

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社ある。

農 薬 抄 録

ジフルフェニカン

(除草剤)

(作成年月日)

平成 26 年 5 月 26 日改訂

(作成年月日) バイエルクロップサイエンス株式会社

(作成責任者・所属)

--

目 次

	頁
I. 開発の経緯	1
II. 物理的・化学的性状	3
III. 生物活性	15
IV. 適用及び使用上の注意	16
V. 残留性及び水質汚濁性	24
VI. 有用動植物等に及ぼす影響	30
VII. 使用時安全上の注意、解毒法等	42
VIII. 毒性	毒-1
1. 原体を用いた試験	毒-6
(1) 急性毒性	毒-6
(2) 刺激性	毒-15
(3) 感作性	毒-18
(4) 急性神経毒性	毒-23
(5) 急性遅発性神経毒性	毒-25
(6) 90日間反復経口毒性	毒-26
(7) 21日間反復経皮投与毒性	毒-59
(8) 90日間反復吸入毒性	毒-60
(9) 反復経口投与神経毒性	毒-61
(10) 28日間反復投与遅発性神経毒性	毒-63
(11) 1年間反復経口投与毒性および発がん性	毒-64
(12) 繁殖毒性および催奇形性	毒-102
(13) 変異原性	毒-117
(14) 生体の機能に及ぼす影響	毒-136
2. 代謝物の毒性	毒-140
3. 製剤の急性毒性	毒-148
4. 参考	毒-157
IX. 動植物及び土壌等における代謝分解	代-1
1. 動物体内運命試験	代-13
2. 植物体内運命試験	代-46
3. 土壌中運命試験	代-83
4. 水中運命試験	代-90
5. 土壌吸着性試験	代-105
6. 生物濃縮性試験	代-107
代謝のまとめ	代-110
[付] ジフルフェニカンの開発年表	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

I. 開発の経緯

ジフルフェニカン¹⁾は、1976年ローヌ・プーラン²⁾の英国子会社ローヌ・プーラン リミテッド アグリカルチャーの研究所で合成されたフェノキシニコチンアニリド系除草剤である。1985年に BRITISH CROP PROTECTION CONFERENCE で公表された。

ジフルフェニカンは、カロチノイドの生合成においてフィトエンを不飽和化する酵素であるフィトエンデサチウラーゼを阻害する。その結果、植物はカロチノイドを合成できなくなり葉緑素の分解を伴って白化症状を呈して枯死に至る。この作用点が植物特有であることから、ジフルフェニカンの哺乳動物への毒性は低いと考えられる。

除草剤としての開発は広葉雑草(一部イネ科も含めて)を中心にしてヨーロッパで1982年までに評価された。最初の商品化は1985年アイルランドであった。その後、世界各国で麦類を中心に登録された(表1)。

日本では1984年に導入され、麦類を中心に開発が進められた。日本での雑草発生は、ヤエムグラ、イヌノフグリ及びハコベが中心のヨーロッパとは異なり、除草対象雑草の種類が多ことから混合剤を中心に開発され、1997年にガレース乳剤(ジフルフェニカン・トリフルラリン乳剤)及びザックラー水和剤(ジフルフェニカン・DBN水和剤:現在は失効)が最初に登録された。その後、ガレースG(ジフルフェニカン・トリフルラリン粉粒剤)、ガリル水和剤(ジフルフェニカン・IPC水和剤)及びガルシアフロアブル(インダノファン・ジフルフェニカン水和剤)等が登録された。

1) 2000年1月1日にアグレボ(AgrEvo)社と合併しアベンティスクロップサイエンス S.A.、その後2002年6月4日付けでバイエル(Bayer)社との合併によりバイエルクロップサイエンス AG

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表1 ジフルフェニカンの諸外国での登録状況

国名	主な登録作物	国名	主な登録作物
アルゼンチン	ひまわり、べにばな	オランダ	大麦、小麦
オーストラリア	大麦、小麦、ライ麦、えんどう、レンズマメ	ニュージーランド	大麦、小麦、ライ麦
オーストリア	大麦、小麦、ライ麦	ルクセンブルク	大麦、小麦、ライ麦
ベラルーシ	大麦、小麦、ライ麦	モンテネグロ	大麦、小麦
ベルギー	大麦、小麦、ライ麦	パキスタン	大麦、小麦、ライ麦
ボスニア ヘルツェゴビナ	大麦、小麦	ポーランド	大麦、小麦、ライ麦
ブルガリア	大麦、小麦	ポルトガル	大麦、小麦、果樹、ぶどう
クロアチア	大麦、小麦	ルーマニア	小麦
チェコ	大麦、小麦、ライ麦、えんどう	サウジアラビア	小麦
デンマーク	大麦、小麦、ライ麦	セルビア	大麦、小麦
フランス	大麦、小麦、ライ麦	スロバキア	大麦、小麦、ライ麦
ドイツ	大麦、小麦、ライ麦	南アフリカ	小麦
イラン	小麦	スペイン	大麦、小麦、とうもろこし、果樹、ぶどう
イラク	大麦、小麦、メロン	スウェーデン	大麦、小麦、ライ麦
アイルランド	大麦、小麦、ライ麦	スイス	大麦、小麦、ライ麦
イスラエル	小麦、たまねぎ、果樹、ぶどう	タイ	水稲
イタリア	大麦、小麦、ライ麦	UK	大麦、小麦、ライ麦

(2009年3月31日現在)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

II. 物理的・化学的性状

1. 有効成分の名称および化学構造

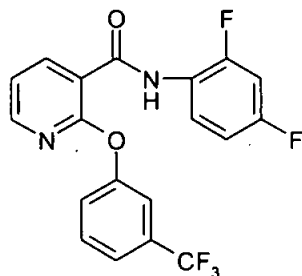
1) 一般名 ジフルフェニカン (diflufenican) (ISO)

2) 別名 試験名: M&B38544
コード番号: RPA107382

3) 化学名 (IUPAC)
2',4'-ジフルオロ-2-(α, α, α -トリフルオロ-*m*-トリロキシ)ニコチンアニリド
2',4'-difluoro-2-(α, α, α -trifluoro-*m*-tolxy)nicotinamide

(CAS)
N-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-3-ピリジンカルボキサミド
N-(2,4-difluorophenyl)-2-[3-(trifluoromethyl)phenoxy]-3-pyridinecarboxamide

4) 構造式



5) 分子式 $C_{19}H_{11}F_5N_2O_2$

6) 分子量 394.3

7) CAS No. 83164-33-4

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

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	類白色 (25°C)	JIS Z 8723 (表面色の視感比較方法) / /
形状	固体 (粉末) (25°C)	目視/ /
臭気	弱い刺激臭 (25°C)	官能法/ /
密度	1.539g/cm ³ (20°C)	OECD 109 (ピクノメータ法) / / (GLP)
融点	159.5°C	OECD 102 (示差走査熱量計法) / / (GLP)
沸点	304.6°Cで沸騰せずに分解	OECD 103 (示差走査熱量計法) / / (GLP)
蒸気圧	3.52×10 ⁻⁵ Pa (50°C) 8.19×10 ⁻⁶ Pa (35°C) 4.25×10 ⁻⁶ Pa (25°C)	OECD 104 (気体飽和法) / / (GLP)
解離定数(pKa)	測定不能	-
溶解度 有機溶媒	水	< 0.05mg/L (20°C, pH 5.8) / / (GLP)
	アセトン	72.2 g/L (20°C)
	酢酸エチル	65.3 g/L (20°C)
	メタノール	4.70 g/L (20°C)
	アセトニトリル	17.6 g/L (20°C)
	ジクロロメタン	114.0 g/L (20°C)
	n-ヘプタン	0.75 g/L (20°C)
	トルエン	35.7 g/L (20°C)
n-オクタノール	1.9 g/L (20°C)	
オクタノール/水分配係数 (log Pow)	log Pow = 4.9 (室温)	Hansch-Leo法 / /
生物濃縮性	濃縮係数 1276-1596 (BCFk)	魚類濃縮性試験/ / (GLP)
土壌吸着係数	測定不能	OECD 106 / /
加水分解性	pH 5、pH 7、pH 9 : 安定 (22°C)	BBA guideline (No.55 Part I)、 US-EPA guideline (N.161-1) / /
水中光分解性	緩衝液 (pH 7)	T _{1/2} (25°C) : 133日 (300~400nm (37.8W/m ²)) / / (GLP)
	自然水	T _{1/2} (25.7°C) : 8.5日 (300~400nm (36.7W/m ²)) 1.8年(北緯35° 春季太陽光換算) / /
	自然水 (運命試験)	T _{1/2} (25°C) : 80日 (300~400nm (37.8W/m ²)) 388日(北緯35° 春季太陽光換算) / / (GLP)
安定性	対熱	304.6°Cで分解 / / (GLP)
スペクトル	UV、IR、MS、NMR (図1~6)	OECD 101 (UV) / / (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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

UV、IR、MS、NMR (¹H、¹³C、¹⁹F)スペクトル

UV スペクトル：図 1

波長範囲；190～900 nm

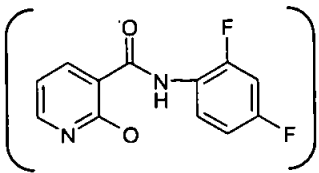
光路長；10 mm

溶 媒	極大吸収波長 (nm)	濃度 (mol/L)	吸光度	モル吸光係数 (L/mol/cm)
酸 性 メタノール：1N HCl (90:10)	202.0	5.08×10^{-5}	1.9095	37572
	282.0		0.5732	11278
中 性 メタノール：水 (90:10)	202.5	5.08×10^{-5}	1.8101	35616
	282.5		0.5669	11155
塩 基 性 メタノール：1N NaOH (90:10)	197.5	5.08×10^{-5}	0.3536	6958
	210.0		0.4024	7918
	218.5		0.9291	18281
	274.5		0.5375	10576

IR スペクトル：図 2 (KBr 法)

波長(cm ⁻¹)	帰 属
3371	NH ₂ 伸縮振動
1672	C=O 伸縮振動
1615	C=C 伸縮振動
1329、1180 及び 1129	芳香環-CF ₃ 伸縮振動

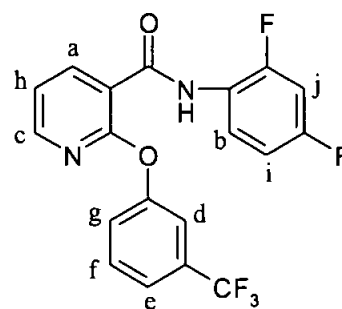
MS スペクトラム：図 3 (APCI +/-)

スペクトル	m/z	帰属
APCI+	395	[M+H] ⁺
APCI-	393	[M-H] ⁻
	373	[M-H-HF] ⁻
	249	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

¹H-NMR スペクトル：図 4

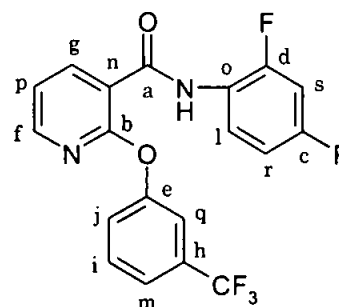
σ ¹⁾	強度 ²⁾	多重度 ³⁾	帰属
10.00	1	s	NH
8.71	1	dd、7.6 及び 1.8Hz	a
8.52	1	m	b
8.27	1	dd、4.9 及び 1.8Hz	c
7.70-7.50	3	m	d-f
7.46	1	m	g
7.26	1	dd、7.6 及び 4.9Hz	h
7.00-6.80	2	m	i-j



- 1) σ : TMS 内標準シグナル(0ppm)に対する化学シフト(ppm, Hz/MHz)
- 2) 強度は、相当するシグナルの積分により算出した。
- 3) s : 一重線、dd : ダブルダブレット、m : 多重線、結合定数 J は±0.3Hz の精度

¹³C-NMR スペクトル：図 5

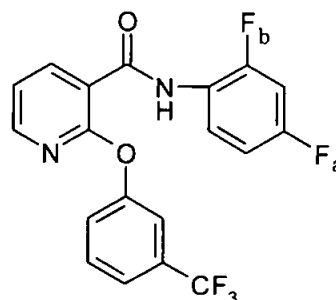
σ ¹⁾	多重度 ²⁾	帰属
160.9	s	a
158.6	s	b
158.1	dd、246.6 及び 11.3Hz	c
152.1	dd、246.6 及び 11.3Hz	d
151.6	s	e
150.5	s	f
142.7	s	g
132.3	q、33.5Hz	h
130.3	s	i
125.3	s	j
122.9	q、272.0Hz	k
122.5	m	l 及び m
122.0	s	n 及び o
120.3	s	p
119.1	q、3.9Hz	q
111.2	dd、21.7 及び 3.5Hz	r
103.5	dd、27.1 及び 23.6Hz	s



- 1) σ : TMS 内標準シグナル(0ppm)に対する化学シフト (ppm, Hz/MHz)
- 2) s : 一重線、dd : ダブルダブレット、q : 四重線、m : 多重線
結合定数 J(¹³C-¹⁹F)は±0.5Hz の精度

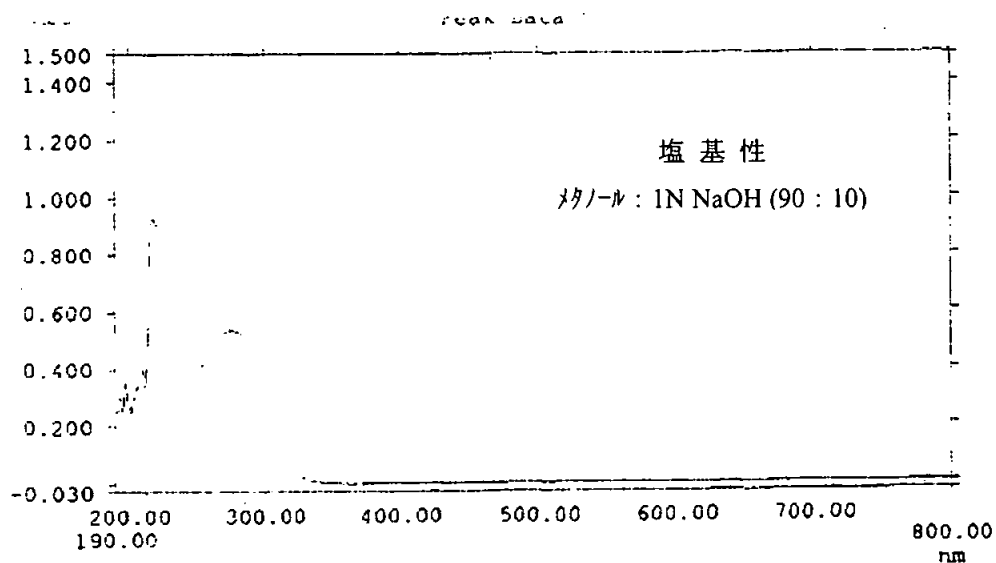
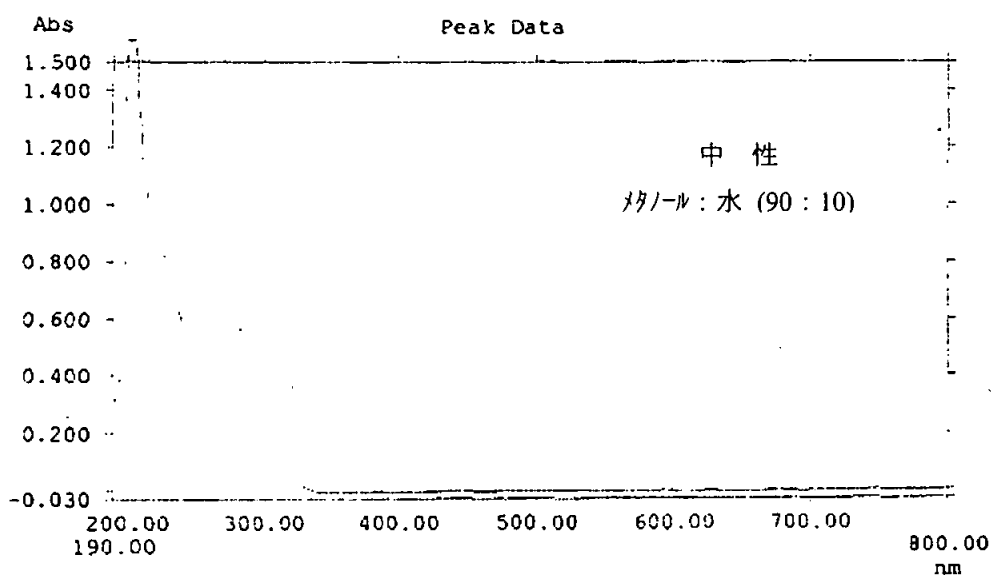
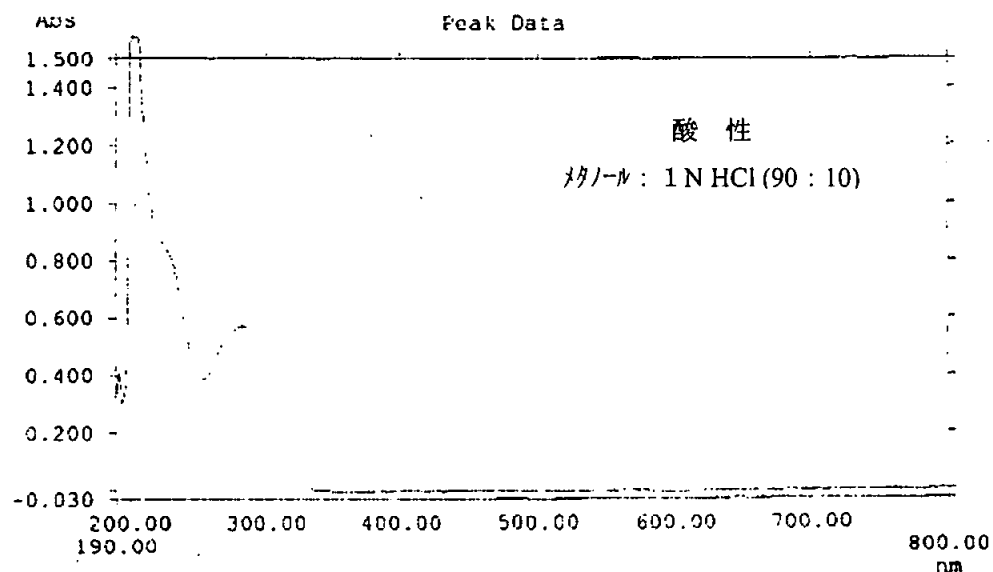
¹⁹F-NMR スペクトル：図 6

σ	帰属
-63.13	CF ₃
-115.10	a 又は b
-126.55	b 又は 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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

図1 UV 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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

図2 IR スペクトル

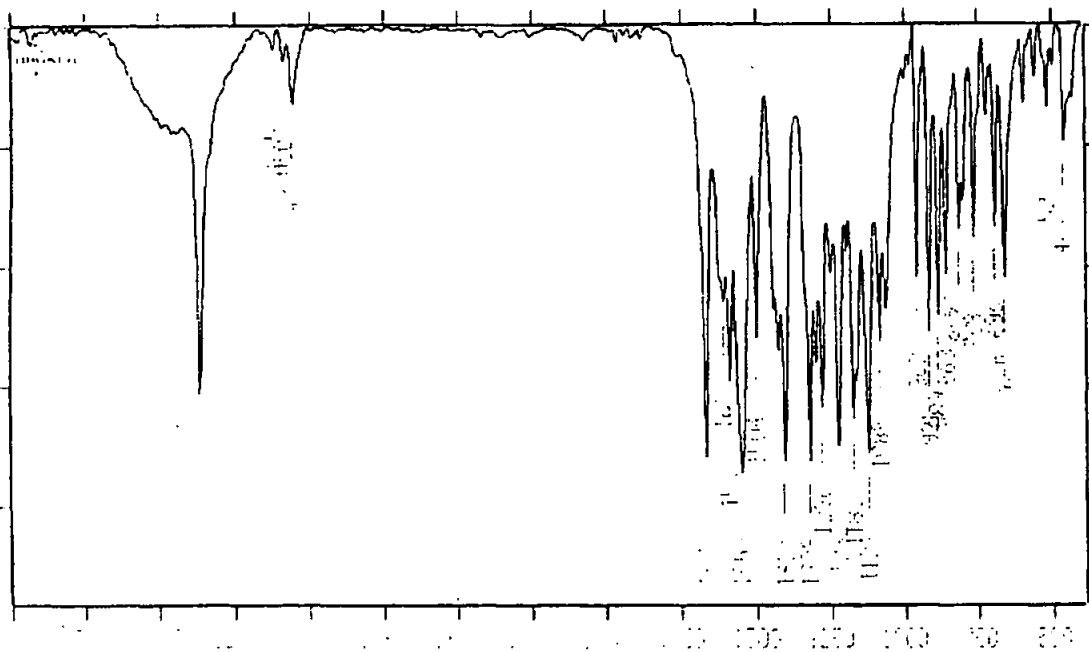
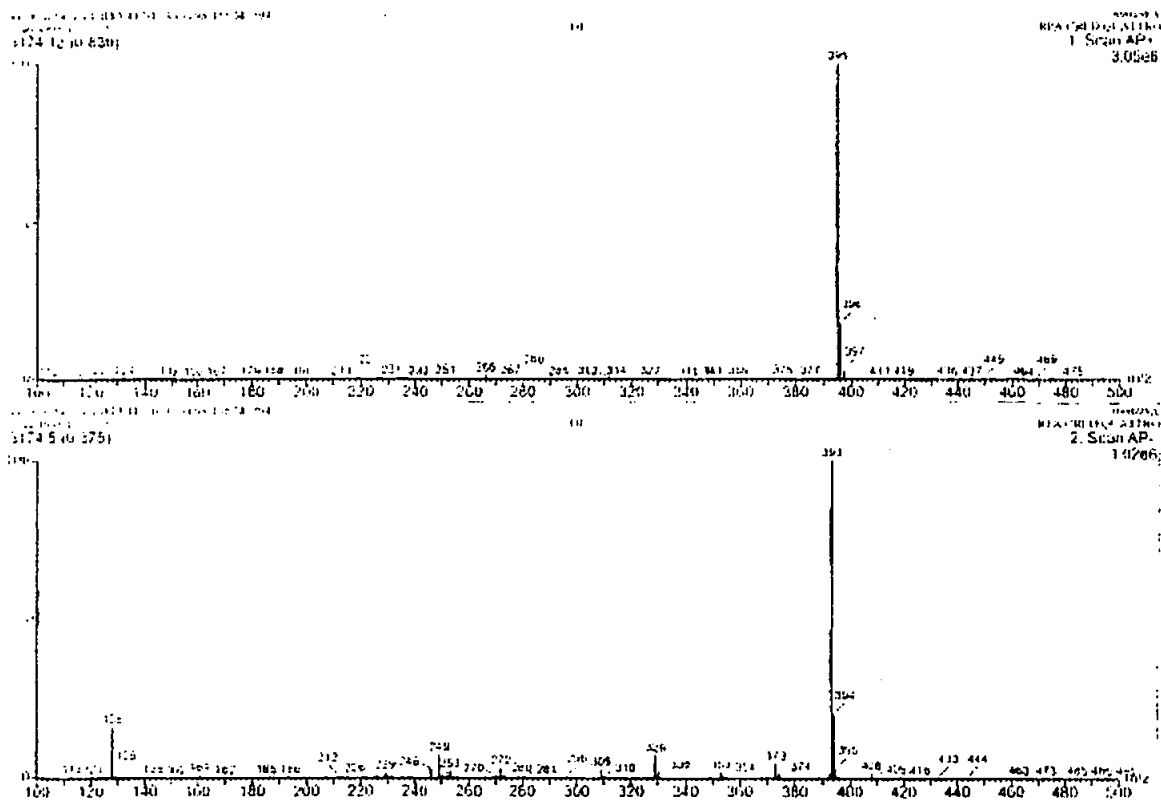
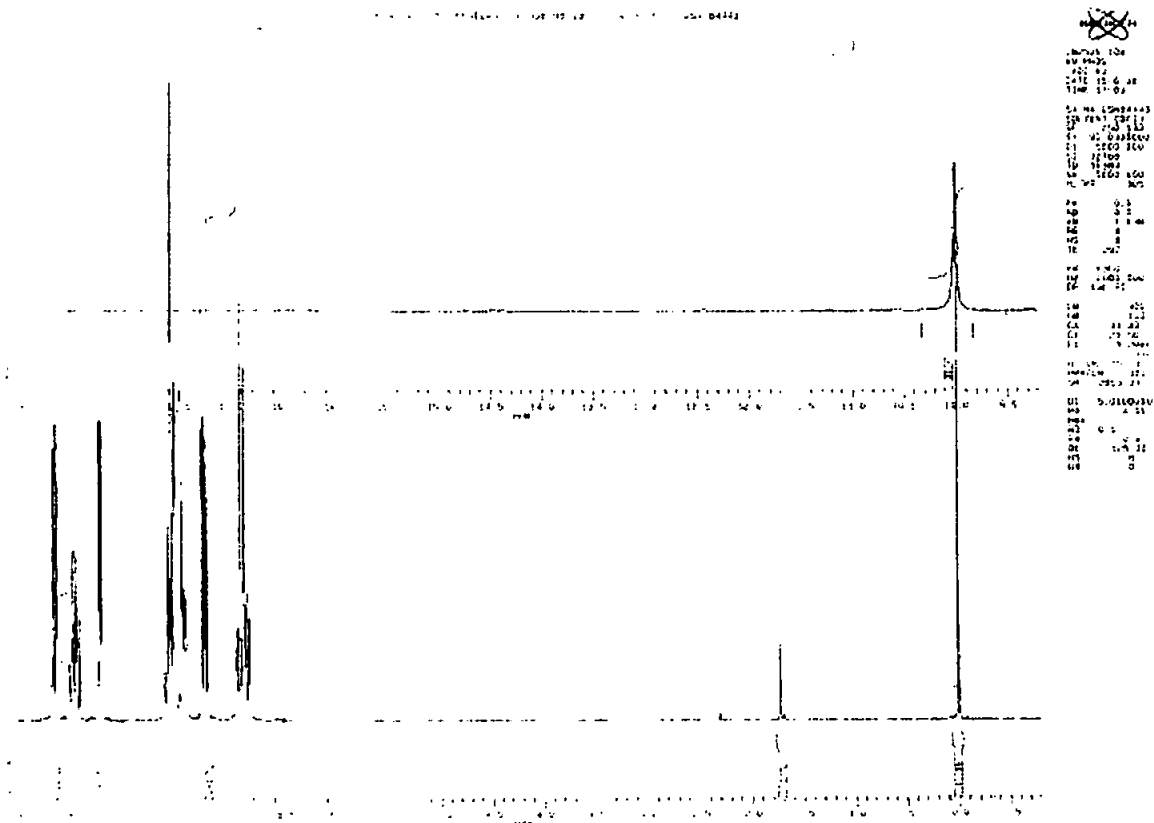


図3 MS スペクトル



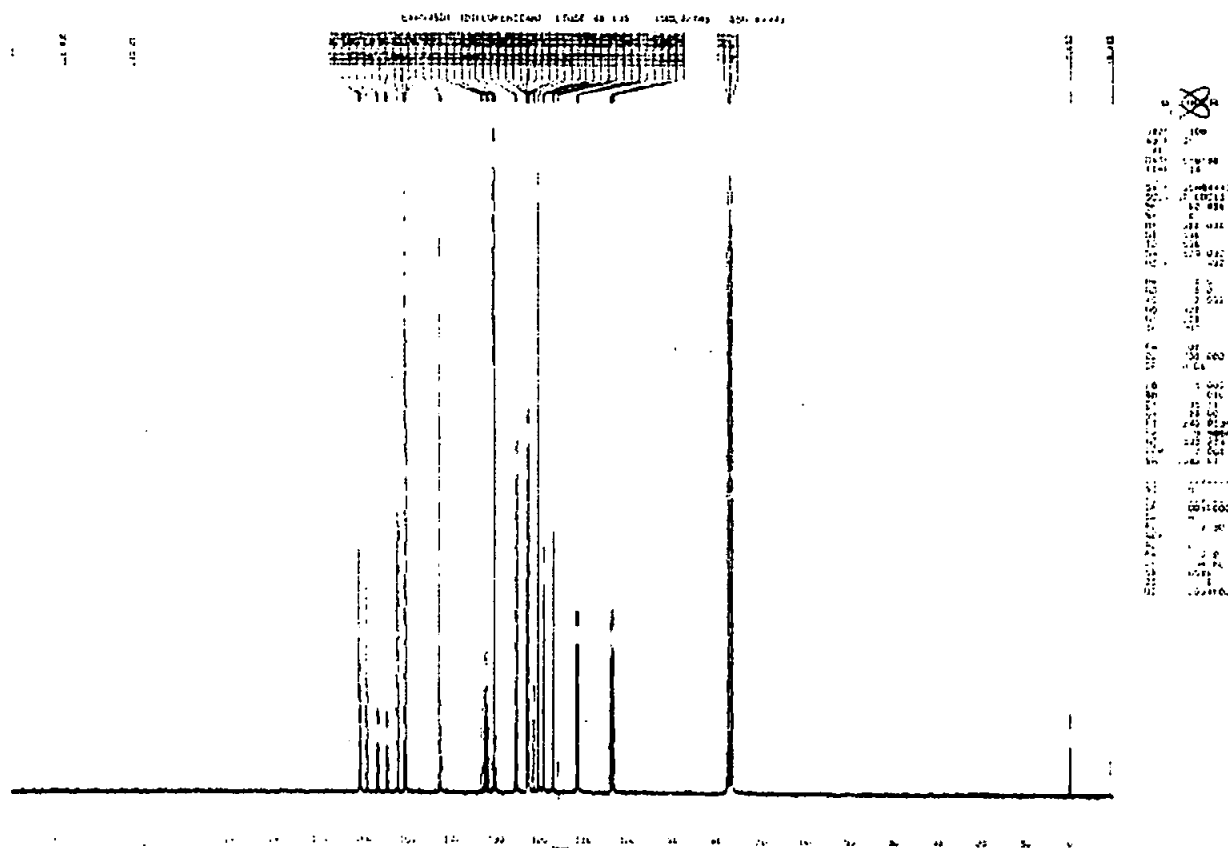
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

図4 $^1\text{H-NMR}$ 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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

図5 ^{13}C -NMR スペクトル



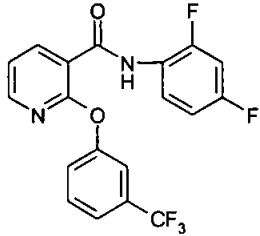
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

図 6 ^{19}F -NMR 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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

3. 原体の成分組成

	名 称	構 造 式	規 格 値	通 常 値
有効成分	ジフルフェニカン 2',4'-ジフルオロ-2-(α , α , α -トリフルオロ-m-トリルオキシ)ニコチンアエリト	 <p>Molecular Weight = 394.30 Molecular Formula = C₁₉H₁₁F₅N₂O₂</p>		
原体 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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

	名 称	構 造 式	規 格 値	通 常 値
原 体 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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

4. 製剤の組成

3.7%乳剤 <ガレース乳剤>

ジフルフェニカン	3.7%	(w/w)
トリフルラリン	37.0%	(w/w)
有機溶剤、乳化剤等	59.3%	(w/w)

0.15%粉粒剤 <ガレース G>

ジフルフェニカン	0.15%	(w/w)
トリフルラリン	2.0%	(w/w)
鉱物質等	97.85%	(w/w)

4.0%水和剤 <ガルシアフロアブル>

インダノファン	10.0%	(w/w)
ジフルフェニカン	4.0%	(w/w)
水、界面活性剤等	86.0%	(w/w)

4.0%水和剤 <ガリル水和剤>

ジフルフェニカン	4.0%	(w/w)
I P C	30.0%	(w/w)
鉱物質微粉、界面活性剤等	66.0%	(w/w)

Ⅲ. 生物活性

① 活性の範囲

ジフルフェニカン[®]は雑草の発生前から発生始期（広葉雑草2葉期まで）に処理することにより高い除草活性を示す。

イヌビエ、エノコログサ等の一年生イネ科雑草に対しては発生前土壌処理で、またハコベ、ミノフスマ、ナズナ、イヌガラシ、ヤエムグラ、ノホログク、スベリヒユ等畑地一年生広葉雑草に対しては発生前土壌処理及び発生始期茎葉兼土壌処理で、強い殺草性を示す。一方カヤツリグサ科、セリ科に対しての殺草性は弱い。

② 作用機構

ジフルフェニカンは接触移行型でフェノキシニコチンアニリド系の化合物である。ジフルフェニカンは、フィトエンを不飽和化する酵素であるフィトエンデサチユラーゼを阻害することによってカロチノイド合成を阻害する。その結果、植物体の光合成を阻害し、枯死に至らしめる。ジフルフェニカンに感受性の植物は、発芽後にジフルフェニカン処理層を通る際に本剤と接触し、地上部の生育に伴ってクロロシスが進展し枯死に至る。

③ 作用特性と防除上の利点

特に本剤の特徴としては一般広葉雑草に殺草効果を示すことである。ジフルフェニカンは畑（ルピナス、小麦及び大麦には選択性がある）で雑草の発生前及び発生始期に散布することができる。発生前に土壌処理した場合、土壌表面にジフルフェニカンを含んだ処理層が形成され、また発生始期に茎葉兼土壌処理した場合、発生している雑草の茎葉からの吸収及び土壌表面の処理層の形成により前述の適用草種を枯殺する。

散布時期は、雑草発芽前から発生始期（広葉雑草2葉期まで）にかけて処理するのが最適である。

ジフルフェニカンは水溶解性が小さく、従って吸着性が強く土壌中での移動性も小さいため、砂壤土～埴土という広範囲にわたって安全に使用できる。

IV. 適用及び使用上の注意

<ガレース乳剤>

ジフルフェニカン 3.7%

トリフルラリン 37.0%

1. 適用病害虫の範囲及び使用方法

作物名	適用 雑草名	使用時期	適用 土壌	使用量		本剤の 使用 回数	使用方法	適用 地帯
				薬量	希釈 水量			
小麦	一年生 雑草	は種後出芽前 (雑草発生前)	全土壌 (砂土を 除く)	200~250 mL/10 a	100L/10a	1 回	全面土壌散布	全域
		出芽後出芽揃 まで (雑草発生前 ~発生始期)		150~250 mL/10 a				
		小麦 1~3 葉期 (雑草発生前 ~発生始期)		100~150 mL/10 a				
大麦 (秋播栽培)	は種後出芽前 (雑草発生前)	200~250 mL/10 a		全面土壌散布			全域 (北海道 を除く)	

ジフルフェニカンを含む 農薬の総使用回数	トリフルラリンを含む 農薬の総使用回数
1 回	2 回以内

2. 使用上の注意事項

- (1) 本剤は雑草の発生前から発生始期に有効なので、時期を失しないように散布すること。
- (2) 碎土、整地は丁寧に行い、覆土深が 2~3cm となるように細かく砕いた土を用いて丁寧に覆土を行うこと。
- (3) 砂質土壌での使用は、大麦に対して薬害を生ずる恐れがあるので避けること。
- (4) 水田裏作の麦類に使用する場合、排水不良田等土壌がしめりすぎていると碎土や覆土が不十分となり効果むらや薬害の原因となることがあるので、過湿状態での使用は避けること。
- (5) 秋播きの麦類に使用する場合、土壌残効が長いので年内中に散布を終えること。
- (6) 本剤の使用により麦の葉身に白化が見られるが、その後出てくる葉には白化は認められず回復し、麦の生育、収量には影響が認められていない。
- (7) 散布薬液の飛散あるいは本剤の流出によって有用植物に薬害を生ずる恐れがあるので、散布の際には隣接作物にかからないように注意すること。
特に風の強い時の使用は避けること。
- (8) 本剤を散布した圃場で後作物を栽培する場合には、耕起を十分に行うこと。
- (9) 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。
- (10) 本剤散布に用いた器具類は、タンクやホース内に薬液が残らないよう使用後できるだけ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

早く水でよく洗浄し、他の用途に使用する場合、薬害の原因にならないように注意すること。

- (11) 本剤の使用に当っては、使用量、使用時期、使用方法などを誤らないように注意し、特に初めて使用する場合には病虫害防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。
- (12) 本剤は自動車等に散布液がかかると変色する恐れがあるので、散布液がかからないよう注意すること。
- (13) 本剤は靴、作業着等に付着すると着色するので取り扱いに注意すること。

3. 水産動植物に有毒な農薬については、その旨

- (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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

<ガレス G (粉粒剤) >

ジフルフェニカン 0.15%

トリフルラリン 2.0%

1. 適用病害虫の範囲及び使用方法

作物名	適用 雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の 使用回数	使用方法	適用地帯
小麦 (春播栽培)	畑地 一年生 雑草	は種後発芽前 (雑草発生前)	全土壌 (砂土を 除く)	4~5 kg/10a	1回	全面 土壌散布	全域
小麦 (秋播栽培)		小麦 1~2 葉期 (雑草発生前 ~発生始期)					全域 (北海道 を除く)
大麦 (秋播栽培)		は種後発芽前 (雑草発生前)					
		大麦 1~2 葉期 (雑草発生前 ~発生始期)					

ジフルフェニカンを含む 農薬の総使用回数	トリフルラリンを含む 農薬の総使用回数
1回	2回以内

2. 使用上の注意事項

- (1) 本剤は雑草の発生前から発生始期に有効なので、時機を失しないように散布すること。
なお、雑草の発生が早い場合は早めに散布すること。
- (2) 砕土、整地は丁寧に行い、覆土深が 2~3cm となるように細かく砕いた土を用いて丁寧に覆土を行うこと。
- (3) 砂質土壌での使用は、大麦に対して薬害を生ずるおそれがあるので避けること。
- (4) 水田裏作の麦類に使用する場合、排水不良田等土壌がしめりすぎていると砕土や覆土が不十分となり効果むらや薬害の原因となることがあるので、過湿状態での使用は避けること。
- (5) 秋播きの麦類に使用する場合、土壌残効が長いので年内中に散布を終えること。
- (6) 本剤の使用により麦の葉身に白化が見られるが、その後出てくる葉には白化は認められず回復し、麦の生育、収量には影響が認められてない。
- (7) 散布薬剤の飛散あるいは本剤の流出によって有用植物に薬害が生ずるおそれがあるので、散布の際に隣接作物にかからないように注意すること。
特に風の強いときの使用は避けること。
- (8) 本剤を散布した圃場で後作物を栽培する場合には、耕起を十分に行うこと。
- (9) 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。
- (10) 本剤は靴、作業着等に付着すると着色するので取り扱いに注意すること。
- (11) 本剤散布に用いた器具類は、使用後できるだけ早く水でよく洗浄し、他の用途に使用する場合、薬害の原因にな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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

- (12) 使用量に合わせ秤量し、使いきること。
- (13) 本剤の使用に当っては、使用量、使用時期、使用方法などを誤らないように注意し、特に初めて使用する場合には病害虫防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。

3. 水産動植物に有毒な農薬については、その旨

- (1) 水産動植物（魚類、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) 散布器具の洗浄水は、河川等に流さないこと。また、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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

<ガルシアフロアブル>

インダノファン 10.0%

ジフルフェニカン 4.0%

1. 適用病害虫の範囲及び使用方法

作物名	適用 雑草名	使用時期	適用土壌	使用量		本剤の 使用回数	使用方法	適用 地帯
				薬量	希釈水量			
小麦 (秋播)	一年生 雑草	は種後出芽前 (雑草発生前)	全土壌 (砂土を 除く)	150～250 ml/10a	70～100 L/10a	1回	全面 土壌散布	北海道
		小麦出芽直前 ～小麦3葉期 (雑草発生前 ～発生始期)		100～200 ml/10a			雑草茎葉 散布又は 全面土壌 散布	

インダノファンを含む 農薬の総使用回数	ジフルフェニカンを含む 農薬の総使用回数
2回以内	1回

2. 使用上の注意事項

- (1) 本剤は貯蔵中に分離することがあるので、使用に際しては容器をよく振ること。
- (2) 散布液調製後はできるだけ速やかに散布すること。
- (3) 本剤は自動車、壁などの塗装面、大理石、御影石に散布液がかかると変色する恐れがあるので、散布液がかからないよう注意すること。
- (4) 本剤は土壌処理兼茎葉処理剤なので、雑草の発生前から発生始期に処理すること。ただし、葉令の進んだ雑草に対しては効果が劣るので適期散布につとめること。
- (5) 本剤は土壌処理 200ml/10a 以上、茎葉処理 150ml/10a 以上でイヌカミツレに効果が高い。
- (6) 砕土、整地はていねいに行い、覆土深が 2～3cm になるように細かく砕いた土を用いてていねいに覆土を行うこと。
- (7) 激しい降雨の予想される場合は使用を避けること。
- (8) まきむらのないように均一に散布すること。重複散布や多量散布は薬害を生じる場合があるので、使用量を厳守すること。
- (9) 砂質土壌では薬害が発生する恐れがあるので使用を避けること。
- (10) 腐植の多い土壌では効果が劣る場合がある。
- (11) 本剤の使用により、麦の葉身に白斑が見られる場合があるが、その後回復し、麦の生育・収量に影響はない。
- (12) 周辺の農作物や有用植物にかかると薬害が生ずるので、かからないように注意して散布すること。
- (13) 本剤を散布した圃場で後作物を栽培する場合には、耕起を十分に行うこと。
- (14) 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が望ましい。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

3. 水産動植物に有毒な農薬については、その旨

- (1) 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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

<ガリル水和剤>

ジフルフェニカン 4.0%

I P C 30.0%

1. 適用病害虫の範囲及び使用方法

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量		本剤の使用回数	使用方法	適用地帯
				薬量	希釈水量			
小麦 (春播)	一年生雑草	小麦1~3葉期	埴土~ 壤土	120~ 200g	100L /10a	1回	雑草茎葉 散布又は 全面土壌 散布	北海道
小麦 (秋播)		小麦1~2葉期		/10a				
		小麦2~4葉期		200g /10a				
		小麦2~3葉期		150~ 200g /10a				

ジフルフェニカンを含む 農薬の総使用回数	I P Cを含む 農薬の総使用回数
1回	1回

2. 使用上の注意事項

- (1) 砂質土壌や有機物の少ない土壌では薬害の可能性があるので使用を避けること。
- (2) 水田裏作の小麦に使用する場合、排水不良田など土壌が湿りすぎていると碎土や覆土が不十分となり、効果むらや薬害の原因となることがあるので、過湿条件での使用は避けること。
- (3) 本剤は播種深度が浅い場合、薬害を生ずる場合があるので使用しないこと。
- (4) 本剤の使用により、まれに麦の葉身に白斑が見られることがあるが、その後回復し、小麦の生育には影響しない。
- (5) 碎土、整地は丁寧に行い、覆土深が2~3cm以上となるように細かく砕いた土を用いて丁寧に覆土を行い、鎮圧してから散布すること。追肥のみの覆土の場合は使用しないこと。
- (6) 葉令の進んだイネ科雑草は効果が低下するので、処理時期を失ないように散布すること。
- (7) 本剤を使用した圃場で後作物を栽培する場合には、耕起を十分に行うこと。
- (8) 処理後に大量の降雨が予想される場合は使用しないこと。
- (9) 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。
- (10) 使用後は、タンク、ホース、ノズル内に薬液が残らないよう散布器具は十分に洗浄し、他の用途に使用する場合には薬害の原因にならないよう注意すること。
- (11) 本剤の使用に当っては、使用量、使用時期、使用方法などを誤らないように注意し、特に初めて使用する場合には病害虫防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

3. 水産動植物に有毒な農薬については、その旨

- (1) 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。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

V. 残留性及び水質汚濁性

1. 作物残留性試験

1) 分析法の原理と操作概要

試料をアセトン/水で抽出し、C18 及びフッロリジルカラムを用い精製し、ガスクロマトグラフィー (NPD) または LC-MS/MS により定量する。

2) 分析対象化合物

ジフルフェニカン [A]

化学名：2',4'-ジフルオロ-2-(α,α,α -トリフルオロ-m-トリルオキシ)ニコチンアニリド

分子式：C₁₉H₁₁F₅N₂O₂ 分子量：394.3

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	
					ジフルフェニカン		ジフルフェニカン	
					最高値	平均値	最高値	平均値
小麦 (露地) (種子) 平成 17, 18 年度	フロアブル剤 (42.3%) 20ml/100L/10a 全面処理	日植調 研究所	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	83	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	90	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	97	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	日植調 福岡	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		2	61	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		2	65	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		2	74	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
小麦 (露地) (種子) 平成 3 年度	乳剤 (3.7%) 300mL/100L/10a 茎葉兼土壌処理	佐賀農試	0	-	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			1	92	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	乳剤 (3.7%) 350mL/100L/10a 茎葉兼土壌処理	鹿児島 農試	0	-	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			1	120	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
小麦 (露地) (種子) 昭和 63 年度	水和剤 (10%) 100g/100L/10a 茎葉兼土壌処理	佐賀農試	0	-	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
			1	150	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
	鹿児島 農試	0	-	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005	
		1	142	<0.01	<0.01	<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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

3) 残留試験結果 (つづき)

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	
					ジフルフェニカン		ジフルフェニカン	
					最高値	平均値	最高値	平均値
大 麦 (露地) (種子) [GLP] 平成 21 年度	フロアブル剤 (8.4%) 80ml/100L/10a 全面処理	日植調	0	-	<0.01	<0.01	/	/
		研究所	1	133	<0.01	<0.01		
		日植調	0	-	<0.01	<0.01	/	/
		福岡	1	127	<0.01	<0.01		
大 麦 (露地) (種子) 平成 5 年度	水和剤 (4.0%) 350g/100L/10a 茎葉兼土壌処理	茨城農総	0	-	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		センター	1	143	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		香川農試	0	-	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			1	139	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
大 麦 (露地) (種子) 平成 3 年度	乳剤 (3.7%) 350mL/100L/10a 茎葉兼土壌処理	茨城農試	0	-	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			1	167	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		愛媛農試	0	-	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			1	97	<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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

2. 土壌残留性試験

1) 分析法の原理と操作概要

土壌をアセトン/水で抽出し、ろ液を分離後へキサンで抽出し脱水する。へキサンを留去後、フロリジルカラムを用い精製し、ガスクロマトグラフィーにより定量する。

もしくは、0.1mol/L 塩酸/メタノールで抽出し、多孔性ケイソウ土カラム、フロリジルミニカラム及びグラファイトカーボンミニカラムで精製、GC-MS により定量する。

2) 分析対象化合物

ジフルフェニカン [A]

化学名：2',4'-ジフルオロ-2-(α,α,α -トリフルオロ-m-トリルオキシ)ニコチンアニリド

分子式：C₁₉H₁₁F₅N₂O₂

分子量：394.3

3) 残留試験結果

① 圃場試験 (畑地条件)

推定半減期； 埼玉農試 (沖積土) 126～151 日

佐賀農試 (沖積土) 120～150 日

分析機関：

試料調製及び 採取場所	被検物質の処理方法		経過 日数	測定値 (mg/kg)	
				ジフルフェニカン	
	濃度	回数		最高値	平均値
埼玉農試 沖積土 埴壤土 昭和 62 年度	水和剤 ^{a)} (10%)	0	-	<0.005	<0.005
		1	0	0.087	0.086
	100g / 10a	1	7	0.010	0.010
		1	15	0.025	0.024
		1	30	0.026	0.024
		1	61	0.019	0.018
		1	90	0.016	0.016
		1	126	0.051	0.048
		1	151	0.029	0.028
		1	177	0.016	0.016
佐賀農試 沖積土 埴土 昭和 62 年度	水和剤 ^{a)} (10%)	0	-	<0.005	<0.005
		1	0	0.101	0.098
	100g / 10a	1	7	0.127	0.125
		1	15	0.086	0.084
		1	30	0.114	0.108
		1	60	0.084	0.076
		1	90	0.150	0.149
		1	120	0.102	0.102
		1	150	0.052	0.048
		1	180	0.049	0.048

a) RNC-61 水和剤 (ジフルフェニカン水和剤)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

推定半減期； 植調福島 (洪積土) 67.8 日
 植調茨城 (火山灰土) 48.6 日 (最高濃度からの日数)
 106.6 日 (処理日からの日数)

分析機関：

試料調製及び 採取場所	被検物質の処理方法		経過 日数	測定値 (mg/kg)	
				ジフルフェニカン	
	濃度	回数		最高値	平均値
植調福島 洪積土 埴壌土 平成 24 年度	粒剤 (0.2%)	0	-	<0.008	<0.008
		1	0	0.032	0.030
		1	1	0.060	0.058
	5kg / 10a	1	3	0.072	0.071
		1	7	0.044	0.044
		1	14	0.031	0.030
		1	30	0.047	0.042
	散布	1	60	0.029	0.028
		1	90	0.024	0.021
		1	120	0.010	0.010
1	180	0.012	0.011		
植調茨城 火山灰土 軽埴土 平成 24 年度	粒剤 (0.2%)	0	-	<0.008	<0.008
		1	0	0.073	0.072
		1	1	0.127	0.126
	5kg / 10a	1	3	0.206	0.198
		1	7	0.150	0.142
		1	14	0.134	0.128
		1	30	0.230	0.226
	散布	1	58	0.265	0.265
		1	90	0.079	0.078
		1	120	0.121	0.118
1	180	0.037	0.036		

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

② 容器内試験 (畑地条件)

推定半減期； 埼玉農試 (沖積土) 90～120日
 佐賀農試 (沖積土) 30～60日
 日植防牛久 (火山灰土) 30～60日

分析機関：

試料調製及び 採取場所	被検物質の処理方法		経過 日数	測定値 (mg/kg)	
	濃度	回数		ジフルフェニカン	
				最高値	平均値
埼玉農試 沖積土 埴壤土 昭和63年度	原体 ()	0	-	<0.005	<0.005
		1	0	0.098	0.096
	0.1 mg/kg	1	7	0.089	0.086
		1	14	0.085	0.082
		1	30	0.075	0.075
		1	60	0.058	0.054
		1	90	0.051	0.051
		1	120	0.042	0.042
		1	183	0.049	0.046
1	305	0.038	0.038		
佐賀農試 沖積土 埴土 昭和63年度	原体 ()	0	-	<0.005	<0.005
		1	0	0.091	0.087
	0.1 mg/kg	1	7	0.062	0.062
		1	14	0.059	0.056
		1	30	0.049	0.048
		1	60	0.037	0.036
		1	90	0.035	0.034
		1	120	0.030	0.030
		1	183	0.024	0.024
1	305	0.018	0.018		
日植防牛久 火山灰土 軽埴土 平成元年度	原体 ()	0	-	<0.005	<0.005
		1	0	0.089	0.086
	0.1 mg/kg	1	14	0.063	0.063
		1	30	0.050	0.048
		1	60	0.041	0.039
		1	90	0.034	0.032
		1	120	0.020	0.019
		1	180	0.020	0.017

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

3. 後作物残留性試験

1) 分析法の原理と操作概要

試料をアセトン/水で磨砕抽出し、C18 ミニカラムで精製する。高速液体クロマトグラフ質量分析計(LC-MS/MS)により定量する。

2) 分析対象化合物

ジフルフェニカン [A]

化学名：2',4'-ジフルオロ-2-(α,α,α -トリフルオロ-m-トリルオキシ)ニコチンアニリド

分子式：C₁₉H₁₁F₅N₂O₂ 分子量：394.3

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 ^{a)}	分析結果 (ppm)	
					ジフルフェニカン	
					最高値	平均値
えだまめ (露地) (さや) 平成18年度	粉粒剤 ^{b)} (0.15%) 7kg/10a	バイエルクロップサイエンス(株) 結城試験農場	0	-	<0.002	<0.002
			2	194	<0.002	<0.002
にんじん (露地) (根部) 平成18年度	粉粒剤 ^{b)} (0.15%) 7kg/10a	バイエルクロップサイエンス(株) 結城試験農場	0	-	<0.002	<0.002
			2	210	<0.002	<0.002

前作物「小麦」に対する薬剤最終散布から、後作物「えだまめ」及び「にんじん」の播種までの日数は131日。

a) 薬剤最終散布から試料採取までの日数

b) ガレース G (ジフルフェニカン・トリフルラリン粉粒剤)

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

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) { ()内は有効成分換算値}				試験機関 (報告年)
						24h	48h	72h	96h	
1 GLP	魚類急性毒性試験 原体	コイ	10	止水式	21.3~ 22.1	>97.0* () μg/L	>97.0* () μg/L	>97.0* () μg/L	>97.0* () μg/L	(1998年)
2 GLP	ミジンコ類 急性遊泳阻害試験 原体	オオ ミジンコ	20	止水式	20.4~ 20.9	>0.20* ()	>0.20* ()	-	-	(1999年)
3 GLP	藻類成長阻害試験 原体	緑藻 <i>Pseudo- kirchneriella subcapitata</i>	初期濃度 2x10 ⁴ cells/ml	振とう 培養法	22.7~ 26.1	0-72h ErC ₅₀ : 0.66 μg/L* () NOECr : 0.30 μg/L*()				(1997年)
製1	魚類急性毒性試験 ガレース乳剤	コイ	30	止水式	25 ±0.5	2.05	1.50	1.09	0.927	(1991年)
製2	ミジンコ類急性 遊泳阻害試験 ガレース乳剤	ミジンコ	60	止水式	25 ±0.5	124	5.34	-	-	(1991年)
製3 GLP	藻類成長阻害試験 ガレース乳剤	緑藻 <i>Pseudo- kirchneriella subcapitata</i>	初期濃度 1x10 ⁴ cells/ml	振とう 培養法	22.9~ 23.0	ErC ₅₀ : 0.030 mg/L(0-72hr) NOECr : 0.004 mg/L(0-72hr)				(2005年)
製4 GLP	魚類急性毒性試験 ガレースG	コイ	7	半止 水式	20.3~ 21.9	6.4	4.9	4.9	4.9	(2003年)
製5 GLP	ミジンコ類急性 遊泳阻害試験 ガレースG	オオ ミジンコ	20	止水式	20.6~ 20.8	630	61	-	-	(2003年)
製6 GLP	藻類成長阻害試験 ガレースG	緑藻 <i>Pseudo- kirchneriella subcapitata</i>	初期濃度 1x10 ⁴ cells/ml	振とう 培養法	24 ±1	ErC ₅₀ : 0.73 mg/L(0-72hr) NOECr : 0.010 mg/L				(2003年)

* : 平均実測濃度に基づく

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

原体の魚類急性毒性試験
コイを用いた急性毒性試験

(資料 No. 水産-1)

試験機関：

報告書作成年：1998年[GLP 対応]

検 体： 原体

供試生物： コイ(学名 *Cyprinus carpio*)

一群各 10 匹、全長；平均 3.7cm 体重；平均 0.63g (試験終了時)

方 法： 止水式、試験水量 30L

検体をジメチルホルムアミド(DMF)に溶解し 1.5mg/mL の最高濃度の原液を調製した。これをさらに DMF で希釈し各試験濃度に対応する原液を調製した。これらの原液の 3mL を希釈水へ添加した攪拌し、各濃度区を調製した。DMF の最終濃度は 0.1mL/L であった。対照区は希釈水のみとの区と助剤対照区(0.1mL/L)を設けた。

試験水温： 21.3~22.1℃

結 果：

試験濃度 ($\mu\text{g/L}$) ¹	設定濃度	0, 9.4, 18.8, 37.5, 75.0, 150	
	平均実測濃度	0, 6.5, 13.9, 25.6, 51.3, 97.0	
LC50 ($\mu\text{g/L}$) ¹	24h	>97.0	()
	48h	>97.0	()
	72h	>97.0	()
	96h	>97.0	()

¹：平均実測濃度に基づく。報告書では算術平均による平均実測濃度なので、幾何平均による平均実測濃度を申請者が計算した。

()内は有効成分換算値。

試験液の状態は、150 $\mu\text{g/L}$ 区で表面に薄層が観察された。

試験開始時の実測濃度の設定濃度に対する割合は 77~96%であった。終了時の、開始時の実測濃度に対する割合は 55~71%であった。

暴露期間中の水温は 21.3~22.1℃、pH は 7.1~7.8、溶存酸素濃度は 5.3~8.1 mg/L (>62%) であった。試験期間を通じて、死亡及び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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

原体のミジンコ類遊泳阻害試験

(資料 No. 水産-2)

試験機関：

報告書作成年：1999年[GLP 対応]

検 体： 原体

供試生物： オオミジンコ(学名 *Daphnia magna*)、
一群各 10 頭/1 連×2 (生後 24 時間以内の個体)

方 法： 止水式、48 時間暴露、試験液量 200mL、暴露期間は無給餌とした。
検体をジメチルホルムアミド(DMF)に溶解し 10mg/2mL の最高濃度の原液を調製した。
これをさらに DMF で希釈し各濃度に対応する原液を調製した。これらの原液を希釈水へ添加し、攪拌して各濃度区に調製した。DMF の最終濃度は 0.1mL/L であった。
遊泳阻害の定義は試験容器を軽く振とうした後、15 秒以内に全く遊泳しないミジンコを遊泳阻害とした。

試験水温： 20.4～20.9℃

結 果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0, 0.03, 0.06, 0.13, 0.25, 0.5
	平均実測濃度 ¹	0, 0.03, 0.05, 0.08, 0.14, 0.20
EC50 (mg/L) ¹	24h	>0.20 ()
	48h	>0.20 ()

¹：平均実測濃度に基づく。報告書では算術平均による平均実測濃度なので、幾何平均による平均実測濃度を申請者が計算した。

() 内は有効成分換算値。

試験液の状態は 0.5mg/L 区で沈殿が認められた。

試験開始時の実測濃度の設定濃度に対する割合は 69～100%であった。終了時の、開始時の実測濃度に対する割合は 30～100%であった。

暴露期間中の水温は 20.4～20.9℃、pH は 7.63～7.95、溶存酸素濃度は 8.1～8.5mg/L であった。

試験期間を通じて、いずれの濃度区においても遊泳阻害及び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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

原体の藻類生長阻害試験

(資料 No. 水産-3)

試験機関：

報告書作成年：1997年[GLP 対応]

検 体： 原体

供試動物： 藻類(学名 *Selenastrum capricornutum*、CCAP278/4、
新学名 *Pseudokirchneriella subcapitata*)
初期濃度 2×10^4 cells/mL

方 法： 振とう培養、72 時間、試験水量 100mL(培地)
一濃度区につき 3 連(対照区は 6 連、溶媒対照区は 3 連)。
検体をジメチルホルムアミド(DMF)に溶解し 1mg/mL の最高濃度の原液を調製した。
これをさらに DMF で希釈し各試験濃度に対応する原液を調製し、これらの原液を希
釈水へ添加後攪拌して各濃度区に調製した。DMF の最終濃度は 0.1mL/L であった。

培養温度： 22.7~26.1°C

結 果：

試験濃度(μg/L)	設定濃度	0, 0.03, 0.09, 0.27, 0.80, 2.4
	平均実測濃度 ¹	0, 0.04, 0.10, 0.30, 0.86, 2.8
ErC ₅₀ (μg/L) ¹ (0~72h)		0.66 ()
NOECr (μg/L) ¹		0.30 ()

¹：実測濃度に基づく。報告書では算術平均による平均実測濃度なので、幾何平均による平均実測濃度を申請者が計算した。また、ErC₅₀およびNOECrについては、TG201に従って溶媒対照区を評価対象とし、さらに各濃度区の成長阻害率については平均値ではなく個々の阻害率を対象として算出した。

()内は有効成分換算値。

試験開始時の実測濃度の設定濃度に対する割合は、116~167%であった。初期実測値に対する終了時の実測濃度の割合は 0.03 μg/L 区を除いて 82~97%であった。0.03 μg/L 区では試験開始時の分析値が高かったことから 60%であった。

暴露期間中の水温は 22.7~26.1°C、pH は 7.7~8.8、光度は 8600~8700 lux であった。
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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

製剤の魚類急性毒性試験

(資料 No. 水産製剤-1)

試験機関：

報告書作成年：1991年

検 体： ガレーズ乳剤

[組成] ジフルフェニカン 3.7 %
トリフルラリン 37.0 %
有機溶剤、乳化剤等 59.3 %

供試生物： コイ (学名 *Cyprinus carpio*)

一群各 10 匹×3 反復、全長； 5.11±0.216cm 体重； 1.93±0.270g

方 法： 止水式、試験液量 50L、農薬取締法に基づく魚類に対する標準試験法(昭和 40 年 11 月 25 日、農政局長通達、B 第 2735 号)に準拠した。

精製水 1mL に検体 40mg を含む溶液を調製し、原液とした。これを所定量、各水槽の希釈水に添加後攪拌した。

試験水温： 25.0±0.5°C

結 果：

試験濃度 (mg/L) ¹	0.0, 0.0133, 0.0178, 0.0237, 0.0316, 0.0422, 0.0562, 0.0750, 0.100, 0.133, 0.178, 0.237, 0.316, 0.422, 0.562, 0.750, 1.00, 1.33, 1.78, 2.37, 3.16, 4.22, 5.62, 7.50, 10.0	
LC50 (mg/L) ¹ [95%信頼限界]	24h	2.05 [1.82-2.30]
	48h	1.50 [1.34-1.68]
	72h	1.09 [0.958-1.25]
	96h	0.927 [0.809-1.05]

¹：設定濃度に基づく。

暴露期間中の pH は 6.92~7.50、溶存酸素濃度は 4.93~8.68 mg/L であった。

死亡例が 0.422 mg/L 以上の試験区でみられた。

中毒症状として、処理後まもなく、自発遊泳の減少、平衡失調等が認められた。外見的異常として、軀幹変形、出血、退色の黒変、胸鰭の前倒がみられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

製剤のミジンコ類遊泳阻害試験

(資料 No. 水産製剤-2)

試験機関：

報告書作成年：1991年

検 体： ガレーズ乳剤

[組成] ジフルフェニカン 3.7 %
トリフルラリン 37.0 %
有機溶剤、乳化剤等 59.3 %

供試生物： ミジンコ(学名 *Daphnia pulex*)、
一群各 10 頭 (雌成体) / 1 連×6

方 法： 止水式、48 時間暴露、試験液量 100mL。

試験用水 1mL に検体 1mg を含む溶液を調製し、原液とした。これを所定量、各容器の希釈水に添加後攪拌して各濃度区を調製した。

試験水温： 25.0±0.5°C

結 果：

試験濃度 (mg/L) ¹	0.0, 1.00, 1.33, 1.78, 2.37, 3.16, 4.22, 5.62, 7.52, 10.0, 13.3, 17.8, 23.7, 31.6, 42.2, 56.2, 75.0, 100, 133, 178, 237, 316, 422, 562, 750, 1000	
EC50 (mg/L) ¹ [95%信頼限界]	24h	124 [95.7-172]
	48h	5.34 [4.78-5.95]

¹：設定濃度に基づく。

試験液は 23.7 mg/L 以上では乳濁、17.8~4.22mg/L ではわずかに乳濁し、3 時間後から、高濃度区をはじめとして 4.22 mg/L 以上の区で、沈澱がみられた。24 時間後に 42.2 mg/L 以上、48 時間後に 4.22 mg/L 以上で水表面に結晶物が浮遊した。症状として麻痺状態が処置直後にみられたがその後消失した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

製剤の藻類生長阻害試験

(資料 No. 水産製剤-3)

試験機関 :

報告書作成年 : 2005 年 [GLP 対応]

検 体 : ガレーズ乳剤

[組成] ジフルフェニカン 3.7 %
トリフルラリン 37.0 %
有機溶剤、乳化剤等 59.3 %

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

初期濃度 1×10^4 cells/mL、一濃度区につき 3 連。

方 法 : 振とう培養、72 時間 (100rpm)、試験水量 100mL (OECD 培地)

照明 : 400-700 nm、4000-5000Lux (連続照明)

秤量した被験物質を試験培地 (OECD 推奨培地) で定溶して試験原液を調製し、各試験容器の培地に添加、攪拌して、各濃度区を調整した。

試験水温 : 22.9~23.0°C

結 果 :

試験濃度 (mg/L) ¹	0, 0.001, 0.002, 0.004, 0.009, 0.021, 0.045, 0.1
ErC50 (mg/L) ¹ (0~72h) (95%信頼限界)	0.030 (0.028~0.032)
NOECr (mg/L) ¹ (0~72h)	0.004

¹ : 設定濃度に基づく。

試験培地は対照区、各濃度区ともに無色透明で、検体の沈殿も認められなかった。

暴露期間中の pH は開始時が 7.8~8.0、終了時が 8.2~8.3、温度は 22.9~23.0°C、照度は 4150~4510lux であった。

暴露終了時の藻類の形態観察では全濃度区において形態異常や細胞凝集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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

製剤の魚類急性毒性試験

(資料 No. 水産製剤-4)

試験機関：

報告書作成年：2003年[GLP 対応]

検 体： ガレーズ G
[組成] ジフルフェニカン 0.15%
トリフルラリン 2.0 %
鉱物質等 97.85%

供試生物： コイ(学名 *Cyprinus carpio*)
一群各 7 匹、体長；平均 4.7cm 体重；平均 2.51g (試験終了時)

方 法：半止水式、試験液量 20L
所定量の検体を直接、各水槽の希釈水に添加後攪拌して、各濃度区を調製した。

試験水温： 20.3～21.9℃

結 果：

試験濃度 (mg/L) ¹	0.0, 1.00, 1.8, 3.2, 5.6, 10.0	
LC50 (mg/L) ¹ [95%信頼限界]	24h	6.4 [5.2-7.7]
	48h	4.9 [3.6-6.8]
	72h	4.9 [3.6-6.8]
	96h	4.9 [3.6-6.8]

¹：設定濃度に基づく。

全濃度において検体の粒子が底部に認められ、高濃度ほど濁度の強い懸濁であった。

暴露期間中の pH は 7.5～8.2、溶存酸素濃度は 7.8～8.9 mg/L、水温は 20.3～21.9 であった。

死亡例が 3.2 mg/L 以上の試験区でみられた。中毒症状として、平衡失調、痙攣、背びれまたは尾びれの出血、水底あるいは水面付近での遊泳が 3.2 mg/L 以上の試験区で認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

製剤のミジンコ類遊泳阻害試験

(資料 No. 水産製剤-5)

試験機関：

報告書作成年：2003年[GLP 対応]

検 体： ガレーズ G

[組成] ジフルフェニカン 0.15%
トリフルラリン 2.0 %
鉍物質等 97.85%

供試生物：オオミジンコ(学名 *Daphnia magna*)

一群各 10 頭(生後 24 時間以内の個体) / 1 連×2

方 法：止水式、48 時間暴露、試験液量 200mL。

検体 1000mg を人工調製水で 1L に定容し、原液とした。これを直接、各容器の希積水に添加し、攪拌して、各濃度区を調製した。遊泳阻害の判断基準は軽く振動を与えたのち約 15 秒間遊泳が認められない場合に遊泳阻害とした。

試験水温： 20.6～20.8℃

結 果：

試験濃度 (mg/L) ¹	0, 10, 18, 32, 56, 100, 180, 320, 560, 1000	
EC50 (mg/L) ¹	24h	630 [550-740]
[95%信頼限界]	48h	61 [50-74]

¹：設定濃度に基づく。

試験液は高濃度ほど濁度の強い黄色の懸濁液であった。

暴露期間中の pH は 7.9～8.0、水温は 20.6～20.8℃、溶存酸素濃度は 8.3～8.5mg/L であった。

ミジンコへの検体の付着が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

製剤の藻類生長阻害試験

(資料 No. 水産製剤-6)

試験機関：

報告書作成年：2003 年[GLP 対応]

検 体： ガレーズ G

[組成] ジフルフェニカン 0.15%
トリフルラリン 2.0 %
鉍物質等 97.85%

供試生物： 藻類 (*Pseudokirchneriella subcapitata*, CCAP278/4)

初期濃度 約 1.0×10^4 cells/mL、一濃度区につき 3 連。

方 法： 振とう培養 72 時間(150rpm)、試験水量 100mL (ASTM 培地)、

照明： 4,000 Lux (連続照明)。

所定量の検体を培地に添加してマグネチックスターラーで 30 分間攪拌した後定容し保存液を得た。さらにこれを希釈して各区用の保存液を作り、藻類懸濁液と混合し、各濃度区の培地を調製した。

培養温度： $24 \pm 1^\circ\text{C}$

結 果：

試験濃度 (mg/L) ¹	0, 0.010, 0.032, 0.10, 0.32, 1.0
ErC50 (mg/L) ¹ (0~72h)	0.73
NOEC (mg/L) ¹ (0~72h)	0.010

¹：設定濃度に基づく。95%信頼限界は求められなかった。

試験液は検体の微細な粒子が分散していた。

暴露期間中の pH は開始時で 7.5、終了時で 7.6~8.7 であった。

暴露終了時の形態観察ではいずれの濃度区においても形態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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

2. 水産動植物以外の有用生物に対する影響

2-1 蚕

No.	供試生物 (齢期)	1試験区 当たりの 供試数	被験 物質	処理量/試験方法	結 果	試験機関 (報告年)
1	蚕 J122 x C115 3 及び 5 齢蚕	20~30 頭	原体 ()	原体をアセトンに溶解し、界面活性剤を加え、水で希釈し 0.1g/L、1.0g/L、2.0g/L の薬液を調製した。 <u>桑葉浸漬法</u> 1.0g/L、2.0g/L の薬液に桑葉を5分間浸漬し、給桑した。 <u>虫体浸漬法</u> 0.1g/L、1.0g/L の薬液に虫体を60秒間浸漬した。	<u>桑葉浸漬法</u> 72時間後死虫率 1.0g/L、2.0g/Lとも0% <u>虫体浸漬法</u> 72時間後死虫率 ・0.1g/L 3 齢 13.3%/5 齢 20% ・1.0g/L 3 齢 30% /5 齢 20%	

2-2 ミツバチ

No.	供試生物 (齢期)	1試験区 当たりの供 試数	被験 物質	処理量/試験方法	結 果	試験機関 (報告年)
2	ミツバチ (<i>Apis mellifera</i> L.)	接触毒性 (ポッタータワー法) 40 頭	原体 ()	原体をアセトンに溶解し、ミツバチ胸部腹側面に処理した。 処理量は 250、500、1000µg/ミツバチ	48時間後補正死虫率 全ての処理区において ≤8%	
		接触毒性 (ポッタータワー法) 80 頭	フロアブル (50%)	製剤を水で希釈し、ポッタータワーでミツバチに散布した。 処理量は、1、2、4、8、16、32、64 kg a.i./ha 相当	48時間後補正死虫率 全ての処理区において ≤5%	
		経口毒性 40 頭		しよ糖溶液に製剤を懸濁し、給餌した。 処理量は、250、500、1000µg/ミツバチ	48時間後補正死虫率 全ての処理区において ≤8%	
3	ミツバチ (<i>Apis mellifera</i> L.) (4~6 週齢)	接触毒性 30 頭	原体 ()	原体をアセトンで希釈し、ミツバチ腹胸部に処理した。 処理量は6.25、12.5、25、50、100µg/ミツバチ	LD ₅₀ : >100.0µg/ミツバチ 異常行動は認められず	
		経口毒性 30 頭		原体をシロップに混餌し、給餌した。 処理量は8.3、16.4、29.5、60.6、112.3µg/ミツバチ	LD ₅₀ : >112.3µg/ミツバチ 異常行動は認められず	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

2-3 天敵昆虫等

No.	供試生物 (年齢)	1試験区 当たりの 供試数	被験 物質	処理量/試験方法	結 果	試験機関 (報告年)
4	クモクサカゲロウ (<i>Chrysopa formosa</i>) (2歳幼虫)	20頭	原体 ()	供試生物を 100mg/L の検体溶液に 5 秒間浸漬した。 暴露 11 日後まで、死亡の有無、異常行動、蛹化を観察した。	無影響量： >100mg/L 死亡例は認められなかった。蛹化への影響は認められなかった。	
5	ナメトリ (<i>Harmonia axyridis</i>) (2歳幼虫)	20頭		供試生物を 100mg/L の検体溶液に 5 秒間浸漬した。 暴露 15 日後まで、死亡の有無、異常行動、蛹化を観察した。	無影響量： >100mg/L 死亡が 1 例(溶媒対照群でも 1 例)認められた。蛹化への影響は認められなかった。	
6	ハリケコモリクモ (<i>Pardosa laura</i>)	20頭		供試生物を 100mg/L の検体溶液に 5 秒間浸漬した。 暴露 9 日後まで、死亡の有無、異常行動、餌の捕食を観察した。	無影響量： >100mg/L 死亡、異常行動は認められなかった。餌の捕食への影響は認められなかった。	

2-4 鳥類

No.	試験の種類 ・被験物質	供 試 生 物	1群あた り供試数	投与方法	投与量	LD ₅₀ 及び 無影響量	観察された 影響等	試験機関 (報告年)
7	急性経口 毒性試験 GLP 原体 ()	マガモ	雌雄 各 5 羽	単回強制 経口投与	2000、 4000 mg/kg	LD ₅₀ :>4000 mg/kg NOEL:4000 mg/kg	影響は認められなかった。	
8	急性経口 毒性試験 GLP 原体 ()	コリン ウズラ	雌雄 各 5 羽	単回強制 経口投与	1470、 2150 mg/kg	LD ₅₀ :>2150 mg/kg NOEL:2150 mg/kg	影響は認められなかった。	

2-5 その他の有用動植物に対する影響

No.	供試生物 (年齢)	1群あた り供試数	被験 物質	処理量/試験方法	結 果	試験機関 (報告年)
9	シマミミズ (<i>Eisenia foetida</i>)	10匹	原体 ()	原体を 200、1000mg/kg 乾土重の濃度で人工土壌に処理し、シマミミズを放飼した。	LC ₅₀ ： >1000mg/kg	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

VII. 使用時安全上の注意、解毒法等

<ガレース乳剤> ジフルフェニカン 3.7%・トリフルラリン 37.0%

1. 使用時安全上の注意事項

- (1) 誤飲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かせないで、直ちに医師の手当を受けさせること。
- (2) 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。
- (3) 本剤は皮膚に対して刺激性があるので皮膚に付着しないよう注意すること。付着した場合には直ちに石けんでよく洗い落とすこと。
- (4) 散布液調製時及び散布の際は、保護眼鏡、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。
- (5) 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。
- (6) かぶれやすい体質の人は取り扱いに十分注意すること。

2. 解毒法および治療法

特になし

3. 製造時、使用時等における事故例

特になし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

<ガレス G> ジフルフェニカン 0.15%・トリフルラリン 2.0%

1. 使用時安全上の注意事項

- (1) 通常の使用方法では危険性が低いですが、誤食などのないように注意すること。
- (2) 本剤は眼に対して強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、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。
- (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。

2. 解毒法および治療法

特になし

3. 製造時、使用時等における事故例

特になし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

<ガルシアフロアブル> インダノファン 10.0%・ジフルフェニカン 4.0%

1. 使用時安全上の注意事項

- (1) 誤飲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、直ちに医師の手当てを受けさせること。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てを受けること。
- (2) 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、眼科医の手当てを受けること。
- (3) 散布の際は農薬用マスク、不浸透性手袋、ゴム長靴、不浸透性防除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。
- (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。

2. 解毒法および治療法

特になし

3. 製造時、使用時等における事故例

特になし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

<ガリル水和剤> ジフルフェニカン 4.0%・IPC 30.0%

1. 使用時安全上の注意事項

- (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。使用後は洗眼すること。
- (2) かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。

2. 解毒法および治療法

特になし

3. 製造時、使用時等における事故例

特になし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

VIII 毒性

1. 原体を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD50 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
<u>1</u> GLP	<u>急性毒性</u> <u>14日間観察</u>	<u>ラット</u>	<u>♂5 ♀5</u>	<u>経口</u>	<u>♂♀ : 5000</u>	<u>♂♀ : >5000</u>	(1988年)	<u>毒-6</u>
2 GLP	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀各5	経口	♂♀ : 5000	♂♀ : >5000	(1992年)	毒-7
<u>3</u> GLP	<u>急性毒性</u> <u>14日間観察</u>	<u>マウス</u>	<u>♂5 ♀5</u>	<u>経口</u>	<u>♂♀ : 5000</u>	<u>♂♀ : >5000</u>	(1989年)	<u>毒-8</u>
4	急性毒性 (23日間観察)	イヌ	♂1 ♀1	経口	♂♀ : 5000	♂♀ : >5000	(1985年)	毒-9
5	急性毒性 (14日間観察)	ウサギ	♂♀各5	経口	♂♀ : 5000	♂♀ : >5000	(1985年)	毒-10
6 GLP	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂5 ♀5	経皮	♂♀ : 2000	♂♀ : >2000	(1992年)	毒-11
<u>1</u> GLP	<u>急性毒性</u> <u>14日間観察</u>	<u>ウサギ</u>	<u>♂5 ♀5</u>	<u>経皮</u>	<u>♂♀ : 2000</u>	<u>♂♀ : >2000</u>	(1988年)	<u>毒-12</u>
<u>7</u> GLP	<u>急性毒性</u> <u>14日間観察</u>	<u>ラット</u>	<u>♂5 ♀5</u>	<u>吸入</u>	<u>♂♀ : 5.12mg/L</u>	<u>♂♀ : >5.12mg/L</u>	(1988年)	<u>毒-13</u>
<u>1</u> GLP	<u>皮膚一次刺激性</u> <u>72時間観察</u>	<u>ウサギ</u>	<u>♂3 ♀3</u>	<u>塗布</u>	<u>♂♀ : 0.5g</u>	<u>刺激性なし</u>	(1988年)	<u>毒-15</u>
<u>1</u> GLP	<u>眼一次刺激性</u> <u>7日間観察</u>	<u>ウサギ</u>	<u>非洗眼群 ♂3, ♀3 洗眼群 ♂1, ♀2</u>	<u>点眼</u>	<u>♂♀ : 100mg/眼</u>	<u>わずかな刺激性を有する</u>	(1988年)	<u>毒-16</u>
<u>8</u> GLP	<u>皮膚感作性</u> <u>約5週間観察</u> (Buehler法)	<u>モルモット</u>	<u>♂5 ♀5</u>	<u>貼付</u>	<u>♂♀ : 0.3mL</u>	<u>感作性なし</u>	(1988年)	<u>毒-18</u>
<u>9</u> GLP	<u>皮膚感作性</u> <u>約25日時間観察</u> (maximization法)	<u>モルモット</u>	<u>検体感作群 ♀20 無感作群 ♀20</u>	<u>皮内及び貼付</u>	<u>♂♀ : 0.3mL</u>	<u>感作性なし</u>	(1997年)	<u>毒-20</u>
10 除外	急性神経毒性	本剤の急性毒性試験等の結果から、急性神経毒性を有するおそれがないと考えられることから提出除外。						毒-23
11 除外	急性遅発性神経毒性	本剤の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考えられること、及び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見て、遅発性神経毒性を有するおそれがないと考えられることから提出除外。						毒-25
12	亜急性毒性 (2週間)	ラット	♂ 5 ♀ 5	経口	♂♀ : 0, 400, 800, 1600	♂♀ : 1600	(1983年)	毒-26

下線を付した試験成績は平成11年食品衛生調査会で評価済みである。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

資料 No.	試験の種類 ・ 期 間	供試 生物	1 群当り 供試数	投与 方法	投 与 量 (mg/kg)			LD50 値又 は無毒性量 (mg/kg)	試 験 機 関 (報告年)	記載 頁
					ppm	♂	♀			
13	<u>亜急性毒性</u> (13週間)	<u>ラット</u>	♂ 15 ♀ 15	<u>混餌</u>	0	0	0	500ppm	(1984 年)	<u>毒-30</u>
					500	32.4	40.0	♂ 32.4		
					5000	339	418	♀ 40.0		
					50000	3518	4042			
14	<u>亜急性毒性</u> (13週間)	<u>ラット</u>	♂ 15 ♀ 15	<u>混餌</u>	0	0	0	500ppm	(1985 年)	<u>毒-36</u>
					20	1.6	1.7	♂ 38.1		
					100	8.0	8.7	♀ 44.3		
					500	38.1	44.3			
15 GLP	<u>亜急性毒性</u> <u>13週間投与</u> <u>4及び8週間</u> <u>回復</u>	<u>ラット</u>	♂ 35 ♀ 35	<u>混餌</u>	0	0	0	250ppm	(1987年)	<u>毒-42</u>
					5	0.36	0.40	♂ 18.46		
					25	1.80	2.01	♀ 20.48		
					250	18.46	20.48			
					2500	185.2	207.9			
16	<u>亜急性毒性</u> (13週間)	<u>イヌ</u>	♂ 4 ♀ 4	<u>経口</u>	♂♀ 0, 250, 500, 1000		♂1000 ♀250	(1984年)	<u>毒-49</u>	
17 GLP	<u>亜急性毒性</u> <u>3ヶ月投与</u>	<u>マウス</u>	♂ 10 ♀ 10	<u>混餌</u>	0	0	0	500ppm	(1993年)	<u>毒-54</u>
					500	79.0	104.2	♂79.0		
					5000	825.5	1024	♀104.2		
					20000	3598	4002			
18 除外	21日間 反復経皮毒性	本剤の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考えられることから提出除外。						<u>毒-59</u>		
19 除外	90日間 反復吸入毒性	本剤の急性吸入毒性試験の結果から、強い吸入毒性等を有するおそれがないと考えられることから提出除外。						<u>毒-60</u>		
20 除外	反復経口 神経毒性	本剤の90日間反復経口投与毒性試験等の結果から、神経毒性を有するおそれがないと考えられることから提出除外。						<u>毒-61</u>		
21 除外	28日間反復遅 発神経毒性	本剤の急性遅発性神経毒性試験成績を提出する必要がないと考えられることから提出除外。						<u>毒-63</u>		
22 GLP	<u>慢性・発がん</u> <u>性</u> <u>24ヶ月投与</u>	<u>ラット</u>	対照♂♀85 <u>発がん群</u> ♂♀50 <u>慢性毒性群</u> ♂♀30	<u>混餌</u>	0	0	0	500ppm	(1987年)	<u>毒-64</u>
					500	23.27	27.78	♂23.27 ♀27.78		
					2500	119.6	142.5	<u>発がん性なし</u>		
					12500	614	749			
23 GLP	<u>慢性毒性</u> <u>52週間投与</u>	<u>イヌ</u>	♂ 5 ♀ 5	<u>経口</u>	0, 100, 300, 1000		♂300, ♀100	(1987年)	<u>毒-83</u>	
24 GLP	<u>慢性・発がん</u> <u>性</u> <u>24ヶ月投与</u>	<u>マウス</u>	対照♂♀84 <u>発がん群</u> ♂♀52 <u>慢性毒性群</u> ♂♀40	<u>混餌</u>	0	0	0	500ppm	(1987)	<u>毒-87</u>
					500	62.2	73.6	♂62.2 ♀73.6		
					2500	321.7	384.4	<u>発がん性なし</u>		
					12500	1617.7	1988.8			

下線を付した試験成績は平成11年食品衛生調査会で評価済みである。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

資料 No.	試験の種類 ・期間	供試 生物	1群当 り 供試数	投与 方法	投与量 (mg/kg)			LD50 値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機 関 (報告年)	記載 頁		
					P	♂	♀					
<u>25</u> GLP	<u>繁殖試験</u> (2世代)	<u>ラット</u>	<u>♂32</u> <u>♀32</u>	<u>混餌</u>	ppm			<u>親動物、児動</u> <u>物とも500ppm</u> <u>親:P世代</u> <u>♂35.5 ♀41.9</u> <u>F1世代</u> <u>♂38.8 ♀47.3</u> <u>繁殖:</u> <u>12500ppm</u> <u>P世代</u> <u>♂888.4</u> <u>♀1041.5</u>	<u>(1985年)</u>	<u>毒-102</u>		
					0	0	0					
					500	35.5	41.9					
					2500	175.6	206.1					
					12500	888.4	1041.5					
					F1						♂	♀
					0	0	0					
					500	38.8	47.3					
					2500	198.4	223.7					
					12500	1034.9	1168.0					
					F2						♂	♀
					0	0	0					
500	42.9	50.9										
2500	211.3	244.2										
12500	1097.9	1316.0										
<u>26</u> GLP	<u>催奇形性</u>	<u>ラット</u>	<u>♀25</u>	<u>経口</u>	<u>50, 500, 5000</u>			<u>親、児:5000</u> <u>催奇形性</u> <u>なし</u>	<u>(1984年)</u>	<u>毒-111</u>		
<u>27</u> GLP	<u>催奇形性</u>	<u>ウサギ</u>	<u>♀16</u>	<u>経口</u>	<u>50, 350, 2500</u>			<u>親:350</u> <u>児:2500</u> <u>催奇形性</u> <u>なし</u>	<u>(1984年)</u>	<u>毒-114</u>		
<u>28</u> GLP	<u>変異原性</u> <u>DNA修復</u>	<u>枯草菌</u>		<u>in vitro</u>	<u>代謝活性化なし</u> <u>93.8, 188, 375, 750, 1500,</u> <u>3000 (µg/disk)</u> <u>代謝活性化あり</u> <u>46.9, 93.8, 188, 375, 750,</u> <u>1500 (µg/disk)</u>			<u>陰性</u>	<u>(1989年)</u>	<u>毒-117</u>		
<u>29</u> GLP	<u>変異原性</u> <u>復帰変異</u> (Ames)	<u>サルモネラ菌</u> TA1535, TA1537, TA1538, TA98, TA100		<u>in vitro</u>	<u>50, 150, 500, 1500</u> <u>5000 µg/plate</u>			<u>陰性</u>	<u>(1984年)</u>	<u>毒-118</u>		
30 GLP	変異原性 復帰変異 (Ames)	サルモネラ菌 TA102		in vitro	0, 16, 50, 158, 500, 1581, 5000µg/プレート			陰性	(2006年)	毒-121		
<u>31</u> GLP	<u>変異原性</u> (チジンキナー ゼ)	<u>マウスリンパ腫</u> <u>培養細胞</u>		<u>in vitro</u>	<u>代謝活性化なし</u> <u>0.5, 1.0, 1.5, 1.75</u> <u>2.0, 2.5, 2.75, 3.5µg/mL</u>			<u>弱い陽性</u>	<u>(1984年)</u>	<u>毒-124</u>		
					<u>代謝活性化あり</u> <u>2.5, 5, 7.5, 10,</u> <u>12.5, 15µg/mL</u>			<u>陰性</u>				
32 GLP	変異原性 (チジンキナー ゼ)	マウスリンパ腫 培養細胞		in vitro	3時間暴露 1, 10, 25, 50, 100µg/mL 24時間暴露:代謝活性化なし 1, 4, 8, 12, 16, 20µg/mL			陰性	(2007年)	毒-126		
33 GLP	変異原性 (HGPR)	チャイニーズハムスター V79培養細胞		in vitro	0, 1.6, 8, 40, 200, 1000µg/mL			陰性	(1990年)	毒-129		

下線を付した試験成績は平成11年食品衛生調査会で評価済みである。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD50 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁		
34 GLP	変異原性 染色体異常	ヒト リンパ球		in vitro	18.75, 37.5, 75 150 µg/mL	陰性	(1984年)	毒-132		
35 GLP	変異原性 不定期DNA 合成	ラット肝臓培養細胞		in vitro	0.5, 1.0, 2.5, 5.0 10, 25, 50, 100, 250 µg/mL	陰性	(1984年)	毒-134		
36 GLP	変異原性 染色体異常	ラット 骨髄細胞	♂45 ♀45	腹腔内 in vivo	6300	陰性	(1984年)	毒-135		
37 GLP	生体の機能に及ぼす影響	中枢神経系	自発行動	マウス	♂10	経口	800, 2000, 5000	影響なし	(1989年)	毒-136
		自発運動量	マウス	♂10	経口	800, 2000, 5000	影響なし			
		呼吸循環系	ウサギ	♂5	静注	1, 3, 10	3mg/kg以上で呼吸、心電図等に影響がみられた			
		自律神経系	モルモット 摘出回腸	♂3	ダブル法	$10^{-6} \sim 10^{-4}$ g/mL	10^{-5} g/mL 以上で回腸の自発運動を惹起			
		4. 消化管機能に対する作用	マウス	♂10	経口	800, 2000, 5000	影響なし			
		5. 血液系に対する作用	ウサギ 血液	♂3	In vitro	$10^{-6} \sim 10^{-4}$ g/mL	溶血作用なし			
		6. 末梢神経系に対する作用	ラット 横隔膜神経筋標本	♂7	In vitro	$10^{-6} \sim 10^{-4}$ g/mL	影響なし			

2. 代謝物を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD50 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
代謝物 GLP	変異原性 復帰変異 (Ames)	サルモネラ菌 TA1535, TA1537, TA102, TA98, TA100		in vitro	実験1: 15~5000 µg/plate 実験2: 50~5000 µg/plate	陰性	(2003年)	毒-140
代謝物 GLP	変異原性 染色体異常	ヒト リンパ球		in vitro	4時間暴露 710~2840 µg/mL 24時間暴露: 代謝活性化なし 177.5~710 µg/mL	陰性	(2004年)	毒-144

下線を付した試験成績は平成11年食品衛生調査会で評価済みである。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

3. 製剤を用いた試験成績

混合剤 3.7%ジフルフェニカン・37.0%トリフルラリン乳剤

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD50値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
製剤1 GLP	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀各10	経口	♂♀:1000, 1200 1440, 1728, 2074	♂:1577 ♀:1677	(1990年)	毒- 148
製剤2 GLP	急性毒性 (14日間観察)	マウス	♂♀各10	経口	♂♀:2400, 2880 3456, 4147, 4977	♂:3415 ♀:4138	(1990年)	毒- 149
製剤3 GLP	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀各10	経皮	♂♀: 2000	♂♀:>2000	(1990年)	毒- 150
製剤4	急性吸入	本剤はくん蒸剤、くん煙剤等当該農薬の成分物質を気化させて使用する農薬以外の農薬であることから試験除外						毒- 151
製剤5 GLP	皮膚刺激性 (3日間観察)	ウサギ	♀6	背部に貼布	0.5mL/パッチ	中等度刺激性	(1990年)	毒- 152
製剤6 GLP	眼刺激性 (3日間観察)	ウサギ	非洗眼群 ♂6 洗眼群♂3	点眼	0.1mL/眼	中等度刺激性	(1990年)	毒- 153
製剤7 GLP	皮膚感作性 Buehler (約5週間観察)	モルモット	検体感作群 ♂♀10 他♂♀5		0.5ml 感作:50%懸濁液 惹起:25%懸濁液	軽度の感作性	(1990年)	毒- 155

4. 参考

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD50値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
参考 GLP	メカニズム試験 (3週間) 肝酵素誘導	ラット	♂5 ♀5	混餌	5000ppm ♂1819~2022 ♀1815~1945	弱い誘導	(1986年)	毒- 157

下線を付した試験成績は平成11年食品衛生調査会で評価済みである。

安評センター：(財)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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

1. 原体

(1) 急性毒性

①ラットにおける急性経口毒性試験

(毒性資料 No. 原体-1)

試験機関：

報告書作成年：1988年[GLP対応]

検体の純度：

供試動物：SD系ラット、5～8週齢、体重：雄 225～250g 雌 213～220g
1群雌雄各5匹

観察期間：14日間

投与方法：検体をコーン油を溶媒として25%懸濁液を調製し、単回強制経口投与した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。体重は投与直前、投与後7及び14日に測定した。観察期間終了時に全例について肉眼的病理検査を実施した。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	5000
LD50 (mg/kg)	雄：>5000 雌：>5000
死亡開始時間及び終了時間	雄：－ 雌：－
症状発現時期及び消失時期	雄：－ 雌：－
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雄：5000 雌：5000
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雄：5000 雌：5000

中毒症状及び死亡は雌雄ともにみられなかった。体重は、雌雄ともに順調に増加した。剖検で雌1例の子宮角膨満がみられた以外に、雌雄とも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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

②ラットにおける急性経口毒性試験

(毒性資料 No. 原体-2)

試験機関：

報告書作成年：1992年 [GLP 対応]

検体の純度：

供試動物：SD系雌雄ラット、5～8週齢、体重；雄147～163g、雌125～145g、
1群雌雄各5匹

観察期間：14日間

投与方法：検体を所定量秤量し、英国薬局方ピーナツ油を溶媒として500mg/mL懸濁液を調製した。ラットに金属製胃ゾンデを用いて単回強制経口投与した。投与量は体重1kgあたり5000mg、投与容量は体重1kgあたり10mLとした。投与前一夜絶食させた。

観察・検査項目：生死及び一般症状の観察は14日間行い、検体投与日は頻繁に、翌日から毎日1回以上注意深く行った。体重測定は、検体投与直前、投与後7及び14日に行った。観察終了時の全生存例について、肉眼的病理検査を実施した。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	5000
LD50 (mg/kg)	雄：>5000 雌：>5000
死亡開始時間及び 終了時間	雄：－ 雌：－
症状発現時間及び 消失時間	雄：－ 雌：－
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄：5000 雌：5000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄：5000 雌：5000

中毒症状及び死亡は雌雄ともに認められず、雌雄ともに体重は順調に増加した。剖検において、雌雄とも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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

③マウスにおける急性経口毒性試験

(毒性資料No. 原体-3)

試験機関：

報告書作成年：1989年 [GLP対応]

検体の純度：

供試動物：Slc:ICR系マウス、6週齢、体重：雄 29.9～32.5g 雌 24.8～27.6g
1群雌雄各5匹

観察期間：14日間

投与方法：検体を0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液に懸濁させ、投与前3時間絶食させた動物に単回強制経口投与した。

観察・検査項目：

中毒症状及び生死を14日間観察し、体重を投与直前と投与7及び14日後に測定した。観察終了時に全例について肉眼的病理検査を実施した。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	5000
LD50 (mg/kg)	雄：>5000 雌：>5000
死亡開始時間及び終了時間	雄：－ 雌：－
症状発現時期及び消失時期	雄：－ 雌：－
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雄：5000 雌：5000
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雄：5000 雌：5000

中毒症状及び死亡は認められず、体重も雌雄とも順調に増加した。剖検では、雌雄ともに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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

④イヌにおける急性経口毒性試験

(毒性資料 No. 原体-4)

試験機関：

報告書作成年：1985年

検体の純度：

供試動物：ビーグル系イヌ、週齢不明、体重；雄 11.3kg、雌 8.7kg、雌雄各 1 匹、
1 群のみ

観察期間：23 日間

投与方法：検体を所定量秤量し、0.25% tragacanth/0.5% Tween 80 水溶液で懸濁し 50%
投与液を調製した。非絶食下でイヌに胃ゾンデを用いて単回強制経口投与し
た。投与量は 5000mg/kg、投与容量は体重 1kg あたり 10mL とした。

観察・検査項目：

一般症状の観察を毎日 1 回以上注意深く行った。体重は、投与前及び投与後
14 日まで週一回測定した。摂餌量は毎日測定した。投与 23 日後の観察終了
時に全例を剖検した。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	5000
LD50 (mg/kg)	雄：>5000 雌：>5000
死亡開始時間及び 終了時間	雄：－ 雌：－
症状発現時間及び 消失時間	雌雄：5 時間後発現、 21 時間後消失
毒性徴候の認められな かった最高投与量 (mg/kg)	雄：－ 雌：－
死亡例の認められな かった最高投与量 (mg/kg)	雄：5000 雌：5000

死亡はみられなかった。症状として雌雄とも投与 5 時間後に軟らかい淡色便がみられ、
21 時間後までみられた。その他の症状は認められなかった。

摂餌量及び体重の推移に影響はみられなかった。剖検で所見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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

⑤ウサギにおける急性経口毒性試験

(毒性資料 No. 原体-5)

試験機関：

報告書作成年：1985年

検体の純度：

供試動物：ウサギ、系統不明、体重：雄 2.7-3.2kg、雌 2.2-2.5kg、雌雄各 5 匹

観察期間：14 日間

投与方法：検体を所定量秤量し、0.25% tragacanth/0.5% Tween 80 水溶液で懸濁し 50% 投与液を調製した。ウサギに胃ゾンデを用いて単回強制経口投与した。投与量は体重 1kg あたり 5000mg、投与容量は体重 1kg あたり 10mL とした。投与前 18 時間絶食させた。

観察・検査項目：一般症状の観察は毎日 2 回以上注意深く行った。体重は、検体投与前及び投与後週一回測定した。観察終了時にペントバルビタール麻酔下で屠殺し、剖検した。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	5000
LD50 (mg/kg)	雄：>5000 雌：>5000
死亡開始時間及び終了時間	雌：－ 雄：－
症状発現時間及び消失時間	雌：－ 雄：－
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌：5000 雄：5000
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌：5000 雄：5000

投与に関連した死亡はみられなかった。特記すべき症状は認められなかった。体重の推移に影響はみられず、剖検で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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

⑥ラットにおける急性経皮毒性試験

(毒性資料 No. 原体-6)

試験機関：

報告書作成年：1992年 [GLP 対応]

検体の純度：

供試動物：ウイスター系雌雄ラット、10～14週齢、
体重；雄 234～250g、雌 213～220g、1群雌雄各5匹

観察期間：14日間

投与方法：投与前日に動物の背腹部を刈毛した。検体を所定量秤量し、英国薬局方ピーナツ油で湿らせ動物の背腹部の約5×4cmの部位に塗布した。7×4cmのガーゼで覆い粘着性テープで固定し、さらに伸縮性テープで固定した。
投与量は2000mg/kgとし、適用時間は24時間とした。24時間後に検体適用部位をピーナツ油でふき取り、検体を除去した。

観察・検査項目：

生死及び一般症状の観察は14日間とし、検体投与日は頻繁に、翌日からは毎日1回以上注意深く行った。体重測定は、検体投与前、投与後7および14日に行った。観察終了時に肉眼的病理検査を実施した。

結果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	2000
LD50 (mg/kg)	雄：>2000 雌：>2000
死亡開始時間及び終了時間	雄：－ 雌：－
症状発現時間及び消失時間	雄：－ 雌：－
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雄：2000 雌：2000
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雄：2000 雌：2000

死亡及び一般症状の変化は認められなかった。投与部位皮膚に皮膚反応が雌の4例(落屑、表皮表面のひび割れ)、3例(散在性の小型のかさぶた)がみられた。体重の推移は順調であった。剖検で著変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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

⑦ウサギにおける急性経皮毒性試験

(毒性資料No. 原体-1)

試験機関：

報告書作成年：1988年 [GLP対応]

検体の純度：

供試動物：New Zealand白色種ウサギ、12～18週齢、
体重：雄 2216～2910g 雌 2310～2660g、1群雌雄各5匹

観察期間：14日間観察

投与方法：蒸留水で湿らせた検体を刈毛した動物の背部に塗布してガーゼで覆い、粘着テープで固定した上に、ポリエチレンシートで覆って粘着テープで固定した。塗布時間は24時間とし、暴露終了後皮膚に残った検体を拭き取った。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を14日間観察し、投与日と投与7及び14日後に体重を測定した。死亡動物及び試験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
投与量 (mg/kg)	2000
LD50値 (mg/kg)	雄：>2000 雌：>2000
死亡開始時間及び終了時間*	雄：－ 雌：－
症状発現時期及び消失時期*	雄：－ 雌：－
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雄：2000 雌：2000
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雄：2000 雌：2000

*雌1例が死亡しこの例では下痢が見られたが、投与に関連しないため、表に含めなかった。

投与8日目に死亡した雌1例*では、死亡前日に下痢がみられ、剖検では小腸の膨満が認められた。その他の動物では変化はみられず、本動物の死亡は投与との関連はないものと考えられた。
体重に変化はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

⑧ラットにおけるダスト急性吸入毒性試験

(毒性資料No. 原体-7)

試験機関：

報告書作成年：1988年 [GLP対応]

検体の純度：

供試動物：SD系ラット、8週齢、体重；雄189～204g, 雌150～170g
1群雌雄各5匹

観察期間：14日間

暴露方法：検体を細粉化したのち粉塵発生器及びダストフィーダーを用いてダストを発生させ、4時間全身暴露を行った。暴露中の粒子径分布を測定し、空気力学的質量中位径とその幾何学的標準偏差はプロビット法で求めた。

暴露条件；チャンバー容積 120L、通気量 56.7L/分

設定濃度 (mg/m ³)	5000
実際濃度 (mg/m ³)	5120
粒子径分布 (%)	
20 μm <	20.5
20～10 μm	24.0
10～9 μm	4.0
9～8 μm	5.0
8～6 μm	10.5
6～5 μm	6.5
5～4 μm	7.0
4～3 μm	7.5
3～2 μm	7.3
2～1.5 μm	3.5
1.5～1 μm	2.4
1～0.9 μm	0.4
0.9～0.8 μm	0.5
0.8～0.7 μm	0.9
<0.7 μm	0.3
空気力学的中位径 (μm)	8.5
呼吸可能な粒子 (<4μm) の割合 (%)	22.8
チャンバー容積 (L)	120
チャンバー内通気量 (L/分)	56.7L/分
暴露条件	ダスト 4時間 全身暴露

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

検査・観察項目：

暴露中及び暴露終了後より14日間一般症状及び生死を観察した。
体重は暴露直前及び暴露後7及び14日目に測定した。
試験終了時の全生存動物について剖検を実施した。

結果：

投与方法	吸入 (ダスト)
曝露濃度 (実測濃度 ; mg/m ³)	0, 5120
LC50 (mg/m ³)	雄 : >5120 雌 : >5120
死亡開始時間及び 終了時間	雄 : - 雌 : -
症状発現時間及び 消失時間	雄 : - 雌 : -
毒性徴候の認められなかった最 高曝露濃度 (mg/m ³)	雄 : 5120 雌 : 5120
死亡例の認められなかった 最高曝露濃度 (mg/m ³)	雄 : 5120 雌 : 5120

死亡例はなく、中毒症状も認められなかった。また体重増加にも変化は認められなかった。
暴露後14日後の剖検においても検体暴露に関係した病変は認められなかった。
以上の結果より本検体の4時間暴露でのLC50は5120mg/m³以上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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

(2) 皮膚及び眼に対する刺激性

①ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験

(毒性資料No. 原体-1)

試験機関：

報告書作成年：1988年 [GLP対応]

検体の純度：

供試動物：New Zealand 白色種ウサギ、12～18週齢、体重不明、1群雌雄各3匹

観察期間：72時間

試験方法：検体0.5gを蒸留水で湿らせ、予め刈毛したウサギの体幹背部に塗布した。
塗布時間は4時間とし、皮膚に残った検体は除去した。

試験項目：塗布終了後5、24、48、72時間に塗布部分の刺激性変化（紅斑、痂皮、浮腫）の有無等を観察した。観察した刺激性変化の採点はDraize法を用いた。

結果：結果は以下の表の通りである。

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
雄1	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
雄2	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
雄3	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
雌1	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
雌2	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
雌3	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	24	0	0	0	0
	浮腫	24	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0

いずれの動物においても皮膚刺激症状は何ら認められなかった。

従って、本検体はウサギの皮膚に対して、刺激性を有し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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

②ウサギを用いた眼一次刺激性試験

(毒性資料No. 原体-1)

試験機関：
報告書作成年：1988年 [GLP対応]

検体の純度：

試験動物：New Zealand 白色種ウサギ、12～18週齢、体重不明
非洗眼群 雌雄各3匹、洗眼群 雌2匹 雄1匹

試験期間：7日間観察

試験方法：検体100mg (0.1mL)を片方の眼の結膜嚢内に適用し、反対側を対照とした。非洗眼群(雌雄各3匹)については洗眼を行わず、24時間後にフルオロセインで角膜を染色した。洗眼群(雌2匹雄1匹)については30秒後に温水にて洗眼し、24時間後にフルオロセインで角膜を染色した。

試験項目：投与後1、24、48、72時間及び7日に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を Draize法に従い観察した。

試験結果：観察した刺激性変化の採点は次表の通りである。角膜、虹彩の刺激性変化は、洗眼群、非洗眼群ともに認められなかった。
非洗眼群の全例で適用1時間後に軽微な結膜刺激(評点1)が認められ、2例では24時間後も観察された。48時間後には全ての刺激性変化は消失した。
洗眼群では3例中2例で軽微な結膜刺激(評点1)が適用1時間後に観察されたが、24時間後には消失した。

以上の結果から、本検体はウサギの眼粘膜に対して、わずかな刺激性を有するものと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

項 目			最高 評点	適用後時間						
				1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	7 日目		
非 洗 眼 群	動物 番号 1 雄	角膜	混濁	4	0	0	0	0	0	
			面積	4	0	0	0	0	0	
		虹彩			2	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	1	0	0	0	
			浮腫	4	1	0	0	0	0	
	分泌物			3	0	0	0	0	0	
	動物 番号 2 雄	角膜	混濁	4	0	0	0	0	0	
			面積	4	0	0	0	0	0	
		虹彩			2	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	1	0	0	0	
			浮腫	4	1	0	0	0	0	
	分泌物			3	0	0	0	0	0	
	動物 番号 3 雄	角膜	混濁	4	0	0	0	0	0	
			面積	4	0	0	0	0	0	
		虹彩			2	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	0	0	0	0	
			浮腫	4	1	0	0	0	0	
	分泌物			3	0	0	0	0	0	
	動物 番号 1 雌	角膜	混濁	4	0	0	0	0	0	
			面積	4	0	0	0	0	0	
		虹彩			2	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	0	0	0	0	
			浮腫	4	1	0	0	0	0	
	分泌物			3	0	0	0	0	0	
動物 番号 2 雌	角膜	混濁	0	0	0	0	0	0		
		面積	0	0	0	0	0	0		
	虹彩			2	0	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	1	0	0	0	0		
		浮腫	4	1	0	0	0	0		
分泌物			3	0	0	0	0	0		
動物 番号 3 雌	角膜	混濁	0	0	0	0	0	0		
		面積	0	0	0	0	0	0		
	虹彩			2	0	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	1	0	0	0	0		
		浮腫	4	0	0	0	0	0		
分泌物			3	0	0	0	0	0		
洗眼群 (雌2匹、雄1匹 計3匹平均)	角膜	混濁	4	0	0	0	0	0		
		面積	4	0	0	0	0	0		
	虹彩			2	0	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	0.7	0	0	0	0		
		浮腫	4	0	0	0	0	0		
分泌物			3	0	0	0	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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

(3) 皮膚感作性

①モルモットを用いた皮膚感作性試験

(毒性資料No. 原体-8)

試験機関:

報告書作成年:1988年[GLP対応]

検体の純度:

供試動物 : Hartley 系モルモット 6~8週齢 1群雌雄各5匹
体重 雄 419~478g、雌 377~423g

観察期間 : 約5週間

方 法 : Buehler法

試験操作

用量設定根拠

感作:

適用前日に投与部位を刈毛した。左肩甲部に0.3mLの検体懸濁液を6時間閉塞貼付した。暴露終了後、皮膚上に残った検体は必要であれば温水を用いて除去した。なお無感作群は無処置とした。さらに7日後及び14日後に同様の感作適用を実施した。惹起適用はさらに2週間後に実施した。

惹起:

あらかじめ刈毛した右肩甲部に、最終感作処理後2週間に検体の25%懸濁液を用いて6時間惹起適用を行った。

陽性対照:

予備的に0.3%DNCBメチルセルロース懸濁液の適用した結果は、1例で刺激性がなかったが他の動物では軽い斑状の紅斑が認められ、0.1%DNCBメチルセルロース懸濁液では、刺激性認められなかったことから、0.3%懸濁液を感作時に、また0.1%懸濁液を惹起時に適用することとした。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

観察項目 :

各感作24時間、48時間後、惹起24及び48時間後に適用部位の紅斑及び浮腫の有無等を肉眼観察し、以下に示した評価方法に準じて採点した。また、体重測定は試験開始時と終了時に実施した。

基準 :

0	無反応
0+	わずかな紅斑
1	軽度の散在性紅斑
2	中等度の紅斑
3	重度の紅斑 (浮腫等)

結果 :

群	感作		供試動物数	惹起後24時間					惹起後48時間					陽性率 (%)			
				評点					評点								
				0	0+	1	2	3	計	0	0+	1	2	3	計	24h	48h
検体	25%検体	25%	10	10	0	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0	0/10	0	0
	溶媒	25%	10	10	0	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0	0/10	0	0
陽性 対照	0.3%DNCB	0.1%DNCB	10	0	0	1	9	0	10/10	10	0	1	9	0	10/10	100	100
	溶媒	0.1%DNCB	10	8	2	0	0	0	2/10	10	0	0	0	0	0/10	0	0

各感作後24及び48時間後、検体感作群及び無感作群のいずれも刺激反応は認められなかった。また、惹起24及び48時間後の観察においても、検体感作群及び無感作群のいずれも刺激反応は認められなかった。これに対し、DNCB感作群では全例に反応が認められた。DNCB対照群では2例が軽度の紅斑が認められた。

以上の結果より、ジフルフェニカンには感作性を有しないと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

②モルモットを用いたMaximisation法による感作性試験

(毒性資料No. 原体-9)

試験機関：

報告書作成年：1997年 [GLP対応]

検体純度：

試験方法：Maximisation法

供試動物：Dunkin-Hartley 系アルビノモルモット雌、体重 412～502g

検体感作群、無感作群 各20匹

観察期間：約25日間

検体調製：皮内注射の溶媒はコーン油を用い、局所塗布の溶媒はポリエチレングリコール
(PEG400)を用いて検体を調製した。

試験操作：

用量設定試験：

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

以上の結果から本試験での設定濃度は、皮内感作投与濃度にはコーン油を溶媒として2%、感作及び惹起における塗布濃度にはPEG400を溶媒として、濃度75%を選択した。

本試験：

感作(皮内注射)；投与前日に動物の肩甲骨部位を4×6の範囲で刈毛し、投与群および対照群の各動物に下記の0.1mLをそれぞれ2箇所ずつ皮内注射した。

背部領域	投与群	対照群
上部左右	50%FCA水溶液	50%FCA水溶液
中部左右	2%検体(コーン油溶液)	コーン油
下部左右	2%検体(コーン油+50% FCA水溶液(1:1))	コーン油+50% FCA水溶液(1:1)

感作(局所塗布)；皮内注射6日後に、動物の肩甲骨部位を刈毛し、注射部位周辺皮膚の刺激性を観察したのち、刈毛部位を10% SLS 0.5mLで処置した。翌日、各動物の肩甲骨部位に、下記の0.5mL局所塗布を行った。48時間後に被覆を除去し、試験部位を蒸留水を用いて拭った。

投与群	対照群
検体75%(PEG400)	PEG400

惹起(局所塗布)；局所塗布後13日目に、動物の両腹側部を除毛した。翌日、各動物の左右腹側部に下記の内容の0.5mL局所塗布を行った。

群	濃度(%)	腹側部領域
無感作性群	PEG400	上部左
	検体75%(PEG400)	上部右
投与群	PEG400	上部左
	検体75%(PEG400)	上部右

24時間後に被覆除去し、試験部位をPEG 400を用いて拭った。被覆除去後 24および48 時間目に皮膚反応を評価した。

誘発反応評価を以下に示す

評点	投与に対する反応
0	反応なし
1	認知可能もしくは斑状紅斑
2	中等度もしくは融合した紅斑
3	高度の紅斑および腫脹。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

結 果

群	感作濃度 (%)	惹起濃度 (%)	動物数	感作反応動物数								陽性率 (%)		
				惹起被覆除去後時間								24時間	48時間	
				24時間				48時間						
				皮膚反応評点										
				0	1	2	3	0	1	2	3			
検体	感作	皮内;2 貼付;75	75	19	19	0	0	0	19	0	0	0	0	0
			0	19	19	0	0	0	19	0	0	0	0	0
	無感作	皮内;0 貼付;0	75	20	19	1	0	0	19	1	0	0	5	5
			0	20	20	0	0	0	20	0	0	0	0	0
*陽性 対照	感作	皮内;5 貼付;75	75	20	0	3	14	3	1	8	9	2	100	95
			0	20	16	3	1	0	18	2	0	0	20	10
	無感作	皮内;0 貼付;0	75	10	10	0	0	0	10	0	0	0	0	0
			0	10	10	0	0	0	10	0	0	0	0	0

*当該陽性対照試験は2-メルカプトベンゾチアゾールを用いて実施した (1997年6月)。

検体投与群の3匹の試験部位に、軽度の痂皮および乾燥した皮膚が認められた。惹起後は投与群動物に陽性反応は認められなかった。対照群動物1匹に陽性反応が認められた。

一方、既知の皮膚感作性陽性物質2-メルカプトベンゾチアゾールには明らかな感作性が認められ、試験動物の感作性物質に対する感受性が確認された。

体重及び一般観察； 体重は順調な増加を示した。投与群の1匹が皮内感作を行う前に死亡したが投与によるものとは考えられなかった。

本試験条件下では、ジフルフェニカン[®]はモルモットに対して感作性を有しないと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

(4) 急性神経毒性

ジフルフェニカンの急性神経毒性試験

(毒性資料 No. 原体-10)

試験成績の提出除外

本薬についての急性神経毒性試験は実施していない。以下の根拠により提出除外（13 生産第 3986 号の 4. 試験成績の除外について(2)-⑦-ア）にあてはまる。

[除外根拠]

1. 急性経口毒性試験からの考察

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

2. ラットの 90 日反復経口毒性試験からの考察

ラットの 90 日反復経口毒性試験(1987 年、毒性資料 No. 原体-15)において、以下のとおり致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

(1) 詳細な状態の観察項目

- ① 外観
- ② 体位
- ③ 姿勢
- ④ 自律神経系機能
- ⑤ 歩行の異常
- ⑥ 動物の取り扱い操作や環境刺激に対する反応
- ⑦ 神経系及び異常行動

レポートへの記載はない。

しかし、試験実施機関の標準操作手順所 (SOP) では、「外観、体位、姿勢、自律神経系機能、歩行の異常、動物の取り扱い操作や環境刺激に対する反応、神経系及び異常行動」の観察をおこなうこととしており、これらについて試験動物に何らかの異常があれば、レポートにその旨が記載されることとなるが、本レポートにはこれらについて何らの記載もないことから、致死量以下の用量でこれらに関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はなかったと考えられる。

(2) 機能検査項目

- ① 刺激に対する感覚運動反応
- ② 握力
- ③ 自発運動量

本レポートには機能検査は行われていない。しかし機能検査に関連した何らかの

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

異常があれば、レポートにその旨が記載されることとなるが本レポートにはこれらについて何らの記載もないことから、致死量以下の用量でこれらに関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はなかったと考えられる。

(3) 病理組織学的検査項目

- ① 脳
- ② 坐骨神経
- ③ 骨格筋
- ④ 脊髄
- ⑤ 眼球及びその付属器

致死量以下の用量でこれらの臓器の病理組織学的検査項目に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見は記されていない。

(4) その他の検査項目

① 脳重量

致死量以下の用量で「脳重量」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見は記されていない。

② 眼科学的検査

レポートへの記載はない。

しかし、ラットを用いた慢性毒性・発がん性併合試験では、これらの測定及び検査を行っており、これらについて何ら毒性を示唆する所見はなく、致死量以下の用量で眼科学的検査項目に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

(試験名：慢性毒性・発がん性併合試験 (1987年、毒性資料 No. 原体-22))

3. 既知神経毒性物質との化学構造の相関について

現在の科学的知見において、本農薬ジフルフェニカンとは既知神経毒性物質との化学構造の相関はない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

(5) 急性遅発性神経毒性

ジフルフェニカンの急性遅発性神経毒性試験

(毒性資料 No. 原体-11)

試験成績の提出除外

本薬についての急性遅発性神経毒性試験成績は、「農薬の登録申請に係る試験成績について」(平成 12 年 11 月 24 日付け 12 農産第 8147 号農林水産省農産園芸局長通知)の運用についての「第 4 試験成績の提出の除外について」(2) の⑧のイ」の試験成績の提出の除外にあてはまる。

[除外根拠]

本農薬原体は、リン酸エステル系で、かつ、コリンエステラーゼ阻害性を有する農薬以外の農薬である。したがって、本農薬原体は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ため、本急性遅発性神経毒性試験の提出は不要であると判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

(6) 90日間反復経口投与毒性

①ラットを用いた強制経口投与による14日間反復経口投与毒性試験

(毒性資料No.原体-12)

試験機関：

報告書作成年：1983年

検体純度：

供試動物：SD系雌雄ラット、4～5週齢、1群雌雄各5匹

試験開始時体重：雄129.0～146.2g、雌106.7～125.4g

投与期間：14日間(1982年7月13日～1988年7月26日)

投与方法：検体を0、400、800、1600mg/kg/日の用量で金属製胃ゾンデを用いて14日間連続して強制経口投与した。検体は0.2% Tragacanth水溶液に懸濁し投与液を調製した。投与容量は体重1kgあたり10mLとした。

投与用量設定の根拠：

観察・検査項目および結果：

1) 臨床症状および死亡率

臨床症状および生死を初回投与から3日間は投与5分後、1時間後、5時間後に、また4日目以降は少なくとも1日1回観察した。

投与に関連した異常は観察されなかった。計画屠殺日まで投与に関連した死亡例は認められなかった。

2) 体重変化

各動物の体重は、試験開始日の初回投与前、その後は週1回及び最終屠殺時に測定した。

その結果、投与に関連した影響は認められなかった。

3) 摂餌量および飲水量

全動物の摂餌量を週1回、ケージ毎に測定した。飲水量を毎日目視にて観察した。

投与に関連した影響は認められなかった。

4) 眼科学的検査

投与開始前に全例について、投与終了1日前に対照群および最高用量群について眼科学的検査を行った。動物は1%Tropicamide 溶液を用いて瞳孔を散大させ、直接検眼鏡を用いて検眼した。

変化は認められなかった。

5) 臨床検査

投与終了時に全動物について非絶食、二酸化炭素(60% CO₂:40% O₂)の麻酔下で、眼窩静脈叢から採血し、血液学的検査および血液生化学的検査を実施した。

5-1) 血液学的検査

以下の項目について測定又は算定した。

ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、赤血球数、白血球数、白血球百分率、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球色素濃度(MCHC)、網状赤血球、血小板数

表1に統計学的に有意差の認められた項目を示した。

1600mg/kg 群の雄で血小板数が統計学的有意差を伴って減少したが、これは、同群の一例の血液試料が凝固していたための異常な低値によるものであり、この雄1例を除き個別別値はいずれも対照群の値と大きな差はなかった。反対に雌の1600mg/kg 群では上昇しているというように雄と反対の動向を示したことから、雌雄で見られた血小板の有意差は偶発的な変化と考えられた。また、網状赤血球数は雌の400及び800mg/kg 群で対照群にくらべ有意に低下していたが、1600 mg/kg 群及び雄の全群ではみられず、また実測値で比較すると対照群が1.9%であるのに対し400及び800mg/kg 群ではいずれも1.3%と大きな差はなく毒性的に意義のある変化とは考えられなかった。

表1 血液学的検査(有意差の認められた項目)

性別	雄			雌		
	400	800	1600	400	800	1600
投与量(mg/kg)	400	800	1600	400	800	1600
血小板数			↓70			↑135
網状赤血球				↓68	↓68	

↑↓: p<0.05 (student t'test)

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

5-2) 血液生化学的検査

以下の項目について測定を行った。

尿素(BUN)、グルコース、総蛋白、アルブミン、A/G 比、ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム、無機リン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(ASAT)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALAT)、アルカリホスファターゼ(ALP)、総ビリルビン(Bil)

表 2 に示すように統計学的有意差を伴った低下が特に雄の ALAT、ASAT、雌の BUN、雌雄の ALP に認められた。しかし、これらの項目の毒性意義は一般的には増加することと考えられたことから、毒性的に意味のある変化とは考えられなかった。雄の 1600ppm 群で Bil の上昇がみられたが、対照群の 2 例が低値(同群の平均値の 25% 以下)であったことに起因するものと考えられ、投与に関連したものとは考えなかった。その他にみられた統計学的に有意な変化は、用量に関連した変動がみられなかったことから偶発的なものと考えられた。

表 2 血液生化学的検査 (有意差の認められた項目)

性別	雄		雌		
	800	1600	400	800	1600
投与量(mg/kg)					
ALP		↓ 70	↓ 72	↓ 77	↓ 73
ALAT	↓ 72	↓ 66	↓ 79		
ASAT	↓ 48	↓ 55			
BUN				↓ 82	↓ 82
カルシウム			↓ 95		
総ビリルビン		↑ 202		↓ 78	

↑ ↓ : p<0.05、 ↓ : p<0.01 (student t'test)

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

5-3) 尿検査

投与終了の 1 日前に、投与 4 時間後から 21 時間後まで絶食下で採尿し、得られた尿試料について以下の項目について測定を行った。

尿量、pH、タンパク、グルコース、ケトン体、ビリルビン、潜血、還元物質、沈渣、色調、比重

変化はみられなかった。

6) 臓器重量

剖検時、全生存動物の体重を測定後、前立腺、肺、脳、心臓、生殖腺、肝臓、脾臓、副腎、腎臓、下垂体の臓器重量を測定し、それらの対体重比も算出した。

表 3 に統計学的に有意差の認められた項目を示した。

肺において、1600mg/kg 群の雄の対体重比が統計学的有意差を伴って減少した。しかし実重量には変化はなく、また病理組織学的変化も伴わないことから、偶発的な変化と考えられた。その他の臓器重量には対照群に比し、統計学的有意差は認められなかった。

表 3 臓器重量 (有意差の認められた項目)

性別		雄			雌		
		400	800	1600	400	800	1600
肺	対体重比			↓78			

↓ : $p < 0.05$ (student t'test)

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。

7) 剖検

投与終了時にすべての動物を、二酸化炭素で窒息死させ、臓器・組織の詳細な病理解剖学的検査を実施した。

投与に関連した肉眼的異常は認められなかった。

8) 病理組織学的検査

1600mg/kg 群および対照群について以下の臓器を、病理組織学的検査に供した。

副腎、卵巣、膵臓、盲腸、下垂体、結腸、直腸、十二指腸、心臓、回腸、胃、空腸、精巣、腎臓、肝臓、肺、リンパ節(頸部および腸間膜)、気管

上記動物から得た組織に投与に関連した変化が認められなかったことから、残りの群について追加の検査は行わなかった。

主要な病理組織学的所見は表 4 に示した。見られた変化はいずれも用いた系統の同齢の実験用に維持したラットに一般的に認められるものであり、用量との関連性も認められないことから毒性学的な意義はないと考えられた。

表 4 主要な病理組織学的所見

性別	雄		雌	
	0	1600	0	1600
肝臓/検査数	4	5	5	5
リンパ球/単球浸潤巣	3	5	5	5
肺/検査数	4	5	5	5
うっ血した領域	3	5	5	5

本検体を最高 1600mg/kg/日の用量でラットに連続 14 日間連続強制経口投与したところ、投与に関連した毒性影響は認められなかった。従って無毒性量は 1600mg/kg/日と考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

②ラットを用いた飼料混入投与による13週間反復経口投与毒性試験

(毒性資料No.原体-13)

試験機関：

報告書作成年：1984年

検体純度：

供試動物：SD系雌雄ラット、週齢不明、試験開始時体重；雄 152～191g、雌 124～162g
1群雌雄各 15匹

投与期間：13週間（1983年11月16日～1984年2月17日）

投与方法：検体を0、500、5000、50000ppmの濃度で飼料に混和し13週間投与した。

観察・検査項目および結果：

1)臨床症状および死亡率

臨床症状および生死を1日2回(週末は1日1回)観察した。

投与に関連した異常は観察されなかった。計画屠殺日まで投与に関連した死亡例は認められなかった。

2)体重変化(図1、2)

各動物の体重は、試験開始1週間前、投与初日、その後は週1回測定した。

その結果、雌の500ppm群を除く全ての投与群で、対照群と比べ、時に統計学的に有意な体重の低値(対照値に対して最大で雄:500ppm群94%、5000ppm群81%、50000ppm群76%、雌:5000ppm群86%、50000ppm群89%)が認められた。

申請者注)

図1

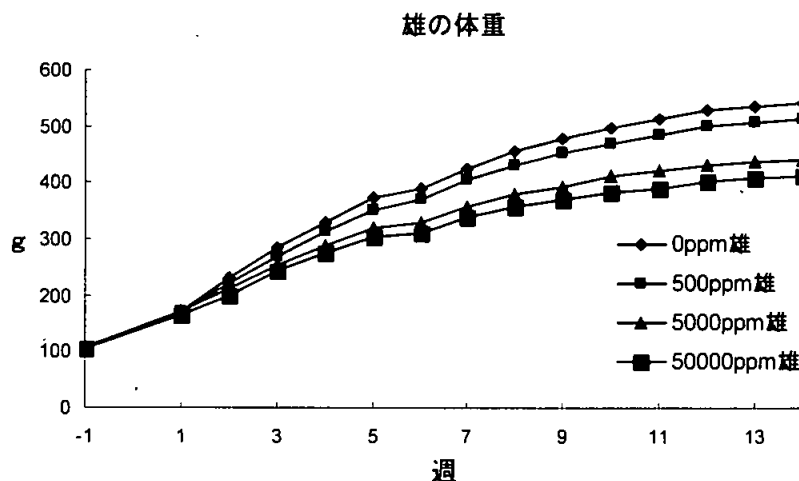
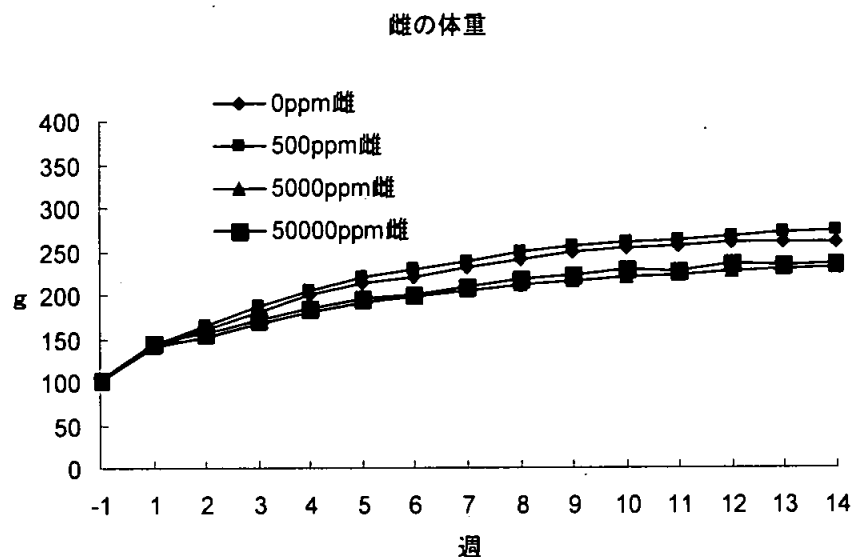


図 2



3) 摂餌量

全動物の摂餌量を週 1 回、ケージ毎に測定した。

摂餌量は、雌雄の 5000ppm 以上の群で対照群に比べやや低値を示した。

摂餌量から算出した検体摂取量を示す。

表 1. 検体摂取量 (mg/kg/日)

投与量 (ppm)		500	5000	50000
検体摂取量	雄	32.4	339	3518
	雌	40.0	418	4042

4) 眼科学的検査

投与開始前及び投与 12 週日目に全例について眼科学的検査を行った。動物は 1% Tropicamide 溶液を用いて瞳孔を散大させ、直接検眼鏡を用いて検眼した。

いずれの検査時にも所見は認められなかった。

5) 臨床検査

投与 4 週後及び 11 週後に各群 10 匹について、一夜絶食後エーテル麻酔下で眼窩静脈叢から採血し、血液学的検査および血液生化学的検査を実施した。

5-1) 血液学的検査

以下の項目について測定又は算定した。

ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、赤血球数、白血球数、白血球百分率、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)、網状赤血球、血小板数

表 2 に統計学的に有意差の認められた項目を示した。

投与 4 週後に、雌の 50000ppm 群において軽度の貧血を示す変化 (赤血球数、ヘマト

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はパイエルクロップサイエンス株式会社にある。

クリット及びヘモグロビン濃度の低下、いずれも対照群との差は8%以内)がみられた。同群は11週時に、統計学的に有意な赤血球数の低下、MCV、MCHの増加がみられ、これらは検体投与による貧血を示すものと考えられた。その他の変化はいずれも少数の個体によるもので、用量との関連性もなく投与に起因したものとは考えられなかった。

表2 血液学的検査 (有意差の認められた項目)

項目 \ ppm	雄			雌		
	500		5000	5000	50000	
検査週	4週	11週	11週	4週	4週	11週
ヘマトクリット					↓93	
ヘモグロビン					↓93	
赤血球数					↓92	↓94
MCV						↑104
MCH		↑102				↑103
網状赤血球数	↑143					
白血球数				↓67	↓72	
リンパ球				↓66	↓74	
好酸球	↑475		↓50			

↑ ↓ : p<0.05, ↓ : p<0.01 (student t 検定)

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

5-2) 血液生化学的検査

以下の項目について測定を行った。

尿素(BUN)、グルコース、総蛋白、アルブミン、A/G比(計算値)、ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム、無機リン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(ASAT)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALAT)、アルカリホスファターゼ(ALP)、総ビリルビン、クレアチニン、鉄、コレステロール

表3に統計学的に有意差の認められた項目を示した。

雌の50000ppm群で総ビリルビン値とコレステロール値がいずれの検査時期にも統計学的有意差を伴って上昇し、肝毒性を示唆するものと考えられた。しかしこれらの肝毒性は、ALP、ASATあるいはALATの上昇を認めず、また、肝臓に病理組織学的検査に変化は認められないことから肝臓への影響は軽度であり毒性学的に意味のある変化とは考えられなかった。

投与11週後に、雌の500ppmを除く雌雄の全投与群でみられたグルコースの低下、及び雄の全投与群でみられた総タンパクの低下はこれらの群でみられた摂餌量の低下にともなう増体重抑制に関連したものと考えられた。

BUNの上昇が雄の5000ppmで4週のみ、雌の5000及び50000ppm群で11週のみ認められた。また、クレアチニンの軽度の上昇が雄の500ppm群で4及び11週に、雄の50000ppm群で4週のみ認められた。これらの項目は腎機能の変化を示すものであるが、病理組織学的検査で腎臓に所見はみられず、また、BUNとCreの変動に

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

関連性が認められないことから偶発的な変化と考えられた。鉄の減少が雄の 5000 及び 50000ppm 群、雌の 50000ppm 群でいずれも 11 週のみ認められたが、この時期における血液学的検査では、雄では変化が認められず、雌の 50000ppm 群のみで赤血球数の減少がみられたが、ヘマトクリットあるいはヘモグロビンの変化は見られず、また、別途実施したラットを用いた 13 週間反復経口投与試験(毒性資料 No. 原体-14)では鉄に変化はみられず、本試験でみられた雌の鉄の低下と貧血との関連性はないものと考えられた。

その他の変化は用量に関連しておらず経時的な変化ではないことから、毒性的に意義のある変化とは考えられなかった。

表 3 血液生化学的検査(有意差の認められた項目)

性別	雄						雌					
	500		5000		50000		500	5000		50000		
項目/ppm	4 週	11 週	4 週	11 週	4 週	11 週	4 週	4 週	11 週	4 週	11 週	
グルコース		↓90		↓83		↓80			↓83		↓87	
BUN			↑129						▲121		▲125	
クレアチニン	↑119	↑118			↑119							
コレステロール							↑119			▲126	↑125	
総ビリルビン										▲186	▲181	
ALAT		↓80		↓79		↓77		↑116				
ASAT			↓79	↓70	↓81							
カリウム									↓86			
鉄				▼78		↓81					▼64	
カルシウム						↓98						
総蛋白		▼97		▼97		↓97						
アルブミン				↓97								
A/G 比								↑107				

↑ ↓ : p<0.05、▲ ▼ : p<0.01 (student t 検定)

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

5-3) 尿検査

投与 5 週及び 12 週後に、採血と同一動物を用いて約 17 時間、絶食下で採尿した。尿試料について以下の項目について測定を行った。

pH、タンパク、グルコース、ケトン体、ビリルビン、潜血、還元物質、沈渣、尿量、比重、外観

表 4 に定量的項目の結果を示した。雄の尿量減少が投与群で認められ、投与 5 週時に 5000 及び 50000ppm 群で、投与 12 週時には 500 ppm 群のみで統計学的有意差がみられた。この変化は本検体の泌尿器系への影響を示唆するものではあるが、用量及び検査時期に関連した変化ではないことから、検体の影響とは考えられなかった。雌ではこのような変化はみられず、投与 12 週時には 50000ppm 群で尿量が増加した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 4 尿検査 (有意差の認められた項目)

項目/ppm	雄			雌
	500	5000	50000	50000
検査週	12 週	5 週	5 週	12 週
尿量	↓61	↓48	↓72	↑153
比重	↑101			

↑↓ : p<0.05、↓ : p<0.01 (student t 検定)

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

6) 臓器重量

剖検時全生存動物を対照として、前立腺、肺、脳、心臓、生殖腺、肝臓、脾臓、副腎、腎臓、下垂体の臓器重量を測定し、それらの対体重比及び対脳重量比も算出した。

表 5 に統計学的に有意差の認められた項目を示した。

雌雄 5000 及び 50000ppm でいくつかの臓器重量に見られた統計学的有意差は、これらの群における体重が対照群に比べ、有意に低下していたことによるものと考えられた。また、500ppm 群雄で認められた肺の対体重比の増加は、肺実重量に有意な差が認められず、5000 及び 50000ppm での重量増加が検体の影響と考えられなかったことから、投与に関連した増加とは考えられなかった。500ppm 群雌で見られた肝臓実重量の増加は、この群の 1 例に起因するものであり、検体投与に関連したものとは考えられなかった。病理組織学的検査において、いずれの臓器にも変化はみられなかったことから、以上の評価は担保できるものとする。

表 5 臓器重量 (有意差の認められた項目)

性別 用量 (ppm)		雄			雌		
		500	5000	50000	500	5000	50000
最終体重		95	↓81	↓76	105	↓86	↓90
下垂体	対体重比			↑139			↑135
副腎	対体重比		↑125	↑130			↑114
前立腺	実重量		↓77				
精巣	対体重比		↑123	↑131			
心臓	実重量			↓81			
	対体重比		↑106	↑106			
肺	対体重比	↑132	↑141	↑127			
肝臓	実重量			↓82	↑110		
	対体重比		↑109	↑110		↑116	↑122
腎臓	実重量			↓87			
	対体重比		↑111	↑115		↑110	
脳	実重量			↓97			
	対体重比		↑122	↑129		↑109	↑113
卵巣	対体重比						↑115

↑↓ : p<0.05、↑↓ : p<0.01 (student t 検定、体重については申請者が Dunnett 検定)

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

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

7) 剖検

投与終了時にすべての生存動物を、二酸化炭素で窒息死させ、臓器・組織の詳細な病理解剖学的検査を実施した。

投与に関連した肉眼的異常は認められなかった。

8) 病理組織学的検査

50000ppm 群および対照群の以下の臓器について、病理組織学的検査を行った。

副腎、卵巣、膵臓、盲腸、下垂体、結腸、直腸、十二指腸、心臓、回腸、胃、空腸、精巣、腎臓、肝臓、肺、リンパ節(頸部および腸間膜)、気管、食道、大動脈、大腿骨、脳、前立腺、顎下腺、精巣上体、眼球及び視神経、脊髄、胆嚢、脾臓、胸腺、涙腺、甲状腺、乳腺

上記動物から得た組織に投与に関連した変化が認められなかったことから、残りの群について追加の検査は行わなかった。

ジフルフェニカン原体をラットに 13 週間混餌投与したところ、雌雄の 5000ppm 群で増体重抑制が認められた。また、雌の 50000ppm 群で血液学的検査において貧血を示す所見が認められた。このことから、無毒性量は雌雄とも 500ppm(雄 32.4mg/kg/日、雌 40.0mg/kg/日)と考えられた。

申請者注)