

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

3.反芻動物及び家禽における代謝試験

(1) 標識ジノテフラン(MTI-446)を用いた泌乳ヤギ体内における代謝試験

試験機関: Ricerca, LLC (米国)

[GLP 対応]

報告書作成年: 2002 年

要約

I. 材料及び方法

A. 材料

1. 被験物質

構造式;

ジノテフラン

ジノテフラン

性状 : 報告書未記入

CAS 番号 : 非標識体 16525-70-0

安定性 : 投与に用いたカプセル調製時に更に2個調製し、試験開始時と投与期間終了時に分析し濃度と安定性を確認した。

化学名(IUPAC); (RS)-1-メチル-2-ニトロ-3-(テトラヒドロ-3-フリルメチル)グアニジン

(RS)-1-methyl-2-nitro-3-(tetrahydro-3-furylmethyl)guanidine

(CAS); N-メチル-N'-ニトロ-N'-[(テトラヒドロ-3-フラニル)メチル]グアニジン

N-methyl-N'-nitro-N'-[(tetrahydro-3-furanyl)methyl]guanidine

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

2. 実験動物 : 泌乳ヤギ(*Capra hircus*)
- 投与時齢 : 報告書未記入
- 投与時体重 : 40.6~45.5kg
- 動物数 : 2頭
- 馴化期間 : 5日間以上
- 飼料 : 当初、Purina Rumilab Chow® 5508 (PMI Feeds, St. Louis, MO)を給餌した。
給餌量は、1頭当たり約1500gとした。搾乳時のみ、搾乳用飼料 Purina Goat Chow® (Sweet Feed) 5501 を各動物に給餌した。各搾乳時に、搾乳用飼料を1頭当たり約250g給餌した。
- 給水 : 水道水、自由摂取
- 飼育ケージ : 個別代謝ケージ
- 飼育法 : “Guide for the Care and Use of Laboratory Animals” (Institute of Laboratory Animal Resources, Commission on Life Sciences, National Research Council, 1996年改訂)、Standards and Guidelines for the Breeding, Care and Management of Laboratory Animals. Ruminants: Cattle, Sheep and Goats (National Academy of Sciences, ISBN 0-309-02-149-9, 1974) 及び “Guidelines for Housing Goats” (the Institutional Animal Care and Use Committee, June 24, 1992)を参考に飼育
- 環境条件
- 温度 : 18.5~25.5°C
- 湿度 : 相対湿度 30~70%
- 換気 : 10回以上/時
- 照明 : 12時間点灯/時間消灯

B. 試験設計及び試験方法

1. 投与方法:

強制経口投与

- 用量 : 2.03 mg/kg 体重(投与期間合計)
- 摂餌量 : 1672 g/日 (平均)
(目標投与量: 1頭当たり1日飼料摂取量に対して 10 ppm)
- 媒体 : ゼラチンカプセル
- 投与時期 : 1回/日
- 投与期間 : 5日間

2. 試料採取

- 乳汁 : 2回/日
- 尿及び糞 : 1回/日
- 屠殺 : 最終投与後 5~8時間
- 組織 : 腎臓、肝臓、心臓、筋肉(腰部、前後肢)、脂肪(大網、腎臓周囲)

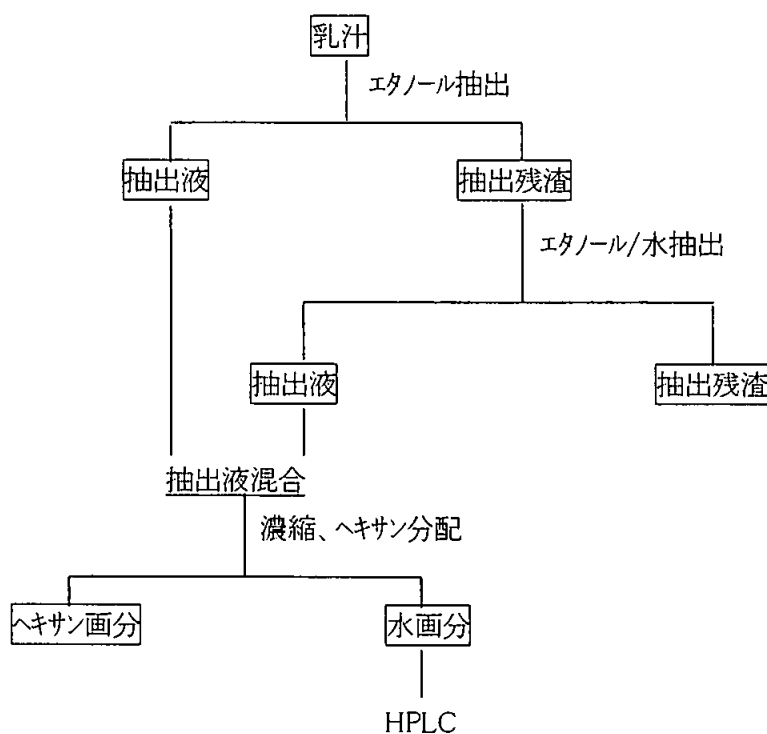
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

3. 試料の抽出、分析及び代謝物の特定方法:

抽出方法;

- 1) 乳汁約 40g を 250 mL の遠心管に秤取し、エタノール 160 mL を加えて混合し、15 分間高周波破碎して、遠心沈澱を行い上清の放射能を LSC で測定した。次にペレットに水 20 mL 及びエタノール 80 mL を加えて抽出し、抽出液の放射能を測定した。上記抽出液を混合して濃縮、ヘキサンで分画して放射能の検出されないヘキサン画分(脂肪酸)を除き、水画分を LSC で計測及び HPLC で分析した。また、抽出残渣は燃焼法により放射能を測定した。
抽出操作を次図に示す。

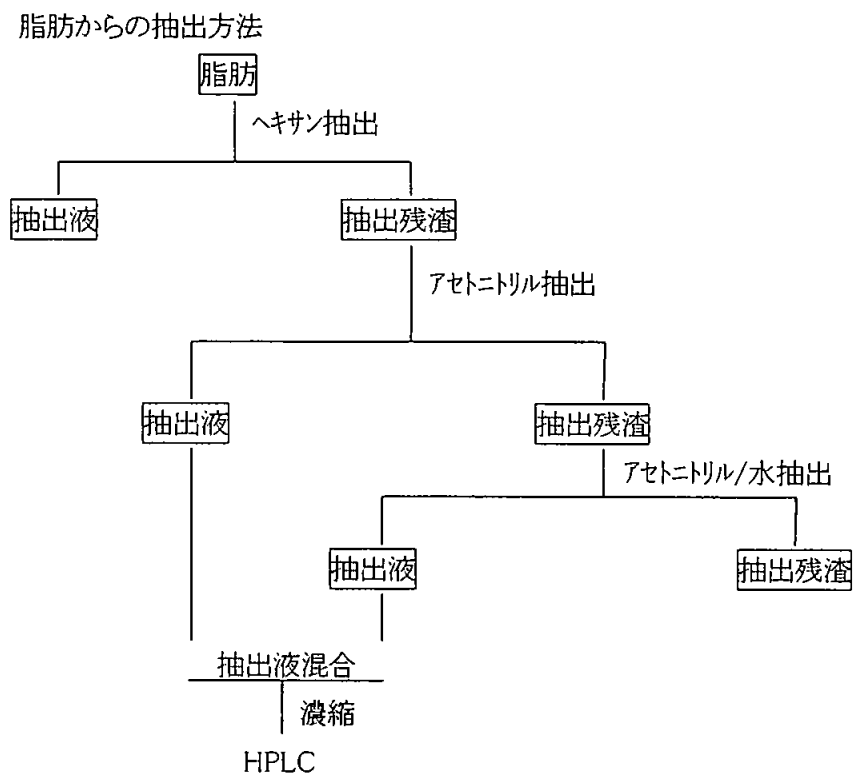
乳汁からの抽出方法



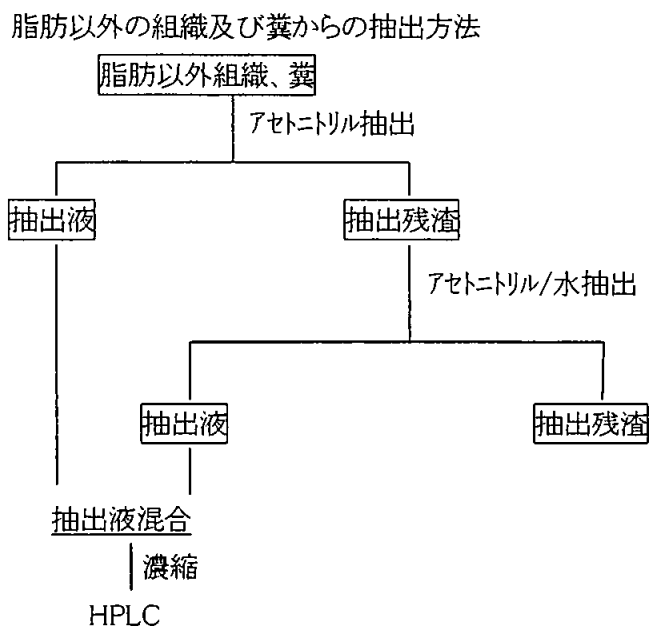
- 2) 脂肪は、先ずヘキサンで抽出した後、アセトニトリル及びアセトニトリル/水(80:20)で抽出した。各抽出液の放射能を測定後、放射能の検出されないヘキサン画分を除き、他の画分を混合し、濃縮して LSC で計測及び HPLC で分析した。また、抽出残渣は燃焼法により放射能を測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

抽出操作を次図に示す。



- 3) 脂肪以外の組織及び糞はアセトニトリルで抽出した後、アセトニトリル/水(80:20)で抽出した。各々の放射能を測定した後、放射能の検出された画分を混合、濃縮して LSC で計測した後、HPLC で分析した。また、抽出残渣は燃焼法により放射能を測定した。抽出操作を次図に示す。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

- 4) 肝臓の抽出残渣 3.47g を 50 mL のアセトニトリル/1N HCl (80:20) で約 20 分間振盪して抽出、遠心分離後、上清の放射能を LSC で計測した。残ったペレットを前記同様に 50 mL のアセトニトリル/1N HCl (1:1) で抽出した。抽出液を混合し濃縮して約 6 mL とし、LSC で計測の後、濃縮、遠心沈澱した。上清に HPLC 移動相を混合して HPLC で分析した。

代謝物の分離、精製及び解析;

代謝物の MTI-446 (ジノテフラン) を投与 3 日目の尿から 2 つの HPLC 法を用いて分離した。第 1 の HPLC [4.5 mM NH₄OH/5 mM ノナフルオロ吉草酸(水)及び 5 mM ノナフルオロ吉草酸(MeOH)グラジエント] で主要な代謝物を含むフラクションを採集して濃縮後、第 2 の HPLC [0.5% ギ酸(水)及び 0.5%ギ酸(MeOH)グラジエント] で更に精製し、LC/MS で分析した。

極性物質は 2 つの HPLC 法で 3~7 分に得られたフラクションを更に HPLC で精製し、HPLC 及び LC/MS で分析した。

また、腎臓のアセトニトリル抽出による極性部分を 1N の塩酸を加えて 60°C で一夜、酸加水分解させて、得られた溶液を HPLC により分析した。

LC/MS の分析結果を標準化合物の保持時間及び MS スペクトラムと比較して代謝物の同定を行った。標準化合物のない代謝物については LC/MS で得られた MS スペクトラムによって化学構造を推定した。

II. 試験結果及び考察

摂餌量; 投与期間中における検体投与動物の平均摂餌量は 1905±96g/日であった。

投与期間中の飼料摂餌量に基づく投与量を以下に示す(目標投与量:1 日飼料摂取量に対して 10 ppm)

投与日	飼料摂取量(g)	投与量(mg/kg 飼料)
1 日目	2000	8.4
2 日目	1817	9.2
3 日目	1976	8.5
4 日目	1828	9.1
5 日目	NA	NA*

* 5 日目は半日投与

搾乳量; 対照動物の乳量は順化期間中 2479g/日、試験期間中は 2605±85g/日であった。また、検体投与動物の順化期間中における乳量は 1136g/日、試験期間中は 1237±115g/日であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

放射能回収率;検体投与ヤギの総投与量に対する放射能の回収率を次表に示す。

採取試料	ジノテフラン投与量:83.65mg/5日/頭	
	放射能回収量 (mg)	総投与放射能に対する割合(%)
乳汁	0.23	0.28
肝臓	0.13	0.15
腎臓	0.04	0.05
脂肪(大網、腎臓周囲混合)	0.008	0.01
筋肉(腰部、後肢混合)	0.61	0.73
心臓	0.008	0.01
血液	0.14	0.17
糞	16.26	19.44
尿	51.41	61.46
ケージ洗浄液	0.79	0.95
腸管内容物	12.44	14.87
腸管組織	1.44	1.72
合計	83.51	99.84

投与動物の乳汁、排泄物及び組織中に回収された放射能は総投与放射能の99.84%であった。なお、本試験におけるLSCの検出限界は0.002 ppmであった。

乳汁中の放射能;1日2回搾乳した乳汁中の残留放射能を次表に示す。

乳 汁		ジノテフラン投与量:83.65mg/5日/頭		
搾乳日	搾乳時/日	ppm	投与量に対する割合(%)	dpm/g
検体投与前日	投与前日の午後	0.000	0.00	検出限界以下
	投与1日午前	0.000	0.00	
	合計	0.000	0.00	
検体投与1日	投与1日午後	0.115	0.04	3745
	投与2日午前	0.024	0.02	
	合計	0.047	0.06	
検体投与2日	投与2日午後	0.103	0.05	3676
	投与3日午前	0.021	0.02	
	合計	0.046	0.07	
検体投与3日	投与3日午後	0.096	0.03	3547
	投与4日午前	0.027	0.03	
	合計	0.044	0.06	
検体投与4日	投与4日午後	0.099	0.04	3484
	投与5日午前	0.021	0.02	
	合計	0.044	0.06	
検体投与5日	試験終了時	0.097	0.03	7780

乳汁中の放射能は午前に搾乳した乳汁に比較して午後搾乳の乳汁が高値を示した。

総残留放射能(TRR)は投与2日までに約0.044 ppmと一定になった。

尿、糞及びスタンション洗浄液中の放射能;投与放射能の大部分が尿、糞及びスタンション洗浄液中に認められ、各々、投与量の61.5、19.4及び0.95%であった。排泄物中に投与量の81.85%が回収された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

各投与日の排泄物中に認められた放射能を次表に示す。

採取試料部位		ジノテフラン投与量:83.65mg/5日/頭		
		回収量 (ppm)	投与量に対する割合(%)	dpm/g
投与前日	尿	検出限界以下	—	検出限界以下
	糞	検出限界以下	—	検出限界以下
1日	尿	4.458	13.06	356630
	糞	1.741	3.13	139274
	スタンション洗浄液	0.163	0.10	—
2日	尿	4.764	14.49	381134
	糞	3.097	4.75	247759
	スタンション洗浄液	0.221	0.13	—
3日	尿	4.749	14.06	379903
	糞	3.038	4.73	243047
	スタンション洗浄液	0.281	0.16	—
4日	尿	4.887	15.07	390927
	糞	3.687	5.53	294929
	スタンション洗浄液	0.198	0.12	—
5日	尿	7.187	4.78	574993
	糞	3.019	1.30	241536
	スタンション洗浄液	0.577	0.44	—
1~5日 合計	尿		61.46	
	糞		19.44	
	スタンション洗浄液		0.95	
総合計			81.85	

投与4日時まで、尿、糞及びスタンション洗浄液中の放射能に大差はなく、投与5日時に低値を示した。この理由は投与5日の試験最終日には検体投与後5~8時間以内に試料採取を行ったためと考えられた。

組織中の放射能;試験終了日に採取した組織中に検出された放射能を次表に示す。

組 織	ジノテフラン投与量:83.65mg/5日/頭		
	回収量 (ppm)	投与量に対する割合(%)	dpm/g
筋肉(腰部、後肢混合)	0.044	0.73	3511
脂肪(大網、腎臓周囲混合)	0.012	0.01	935
肝 臓	0.138	0.15	11013
腎 臓	0.272	0.05	21737
心 臓	0.045	0.01	3607
血 液	0.049	0.17	3931
合 計	—	1.12	—

検体投与5日間の組織中総残留放射能は投与放射能の約1.12%で、筋肉中に最も多く0.73%であった。検体投与5日間の組織中への蓄積は極めて低い値であった。

乳汁、組織、尿及び糞の分析;乳汁、筋肉、脂肪、肝臓、腎臓、心臓及び糞の放射性抽出物についてHPLCで分析した。また、尿は直接HPLCで分析した。主要な代謝物は標準化合物とのクロマトグラフィー及びMSスペクトラムを用いて確認した。

なお、放射能濃度及び代謝物濃度はジノテフラン換算値で示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

- (1) 乳汁は投与 3 日目に搾乳した乳試料を用いて、エタノールで抽出し、濃縮してエタノールを除去した水にヘキサンを加えて分画した。ヘキサン画分に放射能は検出されなかった。水画分には総残留放射能(TRR)の約 97.2 %が認められ、抽出残渣中には 2.8 %TRR が検出された。HPLC 分析で標準化合物の保持時間と比較したところ、40.1 %TRR が親化合物のジノテフランで、検出
された。
- (2) 筋肉はアセトニトリルで抽出した後、アセトニトリル/水で抽出し、HPLC で分析した。約 93.8 %TRR が抽出液中に認められ、抽出残渣中に 6.2 %TRR が検出された。
41.3 %TRR が親化合物のジノテフランで、
検出された。
- (3) 脂肪は先ずヘキサンで抽出した後、アセトニトリル及びアセトニトリル/水で抽出した。ヘキサン画分に放射能は検出されず、アセトニトリル及びアセトニトリル/水画分に 91.4 %TRR、抽出残渣に 8.6 %TRR が検出された。
20.0 %TRR が親化合物のジノテフランで、
検出された。
- (4) 肝臓はアセトニトリルで抽出後、アセトニトリル/水で 2 回抽出した。これらの抽出液中に 76.3 %TRR、また、残渣には 23.7 %TRR が検出された。
HPLC 分析の結果、親化合物のジノテフラン 12.1 %TRR、
検出された。
- (5) 腎臓はアセトニトリルで抽出後、アセトニトリル/水で抽出した。これらの抽出液中に 93.3 %TRR、また、残渣には 6.7 %TRR が検出された。
HPLC 分析の結果、代謝物 FNG が最も多く 20.1 %TRR で、親化合物のジノテフラン 12.7 %TRR、
検出された。

屠殺後 1 週間以内に腎臓の抽出液を HPLC で分析したところ保持時間 25 分に代謝物が確認されたが、腎臓を 3 か月間凍結保存したのちの分析では保持時間 25 分にはピークは検出されず、45 分にピークが認められた。これらの代謝物は中間体であり凍結保存中に変化すると考えられた。この変化は筋肉の分析結果からも確認された。

- (6) 投与 3 日目の尿を直接 HPLC で分析した。親化合物ジノテフランは 49.4 %TRR 検出された。代謝物は
であった。
- (7) 糞はアセトニトリルで抽出後、アセトニトリル/水で抽出した。これらの抽出液中の放射能は 72.1 %TRR、また、残渣には 27.9 %TRR が検出された。HPLC 分析の結果、

であり、いずれも残留放射能の 1 %以下であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

各組織の抽出液中の HPLC 分析結果を次表に示す。

化合物名 略称	ジノテフラン投与ヤギ													
	乳汁		筋肉		脂肪		肝臓		腎臓		尿		糞	
	ppm	% TRR	ppm	% TRR	ppm	% TRR	ppm	% TRR	ppm	% TRR	ppm	% TRR	ppm	% TRR
抽出物														
ジノテフラン	0.018	40.1	0.018	41.3	0.002	20.0	0.017	12.1	0.035	12.7	2.346	49.4	0.377	12.4
抽出残渣														
合計														

TRR:総残留放射能

III. 結論

以上の結果からジノテフランのヤギにおける代謝経路は

代謝され、

と推定された。それらは更に
と考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(2) 標識ジノテフラン(MTI-446)を用いた産卵鶏の体内における代謝試験

試験機関: Ricerca, LLC (米国)

[GLP 対応]

報告書作成年: 2002 年

要約

I. 材料及び方法

A. 材料

1. 被験物質 : ジノテフラン

構造式;

ジノテフラン

ジノテフラン

性状 : 報告書未記入

ロット番号 :

CAS 番号 : 非標識体 16525-70-0

安定性 : 投与に用いたカプセル調製時に更に2個調製し、試験開始時と投与期間終了時に分析し濃度と安定性を確認した。

化学名 (IUPAC); (RS)-1-メチル-2-ニトロ-3-(テトラヒドロ-3-フリルメチル)グアニジン

(RS)-1-methyl-2-nitro-3-(tetrahydro-3-furylmethyl)guanidine

(CAS); N-メチル-N'-ニトロ-N''-[(テトラヒドロ-3-フランイル)メチル]グアニジン

N-methyl-N'-nitro-N''-[(tetrahydro-3-furanyl)methyl]guanidine

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

2. 実験動物 : レグホン産卵鶏 (*Gallus domesticus*)
- 投与時齢 : 報告書未記入
- 投与時体重 : 1259～1854 g
- 動物数 : 投与群 10 羽
- 馴化期間 : 7日間以上
- 飼料 : Purina Laboratory Cage Layer Diet (PMI Feeds, St. Louis, MO) を自由摂取
- 給水 : 水道水、自由摂取
- 飼育ケージ : 個別代謝ケージ
- 飼育法 : "Guide for the Care and Use of Laboratory Animals" (Institute of Laboratory Animal Resources, Commission on Life Sciences, National Research Council 1996年改訂) を参考に飼育
- 環境条件
- 温度 : 16～27 °C
- 湿度 : 相対湿度 30～70%
- 換気 : 10 回以上/時
- 照明 : 16 時間点灯/8 時間消灯

B. 試験設計及び試験方法

1. 投与方法

強制経口投与

- 用量 : 3.96 mg/kg 体重 (投与期間合計)
- 摂餌量 : 113.7 g/日 (平均)
(目標投与量: 1羽当たり 1 日飼料摂取量に対して 10 ppm)
- 媒体 : ゼラチンカプセル
- 投与時期 : 1 回/日
- 投与期間 : 5 日間

2. 試料採取

- 卵 : 2 回/日
- 尿及び糞 : 1 回/日
- 屠殺 : 最終投与後 4～5 時間
- 組織 : 肝臓(胆嚢を除く)、筋肉(大腿部、胸部)、脂肪(腹腔内、皮膚)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

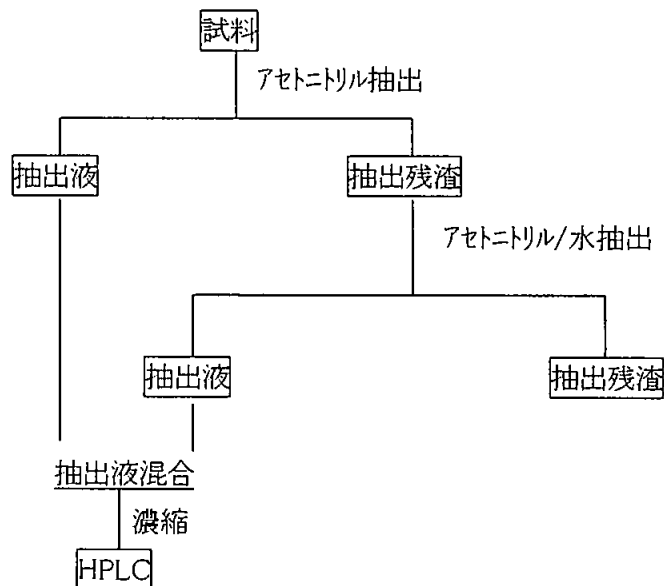
3. 試料の抽出、分析及び代謝物の特定方法:

抽出方法;

- 1) 肝臓、筋肉、卵白及び排泄物は秤量後、アセトニトリルを加えて混合、濾過して濾液の放射能を LSC で計測、固形物はアセトニトリル/水(80:20)で抽出し、各抽出液の放射能を LSC で計測した。抽出残渣は燃焼法で放射能を測定した。アセトニトリル及びアセトニトリル/水抽出液は混合、濃縮後 LSC で放射能を計測し、HPLC で分析した。

抽出操作を次図に示す。

肝臓、筋肉、卵白及び排泄物からの抽出方法



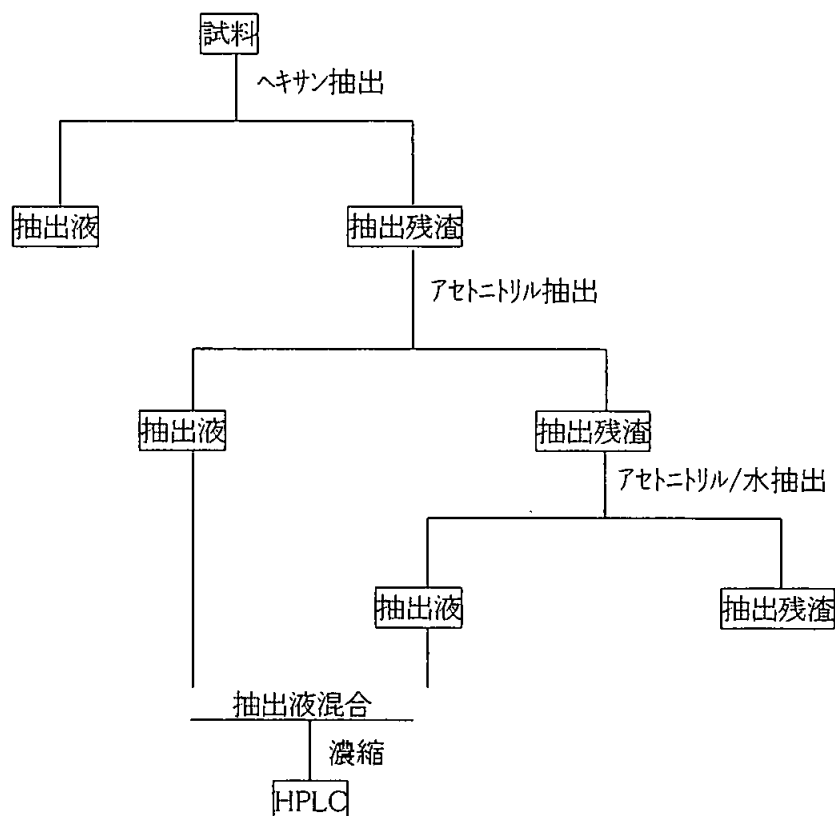
* 卵白からのアセトニトリル/水抽出液 2 回目は放射能が検出されなかったため廃棄した。

- 2) 脂肪及び卵黄は、先ずヘキサンで抽出後、アセトニトリル及びアセトニトリル/水(80:20)で抽出し、各抽出液を LSC で計測した。

抽出操作を次図に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

脂肪及び卵黄からの抽出方法



- 3) 肝臓の抽出残渣をアセトニトリル/1N HCl (80:20)で約1分間振盪してガラスフィルターで濾過、濾液の放射能をLSCで計測した。残ったペレットを前記同様にアセトニトリル/1N HCl (1:1)で抽出した。抽出液を混合、濃縮して、LSCで放射能を計測の後、同量のHPLC移動相と混合して抽出液中の組成の分析に用いた。
- 4) 上記抽出後の肝臓抽出残渣に1Nの塩酸を加えて100°Cで1夜混合し、酸加水分解を行い濾過した。濾液の放射能をLSCで計測し、HPLCで分析した。加水分解後の抽出残渣は燃焼法により放射能を測定した。
- 5) 対照群の鶏から採取した卵黄、筋肉、肝臓及び脂肪に ^{14}C ジノテフランを添加し、直ちに抽出して抽出効率を確認し、濃縮した抽出物をHPLCで分析した。

代謝物の分離、精製及び分析;

- 1) 親化合物のジノテフラン及び代謝物FNGは投与4日の排泄物からHPLCで分画し、単離物質をLC-MSで分析した。
- 2) 極性物質(HPLC保持時間3から8分)は肝臓抽出物からHPLCの1,2法を用いて分離し、更にHPLCで主要画分を集めて濃縮し、代謝物を精製してLC-MSで分析した。
- 3) 分子量216, 232及び234の代謝物は4日の排泄物からHPLCで分画、精製してLC-MSで分析した。
- 4) 酸加水分解による極性画分の分離は肝臓からアセトニトリル/水で抽出した極性画分に1NのHClを加えて、65°Cで1夜加熱したのちHPLCで分析した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

分析手順;

- 1) 液体試料(抽出液及びケージ洗浄液)は分析用カクテルと混合し、放射能を LSC で 2 分間以上計測して dpm で示した。実際にはバックグラウンドの 2 倍を検出限界とし、通常のバックグラウンドは 33 dpm、検出限界は 66 dpm であった。LSC の計測は多くの場合 0.002 ppm まで可能であった。
- 2) 肝臓、筋肉、脂肪、排泄物、卵白、卵黄、未成熟卵、血液、腸管及び抽出残渣について、先ず燃焼法で総残留放射能(TRR)を測定した。燃焼法の回収率は 95%以上であった。
- 3) 溶出液の分析には 3 系統の HPLC 条件を用い、放射能を分析した。通常は 5000 dpm 以上の分画用試料を注入したが、低放射能を含む試料の場合は 1 分間毎の画分を分取して LSC で計測した。親化合物ジノテフラン及び主な代謝分解物の分離には 2 種類の移動相を用いて HPLC を行った。ひとつは 4.5 mM NH₄OH/ノナフルオロ吉草酸(水(pH 3.5))及び 5 mM ノナフルオロ吉草酸(MeOH)のグラジエントを用い、他方は 0.5%ギ酸水溶液と 0.5%ギ酸メタノール溶液のグラジエントを用いて HPLC を行った。
- 4) 精製した代謝物の分析には LC/MS を用いた。

II. 試験結果及び考察

投与期間中の飼料摂取量に基づく投与量を以下に示す(目標投与量:1羽当たり 1 日飼料摂取量に対して 10 ppm)

投与日	飼料摂取量(g/hen)	投与量(mg/kg 飼料)
1 日目	111.4	10.2
2 日目	114.8	9.9
3 日目	108.8	10.5
4 日目	120.6	9.5
5 日目	NA*	NA*

* 5 日目は半日投与

産卵数; 7 日間の順化期間中及び投与期間中の産卵数は、対照群及び検体投与群ともに各鶏が毎日ほぼ 1 個産卵した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

放射能回収率；検体投与鶏の総投与量に対する放射能の回収率を次表に示す。

採取試料部位	ジノテフラン投与量:5.685 mg/5 日/羽	
	回収量 (μg)	総投与量に対する割合(%)
卵 白	27	0.05
卵 黄	12	0.02
筋肉(大腿部及び胸部)	68	0.12
脂肪(腹部及び皮膚)	4	0.01
肝 臓	50	0.09
血 液	8	0.01
未成熟卵	40	0.07
腸管及び内容物	745	1.31
排泄物	46491	81.78
ケージ洗浄液	4048	7.12
合 計	51493	90.58

本試験で投与鶏の卵、排泄物及び組織中に回収された放射能は総投与放射能の90.6%であった。

卵中の放射能；1日2回採取した卵中の総放射能を次表に示す。

卵	ジノテフラン投与量:5.685 mg/5 日/羽			
	卵 白		卵 黄	
採卵日	投与量に対する割合(%)	ppm	投与量に対する割合(%)	dpm/g
検体投与前日	検出限界以下	検出限界以下	検出限界以下	検出限界以下
検体投与1日	<0.01	0.007	検出限界以下	検出限界以下
検体投与2日	0.01	0.018	検出限界以下	検出限界以下
検体投与3日	0.01	0.020	0.01	0.015
検体投与4日	0.02	0.023	0.01	0.020
検体投与5日	0.01	0.020	0.01	0.024

投与3日目の卵白中における総残留放射能(TRR)は0.02 ppmに達し、投与5日の卵黄中放射能は0.024 ppmであった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

組織中の放射能；試験終了日に採取した組織中に検出された放射能を次表に示す。

組 織	ジノテフラン投与量:5.685 mg/5 日/羽		
	回収量 (ppm)	総投与量に対する割合(%)	dpm/g
筋肉(大腿部及び胸部)	0.049	0.12	3891
脂肪(腹部及び皮膚)	0.010	0.01	823
肝 臓	0.134	0.09	10685
血 液	0.084	0.01	6731
未成熟卵	0.046	0.07	3689
腸管及び内容物	0.515	1.31	41198
合 計		1.61	

検体投与 5 日間に組織中に残留した総放射能は極めて低く投与放射能の約 0.23%であった(未成熟卵及び腸管/内容物の放射能を加えて 1.61%)。

排出物中の放射能；投与放射能の大部分が排出物及びケージ洗浄液中に認められ、排出物中に投与放射能の 81.78 %、ケージ洗浄液中に 7.1 %が認められた。合計 88.90 %が検出された。

各投与 日の排泄物中に認められた放射能を次表に示す。

採 取 試 料		ジノテフラン投与量:5.685 mg/5 日/羽		
		回収量 (ppm)	総投与量に対する割合(%)	dpm/g
排 出 物	検体投与前日	検出限界以下	検出限界以下	検出限界以下
	検体投与 1 日	9.181	16.15	734458
	検体投与 2 日	10.623	20.22	849802
	検体投与 3 日	9.569	16.03	765518
	検体投与 4 日	8.160	13.70	652781
	検体投与 5 日	26.354	15.68	2108293
	合 計		81.78	
ケージ洗浄液		3.265	7.12	

投与 4 日時まで、排泄物中の放射能に大差はなく、投与 5 日に高値を示した。その理由として投与最終日は投与後 4～5 時間以内に排出物を採取したことによると考えられ、投与した放射能のほとんどが投与 4～5 時間以内に排泄されることを示唆している。

卵、組織及び排泄物中における代謝化合物の定性及び定量分析；卵白、卵黄、肝臓、脂肪、筋肉及び排泄物を抽出し、抽出物の放射能を HPLC で分析した。主な代謝物は標準化合物とのクロマトグラフィー及び MS スペクトラムを用いて確認した。

- (1) 検体投与 4 日の卵白をアセトニトリル及びアセトニトリル/水(80:20)で抽出した溶液の混合液に約 94.9%TRR が検出され、抽出残渣に 5.1%TRR が認められた。HPLC 分析の結果、卵白中の親化合物ジノテフランが 57.0%TRR(0.0130 ppm)で、
であった。
- (2) 検体投与 4 日の卵黄をヘキサンで抽出後アセトニトリル及びアセトニトリル/水(80:20)で抽出した。
ヘキサン抽出液の放射能は検出限界未満であったため破棄した。卵黄のアセトニトリル抽出液に約 82.4%TRR が検出され、抽出残渣には 17.6%TRR が検出された。
HPLC 分析の結果、ジノテフランが 44.2%TRR(0.0071 ppm)、
検出された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

- (3) 筋肉をアセトニトリル及びアセトニトリル/水(80:20)で抽出した抽出液の放射能は 80.6%TRR、抽出残渣には 19.4%TRR が検出された。

HPLC 分析の結果、ジノテフランが 9.1 %TRR (0.0049 ppm)、

- (4) 脂肪をヘキサンで抽出した後、アセトニトリル及びアセトニトリル/水(80:20)で抽出した。ヘキサン相の放射能は検出限界未満であった。アセトニトリル及びアセトニトリル/水による抽出液中に 93.7%TRR、抽出残渣には 6.3%TRR が検出された。

HPLC 分析の結果、ジノテフランが 10.8 %TRR(0.0012 ppm)、

- (5) 肝臓をアセトニトリル及びアセトニトリル/水(80:20)で抽出して混合した抽出液の放射能は 64.4%TRR、抽出残渣には 35.6%TRR が検出された。HPLC 分析の結果、肝臓の抽出液中には

ジノテフランは 9.3 %TRR(0.0113 ppm)、

- (6) 排泄物をアセトニトリル及びアセトニトリル/水(80:20)で抽出した抽出液の放射能は、ジノテフランは 24.2 %TRR (2.0869 ppm)、

確認された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

排泄物抽出液中の HPLC 分析結果を次表に示す。

化合物名 略 称	ジノテフラン投与量: 5.685 mg/5 日/ 羽	
	排泄物 (投与4日)	
	ppm	%TRR
抽出物		
ジノテフラン	2.0869	24.2
合 計		

各組織の抽出液中の HPLC 分析結果を次表に示す。

化合物名 略 称	ジノテフラン投与量: 5.685 mg/5 日/羽									
	卵白 (投与4日)		卵黄 (投与4日)		筋 肉		脂 肪		肝 臓	
	ppm	%TRR	ppm	%TRR	ppm	%TRR	ppm	%TRR	ppm	%TRR
抽出物										
ジノテフラン	0.0130	57.0	0.0071	44.2	0.0049	9.1	0.0012	10.8	0.0113	9.3
合 計										

TRR: 総残留放射能

1) 肝臓中に認められた複数の化合物

III. 結論

以上の結果から産卵鶏の組織中における主な抽出代謝化合物はジノテフランであった。代謝経路は

と推定された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

4.反芻動物及び家禽における残留試験

(1) ジノテフラン、その代謝物 の乳牛の組織及び牛乳中における残留試験

試験機関: Huntingdon Life Science Ltd.(英国)

[GLP 対応]

報告書作成年: 2003 年

I. 材料及び方法

A. 材料

1. 被験物質:

①ジノテフラン原体

性状: 白色粉末

ロット番号 :

純度:

CAS 番号 : 16525-70-0、報告書未記載

安定性 : 被験物質添加飼料を調製後 15 日まで 4°C で安定であった。

(混餌飼料は毎週調製)

化学名(IUPAC); (RS)-1-メチル-2-ニトロ-3-(テトラヒドロ-3-フリルメチル)グアニジン

(RS)-1-methyl-2-nitro-3-(tetrahydro-3-furylmethyl)guanidine

②

②

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

2. 実験動物 : 泌乳中の乳牛(*Bos taurus*)
- 投与時齢 : 4～9 年
- 投与時体重 : 552.0～684.5 kg
- 動物数 : 1 群 3 頭、
- 馴化期間 : 7 日間以上
- 飼料 : 最大 16kg 自由摂取 (干草)
搾乳中濃縮飼料 2 kg/頭 (HRC Dairy nuts; Special Diets Services, Witharn, Essex, England 製)
- 給水 : 自由摂取、水道水
- 飼育ケージ : 建屋内囲いの中での多頭飼育
- 飼育法 : 飼育指針については報告書未記載
- 環境条件
- 温度 : 18℃ (最高平均値) - 9℃ (最低平均値) (自然環境)
- 湿度 : 平均相対湿度 80% (自然環境)
- 換気 : 自然換気
- 照明 : 自然光 (必要に応じて蛍光灯で照明補正)

B. 試験設計及び試験方法

1. 投与計画

- 混餌投与 : 検体水溶液を配合飼料及びシュガービートパルプ(搾り粕)に混合して午前、午後の搾乳後の 2 回に分けて摂食させた。
- 用量 : 飼料原料あるいは飼料そのものに残留すると考えられる最大限の残留量を低用量に設定し、その 3 倍量及び 10 倍量を中用量及び高用量とした。即ち、ジノテフラン、代謝物を混合した検体の 25 mg/mL 水溶液を調製して、配合飼料及びシュガービートパルプに混入し、体重 550 kg 当たり 100、300 及び 1000 mg/日を 1 日 2 回に分けて、反復経口投与した。なお、対照群には溶媒である水を 1000mg/日投与群に相当する容量 40 mL/日を加えた飼料を給与した。
- 摂餌量 : 8.0～16.0 kg/日/群
- 媒体 : 飼料混餌
- 投与時期 : 29～30 日間

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

試験区分を次表に示す。

群	検 体	投与量	供 試 動物数(頭)
		飼料中濃度 (ppm)	
1	対 照 (水)	0	3
2	ジノテフラン+	5 (3)	3
3	ジノテフラン+	15 (9)	3
4	ジノテフラン+	50 (30)	3

投与量()内の数値は、飼料中ジノテフラン濃度を示す。

[申請者注]

飼料 kg あたりの混合検 体濃度は 5ppm、15 ppm、50 ppm に相当し、ジノテフラン濃度は 3 ppm、9 ppm、30 ppm に相当する。

実濃度は下表に示す。

	群 2			
	体重 (kg)	飼料中検体濃度 (ppm)	ジノテフラン濃度 (ppm)	濃度 (ppm)
1-14 日目	597.0 ¹⁾	5.43	3.26	
15-28 日目	589.7 ²⁾	5.36	3.22	
29-最終日	583.5 ³⁾	—	—	
平均	590.1	5.39	3.24	

	群 3			
	体重 (kg)	飼料中検体濃度 (ppm)	ジノテフラン濃度 (ppm)	濃度 (ppm)
1-14 日目	601.5 ¹⁾	16.40	9.84	
15-28 日目	604.3 ²⁾	16.48	9.89	
29-最終日	592.2 ³⁾	—	—	
平均	599.3	16.44	9.87	

	群 4			
	体重 (kg)	飼料中検体濃度 (ppm)	ジノテフラン濃度 (ppm)	濃度 (ppm)
1-14 日目	578.5 ¹⁾	52.59	31.55	
15-28 日目	571.0 ²⁾	51.91	31.15	
29-最終日	576.0 ³⁾	—	—	
平均	575.2	52.25	31.35	

- 1) 投与前日(Day -1)の対象群の体重平均値
- 2) 投与 14 日目(Day 14)の対象群の体重平均値
- 3) と殺前(Day 29/30/31)の対象群の体重平均値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

2. 試料採取

- 乳 : 2回/日
尿及び糞 : 1回/日
屠殺 : 最終投与後 24 時間以内
組織 : 皮下脂肪、骨格筋(胸部筋肉/大腿部内転筋)、腹腔内脂肪(腎周囲/大網)、肝臓及び腎臓

3. 試料保存

-20℃で試料を保存-安定性に関する記載は無し

4. 抽出及び特徴付け

乳汁及びクリーム抽出方法; 秤量した試料にアセトニトリル/水(80:20)を加え、振盪後、抽出液を遠心分離により採取した。同手法で 2 回抽出した。

組織の抽出方法; 秤取した試料にアセトニトリル/水(80:20)を加え、ホモジナイズして遠心沈澱して上清を採取した。本手順を繰り返して得られた上清を混合し、分析に供した。

抽出液を濃縮して C₁₈ カートリッジでクリーンアップした後、LC-MS/MS で定量した。

II. 試験結果及び考察

一般状態; 一般状態を毎日観察した。

2 頭(対照群 1 例、15ppm 投与群 1 例)に乳房炎が観察され、乳汁の凝固が観察されたため抗炎症剤及び抗生物質を乳房内注入により治療し、治癒した。その他に軟便等が観察されたが、通常みられる所見であり、検体投与による影響は認められなかった。

体重変化; 投与開始前日、投与 14 日及び試験終了時に体重を測定した。

平均体重を次表に示す。

群	検 体	供試動物数(頭)	体 重(kg)			体 重 変化(kg)
			前日	14 日	終了時	
1	対 照 (水)	3				
2	ジノテフラン+	3				
3	ジノテフラン+	3				
4	ジノテフラン+	3				

全群に軽度の体重減少が観察されたが、正常な変動範囲内であり、検体投与による影響はみられなかった。

摂餌量; 試験開始前 7 日から試験終了時まで摂餌量を個体別に測定した。

試験期間を通じて同様に保たれた。また、検体投与による影響はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

検体摂取量；平均検体摂取量を次表に示す。

群	検 体	投与量	供 試 動物数(頭)
		飼料中濃度 (ppm)	
1	対 照 (水)	0	3
2	ジノテフラン+	5 (3)	3
3	ジノテフラン+	15 (9)	3
4	ジノテフラン+	50 (30)	3

投与量()内の数値は、飼料中ジノテフラン濃度を示す。

泌乳量；試験開始14日前から29-31日後は毎日2回(朝、午後)搾乳器を用いて個体別に搾乳し、個々の乳汁の相互混入汚染を避けた。乳量には検体投与による影響は認められなかった。

分析用乳試料の採取方法；投与1、2日及び殺直前の乳汁は朝及び午後の搾乳特別に採取、保管した。その他の乳汁は朝搾乳した乳汁を+4℃に保存した後、午後搾乳の乳汁と合わせて保管した。分析用にはそれぞれの100 mL×2本を、分析時まで-20℃で保存した。また、乳脂肪測定用として個体別に100mL×2本を+4℃保存の状態で行き先へ送付した。

更に、投与14日及び28日の乳汁は個体別に5Lを採取し、常温で1夜放置した後、30～37℃に加温して市販のクリーム分離機でクリームと脱脂乳に分離し、分析用試料として-20℃で保管した。

乳脂肪計で測定した乳汁中の平均脂肪含量を次表に示す。

群	検 体	供 試 動物数(頭)	全乳中脂肪(%)		クリーム中脂肪(%)	
			14日	28日	14日	28日
1	対 照 (水)	3	3.4	3.2	47	41
2	ジノテフラン+	3	2.6	2.8	42	39
3	ジノテフラン+	3	2.7	1.7	48	42
4	ジノテフラン+	3	3.1	1.9	47	47

検体投与による影響は認められなかった。

試験終了時における肉眼的病理所見及び分析用試料採取方法；試験終了時にキシラジンの筋肉内注射及びペントバルビタールナトリウムの静脈内投与による麻酔下で放血、屠殺し、臓器の肉眼的病理検査の後、残留分析のために以下の組織を採取した。

皮下脂肪、骨格筋(胸部筋肉/大腿部内転筋)、腹腔内脂肪(腎周囲/大網)、肝臓及び腎臓を水洗後、重量測定を行い一部を細切して分析時まで-20℃で保管した。

肉眼的病理所見として、妊娠による胎児の存在、腸管、胃及び肝臓の癒着、腎臓の褪色等が見られたが、これらの所見は検体投与による影響ではないと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

残留分析結果;

(1) 全乳中における親化合物ジノテフランの残留値を下表に示す。

群	検体	投与量(ppm)	投与期間(日)における乳汁中ジノテフランの残留値(ppm)														
			1(日)		2		4	7	10	12	14	18	21	23	25	28	29-31
			朝	午後	前	午後											
1	対照	0	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	-	ND	ND	ND	-	ND	ND	ND
2	M/	5(3)	ND	<LQ	ND	ND	ND	ND	ND	-	ND	ND	ND	-	ND	ND	ND
3	M/	15(9)	<LQ	<LQ	ND	0.010	<LQ	<LQ	<LQ	-	0.011	<LQ	<LQ	-	<LQ	ND	ND
4	M/	50(30)	ND	0.002	<LQ	0.022	<LQ	<LQ	<LQ	0.014	0.014	0.015	0.014	<LQ	<LQ	<LQ	<LQ

M:ジノテフラン

ND:検出限界未満(<0.002ppm)、<LQ:定量限界未満(<0.01ppm)、-:測定なし

投与量()内の数値は、飼料中ジノテフラン濃度を示す。

50ppm及び15ppm投与群の乳汁中にジノテフランは僅かに検出され、15ppm投与群では定量限界以下であった。5ppm投与群では検出されなかった。

[申請者注]

50ppm投与群は、18日目に最大残留濃度0.015ppmが検出され、12-21日までの残留濃度が0.014-0.015ppmであり、このあたりの濃度で定常値に達しているものと考えられる。

(2) 全乳中における代謝物 残留値を下表に示す。

群	検体	投与量(ppm)	投与期間(日)における乳汁中 残留値(ppm)														
			1(日)		2		4	7	10	12	14	18	21	23	25	28	29-31
			朝	午後	前	午後											
1	対照	0															
2	M/	5(3)															
3	M/	15(9)															
4	M/	50(30)															

M:ジノテフラン

投与量()内の数値は、飼料中ジノテフラン濃度を示す。

(3) 全乳中における代謝物 残留値を下表に示す。

群	検体	投与量(ppm)	投与期間(日)における乳汁中 残留値(ppm)														
			1(日)		2		4	7	10	12	14	18	21	23	25	28	29-31
			朝	午後	前	午後											
1	対照	0															
2	M/	5(3)															
3	M/	15(9)															
4	M/	50(30)															

M:ジノテフラン

投与量()内の数値は、飼料中ジノテフラン濃度を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(4) 全乳中におけるジノテフラン+

残留合計値を下表に示す。

群	検体	投与量 (ppm)	投与期間(日)における乳汁中ジノテフラン+ 残留値(ppm)														
			1(日)		2		4	7	10	12	14	18	21	23	25	28	29-31
			朝	午後	前	午後											
1	対照	0	ND	<LQ	<LQ	<LQ	ND	ND	ND	-	ND	ND	<LQ	-	ND	ND	ND
2	M/	5(3)	0.015	0.016	0.021	0.022	0.027	0.022	0.025	-	0.021	0.027	0.029	-	0.022	0.023	0.030
3	M/	15(9)	<LQ	0.038	0.045	0.035	0.052	0.030	0.035	-	0.071	0.039	0.076	-	0.076	0.071	0.039
4	M/	50(30)	ND	0.121	0.160	0.144	0.211	0.185	0.264	0.227	0.184	0.193	0.211	0.184	0.253	0.200	0.175

M:ジノテフラン

ND: 検出限界未満(<0.002ppm)、<LQ: 定量限界未満(<0.01ppm)、-: 測定なし

投与量()内の数値は、飼料中ジノテフラン濃度を示す。

乳汁中におけるジノテフラン+

残留合計値は投与量に関連した値を示した。

(5) 脱脂乳中におけるジノテフラン+

残留値を下表に示す。

群	検体	投与量 (ppm)	投与 14 日				投与 28 日			
			M			合計	M			合計
1	対照	0	ND			<LQ	ND			ND
2	M/	5(3)	ND				ND			
3	M/	15(9)	0.012				ND			
4	M/	50(30)	0.023				0.011			

M:ジノテフラン

ND: 検出限界未満(<0.002ppm)

投与量()内の数値は、飼料中ジノテフラン濃度を示す。

ジノテフランは 15ppm 及

び 50ppm 投与群で認められた。

(6) クリーム中におけるジノテフラン+

残留値を下表に示す。

群	検体	投与量 (ppm)	投与 14 日				投与 28 日			
			M			合計	M			合計
1	対照	0	ND			ND	ND			ND
2	M/	5(3)	ND				<LQ			
3	M/	15(9)	ND				<LQ			
4	M/	50(30)	<LQ				<LQ			

M:ジノテフラン

ND: 検出限界未満(<0.002ppm)、<LQ: 定量限界未満(<0.01ppm)

投与量()内の数値は、飼料中ジノテフラン濃度を示す。

ジノテフラン

はいずれ

の投与群でも定量限界未満だった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(7) 肝臓、腎臓及び筋肉中におけるジノテフラン+ の残留値を下表に示す。

群	検体	投与量(ppm)	肝臓				腎臓				筋肉			
			M			合計	M			合計	M			合計
1	対照	0	ND			ND			ND	ND			ND	
2	M/	5(3)	ND			ND				ND				
3	M/	15(9)	ND			ND				ND				
4	M/	50(30)	ND			ND				ND				

M:ジノテフラン

ND: 検出限界未満(<0.002ppm)

投与量()内の数値は、飼料中ジノテフラン濃度を示す。

全投与群の肝臓、腎臓及び筋肉内には ジノテフランは検出されなかった。

(8) 体脂肪中におけるジノテフラン+ の残留値を下表に示す。

群	検体	投与量(ppm)	皮下脂肪				腹腔内脂肪			
			M			合計	M			合計
1	対照	0	ND			ND	ND			ND
2	M/	5(3)	ND				ND			
3	M/	15(9)	ND				ND			
4	M/	50(30)	ND				ND			

M:ジノテフラン

ND: 検出限界未満(<0.002ppm)

投与量()内の数値は、飼料中ジノテフラン濃度を示す。

ジノテフランはいずれの投与群の脂肪にも残留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三井化学アグロ株式会社にある。

(2) ジノテフランを含む飼料を摂取した産卵鶏における畜産物への移行試験

試験機関：社団法人日本科学飼料協会
科学飼料研究センター

[GLP 非対応]

報告書作成年：2010年

I. 材料及び方法

A. 材料

1. 被験物質 : ジノテフラン原体

性状 : 白色粉末、報告書未記載

ロット番号 :

純度 : 98.90%

CAS 番号 : 16525-70-0、報告書未記載

安定性 : ジノテフラン添加飼料を調製時及び投与終了時の被験物質含有量を分析した。
試験期間を通じて安定であった。

2. 実験動物 : 産卵鶏(ジュリア)

投与时齢 : 日齢 303 日

投与时体重 : 1527~1747 g (各投与群平均値)

動物数 : 投与群 12 羽

馴化期間 : 14 日間

飼料 : 自由摂取 (日本飼養標準による養分要求量を充足するように調製)

給水 : 自由摂取 (清涼飲料水の製造基準(昭和 34 年厚生告示第 370 号)適合の井水)

飼育ケージ : 個別ケージ

飼育法 : 飼育指針については報告書未記載

環境条件

温度 : 16~35℃

湿度 : 45~99%

換気 : 外気解放式

照明 : 明期 14 時間/暗期 10 時間

B. 試験設計及び試験方法

1. 投与計画

混餌投与 : 日本飼養標準による養分要求量を充足するよう配合した基礎飼料に、小麦粉を用いて調製した所定量の希釈製剤を添加した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

用量 : 玄米残留試験の結果の最大値より 1 ppm を低用量に設定し、その 3 倍量(3 ppm) および 20 倍量(20 ppm)を中用量および高用量とした。【申請者注】

摂餌量 : 101.4～107.7g/日/羽

媒体 : 飼料混餌

投与時期 : 28 日間

試験区分を下表に示す。

検 体	投与量 (飼料中濃度 ppm)	供 試 動物数(羽)
対 照 (無投与)	0	4
ジノテフラン	1	12
ジノテフラン	3	12
ジノテフラン	20	12

2. 試料採取

卵 : 1 回/日 (投与開始前日、投与開始後 1、3、5、7、14、21 及び 28 日)

屠殺 : 最終投与後 1 時間以内

組織 : 肝臓、腎臓、筋肉(胸部、大腿部)、脂肪(腹腔)

3. 試料保存

-25℃で最長 156 日間

各臓器・組織及び鶏卵にジノテフランを添加し冷凍保存での安定性データからジノテフランは -25℃で最長 156 日間安定である。

4. 抽出及び特徴付け

飼料の抽出方法; 秤量した試料にアセトニトリルを加え、ホモジナイズして抽出濾過後、C₁₈ カートリッジでクリーンアップし、LC-MS/MS で定量した。

臓器・組織の抽出方法; 破碎し秤量した試料にアセトン/n-ヘキサン(1:2)を加え、ホモジナイズして遠心分離後上清を採取した。さらに残留物を n-ヘキサンでホモジナイズして遠心分離後上清を合わせた。ゲル浸透クロマトグラフィー用カラムでクリーンアップし、LC-MS/MS で定量した。

鶏卵の抽出方法; 破碎し秤量した試料にアセトニトリルを加え、ホモジナイズして遠心分離後上清を採取した。ゲル浸透クロマトグラフィー用カラムでクリーンアップし、LC-MS/MS で定量した。

分析バリデーションの結果、定量限界は 0.005 ppm とした。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

II. 試験結果及び考察

一般状態;

健康状態、産卵状況、産卵重と日産量、飼料摂取量を毎日観察した。投与開始前後の体重を個別に測定しその間の変動を算出した。結果を表 1 に示す。いずれの項目においてもジノテフラン投与量との間に用量依存的な傾向は認められなかった。

1)厚生労働省(2005):平成 15 年 1 月 24 日付け、厚生労働省医薬食品局食品安全部長通知、食安発第 0124001 号

表1 一般状態観察結果

項目	対照区	1ppm 投与区	3ppm 投与区	20ppm 投与区
平均体重(g/羽)				
開始時	1794±136	1660±125	1527±175	1747±175
終了時	1783±221	1631±126	1464±196	1614±249
変動	-12±108	-30±49	-67±163	-133±127
産卵率(%)	96.4	96.4	89.9	88.6
卵重(g/個)	66.2	63.0	64.3	67.7
日産卵量(g/日/羽)	63.8	60.7	57.8	60.0
飼料摂取量(g/日/羽)	106.2	107.7	106.4	101.4
飼料要求率	1.66	1.77	1.84	1.69
ジノテフラン投与量 (mg/日/羽)	0	0.10	0.23	1.98

臓器・組織の分析結果;

ジノテフラン各投与各区における筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓のジノテフラン含有量測定結果を表 2 に示す。いずれの部位においてもジノテフランは検出されなかった。

表 2 ジノテフラン投与各区における畜産物のジノテフラン含有率(ppm)

検体	1ppm 投与区			3ppm 投与区			20ppm 投与区		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
筋肉	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
脂肪	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
肝臓	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
腎臓	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005

定量限界:0.005ppm

ジノテフラン投与各区における鶏卵のジノテフラン含有量を表 3 に示す。1 ppm 及び 3 ppm 投与区ではいずれの時点においてもジノテフランは検出されなかった。20 ppm 投与区では投与前日を除く全てのサンプルでジノテフランが検出された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表3 ジノテフラン投与各区における鶏卵中のジノテフラン含有率(ppm)

検体	1ppm 投与区			3ppm 投与区			20ppm 投与区		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
投与前日	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
投与後1日目	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.014	0.021	0.012
3日目	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.021	0.016	0.013
5日目	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.017	0.009	0.015
7日目	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.010	0.006	0.013
14日目	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.017	0.025	0.017
21日目	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.015	0.018	0.019
28日目	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.019	0.018	0.013

定量限界:0.005ppm

ジノテフランは米(玄米)において2ppm、牛、豚、羊、馬及び山羊の畜産物では0.05 ppmの残留基準値が設定されている。鶏の臓器・組織及び卵については一律残留基準の0.01 ppmが適用されている。本試験において産卵鶏に対して、給与飼料中に1~20 ppm添加したジノテフランを28日間連続投与し投与期間中の鶏卵を経時的に採材すると共に、投与終了後に筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓を採材して定量限界0.005 ppmのLC/MS/MS法でジノテフランの移行量を調査した。臓器・組織からはジノテフランは検出されなかったことから、産卵鶏がジノテフランを20 ppm程度含む飼料を比較的長期間摂取してもこれらの部位に一律基準(0.01 ppm)を超える量が移行することはないと考えられた。一方、鶏卵については1 ppm及び3 ppm投与区ではいずれの採材時点においてもジノテフランは検出されなかったが、20 ppm投与区に於いては投与後1日目より0.01ppmを超える移行が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

3. 土壌残留

1) 分析法の原理と操作概要

ジノテフラン

試料を塩酸酸性下でアセトニトリル抽出後、ヘキサンで分配洗浄、多孔質けい藻土カラムを用いてジクロロメタン転溶を行い、グラファイトカーボン固相抽出カラムを用いて精製する。再び、多孔質けい藻土カラムを用いてジクロロメタンに転溶し、高速液体クロマトグラフィーにより定量する。

2) 残留試験結果

以降の表に示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(1) 水田状態圃場試験

①ジノテフラン

推定半減期：火山灰土 2日

沖積土 8日

分析機関：財団法人化学物質評価研究機構

試料調製及び 採取場所	供試薬剤の 濃度・量・回数	使用 回数	経過 日数	分析値 (ppm)		
				最高値	回数	平均値
(社)日本植物防疫協会 研究所 (火山灰土) 壤土	粒剤	0	-	<0.005	2	<0.005
	(2%)	3	0	0.318	2	0.310
	50g/箱	3	3	0.070	2	0.068
	1回施用	3	7	0.060	2	0.054
		3	14	0.040	2	0.038
	粒剤	3	30	0.060	2	0.057
	(1%)	3	60	0.010	2	0.008
	4kg/10a	3	90	0.035	2	0.034
2回施用	3	120	0.017	2	0.016	
(社)日本植物防疫協会 高知試験場 (沖積土) 砂質埴土	粒剤	0	-	<0.005	2	<0.005
	(2%)	3	0	0.264	2	0.248
	50g/箱	3	3	0.165	2	0.155
	1回施用	3	7	0.144	2	0.138
		3	14	0.046	2	0.045
	粒剤	3	30	0.044	2	0.042
	(1%)	3	60	0.010	2	0.010
	4kg/10a	3	90	0.008	2	0.008
2回施用	3	120	<0.005	2	<0.005	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

②代謝物

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

③代謝物合計ジノテフラン

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(2) 畑状態圃場試験

①ジノテフラン

推定半減期：火山灰土 24日
 沖積土 14日

分析機関：財団法人化学物質評価研究機構

試料調製及び 採取場所	供試薬剤の 濃度・量・回数	使用 回数	経過 日数	分析値 (ppm)		
				最高値	回数	平均値
(社)日本植物防疫協会 研究所 (火山灰土) 軽塩土	粒剤	0	-	<0.005	2	<0.005
	(1%)	3	0	2.38	2	2.18
	10kg/10a	3	3	2.33	2	2.20
	1回施用	3	7	1.09	2	1.08
	水溶剤	3	14	1.61	2	1.58
	(20%)	3	30	1.05	2	0.990
	1000倍希釈	3	60	0.308	2	0.300
	300L/10a 2回施用	3	90	0.243	2	0.232
		3	120	0.072	2	0.068
(社)日本植物防疫協会 高知試験場 (沖積土) 植壤土	粒剤	0	-	<0.005	2	<0.005
	(1%)	3	0	0.494	2	0.470
	10kg/10a	3	3	0.493	2	0.459
	1回施用	3	7	0.315	2	0.300
	水溶剤	3	14	0.255	2	0.244
	(20%)	3	30	0.071	2	0.066
	1000倍希釈	3	64	0.028	2	0.026
	300L/10a 2回施用	3	90	0.030	2	0.026
		3	120	0.012	2	0.012

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

②代謝物

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

③代謝物合計ジノテフラン

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(3) 水田状態容器内試験

①ジノテフラン

推定半減期：火山灰土 6日
 沖積土 5日

分析機関：財団法人化学物質評価研究機構

試料調製及び 採取場所	供試薬剤の 濃度・量・回数	使用 回数	経過 日数	分析値 (ppm)		
				最高値	回数	平均値
(社)日本植物防疫協会 研究所 (火山灰土) 壤土	純品 0.4ppm (20 μg/50g)	0	-	<0.005	2	<0.005
		1	0	0.338	2	0.333
		1	7	0.136	2	0.135
		1	14	0.107	2	0.104
		1	30	0.081	2	0.076
		1	59	0.043	2	0.040
		1	120	0.013	2	0.013
(社)日本植物防疫協会 高知試験場 (沖積土) 砂質埴土	純品 0.4ppm (20 μg/50g)	0	-	<0.005	2	<0.005
		1	0	0.358	2	0.354
		1	7	0.125	2	0.123
		1	14	0.073	2	0.072
		1	30	0.041	2	0.041
		1	59	0.013	2	0.012
		1	120	<0.005	2	<0.005

②代謝物

				分析値 (ppm)						
				最高値	回数	平均値	最高値	回数	平均値	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

③代謝物合計ジノテフラン

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(4) 畑状態容器内試験

①ジノテフラン

推定半減期 : 火山灰土 7日
 沖積土 7日

分析機関 ; 財団法人化学物質評価研究機構

試料調製及び 採取場所	供試薬剤の 濃度・量・回数	使用 回数	経過 日数	分析値 (ppm)		
				最高値	回数	平均値
(社)日本植物防疫協会 研究所 (火山灰土) 軽埴土	純品 0.6ppm (30 μg/50g)	0	-	<0.005	2	<0.005
		1	0	0.501	2	0.496
		1	7	0.260	2	0.258
		1	14	0.167	2	0.167
		1	30	0.118	2	0.114
		1	59	0.055	2	0.053
		1	120	0.025	2	0.023
(社)日本植物防疫協会 高知試験場 (沖積土) 埴壤土	純品 0.6ppm (30 μg/50g)	0	-	<0.005	2	<0.005
		1	0	0.498	2	0.462
		1	7	0.217	2	0.216
		1	14	0.160	2	0.154
		1	30	0.109	2	0.108
		1	59	0.086	2	0.081
		1	120	0.039	2	0.038

②代謝物

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

③代謝物合計ジノテフラン

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

4. 水中残留

1) 分析法の原理と操作概要

ジノテフラン

試料を多孔質けい藻土カラムを用いてジクロロメタンに転溶後、固相抽出カラムを用いて精製し、高速液体クロマトグラフィーにより定量する。

2) 残留試験結果

分析機関 ; 財団法人化学物質評価研究機構

試料調製 及び 採取場所	供試薬剤の 濃度・ 量・回数	使用 回数	経過 日数	分析値 (mg/l)*1							
				ジノテフラン							
				最高値	平均値						
(財) 化学物質 評価研究 機構 試験区 1 (灰色低地土) 砂壌土 平成 12 年	粒剤(1%) 3.7kg/10a 1 回施用	0	-	<0.001	<0.001						
		1	3H	0.580	0.571						
		1	6H	0.390	0.360						
		1	12H	0.279	0.273						
		1	1	0.300	0.296						
		1	3	0.117	0.114						
		1	7	0.019	0.018						
		1	14	0.001	0.001						
1	30	<0.001	<0.001								
(財) 化学物質 評価研究 機構 試験区 2 (多湿黒ボク土) 壤土 平成 12 年	粒剤(1%) 3.7kg/10a 1 回施用	0	-	<0.001	<0.001						
		1	3H	0.447	0.436						
		1	6H	0.469	0.457						
		1	12H	0.356	0.348						
		1	1	0.212	0.203						
		1	3	0.068	0.064						
		1	7	0.007	0.006						
		1	14	0.001	0.001						
1	30	<0.001	<0.001								

*1 実測値を示す

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

分析機関 ; 財団法人残留農薬研究所

試料調製及び 採取場所	供試薬剤の 濃度・量・回数	使用 回数	経過 日数	分析値 (mg/l)	
				ジノテフラン	
				最高値	平均値
(財) 残留農薬研究所 試験区 1 (灰色低地土) 軽殖土 平成 16 年	粒剤(1%) 12kg/10a 1 回施用	0	-	<0.001	<0.001
		1	3H	2.10	2.10
		1	1	1.50	1.50
		1	3	0.423	0.420
		1	7	0.067	0.066
1	14	0.002	0.002		
(財) 残留農薬研究所 試験区 2 (多湿黒ボク土) 殖壤土 平成 16 年	粒剤(1%) 12kg/10a 1 回施用	0	-	<0.001	<0.001
		1	3H	2.17	2.14
		1	1	1.19	1.18
		1	3	0.344	0.342
		1	7	0.069	0.068
1	14	0.009	0.009		

分析機関 ; 財団法人化学物質評価研究機構

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

VI. 有用動植物等に及ぼす影響

1. 水産動植物に対する急性毒性

No.	試験の種類 ・被検物質	供試生物	1群 当りの 供試数	試験 方法	試験 水温 (°C)	LC ₅₀ 又は EC ₅₀ 値[ppm]				試験機関 (報告年)
						24h	48h	72h	96h	
1 GLP	魚類急性毒性試験 原体	コイ	20	止水式	22-23	>100	>100	>100	>100	RCC (2000年)
2 GLP	魚類急性毒性試験 原体	ブルーギル	20	止水式	23	>100	>100	>100	>100	RCC (2000年)
3 GLP	魚類急性毒性試験 原体	ニジマス	20	止水式	12-13	>100	>100	>100	>100	RCC (2000年)
22 GLP	ミジンコ類 急性遊泳阻害試験 原体	オオミジンコ	20	止水式	20-21	>1000	>1000	-	-	RCC (2000年)
67 GLP	藻類生長阻害試験 原体	緑藻	初期 濃度	振とう 培養法	22-23	EbC ₅₀ (0h-72h) >100 ErC ₅₀ (0h-72h) >100 最大無影響濃度 (0h-72h) 100				RCC (2000年)
11	魚類急性毒性試験 粒剤(2%)	コイ	10	止水式	25±1	>5000	>5000	>5000	>5000	三井化学 (1999年)
12	魚類急性毒性試験 粒剤(2%)	ニジマス	10	止水式	15±1	>5000	>5000	>5000	>5000	三井化学 (1999年)
24	ミジンコ類 急性遊泳阻害試験 粒剤(2%)	オオミジンコ	50	止水式	25±1	>50000	-	-	-	三井化学 (1999年)
		ミジンコ	50	止水式	25±1	>50000	-	-	-	三井化学 (1999年)
		タマミジンコ	50	止水式	25±1	>50000	-	-	-	三井化学 (1999年)
68	藻類生長阻害試験 粒剤(2%)	緑藻	初期 濃度	振とう 培養法	23	EbC ₅₀ (0h-72h) >2000 最大無影響濃度 (0h-72h) 2000				三井化学 (2000年)
13	魚類急性毒性試験 粒剤(1%)	コイ	10	止水式	25±1	>5000	>5000	>5000	>5000	三井化学 (1999年)
14	魚類急性毒性試験 粒剤(1%)	ニジマス	10	止水式	15±1	>5000	>5000	>5000	>5000	三井化学 (1999年)
25	ミジンコ類 急性遊泳阻害試験 粒剤(1%)	オオミジンコ	50	止水式	25±1	>50000	-	-	-	三井化学 (1999年)
		ミジンコ	50	止水式	25±1	>50000	-	-	-	三井化学 (1999年)
		タマミジンコ	50	止水式	25±1	>50000	-	-	-	三井化学 (1999年)
69	藻類生長阻害試験 粒剤(1%)	緑藻	初期 濃度	振とう 培養法	23	EbC ₅₀ (0h-72h) >1000 最大無影響濃度 (0h-72h) 1000				三井化学 (2000年)

緑藻: *Pseudokirchneriella Subcapitata* (旧名: *Selenastrum capricornutum*)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

No.	試験の種類 ・被検物質	供試生物	1群 当りの 供試数	試験 方法	試験 水温 (°C)	LC ₅₀ 又はEC ₅₀ 値[ppm] (()内は有効成分換算値)				試験機関 (報告年)
						24h	48h	72h	96h	
15	魚類急性毒性試験 粉剤(0.5%)	コイ	10	止水式	25±1	>5000	>5000	>5000	>5000	三井化学 (1999年)
16	魚類急性毒性試験 粉剤(0.5%)	ニジマス	10	止水式	15±1	>5000	>5000	>5000	>5000	三井化学 (1999年)
26	ミジンコ類 急性遊泳阻害試験 粉剤(0.5%)	オオミジンコ	50	止水式	25±1	>50000	-	-	-	三井化学 (1999年)
		ミジンコ	50	止水式	25±1	>50000	-	-	-	三井化学 (1999年)
		タマミジンコ	50	止水式	25±1	≒50000	-	-	-	三井化学 (1999年)
70	藻類生長阻害試験 粉剤(0.5%)	緑藻	初期 濃度	振とう 培養法	23	EbC ₅₀ (0h-72h) >1000 最大無影響濃度 (0h-72h) 1000				三井化学 (2000年)
17	魚類急性毒性試験 水溶剤(20%)	コイ	10	止水式	25±1	252	220	192	192	三井化学 (1999年)
18	魚類急性毒性試験 水溶剤(20%)	ニジマス	10	止水式	15±1	148	120	116	115	三井化学 (1999年)
27	ミジンコ類 急性遊泳阻害試験 水溶剤(20%)	オオミジンコ	50	止水式	25±1	2000	-	-	-	三井化学 (1999年)
		ミジンコ	50	止水式	25±1	1750	-	-	-	三井化学 (1999年)
		タマミジンコ	50	止水式	25±1	465	-	-	-	三井化学 (1999年)
71	藻類生長阻害試験 水溶剤(20%)	緑藻	初期 濃度	振とう 培養法	23	EbC ₅₀ (0h-72h) 45.0 最大無影響濃度 (0h-72h) 3.9				三井化学 (2000年)
72	魚類急性毒性試験 GLP 液剤(10%)	コイ	10	半止水 式	23±1	>1000	>1000	>1000	>1000	化評研 (2003年)
73 GLP	ミジンコ類 急性遊泳阻害試験 液剤(10%)	オオミジンコ	20	止水式	20±1	>1500	1230	-	-	化評研 (2003年)
74 GLP	藻類生長阻害試験 液剤(10%)	緑藻	初期 濃度	振とう 培養法	23±2	EbC ₅₀ (0h-72h) 103 最大無影響濃度 (0h-72h) 17.5				化評研 (2003年)
75 GLP	魚類急性毒性試験 液剤(3%)	コイ	10	半止水 式	23±1	>1000	>1000	>1000	>1000	化評研 (2002年)
76 GLP	ミジンコ類 急性遊泳阻害試験 液剤(3%)	オオミジンコ	20	止水式	20±1	>1000	>1000	-	-	化評研 (2002年)
77 GLP	藻類生長阻害試験 液剤(3%)	緑藻	初期 濃度	振とう 培養法	23±2	EbC ₅₀ (0h-72h) >1500 最大無影響濃度 (0h-72h) 5.86				化評研 (2003年)
78 GLP	魚類急性毒性試験 水溶剤(50%)	コイ	10	半止水 式	23±1	>1000	>1000	>1000	>1000	化評研 (2005年)
79 GLP	ミジンコ類 急性遊泳阻害試験 水溶剤(50%)	オオミジンコ	20	止水式	20±1	704	160	-	-	化評研 (2004年)
80 GLP	藻類生長阻害試験 水溶剤(50%)	緑藻	初期 濃度	振とう 培養法	23±2	EbC ₅₀ (0h-72h) 10.5 最大無影響濃度 (0h-72h) 1.95				化評研 (2005年)

緑藻: *Pseudokirchneriella Subcapitata* (旧名; *Selenastrum capricornutum*)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

No.	試験の種類 ・被検物質	供試生物	1群 当りの 供試数	試験 方法	試験 水温 (°C)	LC ₅₀ 又はEC ₅₀ 値[ppm] (0内は有効成分換算値)				試験機関 (報告年)
						24h	48h	72h	96h	
GLP	魚類急性毒性試験 ジノテフラン剤(12%)	コイ	10	半止水 式	21.7- 22.0	>1000	>1000	不明	980	クレハ分析 (2008年)
GLP	ミジンコ類 急性遊泳阻害試験 ジノテフラン剤(12%)	オオミジンコ	20	止水式	20.0- 20.8	>1000	>1000	-	-	クレハ分析 (2008年)
GLP	藻類生長阻害試験 ジノテフラン剤(12%)	緑藻	初期 濃度	振とう 培養法	22.8- 23.4	EbC ₅₀ (0h-72h) 300 最大無影響濃度 (0h-72h) 46				クレハ分析 (2008年)
GLP	魚類急性毒性試験 ジノテフラン水和剤(40%)	コイ	10	止水式	22.5- 22.8	>1000	>1000	>1000	>1000	安評センター (2007年)
GLP	ミジンコ類 急性遊泳阻害試験 ジノテフラン水和剤(40%)	オオミジンコ	20	止水式	16.9- 25.1	912	590	-	-	安評センター (2007年)
GLP	藻類生長阻害試験 ジノテフラン水和剤(40%)	緑藻	初期 濃度	振とう 培養法	23.0- 23.5	ErC ₅₀ (0h-72h) >1000 EbC ₅₀ (0h-72h) 249 最大無影響濃度 (0h-72h) 63				安評センター (2007年)
81 GLP	魚類急性毒性試験 ジノテフラン粒剤(12%)	コイ	10	止水式	21.8- 22.5	>1000	>1000	>1000	>1000	バイオクス テック (2011年)
82 GLP	ミジンコ類 急性遊泳阻害試験 ジノテフラン粒剤(12%)	オオミジンコ	20	止水式	20.1- 20.4	>1000	>1000	-	-	バイオクス テック (2011年)
83 GLP	藻類生長阻害試験 ジノテフラン粒剤(12%)	緑藻	初期 濃度	振とう 培養法	23.3- 23.5	ErC ₅₀ (0h-72h) >1000 最大無影響濃度 (0h-72h) 1000				バイオクス テック (2011年)
II- 9-1 GLP	魚類急性毒性試験 混合粒剤(5%)	コイ	10	半止水 式	23±1	287	287	273	273	化評研 (2005年)
II- 9-2 GLP	ミジンコ類 急性遊泳阻害試験 混合粒剤(5%)	オオミジンコ	20	止水式	20±1	472	330	-	-	化評研 (2005年)
II- 9-3 GLP	藻類生長阻害試験 混合粒剤(5%)	緑藻	初期 濃度	振とう 培養法	23±2	EbC ₅₀ (0h-72h) 19.6 最大無影響濃度 (0h-72h) <0.781				化評研 (2005年)

緑藻: *Pseudokirchneriella Subcapitata* (旧名; *Selenastrum capricornutum*)

(参考・原体)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(1) 原体

1) 魚類急性毒性試験

ジノテフラン原体のコイを用いた急性毒性試験

(資料 1)

試験機関: RCC

[GLP 対応]

報告書作成年: 2000 年

被験物質: ジノテフラン原体

供試生物: コイ(*Cyprinus carpio*)、一群各 20 匹、全長: 5.2 ± 0.24 cm、体重: 2.2 ± 0.28 g

方法: 7日間順化したコイの一群 20 匹を、一定の温度に調整された 75L の試験水を入れたガラス製水槽内にて、止水条件にて 96 時間暴露した。その際、試験水 1L 当たりの魚体重量は 0.8g 未満であった。

試験液は、被験物質を完全に溶解させた高濃度試験原液を適量に定量することによって調製した。

試験水温: 22~23°C

結果:

試験濃度 ¹⁾ (mg/L)	設定濃度	0、100
	実測濃度 (平均)	0、99.1
LC ₅₀ (mg/L) ²⁾ [95%信頼限界]	24h	>100[算定不可]
	48h	>100[算定不可]
	72h	>100[算定不可]
	96h	>100[算定不可]
NOEC(mg/L) ²⁾		100

1) 設定濃度は、純度補正せずに示した。

2) 各値は設定濃度に基づく。

対照区及び 100mg/L 試験区において、96 時間の試験期間中、死亡例および中毒症状は観察されなかった。

試験液中の被験物質濃度の測定結果は、試験開始時は 0 及び 98.7 mg/L(設定濃度の 99%)、試験終了時は 0 及び 99.4 mg/L(設定濃度の 99%)であった。従って、影響濃度は設定濃度に基づき求めた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

ジノテフラン原体のブルーギルを用いた急性毒性試験

(資料 2)

試験機関: RCC

[GLP 対応]

報告書作成年: 2000 年

被験物質: ジノテフラン原体

供試生物: ブルーギル(*Lepomis macrochirus*)、一群各 20 匹、
全長: 4.2 ± 0.37 cm、体重: 1.2 ± 0.23 g

方 法: 7日間順化したブルーギルの一群 20 匹を、一定の温度に調整された 75L の試験水を入れたガラス製水槽内にて、止水条件にて 96 時間暴露した。その際、試験水 1L 当たりの魚体重量は 0.8g 未満であった。
試験液は、被検物質を完全に溶解させた高濃度試験原液を適量に定量することによって調製した。

試験水温: 23°C

結 果:

試験濃度 ¹⁾ (mg/L)	設定濃度	0、100
	実測濃度 (平均)	0、99.3
LC ₅₀ (mg/L) ²⁾ [95%信頼限界]	24h	>100[算定不可]
	48h	>100[算定不可]
	72h	>100[算定不可]
	96h	>100[算定不可]
NOEC(mg/L) ²⁾		100

1) 設定濃度は、純度補正せずに示した。

2) 各値は設定濃度に基づく。

対照区及び 100mg/L 試験区において、96 時間の試験期間中、死亡例および中毒症状は観察されなかった。

試験液中の被験物質濃度の測定結果は、試験開始時は 0 及び 99.3 mg/L(設定濃度の 99%)、試験終了時は 0 及び 99.2 mg/L(設定濃度の 99%)であった。従って、影響濃度は設定濃度に基づき求めた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

ジノテフラン原体のニジマスを用いた急性毒性試験

(資料 3)

試験機関: RCC

[GLP 対応]

報告書作成年: 2000 年

被験物質: ジノテフラン原体

供試生物: ニジマス(*Oncorhynchus mykiss*)、一群各 20 匹、
全長: 5.5±0.32 cm、体重: 1.9±0.31 g

方 法: 7日間順化したニジマスの一団 20 匹を、一定の温度に調整された 55L の試験水を入れたガラス製水槽内にて、止水条件にて 96 時間暴露した。その際、試験水 1L 当たりの魚体重量は 0.8g 未満であった。
試験液は、被検物質を完全に溶解させた高濃度試験原液を適量に定量することによって調製した。

試験水温: 12~13°C

結 果:

試験濃度 ¹⁾ (mg/L)	設定濃度	0、100
	実測濃度 (平均)	0、99.5
LC ₅₀ (mg/L) ²⁾ [95%信頼限界]	24h	>100[算定不可]
	48h	>100[算定不可]
	72h	>100[算定不可]
	96h	>100[算定不可]
NOEC(mg/L) ²⁾		100

1) 設定濃度は、純度補正せずに示した。

2) 各値は設定濃度に基づく。

対照区及び 100mg/L 試験区において、96 時間の試験期間中、死亡例および中毒症状は観察されなかった。

試験液中の被験物質濃度の測定結果は、試験開始時は 0 及び 99.4 mg/L(設定濃度の 99%)、試験終了時は 0 及び 99.5 mg/L(設定濃度の 100%)であった。従って、影響濃度は設定濃度に基づき求めた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

2) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

ジノテフラン原体のミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 22)

試験機関: RCC

[GLP 対応]

報告書作成年: 2000 年

被験物質: ジノテフラン原体

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

方 法: 生後 24 時間以内の幼若ミジンコを、一定の温度に調整されたガラス容器にて 5 匹当たり 150 mL の試験用水にて 48 時間暴露を行った。試験は止水式で行った。
試験液は、被検物質を完全に溶解させた高濃度試験原液を適量に定量することによって調製した。

試験水温: 20~21°C

結 果:

試験濃度 ¹⁾ (mg/L)	設定濃度	0、1000
	実測濃度 (平均)	0、968.3
EC ₅₀ (mg/L) ²⁾ [95%信頼限界]	24h	>1000[算定不可]
	48h	>1000[算定不可]
NOEC(mg/L) ²⁾		1000

1) 設定濃度は、純度補正せずに示した。

2) 各値は設定濃度に基づく。

試験液中の被験物質濃度の測定結果は、試験開始時は 0 および 970.3 mg/L(設定濃度の 97%)、試験終了時は 0 および 966.3 mg/L(設定濃度の 97%)であった。従って、影響濃度は設定濃度に基づき求めた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

3) 藻類生長阻害試験

ジノテフラン原体の藻類生長阻害試験

(資料 67)

試験機関: RCC

[GLP 対応]

報告書作成年: 2000 年

被験物質: ジノテフラン原体

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

方法: 指数増殖期にある前培養液から採取した藻類を、初期濃度 1×10^4 cells/mL になるように各試験濃度の培地に添加し、連続照明、一定温度に保たれたフラスコ内にて電磁攪拌機を用いて 96 時間の培養を行った。

試験液は、被験物質を完全に溶解させた高濃度試験原液を適量に定量することによって調製した。

試験水温: 22~23°C

結果:

試験濃度	設定濃度 ¹⁾	0, 6.25, 12.5, 25, 50, 100	
	実測濃度 ²⁾ (mg/L)	0, 97.6	
ErC ₅₀ (mg/L) ³⁾ [95%信頼限界]	(0h-72h)	>100[算定不可]	
	(0h-96h)	>100[算定不可]	
EbC ₅₀ (mg/L) ³⁾ [95%信頼限界]	(0h-72h)	>100[算定不可]	
	(0h-96h)	>100[算定不可]	
NOECr(mg/L) ³⁾	(0h-72h)	100[算定不可]	
	(0h-96h)	100[算定不可]	
NOECb(mg/L) ³⁾	(0h-72h)	100[算定不可]	
	(0h-96h)	100[算定不可]	

1) 設定濃度は、純度補正せずに示した。

2) 実測濃度は、対照区と最高濃度区のみで実施した。

3) 各値は設定濃度に基づく。

試験液中の被験物質濃度の測定結果は、対照区と最高濃度区においてそれぞれ、試験開始時は 0 および 99.6 mg/L(設定濃度の 100%)、試験終了時は 0 および 95.6 mg/L(設定濃度の 96%)であった。従って、影響濃度は設定濃度に基づき求めた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(2) 製剤:ジノテフラン 2%粒剤

1) 魚類急性毒性試験

ジノテフラン 2%粒剤のコイを用いた急性毒性試験

(資料 11)

試験機関: 三井化学株式会社

報告書作成年: 1999 年

被験物質: 2%粒剤(スタークル箱粒剤)

検体組成:

供試生物: コイ(*Cyprinus carpio*)、一群各 10 匹、
全長: 平均 6.62 cm、体重: 平均 5.54 g

方 法: 一ヶ月以上順化したコイを、一定の温度に調整されたガラス製水槽内にて 5 匹当たり 50 L の試験用水(二連制)にて 96 時間暴露を行った。試験は止水式で行い、暴露期間中は給餌を行わなかった。
試験液は、試験容器内に入れた試験用水に必要な量の被験物質を添加後、2 時間放置し均一に分散させることで調製した。

試験水温: 25±1°C

結 果:

試験濃度 ¹⁾ (mg/L)	0, 1000, 5000	
LC ₅₀ (mg/L) ²⁾ [95%信頼限界]	24h	>5000[算定不可]
	48h	>5000[算定不可]
	72h	>5000[算定不可]
	96h	>5000[算定不可]
NOEC(mg/L) ²⁾	1000	

1) 本試験は設定濃度において実施された。

2) 各値は設定値に基づく。

全ての試験区において、死亡例は認められなかった
一般症状としては、5000 mg/L 試験区の全例において暴露 48 時間後から 96 時間後までに若干の鼻上げが観察された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

ジノテフラン 2%粒剤のニジマスを用いた急性毒性試験

(資料 12)

試験機関：三井化学株式会社

報告書作成年：1999 年

被験物質：2%粒剤(スタークル箱粒剤)

検体組成：

供試生物：ニジマス(*Oncorhynchus mykiss*)、一群各 10 匹、

全長：平均 7.29 cm、体重：平均 4.63 g

方 法：一ヶ月以上順化したニジマスを、一定の温度に調整されたガラス製水槽内にて 5 匹当たり 50 L の試験用水(二連制)にて 96 時間暴露を行った。試験は止水式で行い、暴露期間中は給餌を行わなかった。

試験液は、試験容器内に入れた試験用水に必要な量の被験物質を添加後、2 時間放置し均一に分散させることで調製した。

試験水温：15±1℃

結 果：

試験濃度 ¹⁾ (mg/L)	0、1000、5000	
LC ₅₀ (mg/L) ²⁾ [95%信頼限界]	24h	>5000[算定不可]
	48h	>5000[算定不可]
	72h	>5000[算定不可]
	96h	>5000[算定不可]
NOEC(mg/L) ²⁾	1000	

1) 本試験は設定濃度において実施された。

2) 各値は設定値に基づく。

全ての試験区において、死亡例及び中毒症状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三井化学アグロ株式会社にある。

2) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

ジノテフラン 2%粒剤のミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 24)

試験機関：三井化学株式会社

報告書作成年：1999 年

被験物質：2%粒剤(スタークル箱粒剤)

検体組成：

供試生物：オオミジンコ(*Daphnia magna*)、ミジンコ(*Daphnia pulex* Leydig)、
タマミジンコ(*Moina macrocopa* Straus)、一群各 50 匹

方法：大きさが均一のメス成体を、一定の温度に調整されたガラス容器にて 25 匹当たり 300 mL の試験用水(二連制)にて 24 時間暴露を行った。試験は止水式で行った。
試験液は、試験容器内に入れた試験用水に必要な量の被験物質を添加後、2 時間放置し均一に分散させることで調製した。

試験水温：25±1℃

結果：

試験濃度 ¹⁾ (mg/L)		0、10000、50000	
LC ₅₀ (mg/L) ²⁾ [95%信頼限界]	24h	オオミジンコ ミジンコ タマミジンコ	>50000[算定不可]
EC ₅₀ (mg/L) ^{2,3)} [95%信頼限界]	24h	オオミジンコ タマミジンコ	>50000[算定不可]
NOEC(mg/L) ²⁾		オオミジンコ ミジンコ タマミジンコ	>10000

1) 本試験は設定濃度において実施された。

2) 各値は設定値に基づく。

3) EC₅₀ 値については、一般状態を読み替えて判定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

3) 藻類生長阻害試験

ジノテフラン 2%粒剤の藻類生長阻害試験

(資料 68)

試験機関：三井化学株式会社

報告書作成年：2000 年

被験物質：2%粒剤(スタークル箱粒剤)

検体組成：

供試生物：緑藻(*Pseudokirchneriella subcapitata*, ATCC 22662)、初期濃度 1×10^4 cells/mL

方 法：対数増殖期の接種培養液を、初期濃度 1×10^4 cells/mL になるように各試験濃度の培地に添加し、振とう培養器を用いて連続照明、一定温度下にて約 3 日間の培養を行った。

試験液の調製は、滅菌した培地に被験物質を添加後、適量の藻類懸濁液を加えて所定の濃度に定量することで行った。

試験水温：23℃

結 果：

試験濃度 ¹⁾ (mg/L)	0、125、250、500、1000、2000
EbC ₅₀ (mg/L) ²⁾ [95%信頼限界]	(0h-72h) >2000 [算定不可]
NOECb(mg/L)	>2000

1) 本試験は設定濃度において実施された。

2) 各値は設定値に基づく。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(3) 製剤:ジノテフラン 1%粒剤

1) 魚類急性毒性試験

ジノテフラン 1%粒剤のコイを用いた急性毒性試験

(資料 13)

試験機関: 三井化学株式会社

報告書作成年: 1999 年

被験物質: 1%粒剤(スタークル粒剤)

検体組成:

供試生物: コイ(*Cyprinus carpio*)、一群各 10 匹、
全長: 平均 6.62 cm、体重: 平均 5.54 g

方法: 一ヶ月以上順化したコイを、一定の温度に調整されたガラス製水槽内にて 5 匹当たり 50 L の試験用水(二連制)にて 96 時間暴露を行った。試験は止水式で行い、暴露期間中は給餌を行わなかった。
試験液は、試験容器内に入れた試験用水に必要な量の被験物質を添加後、2 時間放置し均一に分散させることで調製した。

試験水温: 25±1°C

結果:

試験濃度 ¹⁾ (mg/L)	0、1000、5000	
LC ₅₀ (mg/L) ²⁾ [95%信頼限界]	24h	>5000[算定不可]
	48h	>5000[算定不可]
	72h	>5000[算定不可]
	96h	>5000[算定不可]
NOEC(mg/L) ²⁾	1000	

1) 本試験は設定濃度において実施された。

2) 各値は設定値に基づく。

全ての試験区において、死亡例は認められなかった
一般症状としては、5000 mg/L 試験区の全例において暴露 48 時間後から 96 時間後までに若干の鼻上げが観察された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

ジノテフラン 1%粒剤のニジマスを用いた急性毒性試験

(資料 14)

試験機関：三井化学株式会社

報告書作成年：1999年

被験物質：1%粒剤(スタークル粒剤)

検体組成：

供試生物：ニジマス(*Oncorhynchus mykiss*)、一群各 10 匹、
全長：平均 7.29 cm、体重：平均 4.63 g

方法：一ヶ月以上順化したニジマスを、一定の温度に調整されたガラス製水槽内にて 5 匹当たり 50 L の試験用水(二連制)にて 96 時間暴露を行った。試験は止水式で行い、暴露期間中は給餌を行わなかった。
試験液は、試験容器内に入れた試験用水に必要な量の被験物質を添加後、2 時間放置し均一に分散させることで調製した。

試験水温：15±1℃

結果：

試験濃度 ¹⁾ (mg/L)	0、1000、5000	
LC ₅₀ (mg/L) ²⁾ [95%信頼限界]	24h	>5000[算定不可]
	48h	>5000[算定不可]
	72h	>5000[算定不可]
	96h	>5000[算定不可]
NOEC(mg/L) ²⁾	1000	

1) 本試験は設定濃度において実施された。

2) 各値は設定値に基づく。

全ての試験区において、死亡例及び中毒症状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三井化学アグロ株式会社にある。

2) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

ジノテフラン 1%粒剤のミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 25)

試験機関：三井化学株式会社

報告書作成年：1999年

被験物質：1%粒剤(スタークル粒剤)

検体組成：

供試生物：オオミジンコ(*Daphnia magna*)、ミジンコ(*Daphnia pulex* Leydig)、
タマミジンコ(*Moina macrocopa* Straus)、一群各 50 匹

方 法：大きさが均一のメス成体を、一定の温度に調整されたガラス容器にて 25 匹当たり 300 mL の試験用水(二連制)にて 24 時間暴露を行った。試験は止水式で行った。
試験液は、試験容器内に入れた試験用水に必要な量の被験物質を添加後、2 時間放置し均一に分散させることで調製した。

試験水温：25±1℃

結 果：

試験濃度 ¹⁾ (mg/L)		0、10000、50000	
LC ₅₀ (mg/L) ²⁾ [95%信頼限界]	24h	オオミジンコ ミジンコ タマミジンコ	>50000[算定不可]
EC ₅₀ (mg/L) ^{2,3)} [95%信頼限界]	24h	オオミジンコ タマミジンコ	>50000[算定不可]
NOEC(mg/L) ²⁾		オオミジンコ ミジンコ タマミジンコ	<10000

- 1) 本試験は設定濃度において実施された。
- 2) 各値は設定値に基づく。
- 3) EC₅₀ 値については、一般状態を読み替えて判定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

3) 藻類生長阻害試験

ジノテフラン 1%粒剤の藻類生長阻害試験

(資料 69)

試験機関：三井化学株式会社

報告書作成年：2000 年

被験物質：1%粒剤(スタークル粒剤)

検体組成：

供試生物：緑藻(*Pseudokirchneriella subcapitata*, ATCC 22662)、初期濃度 1×10^4 cells/mL

方 法：対数増殖期の接種培養液を、初期濃度 1×10^4 cells/mL になるように各試験濃度の培地に添加し、連続照明、一定温度下にて約 3 日間の静置培養(通気を促すため 1 日 2 回容器を振とうした)を行った。

試験液の調製は、滅菌した培地に被験物質を添加後、適量の藻類懸濁液を加えて所定の濃度に定量することで行った。

試験水温：23℃

結 果：

試験濃度 ¹⁾ (mg/L)	0、62.5、125、250、500、1000、2000
EC ₅₀ (mg/L) ²⁾ [95%信頼限界]	(72h) >1000 [算定不可]
NOECb(mg/L)	1000

1) 本試験は設定濃度において実施された。

2) 各値は設定値に基づく。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(4) 製剤: ジノテフラン 0.5%粉剤

1) 魚類急性毒性試験

ジノテフラン 0.5%粉剤のコイを用いた急性毒性試験

(資料 15)

試験機関: 三井化学株式会社

報告書作成年: 1999 年

被験物質: 0.5%粉剤(スタークル粉剤 DL)

検体組成:

供試生物: コイ(*Cyprinus carpio*), 一群各 10 匹、
全長: 平均 6.62 cm、体重: 平均 5.54 g

方 法: 一ヶ月以上順化したコイを、一定の温度に調整されたガラス製水槽内にて 5 匹当たり 50 L の試験用水(二連制)にて 96 時間暴露を行った。試験は止水式で行い、暴露期間中は給餌を行わなかった。

試験液は、試験容器内に入れた試験用水に必要な量の被験物質を添加後、2 時間放置し均一に分散させることで調製した。

試験水温: 25±1°C

結 果:

試験濃度 ¹⁾ (mg/L)	0、500、1000、5000	
LC ₅₀ (mg/L) ²⁾ [95%信頼限界]	24h	>5000[算定不可]
	48h	>5000[算定不可]
	72h	>5000[算定不可]
	96h	>5000[算定不可]
NOEC(mg/L) ²⁾	5000	

1) 本試験は設定濃度において実施された。

2) 各値は設定値に基づく。

全ての試験区において、死亡例及び中毒症状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三井化学アグロ株式会社にある。

ジノテフラン 0.5%粉剤のニジマスを用いた急性毒性試験

(資料 16)

試験機関：三井化学株式会社

報告書作成年：1999 年

被験物質：0.5%粉剤(スタークル粉剤 DL)

検体組成：

供試生物：ニジマス(*Oncorhynchus mykiss*)、一群各 10 匹、

全長：平均 6.63 cm、体重：平均 2.75 g

方 法：一ヶ月以上順化したニジマスを、一定の温度に調整されたガラス製水槽内にて 5 匹当たり 50 L の試験用水(二連制)にて 96 時間暴露を行った。試験は止水式で行い、暴露期間中は給餌を行わなかった。

試験液は、試験容器内に入れた試験用水に必要な量の被験物質を添加後、2 時間放置し均一に分散させることで調製した。

試験水温：15±1℃

結 果：

試験濃度 ¹⁾ (mg/L)	0、500、1000、5000	
LC ₅₀ (mg/L) ²⁾ [95%信頼限界]	24h	>5000[算定不可]
	48h	>5000[算定不可]
	72h	>5000[算定不可]
	96h	>5000[算定不可]
NOEC(mg/L) ²⁾	5000	

1) 本試験は設定濃度において実施された。

2) 各値は設定値に基づく。

全ての試験区において、死亡例及び中毒症状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三井化学アグロ株式会社にある。

2) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

ジノテフラン 0.5%粉剤のミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 26)

試験機関：三井化学株式会社

報告書作成年：1999年

被験物質：0.5%粉剤(スタークル粉剤 DL)

検体組成：

供試生物：オオミジンコ(*Daphnia magna*)、ミジンコ(*Daphnia pulex* Leydig)、
タマミジンコ(*Moina macrocopa* Straus)、一群各 50 匹

方法：大きさが均一のメス成体を、一定の温度に調整されたガラス容器にて 25 匹当たり 300 mL の試験用水(二連制)にて 24 時間暴露を行った。試験は止水式で行った。
試験液は、試験容器内に入れた試験用水に必要な量の被験物質を添加後、2 時間放置し均一に分散させることで調製した。

試験水温：25±1℃

結果：

試験濃度 ¹⁾ (mg/L)		0、10000、50000	
LC ₅₀ (mg/L) ²⁾ [95%信頼限界]	24h	オオミジンコ ミジンコ	>50000[算定不可]
		タマミジンコ	50000[算定不可]
EC ₅₀ (mg/L) ^{2,3)} [95%信頼限界]	24h	オオミジンコ	>50000[算定不可]
		タマミジンコ	>10000[算定不可]
NOEC(mg/L) ²⁾		オオミジンコ ミジンコ タマミジンコ	<10000

1) 本試験は設定濃度において実施された。

2) 各値は設定値に基づく。

3) EC₅₀ 値については、一般状態を読み替えて判定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

3) 藻類生長阻害試験

ジノテフラン 0.5%粉剤の藻類生長阻害試験

(資料 70)

試験機関：三井化学株式会社

報告書作成年：1999 年

被験物質：0.5%粉剤(スタークル粉剤 DL)

検体組成：

供試生物：緑藻(*Pseudokirchneriella subcapitata*, ATCC 22662)、初期濃度 1×10^4 cells/mL

方法：対数増殖期の接種培養液を、初期濃度 1×10^4 cells/mL になるように各試験濃度の培地に添加し、連続照明、一定温度下にて約 3 日間の静置培養(通気を促すため 1 日 2 回容器を振とうした)を行った。

試験液の調製は、滅菌した培地に被験物質を添加後、適量の藻類懸濁液を加えて所定の濃度に定量することで行った。

試験水温：23℃

結果：

試験濃度 ¹⁾ (mg/L)	0、62.5、125、250、500、1000、2000
EbC ₅₀ (mg/L) ²⁾ [95%信頼限界]	(0-72h) >1000 [算定不可]
NOECb(mg/L)	1000

1) 本試験は設定濃度において実施された。

2) 各値は設定値に基づく。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(5) 製剤:ジノテフラン 20%水溶剤

1) 魚類急性毒性試験

ジノテフラン 20%水溶剤のコイを用いた急性毒性試験

(資料 17)

試験機関: 三井化学株式会社

報告書作成年: 1999 年

被験物質: 20%水溶剤(スタークル顆粒水溶剤)

検体組成:

供試生物: コイ(*Cyprinus carpio*)、一群各 10 匹、
全長: 平均 6.62 cm、体重: 平均 5.54 g

方法: 一ヶ月以上順化したコイを、一定の温度に調整されたガラス製水槽内にて 5 匹当たり 50 L の試験用水(二連制)にて 96 時間暴露を行った。試験は止水式で行い、暴露期間中は給餌を行わなかった。

試験液は、試験容器内に入れた試験用水に必要な量の被験物質を添加後、2 時間放置し均一に分散させることで調製した。

試験水温: 25±1℃

結果:

試験濃度 ¹⁾ (mg/L)	0、56.2、75.0、100、133、178、237、316	
LC ₅₀ (mg/L) ²⁾	24h	252
	48h	220
	72h	192
	96h	192
NOEC(mg/L) ²⁾	<56.2	

1) 本試験は設定濃度において実施された。

2) 各値は設定値に基づく。

178 mg/L 以上の試験区において死亡例が観察された。中毒症状としては、全ての試験群で鼻上げ、呼吸異常が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

ジノテフラン 20%水溶剤のニジマスを用いた急性毒性試験

(資料 18)

試験機関：三井化学株式会社

報告書作成年：1999 年

被験物質：20%水溶剤(スタークル顆粒水溶剤)

検体組成：

供試生物：ニジマス(*Oncorhynchus mykiss*)、一群各 10 匹、

全長：平均 6.63 cm、体重：平均 2.75 g

方法：一ヶ月以上順化したニジマスを、一定の温度に調整されたガラス製水槽内にて 5 匹当たり 50 L の試験用水(二連制)にて 96 時間暴露を行った。試験は止水式で行い、暴露期間中は給餌を行わなかった。

試験液は、試験容器内に入れた試験用水に必要な量の被験物質を添加後、2 時間放置し均一に分散させることで調製した。

試験水温：15±1℃

結果：

試験濃度 ¹⁾ (mg/L)	0、500、1000、5000	
LC ₅₀ (mg/L) ²⁾	24h	148
	48h	120
	72h	116
	96h	115
NOEC(mg/L) ²⁾	75	

1) 本試験は設定濃度において実施された。

2) 各値は設定値に基づく。

133 mg/L 以上の試験区において死亡例が観察された。中毒症状としては、133mg/L の生存例において運動量の減少と体色の暗化が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

2) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

ジノテフラン 20%水溶剤のミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 27)

試験機関：三井化学株式会社

報告書作成年：1999 年

被験物質：20%水溶剤(スタークル顆粒水溶剤)

検体組成：

供試生物：オオミジンコ(*Daphnia magna*)、ミジンコ(*Daphnia pulex* Leydig)、
タマミジンコ(*Moina macrocopa* Straus)、一群各 50 匹

方 法：大きさが均一のメス成体を、一定の温度に調整されたガラス容器にて 25 匹当たり 300 mL の試験用水(二連制)にて 24 時間暴露を行った。試験は止水式で行った。
試験液は、試験容器内に入れた試験用水に必要な量の被験物質を添加後、2 時間放置し均一に分散させることで調製した。

試験水温：25±1℃

結 果：

オオミジンコ

試験濃度 ¹⁾ (mg/L)		0、562、750、1000、1333、1778、2370、3160、 4214、5619、7500、10000、13333、17778
LC ₅₀ (mg/L) ²⁾	24h	2000
EC ₅₀ (mg/L) ^{2,3)} [95%信頼限界]	24h	1467[1372~1567]
NOEC(mg/L) ²⁾		<562

ミジンコ

試験濃度 ¹⁾ (mg/L)		0、562、750、1000、1333、1778、2370、3160、 4214、5619、7500、10000
LC ₅₀ (mg/L) ²⁾	24h	1750
NOEC(mg/L) ²⁾		<562

- 1) 本試験は設定濃度において実施された。
- 2) 各値は設定値に基づく。
- 3) EC₅₀ 値については、一般状態を読み替えて判定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

タマミジンコ

試験濃度 ¹⁾ (mg/L)		0、316、422、562、750、1000、1333、1778、 2370、3160、4214、5619
LC ₅₀ (mg/L) ²⁾	24h	465
EC ₅₀ (mg/L) ^{2,3)} [95%信頼限界]	24h	293[233~348]
NOEC(mg/L) ²⁾		<316

- 1) 本試験は設定濃度において実施された。
- 2) 各値は設定値に基づく。
- 3) EC₅₀ 値については、一般状態を読み替えて判定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

3) 藻類生長阻害試験

ジノテフラン 20%水溶剤の藻類生長阻害試験

(資料 71)

試験機関: 三井化学株式会社

報告書作成年: 2000 年

被験物質: 20%水溶剤(スタークル顆粒水溶剤)

検体組成:

供試生物: 緑藻(*Pseudokirchneriella subcapitata*, ATCC 22662)、初期濃度 1×10^4 cells/mL

方法: 対数増殖期の接種培養液を、初期濃度 1×10^4 cells/mL になるように各試験濃度の培地に添加し、振とう培養器を用いて連続照明、一定温度下にて約 3 日間の培養を行った。

試験液の調製は、滅菌した培地に被験物質を添加後、適量の藻類懸濁液を加えて所定の濃度に定量することで行った。

試験水温: 23°C

結果:

試験濃度 ¹⁾ (mg/L)	0、3.9、15.6、62.5、250、1000
EbC ₅₀ (mg/L) ²⁾	(0.72h) 45.0
NOECb(mg/L)	<3.9

1) 本試験は設定濃度において実施された。

2) 各値は設定値に基づく。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(6) 製剤: ジノテフラン 10%液剤

1) 魚類急性毒性試験

ジノテフラン 10%液剤のコイを用いた急性毒性試験

(資料 72)

試験機関: 化合物評価研究機構

[GLP 対応]

報告書作成年: 2003 年

被験物質: 10%液剤(スタークル液剤 10)

検体組成:

供試生物: コイ(*Cyprinus carpio*)、

一群各 10 匹、全長: 4.3 ± 0.31 cm、体重: 0.96 ± 0.22 g

方法: 9 日間以上順化したコイを、一定の温度に調整されたガラス製水槽内にて一群 10 匹当たり 50 L の試験用水にて 96 時間暴露を行った。試験は暴露開始 48 時間後に試験液の全量を交換する半止水式で行い、暴露期間中は給餌を行わなかった。

試験液の調製は、試験容器内に入れた試験用水に必要な量の被験物質を添加後、攪拌する事で行った。

試験水温: $23 \pm 1^\circ\text{C}$

結果:

試験濃度 ¹⁾ (mg/L)	0、1000	
LC ₅₀ (mg/L) ²⁾ [95%信頼限界]	24h	>1000[算定不可]
	48h	>1000[算定不可]
	72h	>1000[算定不可]
	96h	>1000[算定不可]
NOEC(mg/L) ²⁾	1000	

1) 本試験は設定濃度において実施された。

2) 各値は設定値に基づく。

対照区及び 1000mg/L 試験区において、96 時間の試験期間中、死亡例および中毒症状は観察されなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

2) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

ジノテフラン 10%液剤のミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 73)

試験機関: 化合物評価研究機構

[GLP 対応]

報告書作成年: 2003 年

被験物質: 10%液剤(スタークル液剤 10)

検体組成:

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

方法: 生後 24 時間以内の幼若ミジンコを、一定の温度に調整されたガラス容器にて 5 匹当たり 100 mL の試験用水にて 48 時間暴露を行った。試験は止水式で行った。
試験液の調製は、試験容器に入れた試験用水に相当量の被験物質を添加後、攪拌することで行った。

試験水温: 20±1℃

結果:

試験濃度 ¹⁾ (mg/L)	0, 296, 444, 667, 1000, 1500	
EC ₅₀ (mg/L) ²⁾ [95%信頼限界]	24h	>1500[算定不可]
	48h	1230[1100~1420]
NOEC(mg/L) ²⁾	296	

1) 本試験は設定濃度において実施された。

2) 各値は設定値に基づく。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

3) 藻類生長阻害試験

ジノテフラン 10%液剤の藻類生長阻害試験

(資料 74)

試験機関：化合物評価研究機構

[GLP 対応]

報告書作成年：2003 年

被験物質：10%液剤(スタークル液剤 10)

検体組成：

供試生物：緑藻(*Pseudokirchneriella subcapitata*, ATCC 22662)、初期濃度 1×10^4 cells/mL

方 法：対数増殖期の接種培養液を、初期濃度 1×10^4 cells/mL になるように各試験濃度の培地に添加し、低温恒温槽付回転式振とう培養器を用いて連続照明、一定温度下にて約 3 日間の培養を行った。

試験液の調製は、一定量の被験物質を培地に混合して一定量に定容したものを試験原液とし、試験容器に入れた培地に適量を添加後、攪拌することで行った。

試験水温：23±2°C

結 果：

試験濃度 ¹⁾ (mg/L)	0、17.5、45.5、118、308、800	
ErC ₅₀ (mg/L) ²⁾ [95%信頼限界]	(24h-48h)	165 [算出不可]
	(24h-72h)	177 [算出不可]
EbC ₅₀ (mg/L) ²⁾ [95%信頼限界]	(0h-72h)	103 [88.3~120]
NOECr(mg/L)	(24h-48h)	45.5
	(24h-72h)	45.5
NOECb(mg/L)		17.5

1) 本試験は設定濃度において実施された。

2) 各値は設定値に基づく。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(7) 製剤: ジノテフラン 3%粒剤

1) 魚類急性毒性試験

ジノテフラン 3%粒剤のコイを用いた急性毒性試験

(資料 75)

試験機関: 化合物評価研究機構

[GLP 対応]

報告書作成年: 2002年

被験物質: 3%粒剤(スタークル 1 キロ H 粒剤)

検体組成:

供試生物: コイ(*Cyprinus carpio*)、一群各 10 匹、全長: 4.6 ± 0.35 cm、体重: 1.1 ± 0.31 g

方法: 9 日間以上順化したコイを、一定の温度に調整されたガラス製水槽内にて一群 10 匹当たり 50 L の試験用水にて 96 時間暴露を行った。試験は暴露開始 48 時間後に試験液の全量を交換する半止水式で行い、暴露期間中は給餌を行わなかった。試験液の調製は、試験容器内に入れた試験用水に必要な量の被験物質を添加後、攪拌する事で行った。

試験水温: $23 \pm 1^\circ\text{C}$

結果:

試験濃度 ¹⁾ (mg/L)	0、1000	
LC ₅₀ (mg/L) ²⁾ [95%信頼限界]	24h	>1000[算定不可]
	48h	>1000[算定不可]
	72h	>1000[算定不可]
	96h	>1000[算定不可]
NOEC(mg/L) ²⁾	1000	

1) 本試験は設定濃度において実施された。

2) 各値は設定値に基づく。

対照区及び 1000mg/L 試験区において、96 時間の試験期間中、死亡例および中毒症状は観察されなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

2) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

ジノテフラン 3%粒剤のミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 76)

試験機関：化合物評価研究機構

[GLP 対応]

報告書作成年：2002 年

被験物質：3%粒剤(スタークル 1 キロ H 粒剤)

検体組成：

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

方 法：生後 24 時間以内の幼若ミジンコを、一定の温度に調整されたガラス容器にて 5 匹当たり 100 mL の試験用水にて 48 時間暴露を行った。試験は止水式で行った。

試験液の調製は、一定量の被験物質を試験用水に混合、攪拌して一定量に定容したものを中間原液とし、試験容器に入れた試験用水に適当量を添加後、攪拌することで行った。

試験水温：20±1°C

結 果：

試験濃度 ¹⁾ (mg/L)	0、250、500、1000	
EC ₅₀ (mg/L) ²⁾ [95%信頼限界]	24h	>1000[算出不可]
	48h	>1000[算出不可]
NOEC(mg/L) ²⁾	250	

1) 本試験は設定濃度において実施された。

2) 各値は設定値に基づく。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

3) 藻類生長阻害試験

ジノテフラン 3%粒剤の藻類生長阻害試験

(資料 77)

試験機関: 化合物評価研究機構

[GLP 対応]

報告書作成年: 2003 年

被験物質: 3%粒剤(スタークル 1 キロ H 粒剤)

検体組成:

供試生物: 緑藻(*Pseudokirchneriella subcapitata*, ATCC 22662)、初期濃度 1×10^4 cells/mL

方法: 対数増殖期の接種培養液を、初期濃度 1×10^4 cells/mL になるように各試験濃度の培地に添加し、低温恒温槽付回転式振とう培養器を用いて連続照明、一定温度下にて約 3 日間の培養を行った。

試験液の調製は、一定量の被験物質を培地に混合して一定量に定容したものを試験原液とし、試験容器に入れた培地に適量を添加後、攪拌することで行った。

試験水温: $23 \pm 2^\circ\text{C}$

結果:

試験濃度 ¹⁾ (mg/L)	0, 5.86, 23.4, 93.8, 375, 1500	
ErC ₅₀ (mg/L) [95%信頼限界]	(24h-48h) (24h-72h)	>1500[算出不可] >1500[算出不可]
EbC ₅₀ (mg/L) [95%信頼限界]	(0h-72h)	>1500[算出不能]
NOECr(mg/L)	(24h-48h) (24h-72h)	23.4 23.4
NOECb(mg/L)		5.86

1) 本試験は設定濃度において実施された。

2) 各値は設定値に基づく。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(8) 製剤:ジノテフラン 50%水溶剤

1) 魚類急性毒性試験

ジノテフラン 50%水溶剤のコイを用いた急性毒性試験

(資料 78)

試験機関: 化合物評価研究機構

[GLP 対応]

報告書作成年: 2005 年

被験物質: 50%水和剤(スタークルエア-50)

検体組成:

供試生物: コイ(*Cyprinus carpio*),

一群各 10 匹、全長: 5.0±1.0 cm

方法: 9 日間以上順化したコイを、一定の温度に調整されたガラス製水槽内にて一群 10 匹当たり 50 L の試験用水にて 96 時間暴露を行った。試験は暴露開始 48 時間後に試験液の全量を交換する半止水式で行い、暴露期間中は給餌を行わなかった。

試験液の調製は、試験容器内に入れた試験用水に必要な量の被験物質を添加後、攪拌する事で行った。

試験水温: 23±1°C

結果:

試験濃度 ¹⁾ (mg/L)	0、1000	
LC ₅₀ (mg/L) ²⁾ [95%信頼限界]	24h	>1000[算定不可]
	48h	>1000[算定不可]
	72h	>1000[算定不可]
	96h	>1000[算定不可]
NOEC(mg/L) ²⁾	1000	

1) 本試験は設定濃度において実施された。

2) 各値は設定値に基づく。

対照区及び 1000mg/L 試験区において、96 時間の試験期間中、死亡例および中毒症状は観察されなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

2) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

ジノテフラン 50%水溶剤のミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 79)

試験機関：化合物評価研究機構

[GLP 対応]

報告書作成年：2004 年

被験物質：50%水溶剤(スタークルエア-50)

検体組成：

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

方 法：生後 24 時間以内の幼若ミジンコを、一定の温度に調整されたガラス容器にて 5 匹当たり 100 mL の試験用水にて 48 時間暴露を行った。試験は止水式で行った。

試験液の調製は、一定量の被験物質を試験用水に混合、攪拌して一定量に定容したものを中間原液とし、試験容器に入れた試験用水に適当量を添加後、攪拌することで行った。

試験水温：20±1℃

結 果：

試験濃度 ¹⁾ (mg/L)	0、10.2、25.6、64.0、160、400、1000	
EC ₅₀ (mg/L) ²⁾ [95%信頼限界]	24h	704[456~1560]
	48h	160[114~227]
NOEC(mg/L) ²⁾	10.2	

1) 本試験は設定濃度において実施された。

2) 各値は設定値に基づく。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

3) 藻類生長阻害試験

ジノテフラン 50%水溶剤の藻類生長阻害試験

(資料 80)

試験機関：化合物評価研究機構

[GLP 対応]

報告書作成年：2005 年

被験物質：50%水溶剤(スタークルエア-50)

検体組成：

供試生物：緑藻(*Pseudokirchneriella subcapitata*, ATCC 22662)、初期濃度 1×10^4 cells/mL

方 法：対数増殖期の接種培養液を、初期濃度 1×10^4 cells/mL になるように各試験濃度の培地に添加し、低温恒温槽付回転式振とう培養器を用いて連続照明、一定温度下にて約 3 日間の培養を行った。

試験液の調製は、一定量の被験物質を培地に混合して一定量に定容したものを試験原液とし、試験容器に入れた培地に適当量を添加後、攪拌することで行った。

試験水温：23±2°C

結 果：

試験濃度 ¹⁾ (mg/L)	0、0.488、1.95、7.81、31.3、125、500	
ErC ₅₀ (mg/L) ²⁾ [95%信頼限界]	(24h-48h) (24h-72h)	31.6 [20.7~48.3] 29.5 [算出不可]
EbC ₅₀ (mg/L) ²⁾ [95%信頼限界]	(0h-72h)	10.5 [算定不可]
NOECr(mg/L)	(24h-48h) (24h-72h)	7.81 1.95
NOECb(mg/L)		1.95

1) 本試験は設定濃度において実施された。

2) 各値は設定値に基づく。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(9) 製剤:ジノテフラン 12%剤

1)コイに対する急性毒性試験

試験機関:クレハ分析センター

[GLP 対応]

報告書作成年:2008 年

被験物質: ジノテフラン 12%剤(スタークル豆つぶ)

検体組成:

供試生物: コイ (*Cyprinus carpio*)

供試数: 一群各 7 尾、平均体長: 5.7 cm (5.1~6.0 cm)、平均体重: 2.48 g (1.62~3.13 g)

環境条件: 水量: 30 L 水温: 21.7~22.0°C 溶存酸素濃度: 7.2~8.5 mgO₂/L

pH: 7.6~9.0 暴露条件: 半止水式 (48 時間後に試験液を交換)

調製方法: 試験用水を用いて本検体の 15000 mg/L の試験原液を調製した。これを所定量はかりとり、試験用水に添加、攪拌し下記表に示す設定濃度とした。

試験結果:

設定濃度(mg/L) ¹⁾		0, 270, 370, 520, 720, 1000
LC ₅₀ (mg/L) [95%信頼限界]	24h	>1000
	48h	>1000
	72h	不明 (試験液白濁のため)
	96h	980[840~1100]
死亡例の認められ なかった最高濃度(mg/L)		720

1) 本試験は設定濃度において実施された。

暴露開始 24, 72 時間後の時点では試験液が白濁していた。

48 時間後の試験液交換時に死亡例が無かったことから、24 時間後の時点においても死亡例は無いと判明した。しかし、96 時間後に死亡例が見られたことから、72 時間後の時点における死亡数は不明であり、したがって 72 時間後の LC₅₀も求められなかった。

観察された毒性症状は、死亡のみであった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

2)オオミジンコに対する急性遊泳阻害試験

試験機関:クレハ分析センター
[GLP 対応]

報告書作成年:2008年

被験物質: ジノテフラン 12%剤(スタークル豆つぶ)

検体組成:

供試生物:オオミジンコ (*Daphnia magna*) 生後 24 時間以内 供試数:一群 5 頭 4 反復

環境条件:培地量:1 反復あたり 100 mL 水温:20.0~20.8°C

溶存酸素濃度:8.3~8.6 mgO₂/L pH:7.9~8.1 暴露条件:止水式

調製方法:検体を試験用水に加えて混合し、1000 mg/L の試験原液を調製した。

これを試験用水によりさらに希釈し下記表に示す設定濃度とした。

試験結果:

設定濃度(mg/L) ¹⁾	0, 100, 180, 320, 560, 1000	
EC ₅₀ (mg/L)	24h	>1000
	48h	>1000
遊泳阻害の認められなかった最高濃度(mg/L)	100	

1)本試験は設定濃度において実施された。

EC₅₀、NOEC、遊泳阻害の認められなかった最高濃度は、設定濃度を用いて求めた。

180 mg/L 以上の試験区で散見された遊泳阻害は、暴露期間中水中に懸濁しつづけた検体の物理的な性質によるものと思われた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

3) 藻類 (*Pseudokirchneriella subcapitata*) を用いた生長阻害試験

試験機関: クレハ分析センター

[GLP 対応]

報告書作成年: 2008 年

被験物質: ジノテフラン 12%剤(スタークル豆つぶ)

検体組成:

供試生物: 緑藻 (*Pseudokirchneriella subcapitata*)

初期細胞数: 0.5×10^4 cells/ml (初期生物量: 0.5 mg/L 以下)

環境条件: 水温: 22.8~23.4°C 暴露条件: フラスコ振盪 (100 rpm)

照度: 65~79 μ E/m²/s pH: 暴露開始時 8.0~8.8、暴露終了時 8.2~8.6

調製方法: 本検体を試験培地に加えて混合し、1000 mg/L 及び 100 mg/L の試験原液を調製した。

これらの原液を試験培地によりさらに希釈し下記表に示す設定濃度とした。

試験結果:

設定濃度(mg/L) ¹⁾	0, 22, 46, 100, 220, 460, 1000
ErC50(mg/L) [95%信頼限界]	(0h-72h) 300[270~330]
NOEC(mg/L)	46

1) 本試験は設定濃度において実施された。

EC₅₀ および NOEC は、設定濃度を用いて求めた。

対照区における 24 時間毎の生長速度変動係数は 35%以下であり、暴露開始~終了までの生長速度変動係数は 7%以下であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(10) 製剤:ジノテフラン 40%水和剤

1) コイに対する急性毒性試験

試験機関:食品農医薬品安全性評価センター

[GLP 対応]

報告書作成年:2007 年

被験物質:40%水和剤(スケルカット顆粒水和剤)

検体組成:

供試生物:コイ (*Cyprinus carpio*)、1群 10 尾、体長:5.4cm (5.0~5.7 cm)、

体重:4.3g (3.4~5.4 g)

試験方法:止水式

被験物質 50g を秤量し、各試験区の希釈水(脱塩素した水道水)50L に直接添加した後、テフロン棒で強く攪拌して 1000mg/L 区用試験水を調製した。対照区は希釈水のみとした。この試験水槽にコイ 10 尾を投入し、暴露 1、3、6、24、48、72 および 96 時間後に死亡個体数を記録するとともに、観察された毒性兆候あるいは異常を記録した。暴露期間中、試験水の温度、pH 及び溶存酸素濃度を 1 日 1 回測定した。

結 果:

設定濃度 (mg/L)	0、1000	
LC ₅₀ (mg/L)	24 時間	>1000
	48 時間	>1000
	72 時間	>1000
	96 時間	>1000
NOEC (mg/L)	1000	
死亡例のみられなかった最高濃度 (mg/L)	1000	

暴露期間中の水温は 22.5~22.8℃、pH は 7.7~8.6、溶存酸素濃度は 7.5~8.1mg/L であり、飽和溶存酸素濃度の飽和濃度に対する割合は 85~92%であった。

暴露期間中、被験物質区では、被験物質暴露に起因すると考えられる毒性症状は認められなかった。対照区でも一般状態に異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

2) オオミジンコに対する急性遊泳阻害試験

試験機関: 食品農医薬品安全性評価センター

[GLP 対応]

報告書作成年: 2007 年

被験物質: 40%水和剤(スケルカット顆粒水和剤)

検体組成:

供試生物: オオミジンコ (*Daphnia magna*)、1 群 20 頭(生後 24 時間齢以内)

試験方法: 止水式

被験物質 150、205、275、370 および 500mg を秤量し、希釈水(人工調製水[Elendt M4 培地])500ml に直接添加し、試験水を調製した(それぞれ 300, 410, 550, 740 および 1000mg/L 区)。この試験水を 100 mL ずつ 4 つの試験容器に分注し、各試験容器にミジンコを 5 頭ずつ投入した。対照区は希釈水のみとした。暴露開始から 24 時間間隔で遊泳状態を観察するとともに、水温、pH 及び溶存酸素濃度を暴露開始時、24 時間及び 48 時間に測定した。暴露 24 および 48 時間後の遊泳阻害率を算出し、Probit 法により、50%遊泳阻害濃度 (EC₅₀) および 95%信頼限界を算出した。なお、本試験の結果、設定最低濃度の 300mg/L 区でも遊泳阻害が認められたため、最大無影響濃度 (NOEC) 推定用として、更に低濃度 (120, 160 および 220mg/L) を設定し、追加試験を実施した。

結 果:

設定濃度 (mg/L)	0, 300, 410, 550, 740, 1000 (追試 120, 160, 220)	
EC ₅₀ (mg/L) [95%信頼限界]	24 時間	912 [793~1169]
	48 時間	590 [533~653]
NOEC (mg/L)	120	

暴露期間中の試験水の pH は 7.8~8.2、水温は 20.0~20.7°C、溶存酸素濃度は 7.1~8.0 mg/L であり、溶存酸素濃度の飽和濃度に対する割合は 77~87%であった。

AKD-1153 顆粒水和剤に 24 時間暴露したミジンコの遊泳阻害率は、300、410、550、740 および 1000mg/L 区でそれぞれ 0、5、0、35 および 60%であった。また、同様に 48 時間後では、それぞれ 5、5、35、80 および 100%であった。なお、対照区の遊泳阻害率は 0%であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

3) 藻類 (*Pseudokirchneriella subcapitata*) を用いた生長阻害試験

試験機関: 食品農医薬品安全性評価センター

[GLP 対応]

報告書作成年: 2007 年

被験物質: 40%水和剤 (スケルカット顆粒水和剤)

検体組成:

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

初期細胞濃度: 約 1×10^4 cells/mL

試験方法: 振とう培養法

試験水中の細胞濃度が 0.7×10^4 cells/mL 程度になるように藻類 (前培養液) を試験培地 (OECD 推奨培地) に加え、2200mL の試験用水を調製した。被験物質 500 mg を秤量し、試験培地を加えて 50 mL に定容したものを基準液とした。被験物質 16、40 および 100mg を秤量し、試験用水に直接添加して 160mg、400mg および 1000mg/L 区の試験水を調製した。対照区は試験用水のみとした。暴露期間中の温度は $23 \pm 2^\circ\text{C}$ 、照明は 4000～5000 Lux (400～700 nm) (連続照明) に設定した。暴露期間中、細胞濃度、培養装置内の温度および照度を 24 時間毎に測定した。暴露開始時および終了時に試験水の pH を測定した。

生長曲線下面積及び生長速度に基づく生長阻害率から Logit 法を用いて 50% 生長阻害濃度 (EC_{50}) および Dunnett の両側検定を用いて最大無影響濃度 (NOEC) を算出した。

結 果:

設定濃度 (mg/L)	0、10、25、63、160、400、1000	
$E_r C_{50}$ (mg/L)	0～72 時間	>1000
$E_b C_{50}$ (mg/L) [95%信頼限界]	0～72 時間	249
$NOEC_r$ (mg/L)	0～72 時間	63

暴露期間中の藻類培養装置内の温度は $23.0 \sim 23.5^\circ\text{C}$ であり、平均温度は 23.1°C であった。照度は 4388～4504 Lux であり、その平均照度は 4,439Lux であった。試験水の pH は暴露開始時で 8.0～8.9、終了時で 8.5～9.1 であった。

暴露終了時における藻類の形態観察の結果、400mg/L 以上の試験区では藻類細胞の萎縮が認められた。160mg/L 以下の試験区では、藻類細胞の形態異常 (萎縮、膨張、破裂等) や細胞凝集等は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(11) 製剤: ジノテフラン 12%粒剤

1) コイに対する急性毒性試験

(資料 81)

試験機関: バイオトクステック(韓国)

[GLP 対応]

報告書作成年: 2011 年

被験物質: ジノテフラン 12%粒剤(スタークル箱粒剤 OS)

検体組成:

供試生物: コイ(*Cyprinus carpio*)

一群各 10 匹、体長: 4.61 ± 0.42 cm、体重: 1.36 ± 0.48 g

方 法: 163~177 日間馴化したコイを、一定の温度に調整されたガラス製水槽内にて一群 10 匹当たり 30 L の試験用水にて 96 時間暴露を行った。試験は止水式で行い、暴露開始 24 時間前から試験終了まで給餌を行わなかった。

試験液の調製は、一定量の被験物質と試験用水をガラス製水槽内の加えてテフロン棒で攪拌し、設定濃度とすることで行った。

試験水温: 21.8~22.5°C

結 果:

試験濃度 ¹⁾ (mg/L)	0、1000	
LC ₅₀ (mg/L)	24h	>1000
	48h	>1000
	72h	>1000
	96h	>1000
NOEC(mg/L)	1000	
死亡例の認められなかった 最高濃度(mg/L)	1000	

1) 本試験は設定濃度において実施された。

すべての試験区において、異常な症状は観察されなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

2) オオミジンコに対する急性遊泳阻害試験

(資料 82)

試験機関: バイオトクステック(韓国)

[GLP 対応]

報告書作成年: 2011 年

被験物質: ジノテフラン 12%粒剤(スタークル箱粒剤 OS)

検体組成:

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

方 法: 生後 24 時間以内の幼若ミジンコを、一定の温度に調整されたガラス容器にて 5 匹当たり 100 mL の試験用水にて 48 時間暴露を行った(1 試験区につき 4 連、5 頭/連)。試験は止水式で行った。

試験液の調製は、一定量の被験物質と試験用水を試験容器に加えてガラス棒で攪拌し、設定濃度とすることで行った。

試験水温: 20.1~20.4℃

結 果:

試験濃度 ¹⁾ (mg/L)	0、1000	
EC ₅₀ (mg/L)	24h	>1000
	48h	>1000
NOEC(mg/L)	1000	

1) 本試験は設定濃度において実施された。

すべての試験区において、異常な症状は観察されなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

3) 藻類(*Pseudokirchneriella subcapitata*)を用いた生長阻害試験

(資料 83)

試験機関: バイオトクステック(韓国)

[GLP 対応]

報告書作成年: 2011 年

被験物質: ジノテフラン 12%粒剤(スタークル箱粒剤 OS)

検体組成:

供試生物: 緑藻(*Pseudokirchneriella subcapitata*, ATCC 22662 株)

初期濃度 1×10^4 個/mL

方 法: 4 日間前培養した接種培養液を、初期濃度 1×10^4 個/mL になるように各試験濃度の培地に添加し、振とう培養器を用いて連続照明、一定温度下にて 72 時間の培養を行った。試験培地の調製は、一定量の被験物質をフラスコ内で藻類培養培地と混合し、攪拌することで行った。

試験水温: 23.3~23.5°C

結 果:

試験濃度 ¹⁾ (mg/L)	0, 1000
ErC ₅₀ (mg/L)	(0h~72h) >1000
NOECr(mg/L)	(0h~72h) 1000

1) 本試験は設定濃度において実施された。

暴露 72 時間後の藻類細胞観察の結果、すべての試験区において細胞形態の異常は観察されなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(12) 製剤:ジノテフラン 5% ピロキロン 15%粒剤

1) 魚類急性毒性試験

コラトップスタークル1キロ粒剤のコイを用いた急性毒性試験

(資料Ⅱ-9-1)

試験機関: 化学物質評価研究機構

[GLP 対応]

報告書作成年: 2005 年

被検物質: ジノテフラン 5% ピロキロン 15%粒剤

検体組成:

供試生物: コイ (*Cyprinus carpio*)

一群各10匹、体長: 5.0±0.12 cm、体重: 1.4±0.088 g

方法: 9日間以上順化したコイを、一定の温度に調整されたガラス製水槽内にて一群 10 匹当たり50Lの試験用水にて96時間暴露を行った。試験は暴露開始48時間後に試験液の全量を交換する半止水式で行い、暴露期間中は給餌を行わなかった。

試験液の調製は、試験容器内に入れた試験用水に必要な量の被検物質を添加後、攪拌する事で行った。

試験水温: 23±1℃

結果:

試験濃度 (mg/L) ¹⁾	0, 58.4, 210, 273, 355, 462, 600	
LC50 (mg/L) (95%信頼限界)	24h	287(250~325)
	48h	287(250~325)
	72h	273(234~310)
	96h	273(234~310)
NOEC (mg/L)	58.4	
死亡例の認められなかった 最高濃度(mg/L)	58.4	

1)本試験は設定濃度において実施された。

600 および 462 mg/L の濃度の試験群においては、暴露 3 時間後までに全例が死亡した。355、273 および 210 mg/L の濃度の試験群においては、暴露96時間後までに、それぞれ 80、60 および 10% の死亡例が観察された。

症状としては、210 mg/L 以上の濃度の試験群の生存例において、暴露 3 時間後から 96 時間後までに、表層集中、完全平衡喪失、体幹の湾曲、腹部膨満、眼球突出、出血(鰭、体幹)、嗜眠状態、筋肉痙攣、軽度平衡喪失および活動度の低下が観察された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

2) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

コラトップスタークル 1 キロ粒剤のミジンコ類遊泳阻害試験

(資料 II-9-2)

試験機関: 化学物質評価研究機構

[GLP 対応]

報告書作成年: 2005 年

被検物質: ジノテフラン 5% ピロキロン 15%粒剤

検体組成:

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

方 法: 生後 24 時間以内の幼若ミジンコを、一定の温度に調整されたガラス容器にて 5 匹当たり 100mL の試験用水にて 48 時間暴露を行った。試験は止水式で行った。

試験液の調製は、一定量の被検物質を試験用水に混合、攪拌して一定量に定容したものを中間原液とし、試験容器に入れた試験用水に適当量を添加後、攪拌することで行った。

試験水温: 20±1°C

結 果:

試験濃度(mg/L) ¹⁾	0, 41.7, 66.8, 107, 171, 273, 438, 700	
EC ₅₀ (mg/L)[95%信頼限界]	24h	472[406~567]
	48h	330[293~372]
NOEC(mg/L)	107	

1)本試験は設定濃度において実施された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

3) 藻類生長阻害試験

コラトップスタークル1キロ粒剤の藻類生長阻害試験

(資料Ⅱ-9-3)

試験機関: 化学物質評価研究機構

[GLP 対応]

報告書作成年: 2005 年

被検物質: ジノテフラン 5% ピロキロン 15%粒剤

検体組成:

供試生物: 緑藻 (*Pseudokircheriella subcapitata*, ATCC 22662)

初期濃度 1×10^4 個/mL

方 法: 指数増殖期の接種培養液を、初期濃度 1×10^4 個/mL になるように各試験濃度の培地に添加し、低温恒温槽付回転式振とう培養器を用いて連続照明、一定温度下にて約 3 日間の培養を行った。

試験液の調製は、一定量の被検物質を培地に混合して一定量に定容したものを試験原液とし、試験容器に入れた培地に適量を添加後、攪拌することで行った。

試験水温: $23 \pm 2^\circ\text{C}$

結 果:

試験濃度(mg/L) ¹⁾	0, 0.781, 3.13, 12.5, 50.0, 200	
EbC ₅₀ (mg/L)	(0-72h)	19.6
ErC ₅₀ (mg/L)	(24-72h)	75.0
NOEC(mg/L)	< 0.781	

1)本試験は設定濃度において実施された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

2. 有用昆虫・天敵に対する影響

1) 蚕

原体を用いた経口摂餌試験における LC₅₀ 値は、0.00032ppm、無影響量は 0.0000625ppm であった。局所施用試験における LD₅₀ 値は、1.942 μg/g 体重、無影響量は 0.833 μg/g 体重であった(日植防研：1998年、1999年)。

水溶剤(20%)の散布処理(1000倍希釈)または粉剤(0.5%)の散布処理(4kg/10a)における安全基準日数は 41～60 日間であった(岩手農試センター、茨城農総センター、長野南信農試：1999年)。また、水溶剤(20%)を用いた野外ドリフト試験の結果、平均風速 2.5m/s の風下側で試験薬剤の影響が全く見られない距離は 75～100m 以上であった(日植防研：1999年)。

従って、本剤を散布する際には、本剤が桑葉にかからないように十分注意する必要がある。

2) ミツバチ

原体を用いた経口摂餌試験における LD₅₀ 値(48時間)は、0.014 μg/頭、無影響量(48時間)は 0.0051 μg/頭であった。局所施用試験における LD₅₀ 値(48時間)は、0.109 μg/頭、無影響量(48時間)は 0.025 μg/頭であった(日植防研：1999年)。

水溶剤(20%)を巣箱とその付近に散布処理(1000倍希釈)した場合、群態への影響は翌日から 6 日後まで観察され、10 日後に鎮静化した。開花中のレンゲ圃場に散布処理(1000倍希釈)した場合、散布 3 時間後では訪花忌避行動が観察されたが、翌日以降に訪花忌避は認められなかった(三重大学：1998年)。

粒剤(1%)を温室内のイチゴに植穴処理し、開花期(処理 40 日)に巣箱を導入した場合、ミツバチ群態及び訪花活動に影響は認められなかった(三重大学：1999年)。

以上のように本剤はミツバチに対して強い毒性があるため、巣箱及び虫体へ直接かからないように十分注意する必要がある。

No.	供試生物 品種 (齢)	1 試験区 当りの 供試虫数	供試薬 剤 (純度%)	試験方法	LC ₅₀ LD ₅₀	無影響量 (安全基準日数)	試験機関 (報告年)
35	蚕 春嶺×鐘月 (4 齢)	20 頭/反復 3 反復	原体	経口摂餌	LD ₅₀ 0.00032 μg/g 飼料	<0.000134 μg/g 飼料	日植防研 (1998 年)
36	蚕 春嶺×鐘月 (4 齢)	20 頭/反復 3 反復	原体	経口摂餌	-	0.0000625 μg/g 飼料	日植防研 (1998 年)
37	蚕 春嶺×鐘月 (4 齢)	20 頭/反復 3 反復	原体	局所施用	LD ₅₀ 1.942 μg/g 体重	0.833 μg/g 体重	日植防研 (1999 年)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

No.	供試生物 品種 (齢)	1 試験区 当りの 供試虫数	供試薬剤 (純度%)	試験方法	LC ₅₀ LD ₅₀	無影響量 (安全基準日数)	試験機関 (報告年)
39	蚕 錦秋×鐘和 (4 齢)	50 頭/反復 2 反復	水溶剤 (20)	散布 (1000 倍、 120L/10a)	-	(60 日)	岩手農研 センター (1999 年)
	蚕 錦秋×鐘和 (4 齢)	50 頭/反復 2 反復	水溶剤 (20)	散布 (1000 倍、 120L/10a)	-	(50 日)	茨城農総 センター (1999 年)
40	蚕 錦秋×鐘和 (4 齢)	50 頭/反復 2 反復	粉剤 (0.5)	散布 (4kg/10a)	-	(60 日以上)	岩手農研 センター (1999 年)
	蚕 錦秋×鐘和 (4 齢)	50 頭/反復 2 反復	粉剤 (0.5)	散布 (4kg/10a)	-	(41 日)	長野南信 農試 (1999 年)
41	蚕 春嶺×鐘月 (4 齢)	30 頭/反復 2 反復	水溶剤 (20)	散布 ドリフト (1000 倍、 260L/10a)	-	(75~100m 以上)	日植防研 (1999 年)
42	ミツバチ (2~5 週齢)	10 頭/反復 5 反復	原体	経口	LD ₅₀ 0.014 μg/頭 (48 時間)	0.0051 μg/頭 (48 時間)	日植防研 (1999 年)
43	ミツバチ (2~5 週齢)	10 頭/反復 5 反復	原体	局所施用	LD ₅₀ 0.109 μg/頭 (48 時間)	0.025 μg/頭 (48 時間)	日植防研 (1999 年)
44 GLP	ミツバチ	10 頭/反復 3 反復	水溶剤 (20)	経口	LD ₅₀ 0.0076 μg a.i./頭 (48 時間)	0.0013 μg a.i./頭	Central Science Laboratory (1998 年)
	ミツバチ	10 頭/反復 3 反復	水溶剤 (20)	局所施用	LD ₅₀ 0.023 μg a.i./頭 (48 時間)	0.0032 μg a.i./頭	Central Science Laboratory (1998 年)
46	ミツバチ (20 日齢以上)	100 頭/反復 3 反復	水溶剤 (20)	ミツバチ 直接散布 (32000 倍)	死虫率 100%	-	三重大学 (1998 年)
	ミツバチ (20 日齢以上)	3 巣箱	水溶剤 (20)	巣箱 直接散布 (1000 倍)	-	(群態への影響: 10 日間)	三重大学 (1998 年)
	ミツバチ (20 日齢以上)	-	水溶剤 (20)	レンゲ圃場 散布 (1000 倍、 80 L/10a)	-	(訪花忌避 : 1 日間)	三重大学 (1998 年)
47	ミツバチ	4000	粒剤 (1.0)	イチゴ定植 時 植穴処理 (1g/株)	-	開花初期(処理 40 日後)に巣箱を導入 したが群態及び訪 花活動に影響なし	三重大学 (1999 年)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

No.	供試生物 品種 (齢)	1 試験区 当りの 供試虫数	供試薬 剤 (純度%)	試験方法	LC ₅₀ LD ₅₀	無影響量 (安全基準日数)	試験機関 (報告年)
48 GLP	マルハナバチ*1 (2~3 週齢)	10 頭/反復 3 反復	原体	経口	LD ₅₀ 0.039 μg/頭 (72 時間)	-	MITOX (2000 年)
49 GLP	マルハナバチ*1 (2~3 週齢)	27~35 頭/ 区 2 反復	水溶剤 (20)	経口	LD ₅₀ 0.029 μg a.i./頭 (72 時間)	-	MITOX (2000 年)
50 GLP	マルハナバチ*1 (2~3 週齢)	29~30 頭/ 反復 2 反復	原体	局所施用	LD ₅₀ 1.449 μg/頭 (72 時間)	-	MITOX (2000 年)
51 GLP	マルハナバチ*1 (2~3 週齢)	29~31 頭/ 反復 2 反復	水溶剤 (20)	局所施用	LD ₅₀ 5.304 μg a.i./頭 (72 時間)	-	MITOX (2000 年)
52	マメコバチ*1 (-)	70 頭/区 反復無し	水溶剤 (20)	直接散布 (2000 倍)	死虫率 100% (24 時間後)	-	長野 果樹試 (1999 年)
53	天敵 オンシツ ツヤコバチ	15 頭/反復 3 反復	水溶剤 (20)	間接接触 (2000 倍)	死虫率 100% (48 時間後)	-	日植防研 (1998 年)
54	天敵 オンシツ ツヤコバチ	17~22 頭/ 反復 2 反復	水溶剤 (20)	間接接触 (10 倍段階 希釈)	1.0*10 ⁶ ~ 1.0*10 ⁸ 倍	-	日植防研 (1999 年)
55	天敵 オンシツ ツヤコバチ	14~17 頭/ 反復 3 反復	水溶剤 (20)	間接接触 (2 倍段階 希釈)	1.7*10 ⁷ 倍 (7 日後)	-	日植防研 (1999 年)
56	天敵 オンシツ ツヤコバチ	15 頭/反復 4 反復	水溶剤 (20)	間接接触 (2000 倍)	-	(70 日以上)	日植防研 (2000 年)
57	天敵 コレマン アブラバチ	10 頭/反復 3 反復	水溶剤 (20)	間接接触 (1000、 2000 倍)	死虫率 100% (24 時間後)	-	日植防研 宮崎 (1999 年)
	天敵 コレマン アブラバチ	20 頭/反復 3 反復	水溶剤 (20)	直接接触 (1000、 2000 倍)	-	マミーに対する 影響は少ない	日植防研 宮崎 (1999 年)
58	天敵 キクヅキ コモリグモ (幼体・成体)	1 頭/反復 20 反復	水溶剤 (20)	直接接触 (1000、 2000 倍)	1000 倍以上	1000 倍	日植防研 高知 (2000 年)
	天敵 キクヅキ コモリグモ (ふ化幼体)	10 頭/反復 3 反復	水溶剤 (20)	直接接触 (1000、 2000 倍)	1000 倍以上	1000 倍	日植防研 高知 (2000 年)
59	天敵 タイリクヒメ ハナカメムシ	3 頭/反復 20 反復	水溶剤 (20)	間接接触 (1000、 2000 倍)	死虫率 100% (72 時間後)	-	日植防研 高知 (2000 年)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

No.	供試生物 品種 (齢)	1 試験区 当りの 供試虫数	供試薬 剤 (純度%)	試験方法	LC ₅₀ LD ₅₀	無影響量 (安全基準日数)	試験機関 (報告年)
60	天敵 ハダニ アザミウマ	6~30 頭/ 反復 2 反復	水溶剤 (20)	直接接触 (1000 倍)	死虫率 100% (24 時間後)	-	日植防研 (1999 年)
61	天敵 キアシクロ ヒメテントウ	6~30 頭/ 反復 2 反復	水溶剤 (20)	直接接触 (1000 倍)	死虫率 100% (24 時間後)	-	日植防研 (1999 年)
62	チリカブリダニ	5 頭/反復 2 反復	原体	直接散布	LC ₅₀ 73.9ppm	-	三井化学 (1998 年)

*1: 実測値の平均

3. 鳥類に対する急性毒性

No.	試験の種類 ・被検物質	供試 生物	1 群 当りの 供試数	投与 方法	LD ₅₀ 又は LC ₅₀ 及び無影 響量	観察された 影響等	試験機関 (報告年)
63 GLP	急性経口毒性試験 原体	ニホン ウズラ	6	強制 経口投 与	LD ₅₀ >2000mg/kg 体重 NOEL 1000mg/kg 体重	2000mg/kg 投与群で傾眠	RCC (2000 年)
64 GLP	混餌投与毒性試験 原体	ニホン ウズラ	10	摂餌	LC ₅₀ >1301mg/kg 体重 NOEL 5000mg/kg 飼料	-	RCC (2000 年)

4. その他の有用動植物に対する影響

No.	供試 生物	1 試験区 当りの 供試数	供試 薬剤 (純度%)	試験方法	LC ₅₀	無影響量	試験機関 (報告年)
65 GLP	シマ ミミズ	40	水和剤 (70)	土壌混和	4.9mg a.i. /kg 土壌(14 日)	1.7mg a.i./kg 土壌 (14 日)	RCC (1999 年)
66 GLP	土壌 微生物	12.3mg/ 100g 乾土	水溶剤 (20)	呼吸量: 発生 CO ₂ 量 硝化作用: アンモニア産生	-	>3000g a.i./10a (28 日)	RCC (2000 年)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

VII. 使用時安全上の注意、解毒法等

1. 使用時安全上の注意事項

1) 1%粒剤、2%粒剤、3%粒剤、12%粒剤、8%液剤

通常の使用方法ではその該当がない。

2) 10%液剤

本剤は眼に対して弱い刺激性があるので眼に入らないよう注意すること。眼に入った場合には直ちに水洗すること。

3) 0.35%粉剤

(1)本剤は眼に対して刺激性があるので眼に入らないよう注意すること。眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。

(2)散布の際は農薬用マスクなどを着用すること。作業後はうがいをするとともに洗眼すること。

4) 0.5%粉剤

(1)本剤は眼に対して弱い刺激性があるので眼に入らないよう注意すること。眼に入った場合には直ちに水洗すること。

(2)散布の際は農薬用マスクなどを着用すること。作業後はうがいをすること。

5) 20%水溶剤、50%水溶剤

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。

6) 12%剤(スタークル豆つぶ)

(1)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。

使用後は洗眼すること。

(3)本剤は皮膚に対して弱い刺激性があるので皮膚に付着しないよう注意すること。

付着した場合には直ちに石けんでよく洗い落とすこと。

7) 40%水和剤

本剤は眼に対して刺激性があるので、散布液調製時及び散布の際は保護眼鏡を着用して薬液が眼に入らないよう注意すること。眼に入った場合は直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。使用後は洗眼すること。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

2. 製造時、使用時における事故例

なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

VIII. 毒性

<毒性試験一覧表>

1. 原体を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類 期間	供試動物	1群当り 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
1-1-1 [GLP]	急性毒性試験 (14日間観察)	ラット	♂♀ 5	経口	10ml/kg 投与 ♂ 5000 ♀ 1000, 3000, 5000	♂♀ >5000	Corning Hazleton (米国) (1997)	229
1-1-2 [GLP]		マウス	♂♀ 5	経口	20ml/kg 投与 ♂ 1000, 2000, 3000, 5000 ♀ 1000, 2000, 3000, 4000	♂ 2804 ♀ 2000		231
1-2-1 [GLP]	急性毒性試験 (14日間観察)	ラット	♂♀ 5	経皮	♂♀ 2000	♂♀ >2000	Corning Hazleton (米国) (1997)	232
1-3-1 [GLP]	急性毒性試験 (14日間観察)	ラット	♂♀ 5	吸入	♂♀ 0, 4.09 (mg/l)	♂♀ >4.09 (mg/l)	Covance (英国) (1999)	233
2-1-1 [GLP]	眼刺激性 (14日間観察)	ウサギ	非洗眼群 ♂♀ 3 洗眼群 ♂ 3	点眼	♂♀ 0.1 g/頭	軽度の 刺激性あり	Covance (米国) (1998)	235
2-2-1 [GLP]	皮膚刺激性 (72時間観察)	ウサギ	♂ 5 ♀ 1	塗布	♂♀ 0.5 g/頭	軽度の 刺激性あり	Covance (米国) (1998)	237
3-1-1 [GLP]	皮膚感作性 Maximization 法 (48時間観察)	モルモット	♂ 20	皮内感作:最終濃度 5%CMC 溶液を 0.1ml 皮内注射 塗布感作:25%ワセリン軟膏経皮 惹起:25%ワセリン軟膏経皮		感作性なし	Covance (米国) (1997)	239
20-1-1 [GLP]	急性神経毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀ 10	経口	♂♀ 0, 325, 750, 1500	♂♀ 1500 神経毒性なし	Covance (米国) (2001)	240
4-1-1 [GLP]	亜急性毒性 (13週間)	ラット	♂♀ 10	飼料 混入	0, 500, 5000, 25000, 50000 ppm	♂♀ 25000 (♂ 5000) (♀ 500)	Corning Hazleton (米国) (1997)	243
					♂ 0, 34, 336, 1623, 3156 ♀ 0, 38, 384, 1871, 3616	♂ 1623 (336) ♀ 1871 (38)		
4-1-2 [GLP]	亜急性毒性 (13週間)	マウス	♂♀ 10	飼料 混入	0, 500, 5000, 25000, 50000 ppm	♂♀ 25000 ppm	Corning Hazleton (米国) (1997)	251
					♂ 0, 81, 844, 4442, 10635 ♀ 0, 102, 1064, 5414, 11560	♂ 4442 ♀ 5414		
4-1-3 [GLP]	亜急性毒性 (13週間)	イヌ	♂♀ 4	飼料 混入	0, 1600, 8000, 24000 ppm	♂♀ 8000 (♂ 8000) (♀ <1600)	Covance (米国) (1999)	257
					♂ 0, 58, 307, 862 ♀ 0, 58, 323, 950	♂ 307 ♀ 323 (<58)		

申請者注:LD₅₀ 値又は無毒性量の項における()内の数値は、申請者の見解による無毒性量を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

資料 No.	試験の種類 期間	供試動物	1群当り 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
21-1-1 [GLP]	亜急性神経毒性 (13週間)	ラット	♂♀ 10	飼料 混入	0, 500, 5000, 50000 ppm ----- ♂ 0, 33, 327, 3413 ♀ 0, 40, 400, 3806	♂♀ 5000 ppm 神経毒性の 無毒性量 ♂♀ 50000 ppm ----- ♂ 327 ♀ 400 神経毒性の 無毒性量 ♂ 3413 ♀ 3806 神経毒性なし	Covance (米国) (2001)	264
5-1-1 [GLP]	慢性毒性/ 発がん性 (104週間)	ラット	0, 20000 ppm ♂♀ 100 60, 200, 2000 ppm ♂♀ 90	飼料 混入	0, 60, 200, 2000, 20000 ppm ----- ♂ 0, 3, 10, 100, 991 ♀ 0, 4, 13, 127, 1332	♂ 20000 ♀ 2000 (♂♀ 2000) ppm ----- ♂ 991 (100) ♀ 127 発がん性なし	Covance (米国) (2000)	269
5-1-2 [GLP]	発がん性 (78週間)	マウス	♂♀ 70	飼料 混入	0, 25, 250, 2500, 25000 ppm ----- ♂ 0, 3, 34, 345, 3694 ♀ 0, 4, 45, 441, 4728	♂♀ 25000 (2500) ppm ----- ♂ 3694 (345) ♀ 4728 (441) 発がん性なし	Covance (米国) (2000)	323
5-1-3 [GLP]	慢性毒性 (52週間)	イヌ	♂♀ 4	飼料 混入	0, 640, 3200, 16000 ppm ----- ♂ 0, 20, 111, 559 ♀ 0, 22, 108, 512	♂♀ 16000 (♂ 16000) (♀ 640) ppm ----- ♂ 559 ♀ 512 (22)	Covance (米国) (1999)	344
6-1-1 [GLP]	繁殖 (2世代)	ラット	P: ♂♀ 30 F ₁ : ♂♀ 25	飼料 混入	0, 200, 2000, 20000 ppm ----- P ♂ 0, 16.2, 164, 1690 P ♀ 0, 18.4, 190, 1840 F ₁ ♂ 0, 21.4, 210, 2170 F ₁ ♀ 0, 21.9, 220, 2230	♂♀ 2000 ppm ----- P ♂ 164 P ♀ 190 F ₁ ♂ 210 F ₁ ♀ 220 繁殖能に 影響なし	夷医研 (2000)	353
6-1-2	繁殖 (2世代) 追加試験	ラット	P: ♂♀ 10 F ₁ : 10週解剖群 ♂♀ 10 交配試験群 ♂♀ 10	飼料 混入	0, 2000, 20000 ppm ----- P ♂ 0, 147, 1390 P ♀ 0, 180, 1690 F ₁ ♂ 0, 198, 2040 F ₁ ♀ 0, 211, 2180	♂♀ 2000 ppm ----- P ♂ 147 P ♀ 180 F ₁ ♂ 198 F ₁ ♀ 211 繁殖能に 影響なし	夷医研 (2000)	362

申請者注: LD₅₀ 値又は無毒性量の項における()内の数値は、申請者の見解による無毒性量を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

資料 No.	試験の種類 期間	供試動物	1群当り 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD50 値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
6-1-3 [GLP]	繁殖 (2世代)	ラット	P: ♂♀ 25 F ₁ : ♂♀ 25	飼料 混入	0, 300, 1000, 3000, 10000ppm P ♂ 0, 24.1, 79.9, 241.0, 822.1 P ♀ 0, 26.8, 90.1, 267.9, 907.0 F ₁ ♂ 0, 27.2, 90.5, 269.0, 934.7 F ₁ ♀ 0, 29.6, 96.5 292.6, 1004.8	♂♀ 3000 ppm P ♂ 241.0 P ♀ 267.9 F ₁ ♂ 269.0 F ₁ ♀ 292.6 繁殖能に 影響なし	RCC (スイス) (2002)	369
6-2-1 [GLP]	催奇形性 (10日間投与)	ラット	♀ 24	経口	♀ 0, 100, 300, 1000	母体: 300 胎仔: 1000 催奇形性なし	実医研 (1998)	381
6-2-2 [GLP]	催奇形性 (13日間投与)	ウサギ	♀ 22	経口	♀ 0, 52, 125, 300	母体: 52 胎仔: 300 催奇形性なし	実医研 (1998)	384
6-2-3 [GLP]	催奇形性 (22日間投与)	ウサギ	♀ 25	経口	♀ 0, 60, 175, 500	母体: 175 胎仔: 500 催奇形性なし	化合物安全 性研究所 (2013)	388
7-1-1 [GLP]	変異原性 (復帰変異)	サルモネラ菌: TA98, TA100, TA1535, TA1537 大腸菌: WP2 <i>uvrA</i>		<i>in vitro</i>	0, 313, 625, 1250, 2500, 5000 (μg/プレート)	陰性	オリンパス 光学工業 (1996)	395
7-2-1 [GLP]	変異原性 (染色体異常)	CHL/IU 細胞 (肺細胞)		<i>in vitro</i>	0, 500, 1000, 2000 (μg/ml)	陰性	オリンパス 光学工業 (1996)	397
7-3-1 [GLP]	変異原性 (DNA修復)	枯草菌: H17, M45		<i>in vitro</i>	0, 1000, 2000, 4000, 8000, 16000 (μg/ディスク)	陰性	ビー・エム・エル (1996)	400
7-4-1 [GLP]	変異原性 (小核)	マウス	♂ 6	経口	0, 270, 540, 1080	陰性	食品農医薬 品安全性評 価センター (1995)	401

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

資料 No.	試験の種類 期間	供試動物	1群当り 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD50 値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁		
8-1-1	一般症状	マウス	♂♀ 5	経口	♂♀ 0, 550, 850, 1300, 2000, 2600	♂♀ 550	実医研 (1999)	403		
	中枢神経系	自発運動量	マウス	♂ 10	経口	♂ 0, 850, 1300, 2000			♂ 1300	
		睡眠増強作用	マウス	♂ 10	経口	♂ 0, 850, 1300, 2000			♂ >2000	
		最大電撃痙攣	マウス	♂ 10	経口	♂ 0, 850, 1300, 2000			♂ >2000	
		鎮痛作用	マウス	♂ 10	経口	♂ 0, 550, 850, 1300, 2000			♂ 550	
		体温	ラット	♂ 5	経口	♂ 0, 550, 850, 1300, 2000			♂ 550	
		脳波	ウサギ*	♂ 3	静注	♂ 0, 10, 30, 100			♂ > 100	
		骨格筋	懸垂時間	マウス	♂ 10	経口			♂ 0, 850, 1300, 2000	♂ >2000
	腓骨神経前脛 骨筋収縮		ウサギ*	♂ 3	静注	♂ 0, 10, 30, 100			♂ > 100	
	横隔膜神経筋 収縮		ラット	♂ 4	<i>in vitro</i>	0, 10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴ , 10 ⁻³ g/ml			10 ⁻³ g/ml	
	自律神経	瞳孔径	ラット	♂ 5	経口	♂ 0, 850, 1300, 2000			♂ 850	
		輸精管 収縮	ラット	♂ 4	<i>in vitro</i>	0, 10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴ , 10 ⁻³ g/ml			10 ⁻⁴ g/ml	
	影響	呼吸循環器系	イヌ	♂ 3	静注	♂ 0, 10, 30, 100			♂ > 100	
		消化器系	炭末輸送能	マウス	♂ 10	経口			♂ 0, 850, 1300, 2000	♂ >2000
			摘出回腸	モルモット	♂ 4	<i>in vitro</i>			0, 10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴ , 10 ⁻³ g/ml	10 ⁻⁴ g/ml
		腎機能	ラット	♂♀ 5	経口	♂ 0, 360, 550, 850, 1300, 2000 ♀ 0, 360, 550, 850, 1300			♂ 550 ♀ 850	
血液系	ウサギ*	♂ 3	静注	♂ 0, 10, 30, 100	♂ > 100					
受容体	マウス、ラット、モルモット		<i>in vitro</i>	10 ⁻⁴ M						
22-1-1 [GLP] 参考	発達神経毒性	ラット	♀ 25	飼料 混入	0, 1000, 3000, 10000 ppm 0, 79.4, 237.4, 784.1	3000 ppm 237.4 発達神経毒 性なし	Charles River Laboratories (米国) (2010)	410		

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

2. 原体中混在物及び代謝物を用いた試験成績

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

3. 製剤を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類 期間	供試動物	1群当り 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
1-1-3 [GLP]	急性毒性試験 1%粒剤 (14日間観察)	ラット	♂♀ 5	経口	♂♀ 0,5000	♂♀ >5000	ボゾリサーチ センター (1999)	496
1-1-4 [GLP]		マウス	♂♀ 5	経口	♂♀ 0,5000	♂♀ >5000		497
1-1-5 [GLP]	急性毒性試験 2%粒剤 (14日間観察)	ラット	♂♀ 5	経口	♂♀ 0,5000	♂♀ >5000	ボゾリサーチ センター (1999)	498
1-1-6 [GLP]		マウス	♂♀ 5	経口	♂♀ 0,5000	♂♀ >5000		499
1-1-7 [GLP]	急性毒性試験 20%水溶剤 (14日間観察)	ラット	♂♀ 5	経口	♂♀ 0,5000	♂♀ >5000	ボゾリサーチ センター (1999)	500
1-1-8 [GLP]		マウス	♂♀ 5	経口	♂♀ 0,5000	♂♀ >5000		501
1-1-9 [GLP]	急性毒性試験 0.5%粉剤 (14日間観察)	ラット	♂♀ 5	経口	♂♀ 0,5000	♂♀ >5000	ボゾリサーチ センター (2000)	502
1-1-10 [GLP]		マウス	♂♀ 5	経口	♂♀ 0,5000	♂♀ >5000		503
1-1-11 [GLP]	急性毒性試験 3.0%粒剤 (14日間観察)	ラット	♂♀ 5	経口	♂♀ 0,2000	♂♀ >2000	ボゾリサーチ センター (2003)	504
1-1-13 [GLP]	急性毒性試験 0.35%粉剤 (14日間観察)	ラット	♂♀ 5	経口	♂♀ 0,2000	♂♀ >2000	ボゾリサーチ センター (2003)	505
1-1-14 [GLP]	急性毒性試験 10%液剤 (14日間観察)	ラット	♂♀ 5	経口	♂♀ 0,2000	♂♀ >2000	ボゾリサーチ センター (2003)	506
1-1-15 [GLP]	急性毒性試験 50%水溶剤 (14日間観察)	ラット	♀ 3	経口	♀ 2000	♀ >2000	ボゾリサーチ センター (2004)	507
[GLP]	急性毒性試験 12%剤 (14日間観察)	ラット	♀ 5	経口	♀ 2000	♀ >2000	SRD 生物センター (2008)	508
1-1-12 [GLP]	急性毒性試験 40%水和剤 (14日間観察)	ラット	♂♀ 5	経口	♂♀ 0,2000	♂♀ >2000	ボゾリサーチ センター (2003)	509
1-1-16 [GLP]	急性毒性試験 12%粒剤 (14日間観察)	ラット	♀ 3	経口	♀ 2000	♀ >2000	バイオクステック (2011)	510
1-1-17 [GLP]	急性毒性試験 8%液剤 (14日間観察)	ラット	♀ 3	経口	♀ 2000	♀ >2000	バイオクステック (2013)	510-2
1-2-2 [GLP]	急性毒性試験 1%粒剤 (14日間観察)	ラット	♂♀ 5	経皮	♂♀ 0,2000	♂♀ >2000	SRD 生物センター 2008)	511
1-2-3 [GLP]	急性毒性試験 2%粒剤 (14日間観察)	ラット	♂♀ 5	経皮	♂♀ 0,2000	♂♀ >2000	ボゾリサーチ センター (1999)	512
1-2-4 [GLP]	急性毒性試験 20%水溶剤 (14日間観察)	ラット	♂♀ 5	経皮	♂♀ 0,2000	♂♀ >2000	ボゾリサーチ センター (1999)	513
1-2-5 [GLP]	急性毒性試験 0.5%粉剤 (14日間観察)	ラット	♂♀ 5	経皮	♂♀ 0,2000	♂♀ >2000	ボゾリサーチ センター (2000)	514
1-2-6 [GLP]	急性毒性試験 3.0%液剤 (14日間観察)	ラット	♂♀ 5	経皮	♂♀ 0,2000	♂♀ >2000	ボゾリサーチ センター (2003)	515
1-2-8 [GLP]	急性毒性試験 0.35%粉剤 (14日間観察)	ラット	♂♀ 5	経皮	♂♀ 0,2000	♂♀ >2000	ボゾリサーチ センター (2003)	516

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

資料 No.	試験の種類 期間	供試動物	1群当り 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
1-2-9 [GLP]	急性毒性試験 10%液剤 (14日間観察)	ラット	♂♀ 5	経皮	♂♀ 0, 2000	♂♀ >2000	ボソリサーチ センター (2003)	517
1-2-10 [GLP]	急性毒性試験 50%水溶液 (14日間観察)	ラット	♂♀ 5	経皮	♂♀ 2000	♂♀ >2000	ボソリサーチ センター (2004)	518
[GLP]	急性毒性試験 12%剤 (14日間観察)	ラット	♂♀ 5	経皮	♂♀ 2000	♂♀ >2000	SRD 生物センター (2008)	519
1-2-7 [GLP]	急性毒性試験 40%水和剤 (14日間観察)	ラット	♂♀ 5	経皮	♂♀ 2000	♂♀ >2000	ボソリサーチ センター (2003)	520
1-2-11 [GLP]	急性毒性試験 12%粒剤 (14日間観察)	ラット	♂♀ 5	経皮	♂♀ 2000	♂♀ >2000	バイオクステック (2011)	521
1-2-12 [GLP]	急性毒性試験 8%液剤 (14日間観察)	ラット	♂♀ 5	経皮	♂♀ 2000	♂♀ >2000	バイオクステック (2013)	521-2
2-1-2 [GLP]	眼刺激性 1%粒剤 (72時間観察)	ウサギ	非洗眼群 ♀ 6 洗眼群 ♀ 3	点眼	♀ 0.1 g/頭	極く軽度の 刺激性あり	ボソリサーチ センター (1999)	522
2-1-3 [GLP]	眼刺激性 2%粒剤 (96時間観察)	ウサギ	非洗眼群 ♀ 6 洗眼群 ♀ 3	点眼	♀ 0.1 g/頭	軽度の 刺激性あり	ボソリサーチ センター (1999)	524
2-1-4 [GLP]	眼刺激性 20%水溶液 (7日間観察) 1000倍希釈液 (72時間観察)	ウサギ	非洗眼群 ♀ 6 洗眼群・ 希釈液群 ♀ 3	点眼	♀ 0.1 g/頭	原液： 軽度の 刺激性あり 希釈液： 刺激性なし	ボソリサーチ センター (1999)	526
2-1-5 [GLP]	眼刺激性 0.5%粉剤 (72時間観察)	ウサギ	非洗眼群 ♀ 6 洗眼群 ♀ 3	点眼	♀ 0.1 g/頭	軽度の 刺激性あり	ボソリサーチ センター (2000)	529
2-1-8 [GLP]	眼刺激性 0.35%粉剤 (5日間観察)	ウサギ	非洗眼群 ♀ 3 洗眼群 ♀ 3	点眼	♀ 0.1 g/頭	軽度の 刺激性あり	ボソリサーチ センター (2003)	531
2-1-9 [GLP]	眼刺激性 10%液剤 (72時間観察)	ウサギ	非洗眼群 ♀ 3 洗眼群 ♀ 3	点眼	♀ 0.1 ml/頭	極く軽度の 刺激性あり	ボソリサーチ センター (2003)	533
2-1-9 [GLP]	眼刺激性 3.0%粒剤 (72時間観察)	ウサギ	非洗眼群 ♀ 3 洗眼群 ♀ 3	点眼	♀ 0.1 g/頭	極く軽度の 刺激性あり	ボソリサーチ センター (2003)	535
2-1-10 [GLP]	眼刺激性 50%水溶液 (72時間観察)	ウサギ	非洗眼群 ♀ 3 洗眼群 ♀ 3	点眼	♀ 0.1 g/頭	軽度の 刺激性あり	ボソリサーチ センター (2004)	537
[GLP]	眼刺激性 12%剤 (21日間観察)	ウサギ	非洗眼群 ♂ 3 洗眼群 ♂ 3	点眼	♂ 0.1 g/頭	中等度の 刺激性あり	SRD 生物センター (2008)	539
2-1-7 [GLP]	眼刺激性 40%水和剤 (21日間観察)	ウサギ	非洗眼群 ♀ 3 洗眼群 ♀ 3	点眼	♀ 0.1 g/頭	中等度の 刺激性あり	ボソリサーチ センター (2003)	541

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

資料 No.	試験の種類 期間	供試動物	1群当り 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
2-1-11 [GLP]	眼刺激性 12%粒剤 (21日間観察)	ウサギ	非洗眼群 ♂ 3 洗眼群 ♂ 3	点眼	♂ 0.1 g/頭	極く軽度の 刺激性あり	バイオクステック (2011)	545
2-1-12 [GLP]	眼刺激性 8%液剤 (8日間観察)	ウサギ	非洗眼群 ♂ 3 洗眼群 ♂ 3	点眼	♂ 0.1 ml/頭	刺激性なし	バイオクステック (2013)	547-2
2-2-2 [GLP]	皮膚刺激性 1%粒剤 (72時間観察)	ウサギ	♀ 6	塗布	♀ 0.5 g/頭	刺激性なし	ボゾリサーチ センター (1999)	548
2-2-3 [GLP]	皮膚刺激性 2%粒剤 (72時間観察)	ウサギ	♀ 6	塗布	♀ 0.5 g/頭	刺激性なし	ボゾリサーチ センター (1999)	549
2-2-4 [GLP]	皮膚刺激性 20%水溶剤 (72時間観察)	ウサギ	♀ 6	塗布	♀ 0.5 g/頭	刺激性なし	ボゾリサーチ センター (1999)	550
2-2-5 [GLP]	皮膚刺激性 0.5%粉剤 (72時間観察)	ウサギ	♀ 6	塗布	♀ 0.5 g/頭	刺激性なし	ボゾリサーチ センター (2000)	551
2-2-8 [GLP]	皮膚刺激性 0.35%粉剤 (72時間観察)	ウサギ	♀ 3	塗布	♀ 0.5 g/頭	刺激性なし	ボゾリサーチ センター (2003)	552
2-2-9 [GLP]	皮膚刺激性 10%液剤 (72時間観察)	ウサギ	♀ 3	塗布	♀ 0.5 ml/頭	刺激性なし	ボゾリサーチ センター (2003)	553
2-2-6 [GLP]	皮膚刺激性 3%粒剤 (72時間観察)	ウサギ	♀ 3	塗布	♀ 0.5 g/頭	刺激性なし	ボゾリサーチ センター (2003)	554
2-2-10 [GLP]	皮膚刺激性 50%水溶剤 (72時間観察)	ウサギ	♀ 3	塗布	♀ 0.5 g/頭	刺激性なし	ボゾリサーチ センター (2004)	555
[GLP]	皮膚刺激性 12%剤 (72時間観察)	ウサギ	♂ 3	塗布	♂ 0.5 g/頭	軽度の 刺激性あり	SRD 生物センター (2008)	556
2-2-7 [GLP]	皮膚刺激性 40%水和剤 (72時間観察)	ウサギ	♀ 3	塗布	♀ 0.5 g/頭	刺激性なし	ボゾリサーチ センター (2003)	557
2-2-11 [GLP]	皮膚刺激性 12%粒剤 (72時間観察)	ウサギ	♂ 3	塗布	♂ 0.5 g/頭	刺激性なし	バイオクステック (2011)	559
2-2-12 [GLP]	皮膚刺激性 8%液剤 (72時間観察)	ウサギ	♂ 3	塗布	♂ 0.5 ml/頭	刺激性なし	バイオクステック (2013)	560-2
3-1-2 [GLP]	皮膚感作性 Buehler 法 1%粒剤 (48時間観察)	モルモット	♀ 20 陽性対照 ♀ 10	感作・惹起: 25%注射用水溶液 0.2ml 経皮		感作性なし	ボゾリサーチ センター (1999)	561
3-1-3 [GLP]	皮膚感作性 Buehler 法 2%粒剤 (48時間観察)	モルモット	♀ 20 陽性対照 ♀ 10	感作・惹起: 25%注射用水溶液 0.2ml 経皮		感作性なし	ボゾリサーチ センター (1999)	563
3-1-4 [GLP]	皮膚感作性 Buehler 法 20%水溶剤 (48時間観察)	モルモット	♀ 20 陽性対照 ♀ 10	感作・惹起: 50%注射用水溶液 0.2ml 経皮		感作性なし	ボゾリサーチ センター (1999)	565
3-1-5 [GLP]	皮膚感作性 Buehler 法 0.5%粉剤 (48時間観察)	モルモット	♀ 20 陽性対照 ♀ 10	感作・惹起: 50%注射用水溶液 0.2ml 経皮		感作性なし	ボゾリサーチ センター (2000)	567

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

資料 No.	試験の種類 期間	供試動物	1群当り 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
3-1-8 [GLP]	皮膚感作性 Buehler 法 0.35%粉剤 (48時間観察)	モルモット	♀ 20 陽性対照 ♀ 10	感作・惹起:	50%注射用水溶液 0.2ml 経皮	感作性なし	ボゾリサーチ センター (2003)	569
3-1-9 [GLP]	皮膚感作性 Buehler 法 10%液剤 (48時間観察)	モルモット	♀ 20 陽性対照 ♀ 10	感作: 検体 100%原液 0.2ml 経皮 惹起:	25%注射用水溶液 0.2ml 経皮	感作性なし	ボゾリサーチ センター (2003)	571
3-1-6 [GLP]	皮膚感作性 Buehler 法 3.0%液剤 (48時間観察)	モルモット	♀ 20 陽性対照 ♀ 10	感作:	50%注射用水溶液 0.2ml 経皮	感作性なし	ボゾリサーチ センター (2003)	573
3-1-10 [GLP]	皮膚感作性 Buehler 法 50%水溶剤 (48時間観察)	モルモット	♀ 20 陽性対照 ♀ 10	感作・惹起:	50%注射用水溶液 0.2ml 経皮	感作性なし	ボゾリサーチ センター (2004)	575
[GLP]	皮膚感作性 Buehler 法 12%剤 (48時間観察)	モルモット	♂ 20 陽性対照 ♂ 10	感作: 70%注射用水溶液 0.2ml 経皮 惹起:	30%注射用水溶液 0.2ml 経皮	感作性なし	SRD 生物センター (2008)	577
3-1-7 [GLP]	皮膚感作性 Buehler 法 40%水和剤 (48時間観察)	モルモット	♀ 20 陽性対照 ♀ 10	感作・惹起:	50%注射用水溶液 0.2ml 経皮	感作性なし	ボゾリサーチ センター (2003)	579
3-1-11 [GLP]	皮膚感作性 Buehler 法 12%粒剤 (48時間観察)	モルモット	♂ 20 陽性対照 ♂ 10	感作・惹起:	100%注射用水溶液 0.2ml 経皮	感作性なし	バイオクステック (2011)	581
3-1-12 [GLP]	皮膚感作性 Buehler 法 8%液剤 (48時間観察)	モルモット	♂ 20 陽性対照 ♂ 10	感作・惹起:	100%注射用水溶液 0.2ml 経皮	感作性なし	バイオクステック (2013)	582-2

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

1. 原体

(1) 急性毒性

1) 急性経口毒性

ジノテフラン原体(MTI-446)のラットにおける急性経口毒性試験

(資料 1-1-1)

試験機関: Corning Hazleton(米国)

(GLP 対応)

報告書作成年: 1997 年

検体純度:

試験動物: CD(SD)系ラット、8~14 週齢、体重: 雄 259~299g 雌 233~281g、1 群雌雄各 5 匹

試験期間: 14 日間観察

方法: 検体を 0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液に懸濁し、10ml/kg(第一段階)または 20ml/kg(第二段階)の容量で強制経口投与した。動物は投与前に 17~20 時間絶食した。

試験項目: 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。体重は投与直前、投与後 7 及び 14 日に測定した。死亡例及び試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与方法	経口(第一段階)	経口(第二段階)
投与容量	10ml/kg	20ml/kg
投与量(mg/kg)	♂: 5000 ♀: 1000、3000、5000	♂: 1000、2000、3000、5000 ♀: 1000、2000、3000、4000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	♂♀: >5000	♂: 2804 (1947-4037) ♀: 2000 (1354-2954)
死亡開始時間及び消失時間	死亡例なし	1 時間~1 日
症状発現時間及び消失時間	1 時間~4 日	1 時間~3 日(1000mg/kg 群の雄 1 例に見られた痂皮は回復しなかった)
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	♂♀: 5000	♂: 2000 ♀: 1000

第一段階(投与容量 10ml/kg)

死亡: 死亡例は認められなかった。

中毒症状: 1000mg/kg 投与群の雌 1 例に顔面の赤色汚染、3000mg/kg 投与群の雌 1 例によろめき歩行が観察された。5000mg/kg 投与群の雄 1 例および雌 2 例に、流涎過多、よろめき歩行および顔面の赤色汚染が観察された。

体重変化: 5000mg/kg 投与群の雌 1 例に、投与 2 週時に軽度の体重減少が観察された。

肉眼的病理所見: 投与に関連した異常所見は観察されなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

第二段階(投与容量 20ml/kg)

死 亡; 2000mg/kg 投与群の雌 3 例、3000mg/kg 投与群の雄 3 例および雌 4 例、4000mg/kg 投与群の雌 5 例、5000mg/kg 投与群の雄 5 例が投与当日に死亡した。

中毒症状; 1000mg/kg 投与群では雌 3 例に顔面の赤色汚染が観察され、雄 1 例に顔面の痂皮が投与後 2~14 日にかけて観察された。2000、3000、4000 および 5000mg/kg 投与群では、用量に関連した自発運動の低下、よろめき歩行、円背位、虚脱、顔面の赤色汚染、縮瞳、流涙、流涎過多、頻呼吸、呼吸困難、軟便、泌尿器周囲の黄色汚染、強直性もしくは間代性痙攣、振せんが観察された。

体重変化; 生存例においては体重に異常は認められなかった。

肉眼的病理所見; 死亡例を含め投与に関連した異常所見は観察されなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

ジノテフラン原体(MTI-446)のマウスにおける急性経口毒性試験 (資料 1-1-2)

試験機関: Corning Hazleton(米国)

(GLP 対応)

報告書作成年: 1997 年

検体純度:

試験動物: CD-1(ICR)系マウス、4~10 週齢、体重: 雄 23.7~29.6g 雌 23.0~28.6g、
1 群雌雄各 5 匹

試験期間: 14 日間観察

方 法: 検体を 0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液に懸濁し、20ml/kg の容量で強制経投与した。動物は投与前に 4~5 時間絶食した。

試験項目: 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。体重は投与直前、投与後 7 及び 14 日に測定した。死亡例及び試験終了時の全生存動物について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)	♂♀: 1000、2000、3000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	♂: 2450 (1801-3331) ♀: 2275 (1537-3369)
死亡開始時間及び終了時間	1 時間~2.5 時間
症状発現時間及び消失時間	1 時間~1 日
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

死 亡; 2000mg/kg 投与群の雄 1 例および雌 2 例、3000mg/kg 投与群の雌雄各 4 例が投与当日に死亡した。

中毒症状; 2000 および 3000mg/kg 投与群では、自発運動の低下、よろめき歩行、振せん、強直性痙攣及び呼吸困難が観察された。

体重変化; 1000mg/kg 投与群の雌 4 例で投与 1 週時に、2000mg/kg 投与群の雌 1 例で投与 2 週時に軽度の体重減少が観察された。

肉眼的病理所見; 死亡例を含め投与に関連した異常所見は観察されなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

2)急性経皮毒性

ジノテフラン原体(MTI-446)のラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 1-2-1)

試験機関: Corning Hazleton(米国)

(GLP 対応)

報告書作成年: 1997 年

検体純度:

試験動物: CD(SD)系ラット、8~16 週齢、体重: 雄 254~274g 雌 264~287g、1 群雌雄各 5 匹

試験期間: 14 日間観察

方 法: 検体を 0.5%(w/v)カルボキシメチルセルロース水溶液で湿らせて使用した。雌雄とも 2000mg/kg を各動物の背部皮膚に 24 時間閉塞塗布した。

試験項目: 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。体重は投与直前、投与後 7 及び 14 日に測定した。皮膚刺激の観察は、投与後 1、3、7、10 および 14 日に行った。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)	2000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	♂♀: >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	1 時間~10 日
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

中毒症状; 雌の 2 例に投与当日のみ顔面の赤色汚染が観察されたが、その他の全動物は試験期間中正常であった。

体重変化; 軽度の体重減少が、投与 1 週間時に雌の 4 例、投与 2 週時に雌の 2 例で観察された。

皮膚反応; 投与後 1 日より、雌雄に軽度から中等度の紅斑および雄に軽度な浮腫反応が観察されたが、いずれの刺激性も、投与後 10 日までに消失した。

肉眼的病理所見; 投与に関連した異常所見は観察されなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

3)急性吸入毒性

ジノテフラン原体(MTI-446)のラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 1-3-1)

試験機関: Covance(英国)

(GLP 対応)

報告書作成年: 1999 年

検体純度:

試験動物: WI(Glx/BRL/Han)系ラット、12 週齢(開始時)、体重: 雄 321~378g 雌 188~207g、
1 群雌雄各 5 匹

試験期間: 14 日間観察

方 法: 検体を、Wright 粉塵発生装置を用いてダストを発生させ、4 時間鼻部暴露した。なお、
4.09mg/l はダスト発生可能な最高濃度であった。

設定濃度; 29.1mg/l

実際濃度; 4.09mg/l

暴露条件;

設定濃度(mg/l)	29.1
実際濃度(mg/l)	4.09
粒子径分布(%)	
9.80~6.00 μ m	39.38 (34.92~42.06) ¹⁾
6.00~3.50	29.24 (28.00~30.16)
3.50~1.55	17.19 (12.59~19.84)
1.50~0.93	8.44 (7.14~11.00)
0.93~0.52	4.92 (1.00~11.11)
0.52>	1.84 (0.74~ 3.17)
空気力学的質量中位径(μ m)	4.74
チャンバー容積(L)	40
チャンバー内通気量(l/分)	50~51
暴露条件	ダスト 4 時間 鼻部暴露

¹⁾4 回測定した平均値、()内は各測定時期の幅を示す。

試験項目:

生死および中毒症状の観察; 暴露中及び暴露後 14 日間、中毒症状及び生死を観察した。

体重; 暴露直前および直後、試験 2、8、15 日目および肉眼的病理検査前に測定した。

肉眼的病理検査; 試験終了時の全生存動物につき内臓および外表の肉眼的病理検査を行った。

また、鼻腔および気道を検査し刺激の有無を評価した。

臓器重量; 肺重量を測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

結果:

投与方法	吸入
暴露濃度 (mg/l)	0、4.09
LC ₅₀ (mg/l)	♂♀: >4.09
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	異常なし
毒性徴候の認められなかった 最高暴露濃度(mg/l)	♂♀: 4.09
死亡例の認められなかった 最高暴露濃度(mg/l)	♂♀: 4.09

一般状態、体重および肉眼的病理検査結果に、検体投与の影響は観察されなかった。
肺重量では、雄の平均絶対および相対重量が対照群と比較してそれぞれ11%および14%高かったが、この差は対照群の1例の肺重量が低い事に由来したものであり、検体投与群の個体別肺重量は対照群の残りの動物と同等であり、検体投与の影響ではないと判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(2)眼及び皮膚に対する刺激性

1)眼刺激性

ジノテフラン原体(MTI-446)のウサギを用いた眼一次刺激性試験

(資料 2-1-1)

試験機関: Covance(米国)

(GLP 対応)

報告書作成年: 1998 年

検体純度 :

試験動物 : ニュージーランド白色種ウサギ、試験開始時 14~18 週齢、体重: 雄 2.334~2.694kg 雌 2.437~2.685kg、非洗眼群; 1 群雌雄各 3 匹、洗眼群; 1 群雄 3 匹

試験期間 : 14 日間観察

方法 : 検体を 0.1g 右眼に適用し、洗眼群の 3 匹は 30 秒後に 1 分間洗眼した。6 匹については洗眼しなかった。なお、左眼は無処置対照眼とした。

観察項目 : 適用 1、24、48、72 および 96 時間、7 および 14 日に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、Draize 法に従って採点した。

結果 : 観察した刺激性変化の評点は以下の表の通りである。

項 目		最高 評点	適用後時間							
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	96 時間	7 日	14 日	
非洗眼群 (6 匹平均)	角膜 混濁	程 度 A	4	0.2	0.7	0.2	0.2	0.2	0.2	0
		面 積 B	4	0.2	0.8	0.2	0.2	0.2	0.2	0
		虹 彩 C	2	0.2	0.3	0.2	0	0	0	0
	結膜	発 赤 D	3	2.0	2.0	1.3	0.8	0.3	0.5	0
		浮 腫 E	4	2.0	1.5	1.2	0.3	0.2	0.2	0
		分泌物 F	3	1.7	1.0	0	0	0	0	0
	合 計*			110	13.0	14.8	6.7	3.2	1.8	2.2
洗眼群 (3 匹平均)	角膜 混濁	程 度 A	4	0	1.0	0.3	0	0	0	0
		面 積 B	4	0	1.3	0.3	0	0	0	0
		虹 彩 C	2	0	0	0	0	0	0	0
	結膜	発 赤 D	3	2.0	2.0	1.7	1.3	1	0.3	0
		浮 腫 E	4	2.3	1.7	1.3	0.7	0.7	0.3	0
		分泌物 F	3	1.7	0.3	0.3	0	0	0	0
	合 計*			110	12.0	14.7	8.3	4.0	3.3	1.3

*)合計は、個体値 $((A \times B \times 5) + (C \times 5) + [(D + E + F) \times 2])$ の平均点

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

角膜の刺激性変化は、非洗眼群で適用後 1 時間～7 日に、洗眼群で 24 時間および 48 時間後に評点 1 の混濁が観察された。

虹彩では評点 1 の刺激性変化が、非洗眼群で適用後 1 時間～48 時間後に観察されたが、洗眼群では認められなかった。

結膜の刺激性変化は、非洗眼群および洗眼群ともに適用後 1 時間～7 日後に評点 1 または 2 の発赤、浮腫、分泌物が観察された。

以上の結果より、ジノテフラン原体はウサギの眼に対して軽度の刺激性を有するものと思われる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

2)皮膚刺激性

ジノテフラン原体(MTI-446)のウサギを用いた皮膚一次刺激性試験 (資料 2-2-1)

試験機関: Covance(米国)

(GLP 対応)

報告書作成年: 1998 年

検体純度 :

試験動物 : ニュージーランド白色種ウサギ、試験開始時 14~18 週齢、体重 2.260~2.602kg、
1 群 6 匹(雄 5 匹、雌 1 匹)

試験期間 : 72 時間観察

方 法 : 検体 0.5g を 0.3ml の蒸留水で湿らせてから、刈毛した 6 動物の背中の皮膚(約
6.25cm²)に塗布した。塗布時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体は水および使い捨て
の紙タオルを用いて拭き取った。

観察項目 : 検体除去 30 分後(塗布 4 時間後の採点として記録)、24、48 時間及び 72 時間後に
塗布部位の刺激性変化(紅斑、痂皮、浮腫)の有無等を観察し、Draize 法に従って
採点した。

結 果 : 観察した刺激性変化の採点は以下の表の通りである。

項 目	最高評点	塗布後時間			
		4 時間	24 時間	48 時間	72 時間
紅斑・痂皮	4	0.5	0.2	0	0
浮 腫	4	0	0	0	0
合 計	8	0.5	0.2	0	0
皮膚一次刺激指数:0.2					

注)表の点数は 6 匹の平均値である。

塗布 4 時間後に軽度の紅斑が 3 例に観察されたが、48 時間以内に消失した。

以上の結果から、ジノテフラン原体は、Draize の分類法により、ウサギの皮膚に対して、「軽度刺激物」と分類された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(3)皮膚感作性

ジノテフラン原体(MTI-446)のモルモットを用いた皮膚感作性試験 (資料 3-1-1)

試験機関: Covance(米国)

(GLP 対応)

報告書作成年: 1997 年

検体純度 :

試験動物 : ハートレー系雄モルモット、試験開始時 4~8 週齢、体重 372~500g、1 群各 20 匹

試験期間 : 48 時間観察

方 法 : Maximization 法

投与量設定予備試験;

感 作;

①皮内感作

頸背部を剃毛し、左右 3ヶ所に滅菌精製水と FCA の混合液(1:1)、0.5%CMC 液中 5% 検体混合液、0.5%CMC 液と FCA の混合液(1:1、検体最終濃度 5%)をそれぞれ 0.1ml 皮内投与した。刺激性対照群には、検体を除いて調製した薬液を同様に皮内投与した。

②塗布感作

皮内感作後 7 日目に皮内注射処置部位を刈毛し、10%ラウリル硫酸ナトリウムを塗布し、翌日除去した。除去後、感作群には 25%(w/w)の検体を、また刺激性対照群にはワセリンを 2cm×2cm のろ紙に均等に塗布し、注射部位に 48 時間の閉塞塗布を行った。

惹 起 ; 塗布感作 2 週間後に、各群の背部両側を剃毛し、2cm×2cm のろ紙に均等に塗布した 25%検体を右側背部に、ワセリンのみを左側背部に 24 時間閉塞塗布した。

陽性対照 ; 陽性対照結果としては、当試験機関で定期的に行っている Hexylcinnamaldehyde(HCAH)の Maximization 試験の試験成績を用いた。すなわち、本試験と同様の方法で感作及び誘導を行った。感作では、最終濃度 5%HCAH を皮内注射し、7 日後に 100%HCAH を 48 時間閉塞塗布した。惹起は、最終感作終了 2 週間後に 50%HCAH/鉱物油を用いて 24 時間閉塞塗布した。

観察項目:

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

一般症状 ; 試験期間中毎日観察した。

体 重 ; 試験開始前と終了時に測定した。

皮膚反応の評価 ; 惹起処置終了 24 時間後に、惹起処置部位の皮膚反応を検査した。惹起処置終了 48 時間後にも処置部位を検査し、弱い、遅発性の反応を評価した。採点は、以下の皮膚反応評価基準に従い行った。

皮膚反応評価基準

反応なし : 0 点 瀰漫性で中等度の発赤 : 2 点

散発的な弱い発赤 : 1 点 強い発赤と浮腫 : 3 点

試験結果 : 各観察時間における感作変化が認められた動物数を下表に示す。

群	動物数	惹起 時 検 体 濃 度(%)	感作反応動物数				平均評点		陽性感作率 (%)						
			24 時間観察		48 時間観察		24 時間	48 時間	24 時間	48 時間					
			0	1	2	3					0	1	2	3	
検 体	感作群	20	25	20	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0	0
	対照群	20	25	20	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0	0
陽性対照 (HCAH)	感作群	10	50	0	2	8	0	0	7	3	0	1.8	1.3	100	100
	対照群	5	50	5	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	0

陽性感作率(%)=陽性感作動物数/供試動物数×100

検体処理群において、感作群及び刺激性対照群とも皮膚反応は認められず、陽性率は 0%であった。一方、陽性対照感作群では明確な皮膚反応が認められた。

検体感作群の 1 例に、削瘦と一過性の自発運動低下・液状便が観察されたが、その他の個体には一般症状および体重ともに異常は認められなかった。

以上の結果から、ジノテフラン原体に皮膚感作性はないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(4)急性神経毒性

ジノテフラン原体(MTI-446)のラットを用いた急性経口神経毒性試験 (資料 20-1-1)

試験機関: Covance Laboratories Inc.(米国)

(GLP 対応)

報告書作成年: 2001 年

検体純度:

試験動物: CD(SD)IGS 系ラット、48～54 日齢、体重: 雄 212～284g、雌 142～208g、
1 群雌雄各 10 匹

試験期間: 14 日間観察

方 法: 検体を 0.5%CMC に懸濁して 0、325、750 及び 1500mg/kg の用量で経口投与した。動物は投与前に 1 夜絶食させた。

投与量設定根拠;

試験項目: 一般状態及び生死を 14 日間観察した。機能観察総合評価法(FOB)及び自発運動量は投与前、投与日、投与後 8 日及び 15 日に観察した。体重は投与前、投与日、投与後 8 及び 15 日に測定した。摂餌量は毎週記録した。14 日間の観察後、ペントバルビタールナトリウムで麻酔し、全動物について肉眼的病理検査を行った。対照群及び高用量群の雌雄各 6 匹について神経組織を摘出して病理学的に検査した。

試験項目及び結果:

一般状態及び死亡率; 一般状態を毎日 1 回、生死を毎日 2 回観察した。

いずれの投与群においても死亡例は観察されなかった。

試験期間中、検体投与に起因すると考えられる一般状態の変化は認められなかった。

機能観察総合評価; 投与前、投与日、投与後 8 日及び 15 日に実施した。

飼育ケージから取り出す前に、各動物の姿勢、運動性、歩行異常(型及び強度)及びその他の異常行動を評価した。動物を飼育ケージから取り出し、取り扱い時の反応、異常発声、眼瞼閉鎖、眼球突出、過剰流涙、過剰流涎、呼吸、被毛の外観、立毛、筋緊張及び瞳孔状態を観察した。各動物をオープンフィールドアリーナ内に約 2 分間放置し、歩行始動潜時、身づくろい回

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

数、立ち上がり回数、糞塊数及び排尿回数を記録した。さらに、動物の自発運動、姿勢、歩行異常(型及び強度)及びその他の異常行動を観察した。各動物のガルトン笛による聴覚反応も評価した。動物の固有感覚反応、耳介反応、瞳孔状態、接近反応、空中落下正向反射、接触による角膜反応、瞳孔反応、後肢及び前肢握力、痛覚反射並びに後肢着地開脚幅を評価した。体温及び体重を記録した。

対照群と比較し、統計学的に有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄			雌		
投与量(mg/kg)	325	750	1500	325	750	1500
検査時期(日)						
身繕い						
立ち上がり						
後肢握力						

対照群と比較して、1500mg/kg 投与群の雄で投与後 15 日に、また 325mg/kg 投与群の雌で投与後 8 日に平均身づくろい回数の差が観察された。750mg/kg 投与群の雌で投与日に平均立ち上がり回数の低値又は後肢握力の高値が観察された。しかし、これらの変化は投与前観察期間に同様に観察されており、あるいは用量依存性が認められないため、検体投与に関連したものではないと考えられた。その他すべての動物において、これらの項目はいずれの投与群の雌雄でも同様であった。その他すべての項目はすべての群の雌雄で同様であった。

自発運動量; 投与前、投与日、投与後 8 日及び 15 日に実施した。

対照群と比較し、統計学的に有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄			雌		
投与量(mg/kg)	325	750	1500	325	750	1500
検査時期(日)						
自発運動量						

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

1500mg/kg 投与群雌雄の投与日における運動量は対照群と比較し低値であった。これは検体投与に関連したものと考えられたが、有害作用ではなかった。運動量低下を40分の試験時間に定量的及び客観的に評価したが、一過性であった。投与後8日及び15日におけるすべての群の運動量は対照群と同様であり、投与日に評価したFOB項目のいずれの変化とも相関性がなかった。したがって、投与日における運動量低下は神経毒性を示すものではないと考えられた。

体重変化； 投与前、投与日、投与後8日及び15日に実施した。

検体投与の影響は認められなかった。

摂餌量； 投与期間中、毎週記録した。

検体投与の影響は認められなかった。

肉眼的病理検査； 投与後3週に全生存動物について剖検し、以下の組織を保存した。

脳(嗅球、前脳、尾状核、視床下部/視床、中脳、小脳及び髄質)、下垂体、全脊髄、頸部脊髄背根神経節、腰部脊髄背根神経節、三叉神経節、眼、腓骨神経、視神経、坐骨神経、脛骨神経、腓腹神経、前脛骨筋、腓腹筋、肉眼的病変部

検体投与に関連した所見は認められなかった。

病理組織学的検査； 対照群と高用量投与群の雌雄各6匹について以下の組織の病理標本を作製し、鏡検した(下線を引いた組織はエポキシ樹脂包埋、トルイジンブルー染色標本として検査した)。

嗅球、前脳、尾状核、視床下部/視床、中脳、小脳、髄質、下垂体、脊髄(頸部、胸部及び腰部)、頸部脊髄背根神経節、腰部脊髄背根神経節、三叉神経節、眼(左)、腓骨神経(左)、視神経(左)、坐骨神経(左)、脛骨神経(左)、腓腹神経(左)、前脛骨筋(左)、腓腹筋(左)、肉眼的病変部

検体投与に関連した所見は認められなかった。

以上の結果から、1500mg/kg 投与群の動物に自発運動量の一過性の低下が認められたが、その他のFOBや病理学的検査成績に関連した変化はなかったため、神経毒性の症状ではないと考えられた。従って、本試験における最大無毒性量(NOAEL)は雌雄とも1500mg/kgと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(5) 90 日間反復経口投与毒性

ジノテフラン原体(MTI-446)のラットを用いた混餌投与による 13 週間亜急性経口毒性試験

(資料 4-1-1)

試験機関: Corning Hazleton(米国)

(GLP 対応)

報告書作成年: 1997 年

検体純度:

試験動物: CD(SD)系ラット、7 週齢、体重: 雄 235-284g 雌 165-228g、1 群雌雄各 10 匹

試験期間: 13 週間(1996 年 11 月 5 日～1997 年 2 月 6 日)

投与方法: 検体を 0、500、5000、25000 及び 50000ppm の濃度で飼料に混入し、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約 4 週間に 1 回調製した。

投与量設定根拠;

試験項目及び結果:

一般症状及び死亡率; 一般症状及び生死を毎日 2 回観察した。

いずれの投与群においても死亡例は観察されなかった。

試験期間中、検体投与に起因すると考えられる一般症状の変化も観察されなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

体重変化； 全動物の体重を投与開始時及びその後毎週 1 回測定した。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた測定週を下表に示す。

性別 投与量 (ppm)	雄				雌			
	500	5000	25000	50000	500	5000	25000	50000
2 週								
3								
4								
5								
6								
7								
8								
9								
10								
11								
12								
13								
14								

25000 及び 50000ppm 投与群の雌雄について、投与 2 週時から 14 週時にかけて有意な体重減少が認められた。

5000 ppm 投与群の雌では投与 12 週時から 14 週時に有意な体重減少が観察された。しかし、5000 及び 25000ppm 投与群の体重損失は対照群の 20%以内の変化であったことから毒性影響とは判断されなかった。

(申請者注:25000ppm 投与群の雌雄及び 5000ppm 投与群の雌で認められた体重減少は対照群と比較して統計学的に有意な減少であったため、申請者による再評価の結果、毒性影響と判断した。)

500ppm 投与群では検体投与の影響は認められなかった。

また、体重増加量も体重変化と同様に経過し、第 1 週から 14 週までの体重増加量は、500、5000、25000 及び 50000ppm 投与群の雄でそれぞれ 100、93.7、81.6、60.3%、雌で 92.9、83.7、68.1、47.5%であり、5000ppm 投与群の雌、25000 及び 50000ppm 投与群の雌雄に有意差が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

摂餌量及び食餌効率； 全動物の摂餌量を毎週 1 回測定し、食餌効率も算出した。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた測定週を下表に示す。

性別 投与量 (ppm)	雄				雌			
	500	5000	25000	50000	500	5000	25000	50000
1 週								
2								
3								
4								
5								
6								
7								
8								
9								
10								
11								
12								
13								

投与開始後 1 週時に雄の 25000ppm 以上及び雌の全投与群で検体の忌避作用によると思われる飼料の掻き出しが高頻度に認められた。

25000 及び 50000ppm 投与群の雌雄では、ほとんど全投与期間において摂餌量の有意な減少が認められた。

5000ppm 投与群では雌の投与 3、5、8～10 及び 13 週時に摂餌量の有意な減少が認められた。

500ppm 投与群では雌の投与 4、8～11 及び 13 週時に摂餌量の有意な減少が認められた。

また、食餌効率は、50000ppm 投与群において投与開始 1 週時に低下した。

その後の投与期間中においては、いずれの投与群にも有意差は認められなかった。

検体摂取量； 投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量(ppm)		500	5000	25000	50000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	34	336	1623	3156
	雌	38	384	1871	3616

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

血液学的検査； 投与 14 週時に絶食した全動物の頸静脈から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、血小板数、白血球数、血球形態、白血球百分比、プロトロンビン時間(PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間(PTT)

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄				雌			
投与量(ppm)	500	5000	25000	50000	500	5000	25000	50000
MCH								
PTT								
白血球百分比 リンパ球(%)								

25000ppm 投与群の雄に MCH の有意な増加が観察され、50000ppm 投与群の雄では MCH 及び白血球百分比におけるリンパ球比の有意な増加ならびに PTT の有意な減少が観察されたが、いずれも関連する他の血液検査結果及び病理学的検査結果に異常がなかったことから検体の影響によるものではないと判断された。

血液生化学的検査； 血液学的検査で使用した血液から得られた血清を用い、以下の項目の測定を行った。

グルコース、尿素窒素、クレアチニン、総蛋白、総ビリルビン、アルブミン、グロブリン、A/G 比、コレステロール、GOT、GPT、アルカリフォスファターゼ、 γ -GTP、カルシウム、無機リン、ナトリウム、カリウム、塩素

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄				雌			
投与量(ppm)	500	5000	25000	50000	500	5000	25000	50000
グルコース								
尿素窒素								
総蛋白質								
グロブリン								

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

50000ppm 投与群の雄にグルコース、総蛋白、グロブリンの有意な低下及び尿素窒素の有意な増加が観察されたが、関連する病理学的変化がみられなかったこと及びいずれも軽度な変化であったことから、毒性影響とは判断されなかった。

尿検査； 血液学的検査と同時期に採取した蓄尿(16 時間)について以下の項目を検査した。

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

検体投与に関連のある変化は認められなかった。

眼科的検査； 全動物について投与開始前及び投与 14 週時に眼科的検査を実施した。

検体投与に関連のある変化は認められなかった。

臓器重量； 試験終了時に全動物について以下の臓器重量を測定し、対体重比及び対脳重量比も算出した。

副腎、脳、精巣上体、心臓、腎臓、肝臓、卵巣、下垂体、脾臓、精巣、胸腺、上皮小体を含む甲状腺

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別		雄				雌			
投与量(ppm)		500	5000	25000	50000	500	5000	25000	50000
最終体重									
副腎(左)	重量								
副腎(右)	重量								
脳	対体重比								
下垂体	重量								
腎臓(左)	重量								
	対体重比								
	対脳重量比								
腎臓(右)	重量								
	対体重比								
	対脳重量比								
心臓	重量								
	対脳重量比								
胸腺	重量								
脾臓	重量								
	対脳重量比								
肝臓	重量								
	対体重比								
	対脳重量比								
精巣上体(左)	対体重比								
精巣上体(右)	対体重比								
精巣(左)	対体重比								
精巣(右)	対体重比								
卵巣(右)	対体重比								

5000ppm 投与群の雌、25000ppm 以上の投与群において最終体重の有意な低下が認められた。

50000ppm 投与群では雄の腎、心、肝重量及び対脳重量比ならびに胸腺重量が有意に低下し、精巣上体、精巣及び脳の対体重比が有意に増加した。雌では腎及び肝重量が有意に低下し、それぞれの対体重比が有意に増加した。また、副腎、下垂体、心及び脾臓重量の有意な低下ならびに心及び脾臓の対脳重量比の有意な低下も認められ、脳及び右卵巣では対体重比が有意に増加した。

25000ppm 投与群では雄に心重量、肝重量、肝の対体重比及び対脳重量比の有意な低下が認められ、雌に脾臓重量、心重量、心の対脳重量比の有意な低下、脳の対体重比の有意な増加が認められた。

5000ppm 投与群では、雄の肝の対体重比の有意な低下及び雌の左副腎重量の有意

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

な低下が認められた。

これらの変化はいずれも関連する病理所見が観察されなかったこと及び低体重に伴う変化と考えられ、検体の影響によるものではないと判断された。

また、副腎の重量の減少は、病理組織学的検査で認められた副腎皮質の空胞化の増加と関連がないと考えられた。

500ppm 投与群では検体投与の影響は認められなかった。

肉眼的病理検査； 試験終了時に全動物について剖検を行った。

検体投与に関連のある変化は認められなかった。

病理組織学的検査； 対照群及び最高投与群の全動物に対して以下の組織病理標本を作製し、検鏡した。

副腎、大動脈、脳、盲腸、子宮頸管、結腸、十二指腸、精巣上体、食道、眼球、骨髄を含む大腿骨(末端の関節面)、ハーダ-腺、心臓、回腸、空腸、腎臓、涙腺(眼窩外)、肝臓、肺、リンパ節(腸間膜)、乳腺(雌)、筋肉(大腿)、卵巣、膵臓、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺(顎下腺)、坐骨神経、精囊、皮膚、脊髄(頸部、中胸部、腰部)、脾臓、骨髄を含む胸骨、胃、精巣、胸腺、上皮小体を含む甲状腺、気管、膀胱、子宮、膣、肉眼的病変部

また、肉眼的病変部、副腎、腎臓、肝臓及び肺については全投与群の全動物で検鏡した。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別		雄					雌				
投与量(ppm)		0	500	5000	25000	50000	0	500	5000	25000	50000
腎臓	リンパ球・組織球性浸潤										
副腎皮質	球状帯空胞化										
	束状帯空胞化										

25000ppm 投与群の雄で腎臓のリンパ球・組織球性浸潤が有意に減少した。25000 及び 50000ppm 投与群の雌雄ならびに 5000ppm 投与群の雄で、副腎皮質の球状帯細胞の細胞質空胞化が増加した。雌では 50000ppm 投与群で用量相関的に程度及び発生頻度が増加した。雄では明瞭な用量相関は認められず、5000ppm 以上の投与群における発生頻度及び程度は同程度であった。

また、雄のみに束状帯細胞の空胞化も用量相関的に増加したが、有意差は認められなかった。

しかし、副腎皮質のこれら変化に関連する血液生化学などの臨床病理学的変化は認められなかったため、毒性影響とは判断されなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

500ppm 投与群では影響が認められなかった。

以上の結果から、本剤のラットに対する3ヶ月飼料混入投与による亜急性毒性試験における影響として、50000ppm 投与群の雌雄に著しい体重増加抑制が認められたので、最大無毒性量は雌雄とも25000ppm(雄 1623mg/kg/day、雌 1871mg/kg/day)であると判断される。

(申請者注:25000ppm 投与群の雌雄及び 5000ppm 投与群の雌で認められた体重減少は対照群と比較して統計学的に有意な減少であったため、申請者による再評価の結果、毒性影響と判断した。従って、本試験における最大無毒性量は雄で 5000ppm(336mg/kg/day)、雌で 500ppm(38mg/kg/day)であると判断した。)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

ジノテフラン原体(MTI-446)のマウスを用いた混餌投与による 13 週間亜急性経口毒性試験

(資料 4-1-2)

試験機関: Corning Hazleton(米国)

(GLP 対応)

報告書作成年: 1997 年

検体純度:

試験動物: CD-1(ICR)系マウス、7 週齢、体重: 雄 25.9-35.9g 雌 18.8-32.2g、
1 群雌雄各 10 匹

試験期間: 13 週間(1996 年 11 月 5 日～1997 年 2 月 7 日)

投与方法: 検体を 0、500、5000、25000 及び 50000ppm の濃度で飼料に混入し、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約 4 週間に 1 回調製した。

投与量設定根拠;

試験項目及び結果:

一般症状及び死亡率; 一般症状及び生死を毎日 2 回観察した。

いずれの投与群においても死亡例は観察されなかった。

試験期間中、検体投与に起因すると考えられる一般症状の変化も観察されなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

体重変化： 全動物の体重を投与開始時及びその後毎週 1 回測定した。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた測定週を下表に示す。

性別 投与量 (ppm)	雄				雌			
	500	5000	25000	50000	500	5000	25000	50000
3 週								
4								
5								
6								
7								
8								
9								
10								
11								
12								
13								
14								

50000ppm 投与群の雌雄について、投与 3 週時から 14 週時にかけて有意な体重減少が認められた。5000ppm 投与群の雌でも投与 14 週時に有意な体重減少が観察されたが、生物学的変動の範囲内の変化であった。500 及び 25000ppm 投与群については、影響は認められなかった。

また、体重増加量は 50000ppm 投与群で投与 2 週時まで減少し、その後は対照群と同様に推移した。散発的に有意な減少が認められたが、いずれも生物学的変動の範囲内の変化であり、検体投与による影響ではないと判断された。

投与 1 週から 14 週までの体重増加量は、50000ppm 投与群の雄雌で対照群より低下した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

摂餌量及び食餌効率； 全動物の摂餌量を毎週 1 回測定し、食餌効率も算出した。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた測定週を下表に示す。

性別	雄				雌			
	500	5000	25000	50000	500	5000	25000	50000
投与量 (ppm)								
6 週								
10								
13								

25000ppm 以上の投与群で投与初期に検体の忌避作用によると思われる飼料の掻き出しが高頻度に認められ、摂餌量が減少した。

50000ppm 投与群では、試験期間中飼料の掻き出しがみられ、投与 6 週、10 週及び 13 週時に認められた摂餌量の増加は、掻き出しの増加による過大評価によるものであった。

また、食餌効率は、25000ppm 以上の投与群で投与初期に低下したが、その後は対照群との間に差は認められなかった。

500 及び 5000ppm 投与群では、摂餌量及び食餌効率への影響は認められなかった。

検体摂取量； 投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量(ppm)		500	5000	25000	50000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	81	844	4442	10635
	雌	102	1064	5414	11560

血液学的検査； 投与 14 週時に絶食した 1 群雌雄各 5 匹の動物から心臓穿刺により血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

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

検体投与に関連のある変化は認められなかった。

血液生化学的検査： 血液学的検査で使用しなかった残りの 1 群雌雄各 5 匹の動物から心臓穿刺により採取した血液から得られた血清を用い、以下の項目の測定を行った。

グルコース、尿素窒素、クレアチニン、総蛋白、アルブミン、グロブリン、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

A/G 比、コレステロール、GOT、GPT、アルカリフォスファターゼ、
 γ -GTP

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄				雌			
投与量(ppm)	500	5000	25000	50000	500	5000	25000	50000
アルブミン								
尿素窒素								

50000ppm 投与群の雄においてアルブミン量が有意に増加した。アルブミン量の増加は脱水症に伴ってしばしば認められるが、本変化は、軽度な変化であること及び関連する病理学的変化が認められなかったことから、毒性影響とは判断されなかった。

25000ppm 投与群の雌に尿素窒素の有意な増加が認められたが、生物学的範囲内の変化であり、検体投与による影響ではないと判断された。

500 及び 5000ppm 投与群では、影響は認められなかった。

尿検査； 投与 14 週目に全動物から採取した尿について以下の項目を検査した。

pH、蛋白質、グルコース、潜血

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を下表に示す

性別	投与量 (ppm)	pH					
		6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5
雌	0						
	500						
	5000						
	25000						
	50000 ↓						

50000ppm 投与群の雌に pH の有意な低下が認められたが、関連する病理学的変化が認められないこと及び軽度な変化であったことから毒性影響とは判断されなかった。

25000ppm 以下の投与群については、影響は認められなかった。

眼科的検査； 全動物について投与開始前及び投与 14 週時に眼科的検査を実施した。

検体投与に関連のある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三井化学アグロ株式会社にある。

臓器重量；試験終了時に全動物について以下の臓器重量を測定し、対体重比及び対脳重量比も算出した。

副腎、脳、精巢上体、心臓、腎臓、胆嚢を含む肝臓、卵巣、下垂体、脾臓、精巢、胸腺、上皮小体を含む甲状腺

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別		雄				雌			
投与量(ppm)		500	5000	25000	50000	500	5000	25000	50000
最終体重									
副腎 (左)	重量								
	対脳重量比								
脳	対体重比								
腎臓(左)	重量								
	対脳重量比								
腎臓(右)	重量								
	対脳重量比								
心臓	重量								
	対脳重量比								
肝臓	重量								
精巢上体 (右)	対体重比								
	重量								
精巢 (左)	対脳重量比								

5000ppm 投与群の雌及び 50000ppm 投与群の雌雄に最終体重の有意な減少が認められた。

50000ppm 投与群では雌雄ともに右腎重量、左右腎臓の対脳重量比の有意な低下及び脳の対体重比の有意な増加が認められ、さらに雌では左腎重量、肝重量、心重量及び心の対脳重量比が有意に低下し、雄では右精巢上体の対体重比の有意な増加が認められた。

25000ppm 投与群の雄では、左副腎の対脳重量比の有意な増加及び精巢重量ならびに対脳重量比の有意な低下が認められた。

500ppm の雌の左副腎重量及び 5000ppm 投与群の雌の脳の対体重比が有意に増加した。

これらの変化はいずれも関連する病理所見が観察されなかったこと及び低体重に伴う変化と考えられ、検体の影響によるものとは判断されなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

肉眼的病理検査； 試験終了時に全動物について剖検を行った。

検体投与に関連のある変化は認められなかった。

病理組織学的検査； 対照群及び最高投与群の全動物に対して以下の組織病理標本を作製し、
検鏡した。

副腎、大動脈、脳、盲腸、子宮頸管、結腸、十二指腸、精巢上体、食道、
眼球、骨髄を含む大腿骨(末端の関節面)、胆嚢、ハーダ腺、心臓、回腸、
空腸、腎臓、涙腺(眼窩外)、肝臓、肺、リンパ節(腸間膜)、乳腺(雌)、筋肉
(大腿)、卵巣、膵臓、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺(顎下腺)、坐骨神経、
精嚢、皮膚、脊髄(頸部、中胸部、腰部)、脾臓、骨髄を含む胸骨、胃、精
巢、胸腺、上皮小体を含む甲状腺、気管、膀胱、子宮、膣、肉眼的病変
部

また、肉眼的病変部、腎臓、胆嚢を含む肝臓及び肺については全投与群
の全動物で検鏡した。

検体投与に関連のある変化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3ヶ月飼料混入投与による亜急性毒性試験における影響
として、50000ppm 投与群の雌雄に著しい体重増加抑制、体重増加量の減少などが認められたので、
最大無毒性量は雌雄とも25000ppm(雄 4442mg/kg/day、雌 5414mg/kg/day)であると判断される。