

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。

農 薬 抄 録

ジメトモルフ

「殺菌剤」

作 成 年 月 日： 平成 7年 7月 6日
改 訂： 平成21年 5月29日
作 成 会 社 名： BASF アグロ株式会社

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。Diamthionoph

目 次

	頁
I. 開発の経緯	1
II. 物理的・化学的性状	5
III. 生物活性	18
IV. 適用及び使用上の注意事項	19
V. 残留性	23
1. 作物残留	23
2. 土壌残留	27
3. 後作物における残留試験結果	30
VI. 有用動植物等に及ぼす影響	31
1. 水産動植物への影響に関する試験	31
2. 水産動植物以外の有用生物への影響に関する試験	40
VII. 使用時安全上の注意、解毒法等	42
VIII. 毒 性	
<毒性試験一覧表>	43
1. 原体を用いた毒性試験	
1.1 急性毒性	47
1.2 眼及び皮膚に対する刺激性	56
1.3 皮膚感作性	58
1.4 反復経口投与毒性	62
1.5 反復経皮投与毒性	86
1.6 反復吸入毒性	87
1.7 反復経口投与遅発性神経毒性	88
1.8 慢性毒性及び発がん性	89
1.9 生殖発生毒性試験	142
1.10 変異原性試験	160
1.11 生体機能に及ぼす影響	192
2. 原体混在物及び代謝物の毒性	204
2.1 原体混在物及び植物代謝物の毒性試験	204
3. 製剤を用いた毒性試験	208

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。Dimethomorph

Ⅷ. 動植物及び土壌等における代謝分解

<代謝分解試験一覧表>	215
<代謝分解物の名称及び構造式一覧表>	218
1. 動物における代謝分解	222
2. 植物における代謝分解	248
3. 土壌における代謝分解	261
4. 水中運命に関する試験	278
加水分解運命試験	278
水中光分解運命試験	279
5. 土壌における吸着及び脱着試験	288
6. 代謝分解のまとめ	293
ジメトモルフの動植物、土壌及び水中光における推定代謝分解経路図	296
代謝分解の概要	297
付. ジメトモルフの開発年表	298

I. 開発の経緯

ジメトモルフ（商品名 フェスティバル水和剤）は、ドイツ セラ・メルク社のシェラーゲンハイム研究所で 1983 年に合成されたケイ皮酸誘導体の農業用殺菌剤である。本剤は卵菌綱 Oomycetes に特異的に活性を発揮し、疫病及びべと病に有効な殺菌剤である。

ジメトモルフ原体は E 体と Z 体の異性体よりなり、その比率はおよそ E : Z = 4 : 6 ~ 5 : 5 である。異性体は光照射下で互換していると考えられ、およそ E : Z = 3 : 7 ~ 1 : 10 で平衡になる。生物活性は Z 体のみが有するが、E 体も Z 体に異性化することで生物活性を発揮する。

1985 年に三菱化成工業㈱が本剤を国内に導入し、MK-203 の試験番号で日本植物防疫協会の委託試験に供試し、国内での開発を開始した。1988 年からシェル化学㈱が SKF-8801 の試験番号で開発を引き継ぎ、更に 1993 年より日本サイアナミッド㈱(現 BASF アグロ㈱)がこれを継承した。この間に国内及び海外で多岐にわたる実用試験がなされ、多くの試験成績が集積された。

フェスティバル水和剤は疫病菌及びべと病菌の菌系の細胞壁形成阻害に係わる菌系発育阻害や孢子形成阻害作用を示し、殺菌効果を発揮する。本剤は治療効果も示すが、予防効果に優れている。

1990 年に実施された土壌残留試験において、半減期は畑地圃場で 100~119 日と考察された。また、1985 年より作物残留試験が開始された。

1985 年より開始された一連の毒性試験より、本剤は人畜に対する毒性が低いことが実証された。水産動植物に対する毒性は低く、鳥類についても悪影響が少ないと推察された。

カブリダニ等の天敵、ミツバチ及びカイコ等の有用昆虫、ならびにミミズ等にも実用上問題がないことが実証された。

1995 年 7 月 6 日に農薬登録を申請し、1997 年 1 月 31 日に登録を取得した。ADI は 0.088 mg/kg/day、登録保留基準は E 体及び Z 体の和として、小粒果実 : 5 ppm、第二果菜類 : 2 ppm、鱗茎類 : 0.1 及びいも類 : 0.1 ppm と設定されている。また、残留基準はばれいしょ : 0.1 ppm、レタス : 0.3 ppm、たまねぎ : 0.1 ppm、トマト : 2 ppm、きゅうり : 2 ppm、ぶどう : 5 ppm と設定されている。

諸外国では、米国、南米、中米、北米、EU、アフリカ、アジアの様々な国で登録があり、以下の国では残留基準が設定されている (2006 年 3 月現在)。また、2006 年 3 月現在、EU においては再登録評価である。

登録国名	適用作物	残留基準値 (ppm)
アルゼンチン	ぶどう	0.5
	ばれいしょ	0.1

登録国名	適用作物	残留基準値 (ppm)
オーストラリア	果菜類、うり類	0.5
	レタスを除く葉菜類	2.0
	レタス	0.3
	けし種子	0.02
	リーク	0.5
	たまねぎ	0.05
	Spring onion	0.5
	わけぎ	0.5
	ばれいしょ	0.02
	哺乳動物肉類	0.01
	ぶどう 乳	2.0 0.01
オーストリア	ホップ	50
	ぶどう	2.0
	ばれいしょ	0.5
	その他の食料品	0.05
ベルギー	わけぎ	0.05
	たまねぎ	0.05
	その他の食料品	0.02
ブラジル	ばれいしょ	0.03
	トマト	0.03
	ばれいしょ	0.05
チェコ共和国	ばれいしょ	0.02
	トマト	0.05
	ぶどう	0.2
	その他の食料品	0.01
デンマーク	たまねぎ	0.05
	わけぎ	0.05
	ばれいしょ	0.1
フランス	ぶどう	2.0
	ばれいしょ	0.02
ドイツ	ばれいしょ	0.05
	うり類	1.0
	きゅうり	0.5
	レタス	1.0
	ホップ	50
	ぶどう	3.0
	トマト	0.5
	たまねぎ	0.2
	ほうれんそう	0.1
	リーキ	0.1
その他の食料品	0.05	
ホンジュラス	果菜類	1.0
	すいか	1.0
	きゅうり	1.0
	トマト	0.5
	ばれいしょ	0.05

登録国名	適用作物	残留基準値 (ppm)
ハンガリー	きゅうり	0.1
	たばこ	0.1
	トマト	0.1
	ぶどう	0.5
	鱗茎類	0.1
イスラエル	ばれいしょ	0.1
	ぶどう	0.1
	メロン	0.1
	きゅうり	0.1
イタリア	ぶどう	0.5
	ばれいしょ	0.02
	メロン	0.02
	トマト	0.1
韓国	ばれいしょ	0.1
	すいか	0.1
	たまねぎ	0.2
	きゅうり	0.3
ルクセンブルク	ぶどう	2.0
	その他の食料品	0.02
マレーシア	きゅうり	0.2
	トマト	0.5
	メロン	0.5
オランダ	その他の食料品	0.05
	その他の動物製品	0.05
ニュージーランド	ぶどう	0.5
ポルトガル	ばれいしょ	0.02
	トマト	1.0
	ぶどう	0.5
スロバキア	ばれいしょ	0.02
	トマト	0.05
	ぶどう	0.2
	その他の食料品	0.01
南アフリカ共和国	ぶどう	5.0
	トマト	0.1
	ばれいしょ	0.01
スペイン	ぶどう	3.0
	レタス	1.0
	きゅうり	0.5
	トマト	0.5
	メロン	0.2
	その他の食料品	0.02
スウェーデン	鱗茎類	0.05

登録国名	適用作物	残留基準値 (ppm)	
台湾	ばれいしょ	0.05	
	トマト	0.5	
米国	ホップ	60	
	レタス	10	
	非結球レタス	10	
	乾燥ぶどう	6.0	
	さといも	6.0	
	ぶどう	3.5	
	鱗茎類	2.0	
	わけぎ	2.0	
	ねぎ	2.0	
	リーキ	2.0	
	にんにく	2.0	
	たまねぎ	2.0	
	果菜類 (うり類を除く)	1.5	
	ピーマン	1.5	
	トマト	1.5	
	なす	1.5	
	すいか	1.0	
	きゅうり	1.0	
	かぼちゃ	1.0	
	トマト (ペースト)	1.0	
	うり類 (きゅうりを除く)	0.5	
	とうが	0.5	
	ガーキン	0.5	
	メロン	0.5	
	かぼちゃ (Squash)	0.5	
	Balsamapple	0.5	
	Balsam-Pear	0.5	
	ほうれんそう	0.5	
	Chayote	0.5	
	Citromelon	0.5	
	麦類	0.05	
	スイス	たまねぎ	0.05
		ばれいしょ	0.02
きゅうり		0.2	
トマト		0.2	
レタス		0.2	
ほうれんそう		0.2	
ぶどう		2.0	
ぶどう (ワイン)		0.2	

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：ジメトモルフ (ISO)

英名：dimethomorph (ISO)

2) 別名

商品名：フェスティバル、FORUM、ACROBAT

試験名：ジメトモルフ、CME 151、SAG 151、ZTH236 Z50、2TH236、
WL127294、CL336, 379、SKF-8801 水和剤、MK-203

3) 化学名

IUPAC 名

和名：(E, Z)-4-[3-(4-クロロフェニル)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)アクリロイル]モルホリン

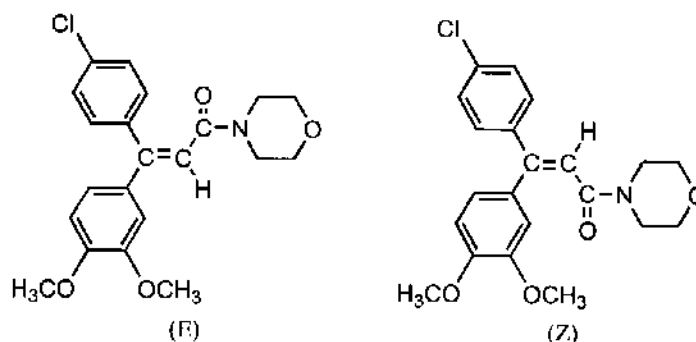
英名：(E, Z)-4-[3-(4-chlorophenyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)acryloyl]=
morpholine

C. A. 名

和名：(E, Z)-4-[3-(4-クロロフェニル)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-2-プロペニル]モルホリン

英名：(E, Z)-4-[3-(4-chlorophenyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-1-oxo-2-
propenyl]=morpholine

4) 構造式



5) 分子式 $C_{21}H_{22}ClNO_4$

6) 分子量 387.9

7) CAS No 110488-70-5

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		
	EZ 体	E 体	Z 体			
色調	白色			官能法/ACC 社		
形状	結晶性固体			官能法/ACC 社		
臭気	無臭	—	—	官能法/ACC 社		
密度	1.318 g/cm ³ (20°C)			比重瓶法/Shell 社/ 1989 年/ GLP		
融点	—	138.0~139.4°C	168.7~171.1°C	毛細管法/Shell 社/ 1989 年/ GLP		
沸点	—	測定不能	測定不能	(省略理由書)		
蒸気圧	—	9.7 × 10 ⁻⁷ Pa (25°C)	1.0 × 10 ⁻⁶ Pa (25°C)	気体飽和法/Shell 社/ 1989 年/ GLP		
解離定数 (pka)	解離せず	—	—	分光光度法/Shell 社/ GLP 1989 年		
溶解度	水	60 mg/L (20°C)	47 mg/L (20°C)	11 mg/L (20°C)	アソ法/BASF 社/GLP 2002 年	
	有機溶媒	n-ヘプタン	0.173 g/L (20°C)	0.120 g/L (20°C)	0.053 g/L (20°C)	アソ法 /BioChem/GLP 1998 年
		キリン	28.6 g/L (20°C)	22.2 g/L (20°C)	6.4 g/L (20°C)	
		ジクロロメタン	275.1 g/L (20°C)	182.5 g/L (20°C)	92.5 g/L (20°C)	
		メタノール	41.1 g/L (20°C)	33.7 g/L (20°C)	7.4 g/L (20°C)	
		アセトン	123.7 g/L (20°C)	105.6 g/L (20°C)	18.0 g/L (20°C)	
		酢酸エチル	56.1 g/L (20°C)	46.6 g/L (20°C)	9.5 g/L (20°C)	
オクタノール/水分配係数	—	logPow 2.63 (20°C)	logPow 2.73 (20°C)	アソ法/Shell 社 /GLP 1989 年		
土壌吸着係数	k _d : 2.74-22.1 K _{oc} : 183-2170 (25°C)	k _d : 2.47-21.9 K _{oc} : 183-2150 (25°C)	k _d : 2.48-19.9 K _{oc} : 165-1950 (25°C)	OECD 106/農化学分 析コンサリヤント/1991 年		
加水分解	t _{1/2} > 10 週間 (pH4, 7, 9) (70, 90°C)	—	—	OECD 111/RCC/1989 年/ GLP		
水中光分解	蒸留水	t _{1/2} > 1000hr (照射) t _{1/2} > 1000hr (暗所)	t _{1/2} > 1000hr (照射) t _{1/2} > 1000hr (暗所)	t _{1/2} > 1000hr (照射) t _{1/2} > 1000hr (暗所)	暫定実施指針/化学 品検査協会/ 社/ソラール: 照度: 950 W/m ² 300~800 nm (25°C)	
	自然水	t _{1/2} 170 hr (照射) t _{1/2} 820 hr (暗所)	t _{1/2} 110 hr (照射) t _{1/2} 740 hr (暗所)	t _{1/2} 170 hr (照射) t _{1/2} > 1000hr (暗所)		
安定性	対熱	—	400°Cまで安定	400°Cまで安定	DSC-TGA 法/BASF 社 /2002 年/GLP	
スペクトル	MS, NMR, UV, IR	MS, NMR, UV, IR	MS, NMR, UV, IR	MS, NMR, UV, IR	OECD 101/ACC 社 /1994 年/GLP	

空欄は測定せず。

次頁以降にスペクトル図を示す

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。Dimethomorph

図1 UV スペクトラム (アセトニトリル溶液)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。Dimethomorph

図 2 IR スペクトル (KBr 錠剤法)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。Dimethomorph

図 3 MS スペクトル (EI 法)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。Dimethionoph

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。Dimethomorph

図 4 ^1H NMR スペクトル (300 MHz、 CD_2Cl_2 溶液、TMS 内標)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF 7 ヶ月株式会社にある。Dimethomorph

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF 77 株式会社にある。Dinethomorph

図 5 ^{13}C NMR スペクトル (300 MHz、 CD_2Cl_2 溶液、TMS 内標)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF 7G 株式会社にある。Dimethomorph

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	ジメメル AC336, 379	(E, Z)-4-[3-(4-クロロフェニル)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)アクリロイル]モルリン		$C_{21}H_{22}ClNO_4$ (387.85)	≥ 95.5	96.0~ 99.9 E/Z 比 40/60~ 50/50

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。Dimethomorph

4. 製剤の組成

50%水和剤

ジメトモルフ原体 50.0%

鋳物質微粉、界面活性剤 50.0%

III. 生物活性

1. 活性の範囲

ジメトモルフは卵菌類の *Peronosporaceae* 科および *Pythiaceae* 科の病原菌による病気、すなわち疫病およびべと病に対して明らかな予防効果を示す。

Pythiaceae 科 ジャガイモ疫病、トマト疫病 (*Phytophthora infestans*)
 トウガラシ疫病、メロン疫病 (*Phytophthora capsici*)
 タバコ疫病 (*Phytophthora parasitica*, *Phytophthora nicotianae*)
 タマネギ疫病 (*Phytophthora porri*)
 パイナップル疫病 (*Phytophthora cinnamomi*)
 チコリー疫病 (*Phytophthora cryptogea*)
 ココナツ疫病、アボガド疫病 (*Phytophthora palmivora*)

Peronosporaceae 科 ブドウべと病 (*Plasmopara viticola*)
 タバコべと病 (*Peronospora tabacina*)
 タマネギべと病 (*Peronospora destructor*)
 キュウリべと病 (*Pseudoperonospora cubensis*)
 ホップべと病 (*Pseudoperonospora humili*)
 レタスべと病 (*Bremia lactucae*)

2. 作用機構

ジメトモルフは特異的に予防効果を示すが、治療効果もある程度は認められる。また、孢子形成阻害作用が強く、被のう孢子の発芽や菌糸の発育も阻害する。本剤を処理した感受性菌では、細胞壁の形態及び形成が阻害され、これが菌体の正常な発育を阻害する。

3. 作用特性と防除上の利点

ジメトモルフは野菜、果樹の疫病及びべと病に対して特異的に防除効果がある。治療効果もあるが、特に予防効果に有効な剤である。なお、本剤は茎葉処理による植物体内への浸透移行は認められない。孢子形成、被のう孢子の発芽及び菌糸の発育への阻害作用が強く、かつアシルアラニン系殺菌剤との交差耐性を示さないことが確認されており、これらの耐性菌による病害にも防除効果が期待できる。

また、本剤は耐雨性があるため、残効期間は 10~14 日間と長い。

IV. 適用及び使用上の注意事項

1. 適用病害虫の範囲及び使用方法

1) フェスティバル水和剤 (ジメトモルフ : 50.0%)

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ジメトモルフを含む農薬の総使用回数
ばれいしょ	疫病	1000~2000倍	100~300 L/10a	収穫14日前まで	3回以内	散布	3回以内
きゅうり	べと病	2000倍		収穫前日まで			
トマト	疫病		200~700 L/10a	収穫60日前まで	2回以内		2回以内
小粒種ぶどう	べと病	収穫30日前まで					
大粒種ぶどう							

2) フェスティバルC水和剤 (ジメトモルフ・塩基性塩化銅水和剤 : 15.0%+58.8%)

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ジメトモルフを含む農薬の総使用回数	銅を含む農薬の総使用回数
ばれいしょ	疫病 軟腐病	400~600倍	100~300 L/10a	収穫14日前まで	3回以内	散布	3回以内	-
きゅうり	べと病	600~800倍		収穫前日まで				
はくさい		1000倍	150~300 L/10a	収穫14日前まで				
キャベツ メロン	収穫前日まで							
トマト ミニトマト	疫病	600~800倍	100~300 L/10a	収穫7日前まで				
たまねぎ	白色疫病			収穫14日前まで				
ねぎ	べと病	1000倍	150~300 L/10a	収穫14日前まで				
あずき	茎疫病 褐斑細菌病	600倍	100~300 L/10a	収穫7日前まで				
だいず	べと病 茎疫病		150~300 L/10a	収穫前日まで				
えだまめ	斑点細菌病							
ぶどう	べと病		200~700 L/10a	収穫60日前まで	2回以内		2回以内	
かぼちゃ	べと病 疫病	1000倍	100~300 L/10a	収穫3日前まで	3回以内	3回以内		
すいか	褐色腐敗病			収穫7日前まで				
なす			200~400 L/10a					
レタス	べと病		100~300 L/10a	収穫3日前まで	1回			

3) フェスティバルM水和剤（ジメトモルフ・マンゼブ：12.0%+50.0%）

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ジメトモルフを含む農薬の総使用回数	マンゼブを含む農薬の総使用回数
すいか	褐色腐敗病	1000倍	100～300 L/10a	収穫7日前まで	3回以内	散布	3回以内	7回以内
トマト	疫病	750～1000倍		収穫前日まで	2回以内			2回以内
ばれいしょ		500～1000倍	25L/10a	収穫14日前まで	3回以内			10回以内 (無人ヘリ散布は3回以内)
		150倍						3回以内
きゅうり	べと病	750～1000倍	100～300 L/10a	収穫前日まで	3回以内			3回以内
たまねぎ	白色疫病	1000倍		収穫7日前まで				5回以内
ねぎ	べと病			1000倍	収穫30日前まで			3回以内
はくさい	べと病	1回						1回
あずき	茎疫病	500倍	150～300 L/10a	3回以内	3回以内			3回以内
だいず	べと病 茎疫病	750倍						3回以内
大粒種ぶどう (露地栽培)	べと病	750～1000倍						200～700 L/10a
小粒種ぶどう (露地栽培)			2回以内	2回以内				
ぶどう (施設栽培)					2回以内			
みかん	褐色腐敗病	750倍	200～700 L/10a	収穫30日前まで	4回以内	4回以内		

2. 使用上の注意事項

(フェスティバル水和剤)

- (1) 散布液調製後はそのまま放置せず、できるだけ速やかに散布すること。
- (2) 本剤は茎葉部からの吸収移行性及びガス化による効果はないので、散布むらのないよう均一に散布すること。
- (3) 本剤は予防効果が主体で治療効果は弱いので散布時期を失することなく処理すること。
- (4) 連続使用は耐性菌出現のおそれがあるので、なるべく連用を避け、作用性の異なる他の剤と組み合わせて輪番で使用する事
- (5) 空袋は圃場等に放置せず、環境に影響のないよう適切に処理すること。
- (6) 本剤の使用に当たっては使用量、使用時期、使用方法などを誤らないように注意し、特に初めて使用する場合は、病害虫防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。

(フェスティバルC水和剤)

- (1) 散布液調製後はそのまま放置せず、できるだけ速やかに散布すること。
- (2) 本剤は茎葉部からの吸収移行性及びガス化による効果はないので、散布むらのないよう均一に散布すること。
- (3) 本剤は予防効果が主体で治療効果は弱いので散布時期を失することなく処理すること。
- (4) 本剤は無機の銅を含む剤であるため、きゅうり、はくさい、メロン、キャベツに対して薬害を生じやすいので、下記の事項に十分注意すること。
 - 1) 幼苗期は特に発生しやすいので、中期以降の散布にすること。
 - 2) 高温期の散布は症状が激しくなることがあるので避けること。
 - 3) 連続散布すると葉の周辺が黄化したり硬化したりすることがあるので過度の連用を避けること。
 - 4) 炭酸カルシウム剤の所定量の添加は、薬害軽減に有効であるが、収穫間際には果実に汚れを生ずるので留意すること。
- (5) はくさいに使用する場合は、結球期以降の散布は薬害が生じる場合があるので避けること。
- (6) ぶどうに使用する場合は薬害を生ずることがあるので炭酸カルシウム剤を加用すること。
- (7) レタスに使用する場合は薬害を生ずることがあるので炭酸カルシウム剤を加用すること。特に幼苗期や高温散布は薬害を生じやすいので避けること。なお、収穫間際の散布では収穫物に汚れを生ずる場合があるので留意すること。
- (8) 連続使用は耐性菌出現のおそれがあるので、なるべく連用を避け、作用性の異なる他の剤と組合せて輪番で使用する事。
- (9) 空袋は圃場等に放置せず、環境に影響のないよう適切に処理すること。
- (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。

(フェスティバル M 水和剤)

- (1) 使用量に合わせ薬液を調製し、使いきること。
- (2) 散布液調製後はそのまま放置せず、できるだけ速やかに散布すること。
- (3) 本剤は茎葉部からの吸収移行性及びガス化による効果はないので、散布むらのないよう均一に散布すること。
- (4) 本剤は予防効果が主体で治療効果は弱いので散布時期を失することなく処理すること。
- (5) 石灰硫黄合剤、ボルドー液、チオジカルブ剤との混用は避けること。
- (6) ボルドー液との7日以内の近接散布は薬害を生ずるおそれがあるので避けること。
- (7) 極端な高温多湿条件下では、軟弱幼苗に薬害のでるおそれがあるので注意すること。
- (8) 連続使用は耐性菌出現のおそれがあるので、なるべく連用を避け、作用性の異なる他の剤と組合せて輪番で使用するここと。
- (9) ばれいしょに対して希釈倍数150倍で散布する場合は、少量散布に適合したノズルを装着した乗用型の地上液剤散布装置を使用すること。
- (10) 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。
- (11) 空袋は圃場等に放置せず、環境に影響の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。

3. 水産動植物に有毒な農薬については、その旨

(フェスティバル水和剤)

この登録に係る使用方法では該当がない。

(フェスティバル G 水和剤)

- (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) 使用残りの薬液が生じないように調製を行い、使いきるここと。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。

(フェスティバル M 水和剤)

- (1) 水産動植物（藻類）に影響を及ぼす恐れがあるので、河川、養殖池等に飛散、流入しないよう注意して使用すること。
- (2) 使用残りの薬液が生じないように調製を行い、使いきるここと。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

1. 作物残留

1) 分析法の原理と操作概要

試料をアセトンで抽出後、減圧下に溶媒を留去する。残液に飽和食塩水を加え、ジクロロメタンに転溶する。フロリジルカラムクロマトグラフィーにより精製し、高速液体クロマトグラフィー (UV 検出器) で、同時に E 体及び Z 体を分離定量する。

2) 分析対象の化合物

親化合物： ジメトモルフ

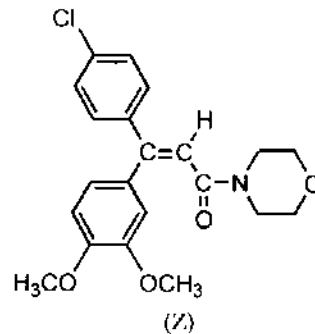
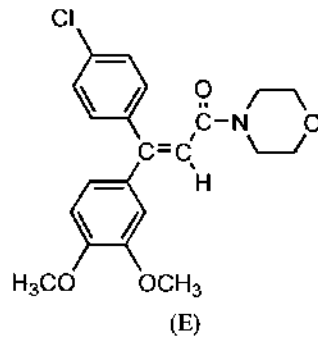
化学名： (E, Z)-4-[3-(4-クロロフェニル)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)アクリロイル] モルホリン (IUPAC 名)

分子式： $C_{21}H_{22}ClNO_4$

分子量： 387.9

代謝経路記号： A

構造式：



(3) 残留試験結果

合計値 = E 体 (平均値) + Z 体 (平均値)

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型 (有効成分) 希釈倍数 又は 使用量、 使用方法	試料調製 場 所	使用 回数	経過 日数	分 析 結 果										
					公 的 分 析 機 関					社 内 分 析 機 関					
					E 体		Z 体		合計	E 体		Z 体		合計	
					最高値	平均値	最高値	平均値		最高値	平均値	最高値	平均値		
					財) 日本食品分析センター					株) 化学分析コンサルタント					
ばれいしょ (塊茎) 平成 2 年度	水和剤 (50%) 1000 倍 150L/10a 散布	北海道 中央農試	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	
		日補防 研究所	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	
ぶどう 「小粒」 施設、無袋 (果実) 平成 2 年度	水和剤 (50%) 2000 倍 400L/10a 散布	石川砂丘 農試	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	
			2	45	3.11	3.10	1.55	1.55	4.65	3.14	3.14	1.90	1.86	5.00	
		大阪農技 センター	2	61	1.09	1.04	0.63	0.62	1.66	0.72	0.70	0.48	0.48	1.19	
			0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	0.02	0.02	0.01	0.01	0.03	
ぶどう 「小粒」 施設、無袋 (果実) 平成 3 年度	水和剤 (50%) 2000 倍 250-400L /10a 散布	大阪農技 センター	2	45	0.32	0.32	0.21	0.20	0.52	0.35	0.34	0.25	0.25	0.59	
			0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	
			2	30	0.87	0.86	0.45	0.45	1.31	0.88	0.87	0.53	0.52	1.39	
			2	45	0.37	0.36	0.19	0.19	0.55	0.26	0.25	0.15	0.14	0.39	
ぶどう 「小粒」 施設、無袋 (果実) 平成 4 年度	水和剤 (50%) 2000 倍 400L/10a 散布	秋田農試 天王分場	2	60	0.53	0.52	0.52	0.51	1.03	0.68	0.68	0.71	0.70	1.38	
			2	75	0.04	0.04	0.06	0.06	0.09	0.04	0.04	0.06	0.05	0.09	
			2	90	<0.01	<0.01	0.01	0.01	0.02	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.02
			0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	
		福井農試	2	60	0.17	0.16	0.17	0.16	0.32	0.13	0.12	0.14	0.13	0.25	
			2	75	0.01	0.01	0.01	0.01	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.04	
			2	90	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	
			0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	
					財) 日本食品分析センター					株) 化学分析コンサルタント					
ぶどう 「大粒」 (雨よけ) (果実) 平成 3 年度	水和剤 (50%) 2000 倍 400L/10a 散布	長野中宿 農試	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	
			2	30	1.33	1.32	0.71	0.70	2.02	1.12	1.11	0.59	0.58	1.69	
			2	45	1.24	1.22	0.76	0.74	1.96	1.32	1.31	0.73	0.72	2.03	
			2	60	0.62	0.62	0.37	0.36	0.98	1.20	1.20	0.74	0.70	1.90	
		三重農技 センター	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	
			2	28	0.65	0.64	0.39	0.38	1.02	0.46	0.44	0.34	0.33	0.77	
			2	44	0.58	0.56	0.46	0.43	0.99	0.42	0.41	0.30	0.29	0.70	
			2	58	0.42	0.40	0.26	0.24	0.64	0.51	0.50	0.31	0.30	0.80	
ぶどう 「大粒」 (雨よけ) (果実) 平成 4 年度	水和剤 (50%) 2000 倍 400L/10a 散布	長野中宿 農試	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	
			2	59	0.72	0.71	0.62	0.60	1.31	1.03	1.01	0.64	0.63	1.84	
			2	73	0.39	0.37	0.32	0.30	0.67	0.38	0.36	0.35	0.33	0.69	
			2	90	0.05	0.05	0.06	0.06	0.11	0.05	0.04	0.06	0.06	0.10	
		岡山農試	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	
			2	60	0.13	0.13	0.14	0.14	0.27	0.27	0.27	0.24	0.24	0.51	
			2	75	0.04	0.04	0.04	0.04	0.08	0.02	0.02	0.02	0.02	0.04	
			2	90	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	
					財) 日本食品分析センター					三菱化成(株)総合研究所					
トマト (施設) (果実) 昭和 62 年度	水和剤 (50%) 2000 倍 200L/10a 散布	長野農事 試験原村試 験地	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	
			3	1	0.20	0.19	0.16	0.15	0.34	0.19	0.19	0.15	0.15	0.34	
			3	3	0.14	0.14	0.10	0.10	0.24	0.28	0.28	0.14	0.14	0.42	
			3	7	0.12	0.12	0.08	0.08	0.20	0.17	0.17	0.09	0.09	0.26	
		日補防 宮崎	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	
			3	1	0.12	0.12	0.15	0.14	0.26	0.21	0.20	0.20	0.20	0.40	
			3	3	0.23	0.22	0.23	0.22	0.44	0.39	0.39	0.36	0.36	0.75	
			3	7	0.10	0.10	0.12	0.12	0.22	0.29	0.28	0.24	0.23	0.51	

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										
					公 的 分 析 機 関					社 内 分 析 機 関					
					E 体		7 体		合計	E 体		Z 体		合計	
					最高値	平均値	最高値	平均値		最高値	平均値	最高値	平均値		
					財)日本食品分析センター					三菱化成(株)総合研究所					
きゅうり (施設) (果実) 昭和62年度	水和剤 (50%) 2000倍 200L/10a 散布	愛知農 業試験	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	
			3	1	0.03	0.03	0.02	0.02	0.05	0.07	0.06	0.02	0.02	0.08	
			3	4	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	0.05	0.04	0.01	0.01	0.05	
		鹿児島 農試験	0	—	0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	
			3	1	0.11	0.10	0.09	0.09	0.19	0.16	0.16	0.14	0.14	0.30	
			3	3	0.07	0.07	0.07	0.06	0.13	0.11	0.10	0.06	0.06	0.16	
3	7	0.01	0.01	0.02	0.02	0.03	0.04	0.04	0.02	0.02	0.02	0.06			
					財)日本食品分析センター					株)化学分析コンサルタント					
たまねぎ (露地) 平成3年度	水和剤 (50%) 1000倍 120L/10a 散布	兵庫淡 路農技 センタ ー	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	
			3	12	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
			3	20	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
		日糧防 宮崎	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02		
					財)残留農業研究所					日本サイアナミッド(株)					
はくさい (葉菜) 平成12年度	水和剤 (50%) 2000倍 300L/10a 散布	群馬県 植物防 疫協会	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	
			3	3	0.38	0.38	0.41	0.41	0.79	0.28	0.28	0.32	0.32	0.60	
			3	7	0.05	0.05	0.08	0.08	0.13	0.13	0.12	0.17	0.16	0.28	
			3	14	0.16	0.16	0.20	0.20	0.36	0.10	0.10	0.12	0.12	0.22	
		鹿児島 植物防 疫協会	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
			3	3	0.12	0.12	0.18	0.18	0.30	0.25	0.24	0.31	0.36	0.60	
3	7	0.07	0.07	0.14	0.14	0.21	0.10	0.10	0.23	0.22	0.32				
3	14	0.04	0.04	0.08	0.08	0.12	0.03	0.03	0.05	0.05	0.08				
葉ねぎ (葉菜) 平成12年	水和剤 (50%) 2000倍 200L/10a 散布	三重県 科学技 術セン ター	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	
			3	3	1.10	1.10	1.94	1.94	3.04	1.70	1.66	2.14	2.10	3.76	
			3	7	2.79	2.72	2.34	2.26	4.98	2.16	2.16	1.88	1.86	4.02	
			3	14	0.30	0.30	0.43	0.42	0.72	0.30	0.29	0.34	0.32	0.61	
		徳島県 植物防 疫協会	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
			3	3	0.36	0.35	0.70	0.69	1.04	0.40	0.38	0.70	0.69	1.07	
3	7	0.44	0.44	0.77	0.77	1.21	0.56	0.55	0.98	0.98	1.53				
3	14	<0.01	<0.01	0.03	0.03	0.04	<0.01	<0.01	0.05	0.04	0.05				
根菜ねぎ (葉菜) 平成12年 および 平成13年	水和剤 (50%) 2000倍 300L/10a 散布	埼玉県 植物防 疫協会	0	—	/					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	
			3	3						2.21	2.18	1.80	1.74	3.92	
			3	7						1.66	1.64	1.71	1.66	3.30	
			3	14						0.31	0.30	0.36	0.36	0.66	
		鹿児島 植物防 疫協会	0	—						<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	
			3	3						0.30	0.28	0.29	0.27	0.55	
3	7	0.13	0.12	0.19	0.18	0.30									
3	14	0.07	0.06	0.13	0.12	0.18									

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									
					公的 分析 機関					社 内 分析 機関				
					E 体		Z 体		合計	E 体		Z 体		合計
					最高値	平均値	最高値	平均値		最高値	平均値	最高値	平均値	
					財)日本食品分析センター					日本サイアナミッド(株)				
すいか (施設) (果実) 平成 13 年度	水和剤 (50%) 2000 倍 200L/10a 散布	石川 植 物 防 疫 協会	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
			3	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
	水和剤 (50%) 2000 倍 300L/10a 散布	熊本 農 業 研 究 セ ン ター	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
			3	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
					財)日本食品分析センター					日曹分析センター				
メロン (施設) (果肉) 平成 16 年度	水和剤 (50%) 2000 倍 303L/10a 散布	日 植 防 研 究 所	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
			3	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
			3	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
	水和剤 (50%) 2000 倍 223.2L/10a 散布	日 植 防 研 究 所 吉 崎	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
			3	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
			3	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
キャベツ (露地) 平成 16 年度	水和剤 (50%) 2000 倍 200L/10a 散布	北 海 道 立 上 川 農 業 試 験 場	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
			3	1	0.22	0.21	0.28	0.27	0.48	0.14	0.14	0.20	0.20	0.34
			3	7	0.01	0.01	0.03	0.02	0.03	0.02	0.02	0.04	0.04	0.06
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
	水和剤 (50%) 2000 倍 200L/10a 散布	群 馬 県 植 物 防 疫 協 会	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
			3	1	0.14	0.13	0.12	0.12	0.25	0.06	0.06	0.06	0.06	0.12
			3	7	0.07	0.07	0.09	0.08	0.15	0.03	0.03	0.06	0.06	0.09
			3	14	0.02	0.02	0.03	0.03	0.05	0.02	0.02	0.03	0.02	0.04
					財)日本食品分析センター					BASF アグロ (株)				
あずき (露地) (乾燥子実) 平成 15 年度	水和剤 (50%) 2000 倍 150L/10a 散布	北 海 道 立 上 川 農 業 試 験 場	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
			3	7	<0.01	<0.01	0.04	0.04	0.05	<0.01	<0.01	0.04	0.04	0.05
			3	14	<0.01	<0.01	0.08	0.08	0.09	<0.01	<0.01	0.06	0.06	0.07
			3	21	<0.01	<0.01	0.06	0.06	0.07	<0.01	<0.01	0.05	0.05	0.06
	水和剤 (50%) 2000 倍 200L/10a 散布	山 形 県 農 業 研 究 セ ン ター	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
			3	7	0.01	0.01	0.04	0.04	0.06	<0.01	<0.01	0.05	0.05	0.06
			3	14	0.01	0.01	0.08	0.06	0.07	<0.01	<0.01	0.05	0.05	0.06
			3	21	0.01	0.01	0.05	0.05	0.06	<0.01	<0.01	0.03	0.03	0.04
					財)日本食品分析センター					日曹分析センター				
だいず (露地) (乾燥子実) 平成 16 年度	水和剤 (50%) 1000 倍 160L/10a 散布	青 森 県 植 物 防 疫 協 会	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
			3	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
	水和剤 (50%) 1000 倍 300L/10a 散布	岐 阜 県 植 物 防 疫 協 会	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
			3	7	0.02	0.02	0.03	0.03	0.05	0.01	0.01	0.02	0.02	0.03
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
			3	21	<0.01	<0.01	0.01	0.01	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
えだまめ (花種を除く さや) 平成 16 年度	水和剤 (50%) 1000 倍 180L/10a 散布	青 森 県 植 物 防 疫 協 会	0	—	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04
			3	1	0.37	0.36	0.65	0.64	1.00	0.74	0.72	1.64	1.62	2.34
			3	3	0.35	0.34	0.63	0.62	0.96	0.38	0.38	0.97	0.88	1.26
			3	7	0.27	0.26	0.50	0.49	0.75	0.24	0.24	0.63	0.63	0.87
	水和剤 (50%) 1000 倍 174L/10a (1) 154L/10a (2,3) 散布	新 潟 県 植 物 防 疫 協 会	0	—	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04
			3	1	1.45	1.43	1.72	1.68	3.11	1.78	1.74	2.99	2.94	4.68
			3	3	1.11	1.08	1.32	1.28	2.36	1.13	1.10	2.06	2.04	3.14
			3	7	1.19	1.18	1.43	1.43	2.61	0.92	0.90	1.86	1.84	2.74

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	試験調整 場所	使用 回数	経過 日数	分析結果										
					公的 分析 機関					社内 分析 機関					
					E 体		Z 体		合計	E 体		Z 体		合計	
					最高値	平均値	最高値	平均値		最高値	平均値	最高値	平均値		
					財) 日本食品分析センター					BASF アグロ (株)					
ミニトマト (施設) (へたを除く 果実) 平成 16 年度	水和剤 (50%) 2000 倍 200L/10a 散布	岩手県 植物防 疫協会	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	
			3	1	0.62	0.67	0.57	0.56	1.18	0.81	0.80	0.57	0.56	1.36	
			3	3	0.80	0.78	0.58	0.56	1.34	0.90	0.90	0.57	0.56	1.46	
			3	7	0.78	0.78	0.57	0.57	1.35	0.84	0.84	0.58	0.58	1.42	
	水和剤 (50%) 2000 倍 150-300L/10a 散布	埼玉県 植物防 疫協会	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	
			3	1	0.64	0.64	0.68	0.68	1.32	0.77	0.76	0.67	0.66	1.42	
3			3	0.70	0.69	0.68	0.66	1.35	0.70	0.70	0.55	0.54	1.24		
			3	7	0.42	0.41	0.42	0.42	0.83	0.43	0.42	0.34	0.33	0.75	
					財) 残留農薬研究所					北興化学工業(株)					
ばれいしょ (塊茎) 平成 17 年度	水和剤 (12.0%) 150 倍 25L/10a 散布	日 植 防 研 究 所 牛久	0	—	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.009	<0.0044	<0.0044	<0.0056	<0.0056	<0.01	
			3	7	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.009	<0.0044	<0.0044	<0.0056	<0.0056	<0.01	
			3	14	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.009	<0.0044	<0.0044	<0.0056	<0.0056	<0.01	
		3	21	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.009	<0.0044	<0.0044	<0.0056	<0.0056	<0.01		
		日 植 防 研 究 所 新潟	0	—	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.009	<0.0044	<0.0044	<0.0056	<0.0056	<0.01	
			3	7	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.009	<0.0044	<0.0044	<0.0056	<0.0056	<0.01	
	3		14	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.009	<0.0044	<0.0044	<0.0056	<0.0056	<0.01		
				3	21	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.009	<0.0044	<0.0044	<0.0056	<0.0056	<0.01
	かぼちゃ (施設) (つる以外) 平成 17 年度	水和剤 (15.0%) 1000 倍 300L/10a 散布	日 植 防 研 究 所 石川	0	—	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.009	<0.0044	<0.0044	<0.0056	<0.0056	<0.01
				3	3	0.026	0.026	0.034	0.034	0.060	0.0247	0.0243	0.0369	0.0382	0.06
3				7	0.011	0.011	0.014	0.014	0.025	0.0193	0.0177	0.0241	0.0228	0.04	
3			14	0.008	0.008	0.010	0.010	0.018	0.0046	0.0045	0.0067	0.0062	0.01		
日 植 防 研 究 所 高知			0	—	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.009	<0.0044	<0.0044	<0.0056	<0.0056	<0.01	
			3	3	0.222	0.212	0.247	0.236	0.448	0.147	0.142	0.156	0.152	0.29	
		3	7	0.209	0.207	0.231	0.231	0.438	0.170	0.170	0.198	0.197	0.37		
				3	14	0.173	0.169	0.206	0.204	0.373	0.128	0.124	0.146	0.140	0.26
					財) 残留農薬研究所					(株) 化学分析コンサルタント					
みかん (施設) (果肉) 平成 17 年度 平成 18 年度		水和剤 (12.0%) 750 倍 550L/10a 散布	大 分 県 植 物 防 疫 協 会	0	—	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.01	<0.0044	<0.0044	<0.0056	<0.0056	<0.01
	2			14	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.01	0.0120	0.0114	0.0177	0.0168	0.03	
	2			21	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.01	<0.0044	<0.0044	0.0084	0.0081	0.01	
	2			28	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.01	<0.0044	<0.0044	0.0115	0.0112	0.02	
	水和剤 (12.0%) 750 倍 650L/10a 散布	宮 崎 県 農 業 試 験 場	0	—	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.01	<0.0044	<0.0044	<0.0056	<0.0056	<0.01	
			2	14	0.089	0.088	0.070	0.070	0.16	0.0349	0.0346	0.0323	0.0318	0.07	
			2	21	0.058	0.058	0.052	0.051	0.11	0.0643	0.0628	0.0586	0.0584	0.12	
			2	28	0.059	0.057	0.058	0.057	0.11	0.0417	0.0401	0.0414	0.0408	0.08	
みかん (施設) (果皮) 平成 17 年度 平成 18 年度	水和剤 (12.0%) 760 倍 550L/10a 散布	大 分 県 植 物 防 疫 協 会	0	—	<0.008	<0.008	<0.009	<0.009	<0.02	<0.0088	<0.0088	<0.0112	<0.0112	<0.02	
			2	14	0.827	0.797	0.869	0.854	1.65	0.738	0.707	0.669	0.639	1.35	
			2	21	0.316	0.308	0.404	0.395	0.70	0.272	0.270	0.289	0.287	0.56	
			2	28	0.531	0.516	0.674	0.666	1.18	0.392	0.390	0.494	0.491	0.88	
	水和剤 (12.0%) 750 倍 650L/10a 散布	宮 崎 県 農 業 試 験 場	0	—	<0.008	<0.008	<0.009	<0.009	<0.02	<0.0088	<0.0088	<0.0112	<0.0112	<0.02	
			2	14	4.40	4.34	3.57	3.54	7.88	4.97	4.80	4.22	4.05	8.85	
			2	21	4.45	4.43	4.05	4.04	8.47	4.54	4.37	3.84	3.70	8.07	
			2	28	3.16	3.08	3.30	3.22	6.30	3.77	3.64	3.29	3.20	6.84	
					財) 残留農薬研究所					北興化学工業(株)					
なす (施設) (果実) 平成 18 年度	水和剤 (15.0%) 1000 倍 200L/10a 散布	群 馬 県 植 物 防 疫 協 会	0	—	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.01	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	
			3	1	0.095	0.094	0.120	0.120	0.21	0.104	0.100	0.096	0.091	0.19	
			3	3	0.057	0.056	0.065	0.065	0.12	0.052	0.050	0.054	0.053	0.10	
			3	7	0.017	0.017	0.024	0.024	0.04	0.019	0.018	0.022	0.020	0.04	
	水和剤 (15.0%) 1000 倍 400L/10a 散布	長 野 県 植 物 防 疫 協 会 南 信 研 究 所	0	—	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.01	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	
			3	1	0.098	0.096	0.133	0.131	0.23	0.177	0.175	0.161	0.160	0.34	
3			3	0.110	0.110	0.149	0.148	0.28	0.128	0.126	0.112	0.112	0.24		
			3	7	0.060	0.060	0.078	0.078	0.14	0.056	0.056	0.067	0.066	0.12	

2. 土壌残留

1) 分析法の原理と操作概要

試料をアセトンで抽出後、減圧下に溶媒を留去する。残液に飽和食塩水を加え、ジクロロメタンに転溶する。フロリジルカラムクロマトグラフィーにより精製し、高速液体クロマトグラフィー (UV 検出器) で、同時に E 体及び Z 体を分離定量する。

2) 分析対象の化合物

親化合物： ジメトモルフ

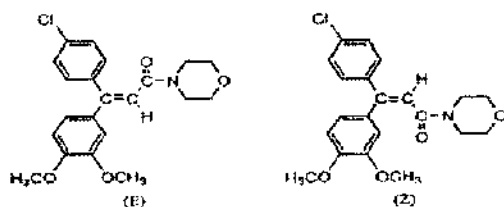
化学名： (E, Z)-4-[3-(4-クロロフェニル)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)アクリロイル] モルリン (IUPAC 名)

分子式： $C_{21}H_{22}ClNO_4$

分子量： 387.9

代謝経路記号： A

構造式：



3) 残留試験結果

① 容器内試験

親化合物 (A)

推定半減期：軽埴土 (日植防研究所) 25 日 (E 体)、15 日 (E 体)、91 日 (Z 体)

砂壤土 (広島植防) 53 日 (E 体)、23 日 (E 体)、158 日 (Z 体)

分析機関：(財)日本食品分析センター

No.	採取場所	被験物質の処理方法		経過 日数	測定値 (mg/kg)						
		濃度	回数		E 体		Z 体		合計 (EZ 体)		
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
1	日植防研究所 (軽埴土) 畑地	純品 (E 体) 1mg/kg	1	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
				0	0.44	0.43	0.50	0.48	0.94	0.92	
				7	0.32	0.31	0.46	0.46	0.77	0.76	
				14	0.22	0.22	0.40	0.38	0.62	0.60	
				30	0.07	0.06	0.34	0.34	0.41	0.40	
				60	0.04	0.04	0.31	0.30	0.35	0.34	
				91	0.03	0.02	0.25	0.24	0.28	0.27	
				123	0.01	0.01	0.21	0.20	0.22	0.22	
				179	0.02	0.02	0.18	0.18	0.20	0.20	
				280	0.01	0.01	0.14	0.14	0.15	0.15	
360	<0.01	<0.01	0.10	0.10	0.10	0.10					
2	広島植防 (砂壤土) 畑地	純品 (E 体) 1mg/kg	1	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
				0	0.38	0.38	0.47	0.47	0.85	0.85	
				7	0.34	0.34	0.47	0.46	0.81	0.80	
				14	0.23	0.23	0.38	0.37	0.61	0.60	
				30	0.17	0.16	0.34	0.34	0.51	0.50	
				60	0.11	0.10	0.31	0.30	0.42	0.40	
				91	0.07	0.06	0.26	0.26	0.33	0.32	
				123	0.06	0.06	0.26	0.26	0.32	0.31	
				179	0.05	0.05	0.22	0.22	0.27	0.26	
				280	0.02	0.02	0.21	0.20	0.23	0.22	
360	0.02	0.02	0.15	0.15	0.17	0.17					

② 圃場試験

親化合物 (A)

推定半減期：軽埴土（日植防研究所） 119 日（EZ 体）、25 日（E 体）、122 日（Z 体）

砂壤土（広島植防） 100 日（EZ 体）、32 日（E 体）、166 日（Z 体）

分析機関：(財)日本食品分析センター

No.	採取場所	被験物質の 処理方法		経過 日数	測定値 (mg/kg)						
		濃度	回数		E 体		Z 体		合計 (EZ 体)		
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
1	日植防研究所 (軽埴土) 畑地	水和剤 (50%) 1000 倍 150L/10a	3	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
				0	0	0.34	0.34	0.66	0.66	1.00	1.00
				1	0.53	0.52	1.01	1.00	1.54	1.53	
				3	0.44	0.44	0.88	0.88	1.32	1.31	
				7	0.30	0.30	0.62	0.62	0.92	0.92	
				14	0.35	0.34	0.79	0.78	1.14	1.12	
				28	0.24	0.24	0.55	0.54	0.79	0.78	
				56	0.14	0.14	0.55	0.54	0.69	0.68	
				84	0.19	0.19	1.21	1.21	1.40	1.40	
				112	0.11	0.11	0.84	0.84	0.95	0.94	
140	0.02	0.02	0.19	0.18	0.21	0.20					
275	0.02	0.02	0.27	0.26	0.29	0.28					
2	広島植防 (砂壤土) 畑地	水和剤 (50%) 1000 倍 150L/10a	3	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
				0	0.30	0.28	0.49	0.47	0.79	0.76	
				1	0.18	0.18	0.32	0.32	0.50	0.50	
				3	0.34	0.33	0.62	0.60	0.96	0.94	
				7	0.14	0.14	0.28	0.28	0.42	0.42	
				14	0.26	0.26	0.57	0.56	0.83	0.82	
				28	0.19	0.18	0.55	0.54	0.74	0.73	
				58	0.07	0.07	0.39	0.38	0.46	0.46	
				84	0.07	0.07	0.54	0.53	0.61	0.60	
				113	0.04	0.04	0.33	0.32	0.37	0.36	
140	0.05	0.04	0.38	0.37	0.42	0.42					
275	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02					

3. 後作物における残留試験結果

3-1. ジメトモルフ水和剤 50%を処理した「えだまめ」圃場での「だいこん」後作残留試験

「えだまめ」に対する薬剤最終散布から「だいこん」は種まで：24日

「だいこん」播種から試料採取まで：55日

作物名	試料調製場所	分析部位	えだまめ試験区	分析				
				E体		Z体		合計
				最高値	平均値	最高値	平均値	
だいこん	新潟県植物防疫協会	根部	無処理区	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
			処理区	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
		葉部	無処理区	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
			処理区	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02

3-2. ジメトモルフ水和剤 50%を処理した「えだまめ」圃場での「はくさい」後作残留試験

「えだまめ」に対する薬剤最終散布から「はくさい」定植まで：33日

「はくさい」定植から試料採取まで：64日

作物名	試料調製場所	えだまめ試験区	分析				
			E体		Z体		合計
			最高値	平均値	最高値	平均値	
はくさい	新潟県植物防疫協会	無処理区	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
		処理区	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02

(参考)「えだまめ」での作物残留試験結果

	使用回数	経過日数	分析結果										
			公的分析機関					社内分析機関					
			E体		Z体		合計	E体		Z体		合計	
			最高値	平均値	最高値	平均値		最高値	平均値	最高値	平均値		
新潟県植物防疫協会	0	—	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04
	3	1	1.45	1.43	1.72	1.68	3.11	1.78	1.74	2.99	2.94	4.68	
	3	3	1.11	1.08	1.32	1.28	2.36	1.13	1.10	2.06	2.04	3.14	
	3	7	1.19	1.18	1.43	1.43	2.61	0.92	0.90	1.86	1.84	2.74	

VI. 有用動植物等に及ぼす影響

1. 水産動植物への影響に関する試験

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)	LC50 又は EC50 (ppm)、()内は有効成分換算値						試験 機関 (報告年)
						3hr	6hr	24hr	48hr	72hr	96hr	
1	魚類急性毒性 試験 (原体)	コイ	10	止水 式	25± 2	—	—	>20 (>19.5)	>20 (>19.5)	16 (15.6)	14 (13.7)	㈱三菱化 成安全科 学研究所 (1987)
2 (LP)	魚類急性毒性 試験 (原体)	ニジマス	10	止水 式	14± 1	—	—	7.9 (7.5)	5.8 (5.5)	3.4 (3.2)	3.4 (3.2)	RCC (スイ /1986)
3 (LP)	魚類急性毒性 試験 (原体)	ブル ギル	20	半止 水式	21± 1	—	—	>25 (>24.2)	>25 (>24.2)	>25 (>24.2)	>25 (>24.2)	HRC (英国 /1988)
4	ミジンコ類急性 遊泳阻害試験 (原体)	材 ミジンコ	20	止水 式	20± 2	—	—	127.7 (121.1)	51.55 (48.87)	—	—	RCC (スイ /1986)
5	藻類生長阻害 試験 (原体)	<i>Scenedesmus subspicatus</i>				—	—	EbC ₅₀ (0~96時間) : 29.2 (27.7) mg/L				RCC (スイ /1986)
		緑藻	1×10 ⁴ cell/mL	止水 式	20± 2							
1	魚類急性毒性 試験 (50%水和剤)	コイ	10	止水 式	25± 2	—	—	>20	>20	>20	>20	㈱三菱化 成安全科 学研究所 (1987)
2 (LP)	ミジンコ類急性 遊泳阻害試験 (50%水和剤)	材 ミジンコ	20	止水 式	20.0	—	—	42	12	—	—	㈱日曹 分析センター (2004)
3 (LP)	藻類生長阻害 試験 (50%水和剤)	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>				—	—	EbC ₅₀ (0~72 時間) : 21 mg/L ErC ₅₀ (24~48 時間) : 26 mg/L ErC ₅₀ (24~72 時間) : 34 mg/L				㈱日曹 分析センター (2004)
		緑藻	1×10 ⁴ cell/mL	振とう 培養	23.0							

原体を用いた水産動植物への影響に関する試験

1) 魚類急性毒性試験

1-1) コイを用いた急性毒性試験

(資料 原体 1)

試験機関: (株)三菱化成安全科学研究所報告書

報告書作成年: 1987年

被験物質: ジメトモルフ原体

供試生物: コイ (*Cyprinus carpio*)

一群各 10 匹, 体長: 平均約 5.7 cm, 体重: 平均 3.4 g

方法: 止水式(96 時間通気)。

被験物質をジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解し、脱塩素水道水を添加して攪拌し、濃度 10 及び 20mg/L の試験液を調製した。試験液 50L を入れた試験水槽は 25±2°C の恒温室(通常の室内光下)に設置した。対照区として脱塩素水道水 50L を入れた水槽に DMSO 20mL を添加、攪拌したものを設けた。

試験液 50L に 10 匹(収容量=0.7g/L)を供試した。

試験期間中は給餌しなかった。

試験水温: 25±2°C

結果:

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0, 10, 20	
	実測濃度 ^{a)}	初期値	0, 9.27, 18.84
LC ₅₀ (mg/L) ^{b)}		96 時間後	0, 9.51, 18.75
		24 時間	>20 (>19.5)
		48 時間	>20 (>19.5)
		72 時間	16 (15.6)
		96 時間	14 (13.7)
NOEC(mg/L) ^{b)}			<10
死亡例の認められなかった最高濃度(mg/L) ^{b)}			<10

^{a)} 魚を放飼した水槽の分析値。

^{b)} ()内の数値は有効成分換算値。

対照区では 96 時間の試験期間中、死亡魚及び異常魚は認められなかった。

10mg/L 濃度区では、鼻上げ、平衡感覚喪失、粘液異常分泌、口ぐされが観察され、96 時間後には 2 尾の死亡がみられた。

20mg/L 濃度区では、横転泳などの異常遊泳がみられ、96 時間後には 8 尾の死亡がみられた。生存魚には眼球突出がみられ、1 例は仮死状態であった。

試験期間中の被験物質の平均濃度は実測初期値に対し、魚なしで 97~98%、魚ありで 101~102%であり、96 時間殆ど減衰しなかった。試験溶液中の E/Z 比に室内光条件下では大きな変化がなく、若干 Z 体の増加がみられたのみであった。

1-2) ニジマスを用いた急性毒性試験

(資料 原体 2)

試験機関： RCC UMWELTCHEMIE AG(スイス)

[GLP 対応]

報告書作成年： 1986 年

被験物質： ジメトモルフ原体

供試生物： ニジマス (*Salmo gairdneri*)、一群各 10 匹、体長：平均 50mm、
体重：平均 1.1 g

方法： 2L 当り 1.5g の Tween 80 含有人工調製水に被験物質の所定量を添加し、ついで試験水 13L を加えて 1、2、5、7 及び 10mg/L の試験液を調製した。さらに、対照区として 0.01% Tween 80 含有人工調製水を用いた。

試験液 15L に 10 匹(収容量=0.7g/L)を供試した。

試験前 48 時間及び試験期間中は給餌しなかった。

照明は 16 時間明期とした。

試験水温： 14±1°C

結 果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0、1、2、5、7、10	
	実測濃度 ^a	初期値	0、2.1、3.9、7.6、9.9、13.3
		96 時間後	0、*、4.0、8.3、10.6、14.8
LC ₅₀ (mg/L) ^b [95%信頼限界]		24 時間	7.9(7.5)
		48 時間	5.8(5.5)
		72 時間	3.4(3.2)
		96 時間	3.4(3.2) [2.5~4.5]
NOEC(mg/L) ^c			<1
死亡例の認められなかった最高濃度(mg/L) ^c			1

^a: 初期値は試験開始 2 時間後の分析、96 時間後分析の*は試料の破損のため分析できなかった。

^b: LC₅₀ 値は設定濃度に基づく、() の数値は有効成分換算値。

^c: 設定濃度に基づく。

2~10mg/L 濃度区において、24 時間以降の死亡魚数の増加がみられた。10mg/L 濃度区では、96 時間後に全例が死亡した。

生存魚に見られた主要な症状は、変色、感受性低下、活性低下及び呼吸の増加であった。

試験液中の被験物質の実測濃度は設定濃度の 133~270%の範囲にあり、試験開始 2 時間後に比し 96 時間後の濃度は高く、試験期間中被験物質は安定であったことを示している。

1-3) ブルーギルを用いた急性毒性試験

(資料 原体 3)

試験機関 : Huntingdon Research Center (英国)

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1988 年

被験物質 : ジメトモルフ原体

供試生物 : ブルーギル (*Lepomis macrochirus*)、一群各 20 匹、体長 : 平均 3.3cm、
体重 : 平均 0.85 g

方 法 : 半止水式 (24 時間ごとに試験液を交換。通気は実施せず)。

1% Tween 80 含有アセトンに被験物質を分散し、脱塩素水道水で希釈して所定の試験濃度とした。対照として Tween 80 無添加及び添加 (50 µL/L) 区を設けた。試験は各 10 匹ずつの 2 反復で行った。

魚の収容量は 0.43/L、光周期は明 16 時間、暗 8 時間とした。

試験水温 : 21±1°C

結 果 :

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0、2.5、4.5、8.0、14、25	
	実測濃度	初期値	0、1.96、3.34、5.10、9.11、16.52
		96 時間後	0、1.93、3.34、5.52、7.16、11.29
LC ₅₀ (mg/L) ^a		96 時間	>25 (>24.2)
NOEC (mg/L) ^a			2.5
死亡例の認められなかった最高濃度 (mg/L) ^a			4.5

^a : 設定濃度に基づく。() の数値は有効成分換算値。

死亡率は最高濃度区の 25mg/L で 25% であり、LC₅₀ 値を求めるには不十分であった。

暴露による中毒症状は顕著な嗜眠および色素沈着であった。

試験液中の被験物質の実測濃度は設定濃度の 64~78% の範囲にあったが、試験開始時にの濃度に比し 96 時間後の濃度は低濃度 3 の区は 98~108% の範囲であったが、高濃度の 2 区は 68~79% の範囲にあった。この高濃度区の濃度低下の原因は沈殿部を攪乱することなく容器の中層から採取したことによる沈殿の影響が考えられた。

2) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 原体 4)

試験機関： RCC UMWELTCHEMIE AG
(スイス)

報告書作成年： 1986 年

被験物質： ジメトモルフ原体

供試生物： オオミジンコ (*Daphnia magna*) 24 時間未満齢、一群各 20 頭、

方 法： Tween 80 を分散媒として用い、被験物質を人工調製水に希釈して、濃度 100mg/100 mL の原液を調製した。これを連続希釈して所定濃度の試験液 (Tween 80 の最高濃度は 0.01%) を調製した。被験物質の他に、Tween 80 添加及び無添加の対照区も設けた。全ての試験は 2 反復で行った。

試験溶液 20mL を入れた容器にミジンコを 10 頭ずつ放飼した。試験容器は、暗黒下で $20 \pm 2^\circ\text{C}$ に保った。

試験水温： $20 \pm 2^\circ\text{C}$

結 果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0, 7.813, 15.625, 31.25, 62.5, 125, 250, 500, 1000
	実測濃度 ^a	初期値 0, 16.6, 37.1, 48.8 48 時間後 0, 21.8, 34.8, 51.0
LC ₅₀ (mg/L) ^b [95%信頼限界]	24 時間	127.7 (121.1°) [94.37~153.1]
	48 時間	51.55 (48.87°) [36.21~61.58]
NOEC (mg/L) ^b	24 時間	62.5
	48 時間	31.25

^a: 設定濃度 31.25, 125, 500mg/L についてのみ測定。

^b: 設定濃度に基づく。

^c: () は有効成分換算値。LC₅₀: Logit モデルで推定。

24 時間後の EC₀ 値は 31.25mg/L、EC₅₀ 値は 127.71mg/L、EC₁₀₀ 値は 500mg/L であった。

48 時間後の EC₀ 値は 7.813mg/L、EC₅₀ 値は 51.55mg/L、EC₁₀₀ 値は 125mg/L であった。

試験液中の被験物質の実測濃度は初期値が設定濃度に対して 94~131% の範囲にあった。これは透明な溶液部のみ測定したために、実測値が低いと考えられる。初期値に対する 48 時間後の実測値は 94~131% の範囲にあり、被験物質は試験期間中安定であったことを示している。

結論として、被験物質の 24 時間暴露は、ミジンコ類に対して無毒性である。暴露期間を 48 時間に延長すると毒性は強くなるが、それでもミジンコに対して実質上毒性はないと判断される。

3) 藻類生長阻害試験

(資料 原体 5)

試験機関： RCC UMWELTCHEMIE AG

(スイス)

報告書作成年： 1986 年

被験物質： ジメトモルフ原体

供試生物： 緑藻 (*Scenedesmus subspicatus* Chodat)

初期濃度 10⁴ 細胞/mL

方法： 培養液は OECD 指針 201 に従い調製した。被験物質の各試験液は、Tween 80 含有栄養培地の原液から調製し、試験液中の Tween 80 の最高濃度は 0.01% であった。試験開始時の細胞数は 10⁴/mL とし、三角フラスコに 30mL ずつ緑藻懸濁液を入れ、20±2°C、8000ルクスの連続照明下で 96 時間振とう培養した。対照区として Tween 80 添加 (0.01%) 及び無添加を設け、試験は 3 反復で行った。

暴露 24, 48, 72 及び 96 時間後に培養液の一部を採取した。24 時間後の試料中の細胞数は顕微鏡で、48, 72 及び 96 時間後の細胞数は分光光度計で 700nm の吸光度を測定し、既知細胞密度から求めた検量線から得た。

試験液の pH は 7.2~8.2 であった。

培養温度： 20±2°C

結果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度		0、10、20、40、80、160
	実測濃度 ^a	初期値	0、-、16.0、-、36.1、46.2
		96 時間後	0、-、24.6、-、28.0、37.6
	E _b C ₅₀	96 時間後	29.2 (28.85~29.57)
	NOEC (mg/L) ^b		10

^a：設定濃度 0、20、80、160mg/L 区のみ測定した。 ^b：設定濃度に基づく。

対照区における緑藻の生長は培養 96 時間後に 161~205 倍に増加した。

生長曲線下面積から求めた 96 時間後における被験物質の E_bC₀ および E_bC₁₀₀ の濃度はそれぞれ 9.8mg/L および 84mg/L であった。

試験液中の被験物質の実測濃度は初期値が設定濃度に対して低いが、これは被験物質の溶解度が低く、又遠心分離で懸濁物を除去したためと考えられる。96 時間暴露後における試験液中の被験物質の濃度は初期値に対し低濃度区で 153%、中濃度区で 78%、高濃度区で 81% であった。

緑藻の 1 種、*Scenedesmus subspicatus* に対する被験物質の毒性はごく僅かであった。

製剤を用いた水産動植物への影響に関する試験

1) 魚類急性毒性試験

コイを用いた急性毒性試験

(資料 製剤 1)

試験機関： (株)三菱化成安全科学研究所

報告書作成年： 1987 年

被験物質： ジメトモルフ水和剤 (50.0%) (フェスティバル水和剤)

供試生物： コイ (*Cyprinus carpio*)

一群各 10 匹, 体長: 平均約 5.7 cm, 体重: 平均約 3.4 g

方 法： 止水式 (96 時間通気)。

被験物質をジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解し、脱塩素水道水を添加して攪拌し、濃度 10 及び 20 mg/L の試験液を調製した。試験液 50 L を入れた試験水槽は 25 ± 2°C の恒温室 (通常の室内光下) に設置した。対照区として脱塩素水道水 50 L を入れた水槽に DMSO 20 mL を添加、攪拌したものを設けた。

試験液 50 L に 10 匹 (収容量 = 0.7 g/L) を供試した。

試験期間中は給餌しなかった。

試験水温： 25 ± 2°C

結 果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度 (有効成分として)		0、10、20
	実測濃度 ^a	初期値	0、9.52、14.12
			96 時間後
LC ₅₀ (mg/kg)		96 時間	約 20
NOEC (mg/L) ^b			< 10
死亡例の認められなかった最高濃度 (mg/L) ^b			< 10

^a: 魚を放飼した水槽の分析値。

対照区においては 96 時間の試験期間中、死亡魚及び異常魚は認められなかった。

10 mg/L 濃度区においては、運動協調性喪失、運動失調が観察され 72 時間後には 2 尾の死亡がみられた。

20 mg/L 濃度区においては、運動失調の他に平衡感覚喪失、異常遊泳がみられ、96 時間後に 5 尾が死亡した。

試験期間中の被験物質の平均濃度は実測初期値に対し、魚なしで 97~114%、魚ありで 102~113% であり、96 時間減衰しなかった。試験溶液中の E/Z 比に室内光条件下では大きな変化がなく、若干 Z 体の増加がみられたのみであった。

2) ミジンコ類急性毒性試験

(資料 製剤 2)

試験機関： (株)日曹分析センター

[GLP 対応]

報告書作成年： 2004 年

被験物質： ジメトモルフ水和剤 (50.0%) (フェスティバル水和剤)

供試生物： オオミジンコ (*Daphnia magna*) 生後 24 時間未満齢, 一群各 20 頭

方法： 止水式条件。

被験物質に脱塩素水道水を加えて原液を調製し、これを脱塩素水道水で希釈して所定濃度の試験溶液を調製した。容器に試験液 100ml を入れ、5 頭を放飼し、4 反復として試験した。対照区には脱塩素水道水のみを用いた。

照明は 16 時間明、8 時間暗とし、暴露開始から 48 時間観察した。

試験水温： 20.0°C

結 果：

試験濃度 (mg/L)		3.15、6.25、12.5、25.0、50.0
LC ₅₀ (mg/L) [95%信頼限界]	24 時間	42 [31~73]
	48 時間	12 [10~16]
NOEC (mg/L)	24 時間	6.25
	48 時間	3.15

数値は全て製剤濃度として示した。

暴露 24 時間後の遊泳阻害率は、対照区、3.15 および 6.25mg/L 区で 0%、12.5mg/L 区で 10%、25.0mg/L 区で 30%、50.0mg/L 区で 55%であった。

暴露 48 時間後の遊泳阻害率は、対照区および 3.15mg/L 区で 0%、6.25 mg/L 区で 20%、12.5mg/L 区で 50%、25.0mg/L で 80%、50.0mg/L 区で 100%であった。

暴露開始および暴露期間中の試験液は対照区で無色透明、3.15mg/L、6.25mg/L および 12.5mg/L でわずかに白濁、25.0 および 50.0mg/L で白濁であった。

3) 藻類生長阻害試験

(資料 製剤 3)

試験機関： (株)日曹分析センター

[GLP 対応]

報告書作成年： 2004 年

被験物質： ジメトモルフ水和剤 (50.0%) (フェスティブ[®]水和剤)

供試生物： 単細胞緑藻類 (*Pseudokirchneriella subcapitata* ATCC 22662)

初期濃度 10⁴細胞/mL

方法： ろ過滅菌した OECD 培地に被験物質を分散して調製した原液から所定量を採取し、滅菌した OECD 培地で定容して所定濃度の試験液を調製した。対照区には滅菌した OECD 培地のみを用いた。試験は 3 反復で行った。

試験開始時の細胞数は 10⁴/mL とし、三角フラスコに 100mL ずつ緑藻懸濁液を入れ、23°C、3890~4150ルクスの連続照明下で 72 時間振とう培養した。24、48 および 72 時間後に各試験液の細胞濃度を測定した。

試験液の pH は 7.7~8.1 であった。

培養温度： 23.0°C

結 果：

設定濃度 (mg/L)		0、1.00、2.20、4.84、 10.6、23.4、51.5
EbC ₅₀ (mg/L) (95%信頼限界)	0~72 時間	21 (19~25)
ErC ₅₀ (mg/L) (95%信頼限界)	24~48 時間	26 (22~33)
	24~72 時間	34 (30~39)
NOECb (mg/L)	0~72 時間	4.48 (面積法)
	24~48 時間	4.84 (速度法)
	24~72 時間	10.6 (速度法)

数値は全て製剤濃度として示した。

対照区における緑藻の生長は培養 72 時間後に 174 倍に増加した。

試験開始時の試験液は、対照区および 1.00~10.6mg/L 区で無色透明、23.4~51.5mg/L 区でわずかに白色であり、試験終了時の対照区および 1.00~23.4mg/L 区は緑色、51.5mg/L 区でわずかに白色であった。

細胞形態に異常は試験期間中認められなかった。

2. 水産動植物以外の有用生物への影響に関する試験

2-1. 蚕

No.	供試生物	一試験区当たりの供試虫数	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
2	蚕 (陽光×麗玉) (秋光×竜白) 4~5 齢	50 頭	水和剤 (50.0%)	1000 倍希釈液を桑に散布	安全基準日数：当日	岩手蚕試 (1990)
		2 反復		1000 倍希釈液を桑に散布	安全基準日数：当日	新潟蚕試 (1990)
				1000 倍希釈液を桑に散布	安全基準日数：当日	山梨蚕試 (1990)

2-2. ミツバチ

No.	供試生物	一試験区当たりの供試虫数	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
1	ミツバチ	100 頭 3 反復	水和剤 (50.0%)	殺虫性 100~2000 倍希釈液を働き ハチに直接散布	100 倍で死亡率 0%	三重大学 (1992)
		600~800 頭 5 反復		群態への影響 1000 倍希釈液を散布	女王ハチ、働きハチ、蜂児への 影響は認められない	
		100 頭 3 反復		帰巣能力への影響 1000 倍希釈液を散布	影響は認められない	
		3 反復		訪花への影響 1000 倍希釈液をワグに散布	訪花忌避の行動は認められ ない。	
1-2 (GP)	ミツバチ (<i>Apis mellifera L.</i>)	20 頭 5 反復	原体 () 水和剤 (50.0%)	10 µg/bee 局所処理 10, 100a. i. µg/bee を局所、 100a. i. µg/bee を経口処理	有意な死亡は認められない	シッティング ボーン・ リサーチセンター (英国 /1989)

2-3. 天敵昆虫等

No.	供試生物	一試験区当たりの供試虫数	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
3	チカアリダニ (1 日齢 幼虫)	16~44 頭 3 反復	水和剤 (50.0%)	直接散布 200g a. i. 及び 20 g a. i./10a 散布	死亡及び異常は認められな かった。また、処理された虫の 産卵やふ化についても影響は なかった。	シッティング ボーン・ リサーチセンター (英国 /1990)
4	タイリクヒメハナガメ ムシ (2 齢幼虫)	10 頭 3 反復	原体 ()	間接散布 500ppm 濃度 (50%製剤 1000 倍希釈相当) 処理	死亡率 0% (48 時間) 影響なし	(社)日本 植物 防疫協会 (2003)
5	コレマンアラ ハチ (雌幼虫)	10 頭 3 反復	原体 ()	間接散布 500ppm 濃度 (50%製剤 1000 倍希釈相当) 処理	死亡率 0% (48 時間) 影響なし	
6	チカアリダニ (1~2 日齢 若虫)	6~11 頭 4 反復	原体 ()	間接散布 500ppm 濃度 (50%製剤 1000 倍希釈相当) 処理	死亡率 7.4% (48 時間)	

2-4. 鳥類

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 及 び 無影響量	観察された影 響等	試験実 施機関
1 (GLP)	急性経口毒性 試験 (原体)	コリンズラ	雌雄 各 5 羽	単回強制 経口投与	0, 500, 1000 , 2000 mg/kg	LD ₅₀ : >2000mg/kg 最大無作用量 : 2000 mg/kg	毒性症状は認め られなかった	HRC (1986)
2 (GLP)	混餌投与毒性 試験 (原体)		雌雄 10 羽	5 日間 飼料混入 投与	162.5~5200 ppm	LC ₅₀ : >5200ppm 最大無作用量 : 5200ppm	毒性症状は認め られなかった	HRC (英国 /1988)
3 (GLP)	急性経口毒性 試験 (原体)	マガモ	雌雄 各 5 羽	単回強制 経口投与	0, 500, 1000 , 2000 mg/kg	LD ₅₀ : >2000mg/kg 最大無作用量 : 2000 mg/kg	毒性症状は認め られなかった	HRC (英国 /1986)
4 (GLP)	混餌投与毒性 試験 (原体)		雌雄 10 羽	5 日間 飼料混入 投与	162.5~5200 ppm	LC ₅₀ : >5200ppm 最大無作用量 : 325ppm	650~5200 ppm で体重増加 抑制が見られ、 2600, 5200 ppm で摂餌量の 低下が見られた	HRC (英国 /1987)

3. その他

No.	供試生物	一試験区 当たりの 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
7	ミミズ	10 頭 4 反復	原体 ()	土壤中濃度 62.5 ~ 1000 mg/kg 乾土添加人工土壤に 放飼、14 日間観察	LC50: >1000 mg/kg (乾土) 毒性症状は認められなかった	RCC (スイ /1986)
8	微生物 (<i>Pseudomonas fluorescens</i>) 生分解試験 (活性汚泥)	—	原体 ()	3 mg/L 添加で酸素消費量を 28 日間測定	酸素消費は認められず、 易生分解性ではなかった	シッピング ボーン・ リサーチセンタ (英国 /1988)
	微生物影響			50 mg/L 添加で生育阻害を 調べた	生育阻害は認められなかった	

HRC: Huntingdon Research Centre

RCC: RCC UMWELTCHEMIE AG

Ⅶ. 使用時安全上の注意、解毒法等

1. 使用時安全上の注意

(フェスティバル水和剤)

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。

(フェスティバルC水和剤)

(1) 誤飲、誤食などのないよう注意すること。

(2) 本剤は眼に対して刺激性があるので、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) 散布液調製時及び散布の際は保護眼鏡、農業用マスクなどを着用すること。

作業後はうがいをするとともに洗眼すること。

(フェスティバルM水和剤)

(1) 本剤は眼に対して刺激性があるので、眼に入らないよう注意すること。

眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。

(2) 散布液調製時及び散布の際は保護眼鏡、農業用マスク、手袋、不浸透性防除衣などを着用するとともに保護クリームを使用すること。

作業後は直ちに身体を洗い流し、洗眼・うがいをするとともに衣服を交換すること。

(3) 作業時に着用していた衣服等は他のものとは分けて洗濯すること。

(4) かぶれやすい体質の人は作業に従事しないようにし、施用した作物等との接触を避けること。

(5) 夏期高温時の使用を避けること。

2. 解毒法及び治療法

誤って飲み込んだ場合は、多量の水を飲ませて吐き出させ、胃洗浄を行い、経過を見て対処療法を行うこと。

3. 製造時、使用時等における事故例

なし

VII. 毒性

〈毒性試験一覧表〉

資料 No.	試験の種類 期間	供試生物	1群当り 動物数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 又は 最大無作用量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	掲載頁
1 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経口	3200、4000、5000	♂ : 4300 ♀ : 3500	HRC (1985)	47
2 (GLP)	急性毒性 14日間観察	マウス	♂ 5 ♀ 5	経口	♂ : 5000 ♀ : 1000、1500、2230、 3340、5000	♂ : >5000 ♀ : 3699	Inveresk (1986)	48
3 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経皮	♂♀ : 2000	♂ : >2000 ♀ : >2000	SICC (1989)	49
4 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	吸入 (ダスト)	設定濃度 : 4240 mg/m ³ 実際濃度 : 2387 mg/m ³	♂ : >2387mg/m ³ ♀ : >2387mg/m ³	HRC (1986)	50
5	E異性体 急性毒性 15日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経口	♂ : 0、2.9、14.2、73 ♀ : 0、3.2、15.8、82	♂ : 14.2mg/kg/日 ♀ : 15.8mg/kg/日	E. Merck (1987)	52
6	Z異性体 急性毒性 15日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経口	5000	♂ : >5000 ♀ : >5000		53
	急性神経毒性				成績提出の除外			54
	急性遅発性神経毒性				成績提出の除外			55
3 (GLP)	皮膚一次刺激性 7日間観察	ウサギ	3	貼布	0.5g	一次刺激性なし	SICC (1989)	56
3 (GLP)	眼一時刺激性 7日間観察	ウサギ	3	点眼	50mg	軽度刺激性あり		57
7 (GLP)	皮膚感作性 24日間観察 [Maximization 法]	モルモット	♂ 20	皮内投与 及び貼布	皮内感作 : 5% w/v 経皮感作 : 25% w/w 惹起 : 25% w/w	皮膚感作性なし	C. Haz (1997)	58
8 (GLP)	皮膚感作性 48時間観察 [Buehler 法]	モルモット	♂ 10 ♀ 10 対照群 ♂5 ♀5	貼布	感作 : 50% w/w 惹起 : 50% w/w	皮膚感作性なし	SICC (1989)	60
9 (GLP)	反復経口投与 13週間及び4週 間回復	ラット	♂ 10 ♀ 10	飼料混入	0、40、200、1000ppm ♂ 0、2.9、14.2、73 ♀ 0、3.2、15.8、82 mg/kg/日	1000ppm ♂ : 73mg/kg/日 ♀ : 82mg/kg/日	HRC (1987)	62
10 (GLP)	反復経口投与 13週間	イヌ	♂ 4 ♀ 4	飼料混入	0、150、450、1350ppm ♂ 0、5.0、15.3、43.1 ♀ 0、6.0、15.5、43.7 mg/kg/日	450ppm ♂ : 15.3mg/kg/日 ♀ : 15.5mg/kg/日	Inveresk (1986)	69
11 (GLP)	反復経口投与 神経毒性 3ヵ月	ラット	♂ 10 ♀ 10	飼料混入	0、300、800、2400ppm ♂ 0、21.5、58.7、 177.9 ♀ 0、25.5、89.6、 204.0 mg/kg/日	神経毒性:2400ppm ♂ : 177.9mg/kg/日 ♀ : 204.0mg/kg/日 一般毒性:800ppm ♂ : 58.7mg/kg/日 ♀ : 69.6mg/kg/日	BASF (2004)	74
12 (GLP)	E異性体 亜急性毒性 28日間	ラット	♂ 7 ♀ 7	経口	0、10、100、750	♂ : 10 ♀ : 10	SICC (1991)	77
13 (GLP)	Z異性体 亜急性毒性 28日間	ラット	♂ 7 ♀ 7	経口	0、10、100、750	♂ : 10 ♀ : 10		82
	反復経皮投与 21日間				成績提出の除外			86
	反復吸入毒性 90日間				成績提出の除外			87
	反復投与遅発性神経毒性 28日間				成績提出の除外			88

HRC: ハンチントン・リサーチ・センター
C. Haz: コーニング・ヘルムトン

Inveresk: インバースカ・リサーチ・インターナショナル
BASF: BASF 社 毒性研究所

SICC: シェル・シッティング・ホーム・リサーチ・センター

資料 No.	試験の種類 期間	供試生物	1群当り 動物数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 又は 最大無作用量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	掲載頁
14 (GLP)	慢性毒性 52週間	イヌ	♂ 4 ♀ 4	飼料混入	0, 150, 450, 1350ppm ♂ 0, 4.9, 14.7, 44.6 ♀ 0, 5.0, 15.7, 47.0 mg/kg/日	450ppm ♂ : 14.7mg/kg/日 ♀ : 15.7mg/kg/日	Inveresk (1990)	89
15 (GLP)	慢性毒性 104週間	ラット	♂ 20 ♀ 20	飼料混入	0, 200, 750, 2000ppm ♂ 0, 9.4, 36.3, 99.9 ♀ 0, 11.9, 57.7, 157.7 mg/kg/日	♂ : 750ppm ♀ : 200ppm ♂ : 36.3mg/kg/日 ♀ : 11.9mg/kg/日	Inveresk (1991)	94
16 (GLP)	発癌性 104週間	ラット	♂ 50 ♀ 50	飼料混入	0, 200, 750, 2000ppm ♂ 0, 8.8, 33.8, 94.6 ♀ 0, 11.3, 46.3, 132.5 mg/kg/日	♂ : 750ppm ♀ : 200ppm ♂ : 33.8mg/kg/日 ♀ : 11.3mg/kg/日 発癌性なし		112
17 (GLP)	発癌性 104週間	マウス	♂ 50 ♀ 50	飼料混入	0, 10, 100, 1000 mg/kg ♂ 9.8, 98.0, 978 ♀ 9.8, 96.8, 977 mg/kg/日	100mg/kg/日 ♂ : 98.0mg/kg/日 ♀ : 96.8mg/kg/日 発癌性なし		130
18 (GLP)	繁殖 2世代	ラット	P世代: ♂ 30 ♀ 30 F ₁ 世代: ♂ 25 ♀ 25	飼料混入	0, 100, 300, 1000ppm P世代(mg/kg/日) ♂ 0, 6.9, 20.8, 69.0 ♀ 0, 8.0, 24.0, 79.3 F ₁ 世代(mg/kg/日) ♂ 0, 7.9, 23.7, 78.6 ♀ 0, 8.9, 27.0, 89.2	親動物: 雄 1000/雌 300ppm P世代 ♂ 69.0mg/kg/日 ♀ 24.0mg/kg/日 F ₁ 世代 ♂ 78.6mg/kg/日 ♀ 27.0mg/kg/日 児動物: 1000ppm P世代 ♂ 69.0mg/kg/日 ♀ 79.3mg/kg/日 F ₁ 世代 ♂ 78.6mg/kg/日 ♀ 89.2mg/kg/日 2世代の生殖能力及 び繁殖性に及ぼす影 響なし	Hazleton (1990)	142
19 (GLP)	催奇形性	ラット	妊娠♀30	経口	0, 20, 60, 160	母体: 60 胎児: 60 催奇形性なし	Hazleton (1989)	151
20 (GLP)	催奇形性	ウサギ	妊娠♀22	経口	0, 135, 300, 650	母体: 135 胎児: 650 催奇形性なし	Hazleton (1989)	155
21 (GLP)	変異原性 1) 遺伝子突然変異	サルチバ菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames 試験)			+S9mix, -S9mix とともに 0, 31.25, 62.5, 125, 250, 500, 1000, 2000, 5000 µg/plate	±S9mix で陰性	SICC (1989)	160
22 (GLP)		ファイブ・ハムスター V79 細胞を用いた HPRT 前進突然変異試験			-S-9 mix: 10, 33, 00, 133, 180, 237 µg/ml S-9 mix: 33, 100, 133, 180, 237, 333 µg/ml	±S9mix で陰性	RCC Notox (1991)	163
23 (GLP)	2) 染色体異常	ファイブ・ハムスター培養細胞 (CHL) を用いた <i>in vitro</i> 染色体異常試験			-S9 (24 時間処理): 0, 23.4, 46.9, 93.8, 187.5 -S9 (48 時間処理): 0, 11.7, 23.4, 46.9, 93.8 -S9/+S9 (6 時間処理): 0, 93.8, 187.5, 375, 750, 1500 µg/ml	±S9mix で陰性	残研 (1993) (1995)	165
24 (GLP)		ヒト末梢リンパ球培養細胞を用いた <i>in vitro</i> 染色体異常試験			-S9 mix: 10, 100, 333, 422, 565, 750 +S9mix: 1, 10, 100, 333, 422 µg/ml	-S-9mix: 陰性 +S-9mix: 沈殿を生じ、強い細胞毒性のある濃度で陽性	RCC Notox (1991)	172

Inveresk: イバリスカリサーチ・インターナショナル SICG: シェル・シグマ・インコーポレーテッド 残研: (財) 残留農薬研究所
 Hazleton: ハゼルトン・ラボラトリーズ

資料 No.	試験の種類 期間	供試生物	1群当り 動物数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 又は 最大無作用量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	掲載頁
25 (GLP)	2)染色体異常	チャインズ・ハムスター V79 細胞を用いた 染色体異常試験			-S9 mix (単位 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 7, 28 時間処理: 160 18 時間処理: 12, 16, 160 +S9 mix 7, 28 時間処理: 170 18 時間処理: 13, 60, 170	+S9mix: 細胞毒性が ある濃度で弱陽性 細胞毒性がない濃 度で陰性 -S9mix: 陰性	Darmstadt (1986)	178
					-S9 mix (単位 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 7 時間処理: 160 18 時間処理: 12, 16, 160 +S9 mix 7 時間処理: 170		Darmstadt (1987)	
26 (GLP)	3)小核誘発性	マウスの骨髓細胞を用いた小核 試験			0, 5000mg/kg	陰性	HRC (1989)	184
27 (GLP)	4)DNA 損傷誘発 性	枯草菌を用いた DNA 修復試験 (Rec-assay)			+S9mix, -S9mix ともに 0, 20, 50, 100, 200, 500, 1000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 及び	±S9mix で陰性	残研 (1993)	186
28 (GLP)	5)不定期 DNA 合 成	ラット初代培養肝細胞を用いた <i>in vitro</i> 不定期 DNA 合成 (UDS) 試 験			2.5, 10.0, 25.0, 100.0 及び 250.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$	陰性	Darmstadt (1986)	188
29 (GLP)	6)細胞形質転換 試験	シリアンハムスター胚 (SHE) 細胞 を用いた細胞形質転換試験			-S9 mix (6.48 時間処 理): 5, 10, 25, 50 +S9 mix (6 時間処理): 25, 250, 260, 265 $\mu\text{g}/\text{mL}$	陰性		190
30	生体の機能に及ぼす影響							
中 枢 神 経 系	一般症状	マウス Irwin 法	♂ 5 ♀ 5	経口	0, 30, 100, 300	♂ 30 ♀ 30	Toxicol (1991)	192
	自発運動	マウス	♂ 6	経口	0, 100	自発運動量に影響な し		
	抗痙攣作用	マウス	♂ 6	経口	0, 100	抗痙攣作用なし		
	レキパルチン 睡眠時間 に対する作用	マウス	♂ 6	経口	0, 100	睡眠時間に有意な延 長が認められた。		
	鎮痛作用	マウス	♂ 6	経口	0, 100	鎮痛作用なし		
	体温	マウス	♂ 6	経口	0, 100	体温に対する作用な し		
運 動 知 覚 神 経 系	局所麻酔 作用	モルモット	♂ 6	皮内	1%溶液 0.1ml	局所麻酔作用なし		
	筋弛緩作用	ウサギ	♂ 2 ♂ 1	経口 耳静脈内	1000, 1500 の単回投与 15, 30, 50 及び 30, 40 の 累積投与	収縮増強が認められ た 40mg/kg で収縮増強 が認められ、50mg/kg で死亡。	松本 歯科大 (1993)	
呼 吸 循 環 系	血圧 心拍数 心電図 呼吸	ネコ	♀ 3	静脈内	0, 10, 30, 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$	血圧、呼吸、心電図 に対する影響なし。 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ でわずかな 心拍数の増加。	Toxicol (1991)	
	膈膜	ネコ	♀ 3	静脈内	0, 10, 30, 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$	収縮に対する影響な し		
自 律 神 経 系	子宮運動	ラット	♀ 6	Magunus 法 で灌流	0, 3, 10, 30 $\mu\text{g}/\text{ml}$	作用なし		
	摘出回腸 (自発運動)	ウサギ	♂ 5 ♀ 5	Magunus 法 で灌流	0, 3, 10, 30 $\mu\text{g}/\text{ml}$	作用なし		
	摘出回腸 (アゴニストによる 収縮)	モルモット	♂ 10 ♀ 10	Magunus 法 で灌流	0, 3, 10, 30 $\mu\text{g}/\text{ml}$	収縮に直接的作用な し		

HRC: ハンテントン・リサーチ・センター

松本歯科大: 松本歯科大学歯科薬理教室

残研: (財)残留農薬研究所

Darmstadt: Darmstadt 技術大学

Toxicol: トキシコロジー・ラボラトリー

資料 No.	試験の種類 期間	供試生物	1群当り 動物数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 又は 最大無作用量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	掲載頁	
30	消化器系	小腸輸送能	ラット	♂ 6 ♀ 6	経口	0、30、100、300	♂：影響認められず ♀：小腸輸送能を促進した	Toxicol (1991)	192
	その他	抗炎症作用	ラット	♂ 8 ♀ 8	経口	0、30、100、300	♂：低用量のみで炎症作用を促進した ♀：浮腫に対して影響なし		
31	その他	溶血性	ウサギ	—	—	最終濃度：10 ⁻³ 、10 ⁻⁴ 、10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁷ 、10 ⁻⁸ g/ml	溶血は認められなかった	松本 歯科大 (1993)	
32 (GLP)	代謝物 [J] 急性毒性 15日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経口	5000	♂：>5000 ♀：>5000	RCC (1987)	204	
33 (GLP)	代謝物 [J] 細菌を用いた復帰 突然変異試験	カビ細菌及び大腸菌 を用いた復帰突然変異試験 (Ames 試験)			+S9mix、-S9mix とともに 0、1.0、10、33.3、 100、333.3、 1000 µg/plate	±S9mix で陰性	Cytotest (1988)	205	
34 (GLP)	50%水和剤 急性毒性 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経口	2500、3500、5000、 7100、10000	♂：6000 ♀：3600	安科研 (1993)	208	
35 (GLP)	50%水和剤 急性毒性 14日間観察	マウス	♂ 5 ♀ 5	経口	5000	♂：>5000 ♀：>5000		209	
36 (GLP)	50%水和剤 急性毒性 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経皮	2000	♂：>2000 ♀：>2000		210	
37 (GLP)	50%水和剤 皮膚一時刺激性 7日間観察	ウサギ	♂ 6	貼布	0.5g	一次刺激性なし		211	
38 (GLP)	50%水和剤 眼一時刺激性 7日間観察	ウサギ	非洗眼群 ♂ 6 洗眼群 ♂ 3	点眼	0.1g	中程度の刺激性あり		212	
39 (GLP)	50%水和剤 皮膚感作性 48時間観察 [Buehler 法]	モルモ ット	♀ 20 (陰性対照群：♀ 10) (陽性対照群：♀ 5)	貼布	感作：検体 0.4g と注射用 蒸留水 0.2ml の混合物 惹起：検体 0.4g と注射用 蒸留水 0.2ml の混合物	皮膚感作性なし		213	

Toxicol: トキシコラック ラトリス RCC: リサーチ・センター・カンパニー Cytotest: Cytotest Cell Research GmbH & Co.
松本歯科大: 松本歯科大学歯科薬理教室 安科研: (株)三菱化成安全科学研究所

1. 原体を用いた毒性試験

1-1 急性毒性試験

1-1-1 ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 1)

試験機関：ハンントン・リサーチ・センター(英国)

[GLP 対応]

報告書作成年：1985年

検体の純度：

試験動物：Sprague-Dawley系CDラット(4~6週齢)、投与開始時体重範囲

雄：96~132g、雌：95~115g、1群雌雄各5匹

試験期間：14日間観察

方法：検体を0.1% Tween 80水溶液に溶解して強制経口投与した。投与前1夜及び投与後4時間絶食させた。

試験項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。投与直前、投与後7日目、14日目及び死亡時又は14日間の観察期間終了時に体重測定を行った。死亡動物及び試験終了時の全生存動物については組織の肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量(mg/kg)	雄：3200、4000、5000 雌：3200、4000、5000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄：4300(3700~5200) 雌：3500(2800~4200)
死亡開始時間及び終了時間	雄：2~3日 雌：2~7日
症状発現及び消失時間	投与直後から発現 10日後に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄：3200 雌：3200>

一般症状としては、全ての投与群で立毛、異常姿勢(円背位)、歩行異常、嗜眠、呼吸数低下、眼瞼下垂、四肢の蒼白及び昏睡様の状態が認められた。さらに、5000 mg/kg群では流涙及び下痢が認められた。

肉眼的剖検では、途中死亡動物において肺うっ血、肝臓、腎臓及び脾臓の蒼白化、高投与群では胃粘膜のうっ血が認められた。生存動物では、特記すべき変化は認められなかった。

1-1-2 マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 2)

試験機関：インバレス・リサーチ・インターナショナル (英国)

[GLP 対応]

報告書作成年：1986 年

検体の純度：

試験動物： CD-1 系マウス (6~8 週齢)、1 群雌雄各 5 匹、
投与開始時体重範囲 雄：22~29g、雌：18~24g、

試験期間：14 日間観察

方法：検体を 0.1% Tween 80 水溶液に溶解し、投与前 4~6 時間絶食させて強制経口投与した。

試験項目：中毒症状及び生死を 14 日間観察した。投与直前、投与後 7 日目、14 日目及び死亡時又は 14 日間の観察期間終了時に体重測定を行った。死亡動物及び試験終了時の全生存動物については組織の肉眼的病理検査を行った。

結果：

投 与 方 法	経 口
投与量 (mg/kg)	雄：5000 雌：1000、1500、2230、3340、5000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄：>5000 雌：3699 (2401~7927)
死亡開始時間及び終了時間	雄：2 日 雌：2~4 日
症状発現及び消失時間	雄：1 日 雌：1~5 日
最大無作用量 (mg/kg)	雄：5000> 雌：1000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄：5000 雌：1000

一般症状としては、1000mg/kg 群を除く投与群で、運動低下、虚脱、立毛、運動失調及び被毛の汚染が認められた。

肉眼的剖検では、途中死亡例に腸内容の液状化が認められたが、生存動物では、特記すべき変化は認められなかった。

1-1-3 ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 3)

試験機関：シエル・ソフティング・ホーム・リサーチ・センター(英国)

[GLP 対応]

報告書作成年：1989 年

検体の純度：

試験動物：Fischer344 系ラット(8~9 週齢)、1 群雌雄各 5 匹、
投与開始時体重範囲 雄：196~235g 雌：144~161g、

試験期間：14 日間観察

方法：検体を脱イオン水で湿らせて背部に 24 時間塗布した。

試験項目：中毒症状及び生死を 14 日間観察した。試験当日、7 日目及び 14 日目に体重測定を行った。試験終了時の全動物について肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	雄：2000 雌：2000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄：>2000 雌：>2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び消失時間	症状なし
最大無作用量 (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

検体投与による一般症状、及び検体適用部位の皮膚の変化も認められなかった。

生存動物の剖検では、特記すべき変化は認められなかった。

1-1-4 ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 4)

試験機関：ハンチントン・リサーチ・センター(英国)

[GLP 対応]

報告書作成年：1986 年

検体の純度：

試験動物：Wistar 系白色ラット(雄 7 週齢、雌 9 週齢)、1 群雌雄各 5 匹、

投与開始時体重範囲 雄：188～217g 雌：182～206g、

試験期間：14 日間観察

方法：Wright ダスト発生装置を用いて、検体粉末試料を暴露チャンバー内にダストを発生させ、4 時間の暴露を行った。なお、4240mg/m³ は本試験で実施可能な最高濃度であった。

設定濃度：4240mg/m³

実際濃度：2387mg/m³

暴露中にチャンバー内から 5 回空気試料を、ガラスファイバーフィルターに通して採取し、重量測定法により検体濃度を測定した。

暴露条件：

設定濃度 (mg/m ³)	4240
実際濃度 (mg/m ³)	2387
粒子径分布 (%) ¹⁾	
>5.5 (μm)	43.7
3.5~5.5	23.8
2.0~3.5	22.5
0.3~2.0	8.3
<0.3	1.7
空気力学的質量中位径 (μm)	4
吸入可能粒子の割合 (<5.5 μm) (%)	56.3
チャンバー容量 (l)	115
チャンバー内通気量 (l/min)	25
暴露条件	ダスト 4 時間 全身暴露

¹⁾Anderson ミニサンプラーにより 2 回測定した平均値

試験項目：暴露中及び暴露後 14 日間、中毒症状及び生死を 14 日間観察した。また、全動物の体重、摂餌量及び飲水量を毎日測定した。

試験終了時の全生存動物につき、肺重量を測定し、肉眼的病理検査を実施した。

結 果 :

投 与 方 法	吸 入
暴露濃度 (mg/m ³)	雄 : 2387 雌 : 2387
LC ₅₀ (mg/m ³) (4 時間)	雄 : >2387 雌 : >2387
死亡開始時間及び終了時間	雌雄共に死亡例なし
症状発現及び消失時間	雄 : 暴露直後から発現 6 日後に消失 雌 : 暴露直後から発現 8 日後に消失
死亡例の認められなかった 最高暴露濃度 (mg/m ³)	雄 : 2387 雌 : 2387

中毒症状としては、暴露期間中全ての動物で全閉眼又は半閉眼、異常な呼吸パターン及び異常姿勢が認められたが、これらは高濃度ダストに対する非特異的な反応であると考えられる。

暴露後の観察期間中は全ての動物で異常な呼吸パターンが 5 日目まで認められた。また雌で全身の褐色着色が 3~7 日目に認められたが、これは非特異的なストレス関連性の影響と思われた。

体重増加、摂餌量及び飲水量の低下が観察期間の初期に認められたが、いずれも一過性のものであった。

肺重量対体重比に、検体によると思われる変化は見られなかった。

肉眼的病理検査では、検体暴露に起因する特記すべき異常は認められなかった。

1-1-5 E 異性体のラットにおける急性経口毒性試験

(資料 5)

試験機関 : E. Merck 毒性研究所 (西ドイツ)

報告書作成年 : 1987 年

検体の純度 :

試験動物 : Emd : Wi-AF/Han ラット、投与開始時体重範囲 雄 : 159~192g、
雌 : 163~177g、1 群雌雄各 5 匹

試験期間 : 15 日間観察

方法 : 検体を Tween 80 溶液 (脱イオン水 100mL あたり 0.1mL) に懸濁して、経口投与した。
投与前 17 時間絶食し、投与 4 時間後に給餌を再開した。

試験項目 : 一般症状及び生死を投与後 4~6 時間と、その後 15 日間観察した。体重は投与直前、
投与後 2、4、6、8、11、13 及び 15 日目と死亡時に測定した。死亡動物及び観察終
了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結果 :

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雄 : 4000、5000 雌 : 4000、5000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 : 4715 (4277-5198) 雌 : 4754 (3958-5709)
死亡開始時間及び終了時間	投与後 1 日目から開始 投与後 7 日目に終了
症状発現時間及び消失時間	投与後 15~60 分から発現 投与後、雄では 10 日後に消失 雌では、試験終了時まで消失 しなかった。
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 : 4000 雌 : 4000>

主な一般症状としては、雌雄共に運動抑制、呼吸困難、立毛、脇腹のくぼみ等が認められた。

肉眼的病理検査では、死亡動物の多数例の鼻部に湿潤及び血痕が認められ、所見のほとんどは消化管に関するもので、胃に軟らかくパルプ様~液状内容物、前胃の潰瘍等がみられた。生存動物では、5000mg/kg の 4 例に肺うっ血、3 例に眼の混濁がみられた。組織学的に水晶体線維の局所性腫大・変性がみられたが、湿潤を説明できる所見はなかった。

1-1-6 Z 異性体のラットにおける急性経口毒性試験

(資料 6)

試験機関：E. Merck 毒性研究所(西ドイツ)

報告書作成年：1987 年

検体の純度：

試験動物：Emd：Wi-AF/Han ラット、投与開始時体重範囲 雄：161~177g、
雌：162~179g、1 群雌雄各 5 匹

試験期間：15 日間観察

方法：検体を Tween 80 溶液(脱イオン水 100mL あたり 0.1mL)に懸濁して、経口投与した。
投与前 17 時間絶食し、投与 4 時間後に給餌を再開した。

試験項目：一般症状及び生死を投与後 4~6 時間と、その後 15 日間観察した。体重は投与直前、
投与後 2、4、6、8、11、13 及び 15 日目と死亡時に測定した。観察終了時に全生存
動物について肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量(mg/kg)	雄：5000 雌：5000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄：>5000 雌：>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	投与後 1 日及び 2 日
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄：5000 雌：5000

一般症状としては、投与 1 日及び 2 日に淡色の糞が認められたのみで、体重変化も
認められなかった。

肉眼的病理検査では、生存動物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 BASF 770 株式会社にある。Dare Chemor ph

1-1-7 急性神経毒性試験

試験成績提出の除外

3ヶ月間反復経口投与神経毒性試験(資料11)の結果において神経毒性が認められなかったことより試験を省略した。

1-1-8 急性遅発性神経毒性試験

試験成績提出の除外

急性毒性及び反復投与毒性試験、並びに遅発性神経毒性を有する既知化合物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恐れがないと認められるため試験を省略。

1-2 眼及び皮膚に対する刺激性

1-2-1 ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験

(資料 3)

試験機関：シエル・シッティング・ホーム・リサーチ・センター(英国)

[GLP 対応]

報告書作成年：1989 年

検体の純度：

試験動物：ニュージーランド白色種ウサギ(購入時 3~5 ヶ月齢で 2 週後に供試)、1 群 3 匹
体重範囲 4.26~4.66kg、

試験期間：7 日間観察

方法：検体 500mg を脱イオン水で湿らせ、刈毛した動物の背部皮膚(6cm²)に 4 時間、半閉
栓貼付した。貼付終了後、被覆を除去し、皮膚に残った検体を水で洗浄した。

観察項目：被覆除去 30 分、24、48、72 時間及び 7 日後に適用部位の刺激性変化(紅斑、浮腫
及びその他の病変)の有無を観察した。

観察した刺激性変化の採点は、以下の表のとおりである。

項目	最高 評点	投 与 後 時 間				
		30 分	24 時間	48 時間	72 時間	7 日
紅 斑	4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
浮 腫	4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

注)表の点数は 3 匹の平均値である。

検体投与によるウサギの皮膚に対する刺激性変化は認められなかった。

以上の結果から、ジメトモルフ原体はウサギの皮膚に対して刺激性はないと思われ
る。

1-2-2 ウサギを用いた眼一次刺激性試験

(資料 3)

試験機関：シエル・ソフティング・ホーム・リサーチ・センター(英国)
[GLP 対応]

報告書作成年：1989 年

検体の純度：

試験動物：ニュージーランド白色種ウサギ(購入時 3~5 ヶ月齢で 2 週後に供試)、1 群 3 匹
体重範囲 4.23~4.61kg、

試験期間：7 日間観察

方法：検体 50mg (0.1ml) を片眼の下結膜嚢に投与した。洗眼はしなかった。

観察項目：投与後 1、4、24、48 及び 72 時間及び 7 日後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を Draize 法及び農水省ガイドラインに従って観察した。また、初期痛覚反応についても観察した。

結果：観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

項目	最高 評点	投 与 後 時 間					
		1 時間	4 時間	24 時間	48 時間	72 時間	7 日
角膜混濁	4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
虹 彩	2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
結膜発赤	3	1.0	2.0	0.7	0.0	0.0	0.0
結膜浮腫	4	1.0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0

注) 表の点数は 3 匹の平均値である。

初期痛覚反応は認められなかった。

投与 4 時間後は全ての動物で結膜の発赤と軽度の浮腫が認められたが、これらの変化は投与後 48 時間後には消失した。角膜及び虹彩の刺激性変化は認められなかった。

以上の結果から、ジメトモルフ原体はウサギの眼粘膜に対しわずかな刺激性を示すものと思われる。

1-3 皮膚感作性試験

1-3-1 モルモットを用いた皮膚感作性試験(Maximization 法) (資料 7)

試験機関: Corning Hazleton Inc. (米国)
[GLP 対応]

報告書作成年: 1997 年

検体の純度:

試験動物: Cr1: (HA)BR 系雄アルビノモルモット(約 4~8 週齢)、検体群: 20 匹、対照群: 20 匹
投与開始時体重範囲: 422~549g、

試験期間: 24 日間観察

方法: [Maximization 法]

用量設定根拠:

皮内感作処置: 各動物の肩甲部位の被毛を刈毛し、正中線の両側 1 列 3 カ所、全 6 カ所に以下の検体溶液を投与した。

群 1 (検体投与群):	前方部— FCA: 水の 1:1 溶液	0.1ml
	中間部— 検体の 5%w/v 鉱油懸濁液	0.1ml
	後方部— 検体の 5%w/v FCA 水溶液	0.1ml
群 2 (対照群):	前方部— FCA: 水の 1:1 溶液	0.1ml
	中間部— 鉱油	0.1ml
	後方部— 鉱油: FCA の 1:1 溶液	0.1ml

経皮感作処置: 各動物の皮内投与部位の被毛を刈毛し、経皮感作処理の前日に 10% ラウリル硫酸ナトリウム (SLS) で前処理を行い、皮内感作処理後第 8 日目に経皮感作処理に供した。検体 25%w/w ワセリン混合物又は溶媒対照物質 (ワセリン) 0.5ml を 2cm × 4cm の濾紙パッチに塗布し 48 時間閉塞貼付した。パッチ除去後、適用部位を水で洗浄した。

惹起処置:経皮感作処置の2週間後(第23日目)に、検体 25%w/w ワセリン混合物又は溶媒対照物質(ワセリン)0.3ml を 2cm×2cm の濾紙パッチに塗布し、24 時間閉塞貼付した。

観察項目:パッチ除去 24 時間後及び 48 時間後、惹起部位の皮膚反応について、以下の4段階評点に従って採点した。

皮膚反応の判定基準

皮膚反応の程度	評点
反応なし	0
散在性の軽度の発赤	1
中程度及びび漫性の紅斑	2
重度の紅斑及び浮腫	3

検体投与群の惹起反応が対照群の最大刺激反応を上まわった場合、感作性反応とみなした。さらに、物質は Official Journal of European Communities の評価リストに従って分類され、検体投与群の 30%以上の動物が感作性反応を示した場合、感作性物質に分類した。

結果:皮内感作及び経皮感作処置で5日目から試験終了時まで観察された刺激反応は、検体処置群及び陰性対照(鉱油)処置群でほぼ同程度であり、痂皮形成及び軽度から中程度の紅斑及び浮腫反応が観察された。

惹起処置に対しては、24 及び 48 時間後の観察時において皮膚反応は全く認められなかった。

なお、陽性対照試験として、既知の皮膚感作性物質ヘキシルシンナムアルデヒドを用いて同様の方法で別途行った試験結果は陽性率 100%であった。

以上の結果から、本検体は皮膚感作性を有しないものと判断された。

群	感作		惹起	供試動物数	皮膚反応動物数												陽性率	
	皮内	経皮			24 時間後皮膚反応評点						48 時間後皮膚反応評点						24 時間	48 時間
			0		1	2	3	4	計	0	1	2	3	4	計			
検体 (TC)	5%TC	25%TC	25%TC	20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
陰性対照 (MO)	100%MO	100%MO	25%TC	20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
陽性対照 (HA)	5%HA	100%HA	50%HA	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
			100%HA		0	2	8	0	0	10	0	7	3	0	0	10	100	100
陰性対照 (MO)	100%MO	100%MO	50%HA	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
			100%HA		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TC:検体 HA:ヘキシルシンナムアルデヒド(91.7%) MO:鉱油
陽性対照試験は検体の試験の6ヶ月以内に実施したものである。

1-3-2 モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Buehler 法) (資料 8)

試験機関：シェル・シッティング・ホーム・リサーチ・センター (英国)
[GLP 対応]

報告書作成年：1989 年

検体の純度：

試験動物：Dunkin-Hartley 系モルモット (7~11 週齢)、
投与開始時体重；雄：525~779g 雌：454~664g、
1 群雌雄各 10 匹 (但し、対照群は雌雄各 5 匹)

試験期間：48 時間観察

方法：試験は Buehler 法の変法によって行った。本試験に先立って、検体の 25% (w/v) ワセリンペーストを雌雄各 2 匹の左側腹部に 24 時間閉塞貼布したところ、皮膚刺激性は認められなかった。よって本試験の感作及び誘発に用いる検体の濃度を 50% と設定した。

感作：動物の側腹部を刈毛し、検体 50%w/w 混入ワセリンペーストの 0.45ml を 16cm² のろ紙製パッチに塗布し、これを皮膚に 24 時間閉塞貼布した。この投与処置を試験 1、3、6、8、10、13、15、17 及び 20 日に行った。

陽性対照群には、2,4-ジニトロクロロベンゼン 2%w/v 含有コーンオイルを上記と同様に閉塞貼布した。

誘発：試験 29 日に行った。無処置の側腹部を刈毛し、検体 50%w/w 混入ワセリンペースト 0.45ml を 16cm² のろ紙製パッチに塗布し、これを皮膚に 24 時間閉塞貼布した。

陽性対照群には、2,4-ジニトロクロロベンゼン 1%w/v 含有コーンオイルを上記と同様に閉塞貼布した。

観察項目：誘発 24 時間及び 48 時間後に暴露部位の紅斑及び浮腫等の有無を肉眼的に観察した。

次表に皮膚反応の判定基準を示す。

反応の程度	評点
反応なし	0
軽度発赤 (縁は不明瞭)	1
縁の明瞭な桃色/赤色域	2
縁が非常に明瞭な濃赤色域	3

結果：観察された皮膚反応の採点を次の表に示す。

投与群	供試動物数	惹起暴露後時間		陽性率 (%)
		24 時間	48 時間	
検体群	雌雄各 10 匹	0	0	0
検体群に対する対照群	雌雄各 5 匹	0	0	0
陽性対照群	雌雄各 10 匹	1.3 (18/20)	0.5 (18/20)	90
陽性対照群に対する対照群	雌雄各 5 匹	0	0	0

評点：投与群は 20 匹の平均、対照群は 10 匹の平均。

() 内の数値は、感作反応を示した動物数/全動物数。

検体処理群の動物は全て陽性反応を示さなかった。

陽性対照群では感作陽性率が 90%であった。

以上の結果から、ジメトモルフ原体の皮膚感作性は陰性であると判断される。

1-4 反復経口投与毒性試験

1-4-1 ラットを用いた 90 日間反復混餌投与毒性試験

(資料 9)

試験機関：ハンフトン・リサーチ・センター(英国)

[GLP 対応]

報告書作成年：1987 年

検体の純度：

試験動物：Sprague-Dawley 系ラット、1 群雌雄各 10 匹、投与開始時約 5 週齢、
投与時体重範囲：雄 138~166g、雌 115~142g

試験期間：13 週間(1985 年 8 月 16 日~1985 年 11 月 19~20 日)

[実際の投与期間：13 週 4 日]、回復期間 4 週間(~1985 年 12 月 17 日)

投与方法：検体を 0、40、200 及び 1000ppm の濃度で直接飼料に混入し、13 週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。回復試験に供した動物には、0 又は 1000ppm の検体を含む飼料を 13 週間摂取させ、その後 4 週間は無処理飼料を摂取させた。群の構成は次のとおりであった。

投与群	主群	回復群
対照群(0)	雌雄各 10 匹	雌雄各 10 匹
40ppm 群	雌雄各 10 匹	—
200ppm 群	雌雄各 10 匹	—
1000ppm 群	雌雄各 10 匹	雌雄各 10 匹

投与量設定根拠：

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率：一般状態は、試験開始後 4 週間は毎日、その後は週 1 回観察した。生死については毎日 2 回観察した。

投与に関連した一般状態の変化は認められなかった。また死亡例は認められなかった。

体重変化：体重は動物の群分け時、投与開始時、13 週間の投与期間中週 1 回、回復期間開始時及び 4 週間の回復期間中週 1 回測定した。

投与後 13 週及び回復期間終了時に、ほとんどの群で平均体重の低下が認められた。これらの変化は臨床検査のための絶食の影響によるものと考えられたが、群間で体重の減少に差が認められたので、投与期間中の 0~12 週と回復期間中の 13 週~16

週における体重増加量を統計学的に解析した。その結果、いずれの投与群とも有意差は認められなかった。従って、この軽度の体重増加の抑制には毒性学的意義はないものと考えられる。

表 1. 体重増加

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	40	200	1000	0	40	200	1000
投与期間	0~12 週の 体重増加 (g) *	405	373	414	385	178	166	177	171
	対照群比 (%)	100	92	102	95	100	93	99	96
回復期間	13~16 週 の体重増加**	44	—	—	41	18	—	—	18
	対照群比 (%)	100	—	—	93	100	—	—	100

* : Williams の検定で有意差なし

** : Student の t-検定で有意差なし

摂餌量；摂餌量は、ケージ毎に投与開始より投与期間の終了時まで週 1 回測定した。回復試験群の動物については、回復試験開始まで 4 日毎、その後は週 1 回ケージ毎に測定した。

摂餌量について体重増加の解析と同様に、絶食させた週を除き、投与期間中の 0~12 週と回復期間中の 14~16 週について統計学的解析を行った。その結果、いずれの群も統計学的有意差は認められなかった。40ppm 群の雌雄で摂餌量のわずかな減少がみられたが、200 及び 1000ppm 群では対照群と同等であったことから毒性学的な意義はないものと考えられた。

食餌効率；体重及び摂餌量から算出した。

投与期間中、投与に関連した変化は認められなかった。回復期間では 1000ppm 群の雄で、平均食餌効率が対照群と比べてわずかに高かったが、投与期間中対照群と同等であったので、偶発的なものと考えられた。

検体摂取量；群別体重、摂餌量及び飼料中の検体濃度から求めた投与 1~13 週の群別平均検体摂取量は次のとおりであった。

投与量 (ppm)		40	200	1000
平均検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	2.9	14.2	73
	雌	3.2	15.8	82

飲水量；試験期間中、給水瓶中の水量を毎日観察し、試験開始後 12 週時に各ケージ毎に 1 日当りの飲水量を測定して、正確な飲水量を求めた。

飲水量については、40ppm 群の雌雄及び 200ppm 群の雌でわずかな低下がみられたが、統計学的に有意ではなかった。これらの変化は 12 週時の摂餌量のわずかな減少と関連していたと考えられ、毒性学的に意義のあるものとは考えられなかった。

眼科学的検査；投与開始時及び投与 13 週時に、対照群及び高用量群の全動物を対象として、間接検眼鏡を用いて検査した。

投与に関連した所見は認められなかった。

腫垢検査；投与開始 9 週から、全雌動物を対象として、毎日腫垢塗抹標本を作製した。これらの標本を検鏡して発情周期の段階を評価した。

投与に関連した影響はみられなかったため、この検査は投与後 12 週で中止した。

血液学的検査；投与開始後 13 週時及び回復期間の 4 週時に各群の雌雄各 10 匹の動物を対象として行った。動物を一夜絶食させた後、エーテル軽麻酔下で血液試料を眼窩静脈叢から採取し、以下の項目について検査した(*は回復試験で実施した項目を示す)。

ヘモグロビン濃度(Hb)*、赤血球数(RBC)*、ヘマトクリット値(PCV)*、赤血球指数 [平均赤血球血色素濃度(MCHC)*、平均赤血球容積(MCV)]、総白血球数(WBC Total)*、白血球百分比(WBC Diff)*、血小板数(Plts)、細胞形態*及びトロンボテスト(TT)*

統計学的有意差が認められた項目を表 2 に示す。

表 2. 血液学的検査結果

性別	雄				雌			
	主試験群			回復群	主試験群			回復群
	40	200	1000	1000	40	200	1000	1000
検査時期(週)	13W			回復 4W	13W			回復 4W
PCV			96↓	94↓				110↑
Hb				95↓				
RBC			94↓					93↓
MCHC			104↓					93↓
WBC Total			73↓					
リンパ球			74↓					
好酸球					9↓	27↓	45↓	

統計学的方法：Williams の検定；↓：P<0.05、↓↓：P<0.01、↓↓↓：P<0.001

表中の数値は対照群に対する変動率(%)

表のように対照群に比し統計学的に有意な変化が認められたが、これらのいずれのパラメーターも背景データの範囲内にあり(表 3)、毒性学的な意義はないものと考えられた。

表 3. 血液学的検査における背景データ (有意差の認められたパラメータについてのみ示す)

項目	雄			雌			
	1000ppm		背景値*	40ppm	1000ppm		背景値*
	13週	回復4週		13週	回復4週		
PCV (%)	49	45	44-59		45	42-57	
Hb (g/dl)		14.7	14.0-18.1			13.8-18.0	
RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	8.1		6.5-9.8		6.9	6.1-9.1	
MCHC (%)	31.2		26.8-37.2		32.1	27.4-38.6	
WBC Total ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	10.9		8.6-26.4				
リンパ球 ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	9.12		6.93-21.93				
好酸球 ($\times 10^3/\text{mm}^3$)				0.01	0.05	0.00-0.40	

*: CD ラット 18 週齢時における背景値(1982-1985)

血液生化学的検査：血液学的検査に使用した血液と同じ血液を用いて、以下の項目を測定した(*は回復試験で実施した項目を示す)。

総蛋白、尿素窒素、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、カルシウム、無機リン、塩素*、コレステロール、糖、アルカリホスファターゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ(GPT)*、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(GOT)*、総ビリルビン、アルブミン、 α_1 -グロブリン、 α_2 -グロブリン、 β -グロブリン、 γ -グロブリン、総グロブリン、A/G比

対照群と比べて統計学的に有意差の見られた項目を表 4 に示す。

表 4. 血液生化学的検査結果

性別	雄				雌			
	主試験群			回復群	主試験群			回復群
	40	200	1000	1000	40	200	1000	1000
検査時期(週)	13W			17.4W	13W			17.4W
GPT			76↓					
カルシウム	96↓	96↓	98↓					
無機リン							113↑	
塩素		101↑	102↑				97↓	

統計学的方法：Williams の検定；↑↓：P<0.05、↑↑：P<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率(%)

投与開始後 13 週時に、投与との関連を示唆するような群間の差は認められなかった。対照群と比較して差が認められた項目(GPT、塩素)について検査を行った回復群では、いずれの検査項目も対照群と同等で差は認められなかった。

尿検査：投与開始後 13 週時に、全群の全動物を対象として、一晚給水及び給餌を止めて一夜尿を採取し、以下の項目を測定した。

尿量、pH、比重、蛋白、総還元物質、糖、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノーゲン、ヘム色素、沈渣(上皮細胞、多形核リンパ球、赤血球、微生物、円柱、精子、

異常物質)。回復試験終了時には pH のみを測定した。

対照群と比べて統計学的に有意差の見られた項目を表 5 に示す。

表 5. 尿検査結果

性別	雄				雌			
	主試験群			回復群	主試験群			回復群
投与量 (ppm)	40	200	1000	1000	40	200	1000	1000
検査時期(週)	13 週			17 週	13 週			17 週
pH 値*	6.5↓	6.4↓	6.4↓		6.2↓	6.2↓	6.1↓	

*: 対照群の pH 値は雄 6.8、雌 6.4 であった。

統計学的方法: Williams の検定; ↓: P<0.05、↓↓: P<0.01

投与開始後 13 週時に、投与群の動物で対照群に比較して軽度な酸性尿がみられたが、その程度に用量依存性は認められなかった。この毒性学的意義は明らかでなかった。

他の項目には毒性学的に意義があると思われる変化は認められなかった。

臓器重量: 投与 13 週時及び 4 週間の回復試験終了時に全動物を対象として、以下の臓器重量を測定した。統計処理にあたっては、絶対重量の解析に加えて、最終体重を共変量とした共分散分析も行った。

副腎、肝臓、精巣、脳、卵巣、甲状腺、心臓、下垂体、子宮、腎臓、脾臓

対照群と比べて統計学的に有意差を示した項目を表 6 に示す。

表 6. 臓器重量

性別	雄				雌			
	主試験群			回復群	主試験群			回復群
投与量 (ppm)	40	200	1000	1000	40	200	1000	1000
検査時期(週)	13W			17.4W	13W			17.4W
肝臓 (調整)*		88↓	94↓	103			113↑	108↑
脳 (調整)*			95↓					
心臓 (調整)*							117↑	
腎臓 (調整)*					112↑	108↑	109↑	
子宮 (絶対)					74↓	69↓	93↓	

統計学的方法: Williams の検定; ↑: P<0.05、↑↑: P<0.01 矢印のない数値は有意差なし

*: 共変量として最終体重で調整した臓器重量の対照群に対する変動率%

投与 13 週時に、1000ppm 群の雌で対照群と比べて心臓及び肝臓重量の軽度な増加が認められた。投与群の雌で腎臓重量が僅かに高かったが、用量依存性は見られなかった。投与群の雌では、対照群に比較して子宮重量がわずかに低い傾向が見られたが、その減少には用量依存性は見られなかった。これらの臓器重量の変化を表付けるような病理組織学的変化がみられないことから、これらの変化には毒性学的意義はないものと考えられる。回復試験終了時に、1000ppm 群の雌で対照群と比べて肝臓重量が僅かに高かった。

雄では肝臓及び脳の調整重量に有意な低下がみられたが、投与に関連のある病理組織学的変化もなく投与の影響とは考えられなかった。

肉眼的病理検査：投与 13 週時及び 4 週間の回復試験終了時に全動物を対象として検査を行った。

検体投与に関連するような肉眼的病変は認められなかった。

病理組織学的検査：主試験群を対象として、以下の臓器については対照群を含む全試験群の動物を対象として、ヘマトキシリン・エオジン染色組織標本を作製して病理組織学的に検査した。肝臓については、オイル赤 O で脂肪染色も行った。

肺、肝臓、腎臓、全ての肉眼的異常部位

さらに、以下の臓器については対照群と最高用量群の雌雄全動物を対象として病理組織学的検査を行った。

大動脈、気管、心臓、胸腺、リンパ節(胸部及び腸間膜)、脾臓、膵臓、膀胱、精巣、精巣上体、卵巣、子宮(頸部を含む)、甲状腺、上皮小体、副腎、下垂体、消化管(食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸)、坐骨神経、脳(延髄、小脳及び皮質)、胸骨(骨及び骨髓)、

認められた主要な病変の発現頻度を表 7 に示す。

表 7. 主要な病理組織学的検査所見(各群 10 例の所見の発生数)

性別	雄				雌			
	13W				13W			
検査時期(週)	13W				13W			
投与群(ppm)	0	40	200	1000	0	40	200	1000
心臓：限局性心筋炎	0	-	-	4	0	-	-	0
心筋の単核細胞巣	1	-	-	0	0	-	-	0
肝臓：小葉中心性肝細胞空胞化(軽度)	0	6	4	6	0	0	0	0
門脈周囲の脂肪沈着(軽微)	4	3	7	6	3	4	5	2
副腎：束状帯細胞の空胞化	2	-	-	6	0	-	-	1
腎臓皮髄境界部：限局性鉍質沈着	0	0	0	0	5	4	2	4

投与に関連した変化は全く認められなかった。

副腎の束状帯細胞の空胞化が 1000ppm 群で認められたが、発現頻度は異なるが対照群でもみられたことから毒性学的意義はないものと考えられる。

肝臓において小葉中心性肝細胞空胞化が投与群の雄でみられたが、背景データ(1985 年に実施された 7 試験の発生頻度は 1/10~7/10)の範囲内にあり毒性学的に重要とは考えられない。

1000ppm 群の雄で心筋に軽微な限局性の炎症が認められたが、その発現頻度(4/10)は背景データ(1985 年に実施された 7 試験の発生頻度は 0/10~3/10)の範囲を僅かに越えているが、よく見られる偶発性の所見であることから毒性学的に重要とは考えられない。

また、投与群の雌で認められた肝臓、心臓及び腎臓重量の変化を表付けるような病理組織学的な変化は認められなかった。

以上の結果から、検体を 40、200 及び 1000ppm の濃度で飼料に混入し 13 週間にわたってラットに投与した場合、明確な標的臓器は認められなかった。

ジメトモルフ原体のラットに対する軽度な毒性影響として 1000ppm 群の雄で白血球数の減少が、雌で肝臓及び心臓重量の増加がみられた。しかしながら、リンパ球数も背景データの範囲内にあり、又これらの裏付けとなるような病理学的な変化は認められなかった。4 週間の回復期間後には 1000ppm 投与群の雌の肝重量を除き、これらの変化は認められなかった。その他の影響として、投与群の雌雄で尿 pH の減少、投与群の雌で腎重量の増加が認められたが、これらの変化には用量との相関性が見られず毒性学的な意義は明らかではなかった。

以上の結果より、本試験におけるジメトモルフ原体の無毒性量は、200ppm(雄：14.2mg/kg/日；雌：15.8mg/kg/日)と判断された。

しかし、申請者は 1000ppm 群でも明確な毒性が認められていないこと、及び 2400ppm まで投与した 90 日間反復投与神経毒性試験(資料 11)では、2400ppm 群で雌雄とも摂餌量の減少を伴う体重増加の抑制が明らかであったが、これ以外の検査項目に投与の影響がないこと、又 800ppm 群では全く投与の影響がないことから、本試験における無毒性量は報告書にある 200ppm ではなく、1000ppm(雄：73mg/kg/日；雌：82mg/kg/日)と判断する。

1-4-2 イヌを用いた 13 週間反復混餌投与毒性試験

(資料 10)

試験機関：インバレスカ・リサーチ・インターナショナル(英国)

[GLP 対応]

報告書作成年：1986 年

検体の純度：

試験動物：ビーグル犬、1 群雌雄各 4 匹、開始時約 5~7.5 ヶ月、

体重範囲：雄 9.2~14.1kg、雌 7.5~11.8kg

試験期間：投与期間 13 週間(1986 年 8 月 7 日~1986 年 11 月 10 日)

投与方法：検体を 0、150、450 及び 1350ppm の濃度で直接飼料に混入し、13 週間にわたって
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。

投与量設定根拠：

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。

検体投与に関連した一般症状は軽微なものであり、1350ppm で唇を舐めること、散発的な活動低下及び振戦が認められた。全群で流涎が認められたが、試験が進行するにつれてその頻度が減少した。死亡例は認められなかった。

身体検査；試験開始前、試験開始後 6 及び 13 週時に、全ての動物について身体検査を行った。

投与期間の後半になって雄の 150ppm 群の動物 1 匹(動物番号 9)で健康状態のわずかな悪化が認められたが、これは一過性の感染が原因と考えられた。投与後 9 週時に実施したこの動物の獣医学的検査により、心臓異常の可能性、わずかな体温の上昇、食欲減退及び抑鬱状態が認められた。獣医師による治療後、投与後 10 週時には、この動物の健康状態に一時的な回復が認められたが、投与 11 週時には、二次的な肺感染が発生し、再度抑鬱状態が認められた。この動物は、一連の抗生物質療法に対して十分に反応し、投与後 13 週時には行動が正常となった。

この動物で認められた異常な臨床状態は、本検体の投与とは全く関係がないと考えられた。

体重変化；投与開始 2 週間前から投与期間終了時まで毎日投与前に週 1 回測定した。

検体投与に関連した変化は認められなかった。

摂餌量；各動物の摂餌量を、投与開始 2 週間前より投与期間の終了時まで毎日測定した。

群間に顕著な差は認められなかった。

検体摂取量；群別体重、摂餌量及び飼料中の検体濃度から求めた投与 1～13 週の群別平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量 (ppm)		150	450	1350
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	5.0	15.3	43.1
	雌	6.0	15.5	43.7

* 体重、摂餌量及び設定濃度から申請者が計算した。

眼科学的検査；投与開始時及び投与 13 週時に、全動物を対象として、間接検眼鏡を用いて前眼房、水晶体及び眼底部を検査した。

投与に関連した所見は認められなかった。

血液学的検査；投与開始前、並びに投与後 6 及び 13 週時に全群の動物を対象として行った。動物を一夜絶食させた後、頸静脈から血液試料を採取し、以下の項目について検査した。

ヘモグロビン、赤血球数、ヘマトクリット値、平均赤血球血色素濃度、平均赤血球血色素量、平均赤血球容積、網赤血球数、総白血球数、白血球百分比、血小板数、プロトロンビン時間

次表に、統計学的有意差の認められた項目を示す。

性 別	雌		
検査時期 (週)	13W		
投与量 (ppm)	150	450	1350
総白血球数	119↑		
単球数	333▲		

統計学的方法：Williams の検定；↑：P<0.05、▲：P<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

表のように 13 週時に 150ppm 群雌にのみ総白血球数及び単球数に増加がみられたが、用量関連性もないことから投与に関連はないと考えられた。

数匹の動物で、投与期間中に総白血球数が正常値よりわずかに高かった。投与 13 週時に、150ppm 群の雄 1 例 (動物番号 9) で好中球の増加が、また、数例で好酸球の増加が認められたが、これらの所見は一過性の不顕性感染の可能性を示唆するものと思われる。

その他の検査値には検体投与に関連すると思われる変化は認められなかった。

血液生化学的検査；投与開始前、並びに投与後 6 及び 13 週時に全群の動物を対象として行った。動物を一夜絶食させた後、頸静脈から血液試料を採取し、次の項目について検査した。

総蛋白、尿素窒素、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、カルシウム、塩素、

無機リン、コレステロール、糖、アルカリホスファターゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、γ-グルタミルトランスペプチターゼ、総ビリルビン、アルブミン、A/G 比。

次表に対照群と比べて統計学的に有意差の見られた項目を示す。

血液生化学的検査結果

性 別	雄					
	6 週			13 週		
検査時期(週)						
投与量 (ppm)	150	450	1350	150	450	1350
血中尿素窒素		121↑				
アルカリホスファターゼ		177	333↑		163	254↑
総蛋白		116↑				
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ						72↓

統計学的方法：Student の t 検定； ↑↓：P<0.05、↑↑↓：P<0.01 矢印のない数値は有意差なし
表中の数値は対照群に対する変動率(%)

投与期間中、検体投与群のアルカリホスファターゼ濃度に用量と関連した増加傾向が認められた。この増加は、特に高用量群の雄で統計学的に有意であった。その他の検査項目については投与との関連性を示唆するような生化学的変化は認められなかった。

尿検査：投与 6 週時及び 13 週時に、全群の全動物を対象として、21 時間給水を止め、その最後の 17 時間、動物を代謝ケージに収容して尿を採取し、以下の項目について検査した。

尿量、pH、比重、蛋白、糖、ケトン体、血液色素、ビリルビン、ウロビリノーゲン、沈渣(上皮細胞、結晶、白血球、赤血球、微生物、円柱、異常物質)。

検体投与に起因すると考えられる異常は認められなかった。

糞の潜血検査：尿試料採取時に、全群の全動物を対象として糞試料を採取し、潜血の有無を検査した。

いずれの採取時期にも全ての動物で潜血反応は陰性であった。

臓器重量：投与 13 週時に全動物を対象として、以下の臓器重量を測定した。各臓器の対体重比(相対重量)を算出した。

副腎、腎臓、卵巣、肺、甲状腺(上皮小体を含む)、脾臓、下垂体、膵臓、脳、前立腺、子宮、心臓、胸腺、肝臓及び胆嚢、精巣(精巣上体を含む)

対照群と比べて統計学的に有意差を示した項目を次表に示す。

1350ppm 群の雄で、胸腺の絶対及び相対重量に有意な増加及び前立腺の絶対及び相対重量に有意な減少が認められた。前立腺の重量変化は病理組織学的変化と関連したものであった。

雌の 150ppm 群(P<0.05) 及び 1350ppm 群(P<0.01)で、相対肝重量に僅かではあ

るが有意な増加が認められた。しかしながら、これらの値(150ppm 群 3.30、1350ppm 群 3.59)はこの動物種における背景データの範囲内であった(1983~1988年に実施された7試験の雌の相対肝臓重量:平均3.07、範囲2.51~3.78)。

臓器重量

性別		雄			雌		
検査時期(週)		13W			13W		
投与量(ppm)		150	450	1350	150	450	1350
体重(kg)		11.1	11.7	12.1	9.1	9.4	9.1
肝臓	絶対重量						
	相対重量				117↑		127↑
胸腺	絶対重量			179↑			
	相対重量			176↑			
前立腺	絶対重量			38↓			
	相対重量			39↓			

統計学的方法: Student の t 検定; ↑: P<0.05、↑↑: P<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率(%)

肉眼的病理検査: 投与終了時に全動物を対象として検査を行った。

検体投与に関連するような肉眼的病変は認められなかった。

病理組織学的検査: 投与13週時に全動物を対象として、以下の組織の検査用組織標本を作製し、検鏡した。

副腎、腎臓、卵巣、肺、甲状腺(上皮小体を含む)、脾臓、下垂体、膵臓、脳、前立腺、子宮、心臓、胸腺、肝臓及び胆嚢、精巣(精巣上体を含む)、脊髓(頸部及び腰部)、筋肉(大腿部)、唾液腺、リンパ節(頸下及び腸間膜)、膀胱、皮膚及び乳腺、舌、気管、大動脈、食道、胃(胃体及び幽門)、十二指腸、空腸、回腸、結腸、盲腸、直腸、胸骨、坐骨神経

次表に、発生頻度の高かった主な病理組織学的所見を示す。

1350ppm 群において、雄全例の前立腺においてのみ、線維症の増加が認められ、前立腺の重量減少を伴っていた。これは前立腺の腺成分が組織収縮し、線維組織に置き換わったことに起因していると判断される(注:この抄録の末尾を参照)。

全群の雌雄いずれにおいても、同年齢のビーグル犬で典型的にみられる所見が数種認められた(イヌ肺虫 *Filaroides hirthi* による高頻度の肺病変を含む)。また、肝、腎及び腸間膜リンパ節にみられた慢性炎症も寄生虫感染と関連したものと思われる。また、数例で認められた好酸球の増加も寄生虫感染と関連があると考えられる。

150ppm 群の雄1例(動物番号9)で、偶発的であり、検体投与との関連がないと思われる広範囲の全身感染が認められた。この動物で投与13週時に認められた白血球の増加は、感染を示唆する病理組織学的所見と一致していた。

性別	雄				雌			
検査時期(週)	13W				13W			
投与群(ppm)	0	150	450	1350	0	150	450	1350
検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
前立腺								
前立腺炎	0	1	0	2	—	—	—	—
線維症の増加	0	0	0	4†	—	—	—	—
肺								
イヌ肺虫による肺病変	2	3	4	2	2	4	4	4
肝臓								
小葉中心性蒼白	3	2	3	3	4	1	0	2
小葉中心炎症性細胞浸潤	0	2	3	0	1	2	1	3
門脈路炎症性細胞浸潤	2	1	4	2	0	0	3	2
腎臓								
皮質の慢性炎症巣	0	0	1	0	1	2	1	0
皮質間質性炎症細胞浸潤	1	0	2	1	0	0	0	0
腸間膜リンパ節								
慢性炎症	0	2	2	3	0	1	1	1

統計学的方法：Fischer の検定、†：P<0.05

ジメトモルフ原体を 150、450 及び 1350ppm の濃度で飼料に混入し 13 週間にわたってビーグル犬に投与した場合、1350ppm 群において、雄ではアルカリホスファターゼの増加が認められた。又、前立腺は線維症の増加を伴い重量減少がみられた。雌ではアルカリホスファターゼの増加がこの 90 日反復投与毒性試験では認められなかったが、51 週間反復投与毒性試験(資料 10)では同用量で 13、26 及び 51 週の検査とも有意な増加が認められていることから、この酵素への影響は雌でもあるものと判断される。

450ppm 群では検体投与に起因する変化は認められなかった。

従って、ジメトモルフ原体の無毒性量は 450ppm(雄：15.3mg/kg/日；雌：15.5mg/kg/日)であると判断される。

(注)

残留農業安全性委員会において、「前立腺の線維組織の増加に関して、組織像の写真を添付し、検討すること」と要求があり、組織像の写真(資料 10 に添付)を添付し、以下のように回答しました。

イヌを用いた亜急性毒性試験において最高用量群の 1350ppm 投与群で前立腺の絶対及び相対重量の統計学的有意な減少が認められ、さらに 4 匹全ての動物が前立腺における間質性線維化を示していました。

1350ppm 投与群で観察された前立腺重量の減少は、前立腺を構成している腺細胞が萎縮し、一部線維組織に置き換わったことに起因するものであり、前立腺の重量変化に対応する病理組織学的変化と考えられます。

したがって、1350ppm 投与群でみられた前立腺重量減少及び線維組織の増加は検体投与による影響であると考えます。

1-4-3) 反復経口投与神経毒性試験

ラットを用いた3ヵ月間反復混餌投与神経毒性試験

(資料 11)

試験機関：BASF 社 毒性研究所（ドイツ）

[GLP 対応]

報告書作成年：2004 年

検体の純度：

供試動物：ウイスター系ラット (CrIGlxBrIHan: Wl)、1 群雌雄各 10 匹、投与開始時 49±1 日齢、
投与開始時体重範囲 雄 165.8~211.3g、雌 106.4~133.1g

投与期間：3 ヶ月間（2003 年 7 月 21 日～2003 年 10 月 23 日）

投与方法：検体を 0、300、800 及び 2400ppm の濃度で飼料に混入し、3 ヶ月間にわたって自由
摂取させた。飼料は毎月調製した。

観察・検査項目及び結果：

死亡率；生死を毎日観察した。

いずれの投与群においても、死亡は認められなかった。

一般症状；毎日少なくとも 1 回以上観察した。

検体の投与に起因する一般症状の変化はみられなかった。

体重；投与開始前、投与開始から毎週 1 回及び剖検時に体重測定を行った。また、機能
観察総合検査時にも測定した。

2400ppm 群の雄は体重及び体重増加ともに全試験期間にわたり統計学的に有意に抑
制された（最大抑制率は体重で試験 84 日に 14.4%、体重増加は試験 7 日に 33.2%；
Dunnett 両側検定 $p \leq 0.01$ ）。

雌では、体重は試験 35 日以降試験終了まで一貫して抑制されたが、有意差は見られ
なかった。体重増加は、試験 42 日以降試験終了まで有意に抑制された（体重増加の最
大抑制率は試験 42 日に 25.5%；Dunnett 両側検定 $p \leq 0.01$ ）。

800ppm 以下の群では雌雄とも対照群に比し有意な差がなかった。

摂餌量；ケージ当り摂餌量を毎週測定した。

2400ppm 群雌雄とも摂餌量は試験期間中対照群より一貫して少なく、統計学的に有
意に少ない週もあり、雌雄とも試験 7 日に最も少なかった（雄 12.7%、雌 20.9%；
Dunnett 両側検定 $p \leq 0.01$ ）。

800ppm 以下の群では雌雄とも対照群と差がなかった。

検体摂取量；摂餌量と体重の個体別値及び設定濃度から算出した平均検体摂取量は、以下の
通りであった。

混餌中濃度 (ppm)	平均被験物質摂取量 (mg/kg 体重/日)	
	雄	雌
300	21.7	25.7
800	58.7	69.6
2400	177.9	204.0

飲水量：明らかな容量の変化について給水瓶の目視検査で毎日観察した。

明らかな容量の変化は認められなかった。

詳細な状態の観察及び機能検査：全ての動物を対象として、投与前（試験7日前）、試験1、22、50及び85日に行った。受動観察から開始し、次いでホームケージから取り出し、オープンフィールドで観察した。その後、感覚運動検査並びに反射検査を行った。

ホームケージにおける観察

姿勢、痙攣、振戦、異常行動、歩行異常

オープンフィールドにおける観察

ケージから移したときの行動、被毛、皮膚、流涎、鼻の分泌物、流涙、眼/瞳孔径、姿勢、眼瞼閉鎖、呼吸、振戦、痙攣、異常行動、歩行異常、活動/覚醒度、脱糞(糞の粒数/外観/硬さ)、排尿(外観/量)、立ち上がり回数

感覚運動検査/反射テスト

接近反応、接触反応、視覚(視覚位置反応)、瞳孔反射、耳介反射、聴覚(驚愕反応)、運動協調性(立ち直り反応)、手に持った時の行動、異常発声、疼痛反応(テイルピンチ)、前肢握力、後肢握力、着地開脚幅、その他の所見

自発運動量

運動量は5分間×12回測定した。

ホームケージ及びオープンフィールドにおける観察：検体に関連のある所見は認められなかった。

感覚運動/反射：検体に関連のある所見は認められなかった。

自発運動量：次表のように総自発運動量に関して、統計学的に有意な高値が試験85日に300ppm群雌でのみ認められたが、用量反応関連性がないので、偶発的であり、投与に関連がないと判断した。

検査項目	検査日	雄 (ppm)			雌 (ppm)		
		300	800	2400	300	800	2400
自発運動量	試験85日				146 ↑		

統計学的手法：Kruskal-Wallis+Wilcoxon 検定(両側) ↑:p<0.05

表中の数値は対照群に対する変動率%

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。DiacThamorph

眼科学的検査：投与開始前に全動物及び終了時に対照群及び高用量群の動物を対象として、
検眼鏡を用いて検査した。

検体に関連のある所見は認められなかった。

病理学的検査：

各群雌雄各 5 例について、試験終了時に灌流固定により屠殺した後、剖検し、脳の重量を測定し、肉眼的病理検査を行った。

対照群及び高用量群の以下の器官について、エポキシ樹脂包埋/アズール 11-メチレン青-塩基性フクシン (AMBf) 染色を行い、鏡検した。

背根神経節 (C3-C6)、背根神経線維 (C3-C6)、腹根神経線維 (C3-C6)、
背根神経節 (L1-L4)、背根神経線維 (L1-L4)、腹根神経線維 (L1-L4)、
近位坐骨神経、近位脛骨神経 (膝部)、遠位脛骨神経 (下肢部)

又、対照群及び高用量群の以下の器官についてはパラフィン包埋/HE 染色を行い、
鏡検した。

脳 (前頭葉、頭頂葉及び間脳、中脳及び後頭葉、側頭葉、橋、小脳、延髄)、
脊髄 (頸部膨大部 (C3-C6)、腰部膨大部 (L1-L4))、ガッセル神経節、腓
腹筋、眼 (網膜及び視神経)

臓器重量：統計学的に有意な変化は認められなかった。

肉眼的所見：肉眼的病変は認められなかった。

神経病理組織学的及び病理組織学的所見：次表に認められた所見を示した。

唯一の認められた病変は対照群の 2 例 (雌雄各 1 例) 及び 2400ppm 群の 1 例 (雄) にみ
られた末梢神経系の軸索変性のみであった。この病変は性質が自然発生的で、投与
に関連がないと考えられる。

所見	雄 (ppm)				雌 (ppm)			
	0	300	800	2400	0	300	800	2400
近位坐骨神経:軸索変性	0/5	-	-	0/5	1/5	-	-	0/5
脛骨神経:軸索変性	1/5	-	-	1/5	0/5	-	-	0/5

- : 検査せず。

以上、検体を 2400ppm までの用量で 3 ヶ月間混餌投与した反復神経毒性試験において、
2400 ppm 群雌雄とも摂餌量の減少を伴い、体重増加の抑制がみられた。一般症状の観察、
特に機能観察総合検査及び自発運動量ともに神経毒性の徴候はなかった。又、剖検、脳重
量の測定あるいは中枢及び末梢神経系の組織学的検査のいずれも投与関連性のある神経病
理学的所見は全く認められなかった。800ppm 以下の用量では全く投与の影響はみられな
かった。

従って、一般的全身毒性に関して、無毒性量 (NOAEL) は雌雄とも 800 ppm (雄で 58.7mg/kg
体重/日; 雌で 69.6mg/kg 体重/日) であった。神経毒性に関して、NOAEL は雌雄とも 2400
ppm (雄で 177.9mg/kg 体重/日; 雌で 204.0mg/kg 体重/日) であった。

1-4-4 E 異性体のラットを用いた 28 日間強制経口投与毒性試験

(資料 12)

試験機関：シエル・ソッティング・ホーム・リサーチ・センター(英国)

[GLP 対応]

報告書作成年：1991 年

検体の純度：

試験動物：Fischer344 系ラット、1 群雌雄各 7 匹、開始時約 6~8 週齢、

体重範囲：雄 94.0~119.3g、雌 80.6~102.7g

試験期間：28 日間

投与方法：検体をコーンオイルに懸濁し、0、10、100 及び 750mg/kg を 28 日間にわたって毎日強制経口投与した。用量設定は、E 体についての急性経口毒性試験に基づいて行った。

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率：一般状態及び生死を毎日観察した。

一般状態については、750mg/kg 投与群の雌 1 例で肛門性器部被毛の汚染及び粗毛が認められたが、試験終了前にもとの状態に回復しており、投与に関連したものは考えられなかった。試験期間中、動物の死亡は認められなかった。

体重：週 1 回測定した。

750mg/kg 投与群の雄で、試験 3 及び 4 週時にわずかな体重増加が認められたが、その変化は統計学的に有意ではなかった。

摂餌量：摂餌量は週 1 回測定した。

750mg/kg 群の雄で試験 3 及び 4 週時に統計学的に有意な軽度の摂餌量の増加が認められた。この変化はこの群における軽度な体重増加と一致していた。

750mg/kg 群の雌で試験 1 週に摂餌量の軽度な減少が認められたが、試験期間中に対照群の値に回復していた。また、これに関連した体重変化は認められなかった。

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	10	100	750	0	10	100	750
平均 摂餌 量 (g)	0 週	—	—	—	—	—	—	—	—
	1 週	86.1	89.1	87.9	91.3	76.4	75.4	75.9	70.1↓
	2 週	84.6	83.4	87.4	90.1	73.8	71.5	71.1	69.9
	3 週	84.8	84.2	85.5	99.6↑	69.8	70.0	67.8	71.1
	4 週	72.3	73.7	72.8	85.9↑	59.6	57.9	57.9	58.9

統計学的方法：Williams の検定、↑：P<0.01

血液学的検査；試験終了時に全群の動物を対象として行った。剖検時に心血を採取し、赤血球数、白血球数、血小板数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球ヘモグロビン量、平均赤血球ヘモグロビン濃度、平均赤血球容積、平均血小板容積、赤血球分布幅、プレートレットクリット比、血小板分布幅、網状赤血球数、白血球百分比の測定及び赤血球形態評価を行った。

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を次表に示す。

性別	雄			雌		
	10	100	750	10	100	750
白血球数			82↓			
ヘモグロビン			95↓			96↓
平均赤血球ヘモグロビン濃度			99			98↓
血小板数			122↑			116↑
血小板分布幅*			104↑			103↑
平均血小板容積			103↑			
プレートレットクリット			124↑			106↑
好酸球数 (10E9/L)			0↓			

統計学的方法：Williamsの検定、*：Dunnettの検定、↑↓：P<0.05、↑↑↓：P<0.01

矢印のない数値は有意差なし。

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を表す。

750mg/kg 群の雌雄で、正球性正色素性貧血を示す平均赤血球ヘモグロビン濃度の軽度減少が認められ、また、血小板数の増加も認められた。同群の雄で血小板容積のわずかな増加が認められた。その他の毒性学的に有意な変化は認められなかった。

血液生化学的検査；血液学的検査に使用した血液と同じ血液を用いて、以下の項目を測定した。

総蛋白、アルブミン、糖、尿素窒素、カルシウム、ナトリウム、カリウム、塩素、無機リン、コレステロール、トリグリセリド、ビリルビン、クレアチニン、アルブミン/グロブリン、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アルカリホスファターゼ、γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ

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。

750mg/kg 群の雌雄で蛋白、ビリルビン、γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ、コレステロール、カルシウムの有意な増加及びトリグリセリドの有意な減少が認められたが、これらの所見は投与に起因する肝の組織学的な軽度の変化と関連があると考えられる。又、尿素窒素及びクレアチニンの有意な増加は腎機能障害を示唆していると報告書には記載されているが、申請者は腎臓重量に変化もなく、又これに関連する病理組織学的変化も認められないことから、この僅かな増加に腎機能障害は

ないものと判断します(注:最終頁を参照)。

性別	雄			雌		
	10	100	750	10	100	750
投与量(mg/kg)						
総蛋白			105↑		106↑	114↑
アルブミン					107↑	112↑
糖				111↑		
尿素窒素		114↑	135↑			135↑
ビリルビン			117↑			143↑
クレアチニン	106↑	104↑	106↑			108↑
γ-グルタミルトランスアミナーゼ*					(0.5) ↑	(6.6) ↑
コレステロール			112↑			116↑
トリグリセリド			66↓			
カルシウム		102↑	105↑			108↑
塩素			98↓			
無機リン			117↑			

統計学的方法: Williams の検定、↑: P<0.05、↑↓: P<0.01

*については、対照値が0であったため、対照群に対する変動率は計算できなかった。()内の数値は検査値である。Wilcoxon の2標本順位和検定を行った。

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を表す。

臓器重量: 試験終了時に全ての動物を対象として、脳、心臓、肝臓、腎臓、脾臓、副腎及び精巣の重量を測定した。

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を次表に示す。

性別	投与量(mg/kg)	雄			雌		
		10	100	750	10	100	750
脾臓	絶対重量						
	調整重量*			90↑			
肝臓	絶対重量			142↑			143↑
	調整重量*		105↑	133↑			143↑
副腎	絶対重量		115↑	133↑			
	調整重量*		115↑	133↑			

統計学的方法: Williams の検定、↑: P<0.05、↑↓: P<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を表す。

*: 共変量として最終体重で調整した臓器重量の対照群に対する変動率%

100 及び 750mg/kg 群の雄ならびに 750mg/kg 群の雌で調整肝重量のわずかな増加が認められた。肝重量の変化は用量依存的であり、投与に関連した反応であることが示唆された。また、750mg/kg 群の雄で調整脾臓重量の減少が、100 及び 750mg/kg 群の雄で絶対及び調整副腎重量の増加が認められたが、小さな変化であり、一方の性でのみ認められたものであることから、偶発的な影響であると考えられた。

肉眼的病理検査: 試験終了時に、全動物を対象として剖検を行った。

750mg/kg 群の雌雄全例で、肝臓の軽度~中等度腫大が認められ、雄では多数例が暗色化を伴っていた。又、雌雄全例で盲腸の腫大及び液状内容物が認められた。

100mg/kg 群の雄では軽度の肝臓及び盲腸の腫大が各 1 例に認められた。又、肝臓の暗色化が雄で 2 例に認められた。

盲腸には組織学的に変化がないことから、この腫大は生理的な適応であり、毒性学的に意義はないと考えられる。

性 別	雄				雌			
	0	10	100	750	0	10	100	750
投与群 (mg/kg)								
肝臓：腫大			1	7				7
暗色化			2	5				1
盲腸：液状内容物				7				7
腫大			1	7				7

病理組織学的検査；対照及び 750mg/kg 群の全動物を対象として、副腎、心臓、腸（十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸）、腎臓、肝臓、下垂体、脾臓、胃及び全ての肉眼的病変部のヘマトキシリン・エオジン染色組織標本を作製して病理組織学的に検査した。又、10 及び 100mg/kg 群の全例の肝臓及び全ての肉眼的病変部についても同様に標本を作製して鏡検した。さらに、750mg/kg 群の雌雄各 2 例の肝臓についてはズダン IV 染色標本を作製して同様に検査した。

対照群と比べて統計学的有意差の認められた病理組織学的所見を次の表に示す。

性 別	雄				雌			
	0	10	100	750	0	10	100	750
投与群 (mg/kg)								
肝臓 (発生例数/検査数)								
中間帯肝細胞の細胞質脂質斑状空胞化								
軽微	0/7	0/7	2/7	0/7	0/7	0/7	4/7†	2/7
軽度	0/7	0/7	0/7	7/7†	0/7	0/7	0/7	4/7†
中等度	0/7	0/7	0/7	0/7	0/7	0/7	0/7	1/7
合計	0/7	0/7	2/7	7/7†	0/7	0/7	4/7†	7/7†

統計学的方法：Fischer t-検定、†：P<0.05、*：P<0.01、††：P<0.001

750mg/kg 群の雌雄の全例及び 100mg/kg 群の数例で肝臓に中間帯肝細胞の細胞質脂質斑状空胞化が認められた。この病変の程度は軽度であり、その発生頻度は用量依存的であった。10mg/kg 群では病理組織学的変化は認められなかった。750mg/kg 群のこの変化は、肝機能評価のための血液生化学的検査項目の変化によっても確認され、投与に関連したものと見なされた。

E 異性体の 28 日間投与による影響として、750mg/kg 群の雌雄で軽度の正球性正色素性貧血及び肝機能障害を示唆する血液生化学的検査値の変化が、肝臓重量の増加及び肝細胞脂肪空胞化を伴い認められた。100mg/kg 群雌雄でも肝細胞脂肪空胞化が認められたが、750mg/kg 群より発生頻度も少なく、より軽度であった。10mg/kg 群雌雄とも投与に起因する影響は全く認められなかった。

以上の結果より、本試験における E 異性体の最大無毒性量は 10mg/kg/日と判断された。

注：尿素窒素及びクレアチニンの増加と腎機能障害について

残留農薬安全性評価委員会において、「尿素窒素及びクレアチニンの増加と腎機能障害との関連につ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。Dimethomorph

いて毒性学的に考察すること」と要求があり、以下のように回答しています。

腎糸球体機能に関して判断するとき、尿素窒素及びクレアチニンの値のみではなく、尿検査、臓器重量、病理組織学的検査のデータを総合して結論すべきであると考えます。本試験では前記の血液生化学的検査結果の表に記載のように尿素窒素及びクレアチニンの増加が認められていますが、試験した全ての用量で対照群に比し腎臓の臓器重量の変化及び病理組織学的な病変は認められていません。従って、これらの僅かな増加は腎毒性を示すものではないと判断します。

1-4-5 Z異性体のラットを用いた 28 日間強制経口投与毒性試験

(資料 13)

試験機関：シエル・シッティング・ボーン・リサーチ・センター(英国)

[GLP 対応]

報告書作成年：1991 年

検体の純度：

試験動物：Fischer344 系ラット、1 群雌雄各 7 匹、開始時約 6~8 週齢、

体重範囲：雄 99.2~128.9g、雌 88.3~108.4g

試験期間：28 日間

投与方法：検体をコーンオイルに懸濁し、0、10、100 及び 750mg/kg を 28 日間にわたって毎日強制経口投与した。用量設定は、Z 体についての急性経口毒性試験に基づいて行った。

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率：一般状態及び生死を毎日観察した。

死亡は認められず、検体投与に関連のある一般状態の変化は認められなかった。

体重：週 1 回測定した。

100 mg/kg 群の雄で投与後 0 及び 1 週時に、統計学的に有意な軽度体重の増加が認められたが、検体投与に関連すると思われる体重の変化は認められなかった。

性別		雄				雌			
投与量 (mg/kg)		0	10	100	750	0	10	100	750
平均体重 (g)	0 週	109.2	112.8	117.7†	110.8	99.6	101.8	99.5	97.7
	1 週	135.9	139.8	145.6†	136.7	116.6	115.9	116.6	115.1
	2 週	161.2	167.4	174.2	162.4	131.0	131.4	131.4	131.6
	3 週	183.1	191.3	199.9	183.9	139.9	141.1	141.7	142.2
	4 週	200.1	206.4	215.1	200.3	146.2	145.9	146.9	149.2

統計学的方法：Williams の検定 †：P<0.05

摂餌量：週 1 回摂餌量を測定した。

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	10	100	750	0	10	100	750
平均摂餌量 (g)	0 週	—	—	—	—	—	—	—	—
	1 週	90.0	94.7	94.8	90.4	81.3	80.3	82.4	79.8
	2 週	87.4	93.2	94.3	89.7	76.8	78.2	78.7	79.9
	3 週	88.4	92.1	99.4	93.1	74.2	75.0	76.2	78.7
	4 週	77.6	81.5	86.1	84.0	63.2	62.5	62.4	68.9†

統計学的方法：Williams の検定、†：P<0.05

750mg/kg 群の雌で試験 4 週に統計学的に有意な軽度の摂餌量の増加が認められた

が、これに関連した体重変化は認められなかったことから、投与に関連したものは考えられなかった。

血液学的検査：試験終了時に全群の動物を対象として行った。剖検時に心血を採取し、以下の項目を測定した。

赤血球数、白血球数、血小板数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球ヘモグロビン量、平均赤血球ヘモグロビン濃度、平均赤血球容積、平均血小板容積、赤血球分布幅、プレートレットクリット値、血小板分布幅、網状赤血球数、白血球百分比の測定及び赤血球形態評価を行った。

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を次表に示す。

性 別	雄			雌		
	10	100	750	10	100	750
投与量(mg/kg)						
ヘマトクリット				104↑		
血小板数		116↑	113↑			
赤血球分布幅					99↓	97↓
血小板分布幅*			104↑			
プレートレットクリット		117↑	114↑			
好酸球%				9↓	36↓	0↓
好酸球(10E9/L)						0↓

統計学的方法：Williams の検定、*：Dunnett の検定、↑：P<0.05、↓：P<0.01
表中の数値は対照群に対する変動率(%)を表す。

雄では、100 及び 750mg/kg で血小板数、プレートレットクリット値の統計学的に有意な増加が、また 750mg/kg 群で血小板分布幅の増加が認められたが、用量依存性はなく、毒性学的な意義はないと考えられた。

雌では、上表のように数検査項目値に統計学的に有意な変化が認められたが、その程度は小さく、用量依存的なものではなかったため、毒性学的な意義はないものと考えられた。

血液生化学的検査：血液学的検査に使用した血液と同じ血液を用いて、以下の項目を測定した。

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

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。

100 及び 750mg/kg 群の雌雄で総蛋白の増加が、また、雄でビリルビンの増加及びアルブミン/グロブリン(A/G)比の減少が、雌でアルブミンの増加が認められた。750mg/kg 群の雄でカリウム、尿素窒素、カルシウム、無機リンの増加が、雌でコ

レステロール、ビリルビン、カルシウムの増加及びアルブミン/グロブリン(A/G)比の減少が認められた。これらの差異は、肝機能の変化を示唆していると考えられた。

性別	雄			雌		
投与量 (mg/kg)	10	100	750	10	100	750
総蛋白		104↑	105▲		104▲	108▲
アルブミン					103▲	107▲
A/G 比		93	95▼			96↓
尿素窒素			113▲			
ビリルビン		114↑	119▲			130▲
コレステロール						120▲
カリウム			113▲			
カルシウム			103▲			103↑
無機リン酸塩			115▲			

統計学的方法：Williams の検定、↑↓：P<0.05、▲▼：P<0.01
表中の数値は対照群に対する変動率(%)を表す。

臓器重量：試験終了時に全ての動物を対象として、脳、心臓、肝臓、腎臓、脾臓、副腎及び精巣の重量を測定した。

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を次表に示す。

性別	雄			雌		
投与量 (mg/kg)	10	100	750	10	100	750
脾臓*	絶対重量		115▲	100		
	調整重量#		115▲	103		
肝臓**	絶対重量		119▲	122▲		115▲
	調整重量#		109▲	121▲		114▲

統計学的方法：* Dunnett の検定、** Williams の検定、▲：P<0.01

#：共変量として最終体重で調整した臓器重量の対照群に対する変動率%

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を表す。矢印のない数値は有意差なし。

100 及び 750mg/kg 群の雌雄で、用量依存的な統計学的に有意な肝重量の増加が認められた。100mg/kg 群の雄で絶対及び調整脾重量の増加が認められたが、750mg/kg 群では対照群と同等であり、有意差がないので、毒性的に意義はないと考えられる。

肉眼的病理検査：試験終了時に、全動物を対象として剖検を行った。

750mg/kg 群の雌雄全例で、肝臓の軽度腫大が認められ、多数例で暗色化を伴っていた。又雄では多数例で盲腸の腫大及び液状内容物が認められた。雌では盲腸の腫大が2例で認められた。この腫大した盲腸には組織学的に変化がないことから、この腫大は生理的な適応であり、毒性的に意義はないと考えられる。

100mg/kg 群では、肝臓の腫大が雄2例(軽度)、雌3例(軽微)に認められた。肝臓の暗色化が雄及び雌でそれぞれ1及び3例に認められた。

10mg/kg 群で肝臓の軽微腫大又は暗色化がそれぞれ雄又は雌で各 1 例認められたが、組織学的に変化がないことから毒性学的に意義はないと考えられる。

次表にそれらの主な所見(検査 7 例中の発生動物数)を示す。

性別		雄			雌		
投与量 (mg/kg)		10	100	750	10	100	750
盲腸	腫大：軽微 軽度			6			1 1
	液状内容物			3			
肝臓	腫大：軽微 軽度	1	2	7		3	7
	暗色化		1	4	1	3	7

病理組織学的検査：対照及び 750mg/kg 群の全動物を対象として、副腎、心臓、腸(十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸)、腎臓、肝臓、下垂体、脾臓及び全ての肉眼的病変部のヘマトキシリン・エオジン染色組織標本を作製して病理組織学的に検査した。又、10 及び 100mg/kg 群の全例の肝臓及び全ての肉眼的病変部についても同様に標本を作製して鏡検した。さらに、750mg/kg 群の雌雄各 2 例の肝臓についてはズダン IV 染色標本を作製して同様に検査した。

発生頻度において、対照群と比べて統計学的有意差の認められた病理組織学的所見を次表(検査 7 例中の発生動物数)に示す。

性別	雄				雌			
	0	10	100	750	0	10	100	750
肝臓(発生例数/検査数)								
中間帯肝細胞の細胞質脂質斑状空胞化								
軽微	0	0	3	2	0	0	4†	2
軽度	0	0	0	5†	0	0	0	5†
合計	0	0	3	7○	0	0	4†	7○

統計学的方法：Fischer の対応のある検定、†：P<0.05、○：P<0.001

750mg/kg 群の雌雄の全例及び 100mg/kg 群の数例で中間帯肝細胞の細胞質脂質斑状空胞化が認められた。この病変の程度は軽微～軽度であり、その発生頻度は用量依存的で、血液生化学的検査項目の変化とも関連があると考えられた。10mg/kg 群の肝臓には病理組織学的変化は認められなかった。

Z 異性体の 28 日間投与による影響として、750mg/kg 群の雌雄で肝機能障害を示唆する血液生化学的検査値の変化が、肝臓重量の増加及び肝細胞脂肪空胞化を伴い認められた。100mg/kg 群雌雄でも肝臓重量の増加及び肝細胞脂肪空胞化が認められたが、750mg/kg 群より発生頻度は少なく、軽度であった。10mg/kg 群雌雄とも投与に起因する影響は全く認められなかった。

以上の結果より、本試験における Z 異性体の最大無毒性量は 10mg/kg/日と判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。Diacetylacetonoph

1-5 反復経皮投与毒性試験

1-5-1 21 日間反復経皮投与毒性試験

試験成績提出の除外

ラットの急性経皮毒性試験(資料 3)の結果において、経皮毒性が認められなかつたことより試験を省略した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。Dimethiazolm

1-6 反復吸入毒性試験

1-6-1 90 日間反復吸入毒性試験

試験成績提出の除外

ラットの急性吸入毒性試験(資料 4)の結果において、吸入毒性は非常に低いことより試験を省略した。

1-7 反復投与遅発性神経毒性試験

1-7-2 28日間反復投与遅発性神経毒性試験

試験成績提出の除外

急性毒性及び反復投与毒性試験、並びに遅発性神経毒性を有する既知化合物との化学構造上の相関性等からみて、遅発性神経毒性を有する恐れがないと認められるため試験を省略した。