1 ^a	5	3	4	6	2	4
	うっ血（急性）	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	浮腫（間質）	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	炎症性細胞浸潤（間質）	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	石灰化（血管）	2	0	3	2	0	1	1	2	1	1
	心臓：心筋の線維化を伴う炎症	5	4	4	6	5	0	0	2	0	0
	肝臓：炎症性細胞浸潤	2	0	0	1	0	0	0	0	1	0
	髄外造血亢進	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	新しい壊死	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
	胆管線維症（肝内胆管）	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0
	肝細胞単細胞壊死	0	1	2	10 ^{bd}	8 ^{bd}	1	0	0	4	7 ^{ad}
	肝細胞細胞質空胞化	1	3	3	5	2	2	2	4	3	2
	肝細胞細胞質内好酸性封入体様物（細胞質内小器官の変性像）	0	0	0	3	9 ^{bd}	1	0	0	3	1
	肝細胞肥大	1	1	4	9 ^{bd}	10 ^{bd}	0	0	0	6 ^{ac}	8 ^{bd}
	炎症性細胞浸潤（血管）	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	腎臓：慢性炎症	0	0	3	5 ^{ac}	8 ^{bd}	2	2	0	5	8 ^{ad}
	腎石灰化	0	0	1	0	5 ^{ac}	10	9	9	10	10
	漿液性嚢胞	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	近位曲尿細管の細胞質空胞化	0	0	1	1	2	0	0	0	0	0
	尿細管に円柱	1	0	1	1	2	0	0	1	2	0
	尿細管好塩基性増生	1	0	0	0	2	0	0	0	0	0
	腎盂結石	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	下垂体：ラトケ嚢遺残	0	2	2	0	0	0	1	0	1	0
	細胞肥大	0	0	4 ^c	10 ^{bd}	8 ^{bd}	0	0	0	2	4 ^c
副腎：皮質脂肪滴増加	1	1	0	1	6 ^c	0	0	0	0	0	
甲状腺：濾胞上皮細胞肥大	0	1	4 ^c	10 ^{bd}	9 ^{bd}	0	0	0	1	6 ^{ac}	
リンパ球浸潤	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
子宮：拡張	-	-	-	-	-	1	1	0	2	1	

統計解析：Fisherの正確確率検定（両側検定）、a；p<0.05， b；p<0.01。（申請者が実施）
Fisherの正確確率検定（片側検定）、c；p<0.05， d；p<0.01。（申請者が実施）

表 9. 主な病理組織学的所見(2)

検査動物	性別	雄					雌				
		投与量(ppm)					投与量(ppm)				
		0	50	300	2000	12000	0	50	300	2000	12000
	検査動物数	10	-	-	-	10	10	-	-	-	10
回復期間終了後屠殺	脾臓：ヘモジデリン沈着	2	-	-	-	0	4	-	-	-	2
	炎症性細胞浸潤（血管）	4	-	-	-	0 ^c	1	-	-	-	1
	肺：出血	1	-	-	-	0	0	-	-	-	0
	泡沫細胞の出現（肺胞）	3	-	-	-	6	8	-	-	-	6
	石灰化（血管）	1	-	-	-	3	2	-	-	-	0
	肝臓：肝細胞単細胞壊死	1	-	-	-	1	0	-	-	-	0
	肝細胞細胞質空胞化	3	-	-	-	4	4	-	-	-	2
	肝細胞細胞質内好酸性封入体様物（細胞質内小器官の変性像）	0	-	-	-	2	0	-	-	-	0
	肝細胞肥大	0	-	-	-	2	0	-	-	-	0
	腎臓：慢性炎症	2	-	-	-	8 ^{ac}	0	-	-	-	6 ^{ac}
	石灰化	0	-	-	-	1	7	-	-	-	7
	尿細管に円柱	3	-	-	-	4	2	-	-	-	0
	尿細管好塩基性増生	2	-	-	-	1	1	-	-	-	1
	下垂体：ラトケ嚢遺残	2	-	-	-	0	1	-	-	-	2
	細胞肥大	0	-	-	-	3	0	-	-	-	0
	副腎：皮質脂肪滴増加	0	-	-	-	0	0	-	-	-	0
	甲状腺：濾胞上皮細胞肥大	1	-	-	-	0	0	-	-	-	0

統計解析：Fisherの正確確率検定（両側検定）、a；p<0.05、（申請者が実施）

Fisherの正確確率検定（片側検定）、c；p<0.05、（申請者が実施）

以上の結果から、本剤のラットに対する飼料混入投与による90日間反復経口投与毒性試験の影響として、12000 ppm群雌雄で体重増加抑制、摂餌量および飲水量の減少が認められた。血液学的検査では、ヘモグロビンおよびヘマトクリット値の減少（12000ppm群雄）、血小板数の増加（12000ppm群雄）、白血球数増加（12000 ppm群雌雄）並びにプロトロンビン時間の延長（300 ppm群以上の雄、12000 ppm群雌）がみられ、血液生化学的検査では2000 ppm以上の雄および雌の全投与群でコレステロールおよびリン脂質に用量相関性を伴う増加^[申請者注2]、300 ppm以上の雄でALTの増加、2000 ppm以上の雄および12000ppm群雌でALPの増加がみられ、肝臓への影響が示唆された。臓器重量では、肝臓相対重量の増加（12000ppm群雄および2000ppm以上の雌）、甲状腺の絶対および相対重量の増加（2000ppm以上の雄）、腎臓相対重量増加（12000ppm群雄）がみられた。

病理組織学的所見として、肝臓の肝細胞肥大（300 ppm以上の雄、2000 ppm以上の雌）、肝細胞単細胞壊死（2000 ppm以上の雌雄）および細胞質内好酸性封入体様物（細胞質内小器官の変性像）（12000 ppm群雄）、腎臓の慢性炎症（2000 ppm以上の雌雄）、下垂体の細胞肥大（300 ppm以上の雄、12000 ppm群雌）、甲状腺濾胞上皮の細胞肥大（300 ppm以上の雄、12000 ppm群雌）^[申請者注3]並びに副腎皮質脂肪滴増加（12000 ppm群雄）が高頻度でみられた。

回復期間終了時の影響として、12000 ppm群の雄で甲状腺重量の増加、雌で腎臓の慢性炎

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

症がみられた。投与終了時にみられたその他の変化は回復期間中に完全にあるいは部分的に回復した。

これらのことから、無毒性量は、雄では 50 ppm (3.14mg/kg/日) であると判断された。しかし、雌の無毒性量については求められなかった。

[申請者注 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シンジェンタジャパン株式会社にある。

[申請者注 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シンジェンタジャパン株式会社にある。

2) マウスを用いた飼料混入投与による3か月間反復経口投与用量設定試験

(資料 No.T-21-b)

試験機関 : Ciba-Geigy(スイス国)

報告書作成年 : 1991年 (No.891320)

検体純度 : %

供試動物 : Tif:MAGf マウス、投与開始時雄約4週齢、雌5~6週齢、1群雌雄各10匹

投与開始時体重 雄 ; 23.5~28.4g、雌 ; 21.1~25.6g

投与期間 : 3か月間 (1990年4月25日投与開始~1990年7月26~27日投与終了)

投与方法 : 検体を0、500、2000および6000 ppmの濃度で飼料に混入し、3か月間にわたって摂食させた。

投与量設定根拠 ;

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

観察・検査項目及び結果：

一般状態および死亡率；全動物について一般状態および生死を毎日観察した。

試験期間中死亡例は認められず、検体投与に起因する一般状態は認められなかった。

体重変化；全動物の体重を毎週1回測定した。

表1に体重変化を示す。

体重変化に検体投与に関連した影響は認められなかった。

[申請者註]：

表1. 体重変化

性別	雄				雌			
	0	500	2000	6000	0	500	2000	6000
投与量 (ppm)								
1週	100	98	103	100	100	97	100	100
2週	100	101	104	102	100	↓96	99	100
3週	100	101	104	102	100	96	98	97
4週	100	99	101	99	100	97	99	98
5週	100	98	102	100	100	96	97	95
6週	100	94	102	98	100	↓96	99	↓97
7週	100	96	101	97	100	97	98	95
8週	100	93	99	95	100	98	99	97
9週	100	97	103	98	100	97	100	98
10週	100	97	102	96	100	97	99	99
11週	100	99	105	98	100	96	96	95
12週	100	97	103	95	100	98	98	97
13週	100	94	101	93	100	97	99	97

統計解析：Lepageの検定、↓：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

摂餌量；全動物の摂餌量を毎週1回測定し、体重当りの摂餌量(g/kg/日)を算出した。

表2に摂餌量の変化を示す。

摂餌量に検体投与に関連した影響は認められず、体重当たりの摂餌量についても投与による影響は認められなかった。

[申請者註]：

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表 2. 摂餌量

性別	雄				雌			
	0	500	2000	6000	0	500	2000	6000
1週	100	92	95	101	100	87	89	107
2週	100	101	106	105	100	99	99	100
3週	100	97	102	101	100	98	99	99
4週	100	97	104	99	100	95	97	97
5週	100	↓90	95	90	100	89	↓85	↓85
6週	100	96	94	96	100	93	91	95
7週	100	102	105	100	100	102	96	↓89
8週	100	110	110	109	100	98	91	95
9週	100	111	↑112	↑134	100	104	97	100
10週	100	105	108	107	100	102	96	98
11週	100	102	104	101	100	98	94	↓90
12週	100	97	103	106	100	99	98	↓94
13週	100	102	102	106	100	107	99	94

統計解析：Lepageの検定、↓：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

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量(検体含有量の分析をもとに、補正した値)は、以下のとおりであった。

投与量 (ppm)		500	2000	6000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	73.3	257	849
	雌	103	349	1120

有効数字3桁で示した

血液学的検査；投与終了時に全生存動物を対象として、キャピラリーチューブを用いて眼窩静脈叢より血液を採取し、以下の項目を測定した。

赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、平均赤血球容積 (MCV)、白血球数、血小板数および白血球分画

対照群と比較し、統計学的有意差のみられた項目を表3に示す血液学的検査に検体投与に関連した影響は認められなかった。

[申請者註]：

表 3. 血液学的検査

検査 時期	性 別 投与群 (ppm)	雄			雌		
		500	2000	6000	500	2000	6000
14 週	白血球数			↓ 51			
	桿状好中球比	↓ 17					
	リンパ球比	↑ 104					
	単球比						↓ 71
	異型リンパ球比				↑ (0.003) ^a		

統計解析：Lepage の検定、↑↓：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

a： () 内の数値は対照群値が 0.000 であるため実測値を記載した

臓器重量；試験終了時の全生存動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、相対重量（体重比および脳重比）を算出した。

脳、心臓、肝臓、腎臓、副腎、胸腺、脾臓、甲状腺、精巣および卵巣

対照群と比較し、統計学的有意差のみられた項目を表 4 に示す。

肝臓重量は、6000 ppm 群雄で絶対重量および相対重量（体重比と脳重比）が高値であり、投与の影響と考えられた。

脾臓重量は、6000 ppm 群雄で絶対重量が高値、2000 および 6000ppm 群の雌で絶対重量および体重比が高値であったが、血液学的検査および病理組織学的検査において関連する所見は認められなかったことから、毒性学的に意義のある変化とは考えられなかった。

[申請者註]：

表 4. 臓器重量

検査 時期	性 別 投与群(ppm)	雄			雌			
		500	2000	6000	500	2000	6000	
14 週	最終体重	95	102	93	95	98	92	
	肝臓	絶対重量			↑ 112			
		体重比			↑↑ 122			
		脳重比			↑ 113			
	脾臓	絶対重量			↑ 117	↑ 124	↑↑ 124	
		体重比				↑ 125	↑↑ 134	
	胸腺	体重比					↑ 114	
	甲状腺	体重比		↓ 72				

統計解析：Lepage の検定、↑↓：p<0.05, ↑↑：p<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

最終体重は参考値として記載した

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

肉眼的病理検査；投与終了時の全動物を対象として実施した。

検体投与に起因する肉眼的病理所見は認められなかった。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製し、検鏡した。

脾臓、胸骨（骨髄）、大腿骨および関節、心臓、肝臓、腎臓、副腎、甲状腺(上皮小体を含む)、肉眼的病変部

認められた病理組織学的所見を表 5 に示す。

投与の影響として、2000 および 6000 ppm 群の雄に肝臓の肝細胞単細胞壊死がそれぞれ 10 例中 3 例に、同群の雌に肝細胞グリコーゲンの消失が、2000 ppm 群では 10 例中 7 例、6000 ppm 群では 10 例全例に認められた。

表 5. 認められた病理組織学的所見

性 別		雄				雌			
		0	500	2000	6000	0	500	2000	6000
投 与 群(ppm)		0	500	2000	6000	0	500	2000	6000
検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10
脾臓	出血	0	1	1	2	3	2	4	2
	髄外造血	10	10	10	9	10	10	10	10
	白脾髄：壊死	1	0	0	0	0	0	0	0
肝臓	炎症性細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	1	0
	リンパ組織球浸潤	0	0	0	0	1	1	1	2
	脂肪化	0	0	0	0	2	2	0	0
	グリコーゲン沈着	6	3	7	7	9	9	3*	0**
	肝細胞単細胞壊死	0	0	3	3	0	0	0	0
	小葉：壊死 (recent)	0	1	0	0	0	0	0	0
	髄外造血	0	0	0	0	2	0	0	0
腎臓	リンパ組織球浸潤	0	0	1	0	0	1	0	0
	嚢胞	0	0	0	0	1	0	0	0
	皮質：リンパ組織球浸潤	0	0	0	0	0	0	2	0
	皮質：慢性炎症	0	0	0	1	0	0	0	0
	尿細管好塩基性増生	1	0	0	2	0	0	0	0
	腎盂拡張	0	0	1	1	0	0	0	0
腎盂：リンパ組織球浸潤	1	0	0	1	1	0	0	0	
副腎	セロイド沈着	3	2	5	2	1	3	3	2
甲状腺	濾胞拡張	0	0	0	1	0	1	0	0

統計解析：Fisher の正確確率検定（両側検定）、*； $p < 0.05$ 、**； $p < 0.01$ 。（申請者が実施）

以上の結果から、検体のマウスに対する 3 か月間飼料混入投与による用量設定試験における影響として、6000 ppm 群雄に肝臓重量（絶対および相対重量）の高値がみられ、病理組織学的所見として、2000 および 6000 ppm 群の雄に肝細胞単細胞壊死が、同群の雌に肝細胞グリコーゲンの消失が認められた。

これらのことより、本試験における無毒性量は、雌雄とも 500 ppm（雄 73.3 mg/kg/日、雌 103 mg/kg/日）であると判断される。