

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

農薬抄録

ジメタメトリン

(除草剤)

(作成年月日)

(改訂年月日)

平成 23 年 6 月 13 日

(作成会社名)

日産化学工業株式会社

(作成責任者・所属)

目 次

I.	開発の経緯.....	1
II.	物理的・化学的性状.....	2
III.	生物活性.....	22
IV.	適用及び使用上の注意.....	23
V.	残留性及び環境中予測濃度算定関係.....	32
VI.	有用動植物等に及ぼす影響.....	37
VII.	使用時安全上の注意、解毒法等.....	45
VIII.	毒性.....	VIII- 1
1.	原体	
(1)	急性毒性.....	VIII- 8
(2)	皮膚及び眼に対する刺激性.....	VIII- 12
(3)	皮膚感作性.....	VIII- 15
(4)	急性神経毒性.....	VIII- 17
(5)	急性遅発性神経毒性.....	VIII- 19
(6)	90日間反復経口投与毒性.....	VIII- 20
(7)	90日間反復経口投与神経毒性.....	VIII- 44
(8)	28日間反復遅発性神経毒性.....	VIII- 49
(9)	慢性毒性及び発癌性.....	VIII- 50
(10)	繁殖毒性及び催奇形性.....	VIII-121
(11)	変異原性.....	VIII-143
(12)	生体機能影響.....	VIII-156
(13)	その他.....	VIII-161
2.	製剤	
2-1.	2% 混合粒剤	
(1)	急性毒性.....	VIII-177
(2)	皮膚及び眼に対する刺激性.....	VIII-179
(3)	皮膚感作性.....	VIII-182
2-2.	0.6% 混合粒剤	
(1)	急性毒性.....	VIII-184
(2)	皮膚及び眼に対する刺激性.....	VIII-186
(3)	皮膚感作性.....	VIII-189
2-3.	50% 乳剤	
(1)	急性毒性.....	VIII-191
3.	参考	
(1)	急性毒性.....	VIII-193
IX.	動植物及び土壌等における代謝分解.....	IX- 1
[附]	ジメタメトリンの開発年表.....	附- 1

I. 開発の経緯

ジメタメトリン（試験名：C-18898）は吸収移行性を有するトリアジン系の除草剤で、スイス国チバ社（現シンジェンタ社）で合成され、1969年にその生物試験が開始された。

本剤は広範囲の雑草、特に広葉雑草に高い効果を有すること、及び水田条件での効果が高いことが明らかとなり、それ以降主として水稻用除草剤として開発が進められた。

1970年にジメタメトリン単剤及び同じくチバ社によって開発されたりん酸エステル系除草剤との混合剤（試験名CG-102）について、チバ製品株式会社（現シンジェンタジャパン株式会社）により社内試験が開始された。これらの試験から本剤はりん酸エステル系除草剤との間に優れた共力作用があることがわかり、以降ジメタメトリンの開発は上記混合剤を主体に進められることとなった。その後、さらに上記以外のプレチラクロールなどの超長鎖脂肪酸合成阻害型除草剤との間でも優れた共力作用があることがわかり、これらの化合物と、初期剤、一発剤の分野に混合剤が開発された。ジメタメトリンは広範囲の雑草に効果があり、アオミドロ・藻類による表層はく離に高い効果を有するという特長があり、数多くの混合剤に含有されている。また、製剤も粒剤、フロアブル剤及びジャンボ剤が開発されている。

一方、安全性評価に必要な各種毒性試験及び作物・土壌残留試験は1971年に開始された。これらの試験により、りん酸エステル系除草剤との混合剤が1975年12月26日に登録された。ADIは2000年の残留農薬安全性評価委員会において0.0094mg/kg/日と設定されている。本剤は、海外では主要米作地帯の韓国においてスルホニルウレア系除草剤との混合剤が実用化されているが、米国、カナダ、オーストラリア、ニュージーランドでの登録はない。JMPRの評価は予定されていない。

尚、ジメタメトリンの所有権は、日産化学工業株式会社がシンジェンタジャパン株式会社より2004年8月31日付けで承継している。

II. 物理的・化学的性状

1. 有効成分の名称及び化学構造

(1) 一般名

和名：ジメタメトリン

英名：dimethametryn (ISO名)

(2) 別名

商品名：シリウスターボ (混合剤)

試験名：C-18898

(3) 化学名

(*RS*)-*N*²-(1, 2-ジメチルプロピル)-*N*⁴-エチル-6-メチルチオ-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン

(*RS*)-*N*²-(1, 2-dimethylpropyl)-*N*⁴-ethyl-6-methylthio-1, 3, 5-triazine-2, 4-diamine
(IUPAC名)

N-(1, 2-ジメチルプロピル)-*N*-エチル-6-(メチルチオ)-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン

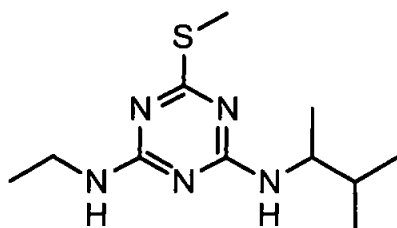
N-(1, 2-dimethylpropyl)-*N*-ethyl-6-(methylthio)-1, 3, 5-triazine-2, 4-diamine (CA名)

2-メチルチオ-4-エチルアミノ-6-(1, 2-ジメチルプロピルアミノ)-*s*-トリアジン

2-methylthio-4-ethylamino-6-(1, 2-dimethylpropylamino)-*s*-triazine (MAFF名) *

* 本抄録中では化学名はMAFF名に従って記載されている。

(4) 構造式



(5) 分子式 $C_{11}H_{21}N_5S$

(6) 分子量 255.38

(7) CAS NO. 22936-75-0

(8) その他 ラセミ体 (RS比：1/1、旋光度測定結果に基づく)

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	試験施設/ 報告年/GLP	
色調		白色	JIS Z 8723	/ 1998年	
形状		固体 (粉末)	官能法		
臭気		無臭			
密度		1.17 g/cm ³ (20℃)	OECD 109 空気比較比重法	/ 1999年/GLP	
融点		68.9℃	OECD 102 DSC	/ 1999年/GLP	
沸点		常圧で分解のため、測定不能	OECD 103 DSC	/ 1999年/GLP	
蒸気圧		1.1×10 ⁻⁴ Pa以下 (25℃)	OECD 104 蒸気圧天秤法	/ 1999年/GLP	
解離定数 (pKa)		4.01 (21.5℃)	OECD 112 分光光度法	/ 1999年/GLP	
溶解度	水	2.02×10 ⁻² g/l (20℃)	OECD 105 フラスコ法	/ 1999年/GLP	
	有機溶媒	トルエン	>1.62×10 ³ g /l (20℃)	OECD 105 フラスコ法	/ 1999年/GLP
		ジクロロタン	>3.10×10 ³ g /l (20℃)		
		ヘキサン	46.9 g /l (20℃)		
		酢酸エチル	>2.08×10 ³ g /l (20℃)		
		メタノール	>3.15×10 ³ g /l (20℃)		
		アセトン	>2.43×10 ³ g /l (20℃)		
オクタノール/水分配係数 (log Pow)		3.20 (カラム温度 25℃)	OECD 107 HPLC法	/ 1999年/GLP	
土壌吸着係数 (K, K _{oc})		K=270.9, 30.48, 7.76, 14.35 K _{oc} =8040, 2478, 641, 963 (25℃)	OECD 106	/1991年	
加水分解性		t _{1/2} 安定 (pH5, 7, 9, 30℃, 50℃, 70℃)		/ 1975年	
水中光分解性	滅菌蒸留水	t _{1/2} 481時間 (25℃, 50 W/m ² , 300~400 nm)	農林水産省暫定 指針	/1995年	
	自然水	t _{1/2} 658時間 (25℃, 50 W/m ² , 300~400 nm)			
安定性	対熱	室温で安定	OECD 113 DSC	/ 1999年/GLP	
	その他	なし	—	—	
スペクトル	UV-VIS 図-1~3 (別紙)		OECD 101	/ 1999年/GLP	
	IR 図-4 帰属表-1 (別紙)		KBr錠剤法		
	FAB-MS 図-5 帰属表-2 (別紙)		—		
	EI-MS 図-6 帰属表-3 (別紙)		—		
	¹ H-NMR 図-7 帰属表-4 (別紙)		—		
	¹³ C-NMR 図-8 帰属表-5 (別紙)		—		

物理的・化学的性状試験の測定条件

スペクトル

(1) 紫外可視吸収スペクトル

測定条件：機器：Perkin-Elmer Lambda 20 ダブルビーム分光光度計
セル：石英、1 cm
温度：21±0.5℃
濃度： $2.00 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$

(2) 赤外吸収スペクトル：臭化カリウム錠剤法

測定条件：機器：Perkin-Elmer 1620 フーリエ変換型赤外分光光度計
測定波長：4000～600 cm^{-1}

(3) 質量スペクトル

高速原子衝撃イオン化法 (FAB法)

測定条件：機器：Kratos concept 1H 質量分析計
質量範囲：50～1400
加速電圧：8.0 kV
ガン電圧：5.0 kV
ガス：キセノン

電子衝撃イオン化法 (EI法)

測定条件：機器：Kratos concept 1H 質量分析計
質量範囲：50～1400
イオン化電圧：70 eV

(4) 核磁気共鳴スペクトル

測定条件：機器：Bruker ARX 250 分光計
溶媒：重クロロホルム
内部基準物質：テトラメチルシラン
測定温度：300K
周波数： ^1H -NMR ; 250 MHz、 ^{13}C -NMR ; 62.9 MHz

図-1 紫外可視吸収スペクトル (中性溶液中)

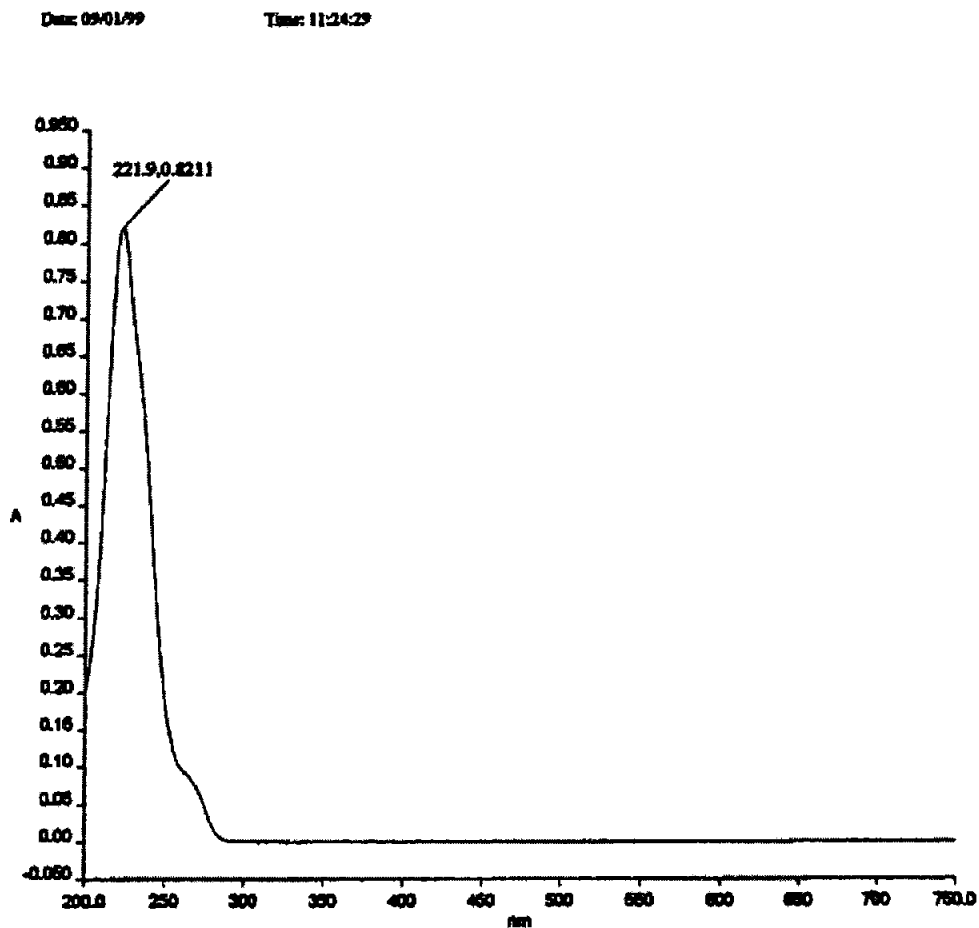


Table 13.3 - Absorptivity data (neutral media)

Wavelength (nm)	Absorbance	Molar absorption coefficient (ϵ) ($\text{dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$)
222	0.8211	4.11×10^4

Concentration : $2.00 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$

Temperature : $21.0 \pm 0.5^\circ \text{C}$

pH : 7.7

図-2 紫外可視吸収スペクトル (酸性溶液中)

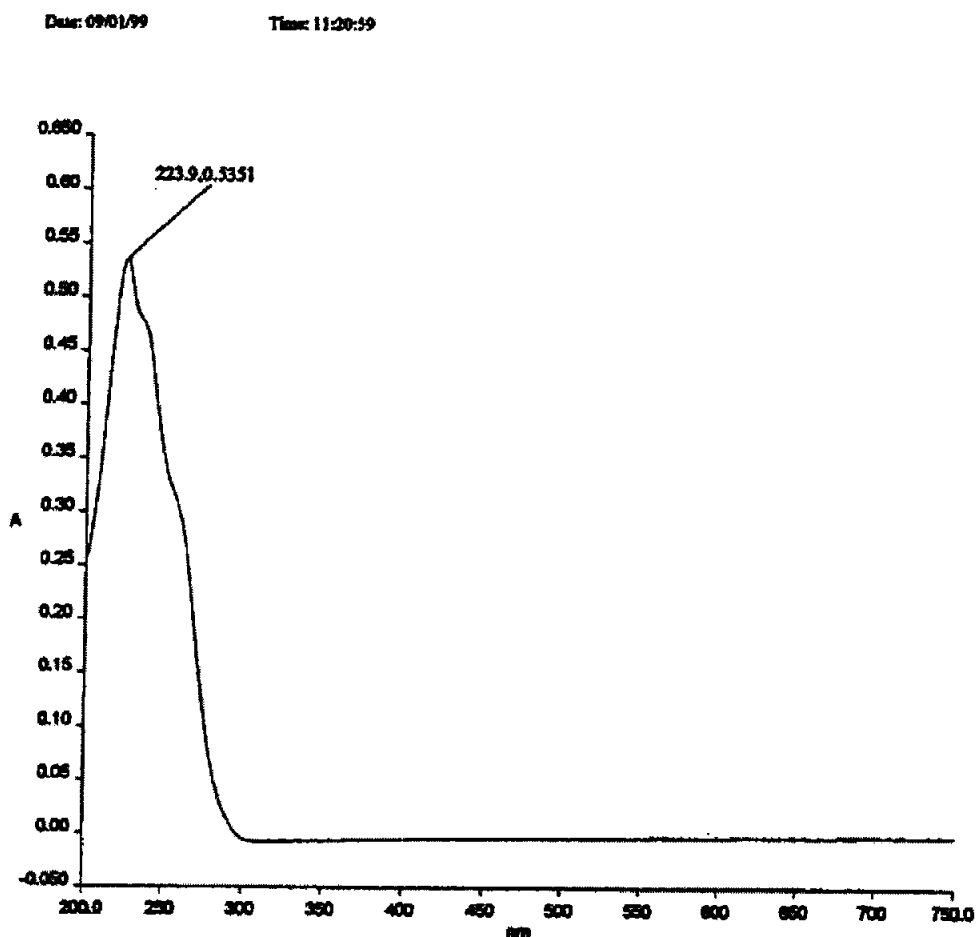


Table 13.2 - Absorptivity data (acidic media)

Wavelength (nm)	Absorbance	Molar absorption coefficient (ϵ) ($\text{dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$)
224	0.5351	2.68×10^4

Concentration : $2.00 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$

Temperature : $21.0 \pm 0.5 \text{ }^\circ\text{C}$

pH : 1.7

図-3 紫外可視吸収スペクトル (塩基性溶液中)

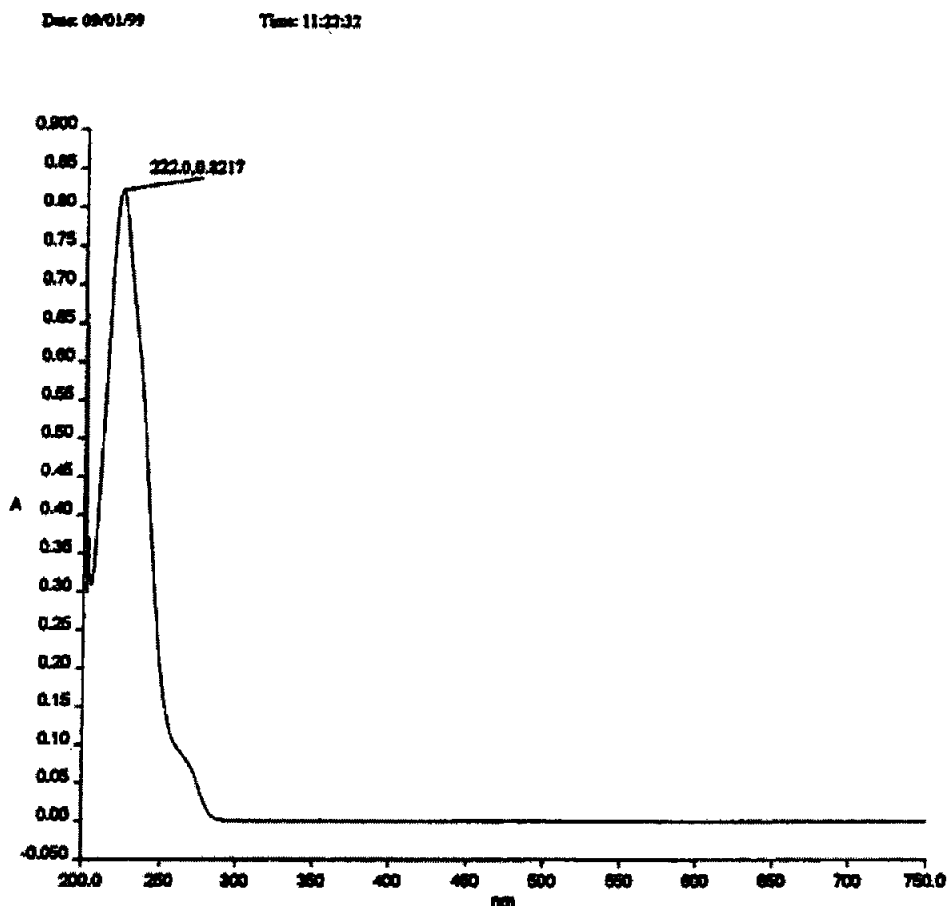


Table 13.4 - Absorptivity data (alkaline media)

Wavelength (nm)	Absorbance	Molar absorption coefficient (ϵ) ($\text{dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$)
222	0.8217	4.12×10^4

Concentration : $2.00 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$

Temperature : $21.0 \pm 0.5^\circ \text{C}$

pH : 12.1

図-4 赤外吸収スペクトル

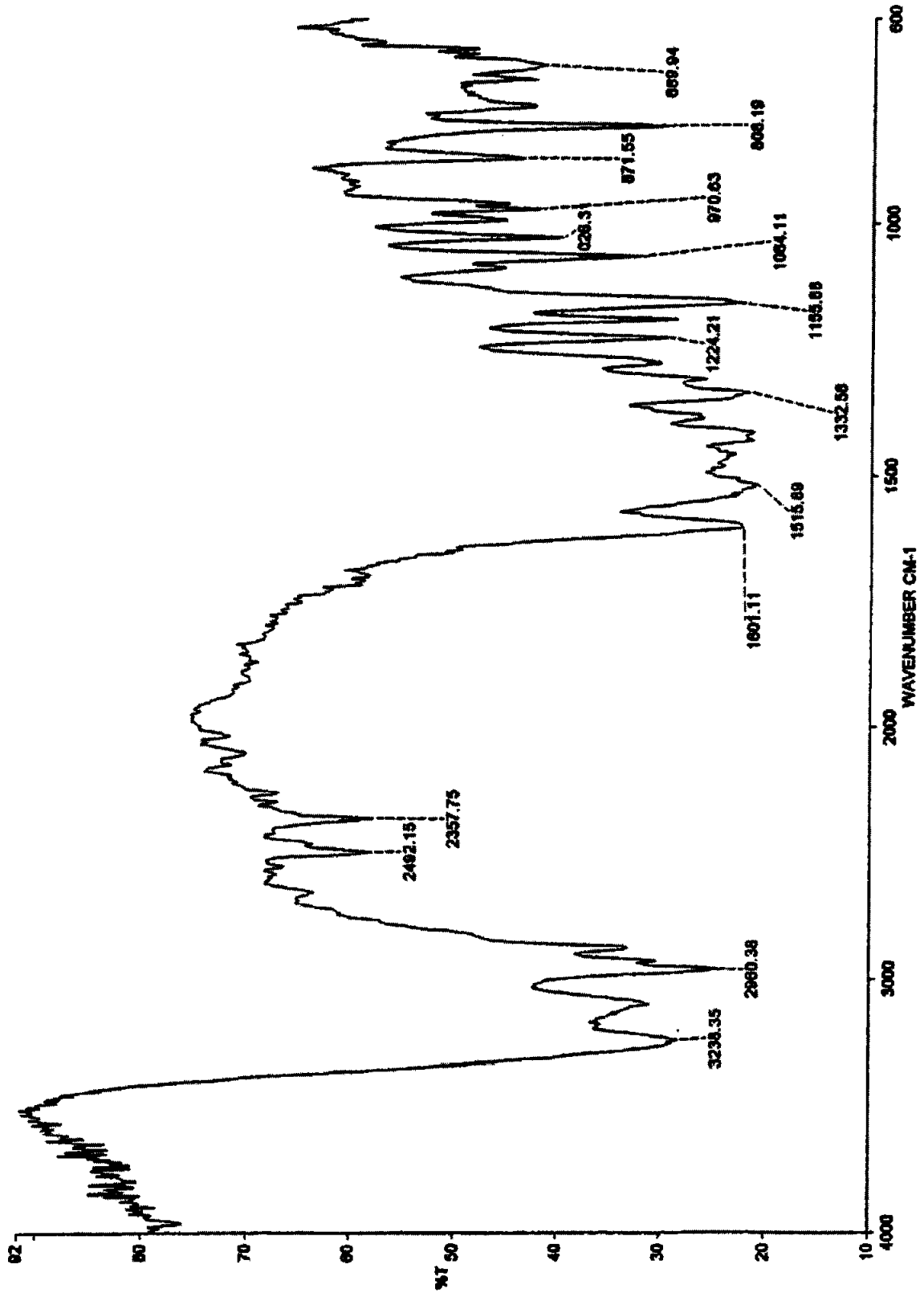


表-1 赤外吸収スペクトルの帰属

波数 (cm ⁻¹)	帰属	
3238	N-H伸縮振動	
2960	C-H伸縮振動	
1601	N-H変角振動	
1332	明確な帰属はできなかった。	
1224		
1155		
1064		
1026		
970		
871		
808		
689		C-S伸縮振動

図-5 質量スペクトル (FAB-MS)

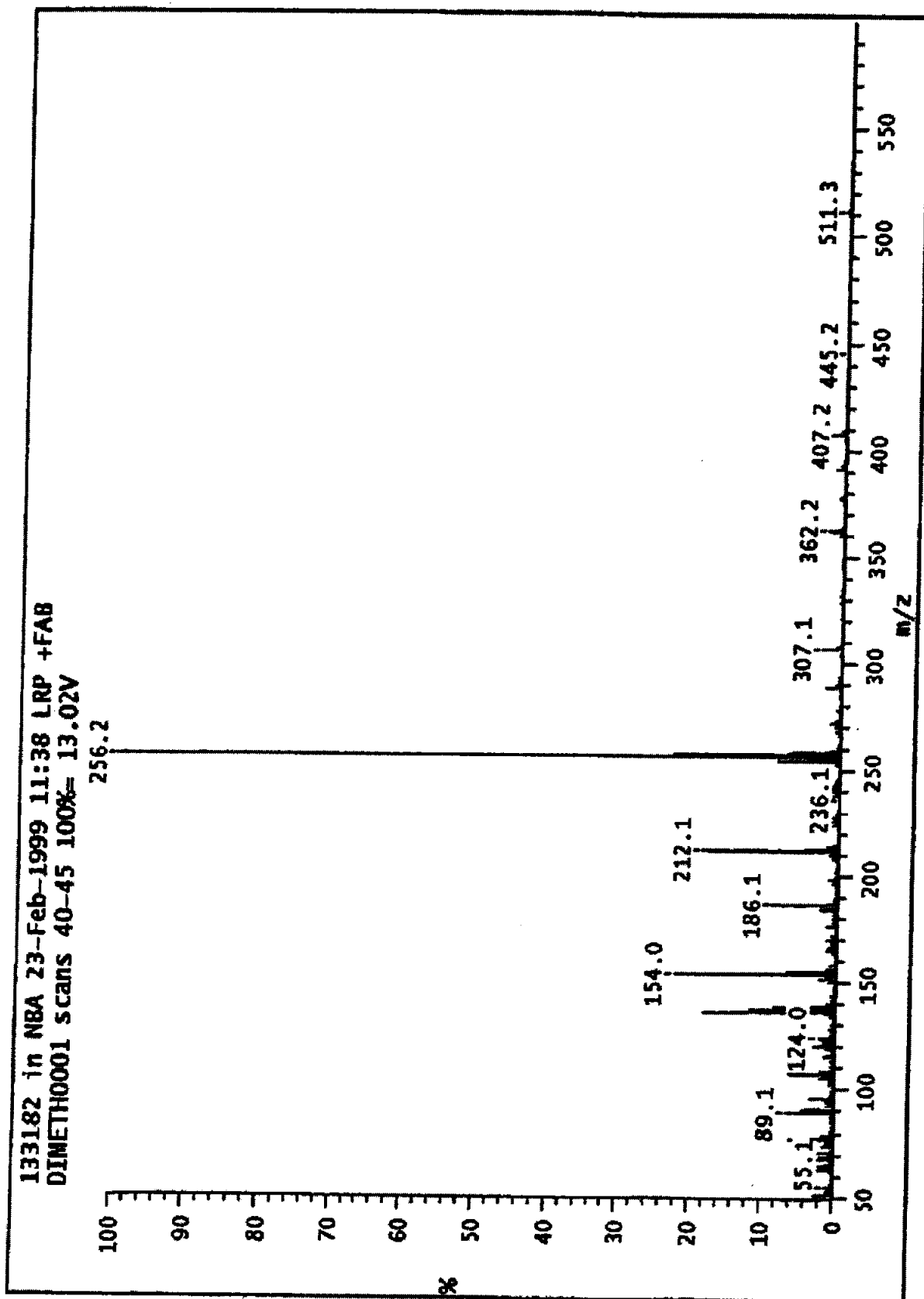


表-2 質量スペクトル (FAB-MS) の帰属

M/Z	Assignment
256	MH^+
212	$(M - NHC_2H_5) + H^+$ or $MH^+ - NHC_2H_5$
186	possibly $MH^+ - \begin{array}{c} CH_3 \\ \\ CHCH(CH_3)_2 \end{array} + H$
307 and 154	Due to the nitrobenzyl alcohol solvent.

図-6 質量スペクトル (EI-MS)

DIMETH0014 Scan 1 (Av 8-18 Acq) 100%-17695 mv 23-Feb-1999 14:56
LRP +EI 133182

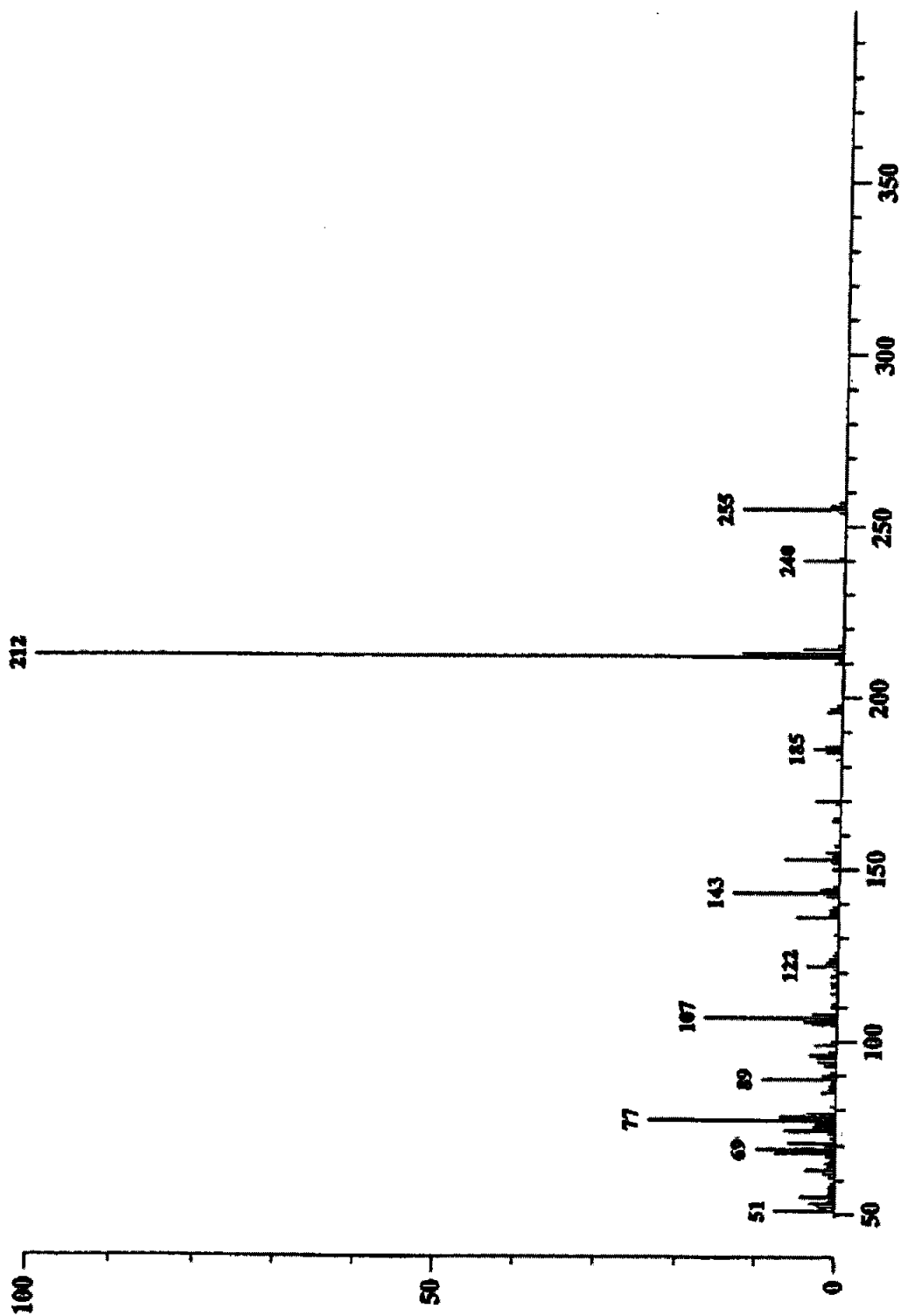


表-3 質量スペクトル (EI-MS) の帰属

M/Z	Assignment
255	M^+
240	$M - CH_3$
212	$M - NHC_2H_5 + H^+$

図-7 ^1H -核磁気共鳴スペクトル

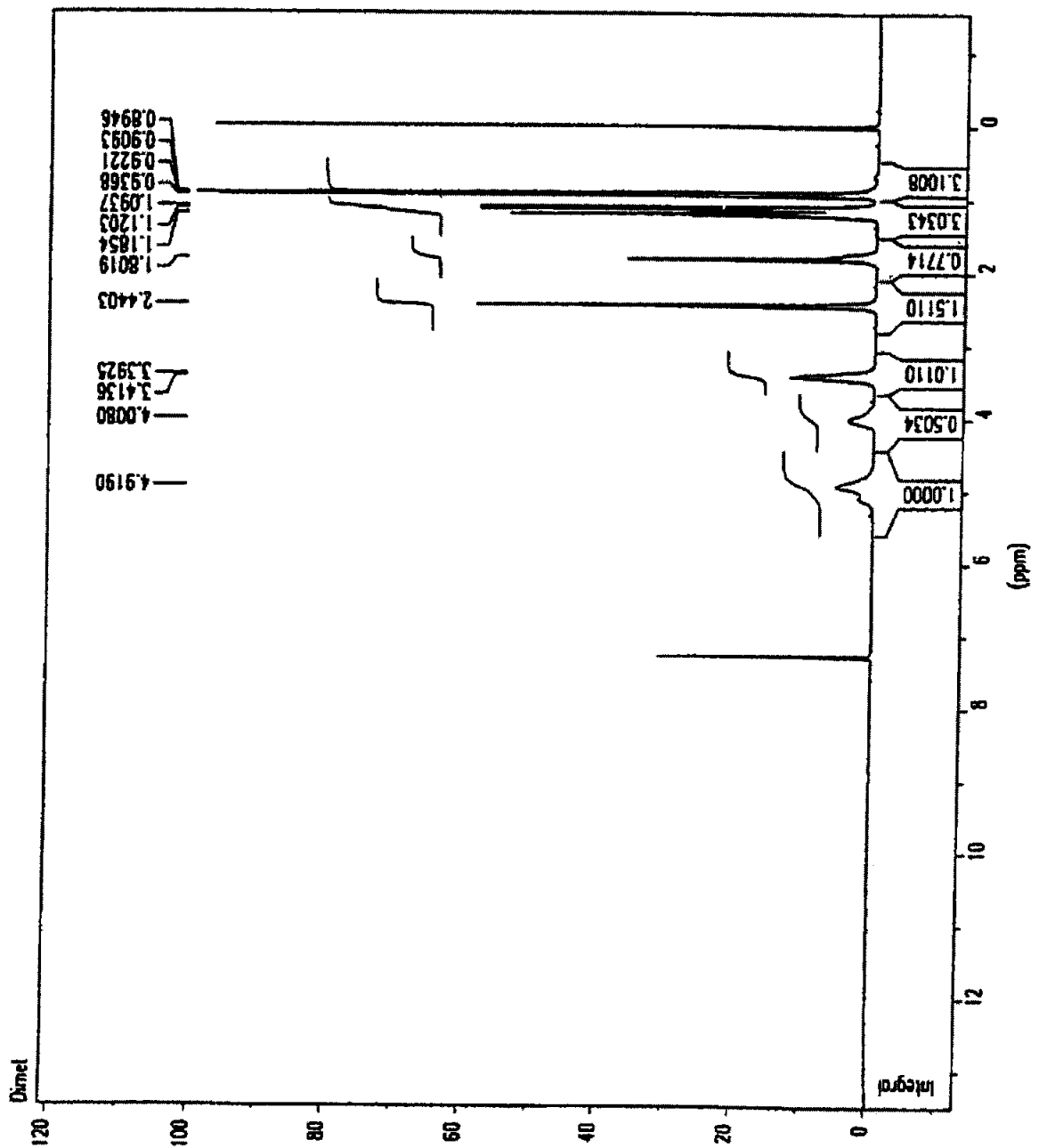


表-4 ^1H -核磁気共鳴スペクトルの帰属

δ (ppm)	Assignment
0.8 - 0.9	$\begin{array}{c} \text{CH} \begin{array}{l} \nearrow \text{CH}_3 \\ \searrow \text{CH}_3 \end{array} \end{array}$
1.1	$\begin{array}{c} \text{N} \\ \\ \text{CH}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}(\text{CH}_3)_2 \end{array}$
1.2	$\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$
1.8	$\begin{array}{c} \text{CH} \begin{array}{l} \nearrow \text{CH}_3 \\ \searrow \text{CH}_3 \end{array} \end{array}$
2.4	CH_3-S
3.4	$\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$
4.0	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{Ar}-\text{NH}-\text{CH}-\text{R} \end{array}$
4.9	$\text{Ar}-\text{NH}$
7.3	residual CHCl_3

図-8 ^{13}C -核磁気共鳴スペクトル

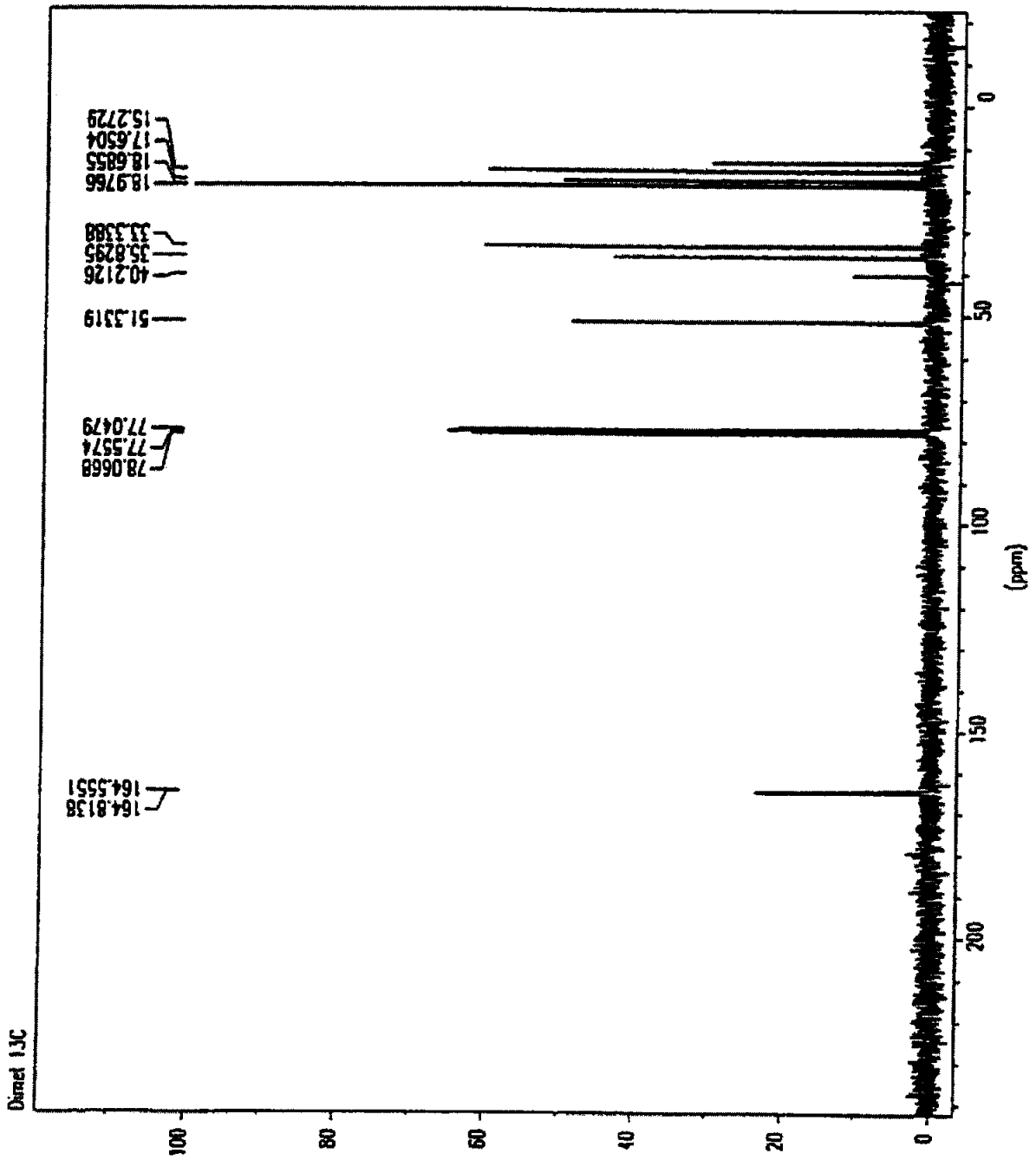



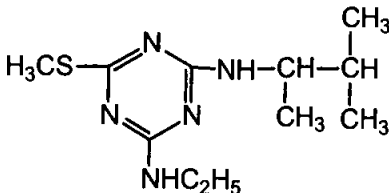
表-5 ^{13}C -核磁気共鳴スペクトルの帰属

~ (ppm)	Assignment
13	NCH_2CH_3
15	$\begin{array}{c} \text{NCH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$
18	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
19	CH_3S
33	$\begin{array}{c} \text{NHCH}-\text{CH} \\ \quad \quad \quad \diagup \quad \diagdown \\ \quad \quad \quad \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$
36	$\text{NH}-\text{CH}_2$
40	Not assigned, possibly an impurity or a data spike
51	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{NH}-\text{CH} \end{array}$
78	Solvent CDCl_3
165	 Carbon ring atoms

3. 原体の成分組成

区分	名称		構造式	分子式	分子量	含有量(%)	
	一般名	化学名				規格値	通常値
有効成分	ジメタメリン	2-メチルオ-4-チルアミノ-6-(1,2-ジメチルピロリルアミ)-s-トリアジン	別表A	C ₁₁ H ₂₁ N ₅ S	255.38		
原体混在物							

別表

	名称		構造式
A	ジメタメリン	2-メチルチオ-4-エチルアミノ-6-(1,2-ジメチルプロピルアミノ)-s-トリアジン	

別表 (つづき)

	名称		構造式

4. 製剤の組成

(1) 0.60%粒剤 (シリウスターボ1キロ粒剤)

オキサジクロメホン	0.80%
ジメタメトリン	0.60%
ピラゾスルフロンエチル	0.30%
ベンゾピシクロン	2.0%
界面活性剤、鉍物質微粉 等	96.3%

(2) 1.0%粒剤 (ハイカット1キロ粒剤)

シハロホップブチル	1.8%
ジメタメトリン	1.0%
ハロスルフロンメチル	0.90%
ベンゾピシクロン	2.0%
界面活性剤、鉍物質微粉 等	94.3%

(3) 2.0%粒剤 (シリウスターボジャンボ)

オキサジクロメホン	2.7%
ジメタメトリン	2.0%
ピラゾスルフロンエチル	1.0%
ベンゾピシクロン	6.7%
界面活性剤、鉍物質微粉 等	87.6%

(4) 1.2%水和剤 (シリウスターボフロアブル)

オキサジクロメホン	1.6%
ジメタメトリン	1.2%
ピラゾスルフロンエチル	0.60%
ベンゾピシクロン	4.0%
水、界面活性剤 等	92.6%

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

Ⅲ. 生物活性

1. 活性の範囲

本剤は、3～10g ai/10aの薬量で、出芽前から2葉期程度の水田雑草、特に広葉雑草に高い活性を有する。また、アオミドロ等の藻類あるいは珪藻類等によって引き起される表層はく離に対しては3g ai/10aで有効である。

感受性雑草 : コナギ、アゼナ等の広葉雑草
カヤツリグサ、マツバイ、ヘラオモダカ、ヒルムシロ、ウキクサ、藻類等の水田雑草

感受性が

中庸の雑草 : タイヌビエ、ホタルイ、ミズガヤツリ、ウリカワ、オモダカ等

抵抗性雑草 : クログワイ等

2. 作用機構

本剤は非ホルモン型吸収移行性の除草剤である。根部及び茎葉部から吸収され、葉の葉緑体に達し、光合成（ヒル反応）を阻害する。その結果、炭水化物の生成を妨げ植物体を飢餓状態にして枯死に至らしめる。

高温時には活性が高まるが、温度による活性の変動はメチルチオ・トリアジンの中では緩慢であると考えられている。

3. 作用特性と防除上の利点

(1) 効力

本剤は、一年生広葉雑草に卓効を示すと共に、各種の除草剤と混合することにより、ヒエ、ホタルイ等に対する効果が高まる。また、アオミドロ・藻類による表層はく離に対し、本剤は極めて有効である。

(2) 安全性

1) 水稻への安全性

温度反応は他のトリアジン剤よりは小さく、高温下でも比較的安全である。

2) 環境への影響

投下薬量も有効成分として10g/10a以下と少なく、かつ土壌（水田土壌）中の分解も比較的早い（半減期17～30日）ので、環境への影響の少ない化合物である。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

IV. 適用及び使用上の注意

1. 適用病害虫の範囲及び使用方法

[シリウスターボ1キロ粒剤]

(オキサジクロメホン：0.80%+ジメタメトリン：0.60%+ピラゾスルフロンエチル：0.30%+ベンゾピシクロン：2.0%)

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯
移植水稻	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ウリカワ ミズガヤツリ (北海道を除く) ヘラオモダカ (北海道、東北) ヒルムシロ (近畿・中国・四国を除く) クログワイ (関東・東山・東海、 近畿・中国・四国) セリ アオミドロ・藻類による表層はく離	移植後5日～ ルイ2.5葉期 ただし、 移植後30日まで	砂壤土 ～ 埴土	1kg/ 10a	1回	湛水 散布	全域の普通期 及び早期栽培地帯

オキサジクロメホンを 含む農薬の総使用回数	ジメタメトリンを 含む農薬の総使用回数	ピラゾスルフロンエチル を含む農薬の総使用回数	ベンゾピシクロンを 含む農薬の総使用回数
2回以内	2回以内	1回	2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日産化学工業株式会社にある。

[ハイカット1キロ粒剤]

(シハロホップブチル：1.8%+ジメタメトリン：1.0%+ハロスルフロンメチル：0.90%+ベンゾピシクロン：2.0%)

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯
移植水稻	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ウリカワ ミズガヤツリ (北海道を除く) ヘラオモダカ (北海道、東北) ヒルムシロ セリ オモダカ クログワイ (北海道を除く) コウキヤガラ (東北、関東・東 山・東海、九州) シズイ(東北) アオミドロ・藻類 による表層はく離 (北陸を除く)	移植後15日～ ノビエ3.5葉期 但し、収穫60日前まで	砂壤土 ～ 埴土	1kg/ 10a	1回	湛水 散布	全域の 普通期及び 早期栽培地帯

シハロホップブチルを 含む農薬の総使用回数	ジメタメトリンを含む 農薬の総使用回数	ハロスルフロンメチルを 含む農薬の総使用回数	ベンゾピシクロンを 含む農薬の総使用回数
3回以内	2回以内	2回以内	2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日産化学工業株式会社にある。

[シリウスターボジャンボ]

(オキサジクロメホン：2.7%+ジメタメトリン：2.0%+ピラゾスルフロンエチル：1.0%+ベンゾ
ピシクロン：6.7%)

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯
移植水稲	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ウリカワ ミズガヤツリ (北海道を除く) ヘラオモダカ (北海道、東北) ヒルムシロ セリ(北陸を除く) アオミドロ・藻類 による表層はく離	移植後5日～ ル・E2.5葉期 ただし、 移植後30日まで	砂壤土～ 埴土	小包装 (パック) 10個 300g/10a	1回	水田に小包装(パック)のまま投げ入れる。	全域の普通期 及び 早期栽培地帯

オキサジクロメホンを含む農薬の総使用回数	ジメタメトリンを含む農薬の総使用回数	ピラゾスルフロンエチルを含む農薬の総使用回数	ベンゾピシクロンを含む農薬の総使用回数
2回以内	2回以内	1回	2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日産化学工業株式会社にある。

[シリウスターボフロアブル]

(オキサジクロメホン：1.6%+ジメタメトリン：1.2%+ピラゾスルフロンエチル：0.60%+ベンゾ
ピシクロン：4.0%)

作物名	適用雑草名	使用時期	適用 土壌	使用量	本剤 の 使用 回数	使用 方法	適用地帯
移植水稲	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ウリカワ ミズガヤツリ (北海道を除く) ヘラオモダカ (北海道、東北、九州) ヒルムシロ セリ(九州を除く) アオミドロ・藻類による 表層はく離(東北を除く)	移植後5日～ バエ2.5葉期 ただし、 移植後30日まで	壤土 ～ 埴土	500ml/10a	1回	原 液 湛 水 散 布	全域の普通期 栽培地帯 及び 関東・東山・東海、 九州の 早期栽培地帯

オキサジクロメホンを 含む農薬の総使用回数	ジメタメトリンを 含む農薬の総使用回数	ピラゾスルフロンエチル を含む農薬の総使用回数	ベンゾピシクロンを 含む農薬の総使用回数
2回以内	2回以内	1回	2回以内

2. 使用上の注意事項

[シリウスターボ 1 キロ粒剤]

(オキサジクロメホン：0.80%+ジメタメトリン：0.60%+ピラゾスルフロンエチル：0.30%+ベンゾピシクロン：2.0%)

- (1) 本剤は雑草の発生前から生育初期に有効なので、ノビエ2.5葉期までに時期を失しないように散布すること。なお、多年生雑草は生育段階によって効果にふれが出るので、必ず適期に散布すること。ホタルイ、ウリカワ、ミズガヤツリ、ヘラオモダカは2葉期まで、ヒルムシロは発生期まで、セリは再生始期まで、オモダカ、クログワイ、アオミドロ・藻類による表層はく離は発生始期が本剤の散布適期である。
また、オモダカ、クログワイの防除は有効な後処理剤と組み合わせて使用すること。
- (2) 本剤は、移植前に生育したミズガヤツリには効果が劣るので、物理的防除方法などを用いて移植前に防除してから使用すること。
- (3) 浅植え、浮き苗が生じないように、代かき、均平化及び植付作業はていねいにおこなうこと。未熟有機物を施用した場合は、特にていねいにおこなうこと。
- (4) 散布に当たっては、水の出入りを止めて湛水のまま田面に均一に散布し、少なくとも3～4日間は通常の湛水状態(水深3～5cm)を保ち、散布後7日間は落水、かけ流しはしないこと。
- (5) 梅雨期等、散布後に多量の降雨が予想される場合は除草効果が低下することがあるので使用を避けること。
- (6) 下記のような条件では薬害が発生する恐れがあるので使用を避けること。
 - ①砂質土壌の水田および漏水の激しい水田(減水深2cm/日以上)
 - ②軟弱な苗を移植した水田
 - ③極端な浅植えの水田および植付け不良で根が露出している条件
- (7) 本剤はその殺草特性から、いぐさ、れんこん、せり、くわいなどの生育を阻害する恐れがあるので、これらの作物の生育期に隣接田で使用する場合は十分注意すること。
- (8) 本剤散布後の田面水を他作物に灌水しないこと。
- (9) いぐさの栽培予定水田では本剤を使用しないこと。
- (10) 本剤の使用に当たっては、使用量、使用時期、使用方法などを誤らないよう注意し、特に初めて使用する場合や異常気象時は、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。

[ハイカット1キロ粒剤]

(シハロホップブチル：1.8%+ジメタメトリン：1.0%+ハロスルフロンメチル：0.90%+ベンゾピシクロン：2.0%)

- (1) 使用量に合わせ秤量し、使い切ること。
- (2) 本剤は雑草の発生前から生育初期に有効なので、ノビエ 3.5 葉期までに時期を失しないように散布すること。なお、多年生雑草は生育段階によって効果にふれが出るので、必ず適期に散布すること。ホタルイ、ウリカワ、ミズガヤツリは 4 葉期まで、ヘラオモダカは 3 葉期まで、ヒルムシロは発定期まで、セリは再生始期まで、オモダカは矢じり葉 3 葉期まで、クログワイ、コウキヤガラ、シズイは草丈 30cm まで、また、イボクサ(一年生雑草)は茎長 20cm まで、クサネム(一年生雑草)は草丈 20cm まで、アオミドロ・藻類による表層はく離は発生始期までが本剤の散布適期である。
- (3) 移植前後の初期除草剤による土壌処理との体系で使用する場合には、雑草の発生状況をよく観察し、時期を失しないように適期に散布すること。
- (4) 浅植え、浮き苗が生じないように、代かき、均平化及び植付作業は丁寧に行うこと。未熟有機物を施用した場合は、特に丁寧に行うこと。
- (5) 散布に当っては、水の出入りを止めて湛水状態のまま田面に均一に散布し、少なくとも 3～4 日間は通常の湛水状態(水深 3～5cm)を保ち、散布後 7 日間は落水、かけ流しはしないこと。
- (6) 下記のような条件では薬害が発生する恐れがあるので使用を避けること。
 - 1) 散布時の水稻の葉齢が 4 葉期末満の時
 - 2) 砂質土壌の水田及び漏水の激しい水田(減水深 2cm/日以上)
 - 3) 軟弱な苗を移植した水田
 - 4) 極端な浅植の水田及び植付け不良で根が田面に露出している条件
 - 5) 水稻が水没するような極端な深水条件
- (7) 梅雨期等、散布後に多量の降雨が予想される場合は除草効果が低下することがあるので使用を避けること。
- (8) 本剤はその殺草特性から、いぐさ、れんこん、せり、くわいなどの生育を阻害するおそれがあるので、これらの作物の生育期に隣接田で使用する場合には十分注意すること。
- (9) 本剤散布後の田面水を他作物に灌水しないこと。
- (10) いぐさの栽培予定水田では本剤を使用しないこと。
- (11) 本剤使用後の空き袋等は環境に影響を与えないよう適切に処理すること。
- (12) 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や異常気象時は、病害虫防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。

[シリウスターボジャンボ]

(オキサジクロメホン：2.7%+ジメタメトリン：2.0%+ピラゾスルフロンエチル：1.0%+ベンゾピシクロン：6.7%)

- (1) 本剤は雑草の発生前から生育初期に有効なので、ノビエ2.5葉期までに時期を失ないように散布すること。なお、多年生雑草は生育段階によって効果にふれが出るので、必ず適期に散布すること。ホタルイ、ウリカワ、ミズガヤツリ、ヘラオモダカは2葉期まで、ヒルムシロは発生期まで、セリは再生始期まで、アオミドロ・藻類による表層はく離は発生始期までが本剤の散布適期である。
- (2) 浅植え、浮き苗が生じないように、代かき、均平化及び植付作業はていねいにおこなうこと。未熟有機物を施用した場合は、特にていねいにおこなうこと。
- (3) 散布に当っては、水の出入りを止めて5~6cmの湛水状態に保つこと。散布後は少なくとも3~4日間は通常の湛水状態を保ち、田面を露出させたり、水を切らしたりしないようにし、散布後7日間は落水、かけ流しはしないこと。
- (4) 本剤は小包装(パック)のまま10アール当り10個の割合で水田に均等に投げ入れること。
- (5) 藻や浮草が多発している水田では、拡散が不十分となり、効果の劣る可能性があるので使用を避けること。
- (6) パックに使用しているフィルムは水溶性なので、ぬれた手で作業したり、降雨で破袋することのないように注意すること。
- (7) 下記のような条件では薬害が発生する恐れがあるので使用を避けること。
 - ①砂質土壌の水田および漏水の激しい水田(減水深2cm/日以上)
 - ②軟弱な苗を移植した水田
 - ③極端な浅植えの水田および植付け不良で根が露出している条件
- (8) 本剤はその殺草特性から、いぐさ、れんこん、せり、くわいなどの生育を阻害する恐れがあるので、これらの作物の生育期に隣接田で使用する場合は十分注意すること。
- (9) 本剤散布後の田面水を他作物に灌水しないこと。
- (10) いぐさの栽培予定水田では本剤を使用しないこと。
- (11) 本剤使用後の空き袋は環境に影響を与えないよう適切に処理すること。
- (12) 本剤の使用に当たっては、使用量、使用時期、使用方法などを誤らないよう注意し、特に初めて使用する場合や異常気象時は、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。

[シリウスターボフロアブル]

(オキサジクロメホン：1.6%+ジメタメトリン：1.2%+ピラゾスルフロンエチル：0.60%+ベンゾピシクロン：4.0%)

- (1) 使用量に合わせ秤量し、使い切ること。
- (2) 使用前に容器を軽く振ること。
- (3) 本剤は雑草の発生前から生育初期に有効なので、ノビエの 2.5 葉期までに、時期を失しないように散布すること。なお、多年生雑草は生育段階によって効果にふれが出るので、必ず適期に散布すること。ホタルイ、ウリカワ、ミズガヤツリ、ヘラオモダカは 2 葉期まで、ヒルムシロは発生期まで、セリは再生始期まで、アオミドロ・藻類による表層はく離は発生前から発生始期が本剤の散布適期である。
- (4) 浅植え、浮き苗が生じないように、代かき、均平化及び植付作業はていねいに行うこと。未熟有機物を施用した場合は、特にていねいに行うこと。
- (5) 散布に当っては、水の出入りを止めて湛水状態のまま本剤を水田全面にゆきわたるように散布し、少なくとも 3~4 日間は通常の湛水状態（水深 3~5cm）を保ち、散布後 7 日間は落水、かけ流しはしないこと。
- (6) 下記のような条件下では葉害が発生する恐れがあるので使用をさけること。またこれらの水田条件と散布時または散布数日以内の梅雨明けなどによる異常高温が重なると、初期生育の抑制が顕著になるので注意すること。
 - ① 砂質土壌の水田及び漏水の激しい水田（減水深 2cm/日以上）。
 - ② 軟弱な苗を移植した水田。
 - ③ 極端な浅植えの水田、および植付け不良で根が田面に露出している条件。
- (7) 活着遅延を生ずるような異常低温が予測されるときは、初期生育の抑制などが生ずる恐れがあるので、このような条件下での使用に際しては、県の防除指針に基づき関係機関の指導を受けることが望ましい。
- (8) 梅雨期等、散布後に多量の降雨が予想される場合は除草効果が低下することがあるので使用をさけること。
- (9) 本剤はその殺草特性から、いぐさ、れんこん、せり、くわいなどの生育を阻害するおそれがあるので、これら作物の生育期に隣接田で使用する場合には十分注意すること。
- (10) 本剤散布後の田面水を他の作物へ灌水しないこと。
- (11) いぐさの栽培予定水田では使用しないこと。
- (12) 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。
- (13) 本剤使用後の空容器は環境に影響を与えないように適切に処理すること。
- (14) 本剤の使用に当たっては、使用量、使用時期、使用方法などを誤らないように注意し、特に初めて使用する場合や異常気象時は、病害虫防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。

3. 水産動植物に有毒な農薬については、その旨

[シリウスターボ1キロ粒剤]

(オキサジクロメホン：0.80%+ジメタメトリン：0.60%+ピラゾスルフロンエチル：0.30%+ベンゾピシクロン：2.0%)

[シリウスターボフロアブル]

(オキサジクロメホン：1.6%+ジメタメトリン：1.2%+ピラゾスルフロンエチル：0.60%+ベンゾピシクロン：4.0%)

- (1) 水産動植物(藻類)に影響を及ぼすので、河川、養殖池等に飛散、流入しないよう注意して使用すること。
- (2) 散布後は水管理に注意すること。
- (3) 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。

[ハイカット1キロ粒剤]

(シハロホップブチル：1.8%+ジメタメトリン：1.0%+ハロスルフロンメチル：0.90%+ベンゾピシクロン：2.0%)

- (1) 水産動植物(甲殻類、藻類)に影響を及ぼすので、河川、養殖池等に飛散、流入しないよう注意して使用すること。
- (2) 散布後は水管理に注意すること。
- (3) 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。

[シリウスターボジャンボ]

(オキサジクロメホン：2.7%+ジメタメトリン：2.0%+ピラゾスルフロンエチル：1.0%+ベンゾピシクロン：6.7%)

- (1) 水産動植物(藻類)に影響を及ぼすので、河川、養殖池等に飛散、流入しないよう注意して使用すること。
- (2) 散布後は水管理に注意すること。
- (3) 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。

V. 残留性及び環境中予測濃度算定関係

1. 作物残留性

(1) 分析法の原理と操作概要

試料をメタノール、アセトニトリル又はアセトンで抽出し、ジクロロメタン又はヘキサンに転溶する。ヘキサン/アセトニトリル分配、凝固法又は各種カラムクロマトグラフィー（フロリジル、アルミナ）を組み合わせて精製し、ガスクロマトグラフィー（FTD/NPD）で定量する。

(2) 分析対象の化合物

分析対象	化学名	分子式	分子量	代謝経路 図注の記号
ジメタメトリン	2-メチルオ-4-エチルアミノ- 6-(1,2-ジメチルプロピルアミノ)- s-トリアジン	C ₁₁ H ₂₁ N ₅ S	255.38	A

(3) 残留分析結果

資料 番号	作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型 (有効成分量) 希釈倍率 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	
						ジメタメトリン		ジメタメトリン	
						最高値	平均値	最高値	平均値
1	水稻 (玄米) 昭和47年度	粒剤 (1.3%) 4kg/10a 湛水散布	秋田県 農業試験場	0	-	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03
				1	115	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03
			福井県 農業試験場	0	-	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03
			1	95	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03	
	水稻 (稲わら) 昭和47年度		秋田県 農業試験場	0	-	<0.02	<0.02	<0.1	<0.1
				1	115	0.02	0.02	<0.1	<0.1
		福井県 農業試験場	0	-	<0.02	<0.02	<0.1	<0.1	
			1	95	<0.02	<0.02	<0.1	<0.1	
2	水稻 (玄米) 昭和51年度	粒剤 (1.1%) 4kg/10a 湛水散布	秋田県 農業試験場	0	-	<0.002	<0.002	<0.01	<0.01
				1	127	<0.002	<0.002	<0.01	<0.01
			大阪府 農林技術センター	0	-	<0.002	<0.002	<0.01	<0.01
				1	77	<0.002	<0.002	<0.01	<0.01
			大分県 農業技術センター	0	-	<0.002	<0.002	<0.01	<0.01
			1	115	<0.002	<0.002	<0.01	<0.01	
	水稻 (稲わら) 昭和51年度		秋田県 農業試験場	0	-	<0.008	<0.008	<0.02	<0.02
				1	127	0.046	0.045	<0.02	<0.02
			大阪府 農林技術センター	0	-	<0.008	<0.008	<0.02	<0.02
				1	77	0.056	0.056	0.05	0.04
大分県 農業技術センター		0	-	<0.008	<0.008	<0.02	<0.02		
		1	115	0.010	0.009	<0.02	<0.02		

資料 番号	作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型 (有効成分量) 希釈倍率 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	
						ジメタメトリン		ジメタメトリン	
						最高値	平均値	最高値	平均値
3	水稻 (玄米) 昭和62年度	粒剤(0.1%) 3kg/10a + 粒剤(1.1%) 4kg/10a 湛水散布	三重県 農業技術センター	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				2	94	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		鹿児島県 農業試験場	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			2	86	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
		三重県 農業技術センター	2	94	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			2	86	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
	水稻 (稲わら) 昭和62年度	粒剤(0.1%) 3kg/10a + 粒剤(1.1%) 4kg/10a 湛水散布	三重県 農業技術センター	0	-	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				2	94	0.03	0.02	0.03	0.03
		鹿児島県 農業試験場	0	-	<0.02	<0.02	0.02	0.02	
			2	86	0.06	0.06	0.08	0.08	
三重県 農業技術センター	2	94	0.05	0.04	0.07	0.06			
	2	86	0.09	0.09	0.13	0.12			
4	水稻 (玄米) 平成10年度	フロアブル剤 (1%) 1000ml/10a 原液湛水散布	日植調研究所 北海道試験地	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				1	92	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			日植調研究所	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				1	94	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	水稻 (稲わら) 平成10年度		日植調研究所 北海道試験地	0	-	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
				1	92	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
			日植調研究所	0	-	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
				1	94	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

資料 番号	作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型 (有効成分量) 希釈倍率 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	
						ジメタメトリン		ジメタメトリン	
						最高値	平均値	最高値	平均値
5	水稻 (玄米) 平成20年度	粒剤(1%) 1kg/10a 湛水散布	日植調 古川試験地	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				2	44	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
					59	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			73		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			日植調研究所	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				2	46	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	61	<0.01			<0.01	<0.01	<0.01		
	75	<0.01	<0.01		<0.01	<0.01			
	水稻 (稲わら) 平成20年度	粒剤(1%) 1kg/10a 湛水散布	日植調 古川試験地	0	-	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				2	44	0.06	0.06	<0.05	<0.05
					59	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
			73		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	
日植調研究所			0	-	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	
			2	46	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	
	61	<0.05		<0.05	<0.05	<0.05			
75	<0.05	<0.05		<0.05	<0.05				

2. 土壌残留性

(1) 分析法の原理と操作概要

試料をメタノールで抽出後、塩化メチレンに転溶する。アルミナカラムクロマトグラフィーで精製し、ガスクロマトグラフィー (FTD) で定量する。

(2) 分析対象の化合物

分析対象	化学名	分子式	分子量	代謝経路 図注の記号
ジメタメトリン	2-メチルオ-4-エチルアミノ- 6-(1,2-ジメチルプロピルアミノ)- s-トリアジン	C ₁₁ H ₂₁ N ₅ S	255.38	A

(3) 残留試験結果

① 水田状態容器内試験 (推定半減期: 50~60日)

分析機関:

資料 No.	採取場所 年度	供試薬剤の 濃度・量	使用 回数	経過日数	分析値 (ppm)	
					最高値	平均値
SR02	青森農試 (沖積埴壤土) 昭47年度	標準品 (1.0ppm)	0	—	<0.04	<0.04
			1	直後	0.93	0.92
			1	7	0.85	0.82
			1	14	0.65	0.62
			1	30	0.64	0.63
			1	60	0.34	0.32
			1	90	0.32	0.31
	茨城農試 (火山灰埴壤土) 昭47年度		0	—	<0.04	<0.04
			1	直後	0.86	0.84
			1	7	0.68	0.65
			1	14	0.68	0.67
			1	30	0.62	0.60
			1	60	0.40	0.39
			1	90	0.38	0.37

② 水田状態圃場試験 (推定半減期: 17~30日)

分析機関:

資料 No.	試料調製及び 採取場所 年度	供試薬剤の 濃度・量	使用 回数	経過日数	分析値 (ppm)	
					最高値	平均値
SR01	秋田農試 (沖積埴壤土) 昭47年度	粒剤 (1.3%) 4kg/10a	0	—	<0.02	<0.02
			1	直後	0.85	0.82
			1	30	0.25	0.24
			1	60	0.10	0.10
			1	90	0.14	0.13
	福井農試 (沖積埴壤土) 昭47年度		0	—	<0.02	<0.02
			1	直後	0.75	0.72
			1	30	0.38	0.35
			1	62	0.20	0.18
			1	108	0.12	0.11

3. 環境中予測濃度算定関係

(1) 分析法の原理と操作概要

試料をヘキサンで抽出後、フロリジルカラムクロマトグラフィーで精製した後、ガスクロマトグラフィー (NPD) で定量する。

(2) 分析対象の化合物

分析対象	化学名	分子式	分子量	代謝経路 図注の記号
ジメタメトリン	2-メチルオ-4-エチルアミノ- 6-(1,2-ジメチルプロピルアミノ)- s-トリアジン	C ₁₁ H ₂₁ N ₅ S	255.38	A

(3) 残留試験結果

① 田面水

分析機関：

資料 No.	試料調製及び 採取場所 年度	供試薬剤の 濃度・量	処理 回数	経過 日数	分析結果 (mg/L) ジメタメトリン	
					最高値	平均値
1	埼玉県農業試験場 (熊谷市、埼玉) 灰色低地土 砂質埴壌土 1993年	粒剤 (1.1%) 4kg/10a 1回 湛水土壌処理	0	—	<0.0005	<0.0005
			1	0	0.0892	0.0886
			1	1	0.246	0.243
			1	3	0.207	0.203
			1	7	0.0687	0.0674
			1	14	0.0443	0.0430
	埼玉県農業試験場 (熊谷市、埼玉) 多湿黒ボク土 壤土 1993年	粒剤 (1.1%) 4kg/10a 1回 湛水土壌処理	0	—	<0.0005	<0.0005
			1	0	0.133	0.130
			1	1	0.313	0.304
			1	3	0.157	0.154
			1	7	0.0393	0.0389
			1	14	0.0294	0.0288

② 浸透水

分析機関：

資料 No.	試料調製及び 採取場所 年度	供試薬剤の 濃度・量	処理 回数	経過 日数	分析結果 (mg/L) ジメタメトリン	
					最高値	平均値
1	埼玉県農業試験場 灰色低地土 砂質埴壌土 1993年	粒剤 (1.1%) 4kg/10a 1回	0	—	<0.0005	<0.0005
			1	7	<0.0005	<0.0005
			1	14	<0.0005	<0.0005
	埼玉県農業試験場 多湿黒ボク土 壤土 1993年	粒剤 (1.1%) 4kg/10a 1回	0	—	<0.0005	<0.0005
			1	7	<0.0005	<0.0005
			1	14	<0.0005	<0.0005

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 (mg/L) *1				試験機関 (報告年)	頁
						24h	48h	72h	96h		
1 GLP	魚類急性毒性 原体 (%)	コイ	7	止水式	22.3- 24.0	>4.53	>4.53	4.45	4.45	(2004年)	38
2 GLP	ジノコ類 急性遊泳阻害 原体 (%)	材ジノコ	20	止水式	19.7- 20.2	>10	8.1	-	-	(2004年)	39
3 GLP	藻類生長阻害 原体 (%)	緑藻*2	初期 濃度 10 ⁴ cells/mL	振とう 培養	22.5- 23.0	ErC ₅₀ (72h) : 0.0124 EbC ₅₀ (72h) : 0.0071 (NOECr (72h) : 0.0055) (NOECb (72h) : 0.0025)				(2004年)	40
4 GLP	魚類急性毒性 粒剤 (0.6%) *3	コイ	10	半止水式	23.1- 23.3	>500	391	365	365	(2005年)	41
5 GLP	ジノコ類 急性遊泳阻害 粒剤 (0.6%) *3	材ジノコ	20	止水式	19.9- 20.1	755	82.4	-	-	(2005年)	42
6 GLP	藻類生長阻害 粒剤 (0.6%) *3	緑藻*2	初期 濃度 10 ⁴ cells/mL	振とう 培養	23.3- 23.5	ErC ₅₀ (24-72h) : 0.834 EbC ₅₀ (0-72h) : 0.352 (NOECr (24-72h) : 0.128) (NOECb (0-72h) : 0.0512)				(2005年)	43

*1 : No. 1の原体試験データは実測濃度、No. 2~3は設定濃度、No. 4~6の製剤試験データは製剤濃度に基づく値

*2 : 緑藻の学名 *Pseudokirchneriella subcapitata* (旧学名 *Selenastrum capricornutum*)

*3 : シリウス-ボ 1号粒剤 (ジメトリン 0.6%、ネサジカホリン 0.8%、ピラジスルホンエチル 0.3%、ベンゾビシロン 2.0%)

1. 水産動植物への影響に関する試験

(1) 魚類急性毒性試験 (原体)

コイを用いた急性毒性試験

(資料No. 1)

試験機関:

(GLP対応)

報告書作成年: 2004年

被験物質: ジメトリン原体 (純度 %)

供試生物: コイ (*Cyprinus carpio*)

一群7匹, 全長: 4.1±0.2cm, 体重: 1.09±0.05g

方法: 暴露期間 ; 96時間
 暴露方法 ; 止水式
 供試魚数 ; 7匹/容器/1連制
 希釈水 ; 人工調製水 (ISOガイドライン6341-1982に従って調製)
 試験液量 ; 10L/容器
 水質 ; 溶存酸素濃度 飽和値の89-98%, pH 7.5-8.0
 照明 ; 16時間明/8時間暗
 給餌 ; 無
 エアレーション ; 穏やかに曝気

試験液の調製方法: 必要量の被験物質を秤量し、Tween80/ジメチルスルホキシド (DMSO) 1/1混合液に溶解させて試験原液を作製した。試験原液を希釈水で希釈して、設定濃度の試験液を調製した。

試験水温: 22.3-24.0℃

結果:

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	2.1, 2.6, 3.2, 4.0, 5.0
	実測濃度 (平均)	1.96, 2.10, 2.63, 3.46, 4.53
LC ₅₀ (mg/L) * [95%信頼限界]	24h	>4.53 [算出不能]
	48h	>4.53 [算出不能]
	72h	4.45 [3.94-6.61]
	96h	4.45 [3.94-6.61]
NOEC (mg/L) *		1.96

*: 実測濃度に基づく。LC₅₀は申請者が算出した。

症状: 平衡喪失、遊泳行動の変化および呼吸低下のような非常に強度な致死の影響が、96時間の暴露期間を通して最高試験濃度 (5.0mg/kg) で認められた。2.10、2.63および3.46mg/Lの試験濃度では、遊泳行動の変化のみが試験終了時に認められた。

試験液中の被験物質濃度の測定結果

設定濃度 (mg/L)	被験物質濃度 (mg/L) *		
	0時間	96時間後	平均
対照区	<0.02	<0.02	-
助剤対照区	<0.02	<0.02	-
2.1	2.03 (97)	1.88 (90)	1.96 (93)
2.6	2.24 (86)	1.96 (75)	2.10 (81)
3.2	2.76 (86)	2.49 (78)	2.63 (82)
4.0	3.66 (92)	3.25 (81)	3.46 (87)
5.0	4.50 (90)	4.55 (91)	4.53 (91)

*: ()内の数値は設定濃度に対する割合 (%)

(2) ミジンコ類急性遊泳阻害試験 (原体)

(資料No. 2)

試験機関:

(GLP対応)

報告書作成年: 2004年

被験物質: ジメトリン原体 (純度 %)

供試生物: オミジンコ (*Daphnia magna*), 一群各20匹 (生後24時間以内の個体)

方法: 暴露期間 ; 48時間

暴露方法 ; 止水式

供試生物数 ; 10匹/容器/2連制

希釈水 ; 蒸留水で調製した培地 (総硬度 267mg/L CaCO₃)

試験液量 ; 100mL/容器

水質 ; 溶存酸素濃度 飽和値の97-98% pH 7.9-8.1

照明 ; 16時間明/8時間暗

給餌 ; 無

エアレーション ; 無

試験液の調製方法 ; 必要量の被験物質を秤量し、Tween80/ジメチルスルホキシド (DMSO) 1/1混合液に溶解させて試験原液を作製した。試験原液を希釈水で希釈して、設定濃度の試験液を調製した。

試験水温: 19.7-20.2℃

結果:

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	1.2, 2.0, 3.5, 6.0, 10.0
	実測濃度 (平均)	1.20, 2.04, 3.61, 6.05, 8.51
EC ₅₀ (mg/L) *		24h: >10 [算出不能]
[95%信頼限界]		48h: 8.1 [6.8-9.8]
NOEC (mg/L) *		2.0 (1.95)

*: 設定濃度に基づく。

試験液中の被験物質濃度の測定結果

設定濃度 (mg/L)	被験物質濃度 (mg/L) *		
	0時間	48時間後	平均
対照区	<0.02	<0.02	-
助剤対照区	<0.02	<0.02	-
1.2	1.20 (100)	1.21 (101)	1.20 (100)
2.0	2.03 (102)	2.05 (103)	2.04 (102)
3.5	3.56 (102)	3.65 (104)	3.61 (103)
6.0	5.99 (100)	6.10 (102)	6.05 (101)
10.0	8.55 (86)	8.47 (85)	8.51 (85)

*: ()内の数値は設定濃度に対する割合 (%)

実測濃度の変動は設定濃度から±20%以内であった。

(3) 藻類生長阻害試験 (原体)

(資料No. 3)

試験機関：

(GLP対応)

報告書作成年：2004年

被験物質：ジメトリン原体 (純度 %)

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

(旧学名 *Selenastrum capricornutum*)

初期濃度 10⁴ cells/mL

方 法：暴露期間 ; 72時間
 暴露方法 ; 振とう培養法 (150回転/分)
 培地 ; OECD試験培地
 試験液量 ; 50mL/容器/3連制
 照明 ; 連続照明 (約4, 100ルクス)
 pH ; 7.7 (開始時)、9.8-10.2 (終了時)

試験液の調製方法；必要量の被験物質を秤量し、Tween80/ジメチルホルムジド (DMSO) 1/1混合液に溶解させて試験原液を作製した。試験容器に試験原液と藻類懸濁液を加えた後に培地で希釈して、設定濃度の試験液を調製した。

測定 ; 処理24、48、72時間後の細胞濃度を測定

培養水温：22.5-23.0℃

結 果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0.00025, 0.00055, 0.0012, 0.0025, 0.0055, 0.012, 0.026
	実測濃度 (開始時)	-, -, -, 0.00271, 0.00557, 0.0116, 0.0242
ErC ₅₀ (mg/L) * [95%信頼限界]		72h : 0.0124 [算出不能]
EbC ₅₀ (mg/L) * [95%信頼限界]		72h : 0.0071 [算出不能]
NOECr (mg/L) *		72h : 0.0055
NOECb (mg/L) *		72h : 0.0025

*：設定濃度に基づく。

試験液中の被験物質濃度の測定結果

設定濃度 (mg/L)	被験物質濃度 (mg/L) *	
	0時間	72時間後
対照区	<0.00025	<0.00025
0.0025	0.00271 (108)	0.00253 (101)
0.0055	0.00557 (101)	0.00521 (95)
0.012	0.0116 (97)	0.0111 (93)
0.026	0.0242 (93)	0.0234 (90)

*：()内の数値は設定濃度に対する割合 (%)

試験開始時の実測濃度の変動は設定濃度から±20%以内であった。

(4) 魚類急性毒性試験 (製剤)
 ㊦を用いた急性毒性試験

(資料No. 4)

試験機関:

(GLP対応)

報告書作成年: 2005年

被験物質: 粒剤 (シウスタ-ボ[®]1和粒剤)

(組成) ジメトリン	0.6%
チサジクロホシ	0.8%
ピラジスルフロニチル	0.3%
ベンゾピシロン	2.0%
界面活性剤、鋳物質微粉等	残分

供試生物: ㊦ (*Cyprinus carpio*)

一群各10匹、全長: 4.5±0.13cm、体重: 1.1±0.11g

方 法: 暴露期間 ; 96時間
 暴露方法 ; 半止水式 (換水頻度1回/48時間)
 供試魚数 ; 10匹/容器/1連制
 希釈水 ; 脱塩素水道水
 試験液量 ; 50L/容器
 水質 ; 溶存酸素濃度 6.5-8.4mg/L (試験水温での飽和濃度の60%以上)
 pH 7.1-9.1
 照明 ; 16時間明/8時間暗
 給餌 ; 無
 エアレーション ; あり
 試験液の調製方法; 試験容器に入れた希釈水に必要な量の被験物質を添加後、攪拌して調製した。

試験水温: 23.1-23.3℃

結 果:

試験濃度 (mg/L) *	98.8, 148, 222, 333, 500
LC ₅₀ (mg/L) [95%信頼限界]	24h : >500 [算出不能] 48h : 391 [333-500] 72h : 365 [222-500] 96h : 365 [222-500]
NOEC (mg/L)	98.8

*: 設定濃度 (製剤濃度)

症状; 暴露期間中に表層集中、平衡喪失、出血 (鰭) 及び活動度の低下が認められた。

(5) ミジノ類急性遊泳阻害試験 (製剤)

(資料No. 5)

試験機関：

(GLP対応)

報告書作成年：2005年

被験物質：粒剤 (シウスターボ1キ粒剤)

(組成) ジメトリン	0.6%
キナジクロホン	0.8%
ピラジメタリン	0.3%
ベンゾピシロン	2.0%
界面活性剤、鉍物質微粉等	残分

供試生物：材ミジノ (*Daphnia magna*)，一群各20匹 (生後24時間以内の個体)

方 法：暴露期間；48時間

暴露方法；止水式

供試生物数；5匹/容器/4連制

希釈水；脱塩素水道水

試験液量；100mL/容器

水質；溶存酸素濃度 8.8-9.0mg/L、pH 7.7-8.6

照明；16時間明/8時間暗

給餌；無

試験液の調製方法；必要量の被験物質を秤量し、希釈水と混合、攪拌して試験原液を調製した。この試験原液を攪拌しながら必要量を分取し、試験容器に入れた希釈水に添加後、攪拌して試験液を調製した。

試験水温：19.9-20.1℃

結 果：

試験濃度 (mg/L) *	6.66, 23.3, 81.6, 286, 1000
EC ₅₀ (mg/L)	24h : 755 [算出不能]
[95%信頼限界]	48h : 82.4 [51.3-133]
NOEC (mg/L)	6.66

*：設定濃度 (製剤濃度)

症状；暴露期間中に嗜眠状態、遊泳阻害及び活動度の低下が認められた。又、81.6~1000mg/L群でミジノの体表に被験物質を思われる物質の付着が見られた。

(6) 藻類生長阻害試験 (製剤)

(資料No. 6)

試験機関：

(GLP対応)

報告書作成年：2005年

被験物質：粒剤 (シウスターボ[®]1粒剤)
 (組成) ジメトリン 0.6%
 特サジクロホシ 0.8%
 ピラジスルフロニエチル 0.3%
 ベンゾピシロン 2.0%
 界面活性剤、鋳物質微粉等 残分

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

初期濃度 10⁴ cells/mL

方 法：暴露期間 ; 72時間
 暴露方法 ; 旋回振とう培養 (約100回/分)
 培地 ; OECD推奨培地
 試験液量 ; 100mL/容器/3連制
 pH ; 7.8-8.0
 照明 ; 蛍光灯による連続照明 (104-116 μE/m²/S)

試験液の調製方法; 必要量の被験物質を秤量し、培地と混合、攪拌して試験原液を調製した。
 この試験原液を攪拌しながら必要量を分取し、試験容器に入れた培地と混合して試験液を調製した。

測定 ; 暴露開始後24、48及び72時間に細胞濃度を粒子計数装置により測定した。

培養水温：23.3-23.5℃

結 果：

試験濃度 (mg/L) *	0.0512, 0.128, 0.320, 0.800, 2.00
ErC ₅₀ (mg/L) [95%信頼限界]	24-48h : 0.808 [算出不能] 24-72h : 0.834 [算出不能]
EbC ₅₀ (mg/L) [95%信頼限界]	0-72h : 0.352 [算出不能]
NOECr (mg/L)	24-48h : 0.128 24-72h : 0.128
NOECb (mg/L)	0-72h : 0.0512

* : 設定濃度 (製剤濃度)

2. 水産動植物以外の有用生物に対する影響

No.	供試生物	1 試験区 当りの 供試虫数	供試薬剤	試験方法 投与方法、投与量、 試験条件等	試験結果	試験実施 機関*及び 報告年
有用 -5	セイウミツバチ (働き蜂)	10頭 10連制	原体 (%)	接触毒性 100 μ g a. i./頭	LD ₅₀ (μ g a. i./頭) 48時間:>100 影響なし	(1987年)
				経口毒性 100 μ g a. i./頭	LD ₅₀ (μ g a. i./頭) 48時間:>100 影響なし	
有用 -1	蚕 [朝日×東海] (4齢)	20頭 3連制	原体 (%)	桑葉浸漬処理 (10,000ppm)	死虫率 4日後:58.3% 影響あり	(2005年)
有用 -2	タイリキマカヒメ (成虫)	5頭 6連制	原体 (%)	10,000ppmのアセトン溶液にインゲン葉を浸漬処理後、処理葉の上に虫を放した。	補正死虫率 48時間後:6.6% 影響なし	(2005年)
有用 -3	カバノコ (成虫)	5頭 6連制			補正死虫率 48時間後:82.6% 影響あり	(2005年)
有用 -4	オシツヤコバチ (成虫)	12頭/連、 18頭/連			10,000ppmのアセトン溶液をガラス容器内に処理(2 μ g/cm ²)。その後、放虫した。(ドライフィルム法)	補正死虫率 48時間後:23.9% 影響なし
有用 -6	ヒメカガク (若齢幼虫)	1頭 30連制	原体 (%)	ドライフィルム法による間接曝露試験 処理薬量:5g a. i./10a	死虫率 48時間後:0% 影響なし	(2006年)
有用 -7	ウツキモリガモ (2齢幼体)	10頭 3連制	原体 (%)	人工砂を用いた接触試験 処理薬量:5g a. i./10a	死虫率 48時間後:0% 影響なし	(2006年)

3. 鳥類に対する影響

No.	試験の種類・ 被験物質	供試生物	1群 当りの 供試数	投与 方法	投与量	LD ₅₀ 又はLC ₅₀ 値 及び無影響量	観察された影響 等	試験実施 機関*及び 報告年
鳥-1	急性経口毒性 原体(%)	コリンスラ (生後約 9ヶ月)	雌雄 各5匹	経口 投与 (14日間 観察)	mg/kg 500 707 1,000 1,414 2,000	LD ₅₀ :1,890mg/kg NOEL:500mg/kg	707-2,000mg/kg で、沈静及びふらつきが認められた。	(2005年)

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

[シリウスターボ1キロ粒剤]

(オキサジクロメホン：0.80%+ジメタメトリン：0.60%+ピラゾスルフロンエチル：0.30%+ベンゾピシクロン：2.0%)

[ハイカット1キロ粒剤]

(シハロホップブチル：1.8%+ジメタメトリン：1.0%+ハロスルフロンメチル：0.90%+ベンゾピシクロン：2.0%)

- (1) 本剤は眼に対して刺激性があるので、眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。
- (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。
作業後は手足、顔などを石けんでよく洗い、うがいをする事。
- (3) かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。

[シリウスターボジャンボ]

(オキサジクロメホン：2.7%+ジメタメトリン：2.0%+ピラゾスルフロンエチル：1.0%+ベンゾピシクロン：6.7%)

- (1) 本剤は水溶性フィルムで小包装化されているため、通常の使用方法ではその該当がない。
ただし、濡れた手で触らないこと。
- (2) 水溶性フィルム包装が破袋した場合は以下の点に注意すること。
 - ① 眼に対して刺激性があるので、眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。
 - ② かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。

[シリウスターボフロアブル]

(オキサジクロメホン：1.6%+ジメタメトリン：1.2%+ピラゾスルフロンエチル：0.60%+ベンゾピシクロン：4.0%)

- (1) 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。
作業後は手足、顔などを石けんでよく洗い、うがいをする事。
- (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。

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 生物	1群当り 供試数		投与 方法	投 与 量 (mg/kg)		LD ₅₀ または 無毒性量 (mg/kg)		試 験 機 関 (報告年)	頁	
			♂	♀		♂	♀	♂	♀			
1	急性毒性試験 (7日間観察)	ラット	8	8	経口	500, 1000, 2000, 3000, 4000, 5000, 6000, 7000		2560	2120	(1972年)	8	
2	急性毒性試験 (7日間観察)	ラット	10	10	経口	1500, 1800, 2100, 2500, 3000, 3600	1300, 1500, 1800, 2100, 2500, 3000	2240	1980	(1979年)	9	
3	急性毒性試験 (7日間観察)	ラット	10	10	経皮	500, 1000, 2000		>2000	>2000	(1979年)	10	
4	急性毒性試験 (7日間観察)	ラット	10	10	経皮	5000		>5000	>5000	(1978年)	11	
12	皮膚刺激性試験 (3日間観察)	ウサギ	3	3	貼付	0.5g/2.5×2.5 (cm)		刺激性なし		(1971年)	12	
11	眼刺激性試験 (7日間観察)	ウサギ	3	3	点眼	0.1g/左眼		軽度の刺激性あり		(1971年)	13	
13 (GLP)	皮膚感作性試験 Maximization法 (24日間観察)	モルモット	-	20	皮内 及び 経皮	感作Ⅰ: 5%溶液 0.05ml 皮内 感作Ⅱ: 25%溶液 0.1g 経皮 惹起: 25%溶液 0.1g 経皮		12/20で陽性 中等度の 皮膚感作性あり		(1986年)	15	
45	急性神経毒性試験	90日間反復経口投与神経毒性試験の結果から、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。										17
-	急性遅発性 神経毒性試験	有効成分がリン酸エステル系ではなく、かつ、コリンエステラーゼ阻害性を有しないため試験省略。										19
14	亜急性毒性試験 (90日間)	ラット	20	20	経口	0, 50, 100, 200, 400		50	50	(1972年)	20	
15	亜急性毒性試験 (90日間)	ラット	20-25	20-25	混餌	0, 100, 300, 1000ppm 0, 9.8, 27.1, 86.1 0, 9.1, 25.0, 80.6		300	27.1	(1972年)	25	
16	亜急性毒性試験 (90日間)	ラット	15	15	混餌	0, 2, 10, 50, 250 (目標値) 0, 2.3, 11.6, 53.5, 272.5		53.5	52.0	(1975年)	30	
14	亜急性毒性試験 (90日間)	マウス	20	20	混餌	0, 75, 150, 300, 600		300	300	(1972年)	33	
17	亜急性毒性試験 (90日間)	イヌ	4-5	4-5	混餌	0, 100, 300, 1000ppm 0, 2.7, 7.8, 27		1000	27	31	(1972年)	36
18	亜急性毒性試験 (90日間)	イヌ	4	4	混餌	0, 1, 5, 25, 125 (目標値) 0, 1.1, 5.8, 32, 113		32	31	(1975年)	40	

資料No.の網掛けは平成12年残留農薬安全性評価委員会にて評価済み。

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)		LD ₅₀ または無毒性量 (mg/kg)		試験機関 (報告年)	頁	
			♂	♀		♂	♀	♂	♀			
46 (GLP)	反復経口投与 神経毒性試験 (90日間)	ラット	10	10	混餌	0, 400, 1200, 3500ppm 0, 21.81, 67.08, 197.87	0, 25.00, 75.78, 214.14	400ppm 21.81, 25.00	神経毒性なし	(2005年)	44	
-	反復投与遅発性 神経毒性 (28日間)	有効成分がリン酸エステル系ではなく、かつ、コリンエステラーゼ阻害性を有しないため試験省略。									49	
37 (GLP)	慢性毒性/ 発がん性試験 (104週間)	ラット	80	80	混餌	0, 25, 250, 2500ppm 0, 0.941, 9.20, 111.5	25ppm 0, 1.09, 10.8, 132.3	0.941, 1.092	雄ラットの腓外分泌部に腺腫の増加が認められた	(1994年)	50	
19	慢性毒性/ 発がん性試験 (104週間)	ラット	60	60	混餌	0, 20, 100, 500, 2500ppm 0, 1.1, 5.5, 27.9, 145.6	500ppm 0, 1.3, 6.7, 33.7, 190.1	500ppm 27.9, 33.7	催腫瘍性なし	(1979年)	74	
20	慢性毒性/ 発がん性試験 (104週間)	マウス	60	60	混餌	0, 20, 100, 500, 2500ppm 0, 2.6, 12.7, 63.7, 336.2	500ppm 0, 2.5, 12.6, 63.0, 333.3	500ppm 63.7, 63.0	催腫瘍性なし	(1979年)	89	
38 (GLP)	慢性毒性/ 発がん性試験 (78週間)	マウス	70	70	混餌	0, 30, 300, 3000ppm 0, 3.18, 34.6, 378	300ppm 0, 2.90, 31.6, 370	300ppm, 30ppm 34.6, 2.90	催腫瘍性なし	(1994年)	99	
43 (GLP)	慢性毒性試験 (52週間)	マウス	4	4	混餌	0, 50, 500, 3500ppm 0, 1.38, 14.4, 98	500ppm 0, 1.40, 16.2, 104	500ppm 14.4, 16.2		(1998年)	111	
57 (GLP)	繁殖性毒性試験 (2世代)	ラット	24	24	混餌	0, 100, 300, 1000ppm P: 0, 6.7, 20.5, 66.7 F ₁ : 0, 9.4, 28.3, 94.1	0, 8.5, 25.4, 82.7 P: 0, 9.7, 29.6, 97.3	親動物 P:300ppm (20.5) F ₁ :300ppm (28.3) 児動物 P:100ppm (6.7) F ₁ :100ppm (9.4)	親動物 P:300ppm (25.4) F ₁ :100ppm (9.7) 児動物 P:100ppm (8.5) F ₁ :100ppm (9.7)	繁殖性に影響なし	(2009年)	121
21	繁殖性毒性試験 (3世代)	ラット	8	16	混餌	0, 100, 500, 2500ppm 0, 10, 50, 259	親・児動物とも 100ppm 10	100ppm 10	繁殖性に影響なし	(1979年)	132	

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)		LD ₅₀ または 無毒性量 (mg/kg)		試 験 機 関 (報告年)	頁
			♂	♀		♂	♀	♂	♀		
22 (GLP)	催奇形性試験	ラット	-	妊娠 25	経口	-	0, 10, 50, 250	親動物: 10 胎児: 10	催奇形性なし	(1985年)	139
23	催奇形性試験	ウサギ	-	妊娠 20	経口	-	0, 15, 45, 90	親動物: 15 胎児: 45	催奇形性なし	(1982年)	141
24	変異原性試験 (復帰突然変異)	サルモネラ菌: TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 大腸菌: WP2 hcr-			in vitro	0, 10, 50, 100, 500, 1000, 5000 μg/plate		陰性		(1978年)	143
25 (GLP)	変異原性試験 (復帰突然変異)	サルモネラ菌: TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 大腸菌: WP2 hcr-			in vitro	0, 10, 50, 100, 500, 1000, 5000 μg/plate		陰性		(1985年)	145
26	変異原性試験 (復帰突然変異)	サルモネラ菌: TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538			in vitro	0, 10, 50, 100, 500, 1000, 5000 μg/plate		陰性		(1977年)	147
24	変異原性試験 (rec-assay)	枯草菌 (H-17, M-45)			in vitro	20, 100, 200, 500, 1000, 2000 μg/disk		陰性		(1978年)	149
26	変異原性試験 (宿主経路による 復帰変異)	マウス	5-10	-	経口	0, 750, 1500, 3000 (急性)	-	陰性	(1977年)	150	
		サルモネラ菌: TA1535, TA1538			in vitro	0, 375, 750, 1500 (亜急性)					
27 (GLP)	変異原性試験 (染色体異常)	チャイニーズハムスター 肺線維芽細胞 (CHL)			in vitro	非代謝活性化法: 15, 30, 60, 120 μg/ml 代謝活性化法: 11.3, 22.5, 45.0, 90.0 μg/ml 25.0, 35.0, 45.0 μg/ml(確認)		細胞毒性のある 高濃度で中等度 の誘発性あり		(1989年)	152
28 (GLP)	変異原性試験 (小核試験)	チャイ ニス ハム スター	8	8	経口	第I試験: 0, 5000 第II試験: 0, 1250, 2500, 5000		陰性		(1987年)	154

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)		LD ₅₀ または 無毒性量 (mg/kg)		試 験 機 関 (報告年)	頁		
			♂	♀		♂	♀	♂	♀				
29	生体機能への影響に関する試験							影響のみられた量 (mg/kg)		(1990)	6		
	1) 中枢神経系に対する作用												
	筋弛緩作用/ 運動協調性	マウス (Rota-rod 法)	10-11	-	経口	0, 100, 300, 1000, 3000	-	300	-				
		マウス (斜板法)	12	-	経口	0, 300, 1000, 3000	-	3000	-				
	ヘキパルビタル睡眠	マウス	10	-	経口	0, 100, 300, 1000	-	1000	-				
	2) 呼吸、循環器系に対する作用												
	呼吸数、心拍数 血圧、心電図、 血流量、 アセチルコリンの作用 ノルエピネフリンの作用	マウス	4		腹腔内	0, 3000		予備試験の結果から 100					
			2			予備試験 0, 10, 30, 100, 300, 1000, 3000, 5000							
	3) 自律神経系に対する作用												
	摘出回腸 単独作用	モルモット	4	-	in vitro	1×10 ⁻⁶ M,	-	影響なし					
	アセチルコリンの作用					1×10 ⁻⁵ M,							
	ヒスタミンの作用					1×10 ⁻⁴ M, 1×10 ⁻³ M							
	摘出子宮 単独作用	ラット	-	4	in vitro	-	1×10 ⁻⁶ M, 1×10 ⁻⁵ M,	影響なし					
	オキトシンの作用					1×10 ⁻⁴ M, 1×10 ⁻³ M							
	4) 消化器系に対する作用												
腸管輸送能	マウス	10	-	経口	0, 100, 300, 1000		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日産化学工業株式会社にある。

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)		LD ₅₀ または 無毒性量 (mg/kg)		試 験 機 関 (報告年)	頁
			♂	♀		♂	♀	♂	♀		
39 (GLP)										(1995年)	161
40 (GLP)										(1995年)	166
41 (GLP)							-			(1995年)	167
42 (GLP)							-			(1997年)	170
44 (GLP)							-			(2000年)	173

2. 製剤を用いた試験成績

2-1. 2% 混合粒剤

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)		LD ₅₀ または 無毒性量 (mg/kg)		試 験 機 関 (報告年)	頁
			♂	♀		♂	♀	♂	♀		
47 (GLP)	急性毒性試験 (14日間観察)	ラット	-	6	経口	-	2000	-	>2000	(2005年)	177
48 (GLP)	急性毒性試験 (14日間観察)	ラット	5	5	経皮	2000	2000	>2000	>2000	(2005年)	178
49 (GLP)	皮膚刺激性試験 (72時間観察)	ウサギ	-	3	貼付	-	0.5g/ 2.5×2.5(cm)	刺激性なし		(2005年)	179
50 (GLP)	眼刺激性試験 (8日間観察)	ウサギ	-	3+3	点眼	-	0.1g/左眼	中等度の 刺激性あり		(2005年)	180
51 (GLP)	皮膚感作性試験 Buehler法 (30日間観察)	モルモット	-	20+10	貼付	感作:50%溶液 0.2ml 経皮 惹起:50%溶液 0.2ml 経皮		皮膚感作性 陰性		(2005年)	182

2-2. 0.6% 混合粒剤

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)		LD ₅₀ または 無毒性量 (mg/kg)		試 験 機 関 (報告年)	頁
			♂	♀		♂	♀	♂	♀		
52 (GLP)	急性毒性試験 (14日間観察)	ラット	-	6	経口	-	2000	-	>2000	(2004年)	184
53 (GLP)	急性毒性試験 (14日間観察)	ラット	5	5	経皮	2000	2000	>2000	>2000	(2004年)	185
54 (GLP)	皮膚刺激性試験 (72時間観察)	ウサギ	-	3	貼付	-	0.5g/ 2.5×2.5(cm)	刺激性なし		(2004年)	186
55 (GLP)	眼刺激性試験 (7日間観察)	ウサギ	-	3+3	点眼	-	0.1g/左眼	軽度の 刺激性あり		(2004年)	187
56 (GLP)	皮膚感作性試験 Buehler法 (30日間観察)	モルモット	-	20+10	貼付	感作:50%溶液 0.2ml 経皮 惹起:50%溶液 0.2ml 経皮		皮膚感作性 陰性		(2004年)	189

2-3. 50% 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)		LD ₅₀ または 無毒性量 (mg/kg)		試 験 機 関 (報告年)	頁
			♂	♀		♂	♀	♂	♀		
10	急性毒性試験 (14日間観察)	ラット	5	5	吸入	2204, 3000, 3450 mg/m ³ (4時間鼻部暴露)		2736 mg/m ³	3226 mg/m ³	(1983年)	191

3. 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)		LD ₅₀ または 無毒性量 (mg/kg)		試 験 機 関 (報告年)	頁
			♂	♀		♂	♀	♂	♀		
5											193
6											194
7											195
1											196
2											197
8											198
9											199
7											200

1. 原体

(1) 急性毒性

① ラットを用いた急性経口毒性試験

(資料No. 1)

試験機関 :

報告書作成年 : 1972 年

検体の純度 : %

供試動物 : Wistar系ラット、開始時体重; 雄 110~126g 雌 96~111g、1群雌雄各8匹

観察期間 : 7日間

試験方法 : LD₅₀ 値算出 (Litchfield-Wilcoxon 法)

投与方法 : 検体を綿実油に溶解させて経口投与した。投与前に 15 時間絶食させた。

観察・検査項目 : 中毒症状及び生死を 7 日間観察した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について臓器・組織の肉眼的病理検査を行なった。

結果 :

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	♂♀ : 500、1000、2000、3000、 4000、5000、6000、7000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	♂ : 2560 (2133~3072) ♀ : 2120 (1631~2756)
死亡開始時間及び 終了時間	投与24時間以内 投与4日後
症状発現時間及び 消失時間	投与40~50分後 投与2~3日後
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	♂♀ : 1000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	♂♀ : 1000

中毒症状としては 2000mg/kg 以上で雌雄ともに、自発運動の低下、筋緊張の低下、脱力状態、伏臥、衰弱、横臥、閉眼、流涙、流涎、下痢及び失禁が認められた。

ただし、下痢は溶媒投与対照群においても認められた。

剖検所見では、死亡例に胃の膨満、未吸収薬物の残存が消化管に認められた以外、特記すべき変化は認められなかった。

② ラットを用いた急性経口毒性試験

(資料No. 2)

試験機関 :

報告書作成年 : 1979 年

検体の純度 :

供試動物 : SD系ラット、開始時週齢 ; 5 週齢、開始時平均体重 ; 雄 124. 2g 雌 107. 0g、
1 群雌雄各 10 匹

観察期間 : 7 日間

試験方法 : LD₅₀ 値算出 (Litchfield-Wilcoxon 法)

投与方法 : 検体をオリーブ油に懸濁させて経口投与した。

観察・検査項目 : 中毒症状及び生死を 7 日間観察した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物
について臓器・組織の肉眼的病理検査を行なった。

結 果 :

投与方法	経 口
投与量 (mg/kg)	♂:1500、1800、2100、2500、3000、3600 ♀:1300、1500、1800、2100、2500、3000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	♂:2240 (1982~2531) ♀:1980 (1752~2237)
死亡開始時間及び 終了時間	投与約2時間後 投与4日後
症状発現時間及び 消失時間	投与10~20分後 投与24時間後
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	♂ : <1500、♀ : <1300
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	♂ : <1500、♀ : 1300

中毒症状としては全投与群雌雄で、嘔吐、流涎、流涙、軽度の全身痙れん、運動能低下が認められた。

剖検所見では、死亡例に眼瞼周囲の出血痕、小腸部の出血が認められた以外特記すべき変化は認められなかった。

③ ラットを用いた急性経皮毒性試験

(資料No. 3)

試験機関 :
報告書作成年 : 1979 年

検体の純度 :

供試動物 : SD系ラット、開始時週齢 ; 5 週齢、開始時平均体重 ; 雄 131.9g 雌 113.3g、
1 群雌雄各 10 匹

観察期間 : 7 日間

投与方法 : 検体をアセトンに溶解させて皮膚に 24 時間塗布した。

観察・検査項目 : 中毒症状及び生死を 7 日間観察した。投与 2、5 及び 7 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適用部位を含む臓器・組織の肉眼的病理検査を行なった。

結 果 :

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	♂♀ : 500、1000、2000
LD ₅₀ (mg/kg)	♂ : >2000 ♀ : >2000
死亡開始時間及び 終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び 消失時間	症状発現例なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	♂♀ : 2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	♂♀ : 2000

いずれの投与群雌雄においても検体塗布による一般症状の変化は認められなかった。また、塗布部位に発赤、痂皮形成等の所見はみられず、体重変化に対しても塗布の影響はみられなかった。

試験終了時の剖検所見においても、何ら異常は認められなかった。

④ ラットを用いた急性経皮毒性試験

(資料No. 4)

試験機関 :

報告書作成年 : 1978 年

検体の純度 : %

供試動物 : Wistar系ラット、開始時週齢 ; 5 週齢、

開始時体重 ; 雄 125~140g 雌 105~115g、1群雌雄各 10 匹

観察期間 : 7 日間

投与方法 : 検体をポリエチレングリコールに溶解させて背部皮膚に 24 時間塗布した。

観察・検査項目 : 中毒症状及び生死を 7 日間観察し、体重を毎日測定した。

試験終了時に雌雄各 2 匹について適用部位を含む臓器・組織の肉眼的病理検査を行ない、さらに皮膚、肝、腎、心、肺、胸腺、脾、胃、大腸、小腸、膀胱、精巣、子宮及び甲状腺の病理組織学的検査を行なった。

結 果 :

投与方法	経 皮
投与量 (mg/kg)	♂♀ : 5000
LD ₅₀ (mg/kg)	♂♀ : >5000
死亡開始時間及び 終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び 消失時間	投与2日後 投与3日後
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	♂♀ : <5000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	♂♀ : 5000

中毒症状としては、検体投与群全例に軽度の鼻出血が認められた。また投与後 2 日に、体重減少がみられ、3 日以後回復した。

検体投与による皮膚の異常は全く認められなかった。肉眼的病理検査及び病理組織学的検査を行なった動物には検体投与による変化は認められなかった。

(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. 12)

試験機関 :

報告書作成年 : 1971 年

検体の純度 :

供試動物 : イングリッシュシルバー種ウサギ、開始時体重 ; 2~3kg、雌雄各 3 匹

観察期間 : 3 日間

投与方法 : 検体をポリエチレングリコールに溶解 (50%溶液) し、毛刈りした動物の背部及び側腹部の皮膚に対して、右側腹部を非擦過皮膚とし、また、左側腹部を擦過皮膚として両側に各々検体 0.5g (50%ポリエチレングリコール溶液中の検体重量) をガーゼ (2.5cm×2.5cm) にしみこませて各部位に 24 時間貼付した。

観察項目 : 暴露開始 24 時間後 (貼付ガーゼ除去時) 及び 72 時間後 (暴露終了後 48 時間) に、接触部の刺激性変化 (紅斑、痂皮、浮腫) の有無等を観察した。
なお、採点は Draize 法に準じて行った。

結 果 : 観察期間中にすべてのウサギの皮膚に刺激性変化 (評点はすべて 0 点) は認められなかった。

以上の結果から本剤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。

② ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料No. 11)

試験機関 :

報告書作成年 : 1971 年

検体の純度 :

供試動物 : イングリッシュシルバー種ウサギ、雌雄各 3 匹

観察期間 : 7 日間

投与方法 : 検体 0.1g を左眼に投与し雌 3 匹は 30 秒後に洗眼した。雄 3 匹については洗眼しなかった。なお、右眼を無処理対照とした。

観察項目 : 投与 24 時間、2 日、3 日、4 日及び 7 日後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察した。

採点は Draize 法に準じて行なった。

結 果 : 観察した刺激性変化の採点を次表に示す。

動物 番号	項目	最高 評点	適 用 後 時 間				
			24時間	2日	3日	4日	7日
♀1	角膜	80	0	0	0	0	0
	虹彩	10	0	0	0	0	0
	結膜	20	6	6	0	0	0
	合計	110	6	6	0	0	0
♀2	角膜	80	0	0	0	0	0
	虹彩	10	0	0	0	0	0
	結膜	20	6	6	0	0	0
	合計	110	6	6	0	0	0
♀3	角膜	80	0	0	0	0	0
	虹彩	10	0	0	0	0	0
	結膜	20	6	0	0	0	0
	合計	110	6	0	0	0	0
平 均		110	6	4	0	0	0
♂4	角膜	80	0	0	0	0	0
	虹彩	10	0	0	0	0	0
	結膜	20	6	6	0	0	0
	合計	110	6	6	0	0	0
♂5	角膜	80	0	0	0	0	0
	虹彩	10	0	0	0	0	0
	結膜	20	8	8	6	0	0
	合計	110	8	8	6	0	0
♂6	角膜	80	0	0	0	0	0
	虹彩	10	0	0	0	0	0
	結膜	20	6	6	0	0	0
	合計	110	6	6	0	0	0
平 均		110	6.7	6.7	2	0	0

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

角膜及び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。
結膜の刺激性変化は洗眼群では適用 2 日後まで認められ、適用 3 日後に消失し、
また、非洗眼群では適用 3 日後まで認められ、この変化は適用 4 日後に消失した。

以上の結果から本剤はウサギの眼粘膜に対して軽度の刺激性があるものと考えられる。

(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.13)

試験機関 : [GLP 対応]

報告書作成年 : 1986 年

検体の純度 : %

供試動物 : Hartley 系雌モルモット、5 週齢、体重 ; 260~330g、1 群各 20 匹

観察期間 : 24 日間

試験操作 : Magnusson と Kligman の Maximization 法に従った。

用量設定根拠 ;

① 感作 I (皮内注射)

毛刈し、剃毛した動物の肩甲骨上部皮膚に 3 部位 (i)、ii)、iii)) を各々 2 ヶ所 (2 連) 選定し、次の試験液を 0.05mL ずつ皮内投与した。

・検体投与群 ;

i) Freund' s complete adjuvant (FCA)

ii) 検体 5%、無水エタノール・ラッカセイ油混合液

iii) 検体 5%、無水エタノール・ラッカセイ油と FCA 等量混合液

・陽性対照群

i) FCA

ii) 2,4-dinitrochlorobenzene (DNCB) の 1.25% 無水エタノール・ラッカセイ油混合液

iii) DNCB の 1.25% 無水エタノール・ラッカセイ油と FCA 等量混合液

・陰性対照群

i) FCA

ii) 無水エタノール・ラッカセイ油の混合液

iii) 無水エタノール・ラッカセイ油と FCA 等量混合液

② 感作 II (経皮投与)

i) 感作 I の 6 日後、ラウリル硫酸ナトリウムとワセリンの混合液 (1 : 9) 5mg を感作 I の同部位に塗布

ii) 感作 I の 7 日後、除毛した肩甲骨上部皮膚に次のワセリン混合物 0.1g を 48 時間貼付した。

・検体投与群 ; 検体をワセリンに 25% の割合で混合したもの

・陽性対照群 ; DNCB をワセリンに 2.5% の割合で混合したもの

・陰性対照群 ; ワセリンのみ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

③惹起 (経皮投与)

感作 I の 21 日後、左腹側部に各ワセリン混合物 0.1g を、また、右腹部側部にはワセリン 0.5mg を 24 時間塗布した。

- ・検体投与群及び陰性対照群；検体をワセリンに 25% の割合で混合したもの
- ・陽性対照群；；DNCB をワセリンに 2.5% の割合で混合したもの

観察項目：惹起パッチ除去 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的に観察した。

結果：各観察時間における感作変化の認められた動物数を下表に示す。

試験群			供試動物数	感作反応動物数										陽性率 (%)	
感作	惹起	24時間後*					48時間後*					24時間	48時間		
		皮膚反応評点					皮膚反応評点								
		0		1	2	3	計	0	1	2	3	計			
陰性	溶媒	検体	20	20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0	0	0
検体	検体	検体	20	8	12	0	0	12/20	8	12	0	0	12/20	60	60
陽性	DNCB	DNCB	20	0	0	2	18	20/20	0	0	1	19	20/20	100	100

陰性：陰性対照群、検体：検体投与群、陽性：陽性対照群

*：パッチ除去後経過時間

評点 0：異常なし、1：軽度または散在性の紅斑、2：中等度のび慢性紅斑、

3：強度の紅斑及び浮腫

検体投与群では惹起パッチ除去 24 及び 48 時間後で 12/20 匹に軽度または散在性の紅斑が認められた。陽性対照群では、全例 (20/20) の動物に中程度、び慢性の紅斑あるいは強度の紅斑及び浮腫が認められた。

以上の結果より、本試験条件下、本剤はモルモットに対して中等度の皮膚感作性を有すると判断される。

(4) 急性神経毒性

(資料No. 45)

下記の理由から、ジメタメトリンの急性神経毒性試験の提出除外について申し出ます。

反復経口投与神経毒性試験からの考察

ラットの反復経口投与神経毒性試験(資料 No. 46 : 平成 17 年 12 月 13 日追加提出資料)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みられない。

1. 詳細な状態の観察

投与開始前、投与 2、5、9 及び 13 週目に、各群雌雄各 10 匹(400ppm 群の雄は投与 2、5、9 及び 13 週目は 9 匹)を対象として、以下の項目について詳細な観察を行った。

(1) ホームケージでの観察

1) ケージ内観察 ; 姿勢、痙攣、異常・常同行動、振戦

2) ケージ外観察 ; 取り扱い易さ、異常発声、振戦、筋攣縮、痙攣、呼吸、流涎、流涙、瞳孔径、眼球突出、目・鼻の分泌物、皮膚、立毛、毛並み、可視粘膜、尿失禁、筋緊張、体温

(2) オープンフィールドでの観察 ; 覚醒状態、歩行異常、異常・常同行動、眼瞼下垂、下痢、糞、尿

致死量以下の用量でこれらの項目に関して特異的な神経毒性を示唆する所見は認められなかった(レポートの記載 p9、21、25、本抄録の記載 VIII-46)。

2. 機能検査項目

投与開始前、投与 2、5、9 及び 13 週目に、各群雌雄各 10 匹(400ppm 群の雄の投与 2、5、9 及び 13 週目は 9 匹)を対象として、以下の項目について行った。

(1) 感覚機能検査 ; 視覚検査、聴覚検査、触覚検査、痛覚検査、正向反射、瞳孔反射

(2) 握力測定

(3) 自発運動量測定

致死量以下の用量でこれらの検査項目に関して特異的な神経毒性を示唆する所見は認められなかった(レポートの記載 p9、22、25、本抄録の記載 VIII-46)。

3. 病理組織学的検査項目

対照群及び 3500ppm 群の雌雄各 5 匹の動物を対象に次の組織について病理標本を作製し鏡検した。なお、脊髄と末梢神経は、その横断面と縦断面の両方を検査した。

大脳(前脳及び海馬を含む大脳中心部)、中脳、小脳、橋、延髄、視神経、眼球(網膜を含む)、脊髄の頸膨大部、脊髄の腰膨大部、脊髄神経節、神経線維の前根、神経線維の後根、近位坐骨神経、近位脛骨神経(膝部)、脛骨神経の腓腹筋分岐部、腓腹筋。

致死量以下の用量でこれらの検査項目に関して特異的な神経毒性を示唆する所見は認め

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

られなかった(レポートの記載 p9、24、25、本抄録の記載 VIII-47)。

4. その他の検査項目

眼科学的検査

投与開始前及び投与 13 週時に実施した。投与開始前は全群の雌雄全例について、投与 13 週時には対照群及び 3500ppm 群の全例について眼科学的検査を実施した。致死量以下の用量でこれらの検査項目に関して特異的な神経毒性を示唆する所見はみられなかった(レポートの記載 p9、23、25、本抄録の記載 VIII-46)。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

(5) 急性遅発性神経毒性

試験未実施

提出除外根拠条文：

13 生産第 3986 号、4. 試験成績の除外について、(2)の⑧のイ.

具体的理由：

有効成分が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に該当するため。

(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90日間反復経口投与毒性試験 (資料No. 14)

試験機関 :

報告書作成年 : 1972年

検体の純度 : %

供試動物 : Wistar系ラット、開始時週齢 ; 5週齢、
開始時体重 ; 雄 80~104g、雌 100~126g、
1群雌雄各20匹、投与30日後に各群雌雄5匹ずつを中間屠殺した。

投与期間 : 90日間

投与方法 : 検体をコーンオイルに溶解し、0、50、100、200及び400mg/kg/dayとなるように、胃ゾンデを用い毎日強制経口投与した。なお、対照群には同一用量のコーンオイルのみを与えた。

用量設定根拠 :

観察・検査項目及び結果 :

一般状態及び死亡率 ; 一般状態及び生死を毎日観察した。

400mg/kg/day群雌で、試験中期以後、強制経口投与直後より、軽微の苦悶症状、洗顔様動作、流涙及び尿失禁等が認められたが、それらの症状は投与後1時間以内に消失した。他の投与群に異常所見は全く認められなかった。また、試験期間中における検体投与の影響による死亡例は全く認められなかった。

体重変化 ; 投与開始から90日間、週1回すべての生存動物の体重を測定した。

雌では、対照群と投与群との間に著しい差はみられなかったが、雄では50及び100mg/kg/day群で試験中期以降に軽微の、200及び400mg/kg/day群で試験初期より投与量に相関する体重増加抑制が認められた。

摂餌量 ; 投与開始から90日間、週1回摂餌量を測定した。

雌雄共に、200及び400mg/kg/day群で対照群に比べてわずかに増加傾向を示し、その傾向は試験期間の後期に顕著となった。

血液学的検査 ; 投与30日後に各群雌雄各5匹、投与90日後に各群雌雄各10匹を対象として、眼窩静脈叢より採血し、赤血球数、血小板数、白血球数、白血球百分率及びヘモグロビン濃度を測定した。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

項目	検査日	動物数	投 与 量 (mg/kg/day)							
			雄				雌			
			50	100	200	400	50	100	200	400
赤血球数	30	5				↓96	↑105	↑105		↓97
	90	10	↑105	↑104	↑115	↑102	↑116	↑114	↑114	↑106
ヘモグロビン濃度	30	5								↓93
	90	10	↑107	↑106	↑107					↓94
血小板数	30	5							↓78	↓68
	90	10					↑113	↑134		↓90
総白血球数	30	5	↓88	↓80			↑132	↑126	↑124	↑119
	90	10			↑110			↑109		↑113
好中球	30	5		↑155						↑139
	90	10				↑124				
好酸球	30	5								
	90	10				↓44				
リンパ球	30	5		↓88			↓95			
	90	10				↓95				

有意差検定 ↑ ↓ : 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を。

赤血球数については投与 30 日後の検査時において変動が散見されたが、用量相関性はなく、また、試験終了時 (90 日) においても検体投与群に増加傾向がみられた、しかし、用量相関性は認められなかった。

ヘモグロビン濃度及び血小板数については両検査時に変動が散見されたが、用量相関性はなく検体投与による影響は認められなかった。

総白血球数及び白血球数百分比についても変動が散見されたが、正常値の範囲内の変動であり検体投与による影響は認められなかった。

血液生化学検査；血液学的検査と同一の検査時期に同一の動物を対象として、その血清中におけるグルコース、コレステロール、アルカリホスファターゼ、GOT 及び GPT を測定した。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

項目	検査日	動物数	投与量 (mg/kg/day)								
			雄				雌				
			50	100	200	400	50	100	200	400	
グルコース	30	5		↓ 93					↓ 92		
	90	10	↓ 95								
コレステロール	30	5	↓ 91	↓ 90					↓ 88	↓ 84	↑ 115
	90	10	↓ 95					↓ 66	↓ 69	↓ 85	↑ 105
アルカリホスファターゼ	30	5			↑ 107				↓ 90	↑ 123	↑ 122
	90	10		↑ 107		↓ 81	↓ 70			↓ 91	
GOT	30	5			↑ 111						
	90	10	↓ 90			↓ 92	↑ 125	↑ 122	↑ 114	↑ 106	
GPT	30	5							↑ 136	↑ 132	↑ 172
	90	10		↓ 51				↑ 152	↑ 151	↑ 128	

有意差検定 ↑ ↓ : 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。

各検査時期また各投与群に変動が散見されたが一定の傾向はなく、検体の投与による影響は考えられなかった。

尿検査；上記の血液学的検査における同一検査時期、同一動物の尿について、外観、pH、糖、蛋白、ウロビリノーゲン及びビリルビンを検査した。投与 90 日後の検査では、200mg/kg/day 群雄で軽度の、また、400mg/kg/day 群雄で中程度の尿蛋白の出現が認められた以外、検体投与による影響と考えられる異常は認められなかった。

臓器重量；投与 30 日後及び 90 日後に血液学的検査に用いた同一動物を対象として、剖検し、脳、肺、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、副腎及び性腺(卵巣または精巣)の重量を測定した。なお、結果は対体重比で示した。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

項目	検査日	動物数	投与量 (mg/kg/day)							
			雄				雌			
			50	100	200	400	50	100	200	400
体重	30	5	↓ 95	↓ 98	↓ 92	↓ 89	<100>	<98>	↓ 95	↓ 94
	90	10	↓ 96	↓ 96	↓ 95	↓ 89	<102>	<101>	<100>	<98>
肝臓 (対体重比)	30	5				↑ 120				↑ 136
	90	10								↑ 118
腎臓 (対体重比)	30	5								↑ 120
	90	10								
精巣 (対体重比)	30	5					-	-	-	-
	90	10				↑ 115	-	-	-	-

有意差検定 ↑ ↓ : p < 0.05、 < > 内の数値は統計学的に有意差のない参考値

- : 検査せず。

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。

投与 30 日後の剖検時では、400mg/kg/day 群雄雌雄の肝臓で、雌では腎臓で重量増加が認められた。試験終了時(90日)では、400mg/kg/day 群雄雌の肝臓に、雄で精巣で重量増加が認められた。その他の臓器には、検体投与による影響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日産化学工業株式会社にある。

肉眼的病理検査；上記の剖検時における同一の動物を対象として、肉眼的病理検査を行なった。

各検査時期また各群とも、検体の投与による影響と考えられる異常は認められなかった。

病理組織学的検査；投与 30 日後に、0、200 及び 400mg/kg/day 群の血液学的検査を行なった全動物(雌雄各 5 匹)を対象として、肝臓、腎臓、脾臓、骨髄について病理組織標本を作製し検鏡した。また、試験終了時(90 日)には血液学的検査を行なった動物から、各群雌雄各 5~7 匹を対象として、200 及び 400mg/kg/day 群では重量測定臓器を含む下垂体、唾液腺、胸腺、甲状腺、胃、膵臓及び骨髄(200mg/kg/day 群雌は除く)について、0、50 及び 100mg/kg/day 群では肝臓、腎臓、精巣(対照群雌雄では心臓、膵臓を含む)について、病理組織標本を作製し、検鏡した。

病理組織学的所見の認められた臓器・組織及びその発現数を次表に示す。

期間	性 別		雄			雌		
	投与量 (mg/kg/day)		0	200	400	0	200	400
	臓 器	剖検動物数	5	5	5	5	5	5
投与 30 日	肝臓	所見 検査動物数	5	5	5	5	5	5
		細胞浸潤						2
		脂肪変性				2		

期間	性 別		雄					雌				
	投与量 (mg/kg/day)		0	50	100	200	400	0	50	100	200	400
	臓 器	剖検動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
90 日・試験終了時	肝臓	所見 検査動物数	5-7	5	5	7	7	5-7	5	5	7	7
		門脈周囲細胞浸潤					1	0/5			1	
		細胞浸潤	0/5		2		1					
		脂肪変性	0/7	1	1	5	4	4/7	3	4	6	6
	腎臓	所見 検査動物数	5	5	5	7	7	5	5	5	7	7
		糸球体浮腫様腫脹		3	5	7	7		2	5	7	7
	肺	所見 検査動物数				7	7				7	7
		出血/浮腫					1					
	胸腺	所見 検査動物数				7	7				7	7
		皮質/髓質：萎縮/肥大					1					
	精巣	所見 検査動物数	5	5	5	7	7	-	-	-	-	-
		過精子症		5	5	7	7	-	-	-	-	-
	骨髄	所見 検査動物数										7
		造血亢進										2

[申請者注:報告書にて±の変化は毒性とみなしておらず、+以上の変化を記載した。]

投与 30 日後の検査動物-400mg/kg/day 群雌に肝臓での軽度の細胞浸潤が認められた以外には各投与群に検体による影響と考えられる異常は認められなかった。投与 90 日後の検査動物-雄 400 及び雌 200mg/kg/day 群に肝臓の門脈周囲に軽度の細胞浸潤がみられ、雄 100、400mg/kg/day 投与群で肝臓に軽度の細胞浸潤が認められた。雄の 200 及び雌の 100mg/kg/day 以上の群で検体による影響と考えられ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

る肝細胞の脂肪滴出現が認められた。100mg/kg/day 以上の群の雌雄で腎臓に検体による影響と考えられる軽度の糸球体の浮腫様腫脹が認められた。

投与群雄の全例において認められた過精子症及び50mg/kg/day 群での腎臓糸球体の浮腫様腫脹については病変の程度及び発現頻度に用量相関性が認められず、検体影響ではないものと考えられた。

以上の結果から、本剤のラットに対する90日間強制経口投与による反復経口投与毒性試験における影響として、投与90日後に100mg/kg/day 以上の群雌雄で腎臓に軽度の糸球体の浮腫様腫脹が認められ、雌で肝細胞に脂肪滴出現が認められたことから無毒性量は50mg/kg/day であると判断される。

② ラットを用いた混餌投与による90日間反復経口投与毒性試験

(資料No. 15)

試験機関 :

報告書作成年 : 1972 年

検体の純度 : %

供試動物 : Tif. RAI 系ラット、開始時週齢 ; 約 4 週齢、開始時体重 ; 90~95 g、
1 群雌雄各 20~25 匹 (0 及び 1000ppm 群は投与終了後 28 日間の回復試験に雌雄各
5 匹を使用したため 1 群雌雄各 25 匹とし、100 及び 300ppm 群は 1 群雌雄各 20 匹
とした)。

投与期間 : 90 日間 (0 及び 1000ppm 群の雌雄各 5 匹については、90 日間の投与終了後 28 日間
の回復試験を実施した。)

投与方法 : 検体を 0、100、300 及び 1000ppm の濃度で飼料に混入し、90 日間にわたって随時
摂食させた。検体を混入した飼料は 1 週間に 1 回調製した。

観察・検査項目及び結果 :

一般状態及び死亡率 ; 一般状態及び生死を毎日観察した。

各群とも全試験期間 (投与期間及び回復期間) を通じて行動の異常あるいは中毒
症状の発現は認められなかった。また、検体の影響による死亡例も認めなかった。
なお、投与 8 週後 (49 日) の採血時に対照群雌 2 匹が採血手技 (眼窩静脈叢より
採取) のミスにより死亡した。

体重変化 ; 投与開始から週 1 回すべての生存動物の体重を測定した。

試験開始時及び投与終了時 (91 日) の体重、投与期間の体重増加量及び対照群の
体重増加量を 100 とした場合における各投与群の増体重比を次表に示す。

検査項目		投与量 (ppm)								
		雄				雌				
		0	100	300	1000	0	100	300	1000	
	動物数	25	20	20	25	25	20	20	25	
体重 (g)	測定日	0	143	137	143	144	132	126	129	127
	91	485	488	496	474	330	303	298	260	
	増体重 (g)		342	351	353	330	198	177	169	133
	増体重比 (%)		100	103	103	96	100	89	85	67

1000ppm 群雌で軽度の体重増加抑制がみられた。しかし、その他の検体投与群に
は検体投与に関連した体重の変化は認められなかった。

摂餌量 ; 投与開始から毎日摂餌量を測定した。

投与期間の摂餌量 (g/day) 及び対照群を 100 とした場合の比率を次表に示す。

検査項目		投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		0	100	300	1000	0	100	300	1000
	動物数	25	20	20	25	25	20	20	25
摂餌量	平均 (g)	27.5	28.4	28.4	25.9	22.3	21.3	20.4	18.4
	比率 (%)	100	103	103	94	100	96	91	83

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

1000ppm群雌における軽度の減少がみられた以外に検体投与に伴う変化は認められなかった。

検体摂取量；摂取量及び投与量から算出した1日あたりの平均検体摂取量は、100、300及び1000ppm群で各々9.8、27.1及び86.1mg/kg（雌雄平均値）であった。各測定日における検体摂取量を次表に示す。

投与量 (ppm)	供試動物数		検体摂取量 (mg/kg/day)							
	雄	雌	投与7日後		投与49日後		投与91日後		平均	
0	25	25	0		0		0		0	
100	20	20	14.1		8.7		6.7		9.8	
			雄 13.5	平均	雄 7.5	平均	雄 6.1	平均	雄 9.1	平均
			雌 13.6	13.6	雌 9.6	8.6	雌 6.9	6.5	雌 10.0	9.6
300	20	20	36.3		25.5		19.6		27.1	
			雄 34.7	平均	雄 22.2	平均	雄 18.1	平均	雄 25.0	平均
			雌 35.1	34.9	雌 28.0	25.1	雌 20.1	19.1	雌 27.7	26.4
1000	25	25	112.4		82.1		63.8		86.1	
			雄 109.3	平均	雄 75.5	平均	雄 57.0	平均	雄 80.6	平均
			雌 106.7	108.0	雌 84.8	80.2	雌 69.2	63.1	雌 86.9	83.7

表中の投与量毎の雌雄別検体摂取量は、申請者が報告書の平均摂取量と平均体重から算出し、参考値として示した。

血液学的検査；0及び1000ppm群雌雄各25匹について、投与4、8及び12週後、さらに回復試験終了時（17週後）に各群雌雄各5匹について眼窩静脈叢から採血し、ヘモグロビン、メトヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、赤血球数、白血球数、白血球百分率、網赤血球数、血小板数、ハインツ小体及びプロトロンビン時間を測定した。ただし、メトヘモグロビン濃度測定は投与8及び12週後のみに行なった。また、MCV、MCH及びMCHCを算出した。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		1000				1000			
検査項目	検査時期(週)	4	8	12	17	4	8	12	17
ヘモグロビン濃度							↓95	↓96	
ヘマトクリット値		↑102			↓96	↑104		96	
赤血球数				↓95					
MCV				↑106					↑105
MCH				↑105					
MCHC							↓94		
網赤血球数						↑123	↑120	↑112	
血小板数						↑122	↑107	↑111	↓84
プロトロンビン時間				↑111					↑122
総白血球数						↓82		↓77	
好中球							↑136	↑130	
リンパ球								↓98	
好酸球					↑275		↓58		

Student t-検定 ↑ ↓ : p < 0.05 空欄は有意差なし。

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。

変動のみられた項目について、いずれも生理的変動範囲内にあり検体投与による影響とは考えられなかった。

血液生化学検査；上記の血液学的検査における同一の検査時期、動物を対象として、その血漿を用いてグルコース、尿素窒素、アルカリホスファターゼ、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)、乳酸脱水素酵素 (LDH)、総蛋白、ナトリウム、カリウム、塩素及び蛋白分画を測定し、A/G 比を算出した。なお、100 及び 300ppm 群雌雄各 20 匹について投与 12 週後にアルカリホスファターゼ及び GPT を測定した。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

性 別		雄				雌			
投与量 (ppm)		1000				1000			
検査項目	検査時期 (週)	4	8	12	17	4	8	12	17
グルコース					↑ 104				
尿素窒素		↓ 77	↓ 73	↓ 75	↑ 114	↓ 83	↓ 76		↑ 101
ナトリウム		↓ 99			↑ 102	↑ 101			↑ 101
カリウム		↑ 113	↓ 93	↑ 107				↓ 97	
塩素			↓ 99		↑ 102	↓ 99			
アルカリホスファターゼ		↑ 118	↓ 92	↑ 152	↑ 124		↓ 91	↑ 124	↑ 113
GPT				↑ 117				↑ 127	
LDH		↓ 87				↓ 90	↓ 89	↓ 79	
総蛋白質		↓ 96						↑ 105	
アルブミン			↑ 105	↑ 104	↑ 112	↑ 104			↓ 79
グロブリン		↓ 94	↓ 91	↓ 94		↓ 89	↓ 80		↑ 129
アルブミン/グロブリン比			↑ 111						↓ 65

性 別		雄		雌	
投与量 (ppm)		100	300	100	300
検査項目	検査時期 (週)	12	12	12	12
アルカリホスファターゼ			↑ 115	↑ 111	↑ 118
GPT			↑ 117	↑ 118	↑ 118

Student *t*-検定 ↑ ↓ : $p < 0.05$ 空欄は有意差なし。

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。

投与 12 週後、1000ppm 群雌雄でアルカリホスファターゼの有意な上昇が認められたが、回復期間終了時にはほぼ正常に回復した。その他の値は生理学的変動値の範囲内にあり、検体投与によるものとは考えられなかった。

尿検査；上記の血液学的検査における同一の動物を対象として、投与 4、8、12 及び 16 週後に、尿量 (mL/24 時間)、色調、比重、pH、蛋白、糖、ケトン体、潜血、ビリルビン、胆汁酸塩及び沈渣を検査した。

検体投与による影響は認められなかった。

眼科学的検査；試験開始前及び投与 4、8、12 及び 16 週後に検眼鏡により行なった。

検体投与による影響は認められなかった。

臓器重量；90日間の投与終了時及び28日間回復試験終了時の全生存動物を対象に剖検して、脳、心臓、肝臓、腎臓、副腎及び性腺の重量を測定し、対体重比及び対脳重量比も算出した。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

項目	検査時期 (週)	動物 数	投与量 (ppm)					
			雄			雌		
			100	300	1000	100	300	1000
体 重	12	20	<105>	↑105	<101>	<97>	<96>	↓87
	16	5	—	—	<103>	—	—	<96>
肝 臓	12	20	—	↑110	—	—	—	—
	16	5	—	—	—	—	—	—

有意差検定 ↑ ↓ : $p < 0.05$, < >内の数値は統計学的に有意差のない参考値
 — : 検査せず。 空欄は有意差なし。
 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。

300ppm 群雄の肝臓重量に有意差はみられたが、用量依存性はなく、生理学的変動範囲内の値であり、検体投与による影響はみられなかった。その他の臓器重量及び対体重比あるいは対脳重比に有意な変化はみられなかった。

肉眼的病理検査；上記の臓器重量測定動物を対象として、肉眼的病理検査を行なった。

1000ppm 群雄1匹の腹腔に血液性の滲出液がみられ、腎臓及び膀胱に出血を伴った鬱血が観察され、また、尿中に血液混入が観察されたが、他に所見はなく、検体投与による影響は認められなかった。

病理組織学的検査；上記の臓器重量測定動物を対象として、0及び1000ppm 群では、下垂体、食道、気管、甲状腺、胸腺、心臓、大動脈、肺、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、膵臓、胃、膀胱、前立腺、精巣、精巣上体、卵巣、子宮、脳及び眼球について、また、100及び300ppm 群では、肝臓及び副腎について、病理組織標本作製して検鏡した。

主な病理組織学的所見の発現数を次表に示す。

期間	性 別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	100	300	1000	0	100	300	1000
12 週 ・ 試 験 終 了 時	臓器	剖検動物数	20	20	20	20	20	20	20	20
		所見 検査動物数	20	—	—	20	20	—	—	20
	腎 臓	慢性腎盂炎	—	—	—	1	—	—	—	—
		局所性腎炎	—	—	—	1	—	—	—	—
		カルシウム沈着/ 尿細管上皮壊死	—	—	—	1	—	—	—	—
		局所性炎症細胞浸潤	—	—	—	1	—	—	—	—
	肺	所見 検査動物数	20	—	—	20	20	—	—	20
		出血/鬱血	—	—	—	1	—	—	—	—
	小腸/ 大腸	所見 検査動物数	20	—	—	20	20	—	—	20
		出血	—	—	—	1	—	—	—	—

— : 検査せず。 空欄は所見なし。

各群とも、検体の投与による影響と考えられる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日産化学工業株式会社にある。

以上の結果から、本剤の90日間混餌投与による反復経口投与毒性試験における影響として、1000ppm群雌に軽度の体重増加抑制及び軽度の摂餌量の減少が認められ、雌雄に血液生化学検査でアルカリホスファターゼの上昇が認められたため、本試験における無毒性量は300ppm（雌雄：27.1mg/kg/day）であると判断される。

③ ラットを用いた混餌投与による90日間反復経口投与毒性試験

(資料No. 16)

試験機関 :

報告書作成年 : 1975 年

検体の純度 : %

供試動物 : アルビノラット (Charles River)、開始時週齢 ; 4 週齢、
開始時平均体重 ; 雄 71g、雌 69g、1 群雌雄各 15 匹

投与期間 : 90 日間

投与方法 : 検体を 0、2、10、50 及び 250mg/kg/day となるように飼料に混入し 90 日間自由摂取させた。飼料中の検体濃度は設定用量を維持できるよう体重及び摂餌量に基づき毎週調製した。

観察・検査項目及び結果 :

一般状態及び死亡率 ; 一般状態及び生死を毎日観察した。

死亡動物数を次表に示す。

雄の 10 及び 50mg/kg/day 群の死亡は、それぞれ投与 7 及び 6 週にみられたが、死亡原因は不明であった。雌の対照群、2 及び 10mg/kg/day 群の死亡はすべて血液採取時の外傷が原因と考えられた。

性 別	雄					雌				
	0	2	10	50	250	0	2	10	50	250
投与量 (mg/kg/day)	0	2	10	50	250	0	2	10	50	250
供試動物数	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
死亡動物数	0	0	1	1	0	1	1	1	0	0
死亡率 (%)	0	0	7	7	0	7	7	7	0	0

申請者注 : 報告書では雄の 2mg/kg/day 群と記載されているが、動物番号から 10mg/kg/day 群の誤記であることを確認したので訂正した。

各群とも試験期間を通して検体投与による一般状態の影響は認められなかった。

また、検体投与に起因する死亡例も認められなかった。

体重変化 ; 投与開始から毎週 1 回すべての生存動物の体重を測定した。

投与開始時及び試験終了時 (90 日) の体重、試験期間中における体重増加量ならびに対照群に対する比率を次表に示す。

性 別	雄					雌				
	0	2	10	50	250	0	2	10	50	250
投与量 (mg/kg/day)	0	2	10	50	250	0	2	10	50	250
供試動物数	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
試験開始時体重	71	71	71	71	71	69	69	69	69	69
試験終了時体重	495	516	511	499	↓417	291	311	300	297	↓260
体重増加量	424	445	440	428	↓346	222	242	231	228	↓191
体重増加量比率 (%)	100	105	104	101	82	100	109	104	103	86

多重比較検定 ◆↓ : $p < 0.01$

250mg/kg/day 群雌雄で体重増加抑制が認められた。他の投与群では対照群との間に差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日産化学工業株式会社にある。

摂餌量及び食餌効率；各群雌雄各5匹について個体別に、1週間の摂餌量を測定し、食餌効率を算出した。

250mg/kg/day 群雌雄に摂餌量のわずかな低下が認められたが、他の投与群では対照群との間に差は認められなかった。食餌効率ではいずれの投与群においても対照群との間に差は認められなかった。

検体摂取量；摂餌量及び体重より算出した1日当りの検体摂取量は、2、10、50及び

250mg/kg 群の雄で各々2.3、11.6、53.5及び272.5、雌で2.1、10.6、52.0及び264.8mg/kgであった。

血液学的検査；投与84日後に各群の全雌雄動物を対象として、ヘマトクリット値、赤血球数、ヘモグロビン濃度、白血球数、白血球百分率及び血小板数を測定した。また、MCV、MCH及びMCHCを算出した。

統計学的に有意差の認められた項目を次表に示す。

性 別		雄				雌			
投与量 (mg/kg/day)		2	10	50	250	2	10	50	250
供試動物数		15	14	14	15	15	15	15	15
84日	MCHC		↑102						

Student t-検定 ↑↓: p<0.05 空欄は有意差なし。

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。

10mg/kg/day 群雄のMCHCに有意な増加がみられたが、用量依存性はなく、検体投与による影響はみられなかった。

血液生化学検査；上記の血液学的検査における同一の検査時期に同じ動物を対象として、その血清を用いて尿素窒素、アルカリホスファターゼ(ALP)、GPT、GOT、グルコース、総蛋白、アルブミン、総コレステロール、クレアチニン、乳酸脱水素酵素(LDH)、ナトリウム、カリウム及び塩素を測定した。また、A/G比を算出した。

統計学的に有意差の認められた項目を次表に示す。

性 別		雄				雌			
投与量 (mg/kg/day)		2	10	50	250	2	10	50	250
供試動物数		15	14	14	15	15	15	15	15
84日	LDH			↑199			↑353	↑721	↑219
	ALP				<123>				<129>

Student t-検定 ↑↓: p<0.05 ▲▼: p<0.01 空欄は有意差なし。

< >内の数値は統計学的に有意差のない参考値

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。

250mg/kg/day 群でアルカリホスファターゼのわずかな上昇を認めたが、統計学的有意差はなかった。乳酸脱水素酵素(LDH)の上昇が10mg/kg/day 群雌及び50mg/kg/day 群雌雄で認められたが、250mg/kg/day 群ではこのような高値が認められないことから検体投与によるものとは考えられなかった。その他には、各投与群とも対照群と比べ異常は認められなかった。

尿検査；上記の血液学的検査における同一の検査時期、同じ動物を対象としてグルコース、アルブミン、沈渣、pH及び比重を検査した。

各投与群とも、対照群と比べ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日産化学工業株式会社にある。

臓器重量；試験終了時の全生存動物を対象とし、剖検し副腎、脳、性腺、心臓、腎臓、肝臓、肺、下垂体、膵臓、脾臓及び甲状腺の重量を測定した。また、対体重比及び対脳重比も算出した。

統計学的に有意差の認められた項目を次表に示す。

性 別		雄				雌			
投与量 (mg/kg/day)		2	10	50	250	2	10	50	250
供試動物数		15	14	14	15	15	15	15	15
副腎	対体重比				↑119				
脳	対体重比				▲116				
精巣	対体重比				▲124	—	—	—	—
肺	対体重比								↑118
心臓	対脳重比				↓94				
腎臓	絶対重量				▼94				
	対体重比								▲116
肝臓	絶対重量		▲122	▲125			▲115	▲119	▲120
	対体重比		↑119	▲124	↑117			↑119	▲134
	対脳重比						↑118	▲122	▲12
脾臓	絶対重量					▲129	↑122	▲133	
	対体重比				↑120			▲132	↑133
	対脳重比					↑130	↑125	▲137	

Student t-検定 ↑↓: p<0.05 ▲▼: p<0.01

—: 検査せず。空欄は有意差なし。

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。

10mg/kg/day以上の群雌雄において肝臓の絶対重量、対体重比及び対脳重比が対照群に比較して統計学的に有意な増加を示した。しかし、これらの値は同系統、同齢の動物における正常値の範囲内であり、検体投与による影響とは考えられなかった。また、腎臓、脾臓等にも有意差が認められたが、これらも正常動物の変動範囲内にあるものと考えられた。

肉眼的病理検査；試験終了時の全生存動物及び途中死亡動物を対象として、検査を行なった。

いずれの投与群においても異常所見は認められなかった。

病理組織学的検査；上記の肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、重量測定臓器を含む骨髄、精のう、小腸、胸腺、子宮、リンパ節、前立腺及び胃について病理組織標本作製して検鏡した。

検体投与群雌雄に特記する所見はなく、同系統、同齢の動物における正常値の範囲内であり、検体投与による影響と考えられる所見は認められなかった。試験期間中に死亡した5匹の死因は特定できなかった。

以上の結果から、本剤の90日間混餌投与による反復経口投与毒性試験における影響として、250mg/kg/day群雌雄で体重増加抑制及び摂餌量の低下がみられたため、本試験における無毒性量は50mg/kg/day(雄53.5mg/kg/day、雌52.0mg/kg/day)であると判断される。

④ マウスを用いた混餌投与による90日間反復経口投与毒性試験 (資料No. 14)

試験機関 :

報告書作成年 : 1972 年

検体純度 : %
供試動物 : ddYs 系マウス、開始時週齢 ; 5 週齢、
開始時体重 ; 雄 19.5~24.3g、雌 21.2~24.9g、1 群雌雄各 20 匹、投与 30 日後
に各群雌雄各 5 匹を中間屠殺した。
投与期間 : 90 日間
投与方法 : 検体をコーンオイルに溶解して、0、75、150、300 及び 600mg/kg/day となるよう
に飼料に混入し、90 日間にわたって随時摂食させた。毎週測定した平均体重と平
均摂餌量に基づき、試験飼料を調製した。なお、対照群にはコーンオイルの同容
量を混合した飼料を与えた。

用量設定根拠 ;

観察・検査項目及び結果 :

一般状態及び死亡率 ; 一般状態及び生死を毎日観察した。

各投与群とも全試験期間を通して異常行動あるいは中毒症状の発現は認められな
かった。また、検体投与の影響による死亡例もみられなかった。

体重変化 ; 投与開始から週 1 回すべての生存動物の体重を測定した。

投与 30 日後における 300mg/kg/day 群雌及び 600mg/kg/day 群雌雄に軽微な体重減
少が認められた。

摂餌量 ; 投与開始から週 1 回摂餌量を測定した。

飼料に混入した検体の特異臭に対する忌避反応と考えられる変動が顕著で、一定
の傾向は把握できなかった。しかし、雄で検体投与量の増加に伴う摂餌量の増加
傾向が観察された。

血液学的検査 ; 投与 30 日後に各群雌雄各 5 匹、投与 90 日後に各群雌雄各 10 匹を対象として、
眼球摘出により採血し、赤血球数、血小板数、白血球数、白血球百分率及びヘモ
グロビン濃度を測定した。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

項目	検査日	動物数	投与量 (mg/kg/day)							
			雄				雌			
			75	150	300	600	75	150	300	600
赤血球数	30	5				↓95			↓98	
	90	10	↑104		↑106	↓95	↓95	↓93	↓95	↓95
ヘモグロビン濃度	30	5		↓95		↓92				
	90	10								
血小板数	30	5	↑121	↑116			↑118	↑128		
	90	10	↓88	↑118					↑126	↑117
総白血球数	30	5		↓75	↓72			↓76		
	90	10			↑159	↑135				↓85
好中球	30	5	↑174	↑134	↑154					
	90	10		↑153				↑183		↑145
好酸球	30	5	↓17		↓33				↓36	↓32
	90	10				↓50	↓44			
リンパ球	30	5	↓86							
	90	10		↓87				↓88		

有意差検定 ↑↓: p<0.05 空欄は有意差なし。

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。

検体投与群に各項目の有意な変動が散見されたが、正常値の範囲内あるいは用量相関性はなく、各検査時期及び各投与群とも、検体投与による影響は認められなかった。

血液生化学検査；血液学的検査と同一の検査時期に同一の動物を対象として、その血清中におけるグルコース、コレステロール、アルカリホスファターゼ、GOT及びGPTを測定した。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

項目	検査日	動物数	投与量 (mg/kg/day)							
			雄				雌			
			75	150	300	600	75	150	300	600
グルコース	90	10	↑122	↑110	↓89				↓96	
コレステロール	90	10		↑110						
アルカリホスファターゼ	90	10	↑131	↑125						↓87
GOT	90	10	↓91						↓82	↓80
GPT	90	10		↑165	↑142				↑121	

有意差検定 ↑↓: p<0.05 空欄は有意差なし。

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

有意差が散見されたが、用量相関性はなく、各検査時期及びいずれの投与群においても検体投与による異常は認められなかった。

尿検査；上記の血液学的検査における同一の検査時期、同一動物の尿について外観、pH、糖、蛋白、ウロビリノーゲン及びビリルビンを検査した。

各検査時期及び各投与群とも、検体投与による異常は認められなかった。

臓器重量；投与 30 日後及び 90 日後に血液学的検査に用いた同一動物を対象として、剖検し、脳、肺、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、副腎及び性腺(卵巣または精巣)の重量を測定した。なお、結果は対体重比で示した。

各検査時期及び各投与群とも、検体投与による異常は認められなかった。

肉眼的病理検査；上記の剖検時における同一の動物を対象として、肉眼的病理検査を行なった。

各検査時期及び各投与群とも、検体の投与による影響と考えられる異常は認められなかった。

病理組織学的検査；投与 30 日後に 0、300 及び 600mg/kg/day 群の血液学的検査を行なった全動物を対象として、肝臓、腎臓、脾臓、骨髄について病理組織標本を作製して検鏡した。また、試験終了時(90 日)には血液学的検査を行なった動物の内、対照群は雌雄各 6 匹、300 及び 600mg/kg/day 群は雌雄各 7 匹を対象として重量測定臓器を含む下垂体、唾液腺、胸腺、甲状腺、胃、膵臓及び骨髄について、病理組織標本を作製し、検鏡した。

病理組織学的所見の認められた臓器及びその発現数を次表に示す。

期間	性 別		雄			雌		
	投与量(mg/kg/day)		0	300	600	0	300	600
	臓 器	剖検動物数	10	10	10	10	10	10
90 日・ 試験終了時	肝臓	所見 検査動物数	6	7	7	6	7	7
		門脈周囲細胞浸潤			1			
		細胞変性						
		細胞浸潤			2			2

空欄は所見なし。

[申請者注:報告書にて±の変化は毒性とみなしておらず、+以上の変化を記載した。]

投与 30 日後の検査動物—各投与群とも、検体による影響と考えられる異常所見は認められなかった。

投与 90 日後の検査動物—肝臓で、600mg/kg/day 群雌雄に軽度の細胞浸潤が認められた。その他には、各投与群とも検体投与による影響と考えられる異常所見は認められなかった。

以上の結果から、本剤のマウスに対する 90 日間混餌投与による 90 日間反復投与毒性試験における影響として、病理組織学的検査で 600mg/kg/day 群雌雄の肝臓に軽度の細胞浸潤がみられたため、本試験における無毒性量は 300mg/kg/day であると判断される。

⑤ イヌを用いた混餌投与による90日間反復経口投与毒性試験

(資料No. 17)

試験機関 :

報告書作成年 : 1972 年

検体純度 : %

供試動物 : ビーグル犬、開始時月齢 ; 7~8 カ月齢、開始時体重 ; 9~14kg、
100 及び 300ppm 群 : 1 群雌雄各 4 匹、対照群及び 1000ppm 群 : 1 群雌雄各 5 匹
[対照群 (0ppm) 及び 1000ppm 群では 90 日間の投与終了後、1 群雌雄各 1 匹について 28 日間の回復期間を設けた。]

投与期間 : 検体投与期間 90 日間、回復期間 28 日間 (対照群及び 1000ppm 群)

投与方法 : 検体を 0、100、300 及び 1000ppm の濃度で飼料に混入し、1 日 350g を 90 日間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は 1 週間に 1 回調製した。なお、回復期間は各群雌雄各 1 匹に対し検体を混入しない基礎飼料のみを摂食させた。

観察・検査項目及び結果 :

一般状態及び死亡率 ; 一般状態及び生死を毎日観察した。

各群とも全試験期間 (投与期間及び回復期間) を通して検体投与による影響は認められなかった。また、全ての群において死亡例は認められなかった。

体重変化 ; 投与 1 週間前から週 1 回全ての生存動物の体重を測定した。

90 日の投与期間における体重の推移を次表に示す。

性 別	雄				雌			
	0	100	300	1000	0	100	300	1000
投与量 (ppm)	0	100	300	1000	0	100	300	1000
供試動物数	5	4	4	5	5	4	4	5
試験開始時体重 (kg)	11.3	12.0	11.9	11.6	9.5	11.0	9.7	9.6
試験終了時体重 (kg)	12.2	12.2	12.5	12.3	10.0	10.9	10.4	10.1
体重増加量 (kg)	0.8	0.2	0.5	0.6	0.5	-0.1	0.7	0.4

検体投与に起因する影響は認められなかった。

摂餌量 ; 投与開始から毎日摂餌量を測定した。

検体投与に起因する影響は認められなかった。

検体摂取量 ; 摂餌量及び投与量から算出した 1 日あたりの検体摂取量は 100、300 及び 1000ppm 群雄で 2.7、7.8 及び 27mg/kg/day、また、雌で 3.0、9.5 及び 31mg/kg/day であった。

血液学的検査 ; 投与開始前、投与 4、8 及び 12 週後に全ての動物を対象に、また、回復期間終了の 16 週後の全匹 (対照群及び 1000ppm 群雌雄各 1 匹) を対象として、前肢静脈から採血し、ヘモグロビン濃度、メトヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、赤血球数、白血球数、白血球百分率、網赤血球数、血小板数、ハインツ小体、プロトロンビン時間及び血漿粘度を測定した。また、MCV、MCH 及び MCHC を算出した。対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

検査項目	検査週	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		100*	300*	1000**	100*	300*	1000**
メトヘモグロビン濃度	4						↑ 160
ヘモグロビン濃度	8	↓ 94					
ヘマトクリット値	12			↑ 109	↑ 107		
MCV	4			↑ 107			
	8	↑ 106					
	12		↑ 106				
MCH	4			↑ 104	↑ 104		↑ 107
	12		↑ 105				
MCHC	4						↓ 97
	8	↓ 92					
血小板	4			↓ 77		↑ 127	
	8	↓ 85		↓ 85	↑ 129	↑ 129	
	12				83		
白血球数	4					↓ 83	
好中球	4		↓ 91	↑ 113			↑ 116
	8			↑ 106	↑ 109		
リンパ球	4			↓ 73			
好酸球	4	↓ 53				↓ 42	
	8			↓ 52		↓ 65	

検査動物数：*雌雄各 4 匹、**雌雄各 5 匹 空欄は有意差なし。

Student t-検定 ↑ ↓ : p < 0.05

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

統計学的有意な変動は散見されたが、用量相関性はなく、いずれの検査値も生理的変動範囲内にあり、検体投与による影響とは考えられなかった。

血液生化学検査；血液学的検査における同一検査時期の同一動物を対象として、その血清を用いて、グルコース、尿素窒素、アルカリホファターゼ (ALP)、GOT、GPT、乳酸脱水素酵素 (LDH)、 α -ヒドロブチレート脱水素酵素、イソ乳酸脱水素酵素、総蛋白、ナトリウム、カリウム、塩素及び蛋白分画を測定し、 α -ヒドロブチレート脱水素酵素/乳酸脱水素酵素比及び A/G 比を算出した。ただし、 α -ヒドロブチレート脱水素酵素及びイソ乳酸脱水素酵素は対照群 (0ppm) 及び 1000ppm 群のみ測定した。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

統計学的有意な変動は散見されたが、用量相関性はなく、いずれの検査値も生理的変動範囲内にあり、検体投与による影響とは考えられなかった。

検査項目	検査週	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		100*	300*	1000**	100*	300*	1000**
グルコース	4			↑ 105			
尿素窒素	12					↑ 122	↑ 132
ナトリウム	12		↑ 102	↑ 102		↑ 102	
塩素	4	↑ 101					
	8		↓ 98		↑ 102		
	12		↓ 99				
ALP	8		↑ 129	↑ 120			
GOT	12						↓ 73
GPT	4			↓ 79		↓ 79	
LDH	4	↓ 88			↑ 117		
	8	↓ 93					↑ 123
	12	↑ 168		↑ 195			↑ 135

検査動物数：*雌雄各4匹、**雌雄各5匹 空欄は有意差なし。

Student t-検定 ↑↓：p<0.05

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

尿検査；上記の血液学的検査における同一検査時期の同一動物を対象として、尿量 (mL/24 時間)、色調、比重、pH、蛋白、糖、潜血、ビリルビン、胆汁酸塩及び沈渣を検査した。

検体投与による影響は認められなかった。

眼科学的検査；投与開始前及び投与4、8、12及び16(回復試験動物)週後に検眼鏡により検査した。

検体投与による影響は認められなかった。

臓器重量；90日間の投与終了時及び回復試験終了時の全生存動物を対象として、剖検ののち脳、心臓、肝臓、腎臓、副腎及び性腺の重量を測定した。また、対体重比及び対脳重比も算出した。

対照群と投与群間に差は認められなかった。

肉眼的病理検査；上記の臓器重量測定動物を対象として、肉眼的病理検査を行なった。

胃あるいは小腸の粘膜面に鬱血あるいは出血、肺に硬結あるいは結節、膀胱及び脾臓に出血あるいは鬱血等がみられたが群間に差はみられず、検体投与による影響は認められなかった。

病理組織学的検査；上記の臓器重量測定動物を対象として、下垂体、唾液腺、食道、気管、甲状腺、胸腺、心臓、大動脈、肺、肝臓、腎臓、腸、副腎、脾臓、膵臓、胃、頸部及び腸間膜リンパ節、膀胱、前立腺、精巣、精巣上体、卵巣、子宮、横紋筋、乳腺、皮膚、脳、脊髄、末梢神経及び眼球について、病理組織標本を作製し、検鏡した。

数匹の膀胱に鬱血、出血及び細胞浸潤等の炎症性変化が認められたが、これらは採尿時のカテーテル挿入に起因する所見であり、また、脾臓に出血、ヘモジデリン沈着等が観察されたが出現頻度に群間差はなく、各投与群とも、検体投与による影響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日産化学工業株式会社にある。

以上の結果から、本剤の混餌投与による 90 日間反復経口投与毒性試験における影響は、各投与群で認められず、本試験における無毒性量は 1000ppm (雄 ; 27mg/kg/day、雌 ; 31 mg/kg/day) であると判断される。

⑥ イヌを用いた混餌投与による90日間反復経口投与毒性試験

(資料No. 18)

試験機関 :

報告書作成年 : 1975 年

検体の純度 : %

供試動物 : ビーグル犬、開始時月齢 ; 5 ヶ月齢、開始時平均体重 ; 雄 6.6~7.0kg、
雌 5.4~5.9kg、1 群雌雄各 4 匹

投与期間 : 90 日間

投与方法 : 検体摂取量が 0、1、5、25 及び 125mg/kg/day となるように検体を飼料に混入し、
90 日間にわたって随時摂食させた。飼料中の検体濃度は 1 週間ごとに調整し、試
験飼料は毎週調製した。

観察・検査項目及び結果 :

一般状態及び死亡率 ; 一般状態及び生死を毎日観察した。

125mg/kg/day 群雄では投与開始から 5 週間、持続した軽度の嗜眠症状を示したが、
6 週後以降は回復した。他の投与群には、いかなる異常も認められなかった。ま
た、死亡例も認められなかった。

体重変化 ; 投与開始から週 1 回すべての生存動物の体重を測定した。

90 日の投与期間における体重の推移を次表に示す。

性 別	雄					雌				
	0	1	5	25	125	0	1	5	25	125
投与量 (mg/kg/day)										
供試動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
試験開始時体重 (kg)	6.6	7.0	6.7	6.7	7.0	5.4	5.5	5.6	5.9	5.9
試験終了時体重 (kg)	8.8	10.5	10.1	9.4	8.8	7.6	7.4	7.9	7.8	7.6
体重増加量 (kg)	2.1	↑3.5	↑3.4	↑2.7	1.8	2.3	1.9	2.1	1.9	1.7

Student t-検定 ↑ ↓ : p<0.05

125mg/kg/day 群雄で投与開始から投与 6 週後まで体重増加量がやや減少したが、
その後徐々に回復した。同群雌では、投与 1、7 及び 8 週後に体重増加量がわずか
に減少した。他の投与群では、検体の投与による影響は認められなかった。

摂餌量 ; 全動物の摂餌量を週 1 回測定した。

統計学的に有意差の認められた摂餌量を次表に示す。

125mg/kg/day 群雄では投与開始後 5 週間著しく減少したが、投与 6 週以降回復し
た。同群雌では、投与 1 及び 7 週後にのみ減少した。その他の投与群では異常を
認めなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

性 別		雄				雌			
投与量 (mg/kg/day)		1	5	25	125	1	5	25	125
供試動物数		4	4	4	4	4	4	4	4
摂餌量 (測定週)	1				↓39			↓86	(57)
	2				↓37				
	3				↓38				
	4				↓47				
	5				(63)				↑146
	7								(81)
	8		↓80						

Student *t*-検定 ↑↓: p<0.05 ▲▼: p<0.01 空欄は有意差なし。

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；摂餌量及び投与量から算出した 1 日当たりの検体摂取量は、目標とした 1、5、25 及び 125mg/kg/day 群雄で各々 1.1、5.8、32 及び 113mg/kg/day、また、雌で 1.3、6.2、31 及び 151mg/kg/day であった。

血液学的検査；投与開始前、投与 42 日及び 84 日後に全動物を対象として、採血し白血球数、赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、白血球百分率及び血小板数を測定した。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

検 査 項 目	検 査 日	投 与 量 (mg/kg/day)							
		雄				雌			
		1	5	25	125	1	5	25	125
赤血球数	42				↓80				
	84				<83>				
ヘモグロビン濃度	42				↓78				
	84				<85>				↓87
ヘマトクリット値	42				↓80			↓90	↓88
	84				<87>				↓88

検査動物数： 1 群雌雄各 4 匹、

Student *t*-検定 ↑↓: p<0.05 ▲▼: p<0.01 空欄は有意差なし。

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。

125mg/kg/day 群雄で、赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の低下が投与 42 日後及び 84 日後、雌でヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の低下が投与 84 日後の検査で認められた。しかし、これらの測定値は同種、同齢の動物における背景データの範囲内であるか、あるいは、正常範囲内の値よりやや低い値であった。

血液生化学検査；上記の血液学的検査における同一検査時期の同一動物を対象として、その血清を用いて尿素窒素、グルコース、アルカリホスファターゼ (ALP)、GOT、GPT、クレアチニン、乳酸脱水素酵素 (LDH)、コレステロール、ナトリウム、カリウム、塩素、総蛋白、蛋白電気泳動を測定した。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

検査項目	検査日	投与量 (mg/kg/day)							
		雄				雌			
		1	5	25	125	1	5	25	125
グルコース	42				↓78				
	84								
ALP	42								
	84					↑115			↑156
GOT	42	↓80		↓68	↓56				↓83
	84								
GPT	42				↓80				↓82
	84								
クレアチニン	42								↓75
	84								
LDH	42								↓76
	84								
ナトリウム	42				↓99				
	84								
カリウム	42								
	84		↑113	↑113		▲119	▲119	▲119	
塩素	42								
	84				↑106				
総蛋白	42		↓95						
	84							↑112	
A/G比	42				↓↓63				
	84						↑138		

検査動物数：1群雌雄各4匹、

Student *t*-検定 ↑↓：p<0.05 ▲▼：p<0.01 ↑↑↓↓：p<0.001

空欄は有意差なし。

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。

125mg/kg/day 群雄でグルコース及びA/G比が投与42日後にわずかに低下した。しかし、これらの値は正常値の範囲（グルコース：80-140 mg/100ml、A/G比：0.60-1.20）内か、あるいは、正常値に比較して僅かに低い程度であった。一方、雌では、全ての投与群の値が正常動物の変動範囲内であり、検体投与による影響とは考えられなかった。

尿検査；上記の血液学的検査における同一の検査時期の同一動物を対象として、アルブミン、糖、pH、及び沈渣を検査した。

検体投与による影響は認められなかった。

臓器重量；試験終了時に全動物を対象として、剖検ののち肝臓、肺、腎臓、心臓、脳、脾臓、膵臓、性腺、副腎、甲状腺及び下垂体の重量を測定した。また、対体重比及び対脳重量比も算出した。

いずれの投与群にも異常はみられず、検体投与による影響は認められなかった。

肉眼的病理検査；上記の臓器重量測定動物を対象として、肉眼的病理検査を行なった。

いずれの投与群にも、検体の投与による影響と考えられる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日産化学工業株式会社にある。

病理組織学的検査；上記の臓器重量測定動物を対象として、重量測定臓器を含む大動脈、骨髄、盲腸、結腸、食道、胆のう、リンパ節、筋肉、末梢神経、唾液腺、小腸、脊髄神経、胃、気管、胸腺、子宮及び膀胱について、病理組織標本を作製し、検鏡した。

対照群を含む全投与群雌雄で消化管内に寄生虫の感染がみられ、それに伴う腸管粘膜及び腸間膜リンパ節に寄生性の肉芽腫及び好酸性細胞浸潤、気管支周囲性に単核細胞浸潤、あるいは下垂体前葉に嚢胞が観察された。

いずれの投与群にも、検体の投与による影響と考えられる異常は認められなかった。

以上の結果から、本剤の飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験における影響として、125mg/kg/day 群雄で軽度の嗜眠症状の発現、血液学的検査における赤血球数、ヘモグロビン濃度ならびにヘマトクリット値のわずかな低下、血液生化学検査におけるグルコース及びA/G比のわずかな低下が認められ、同群雌雄で体重増加量のわずかな低下、摂餌量の低下が認められたので、本試験における無毒性量は 25mg/kg/day (実測値：雄 32mg/kg/day、雌 31mg/kg/day) であると判断される。

(7) 90日間反復経口投与神経毒性

① ラットを用いた混餌投与による90日間反復経口投与神経毒性試験 (資料No. 46)

試験機関 : [GLP 対応]
報告書作成年 : 2005 年

検体純度 : %
供試動物 : SD系ラット、開始時週齢 ; 6週齢、
開始時体重 : 雄 193.9~230.1g 雌 138.1~170.6g、1群雌雄各 10匹
投与期間 : 90日間 (雄 2005年3月24日~2005年6月23日)
(雌 2005年3月31日~2005年6月30日)
投与方法 : 検体を0、400、1200及び3500ppmの濃度で飼料に混合し、90日間にわたって自由摂取させた。検体を混合した飼料は2週間に1回の頻度で調製した。対照群には無処理の飼料を摂取させた。

投与量設定根拠 ;

観察・検査項目及び結果 :

死亡率 ; 生死を1日2回観察した。

400ppm群の雄1匹 (No.713) が投与5日後に死亡した。この動物は死亡前に一般状態の異常はなく、死亡時の体重も投与前日と比較して順調に増加していた。死亡原因は肉眼的及び病理組織学的検査の結果から、呼吸不全によるものと考えられたが、この他に投与期間中、高用量の3500ppm群を含む全群で死亡例や呼吸器系の異常所見は認められなかったことから、この死亡動物と検体投与との関連性はないと判断した。

一般状態 ; 1日2回観察した。

生存動物では、いずれの群の雌雄にも検体投与に関連した一般状態の変化は認められなかった。なお、偶発的な変化として、1200ppm群の雄1匹 (No.728) で上顎切歯の異常 (歯折) が投与40から48日まで認められたが、その後は回復した。また、3500ppm群の雌1匹 (No.784) で左後肢の跛行が投与88日から投与期間を通して認められた。この動物の肉眼的病理検査の結果、左脛骨の骨折が確認され、骨折は事故による偶発的なものと考えられた。

体重変化；投与開始前及び投与後は毎週1回の頻度で測定した。

投与期間中の体重及び体重増加量を次表に示す。

1200及び3500ppm群雌雄の体重に低値が認められた。

体重増加量において、1200ppm群雌雄で増加抑制、3500ppm群雌雄で増加抑制ないし減少が認められた。なお、400ppm群の雌で投与71日後に体重増加量抑制が認められたが、一過性のもので、体重の推移になんら変化は認められていないことから、検体投与との関連性はないと判断した。

性		雄				雌			
		0	400	1200	3500	0	400	1200	3500
体重 g	投与1日	212.3	212.1	213.5	211.2	153.8	153.8	152.4	154.2
	投与8日	277.1	274.2	264.5	↓235.6	179.9	177.1	↓167.6	↓151.2
	投与15日	330.2	325.8	↓312.3	↓285.5	199.8	192.9	↓183.0	↓170.3
	投与22日	375.7	366.9	359.7	↓324.6	215.1	211.2	↓198.7	↓186.9
	投与29日	414.9	405.7	394.8	↓353.9	226.0	225.4	↓208.2	↓198.1
	投与36日	445.3	438.5	424.9	↓380.9	236.9	236.3	↓218.7	↓205.3
	投与43日	475.6	464.8	447.9	↓405.2	246.5	244.4	↓225.7	↓214.1
	投与50日	503.9	490.3	469.9	↓424.9	256.0	252.1	↓232.8	↓221.3
	投与57日	529.8	508.7	↓486.4	↓440.1	261.3	259.9	↓237.9	↓224.5
	投与64日	550.1	526.0	↓502.7	↓451.6	265.4	263.4	↓243.3	↓226.8
	投与71日	569.9	540.2	↓519.1	↓463.9	274.3	267.9	↓248.8	↓231.5
	投与78日	587.6	559.9	↓534.1	↓473.7	278.0	273.7	↓252.3	↓233.6
	投与85日	602.3	569.6	↓545.5	↓482.1	281.6	279.3	↓254.1	↓232.7
	投与91日*	620.9	578.7	↓547.1	↓463.8	276.6	273.5	246.9	↓230.4
投与92日*	595.9	570.0	556.5	↓503.0	290.3	285.1	263.3	↓236.4	
体重 増加量 g	投与8日	64.9	62.8	↓51.0	↓24.4	26.0	23.3	↓15.1	↓-3.0
	投与15日	53.1	51.6	47.9	49.9	19.9	15.8	15.5	19.1
	投与22日	45.4	41.1	47.3	39.1	15.3	18.2	15.7	16.5
	投与29日	39.2	38.8	35.1	↓29.3	10.9	14.3	9.5	11.2
	投与36日	30.4	32.9	30.2	27.1	10.9	10.9	10.5	7.2
	投与43日	30.3	26.2	23.0	24.2	9.6	8.0	7.0	8.8
	投与50日	28.3	25.5	22.0	↓19.8	9.5	7.7	7.2	7.2
	投与57日	25.8	18.4	↓16.5	↓15.1	5.4	7.8	5.1	3.2
	投与64日	20.3	17.3	16.3	↓11.6	4.0	3.5	5.4	2.3
	投与71日	19.9	14.2	16.4	↓12.3	8.9	↓4.4	5.5	↓4.7
	投与78日	17.7	19.7	15.0	↓9.8	3.7	5.8	3.6	2.0
	投与85日	14.7	9.7	11.4	↓8.4	3.5	5.6	1.8	-0.8
投与91日*	10.1	5.6	6.7	↓-3.4	1.3	-2.5	0.2	0.9	
投与92日*	2.1	3.3	6.0	6.1	2.4	2.7	1.7	0.4	

*：投与期間終了後の解剖は2日間で行ったため、投与91及び92日の動物数は、それぞれ5匹（雄400ppm群の投与91日は4匹）

Dunnett又はSteel多重比較検定 ↑↓：p<0.05 ▲◆：p<0.01

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

摂餌量及び食餌効率；投与後は毎週1回の頻度で測定し、食餌効率も算出した。

投与期間中の摂餌量及び食餌効率を次表に示す。

1200及び3500ppm群の雌雄で摂餌量及び食餌効率の低下が認められた。なお、400ppm群の雄で投与85日後に摂餌量の減少が認められたが、一過性の変化であることから、検体投与との関連性はないと判断した。

性	投与量 (ppm)	雄				雌			
		0	400	1200	3500	0	400	1200	3500
摂餌量 (g)	投与1日	19.9	20.2	21.4	20.3	14.8	14.8	14.7	15.0
	投与8日	23.1	22.5	23.0	↓18.8	15.3	15.0	↓13.7	↓9.4
	投与15日	25.2	24.2	24.2	23.2	15.5	15.0	14.0 [↑]	↓13.3
	投与22日	25.5	24.3	24.4	23.0	15.9	15.6	↓14.4	↓13.5
	投与29日	25.8	24.8	24.7	↓23.0	15.7	15.5	↓14.4	↓13.5
	投与36日	25.3	24.8	24.0	↓21.9	15.6	14.8	↓14.1	↓12.9
	投与43日	25.5	24.6	24.0	↓22.3	15.7	15.2	↓13.9	↓13.2
	投与50日	25.9	25.0	24.3	↓22.5	15.9	15.4	↓14.1	↓13.3
	投与57日	26.6	24.7	24.3	↓22.1	15.5	15.3	↓14.1	↓13.2
	投与64日	26.2	24.2	23.8	↓21.1	14.9	14.2	13.7	↓12.6
	投与71日	25.9	23.8	↓23.1	↓21.1	14.9	14.5	14.0	↓13.0
	投与78日	25.9	24.2	23.9	↓21.0	14.8	14.8	14.2	↓13.0
	投与85日	26.3	↓24.0	↓23.5	↓21.3	14.5	14.5	13.6	↓12.1
	投与91日*	25.5	24.2	23.2	↓18.4	13.8	13.3	12.9	↓11.8
	投与92日*	24.5	22.7	22.4	21.6	14.1	14.3	13.7	12.2
食餌効率 (%)	投与1日	6	3	9	-1	8	11	-3	10
	投与8日	40	40	↓32	↓19	24	22	↓16	↓-5
	投与15日	30	30	28	31	18	15	16	20
	投与22日	25	24	28	24	14	17	15	17
	投与29日	22	22	20	↓18	10	13	9	12
	投与36日	17	19	18	18	10	10	10	8
	投与43日	17	15	14	15	9	7	7	10
	投与50日	16	14	13	12	8	7	7	8
	投与57日	14	11	↓9	↓9	5	7	5	4
	投与64日	11	10	10	↓8	4	3	5	2
	投与71日	11	9	10	8	9	↓4	5	5
	投与78日	10	12	9	7	3	6	3	2
	投与85日	8	6	7	6	4	6	2	-1
	投与91日*	7	4	5	↓-3	2	-4	0	1
	投与92日*	1	2	4	4	2	2	1	0

*：投与期間終了後の解剖は2日間で行ったため、投与91及び92日の動物数は、それぞれ5匹 (雄400ppm群の投与91日は4匹)

Dunnett又はSteel多重比較検定 ↑↓：p<0.05 ◆◆：p<0.01

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量を次表に示す。

性	雄			雌		
	400	1200	3500	400	1200	3500
検体摂取量 (mg/kg/day)	21.81	67.08	197.87	25.00	75.78	214.14

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

詳細な状態の観察；投与開始前、投与 2、5、9 及び 13 週後に、各群雌雄各 10 匹（400ppm 群の雄の投与 2、5、9 及び 13 週後は 9 匹）を対象として、以下の項目について行った。

①ホーケージでの観察

i) ケージ内観察；姿勢、痙攣、異常・常同行動、振戦

ii) ケージ外観察；取り扱い易さ、異常発声、振戦、筋攣縮、痙攣、呼吸、流涎、流涙、瞳孔径、眼球突出、目・鼻の分泌物、皮膚、立毛、毛並み、可視粘膜、尿失禁、筋緊張、体温

②オープンフィールドでの観察；覚醒状態、歩行異常、異常・常同行動、眼瞼下垂、下痢、糞、尿

詳細な状態の観察で検体投与に関連する変化は認められなかった。

機能検査；投与開始前、投与 2、5、9 及び 13 週後に、各群雌雄各 10 匹（400ppm 群雄の投与 2、5、9 及び 13 週後は 9 匹）を対象として、以下の項目について行った。

①感覚機能検査；視覚検査、聴覚検査、触覚検査、痛覚検査、正向反射、瞳孔反射

②握力測定

③自発運動量測定

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を次表に示す（自発運動量は 1 時間での総自発運動量のみを示した）。

性	検査項目	検査週	投与量 (ppm)			
			0	400	1200	3500
雄	自発運動量 (1 時間での 総自発運動量)	投与開始前	4804	7176	6416	5329
		投与 2 週後	4611	6061	7592	6570
		投与 5 週後	5247	6340	6230	5862
		投与 9 週後	4168	5614	▲8013	6359
		投与 13 週後	4723	4169	6070	5513
雌		投与開始前	5843	5295	5774	7334
		投与 2 週後	5610	6055	5354	6591
		投与 5 週後	7878	6448	7532	6271
		投与 9 週後	5950	5795	7842	7456
		投与 13 週後	5716	5881	6114	5985

Dunnett 又は Steel 多重比較検定 ↑ ↓ : p<0.05 ▲ ▼ : p<0.01

自発運動量測定において、投与 5 週後の 400ppm 群の雄で 30-40 分に、投与 9 週後の 3500ppm 群の雌で 50-60 分にそれぞれ自発運動量の上昇が認められたが、1 時間での総自発運動量に変化は認められていないことから、その毒性学的意義はないと判断した。また、投与 9 週後の 1200ppm 群の雄で 1 時間での総自発運動量の上昇が認められたが、用量相関性のない変化であり、同様の変化は高用量の 3500ppm 群では認められていないことから、その毒性学的意義はないと判断した。その他の機能検査で検体投与に関連する変化は認められなかった。

眼科学的検査；投与開始前及び投与 13 週後に実施した。投与開始前は雌雄全群、投与 13 週後は対照群及び 3500ppm 群の全匹について実施した。

眼科学的検査で検体投与に関連する変化は認められなかった。

肉眼的病理検査；途中死亡動物（400ppm 群雄 1 匹が投与 5 日後に死亡した）及び投与期間終了後の全生存動物について検査を行った。

死亡動物では、肺の暗赤色化、気管内の泡沫様液の貯留及び胸水の貯留が認められた。生存動物では、検体投与に関連する変化は認められなかった。なお、自然発生と考えられる変化として、3500ppm 群の雄 1 匹で大脳の側脳室の拡張が、400ppm 群の雌 1 匹で左視神経の小型化が認められた。また、事故に起因すると考えられる変化として、3500ppm 群の雌 1 匹で左脛骨の骨折が認められた。

病理組織学的検査；投与期間終了後、各群雌雄 5 匹の動物と一般状態観察で跛行が認められた 3500ppm 群の雌 1 匹 (No784) を対象にペントバルビタールで麻酔し灌流固定した後、次の組織を 10% 中性緩衝ホルマリン溶液に保存した。

大脳（前脳及び海馬を含む大脳中心部）、中脳、小脳、橋、延髄、視神経、眼球（網膜を含む）、脊髄の頸膨大部、脊髄の腰膨大部、脊髄神経節、神経線維の前根、神経線維の後根、近位坐骨神経、近位脛骨神経（膝部）、脛骨神経の腓腹筋分岐部、腓腹筋

なお、投与 5 日後に死亡した 400ppm 群の雄 1 匹 (No713) は肉眼的病理検査後、脳、延髄、脊髄（胸部から腰部）、下垂体、眼球、視神経、ハーダー腺、下顎部リンパ節、顎下腺、舌下腺、耳下腺、甲状腺、上皮小体、心臓、肺、気管、舌、胸腺、肝臓、膵臓、脾臓、腎臓、副腎、食道、胃、小腸、大腸、腸間膜リンパ節、膀胱、精囊、前立腺、精巣上体、精巣、大腿骨、胸骨、皮膚（下腹部）、大動脈、坐骨神経及び大腿二頭筋、並びに残骸を 10% 中性緩衝ホルマリン溶液に保存した。病理組織学的検査は、灌流固定を行った対照群及び 3500ppm 群の雌雄各 5 匹について上記で示した組織について病理標本作製し鏡検した。なお、脊髄と末梢神経は、その横断面と縦断面の両方を検査した。途中死亡動物については、脳（大脳、小脳）、心臓、肺、肝臓、脾臓及び腎臓の病理組織標本作製し鏡検した。

病理組織学的検査で対照群及び 3500ppm 群の雌雄に検体投与に関連する変化は認められなかった。なお、3500ppm 群の雄 1 匹に大脳側脳室の拡張が認められたが、本変化は自然発生に認められることが知られており、同様の変化は他の動物に認められていないことから、検体投与との関連性はないと判断した。途中死亡動物では肺で出血及び水腫が、脾臓で軽度な髄外造血が認められたが、その他の器官に異常は認められなかった。死因は呼吸不全によるものと考えられたが、投与期間中、高用量の 3500ppm 群む全群で死亡例の発現や呼吸器系への異常は認められていないことから、死亡動物と検体投与との関連性はないと判断した。

以上の結果から、本剤のラットに対する 90 日間飼料混入投与による神経毒性試験における影響として、1200ppm 以上の群の雌雄で体重増加抑制、摂餌量及び食餌効率の低下が認められた。しかし、一般状態、詳細な状態の観察及び機能検査の各種項目並びに眼科学的検査、肉学的及び病理組織学的検査では検体投与に関連した変化は認められず、機能神経学的及び神経病理学的双方への影響は認められなかった。従って、本試験条件下における神経毒性学的な無毒性量は雌雄ともに 3500ppm（雄：197.87mg/kg、雌：214.14mg/kg）、一般毒性学的な無毒性量は雌雄とも 400ppm（雄：21.81mg/kg、雌：25.00mg/kg）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日産化学工業株式会社にある。

(8) 28日間反復投与遅発性神経毒性

試験未実施

提出除外根拠条文：

13 生産第 3986 号、4. 試験成績の除外について、(2) の⑧のイ。

具体的理由：

有効成分が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に該当するため。