

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

農 薬 抄 録

ジチアノン

「殺菌剤」

作 成 年 月 日： 昭和 50 年 1 月 30 日
改 訂： 平成 24 年 11 月 2 日

作 成 会 社 名： BASF ジャパン株式会社

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

011100000

目 次

	頁
I. 開発の経緯	1
II. 物理的・化学的性状	6
III. 生物活性	16
IV. 適用及び使用上の注意	17
V. 残留性	23
1. 作物残留	23
2. 土壌残留	37
VI. 有用動植物等に及ぼす影響	40
1. 水産動植物に対する影響	40
2. 水産動植物以外の有用生物に対する影響	50
VII. 使用時安全上の注意、解毒法等	51
VIII. 毒性	
毒性試験一覧表	54
1. 原体	
(1) 急性毒性	61
(2) 皮膚及び眼に対する刺激性	80
(3) 皮膚感作性	87
(4) 亜急性毒性	101
(5) 反復経皮投与毒性	110
(6) 反復吸入毒性	117
(7) 反復経口投与神経毒性	118
(8) 反復投与遅発性神経毒性	123
(9) 慢性毒性及び発がん性	124
(10) 繁殖毒性及び催奇形性	171
(11) 変異原性試験	200
(12) 生体機能影響	233
(13) その他	243

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

Bio 2003

2. 製剤

70%水和剤

(1) 急性毒性	273
(2) 皮膚及び眼に対する刺激性	277
(3) 皮膚感作性	282

40%フロアブル

(1) 急性毒性	285
(2) 皮膚及び眼に対する刺激性	289
(3) 皮膚感作性	292

Ⅲ. 動植物及び土壌等における代謝分解

代謝分解試験一覧表	代 1
代謝分解物一覧表	代 4
1. 動物代謝に関する試験	代 8
2. 植物代謝に関する試験	代 64
3. 土壌中動態に関する試験	代 91
4. 水中動態に関する試験	代 95
4.1 加水分解動態試験	代 95
4.2 水中光分解動態試験	代 99
5. 土壌吸着性	代 109
6. 生物濃縮性	代 111
代謝分解のまとめ	代 119
代謝分解経路図	代 124
代謝分解の概要	代 125

X. 開発年表

代 129

1. 開発の経緯

ジチアノンドイツのエー・メルク社で1957年に合成された農業用殺菌剤である。1960年、大日本除虫菊株式会社によって日本に導入され、水稻の白葉枯病に対する防除試験を中心に、トマト、うり類、なし、りんご等の種々の病害について実用化試験が実施された。当時は、特にバクテリアによる稲白葉枯病に防除薬剤の開発が期待された時期であり、ジチアノンの特異な防除効果と葉色や稲色がよくなる増収効果のあることが認められ、脚光を浴びた。1960～1963年の全国的な防除試験の結果、「白葉枯病」防除に実用化が確認され、かびだけでなく細菌によって起こる病害に対しても有効であることが実証された。

次いで、1962年からかんきつの主要病害である「そうか病」及び「黒点病」に対する防除試験が実施され、ジチアノンの有効性が認められ、更に1964及び1965年に日本植物防疫協会で行われたかんきつ連絡試験の結果、「そうか病」に対してはクロン・ジクロン剤と比較して、ならびに「黒点病」に対しては石灰ポルドー・銅水銀剤と比較して防除効果が極めて優れていることが確認された。また、対照薬剤と比較して落葉やスターメラノーズ(葉斑)の発生が少なく、安全性の高いことも確認された。

かんきつに対する病害防除剤として農業登録されたのは1963年であり、翌年1964年に全国のかんきつ栽培県で実施された県植物防疫協会の展示園で、各県における実用性が確認され、当時使用されていた慣行薬剤に替わる殺菌剤として広く使用されるようになった。水銀剤の使用禁止により、ジチアノンのかんきつでの使用量は増大し現在に至っている。また、なしの「黒星病」、「黒斑病」等に対して高い防除効果が認められ、なし栽培地帯で広く使用されている。ももの「せん孔細菌病」及び「黒星病」、ぶどうの「黒とう病」及び「べと病」、りんごの「黒星病」、かき及び茶の「炭疽病」、ならびにこんにゃくの「葉枯病」等に優れた防除効果を示すことが認められている。

ジチアノンの安全性については、1992年にJMPRでも評価されており、ADIは0.01 mg/kg/日(ラット及びイヌの慢性毒性より得られた無毒性量1 mg/kg/日、及び安全係数100より算出)と設定されている。作物残留性については、1992年及び1995年にJMPRで評価され、以下のとおり設定された。

作物名	残留基準値(ppm)
チェリー	5
ぶどう	3
ホップ(乾燥)	100
みかん	3
ナシ状果類	5
ポメロ(ザボン)	3

本剤の登録は、2000年のBASF社によるアメリカン・サイアナミッド社の買収に伴い、現在はBASFジャパン株式会社が保有している。

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

0111111111

諸外国での登録状況は下記のとおりである(2006年10月4日現在)。

登録国名	適用作物	残留基準値(ppm)
アルゼンチン	ナシ状果類 ぶどう もも	
オーストラリア	ナシ状果類 核果類 ぶどう	2 2 2
オーストリア	ナシ状果類 ぶどう ホップ	3 3
ベラルーシ	りんご ぶどう	
ベルギー	ナシ状果類 にんじん さくらんぼ 麦類 ばら	1 0.05 1 0.05
ブラジル	りんご ぶどう もも	2 2 3
ブルガリア	果樹 ぶどう	0.6 0.6
チリ	りんご	
クロアチア	ナシ状果類 もも ぶどう	
チェコ共和国	ナシ状果類 もも さくらんぼ	
デンマーク	ナシ状果類 プラム さくらんぼ 花卉類	
フィンランド	りんご いちご	
フランス	アーモンド ナシ状果類 あんず さくらんぼ ぶどう 黒スグリ もも プラム ラズベリー くるみ	0.05 1 2 2 1 1 0.5

登録国名	適用作物	残留基準値 (ppm)
グルジア	ナシ状果類 ぶどう もも	
ドイツ	ホップ ナシ状果類 ぶどう あんず もも さくらんぼ	100 3 3 3 3 3
ギリシャ	ぶどう ホップ ナシ状果類 花卉類 核果類	
ハンガリー	ぶどう りんご 核果類	1 1 1
アイルランド	ナシ状果類	
イタリア	ナシ状果類 ぶどう もも コショウ ばれいしょ ホウレンソウ いちご 花卉類	0.6 0.6 0.6 0.6 0.1 0.6 0.6 0.6
ケニア	コーヒー ぶどう	
韓国	ナシ状果類 かんきつ とうがらし	5
キルギスタン	りんご もも ぶどう	
ラトビア	ナシ状果類 核果類 ベリー類	
リトアニア	果物類 ベリー類	
ルクセンブルク	ぶどう	
マケドニア	りんご	
モルドバ	りんご ぶどう もも	0.1 0.1 0.1

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

Dithianon

登録国名	適用作物	残留基準値 (ppm)
オランダ	ナシ状果類	1
	さくらんぼ	1
	スグリ	0.05
	ばら	
ニュージーランド	ナシ状果類	2
	ぶどう	2
ノルウェー	ナシ状果類 ベリー類	
パキスタン	ナシ状果類 もも	
ポーランド	りんご	
ポルトガル	ナシ状果類	2
ルーマニア	ナシ状果類	
	プラム	
	ぶどう	
ロシア	りんご	
	もも	
	ぶどう	
セルビア	ナシ状果類	
	もも	
	さくらんぼ	
	ぶどう	
スロバキア	さくらんぼ	
	もも	
	果物類	
	ぶどう	
スロベニア	ナシ状果類	
	核果類	
	ぶどう	
南アフリカ共和国	ナシ状果類	
スペイン	かんきつ	1
	セイヨウカリン	0.05
	ナシ状果類	2
	野菜	0.2
	コショウ	0.2
スウェーデン	ナシ状果類	
	プラム	
スイス	さくらんぼ	3
	ホップ	
	ナシ状果類	0.6
	核果類	3
	ベリー類	
	ぶどう	
	花卉類	

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

Print name:

登録国名	適用作物	残留基準値 (ppm)
台湾	かんきつ	2
	コショウ	1
	マンゴー	0.3
	もも	
タイ	ぶどう	
	マンゴー	
トルコ	りんご かんきつ あんず ぶどう もも	
ウガンダ	コーヒー	
ウクライナ	りんご ぶどう もも	
英国	ナシ状果類	
ウルグアイ	りんご かんきつ ぶどう	
ザンビア	米	

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

2011.03.01

II. 物理的・化学的性状

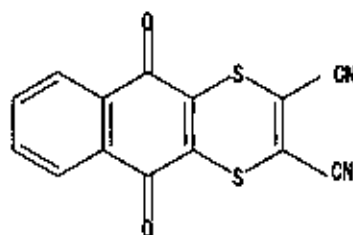
1. 有効成分の名称及び化学構造

1) 有効成分の一般名

	和名	英名
一般名	ジチアノン (ISO)	dithianon (ISO)
化学名	2,3-ジシアノ-1,4-ジチアンスキノン (JMAFF 名)	2,3-dicyano-1,4-dithiaanthraquinone (JMAFF 名)
	5,10-ジヒドロ-5,10-ジチアフト[2,3- <i>b</i>]-1,4-ジチン-2,3-ジカルボニトリル (IUPAC 及び CAS 名)	5,10-dihydro-5,10-dioxonaphtho[2,3- <i>b</i>]-1,4-dithiin-2,3-dicarbonitrile (IUPAC 及び CAS 名)

- 2) 別 名 商品名 : デラン (英名 DELAN)
 試験名 : CME107, SAG107, IT-931, AC37, 114, CL37, 114, BAS 216F
 物質名 : AC9022-087 (スペクトル)

3) 構造式



4) 分子式 $C_{14}H_4O_2N_2S_2$

5) 分子量 296.32

6) CAS No. 3347-22-6

2. 有効成分の物理的・化学的性状

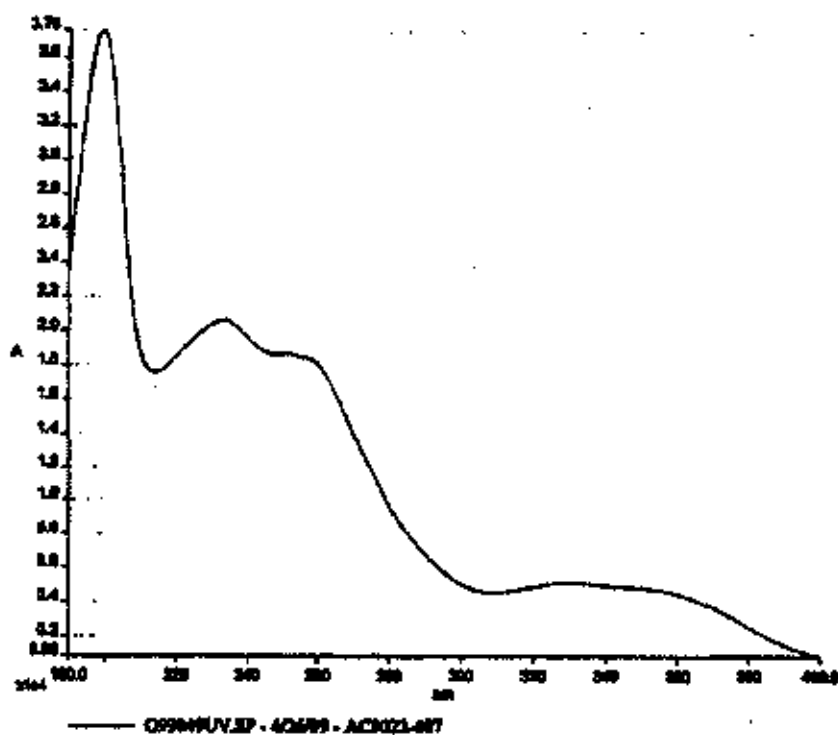
項目		測定値 (測定条件)		測定方法 / 試験機関
色 調		暗褐色		官能法 / /2000/GLP
形 状		結晶性粉末		官能法 / /2000/GLP
臭 気		わずかな かび臭		官能法 / /2000/GLP
密 度		1.576g/cm ³ (20°C)		比重瓶法 / /1989/GLP
融 点		216°C (分解を伴う)		液浴付毛細管法 / /1989/GLP 社
沸 点		分解のため測定不能		示差熱分析法 / KG/1984/non-GLP
蒸気圧		2.71×10 ⁻⁹ Pa (25°C)		気体流動法 / /1989/GLP 社
解離定数 (Pka)		測定不能 (水溶解度が低い為)		分光光度法 / /1989/GLP 社
溶 解 度	有機溶媒	0.27mg/L (20°C, pH5)		カラム溶出法 / /1989/GLP 社
		6.34mg/L (20°C)		フラスコ法 / /1989/GLP 社
		1.59g/L (20°C)		
		2.01g/L (20°C)		
		1.76g/L (20°C)		
		0.08g/L (20°C)		
		0.77g/L (20°C)		
オクタン/水分配係数 (log Pow) (20°C)		≥3.50 (log Pow : >3.34)		フラスコ法 / /1989/GLP 社
土壌吸着係数		K _f ^{ads} =18.41~56.23 K _f ^{oc} =2163~2703		OECD 指針 106 / /1989/GLP
生物濃縮性		BCF _{ss} =28 (試験濃度: 1.980 μg/L)		OECD 指針 305E / /1992/GLP
加水分解性		pH5 (20°C) 推定半減期 10.7 日 pH7 (20°C) 推定半減期 0.6 日 pH9 (20°C) 推定半減期 9.8 分		OECD 指針 111 / /2001/GLP
水中光分解性	緩衝液 pH4 (滅菌)	20°C 765W/m ² (290-800nm)	照射区 DT ₅₀ <0.05 日 対照区 DT ₅₀ =65 日	EEC 91-414 / /2001/GLP
	自然水	25°C 600W/m ² (290-800nm)	照射区 DT ₅₀ =20.45 分 対照区 DT ₅₀ =42.01 分	9 農産 5089 / /2001/GLP
	自然水 (滅菌)	25°C 502W/m ² (300-800nm)	照射区 DT ₅₀ =3.6 分 対照区 DT ₅₀ =5.58 分	JMAFF8147 / /2005/GLP
安定性	対 熱	80°C以上で分解		示差熱分析法 / /1984/non-GLP
	その他	-		-
スペクトル		IR, UV, MS, ¹ H-NMR, ¹³ C-NMR		OECD 指針 101 他 / /1999/GLP

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

Dithienol

各スペクトルの測定条件及び図を記載する。

図1 UV スペクトラム(アセトニトリル溶液)



極大吸収波長(λ)	モル吸光係数(ε)
198nm	37600

図2 UV スペクトラム(水溶液)

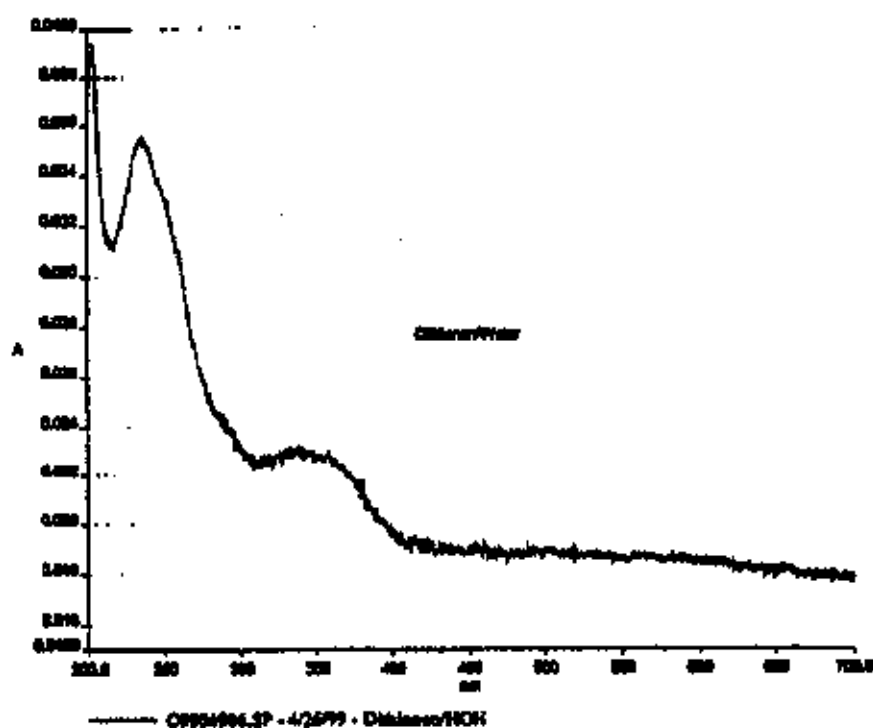
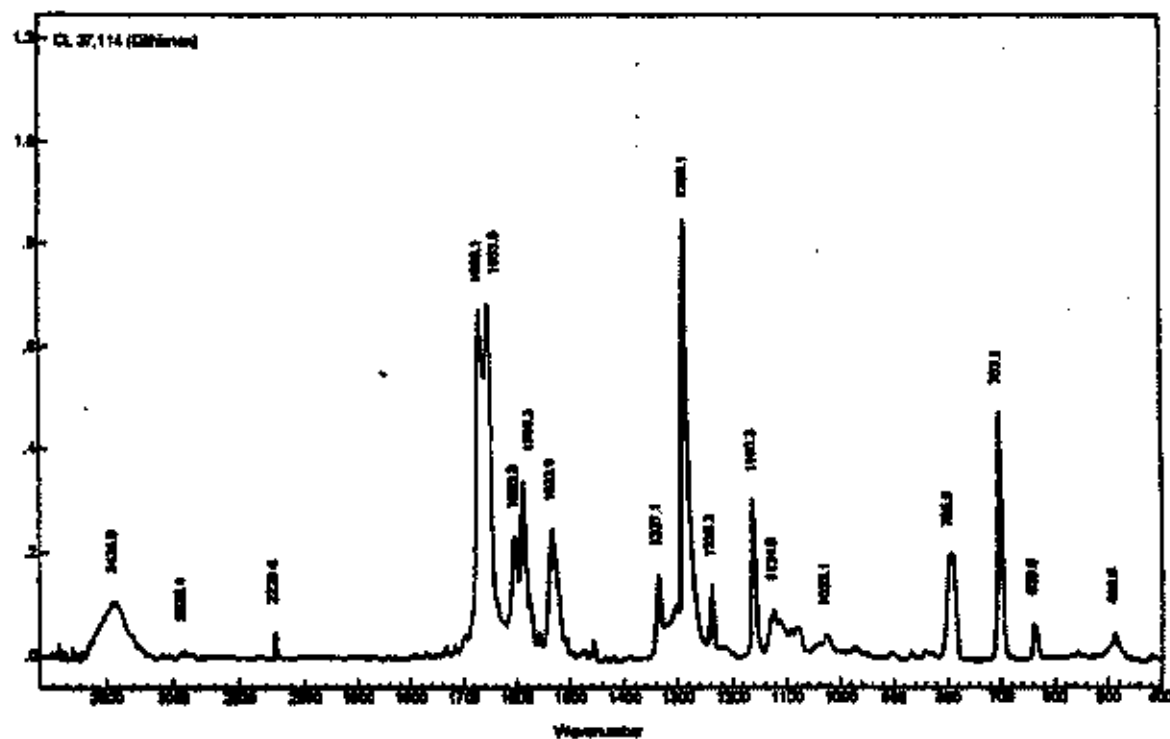


図 2 IR スペクトラム

Fourier Transform Infrared Spectrum of AC 9022-087

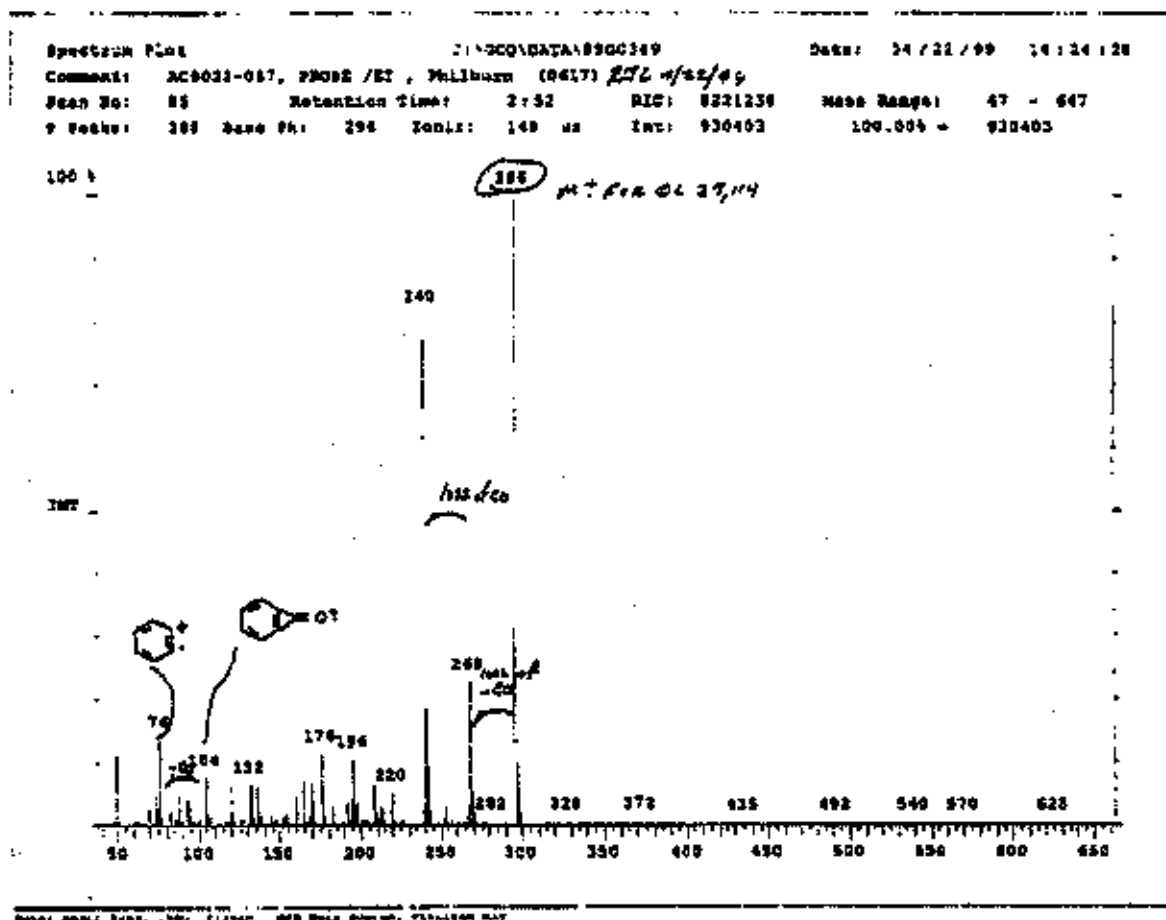
Cyanamid Agricultural Research Center



吸収波長	帰属
2229cm ⁻¹	ν C-N
1650cm ⁻¹	ν C=O
1625-1430cm ⁻¹	ν C=C arom.
1290-735cm ⁻¹	δ C-H arom.
710-570cm ⁻¹	ν C-S

図 3 MS スペクトラム (EI)

EI Mass Spectrum for AC 9022-087



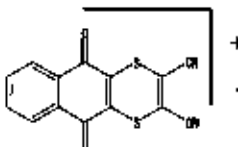
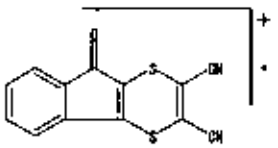
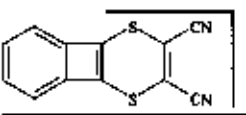
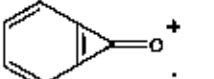

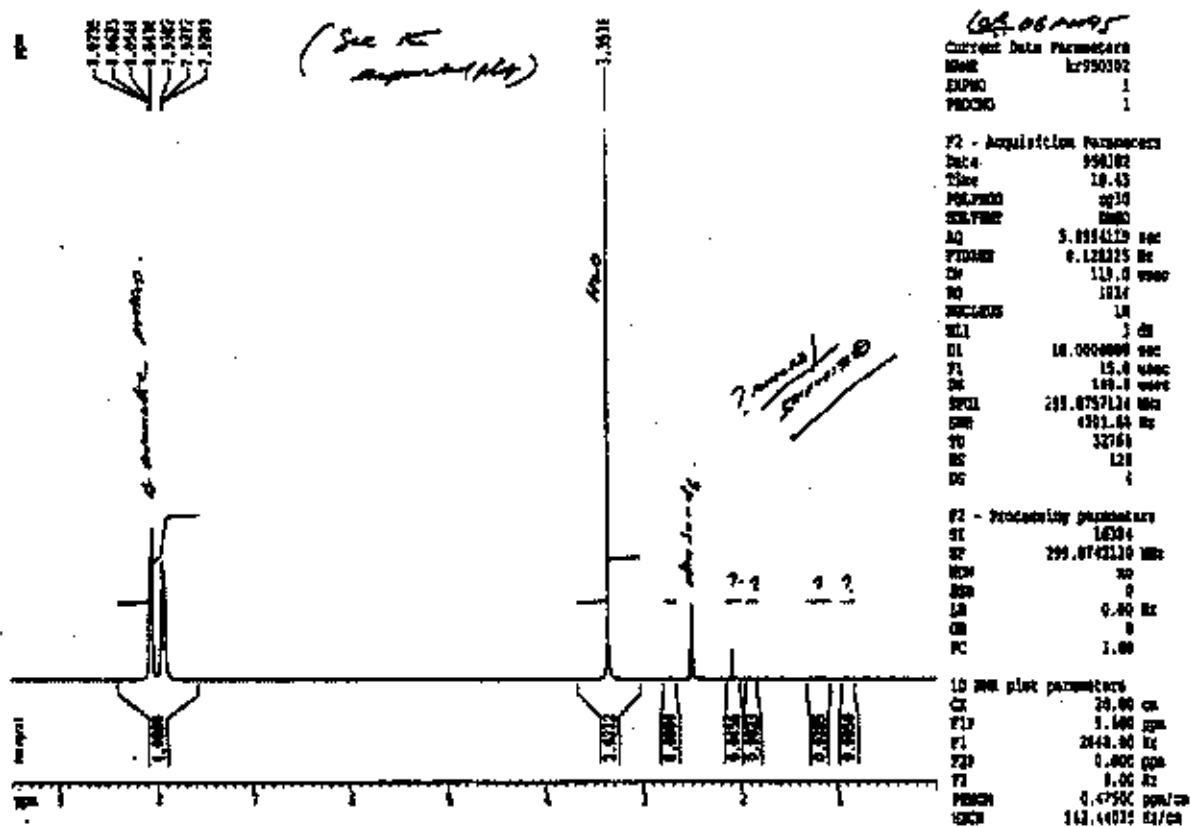
イオン (m/z)	帰属	分子式
296	$[M]^+$ 	$C_{14}H_{14}N_2O_2S_2$
268	$[M]^+ - CO$ 	$C_{13}H_{14}N_2OS_2$
240	$[M]^+ - 2(CO)$ 	$C_{12}H_{14}N_2S_2$
104		C_7H_8O
76		C_6H_6

図 4 ¹H NMR スペクトラム

Proton NMR Spectrum of AC 9022-087 in DMSO-d₆



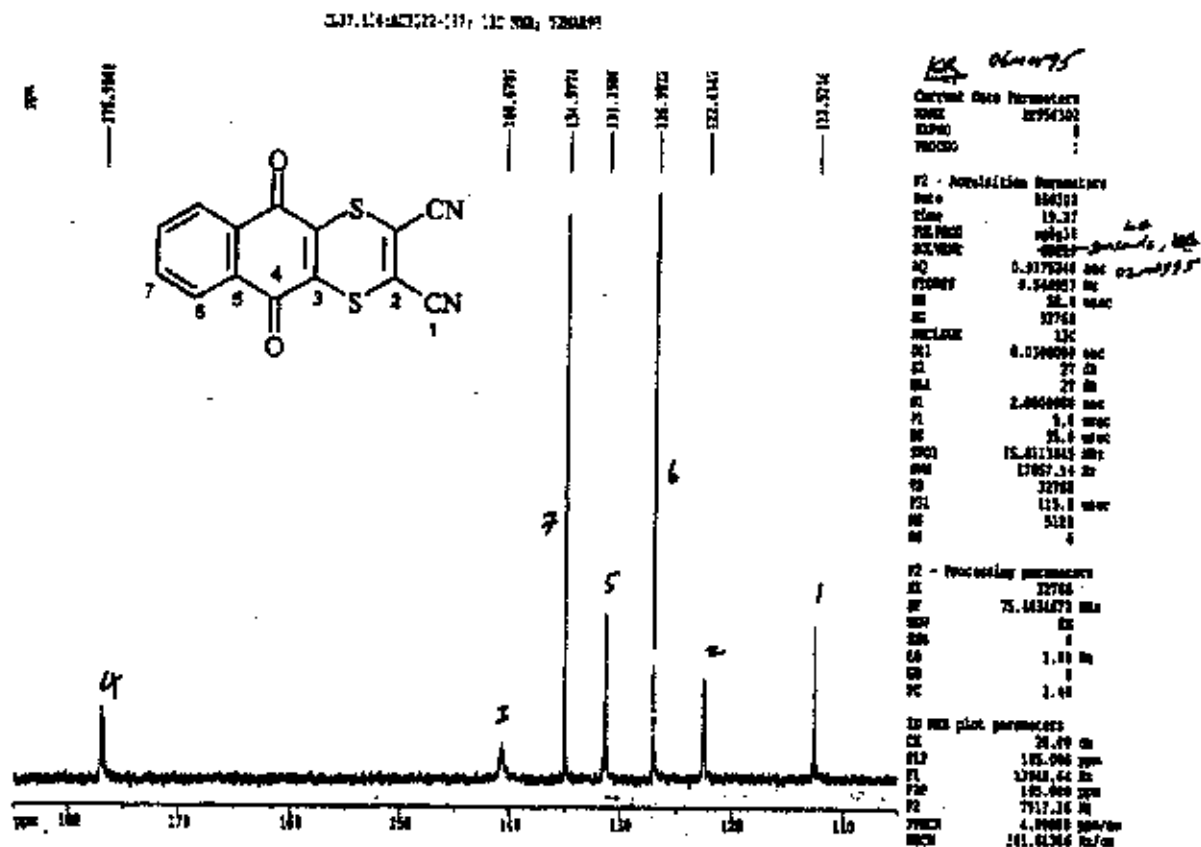
プロトン番号	化学シフト (ppm)
芳香族プロトン(4個)	7.93、8.06(二重線)

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

Reference

図5 ^{13}C NMR スペクトラム

Expanded Proton Decoupled Carbon-13 NMR Spectrum of AC 9022-087 in DMSO-d_6



炭素番号	化学シフト (ppm)	炭素番号	化学シフト (ppm)
1	112.5	5	131.4
2	122.4	6	127.0
3	140.7	7	135.0
4	177.0		

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

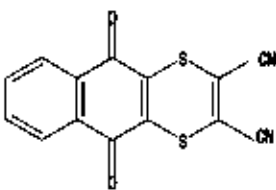
Dr. Hsiang

3. 原体の成分組成

区分	名称		構造式	分子式	分子量	含有量(%)	
	一般名	化学名				規格値	通常値
有効成分	ジフェノン					≥90	90.0~97.3
原体 混在物		次頁に記載					

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

Diflufenon

名称		構造式	分子式	分子量
一般名	化学名			
ジフノン	2,3-ジシアノ-1,4-ジチア アンスラキノン		$C_{14}H_4O_2N_2S_2$	296.32

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

0111-0003

名称		構造式	分子式	分子量
一般名	化学名			

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

13:11:49:03

4. 製剤の組成

ジチアノンフロアブル（デランフロアブル）

ジチアノン・・・・・・・・・・・・・・・・	42.0%
水・界面活性剤等・・・・・・・・・・	58.0%

ジチアノン・チオファネートメチル水和剤（デランT水和剤）

ジチアノン・・・・・・・・・・・・・・・・	50.0%
チオファネートメチル・・・・・・・・	30.0%
鉱物質微粉、界面活性剤 等・・・・	20.0%

III. 生物活性

1. 活性の範囲

現在まで得られた社内外の知見では、ジチアノンはかんきつのそうか病、黒点病及び小黒点病、なしの黒星病、黒斑病、輪紋病及び赤星病、もものせん孔細菌病及び黒星病、ぶどうの黒とう病、つる割病及びべと病、りんごの黒星病、かき及び茶の炭疽病、こんにゃくの葉枯病、うめのかいよう病、更に小麦の葉枯病等、広範囲のかび及び細菌性病害に対して有効な汎用性の殺菌剤である。

2. 作用機構

3. 作用特性と防除上の利点

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

011110001

IV. 適用及び使用上の注意

1. 適用病害虫の範囲及び使用方法

(1) デランフロアブル (ジチアノン水和剤 42.0%)

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ジチアノンを含む農薬の総使用回数
かんきつ	黒点病 そうか病 炭疽病(さび果)	1000倍	200~700 L/10a	収穫30日前まで	3回以内	散布	3回以内
りんご	輪紋病	1000倍		収穫60日前まで			
	モニリア病 斑点落葉病 黒星病 炭疽病	1000~ 2000倍					
かき	黒点病 褐斑病	2000倍		収穫90日前まで	5回以内		5回以内
	炭疽病 落葉病						
もも	せん孔細菌病	600倍~ 1000倍		収穫7日前まで	4回以内		4回以内
	灰星病 根アノ腐敗病	600倍					
	黒星病	600倍~ 1000倍					
	縮葉病	1000倍					
ネクタリン	せん孔細菌病	600倍~ 1000倍		収穫14日前まで	2回以内		2回以内
	灰星病 根アノ腐敗病	600倍					
	黒星病	600倍~ 1000倍					
	縮葉病	1000倍					
うめ	黒星病 すす斑症	2000倍	収穫45日前まで	1回	1回		
なし	黒星病 黒斑病 輪紋病 赤星病 疫病 炭疽病 芯腐れ症(胴枯病菌)	1000倍	収穫60日前まで	4回以内	5回以内		
ぶどう	枝彫病 べと病 黒とう病 晩腐病	1000倍	落弁期まで 但し、収穫75日 前まで	2回以内	3回以内 (休眠期は 1回以内、 生育期は 2回以内)		
	黒とう病 晩腐病	200倍	休眠期	1回			
いちご	炭疽病	1000倍	100~300 L/10a	育苗期	2回以内	2回以内	
いちじく	そうか病		200~700 L/10a	収穫75日前まで	3回以内	3回以内	

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

Pitman

(2) デランク(ジチアノン・塩基性塩化銅水和剤：13.0%+42.0%)

作物名	適用病害虫名	希釈 倍数	使用時期	本剤の 総使用回数	使用 方法	ジチアノンを含む 農薬の 総使用回数	銅を含む 農薬の 総使用回数
みかん	黄斑病 黒点病 そうか病 かいよう病	500倍	収穫30日前まで	3回以内	散布	3回以内	—
はくさい	軟腐病 黒斑病 白斑病	500~ 1000倍	結球開始まで 但し収穫30日 前まで				
だいこん	軟腐病	500倍	収穫30日前まで	5回以内			
きゅうり	べと病 うどんこ病 炭疽病 黒星病 疫病 斑点細菌病		収穫前日まで				
トマト	葉かび病 疫病 輪紋病			4回以内			

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

Dithianon

(3) デラント水和剤(ジチアノン・チオファネートメチル水和剤：50.0%+30.0%)

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ジチアノンを含む農薬の総使用回数	チオファネートメチルを含む農薬の総使用回数
なし	黒星病	1000～	収穫45日 前まで	5回以内	散布	5日以内	11回以内 (塗布は3回以内、 休眠期の散布は 1回以内、 灌注は1回以内、 生育期の散布は 6回以内)
	赤星病	1500倍					
	黒斑病	700倍					
	輪紋病	700～1000 倍					
	炭素病						
りんご	黒星病	1000倍	収穫60日 前まで	3回以内		3回以内	10回以内 (塗布は3回以内、 灌注は1回以内、 散布は6回以内)
みかん	そうか病 黒星病 灰色かび病	1000～ 1500倍	収穫30日 前まで				8回以内 (塗布は3回以内、 散布、空中散布及び 無人ヘリ散布は 合計5回以内)
すいか	つる枯病	700倍	収穫前日 まで	5回以内	5回以内	6回以内 (種子への処理は 1回以内、は種後 は5回以内)	
ぶどう	黒とう病 枝膨病	1000倍	落弁期まで 但し 収穫75日 前まで	2回以内	3回以内 (休眠期は 1回以内、 生育期は 2回以内)	6回以内 (塗布は3回以内、 散布は3回以内)	
うめ	黒星病	2000倍	収穫45日 前まで	1回	1回		

(4) ジアリン水和剤(ジチアノン・有機銅水和剤：25.0%+35.0%)

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ジチアノンを含む農薬の総使用回数	有機銅を含む農薬の総使用回数
りんご	輪紋病	600倍	収穫60日 前まで	3回以内	散布	3回以内	7回以内 (塗布は3回以内、 散布は4回以内)
	斑点落葉病 黒星病 褐斑病	600～800倍					
なし	黒斑病 黒星病		収穫45日 前まで	5回以内		5回以内	9回以内
	輪紋病	600倍					

2. 使用上の注意事項

(1) デランフロアブル

- (1) 本剤は分離を防止するため、静置時は粘度が高く、振れば容易に粘度が下がるように処方されているので、必ず振ってから使用すること。
- (2) 石灰硫黄合剤、ボルドー液との混用は避けること。
- (3) かんきつに使用する場合は次のことに注意すること。
 - 1) 開花期以降のマシン油乳剤との混用散布は薬害を生じるおそれがあるので避けること。また開花期以降に本剤を使用する場合には、マシン油乳剤との散布間隔を30日程度あけること。
 - 2) 夏期以降の散布は果皮に薬害を生ずる恐れがあるので避けること。
 - 3) 炭疽病(さび果)に使用する場合は、感染期に約1ヵ月の間隔で発病前に予防的に散布すること。
 - 4) 収穫後長期間貯蔵する中晩柑に使用する場合は、貯蔵中、果皮に斑点が発生することがあるので、散布を避けること。
- (4) りんごのモニリア病に使用する場合、多発条件下では所定希釈倍数内の高濃度で使用する。
- (5) ハウス栽培のなしに対しては、薬害を生ずるおそれがあるので使用しないこと。
- (6) 糖エステル型の深達性展着剤(アプローチB1など)の加用は薬害を生ずるおそれがあるので避けること。
- (7) ぶどうの黒とう病に使用する場合は、発芽前～新梢伸長期に予防的に散布するのが効果的である。但し新梢伸長期の散布は葉に薬害を生じる恐れがあるので注意すること。
- (8) いちごに使用する場合は、新葉に薬害を生じる恐れがあるので注意すること。
- (9) 蚕に対して影響があるので、周辺の桑葉にはかからないようにすること。
- (10) 本剤の使用に当たっては、使用量、使用時期、使用方法を誤らないように注意し、特に初めて使用する場合には病害虫防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。

(2) デランク

- (1) 使用量に合わせ薬液を調製し、使いきること。
- (2) 石灰硫黄合剤、ボルドー液との混用はさけること。
- (3) みかんに使用する場合、マシン油乳剤との混用又は近接散布は薬害を生ずるおそれがあるのでさけること。
- (4) 本剤の使用により、みかんで薬害(スターメラノーズ)を生ずるおそれがあるので、炭酸カルシウム水和剤を加用(200~400倍)すること。
- (5) 本剤は無機銅剤を含むためきゅうりに対しての幼苗期又は高温時の使用は薬害を生ずるおそれがあるのでさけること。
また、連続散布すると葉の周囲が黄化したり硬化することがあるので過度の使用は避けること。

(3) デランT水和剤

- (1) 使用量に合わせ薬液を調製し、使いきること。
- (2) 石灰硫黄合剤、ボルドー液との混用はさけること。
- (3) みかんに使用する場合、マシン油乳剤との混用又は近接散布は薬害を生ずるおそれがあるのでさけること。
- (4) 蚕に対して影響があるので、周辺の桑葉にはかからないようにすること。

(4) ジアリン水和剤

- (1) 本剤の所定量に少量の水を加えてよく混和したのち、所定量の水を加え、十分かきまぜて散布液を調製すること。
- (2) 石灰硫黄合剤、ボルドー液との混用はさけること。
- (3) 本剤をりんごの病害防除に使用する場合は、サビ果の発生を多くする場所があるので落花直後から落花20日頃までの使用はさけること。また樹勢の良くない状態などで連続散布すると生理落葉を助長することがあるので注意すること。特にゴールデン及びゴールデンからの育成品種では注意すること。
- (4) りんごの斑点落葉病の防除に使用する場合、多発時には所定範囲の高濃度で使用する。
- (5) 散布液調製後はそのまま放置せずできるだけ速やかに散布すること。
- (6) 蚕に対して影響があるので、周辺の桑葉にはかからないようにすること。

3. 水産動植物に有毒な農薬については、その旨

(1) デランフロアブル

- (1) 水産動植物（魚類）に強い影響を及ぼす恐れがあるので、河川、湖沼及び海域等に飛散、流入しないよう注意して使用すること。養殖池周辺での使用はさけること。
- (2) 水産動植物（甲殻類）に影響を及ぼす恐れがあるので、河川、養殖池等に飛散、流入しないよう注意して使用すること。
- (3) 使用残りの薬液が生じないように調製を行い、使いきること。散布器具及び容器の洗浄水は、河川等に流さないこと。また、空容器、空袋等は水産動植物に影響を与えないよう適切に処理すること。

(2) デランク

- (1) 水産動植物（魚類、甲殻類、藻類）に影響を及ぼす恐れがあるので、河川、養殖池等に飛散、流入しないよう注意して使用すること。
- (2) 使用残りの薬液が生じないように調製を行い、使いきること。散布器具及び容器の洗浄水は、河川等に流さないこと。また、空容器、空袋等は水産動植物に影響を与えないよう適切に処理すること。

(3) デランT水和剤

- (1) 水産動植物（魚類）に影響を及ぼす恐れがあるので、河川、養殖池等に飛散、流入しないよう注意して使用すること。
- (2) 使用残りの薬液が生じないように調製を行い、使いきること。散布器具及び容器の洗浄水は、河川等に流さないこと。また、空容器、空袋等は水産動植物に影響を与えないよう適切に処理すること。

(4) ジアリン水和剤

- (1) 水産動植物（魚類）に強い影響を及ぼす恐れがあるので、河川、湖沼及び海域等に飛散、流入しないよう注意して使用すること。養殖池周辺での使用は避けること。
- (2) 使用残りの薬液が生じないように調製を行い、使いきること。散布器具及び容器の洗浄水は、河川等に流さないこと。また、空容器、空袋等は水産動植物に影響を与えないよう適切に処理すること。

V. 残留性

1. 作物残留

1) 分析法の原理と操作概要

試料を 酸性で磨砕均質化後、 で振とう抽出し、 を留去する。 に転溶後、シリカゲルミニカラムに移し流下させる。 混合溶媒で展開して精製、溶出し、高速液体クロマトグラフ(分離管：シリカ ODS、溶離液： 、検出器：UV254nm)で定量する。

2) 分析対象の化合物

親化合物：ジチアノン

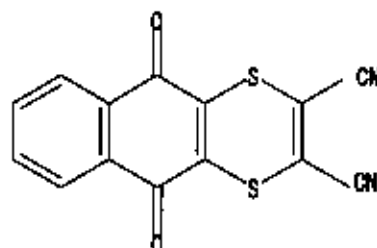
化学名：2,3-ジシアノ-1,4-ジチアアンスラキノン(JMAFF 名)

分子式：C₁₁H₄O₂N₂S₂

分子量：296.32

代謝経路記号：A

構造式：



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

3) 残留試験結果

(1) 70%水和剤

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 又は使用量 使用方法	試料調製場所	使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					ジチアノン		ジチアノン	
					最高値	平均値	最高値	平均値
みかん (露地) (果肉) 昭和 59 年度	水和剤 (70%) 1000 倍 600L/10a		0	—	<0.04	<0.04	<0.01	<0.01
				14	<0.04	<0.04	<0.01	<0.01
			3	30	<0.04	<0.04	<0.01	<0.01
				45	<0.04	<0.04	<0.01	<0.01
			5	14	<0.04	<0.04	<0.01	<0.01
				30	<0.04	<0.04	<0.01	<0.01
	水和剤 (70%) 1000 倍 500L/10a		0	—	<0.04	<0.04	<0.01	<0.01
				16	<0.04	<0.04	<0.01	<0.01
			3	32	<0.04	<0.04	<0.01	<0.01
				46	<0.04	<0.04	0.01	0.01
5	16	<0.04	<0.04	0.03	0.03			
	32	<0.04	<0.04	<0.01	<0.01			
みかん (露地) (果皮) 昭和 59 年度	水和剤 (70%) 1000 倍 600L/10a		0	—	<0.04	<0.04	<0.05	<0.05
				14	8.05	7.86	10.6	9.42
			3	30	2.12	2.09	3.57	3.49
				45	2.16	2.15	2.75	2.60
			5	14	3.49	3.44	5.83	5.64
				30	5.05	4.94	6.13	5.42
			46	5.44	5.40	4.74	4.46	
	水和剤 (70%) 1000 倍 500L/10a		0	—	<0.04	<0.04	<0.05	<0.05
				16	10.4	10.2	13.2	13.1
			3	32	5.96	5.95	4.83	4.68
				46	2.64	2.56	2.20	1.72
			5	16	6.70	6.64	9.44	9.23
				32	3.37	3.34	1.29	1.20
46	1.80	1.79	3.17	2.89				

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

2023.12.15

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 又は使用量 使用方法	試料調製場所	使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					ジチアノン		ジチアノン	
					最高値	平均値	最高値	平均値
なし (無袋) (可食部) 昭和 55 年度	水和剤 (70%) 500 倍 300L/10a		0	—	<0.05	<0.05	<0.02	<0.02
				30	0.32	0.32	0.16	0.14
			3	44	0.14	0.13	0.18	0.18
				62	0.08	0.08	0.13	0.12
			5	30	0.41	0.38	0.46	0.45
				44	0.16	0.16	0.25	0.24
				62	0.17	0.15	0.14	0.14
				0	—	<0.05	<0.05	<0.02
			3	36	0.27	0.24	0.16	0.16
				50	0.17	0.16	0.24	0.23
			5	66	0.22	0.22	0.20	0.19
				36	0.50	0.49	0.16	0.16
	50	0.32	0.31	0.24	0.24			
	66	0.15	0.13	0.18	0.18			
なし (無袋) (可食部) 昭和 60 年度	水和剤 (70%) 1000 倍 300L/10a		0	—	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01
				14	0.51	0.51	1.03	1.02
			3	30	0.15	0.14	0.05	0.04
				45	0.02	0.02	0.02	0.02
			5	14	0.78	0.78	1.49	1.48
				30	0.16	0.16	0.04	0.03
				45	0.03	0.03	0.03	0.03
				0	—	<0.02	<0.02	<0.01
			3	14	0.80	0.78	0.89	0.78
				30	0.48	0.46	0.10	0.10
			5	45	0.18	0.18	0.01	0.01
				14	0.84	0.84	1.93	1.86
	30	0.35	0.34	0.04	0.04			
	45	0.14	0.14	0.05	0.04			

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

2023.07.27

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 又は使用量 使用方法	試料調製場所	使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)						
					公的分析機関		社内分析機関				
					ジチアノン		ジチアノン				
					最高値	平均値	最高値	平均値			
なし (無袋) (可食部) 昭和 62 年度	水和剤 (70%) 1000 倍 300L/10a		0	—							
			5	30						<0.04	<0.04
				45						0.17	0.15
			0	—						0.08	0.08
			5	30						<0.04	<0.04
				45						0.20	0.17
なし(無袋) (可食部) 平 3 年度	水和剤(70%) 1000 倍 500L/10a		0	—	<0.02	<0.02					
			5	45	0.18	0.13					
なし(無袋) (可食部) 平 3 年度	水和剤(70%) 1000 倍 500L/10a		0	—	<0.01	<0.01					
			5	44	0.11	0.10					
なし (無袋) (可食部) 平成 4 年度	水和剤 (70%) 1000 倍 500L/10a		0	—							
			5	45					<0.02	<0.02	
			0	—					0.18	0.13	
			5	45					<0.02	<0.02	
			0	—					0.18	0.16	
			5	45					<0.02	<0.02	
なし(無袋) (可食部) 平 4 年度	水和剤(70%) 1000 倍 500L/10a		0	—	<0.02	<0.02					
			5	45	0.09	0.08					

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

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 又は使用量 使用方法	試料調製場所	使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)				
					公的分析機関		社内分析機関		
					ジチアノン		ジチアノン		
					最高値	平均値	最高値	平均値	
ぶどう (小粒種) (露地・無袋) (果実) 昭和 54 年度	水和剤 (70%) 1000 倍 250L/10a		0	—	<0.04	<0.04	<0.02	<0.02	
				44	0.20	0.20	0.28	0.26	
				59	0.18	0.18	0.19	0.17	
			2	73	<0.04	<0.04	0.04	0.04	
				88	<0.04	<0.04	<0.02	<0.02	
				44	0.76	0.76	0.58	0.56	
			4	59	<0.04	<0.04	0.04	0.04	
				73	<0.04	<0.04	<0.02	<0.02	
				88	<0.04	<0.04	<0.02	<0.02	
				0	—	<0.04	<0.04	<0.02	<0.02
					45	3.37	3.16	4.15	4.14
					60	1.88	1.88	3.34	3.31
		2		73	<0.04	<0.04	0.02	0.02	
				88	<0.04	<0.04	0.02	0.02	
				45	2.72	2.72	3.69	3.68	
		4		60	2.12	2.12	3.58	3.58	
				73	0.05	0.05	0.02	0.02	
				88	<0.04	<0.04	0.03	0.02	
				0	—	<0.05	<0.05	<0.02	<0.02
					29	1.62	1.60	1.62	1.61
					45	0.80	0.78	0.93	0.92
			2	60	0.17	0.14	0.04	0.04	
				29	1.42	1.39	1.67	1.66	
				45	1.32	1.30	1.07	1.06	
4	60		<0.05	<0.05	0.03	0.03			
	0		—	<0.05	<0.05	<0.02	<0.02		
	29		6.80	6.65	5.01	4.98			
2	45		2.88	2.82	2.09	2.07			
	60		0.42	0.40	0.29	0.28			
	29		4.90	4.55	2.50	2.48			
4	45	2.28	2.24	2.66	2.66				
	60	1.18	1.17	2.30	2.28				

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

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 又は使用量 使用方法	試料調製場所	使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					ジチアノン		ジチアノン	
					最高値	平均値	最高値	平均値
りんご (無袋) (果実) 昭和 61 年度	水和剤 (70%) 1000 倍 500L/10a		0	—	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03
				46	0.13	0.12	0.12	0.12
			1	61	0.04	0.04	0.09	0.09
				91	0.03	0.03	<0.03	<0.03
			3	46	0.08	0.08	0.07	0.06
				91	0.04	0.04	0.05	0.05
			0	—	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03
				45	0.08	0.08	0.14	0.13
			1	60	0.06	0.06	0.06	0.06
				90	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03
			3	45	0.03	0.03	0.06	0.05
				90	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03
すいか (施設) (果実) 昭和 62 年度	水和剤 (70%) 900 倍 250L/10a		0	—	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03
				1	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03
			5	3	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03
			0	—	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03
				1	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03
			5	3	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03
うめ (無袋) (果実) 昭和 63 年度	水和剤 (70%) 2000 倍 300~400L/10a		0	—	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03
				45	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03
			1	60	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03
				75	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03
			2	45	0.03	0.02	<0.03	<0.03
				75	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03
	水和剤 (70%) 2000 倍 300L/10a		0	—	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03
				45	0.10	0.10	0.12	0.12
			1	64	<0.02	<0.02	0.03	0.03
				73	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03
			2	45	0.37	0.36	0.29	0.28
				73	0.09	0.09	0.12	0.12
	水和剤 (70%) 2000 倍 70L/10a		0	—			<0.03	<0.03
				45			<0.03	<0.03
			1	61			<0.03	<0.03
				76			<0.03	<0.03
			2	45			<0.03	<0.03
				76			<0.03	<0.03
いちご (施設) (果実) 平成 3 年度	水和剤 (70%) 1000 倍 200L/10a		0	—	<0.02	<0.02	<0.05	<0.05
				3	135	<0.02	<0.02	<0.05
			0	—	<0.02	<0.02	<0.05	<0.05
				3	141	<0.02	<0.02	<0.05

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

(2) 13%水和剤

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 又は使用量 使用方法	試料調製場所	使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)						
					公的分析機関		社内分析機関				
					ジチアノン		ジチアノン				
					最高値	平均値	最高値	平均値			
きゅうり (施設) (可食部) 昭和 52 年度	水和剤 (13%) 500 倍 200L/10a		0	—	<0.05	<0.05	<0.03	<0.03			
			4	1	0.11	0.11	0.14	0.13			
				3	0.08	0.08	0.13	0.12			
			6	7	0.08	0.06	0.07	0.06			
				1	0.13	0.13	0.15	0.14			
			7	3	0.11	0.10	0.18	0.18			
				7	0.08	0.08	0.08	0.08			
			水和剤 (13%) 500 倍 300L/10a		0	—	<0.05	<0.05	<0.03	<0.03	
	4	1			0.13	0.12	0.19	0.18			
		3			0.11	0.11	0.16	0.14			
	6	7			0.08	0.08	0.12	0.12			
		1			<0.05	<0.05	0.09	0.09			
	7	3			<0.05	<0.05	0.11	0.10			
	7	7	<0.05	<0.05	0.07	0.07					
トマト (施設) (可食部) 昭和 52 年度	水和剤 (13%) 500 倍 300L/10a		0	—	<0.05	<0.05	<0.02	<0.02			
			2	1	<0.05	<0.05	0.09	0.09			
				3	<0.05	<0.05	0.06	0.06			
				7	<0.05	<0.05	0.13	0.12			
				14	<0.05	<0.05	0.09	0.08			
			4	1	<0.05	<0.05	0.20	0.20			
				3	<0.05	<0.05	0.17	0.16			
				7	<0.05	<0.05	0.14	0.13			
				14	<0.05	<0.05	0.13	0.13			
			0	—		0	—	<0.05	<0.05	<0.02	<0.02
						2	1	<0.05	<0.05	0.08	0.08
							3	<0.05	<0.05	0.09	0.08
							7	<0.05	<0.05	0.11	0.10
							14	<0.05	<0.05	0.06	0.05
						4	1	0.06	0.06	0.03	0.02
							3	<0.05	<0.05	0.16	0.16
							7	<0.05	<0.05	0.13	0.12
			14	<0.05	<0.05		0.07	0.06			
はくさい (葉茎部) 平成 13 年度	水和剤 (13%) 500 倍 100L/10a 150L/10a 200L/10a		0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
			3	21	0.29	0.28	0.06	0.06			
				28	0.14	0.14	0.03	0.02			
				42	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
			0	—		0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
						3	21	0.09	0.09	<0.01	<0.01
							28	0.05	0.05	0.02	0.02
							42	0.03	0.03	<0.01	<0.01

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

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 又は使用量 使用方法	試料調製場所 (品種)	使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					ジチアノン		ジチアノン	
					最高値	平均値	最高値	平均値
だいこん (露地) (根部) 平成 13 年度	水和剤 (13%) 500 倍 200L/10a		0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	28	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				35	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
3	28	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
	42	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
だいこん (露地) (葉部) 平成 13 年度	水和剤 (13%) 500 倍 200L/10a		0	—	<0.03	<0.03	<0.01	<0.01
				21	0.22	0.20	0.12	0.12
			3	28	<0.03	<0.03	0.01	0.01
				35	<0.03	<0.03	<0.01	<0.01
			0	—	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01
				21	0.22	0.20	0.67	0.65
3	28	0.07	0.07	0.09	0.08			
	42	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01			

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

(3) 42%フロアブル

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 又は使用量 使用方法	試料調製場所	使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)				
					公的分析機関		社内分析機関		
					ジチアノン		ジチアノン		
					最高値	平均値	最高値	平均値	
温州みかん (施設) (果肉) 平成2年度	フロアブル (40%)* 1000倍 500L/10a		0	—	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	
				21	0.24	0.23	0.21	0.20	
			3	30	0.06	0.05	0.09	0.09	
				20	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	
			3	29	0.08	0.08	0.11	0.11	
				29	0.06	0.06	0.05	0.04	
温州みかん (施設) (果皮) 平成2年度	フロアブル (40%)* 1000倍 500L/10a		0	—	<0.04	<0.02	<0.02	<0.02	
				21	15.8	15.5	12.9	12.8	
			3	30	12.2	11.6	12.4	12.3	
				20	<0.04	<0.04	0.02	0.02	
			3	20	1.57	1.54	2.23	2.06	
				29	2.69	2.64	2.79	2.64	
夏みかん (果肉) 平成2年度	フロアブル (40%)* 1000倍 500L/10a		0	—	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	
				23	<0.02	<0.02	0.01	0.01	
				3	32	<0.02	<0.02	0.01	0.01
					45	<0.02	<0.02	0.02	0.02
					60	<0.02	<0.02	0.01	0.01
					60	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01
			3	20	<0.02	<0.02	0.02	0.02	
				30	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	
				46	<0.02	<0.02	0.08	0.08	
				60	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	
				60	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	
				60	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	
夏みかん (果皮) 平成2年度	フロアブル (40%)* 1000倍 500L/10a		0	—	<0.04	<0.04	<0.02	<0.02	
				23	3.78	3.77	4.40	4.10	
				3	32	3.45	3.40	3.74	3.72
					45	1.17	1.14	2.82	2.66
					60	3.24	3.14	4.18	4.11
					60	3.24	3.14	4.18	4.11
			3	20	4.95	4.73	3.66	3.42	
				30	4.29	4.18	4.86	4.61	
				46	3.50	3.50	3.93	3.78	
				60	3.57	3.44	4.37	4.30	
				60	3.57	3.44	4.37	4.30	
				60	3.57	3.44	4.37	4.30	
夏みかん (全果) 平成2年度 上記試験の合計 値：果肉+果皮	フロアブル (40%)* 1000倍 500L/10a		0	—	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02	
				23	1.11	1.11	1.24	1.16	
				3	32	1.01	1.00	1.05	1.05
					45	0.35	0.34	0.80	0.76
					60	0.95	0.92	1.18	1.16
					60	0.95	0.92	1.18	1.16
			3	20	1.55	1.48	1.18	1.11	
				30	1.34	1.31	1.56	1.48	
				46	1.10	1.10	1.31	1.26	
				60	1.12	1.08	1.41	1.38	
				60	1.12	1.08	1.41	1.38	
				60	1.12	1.08	1.41	1.38	

*: 中央値管理移行による有効成分表示値変更の為、現登録のフロアブル(42%)と同一である。

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

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 又は使用量 使用方法	試料調製場所	使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)						
					公的分析機関		社内分析機関				
					ジチアノン		ジチアノン				
					最高値	平均値	最高値	平均値			
スダチ (無袋) (全果) 平成 13 年度	フロアブル (40%)* 1000 倍 400L/10a		0	—	/	/	<0.02	<0.02			
			3	21			1.30	1.20			
				28			0.88	0.84			
				42			0.71	0.66			
カボス (無袋) (全果) 平成 13 年度	フロアブル (40%)* 1000 倍 640L/10a		0	—	/	/	<0.02	<0.02			
			3	21			2.35	2.26			
				28			2.53	2.46			
				42			0.94	0.94			
もも (無袋) (果肉) 平成 2 年度	フロアブル (40%)* 600 倍 400L/10a		0	—	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01			
			4	7	<0.02	<0.02	0.03	0.03			
				14	<0.02	<0.02	0.02	0.02			
			4	7	<0.02	<0.02	0.05	0.05			
				14	<0.02	<0.02	0.02	0.02			
			もも (無袋) (果皮) 平成 2 年度			0	—	<0.04	<0.04	<0.02	<0.02
						4	7	31.5	31.0	29.7	29.0
							14	17.3	17.0	20.2	19.8
4	7	<0.04				<0.04	<0.02	<0.02			
	14	13.3	12.6	15.5	15.4						
うめ (無袋) (果実) 平成 3 年度	フロアブル (40%)* 2000 倍 600L/10a		0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
			1	30	0.24	0.24	0.28	0.28			
				45	0.04	0.04	0.03	0.03			
			1	60	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
	フロアブル (40%)* 2000 倍 300L/10a			0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
			1	30	0.07	0.06	0.06	0.06			
				45	0.03	0.03	0.03	0.03			
			60	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01				

*: 中央値管理移行による有効成分表示値変更の為、現登録のフロアブル(42%)と同一である。

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

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 又は使用量 使用方法	試料調製場所	使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					ジチアノン		ジチアノン	
					最高値	平均値	最高値	平均値
なし (無袋) (果実) 平成2年度	7077 [®] Ⅱ (40%)* 1000倍 500L/10a		0	—	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01
			3	45	0.26	0.25	0.31	0.31
			3	60	0.07	0.07	0.08	0.08
			5	30	0.84	0.81	1.40	1.40
			5	45	0.39	0.38	0.47	0.46
			5	61	0.30	0.29	0.42	0.42
			0	—	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01
			3	45	0.21	0.20	0.36	0.34
			3	60	0.08	0.08	0.13	0.13
			5	30	0.68	0.68	1.04	1.02
			5	45	0.27	0.26	0.56	0.54
			5	60	0.16	0.15	0.33	0.33
なし (無袋) (果実) 平成3年度	7077 [®] Ⅱ (40%)* 1000倍 500L/10a		0	—	<0.01	<0.01	/	
			3	60	0.14	0.12		
			0	—	0.06	0.06		
			3	60	0.13	0.13		
なし (無袋) (果実) 平成4年度	7077 [®] Ⅱ (40%)* 水和剤 (70%) 1000倍 300L/10a		0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			5 ^a	44	0.13	0.13	0.15	0.14
			5 ^b	44	0.08	0.08	0.09	0.08
			0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			5 ^a	46	0.09	0.08	0.13	0.12
			5 ^b	46	0.13	0.12	0.10	0.10
	7077 [®] Ⅱ (40%)* 水和剤 (70%) 1000倍 180L/10a		0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			5 ^a	46			0.11	0.10
			5 ^b	46			0.10	0.10
			0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			5 ^a	45			0.13	0.12
			5 ^b	45			0.14	0.14
	7077 [®] Ⅱ (40%)* 水和剤 (70%) 1000倍 500L/10a		0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			5 ^a	44			0.15	0.14
			5 ^b	44			0.12	0.12
			0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
5 ^a			45			0.14	0.14	
5 ^b			45			0.13	0.13	
7077 [®] Ⅱ (40%)* 水和剤 (70%) 1000倍 400L/10a		0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
		5 ^a	44			0.15	0.14	
		5 ^b	44			0.12	0.12	
		0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
		5 ^a	45			0.14	0.14	
		5 ^b	45			0.13	0.13	

a: 7077[®] Ⅱ (40%) 3回 60日前 + 水和剤 (70%) 2回 = 計5回散布

b: 7077[®] Ⅱ (40%) 4回 60日前 + 水和剤 (70%) 1回 = 計5回散布

*: 中央値管理移行による有効成分表示値変更の為、現登録のフロアブル (42%) と同一である。

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

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 又は使用量 使用方法	試料調製場所	使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)					
					公的分析機関		社内分析機関			
					ジチアノン		ジチアノン			
					最高値	平均値	最高値	平均値		
かき (無袋) (果実) 平成10年度	7077 [®] Ⅱ(40%)* 2000倍 700L/10a		5	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
				42	—	0.46	0.46	0.26	0.24	
				59	—	0.12	0.12	0.16	0.15	
				90	—	<0.01	<0.01	0.12	0.10	
	7077 [®] Ⅱ(40%)* 1000倍 700L/10a		5	42	—	1.01	1.01	0.69	0.68	
				59	—	0.79	0.79	0.39	0.38	
				90	—	0.39	0.39	0.22	0.22	
				0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
	7077 [®] Ⅱ(40%)* 2000倍 700L/10a		5	42	—	0.23	0.22	0.52	0.52	
				75	—	0.16	0.16	0.21	0.19	
				90	—	0.06	0.06	0.14	0.14	
				42	—	0.65	0.64	1.11	1.09	
7077 [®] Ⅱ(40%)* 1000倍 700L/10a		5	75	—	0.44	0.44	0.40	0.38		
			90	—	0.26	0.26	0.24	0.24		
			(以下略)							
			(以下略)							
いちご (施設)(果実) 横木 平成4~5 奈良 平成3~5	7077 [®] Ⅱ(40%)* 1000倍 200L/10a		3	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
				3	133	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
				0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
				3	162	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
りんご (無袋) (果実) 平成3年度	7077 [®] Ⅱ(40%)* 水和剤(70%) 1000倍 秋田 700L/10a 長野 600L/10a		3 ^a	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
				3 ^a	60	0.17	0.16	0.17	0.16	
				3 ^b	90	0.01	0.01	0.04	0.04	
				3 ^b	60	0.07	0.06	0.09	0.08	
	7077 [®] Ⅱ(40%)* 1000倍 700L/10a		3	0	—	<0.01	<0.01	0.01	0.01	
				3 ^a	60	0.13	0.12	0.05	0.05	
				3 ^a	90	<0.01	<0.01	0.01	0.01	
				3 ^b	60	0.03	0.02	0.03	0.03	
りんご (無袋) (果実) 平成4年度	7077 [®] Ⅱ(40%)* 1000倍 700L/10a		3	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
				3	60	0.06	0.05	0.06	0.05	
				0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
				3	60	0.02	0.02	0.02	0.02	
	7077 [®] Ⅱ(40%)* 1000倍 500L/10a		3	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
				3	59	0.08	0.07	0.08	0.07	
				0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
				3	60	0.06	0.06	0.06	0.06	
	7077 [®] Ⅱ(40%)* 1000倍 600L/10a		3	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
				3	59	0.05	0.04	0.05	0.04	
				0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
				3	60	0.16	0.16	0.16	0.16	

a: 7077[®] Ⅱ(40%) 3回散布

b: 7077[®] Ⅱ(40%) 2回90日前+水和剤(70%) 1回=計3回散布

*: 中央値管理移行による有効成分表示値変更の為、現登録のフロアブル(42%)と同一である。

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

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 又は使用量 使用方法	試料調製場所	使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					ジチアノン		ジチアノン	
					最高値	平均値	最高値	平均値
ぶどう (小粒種) (施設・無袋) (果実) 平成5年度	フロアブル (40%) * 水和剤(70%) 200倍 300L/10a(1回) 及び 1000倍 400L/10a(2回)		0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				60	0.67	0.64	0.91	0.90
			3	75	0.04	0.04	0.05	0.05
				75** 90	0.06 0.01	0.06 0.01	0.08 <0.01	0.08 <0.01
			0	—	0.01	0.01	<0.01	<0.01
				60	1.00	0.98	1.27	1.24
3	75	0.13	0.12	0.08	0.08			
	75** 90	0.13 0.01	0.13 0.01	0.09 0.01	0.09 0.01			
ぶどう (大粒種) (施設・無袋) (果実) 平成5年度	フロアブル (40%) * 水和剤(70%) 200倍 200又は 300L/10a(1回) 及び 1000倍 200又は 400L/10a(2回)		0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				59	0.20	0.19	0.18	0.18
			3	77	0.02	0.02	0.06	0.06
				77** 90	<0.01 0.02	<0.01 0.02	0.02 0.04	0.02 0.04
			0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				60	0.39	0.38	0.31	0.30
3	75	0.04	0.04	0.02	0.02			
	75** 90	0.11 <0.01	0.10 <0.01	0.10 <0.01	0.10 <0.01			

* : 中央直営管理移行による有効成分表示値変更の為、現量録のフロアブル(42%)と同一である。

** : 7077g/L(40%)200倍1回散布+7077g/L(40%)1000倍1回散布+水和剤(70%)1000倍1回散布=計3回散布

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 又は使用量 使用方法	試料調製場所	使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					ジチアノン		ジチアノン	
					最高値	平均値	最高値	平均値
ネクタリン (露地・無袋) (果実) 平成17年度	フロアブル (40%) * 600倍 270L/10a(1回) フロアブル (40%) * 600倍 300L/10a(1回)		0	—	<0.01	<0.01	/	
				60	0.24	0.24		
			1	75	0.04	0.04		
				90	<0.01	<0.01		
			0	—	<0.01	<0.01		
				61	0.20	0.20		
1	76	0.28	0.28					
	90	0.09	0.09					
ネクタリン (露地・無袋) (果実) 平成16年度	フロアブル (40%) * 600倍 300L/10a フロアブル (40%) * 600倍 500L/10a		0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				14	0.90	0.88	1.45	1.45
			2	21	0.63	0.62	1.33	1.32
				28	0.51	0.49	1.29	1.28
			0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				14	1.53	1.51	1.84	1.84
2	21	1.00	0.98	1.72	1.70			
	28	0.69	0.67	1.49	1.48			

* : 中央直営管理移行による有効成分表示値変更の為、現量録のフロアブル(42%)と同一である。

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

2019.10.15

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 又は使用量 使用方法	試料調製場所	使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					ジチアノン		ジチアノン	
					最高値	平均値	最高値	平均値
いちじく (露地・無袋) (果実) 平成 15 年度	フロアブル (40%) * 1000 倍 500L/10a		0	—	<0.01	<0.01	/	
				75	0.04	0.04		
			3	82	0.03	0.03		
				89	0.01	0.01		
いちじく (露地・無袋) (果実) 平成 16 年度			0	—	<0.01	<0.01		
				75	0.06	0.06		
			3	82	0.03	0.03		
				89	0.02	0.02		

* : 中央値管理移行による有効成分表示値変更の為、現登録のフロアブル(42%)と同一である。

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

Bethismar

2. 土壌残留

1) 分析法の原理と操作概要

試料に を混合し、 を抽出する。ついで、 を用い、
 で精製する。 を添加して発色させ、分光光度計で
510nm における吸光度を測定して、定量する。

2) 分析対象の化合物

親化合物：ジチアノン

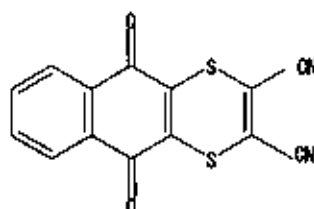
化学名：2,3-ジシアノ-1,4-ジチアアンスラキノン (JMAFF 名)

分子式： $C_{14}H_4O_2N_2S_2$

分子量：296.32

代謝経路記号：A

構造式：



3) 残留試験結果

① 容器内試験

親化合物

推定半減期：火山灰堆積土 () 3日

沖積堆積土 () 9日

分析機関：

No.	採取場所	被験物質の処理方法		経過 日数	測定値 (mg/kg)	
		濃度	回数		ジチアノン	
					最高値	平均値
1	(火山灰堆積土) 畑地 昭和48年度	純品 10mg/kg 26~27°C	1	0	<0.05	<0.05
				0	9.23	9.17
				2	5.33	5.29
				5	2.72	2.69
				7	1.91	1.91
				10	1.46	1.45
				14	1.13	1.10
2	(沖積堆積土) 畑地 昭和48年度	純品 10mg/kg 26~27°C	1	0	<0.05	<0.05
				0	9.97	9.87
				3	8.09	8.02
				5	7.07	7.03
				7	6.28	6.25
				10	5.13	5.03
				14	3.37	3.32

推定半減期：火山灰堆積土 () 約3日

沖積砂質堆積土 () 約1日

分析機関：

No.	採取場所	被験物質の処理方法		経過 日数	測定値 (mg/kg)	
		濃度	回数		ジチアノン	
					最高値	平均値
1	(火山灰堆積土) 畑地 平成2年度	純品 2.5mg/kg 30°C	1	0	<0.02	<0.02
				0	1.89	1.87
				1	0.87	0.86
				3	0.55	0.54
				6	0.33	0.30
				9	0.25	0.24
2	(沖積砂質堆積土) 畑地 平成2年度	純品 2.5mg/kg 30°C	1	0	<0.02	<0.02
				0	1.86	1.82
				0.25	0.12	0.12
				1	0.05	0.05
				2	0.03	0.03
3	0.02	0.02				

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

Dithranol

② ほ場試験

親化合物

推定半減期：沖積堆填土 () 9.5 日

沖積堆填土 () 11 日

分析機関：

No.	試料調製及び採取場所	被験物質の処理方法		経過日数	測定値 (mg/kg)		
		濃度	回数		ジチアノン		
					最高値	平均値	
1	(沖積堆填土) 畑地 昭和 47 年度	水和剤 (70%) 400 倍希釈 200L/10a	0	—	<0.05	<0.05	
				5	0	2.06	2.05
					15	0.85	0.84
					25	0.32	0.32
2	(沖積堆填土) 畑地 (ハウス) 昭和 47 年度	水和剤 (70%) 400 倍希釈 150L/10a	0	—	<0.05	<0.05	
				5	0	15.10	15.00
					15	5.93	5.88
					25	3.20	3.11

推定半減期：火山灰堆填土 () 約 10 日

沖積砂質堆填土 () 約 15 日

分析機関：

No.	試料調製及び採取場所	被験物質の処理方法		経過日数	測定値 (mg/kg)	
		濃度	回数		ジチアノン	
					最高値	平均値
1	(火山灰堆填土) 畑地 平成 2 年度	フロアブル (40%) 600 倍希釈 400L/10a	4	0	<0.01	<0.01
				0	2.64	2.64
				1	4.21	4.08
				3	14.0	13.3
				7	5.93	5.90
				14	6.38	6.08
				20	2.23	2.14
				35	1.32	1.28
				49	2.48	2.38
2	(沖積砂質堆填土) 畑地 平成 2 年度	フロアブル (40%) 600 倍希釈 400L/10a	4	0	<0.01	<0.01
				0	1.08	1.03
				1	0.94	0.92
				3	0.34	0.34
				7	0.26	0.25
				14	0.15	0.14
				21	0.15	0.15
				35	0.12	0.10
49	0.09	0.08				

*：中央値管理移行による有効成分表示値変更の為、現登録のフロアブル (42%) と同一である。

VI. 有用動植物等に及ぼす影響

1. 水産動植物に対する影響

(1) 原体

No.	試験の種類・ 被験物質	供試 生物	供試数 /1群	試験 方法	試験 水温 ℃	LC50 又は EC50 (mg a. i. /L)				試験機関 (報告年)	頁
						24hr	48hr	72hr	96hr		
1 GLP	魚類急性毒性 (原体 %)	コイ	10	止水式	22.1~ 23.9	-	-	-	0.0596 ^{a)}	(/1999)	41
2 GLP	ミジンコ類急性 遊泳阻害 (原体 %)	オ ミジンコ	20 (10×2)	止水式	19.0~ 20.1	0.349 ^{a)}	0.260 ^{a)}	-	-	(/2001)	43
3 GLP	藻類生長阻害 (原体 %)	緑藻 (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>) 初期濃度 1×10 ⁶ cell/mL		振とう 培養法	22.4~ 23.7	E ₀ C ₅₀ (0-72h.) : 0.298 ^{a)} NOE ₀ C (0-72h.) : 0.025 ^{a)}				(/2001)	45

a) 初期実測濃度に基づく値

(2) 製剤

No.	試験の種類・ 被験物質	供試 生物	供試数 /1群	試験 方法	試験 水温 ℃	LC50 又は EC50 (mg/L)				試験機関 (報告年)	頁
						24hr	48hr	72hr	96hr		
4	魚類急性毒性 (水和剤 %)	コイ	10	止水式	21.5 ~22.5	0.118	0.100	0.100	0.100	(/1999)	47
5 GLP	ミジンコ類急性 遊泳阻害 (水和剤 %)	オ ミジンコ	20 (10×2)	止水式	21℃	0.685	0.427	-	-	(/1992)	48
6 GLP	藻類生長阻害 (水和剤 %)	緑藻 (<i>Desmodesmus subspicatus</i>) 初期濃度 9,900cell/mL		振とう 培養法	24℃	E ₀ C ₅₀ (0-72h.) : 33.3 NOE ₀ C (72h.) : 0.8				(/1991)	49

(1) 原体を用いた水産動植物への影響に関する試験

1) 魚類急性毒性試験

コイを用いた急性毒性試験

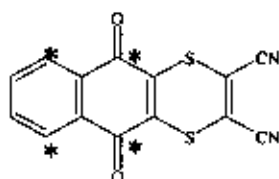
(資料 1)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1999 年

被験物質: ¹⁴C-ジチアノン標識体



*は ¹⁴C-標識位置

化学的純度: %

放射化学的純度: %

供試生物: コイ (*Cyprinus carpio*) 一群各 10 尾、体長: 平均 31mm、体重: 平均 0.380g

方法: 暴露方式: 止水式

暴露期間: 96 時間

試験水量: 15 L

試験容器: 約 5 ガロンのガラス製容器

試験溶液: 希釈水のみを対照区、0.01%の DMF を含む溶媒対照および 0.01%の DMF を含む 0.0065、0.013、0.025、0.05、0.1mg/L 被験物質溶液

照明: 16 時間明期

給餌: 無給餌

溶存酸素濃度: 6.6~8.2 mg/L (飽和溶存酸素濃度の 60 %以上を保った。[暴露期間中、通気は行わなかった。])

試験水の pH: 8.09~8.30 (pH の調整は行わなかった。)

希釈水: 逆浸透系を用いて炭酸カルシウム濃度を 130~160 mg/L に調整した井戸水をフィルター濾過したもの

試験水温: 22.1~23.9°C

結果:

試験濃度 (mg a. i. /L)	設定濃度	0.0065、0.013、0.025、0.05、0.1
	初期実測濃度	0.00647、0.0127、0.0246、0.0484、0.0963
LC ₅₀ (mg a. i. /L) ^{a)}	96 時間	0.0596 (0.0501~0.0708)
	NOEC (mg a. i. /L) ^{a)}	0.0246

a) 初期実測濃度に基づき Spearman-Kärber 法により算出
()内は 95%信頼限界

試験開始時における初期実測濃度は設定濃度の 96~100 %であり、試験終了時における実測濃度の測定は実施しなかった。本被験物質は水中において多種の分解物

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

011118-00

に急速に分解するため、 LC_{50} および NOEC 値は、親化合物および分解物が有する毒性を考慮し、被験物質の初期実測濃度を用いて算出した。

96 時間における累積死亡率は、対照区及び溶媒対照区、0.0246 mg a. i. /L 以下の試験区において 0%、0.0484 および 0.0963 mg a. i. /L 試験区においてそれぞれ 20 および 100 % であり、初期実測濃度に基づく LC_{50} (96 時間) は、0.0596 mg a. i. /L と算出された。

また、試験生物の行動及び外観について対照区と比較した結果、0.0484 および 0.0963 mg/L 試験区での死亡魚以外に試験期間を通じて異常な行動及び外観は観察されず、最大無作用量 (NOEC) は 0.0246 mg a. i. /L 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 BASF ジャパン株式会社にある。

2) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 2)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2001 年

被験物質: ジチアノン原体 (純度 %)

供試生物: オオミジンコ (*Daphnia magna*) 24 時間以内齢、一群各 20 頭 (10 頭 × 2)、

方法: 暴露方式: 止水式

暴露期間: 48 時間

試験水量: 500 mL

試験容器: 600 mL ガラス製容器

試験溶液: 希釈水のみ対照区、0.01%の DMF を含む溶媒対照および 0.01%の DMF を含む 0.063、0.125、0.250、0.500、1.000mg/L 被験物質溶液

照明: 16 時間明期

給餌: 無給餌

溶存酸素濃度: 8.6~9.1 mg/L (飽和溶存酸素濃度の 60 %以上を保った。[暴露期間中、通気は行わなかった。])

試験水の pH: 8.1~8.5 (pH の調整は行わなかった。)

希釈水: 砂濾過 (25 μm) 後暴気し、使用前に再度濾過 (0.45 μm) した井戸水 (40m 深)

試験水温: 19.0~20.1°C

結果:

試験濃度 (mg a. i. /L)	設定濃度		0.063、0.125、0.250、0.500、1.000
	実測濃度	0 時間	0.050、0.111、0.187、0.434、0.853
EC ₅₀ (mg a. i. /L)		48 時間	LOQ、LOQ、LOQ、0.025、0.072
	24 時間 ^{a)}	0.349 (0.296~0.421)	
NOEC (mg a. i. /L)	48 時間 ^{b)}	0.260 (0.187~0.434)	
	48 時間	0.050	

a) 初期実測濃度に基づき Moving average 法により算出

b) 初期実測濃度に基づき Binomial 法により算出

LOQ=0.010 mg a. i. /L

() 内は 95%信頼限界

試験開始時における初期実測濃度は設定濃度の 75~89 %であった。試験終了時には 0.250 mg a. i. /L 以下では LOQ 以下、0.500 および 1.000 mg a. i. /L ではそれぞれ設定濃度の 5 %および 7 %であった。本被験物質は水中において多種の分解物に急速に分解するため、EC₅₀ および NOEC 値は、親化合物および分解物が有する毒性を考慮し、被験物質の初期実測濃度を用いて算出した。

48 時間における累積遊泳阻害率は、対照区及び溶媒対照区、0.050 mg a. i. /L の試験区において 0 %、0.111、0.187、0.434 および 0.0853 mg a. i. /L 試験区において

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

Dithianon

それぞれ 0、10、100 および 100 % であり、初期実測濃度に基づく EC_{50} (48 時間) は、0.260 mg a. i. /L と算出された。

また、48 時間における試験生物の行動及び外観について対照区と比較した結果、0.050 mg a. i. /L では異常な行動および外観は観察されず、0.111 および 0.187 mg a. i. /L 試験区において仮死状態が観察された。結果として最大無作用量 (NOEC) は 0.050 mg a. i. /L 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 BASF ジャパン株式会社にある。

3) 藻類生長阻害試験

(資料 3)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2001 年

被験物質: ジチアノン原体 (純度 %)

供試生物: 緑藻 (*Pseudokirchneriella subcapitata*)

方法: 暴露方式: 止水式、振とう培養 (100 rpm)

暴露期間: 72 時間

試験水量: 100 mL

試験容器: 250 mL 三角フラスコ

試験溶液: 希釈水のみ、0.01%の DMF を含む溶媒対照および 0.01%の DMF を含む 0.025、0.050、0.100、0.200、0.400 mg a. i. /L 被験物質溶液

照明: 連続、6000~10000 Lux

初期細胞濃度: 1×10^4 細胞/mL

試験水の pH: 試験開始時は 7.2~7.3、終了時は 7.5~8.3

培養温度: 22.4~23.7°C

結果:

試験濃度 (mg a. i. /L)	設定濃度		0.025、0.050、0.100、0.200、0.400
	実測濃度	0 時間	0.025、0.043、0.096、0.190、0.387
		72 時間	LOQ、LOQ、LOQ、LOQ、0.030
E_5C_{50} (0~72 時間) (mg a. i. /L) ^{a)}			0.090 (0.060~0.118)
E_7C_{50} (0~72 時間) (mg a. i. /L) ^{a)}			0.298 (0.265~0.325)
NOE_5C (72 時間) (mg a. i. /L) ^{b)}			0.025
NOE_7C (72 時間) (mg a. i. /L) ^{c)}			0.025

a) 初期実測濃度に基づき直線補間法を用いて算出

b) 初期実測濃度に基づき Bonferroni t-test を用いて設定

c) 初期実測濃度に基づき Wilcoxon' s rank sum test を用いて設定

LOQ=0.010 mg a. i. /L

()内は 95%信頼限界

試験開始時における初期実測濃度は設定濃度の 85~99 %であった。試験終了時には 0.200 mg a. i. /L 以下では LOQ 以下、0.400 mg/L では設定濃度の 8 %であった。本被験物質は水中において多種の分解物に急速に分解するため、 EC_{50} および NOEC 値は、親化合物および分解物が有する毒性を考慮し、被験物質の初期実測濃度を用いて算出した。

細胞数を基準とした 0~72 時間の生長阻害率は、0.025、0.043、0.096、0.190、および 0.387 mg a. i. /L でそれぞれ 15、33、50、82 及び 96 %であり、 E_5C_{50} (0~72 時間) は 0.096 mg a. i. /L と算出された。全試験濃度区において生長阻害が観察されたため、 NOE_7C (72 時間) は <0.025 mg a. i. /L 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 BASF ジャパン株式会社にある。

Dithianon

生長曲線下面積を基準とした 0~72 時間の生長阻害率は、0.025、0.043、0.096、0.190、および 0.387 mg a. i. /L でそれぞれ 18、31、50、82 及び 95 % であり、 E_0C_{50} (0~72 時間) は 0.090 mg a. i. /L と算出された。0.025 mg a. i. /L 試験区では対照区と比べて生長率に統計学的な差が観察されなかったため、 NOE_0C (72 時間) は 0.025 mg a. i. /L とした。

生長率を基準とした 0~72 時間の生長阻害率は、0.025、0.043、0.096、0.190、および 0.387 mg a. i. /L でそれぞれ 3.3、8.0、14、34 及び 63 % であり、 E_0C_{50} (0~72 時間) は 0.298 mg a. i. /L と算出された。0.025 mg a. i. /L 試験区では対照区と比べて生長率に統計学的な差が観察されなかったため、 NOE_0C (72 時間) は 0.025 mg a. i. /L 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 BASF ジャパン株式会社にある。

(2) 製剤を用いた水産動植物への影響に関する試験

1) 魚類急性毒性試験

コイを用いた急性毒性試験

(資料 4)

試験機関:

報告書作成年: 1999 年

被験物質: ジチアノン水和剤 (42.0%) (デランフロアブル)

供試生物: コイ (*Cyprinus carpio*)
一群各 10 匹, 体長: 平均 5.2cm, 体重: 平均 2.3g

方法: 暴露方式: 止水式

暴露期間: 96 時間

試験水量: 14 L

試験容器: 円筒型のガラス製容器 (直径 36cm × 高さ 20cm)

試験溶液: 0.2、0.135、0.09、0.06 mg/L 溶液

照明: 12 時間明期

給餌: 無給餌

溶存酸素濃度: 8.3~8.4 mg/L (飽和溶存酸素濃度の 60 % 以上を保った。[試験期間中を通して曝気を行なった。])

試験水の pH: 6.86~7.01 (pH の調整は行わなかった。)

希釈水: 豊川用水路の水

試験水温: 21.5~22.5°C

結果:

試験設定濃度 (mg/L)		0.2、0.135、0.09、0.06
LC ₅₀ (mg/L) ^{a)}	24 時間	0.118
	48 時間	0.100
	72 時間	0.100
	96 時間	0.100

表値は全て製剤としての濃度

a) 直線補間法を用いて算出

供試魚の累積死亡率は、0.2ppm では 5 時間後、0.135ppm では 48 時間後に 100 %、0.09ppm では 24 および 48 時間後に 20 および 30 % であったが、72 時間以降は 30 % を維持、0.06 ppm では 0 % であった。これらの結果より LC₅₀ (96 時間) は 0.100 mg/L と算出された。

試験生物の行動及び外観について対照区と比較した結果、0.2ppm で 2 時間後、0.135ppm で 2~5 時間後頃より遊泳異常に伴い横転症状が見られ、その後死亡の方向をたどった。

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

De Liuzhou

2) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 5)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1992 年

被験物質: ジチアノン水和剤 (42.0%) (デランフロアブル)

供試生物: オオミジンコ (*Daphnia magna*) 生後 24 時間未満齢, 一群各 20 頭 (10×2)

方法: 暴露方式: 止水式

暴露期間: 48 時間

試験水量: 50 mL

試験容器: 50 mL ビーカー

試験溶液: 0.063、0.125、0.25、0.5、1.0 mg/L 被験物質溶液

照明: 16 時間明期 (500~2000Lux)

給餌: 無給餌

溶存酸素濃度: 8.0~8.4 mg/L (飽和溶存酸素濃度の 60 %以上を保った。[試験期間中曝気は行なわなかった。])

試験水の pH: 7.7~8.0 (pH の調整は行わなかった。)

希釈水: 再構成水

試験水温: 21°C

結果:

試験設定濃度 (mg/L)	0.063、0.125、0.25、0.5、1.0	
EC ₅₀ (mg/L) ^{a)}	24 時間	0.685 (0.548~0.823)
	48 時間	0.427 (0.354~0.527)

表値は全て製剤としての濃度

a) Logit-model を用いて算出

()内は 95%信頼限界

48 時間における累積遊泳阻害率は、0.063 および 0.125 mg/L で 0 %、0.25 mg/L で 10 %、0.5 mg/L で 60 % および 1.0 mg/L で 100 % であり、EC₅₀ (48 時間) は 0.427 mg/L と算出された。

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

Dithianon

3) 藻類生長阻害試験

(資料 6)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1991 年

被験物質: ジチアノン水和剤 (42.0%) (デランフロアブル)

供試生物: 緑藻 (*Desmodesmus subspicatus*)

方法: 暴露方式: 止水式、振とう培養 (120 rpm)

暴露期間: 96 時間

試験容器: 50 mL 三角フラスコ

試験水量: 30 mL

照明: 連続、8000 Lux

初期細胞濃度: 9900 細胞/mL

試験水の pH: 試験開始時は 7.7、終了時は 7.5~8.3

培養温度: 24°C

結果:

試験設定濃度 (mg/L)		0.16、0.8、4、20、100
E_0C_{50} (mg/L) ^{a)}	0~72 時間	33.3 (30.7~36.2)
NOE_0C (mg/L)	0~72 時間	0.8

表値は全て製剤としての濃度

a) logit-model を用いて算出

()内は 95%信頼限界

生長曲線下面積を基準として算出した E_0C_{50} (0~72 時間) は 33.3 mg a. i. /L と算出された。 NOE_0C (72 時間) は 0.8 mg a. i. /L であった。

水産動植物以外の有用生物に対する影響

2-1. 蚕

No	供試生物	1 試験区 当たりの 供試虫数	供試薬剤	試験方法	試験結果	試験の実施機 関及び報告年
1	蚕 (<i>Bombyx mori</i>) (春繭×繭月) (4 齢)	20 頭 (3 反復)	原体 ()	人工飼料 50g 当たり原体 17.47mg を混合して給餌	4 日後死虫率: 0% 繭調査: 影響なし	() /2003)
2	蚕 (ぐんま×200) (4~5 齢)	50 頭 (2 連劑)	水和劑 (42.0%)	桑にデラアブ M の 600 倍希 釈液を散布し、蚕に給餌	安全基準日数: 散布後 21 日	() /2003)

2-2. ミツバチ

No	供試生物	1 試験区 当たりの 供試虫数	供試薬剤	試験方法	試験結果	試験の実施機 関及び報告年
3 GLP	ミツバチ (<i>Apis mellifera</i>) (若齢成虫)	10 頭 (5 反復)	原体 ()	経口毒性: 原体を 50% 蔗糖 溶液で希釈して、設定 濃度 1.1 µg/mL 溶液を給餌 接触毒性: 原体 100 µg/ bee 相当を背胸板表面に 処理	LD50 (µg/bee) 48 時間: >25.4 (経口毒性) 48 時間: >100 (接触毒性)	() /2001)
4	セイヨウミツバチ (>20 日齢)	100 頭 (3 反復)	水和劑 (42.0%)	250, 500, 1000, 2000 倍 希釈液を 5 秒間散布	死亡率: 0% (120 時間観察)	() /1997)
	セイヨウミツバチ	6000 頭		群態、訪花への影響: イチゴ(ハウス)に、1000 倍希釈液を散布。翌日 に換気後、巣箱を持ち込 んだ。 群態: 女王及び働き蜂の 行動、働き蜂のでの死亡(巣 箱内)及び翅型異常、ならび に異常蜂子の出現数に影 響なし(30 日間観察)。 訪花: 訪花働き蜂数に影 響なし(15 日間観察)。		

2-3. 天敵昆虫

No	供試生物	1 試験区 当たりの 供試虫数	供試薬剤	試験方法	試験結果	試験の実施機 関及び報告年
5	タイリケカハカムシ (2 齢幼虫)	10 頭 (3 反復)	原体 ()	667ppm(40%製劑 600 倍希 釈に相当)に調整した試 験溶液をガラス板に散布 し、乾燥後供試虫を放飼	48 時間後死亡率: 0%	() /2003)
6	コマンアブラバチ (24 時間以内羽化 雌成虫)	10 頭 (3 反復)	原体 ()	667ppm(40%製劑 600 倍希 釈に相当)に調整した試 験溶液をガラス板に散布 し、乾燥後供試虫を放飼	48 時間後死亡率: 0%	
7	リカ'リ'ニ (ふ化 1~2 日齢若虫)	10 頭 (3 反復)	原体 ()	667ppm(40%製劑 600 倍希 釈に相当)に調整した試 験溶液をリ'ティ'イ'ク'に散布 し、乾燥後供試虫を放飼	48 時間後死亡率: 3.3%	

2-4. 鳥 類

No	試験の種類・被験物質	供試 生物	1 群当り の供試数	投与方法	投与量	LD ₅₀ 又は LC ₅₀ 及び無影響量	観察された 影響等	試験実施機関 及び報告年
1 GLP	急性経口毒性 (原体)	マガモ	雌雄 各 5 羽	単回 経口 投与	0, 500, 1000, 2000 mg/kg	LD ₅₀ >2000mg/kg	2000mg/kg で 嘔吐症状、数 日後回復。死 亡例なし。	() /1987)

Ⅶ. 使用時安全上の注意、解毒方法

1. 使用時安全上の注意

(1) デランフロアブル

- (1) 医薬用外劇物。取扱いには十分注意すること。

誤って飲み込んだ場合には吐き出させ、直ちに医師の手当を受けさせること。

本剤使用中に身体に異常を感じた場合には直ちに医師の手当を受けること。

- (2) 本剤は眼に対して刺激性があるので眼に入らないよう注意すること。

眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。

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

付着した場合には直ちに石けんでよく洗い落とすこと。

- (4) 散布の際は防護マスク、手袋、不浸透性防除衣などを着用するとともに保護クリームを使用すること。

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

- (5) 作業時に着用していた衣服等は他のものとは分けて洗濯すること。

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

- (7) 夏期高温時の使用を避けること。

- (8) 施設内で使用する場合、窓等を開放し十分に換気してから施設内に立ち入ること。

(2) デランク

- (1) 医薬用外劇物。取扱いには十分注意すること。
誤って飲み込んだ場合には吐き出させ、直ちに医師の手当を受けさせること。
本剤使用中に身体に異常を感じた場合には直ちに医師の手当を受けること。
- (2) 粉末は眼に対して強い刺激性があるので、散布液調製時には保護眼鏡を着用して薬剤が眼に入らないよう注意すること。
眼に入った場合には直ちに十分に水洗し、眼科医の手当を受けること。
- (3) 本剤は皮膚に対して刺激性があるので皮膚に付着しないよう注意すること。
付着した場合には直ちに石けんでよく洗い落とすこと。
- (4) 散布の際は防護マスク、手袋、不浸透性防除衣などを着用するとともに保護クリームを使用すること。
作業後は直ちに身体を洗い流し、洗眼・うがいをするとともに衣服を交換すること。
- (5) 作業時に着用していた衣服等は他のものとは分けて洗濯すること。
- (6) かぶれやすい体質の人は作業に従事しないようにし、施用した作物等との接触を避けること。
- (7) 夏期高温時の使用を避けること。
- (8) 施設内で使用する場合、窓等を開放し十分に換気してから施設内に立ち入ること。

(3) デラント水和剤

- (1) 医薬用外劇物。取扱いには十分注意すること。
誤って飲み込んだ場合には吐き出させ、直ちに医師の手当を受けさせること。
本剤使用中に身体に異常を感じた場合には直ちに医師の手当を受けること。
- (2) 本剤は眼に対して強い刺激性があるので、散布液調製時には保護眼鏡を着用して薬剤が眼に入らないよう注意すること。
眼に入った場合には直ちに十分に水洗し、眼科医の手当を受けること。
- (3) 本剤は皮膚に対して刺激性があるので皮膚に付着しないよう注意すること。
付着した場合には直ちに石けんでよく洗い落とすこと。
- (4) 散布の際は防護マスク、手袋、不浸透性防除衣などを着用するとともに保護クリームを使用すること。
作業後は直ちに身体を洗い流し、うがいをするとともに衣服を交換すること。
- (5) 作業時に着用していた衣服等は他のものとは分けて洗濯すること。
- (6) かぶれやすい体質の人は作業に従事しないようにし、施用した作物等との接触を避けること。
- (7) 夏期高温時の使用を避けること。
- (8) 施設内で使用する場合、窓等を開放し十分に換気してから施設内に立ち入ること。

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

Dithionon

(4) ジアリン水和剤

- (1) 医薬用外劇物。取扱いには十分注意すること。
誤って飲み込んだ場合には吐き出させ、直ちに医師の手当を受けさせること。本剤使用中に身体に異常を感じた場合には直ちに医師の手当を受けること。
- (2) 本剤は眼に対して刺激性があるので、散布液調製時には保護眼鏡を着用して薬剤が眼に入らないよう注意すること。眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。
- (3) 本剤は皮膚に対して刺激性があるので皮膚に付着しないよう注意すること。付着した場合には直ちに石けんでよく洗い落とすこと。
- (4) 散布の際は保護眼鏡、防護マスク、手袋、不浸透性防除衣などを着用するとともに保護クリームを使用すること。作業後は直ちに身体を洗い流し、洗眼・うがいをするとともに衣服を交換すること。
- (5) 作業時に着用していた衣服等は他のものとは分けて洗濯すること。
- (6) かぶれやすい体質の人は作業に従事しないようにし、施用した作物等との接触を避けること。
- (7) 夏期高温時の使用を避けること。
- (8) 施設内で使用する場合、窓等を開放し十分に換気してから施設内に立ち入ること。

2. 解毒法及び治療法

特定の解毒剤はみつかっていない。

対症療法を行なう。

3. 製造時、使用時における事故

ジチアノン剤が市販された初期(昭和40年代前半)には、皮膚かぶれが報告された。

その後、(該当不純物)が原体中より除かれ、皮膚かぶれの事故例は少なくなった。特にフロアブル剤登録後の数年間では、水和剤での皮膚かぶれの事例報告のみであり、かなり減少している。

Ⅵ. 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	供試数/群	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)	頁
	急性毒性 7日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経口	0.250, 500, 750, 1000, 1500	♂+♀ 638	(1968)	61
		ラット	♂ 8 ♀ 8	経口	0.100, 200, 400, 600, 800, 1600	♂ 541 ♀ 472	(1975)	62
追1 GLP	急性毒性 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経口	100, 400, 600, 1000, 5000	♂ 720 ♀ 678	(1987, 1993)	63
	急性毒性 7日間観察	マウス	♂ 10 ♀ 10	経口	0.100, 200, 400, 800, 1600	♂ 492 ♀ 528	(1975)	64
		イヌ	♂ ♀ 1~2	経口	0.25, 50, 100	♂ ♀ >100	(1968年)	65
	急性毒性 14日間観察	ラット	♂ 8 ♀ 8	経皮	0.800, 1600, 3200	♂ ♀ >3200	(1975)	66
	急性毒性 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経皮	2000	♂ >2000 ♀ >2000	(1986)	67
	急性毒性 7日間観察	マウス	♂ 10 ♀ 10	経皮	0.800, 1600, 3200	♂ ♀ >3200	(1975)	68
		ラット	♂ 10 ♀ 10	皮下	0.800, 1600, 3200	♂ ♀ >3200		69
		マウス	♂ 10 ♀ 10	皮下	0.800, 1600, 3200	♂ ♀ >3200		70
		ラット	♂ 10 ♀ 10	腹腔	♂ 0.3, 125, 6.25, 12.5, 25, 50, 75, 100, 200 ♀ 0.3, 125, 6.25, 12.5, 25, 50, 100, 150, 200	♂ 104 ♀ 96		71
		マウス	♂ 9 ♀ 9	腹腔	0.12, 5, 25, 50, 100, 150, 200	♂ 100 ♀ 77		72
	急性毒性 14日間観察	マウス	♂ 10 ♀ 10	腹腔	0.32, 40, 50, 56, 64	♂+♀ 49	(1969)	73
	急性毒性 15日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	吸入	0.634, 1.170, 3.584mg/L	♂ 1.816 ♀ 2.357mg/L	(1984)	74
追14 GLP	急性毒性 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	吸入	0.25, 0.26, 1.26	♂ 0.31 ♀ 0.58mg/L	(2005)	76
	急性神経毒性	成績提出の除外						78
	急性遅発性神経毒性	成績提出の除外						79
	皮膚刺激性 7日間観察	ウサギ	♂+♀:3	貼付	0.5g/4cm ²	刺激性なし	(1988)	80
追2 GLP	皮膚刺激性 3日間観察	ウサギ	♂ 3 ♀ 3	貼付	0.5g	刺激性なし	(1986)	81
	眼刺激性 14日間観察	ウサギ	非洗眼 ♂+♀:3 洗眼 ♂+♀:6	点眼	0.1g/眼	刺激性あり	(1968)	83
追3 GLP	眼刺激性 21日間観察	ウサギ	♂ 3 ♀ 3	点眼	0.1g/眼	刺激性あり	(1987)	84

資料 No. の網掛けは残留農薬安全性評価委員会に提出された資料を示す。

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

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	供試数/群	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)	頁
	皮膚感作性 Maximization 48 時間観察	モモット	♂ 10 ♀ 10	感作：1%溶液 0.1mL (皮内)、 10%溶液 (貼付) 惹起：10%溶液 (貼付)		軽度の皮膚感作性あり	(1984)	87
追 4 GLP	皮膚感作性 (OET) 24 時間時 観察判定	モモット	♂ 3 ♀ 3	感作：0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1.0% 7βH ₂ O 溶液 0.1mL (貼付) 惹起：0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1.0% 7βH ₂ O 溶液 0.025mL (貼付)		感作性あり	(1989)	89
追 5 GLP	皮膚感作性 高純度品 (OET) 24 時間時 観察判定	モモット	♂ 3 ♀ 3	感作：0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1.0% 7βH ₂ O 溶液 0.1mL (貼付) 惹起：0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1.0% 7βH ₂ O 溶液 0.025mL (貼付)		感作性あり	(1989)	91
追 6 GLP	光感作性 (純度不明) 48 時間観察	モモット	♂ 8 ♀ 8	感作：FCA 0.1mL (皮内) 0.01, 0.1g/mL 注射用水 0.05mL (貼付) 惹起：0.001, 0.01g/mL 注射用水 0.1mL 再惹起：0.0001, 0.001g/mL 注射 用水 0.1mL		光感作性あり	(1986)	93
追 7 GLP	光感作性 48 時間観察	モモット	♂ 8 ♀ 8	感作：FCA 0.1mL (皮内) 0.01, 0.1, 1%7βH ₂ O 溶液 0.1mL (貼付) 惹起/再惹起： 0.01, 0.1, 1%7βH ₂ O 溶液 0.1mL (貼付)		光感作性なし	(1990)	95
追 8 GLP	光感作性 高純度品 (OET) 48 時間観察	モモット	♂ 8 ♀ 8	感作：FCA 0.1mL (皮内) 0.01, 0.1, 1%7βH ₂ O 溶液 0.1mL (貼付) 惹起/再惹起： 0.01, 0.1, 1%7βH ₂ O 溶液 0.1mL (貼付)		光感作性なし	(1990)	98
9 GLP	亜急性毒性 3 ヵ月	ラット	♂ 10 ♀ 10	飼料 混入	0.30, 180, 1080ppm ♂ 0.2, 59, 14, 64, 86, 66 ♀ 0.2, 97, 16, 32, 99, 53	180ppm ♀ 14.64 ♂ 16.32	(1987)	101
9 GLP	亜急性毒性 3 ヵ月	イヌ	♂ 4 ♀ 4	飼料 混入	0.40, 200, 1000ppm ♂ 0.0, 63, 2, 95, 12, 58 ♀ 0.0, 66, 3, 00, 12, 61	200ppm ♀ 2.95 ♂ 3.00	(1987)	106
追 9 GLP	反復経皮 21 日間	ラット	♂ 5 ♀ 5	経皮	♂ ♀ : 0.40, 200, 1000	♂ ♀ : 200 (全身毒性)	(1989)	110
	反復吸入毒性 90 日間			成績提出の除外				117
10 GLP	亜急性神経 毒性 28 日間	ラット	♂ 10 ♀ 10	強制 経口	0.15, 30, 60	♂ ♀ 15 60 で神経毒性なし	(2003)	118
	反復投与遅発性神経毒性 28 日間			成績提出の除外				123
11 GLP	慢性毒性 2 年間	イヌ	♂ 4 ♀ 4	飼料 混入	0.40, 400, 1000ppm	♂ ♀ 40ppm ♂ 1.3 ♀ 1.4	(1969)	124
12 GLP	慢性毒性 1 年間		♂ 4 ♀ 4	飼料 混入	0.40, 400, 1000ppm ♂ 0.1, 5, 6, 7, 28, 3 ♀ 0.1, 6, 7, 6, 35, 0	♂ 200ppm ♀ 40ppm ♂ 6.7 ♀ 1.6	(1991)	129

資料 No. の網掛けは農薬安全評価委員会に提出された資料を示す。

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

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	供試数/群	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)	頁
	慢性毒性/ 発がん性 2年間	ラット	♂ 35 ♀ 35	飼料 混入	0, 20, 200, 1000ppm	評価から除外	(1969)	135
14 GLP	慢性毒性/ 発がん性 2年間	ラット	♂ 70 ♀ 70	飼料 混入	0, 20, 120, 600ppm	♂♀ 20ppm ♂♀ 約 1 ♂ 600ppm 群雌で、腎 臓腫の発生が間接的 機序で増加。	(1991)	144
	発がん性 18ヵ月	マウス	♂ 50 ♀ 50	飼料 混入	0, 20, 100, 500ppm ♂ 0, 2, 20, 13, 52, 67, 13 ♀ 0, 2, 86, 16, 54, 84, 60	♂♀ 20ppm ♂ 2, 20 ♀ 2, 86 発がん性なし	(1990)	165
	繁殖毒性 3世代	ラット	♂ 10 ♀ 20	飼料 混入	0, 20, 200, 500ppm	評価から除外	(1969)	172
	繁殖毒性 2世代	ラット	♂ 28 ♀ 28	飼料 混入	0, 35, 200, 600ppm P: ♂ 0, 2, 3, 13, 1, 38, 1 ♀ 0, 2, 8, 15, 8, 46, 1 F1: ♂ 0, 2, 6, 14, 8, 44, 2 ♀ 0, 2, 8, 15, 7, 46, 8	親動物: 200ppm P: ♂13.1, ♀15.8 F1: ♂14.6, ♀15.7 児動物: 600ppm P: ♂38.1, ♀46.1 F1: ♂44.2, ♀46.8 繁殖に対する影響なし	(1991)	179
18 GLP	催奇形性	ラット	妊娠♀ 24-32	経口	0, 20, 50, 70, 100	母動物: 20 胎児: 20 催奇形性なし		186
	催奇形性	ウサギ	妊娠 ♀12	経口	0, 3, 3, 10, 30, 90	母動物: 10 胎児: 30 催奇形性なし	(1976)	191
20 GLP	催奇形性	ウサギ	妊娠 ♀20	経口	0, 10, 25, 40	母動物: 10 胎児: 25 催奇形性なし	(1990)	193
	催奇形性	マウス	妊娠 ♀24	経口	0, 3, 3, 10, 30, 90	母動物: 3, 3 胎児: 10 催奇形性なし	(1976)	197

資料 No. の網掛けは農薬安全性評価委員会に提出された資料資料を示す。

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	供試数/群	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)	頁
追 10 GLP	変異原性 1) 遺伝子突然変異	サレチ菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異 (Ames 試験)			-S9, +S9 : 0.1~5.0 μ g /plate の範囲で 5 濃度	陰性	(1976)	200
		マウスを用いたサレチ菌の宿主經由復帰突然変異			マウス 6 匹、経口 50, 200 (2 回、1 日間隔)	陰性		202
		サレチ菌を用いた復帰突然変異 (Ames 試験)			-S9 : 1~333.3 μ g/プレート の範囲で 6 濃度 +S9 : 33.3~3333.3 μ g /プレート の範囲で 5 濃度	陰性	(1986)	204
		サレチ菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames 試験)			-S9 : 0.1~333.3 μ g/プレート の範囲で 6 濃度 +S9 : 10~3333.3 μ g/プレート の範囲で 6 濃度	陰性	(1987)	206
		サレチ菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames 試験)			-S9 : 0.05~25.6 μ g/プレート の範囲で 6 濃度 +S9 : 3.75~240 μ g/プレート の範囲で 6 濃度	+S9 で陽性	(1981)	208
		チーニース・ハムスター-V79 細胞を用いた HPRT 前送突然変異試験			-S9 : 20~200 μ g/プレート の範囲で 4 濃度 +S9 : 60~600 μ g/プレート の範囲で 4 濃度	陰性	(1984)	210
		チーニース・ハムスター-V79 細胞を用いた HPRT 前送突然変異試験			-S9 : 0.03~1.33 μ g/プレート の範囲で 6 濃度 +S9 : 0.03~1.33 μ g/プレート の範囲で 6 濃度	S9mix で陽性	(1983)	212
追 19 GLP	2) 染色体異常	チーニース・ハムスター-V79 細胞を用いた染色体異常試験			-S9 : 25~600 μ g/mL の範囲の 3 濃度 +S9 : 500~5000 μ g/mL の範囲の 3 濃度	陽性 (構造的異常)	(1988)	216
		ラットの骨髓細胞を用いた in vivo 染色体異常試験			0, 22.3, 106.0, 393.5	陰性	(1990)	220
	3) 小核試験	マウスの骨髓細胞を用いた小核試験			雌雄各 5 匹に経口 1, 10, 100	陰性	(1984)	222
追 19 GLP		ラットの骨髓細胞を用いた小核試験			雌雄各 5 匹経口 50, 100, 150mg/kg	陰性	(2009)	224
追 16 GLP	4) DNA 損傷誘発性	枯草菌を用いた DNA 修復試験 (Rec-assay)			10~2000 μ g/disk の範囲で 7 濃度	陰性	(1976)	226
		枯草菌を用いた DNA 修復試験 (Rec-assay)			-S9 : 10.2~1000 μ g/disk の範囲で 6 濃度 +S9 : 20.5~2000 μ g/disk の範囲で 6 濃度	陰性	(1991)	227
追 16 GLP	5) 不定期 DNA 合成	ラット初代培養肝細胞を用いた in vitro 不定期 DNA 合成 (UDS) 試験			0.1~20 μ g/mL の範囲で 6 濃度	陰性	(1986)	228
追 16 GLP		ラット肝細胞 in vivo 不定期 DNA 合成 (UDS) 試験			雌 5 匹経口 0, 25, 50mg/kg	陰性	(2009)	230

資料 No. の網掛けは残留農薬安全性評価委員会に提出された資料を示す。

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

31.1.9

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	供試数/群	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)	頁
	生体機能に及ぼす影響							
	中枢神経系							
	一般状態	ラット	♂ 4	経口	30, 100, 300 (2日間投与)	<30	(1989)	233
	・ネバ・吐・呼吸・睡眠	マウス	♂ 6	経口	10, 30, 100 (5日間投与)	>100		
	運動/知覚神経系							
	・筋弛緩	ラット	♂ 5 ♀ 5	経口	10, 30, 100 (2日間投与)	>100	(1989)	234
	・運動強調	マウス	♂ 10	経口	30, 100, 300	明確な作用は認められない		
	呼吸/循環器系							
	・血圧、呼吸、血流量、末梢血管抵抗、心電図	イヌ	♂ 1 ♀ 2	十二指腸	30, 100, 300 (2時間間隔、2回)	>300	(1989)	235
	自律神経系							
	・血圧 ・心臓	ネコ	♀ 3	十二指腸	30, 100, 300	<30 >300	(1989)	236
	消化器系							
・胃液分泌	ラット	♂ 10	経口	30, 100, 300	<30 (胃液量の低下) 明確な影響は認められない。	(1989)	237	
・小腸輸送能	マウス	♂ 10	経口	30, 100, 300				
泌尿器系								
・尿電解質	ラット	♂ 10	経口	0, 1, 3, 10	>3 (蛋白の増加)	(1989)	238	
血液								
・凝固	ラット	♂ 10	経口	30, 100, 300	30, 300 (プロトロンビン時間の短縮)	(1989)	239	
・溶血	ヒト	4	<i>in vitro</i>	0, 0.03, 0.1, 0.3, 1mg/mL	>0.3 mg/mL			

資料 No. の調書は残留農薬安全性評価委員会に提出された資料を示す。

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

2010年10月

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	供試数/群	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)	頁
	肝薬物代謝酵素誘導試験 28日間	ラット	♂ 6 ♀ 6	飼料混入	0, 600ppm ♂ 0, 58.7 ♀ 0, 61.1	♂ >58.7 ♀ >61.1 酵素誘導は認められず。	(1993)	243
34 GLP	腎臓毒性試験 7日間	ラット	♂♀5	飼料混入	0, 120, 600, 1080ppm	120ppm	(1991)	248
35 GLP	腎臓細胞回転試験 28日間	ラット	♂♀5	飼料混入	0, 20, 120, 600ppm	120ppm	(1993)	250
追15 GLP	腎臓細胞 (in vivo) コメットアッセイ	ラット	♂♀5 又は ♀5	強制経口	12.5, 25, 50, 75 陽性対照: STZ, EMS	遺伝毒性なし (尾の DNA 相対濃度の増加がみられたが再現性なし。初期細胞毒性がみられ、個体変動が大きい)	(2009)	253
追17 追18 GLP	DNA 共有結合性の検討	ラット	♀5	強制経口	¹⁴ C-環糊糊体; 8.8 ¹⁴ C-β7/基標糊体; 7.0	共有結合性はほとんどない。 結合指数 (CB1); <1	(2009) (2009)	260
追20 追21 GLP	腎細胞の増殖活性 (S期) 7日間	ラット	♂8 ♀8	飼料混入	0, 120, 600ppm	120ppm	(2009)	266
追22 追23 GLP	腎細胞の増殖活性 (S期) 28日間	ラット	♂8 ♀8	飼料混入	0, 120, 600ppm	120ppm	(2009)	269

資料 No. の網掛けは残留農薬安全性評価委員会に提出された資料を示す。

2. 製剤を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	供試数/群	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)	頁
70%水和剤								
	急性毒性 70%水和剤 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経口	0, 200, 400, 500, 640, 800, 1600, 3200	♂+♀ 610	(1968)	273
	急性毒性 70%水和剤 7日間観察	イス	♂ 2 ♀ 2		0, 10, 25, 50, 100	♂ >100 ♀ >100		274
	急性毒性 70%水和剤 14日間観察	ラット	♂ 10 ♀ 10	経皮	1000, 2000	♂ >2000 ♀ >2000	(1986)	275
	急性毒性 70%水和剤 14日間観察	ラット	♂+♀ 8	吸入	1mg/L	>1mg/L (8時間暴露)	(1969)	276
	皮膚刺激性 70%水和剤 14日間観察	ウサギ	♂+♀ 3	貼付	0.5g/4cm ²	弱い刺激性あり	(1968)	277
	眼刺激性 70%水和剤 14日間観察	ウサギ	♂ 1 ♀ 2	点眼	0.1g/眼	強度刺激性あり		278
	眼刺激性 70%水和剤 400倍希釈 7日間観察	ウサギ	♂ 1 ♀ 5	点眼	0.1g/眼	刺激性なし	(1989)	280
	皮膚感作性 Maximization 70%水和剤 72時間観察	モルモット	♀ 20 対照 ♀ 20	感作: 0.1%溶液 0.1mL (皮内)、 10%溶液 (貼付) 惹起: 50%溶液 (貼付)		陽性		282
40%フロアブル								
	急性毒性 40%フロアブル 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経口	311, 404, 525, 683, 888, 1154, 1500	♂ 539 ♀ 492	(1998)	285
	急性毒性 40%フロアブル 14日間観察	マウス	♂ 5 ♀ 5	経口	770, 1001, 1302, 1692, 2200, 2860	♂ 1648 ♀ 2129		287
	急性毒性 40%フロアブル 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経皮	2000	♂ >2000 ♀ >2000		298
	皮膚刺激性 40%フロアブル 6日間観察	ウサギ	♂ 6	貼付	0.5mL/6.25cm ²	中等度の刺激性あり	(1997)	289
	眼刺激性 40%フロアブル 6日間観察	ウサギ	♂ 洗眼: 6 非洗眼: 3	点眼	0.1mL/眼	軽度の刺激性あり		290
	皮膚感作性 Maximization 40%フロアブル 48時間観察	モルモット	♂ 10 ♀ 10	感作: 0.005%溶液 0.1mL (皮内) 0.005%溶液 (貼付) 惹起: 50%溶液 (貼付)		陽性	(1991)	292

資料 No. の網掛けは残留農薬安全性評価委員会に提出された資料を示す。

1. 原体を用いた毒性試験

1-1. 急性毒性試験

1-1-1 急性経口毒性試験

1-1-1-1 ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 1)

試験機関:

報告書作成年: 1968 年

検体の純度:

試験動物: Wistar 系ラット(5 週齢)、1 群雌雄各 5 匹、投与開始時体重範囲 90~110g、

試験期間: 7 日間観察

方法: 検体を 0.5% カルボキシメチルセルロースに懸濁し、1 回強制経口投与した。

試験項目: 中毒症状及び生死を 7 日間観察した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について主要臓器の肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与方法	経口	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	0, 250, 500, 750, 1000, 1500	
LD ₅₀ 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	638 (雌雄併合)* (533~766)	
死亡開始時間 及び終了時間	1 日 (不明)	
症状発現時期 及び消失時期	投与後 6 日	
死亡例の認められな かった最高投与量 (mg/kg)	250	

* 1 日後の LD50=1200mg/kg

中毒症状として、下痢が認められた。

肉眼的病理検査で途中死亡動物に結腸炎が認められたが、生存動物では特記すべき変化は認められなかった。

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

Dithuron

1-1-1-2 ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 2)

試験機関:

報告書作成年: 1975 年

検体の純度:

試験動物: SD(JCL)系ラット(7週齢)、1群雌雄各8匹

投与開始時平均体重: 雄 197g、雌 148g、

試験期間: 7日間観察

方法: 検体をコーンオイルに懸濁し、容量 10mL/kg で1回強制経口投与した。

試験項目: 中毒症状及び生死を7日間観察した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について主要臓器の肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与方法	経口	
	雄	雌
投与量(mg/kg)	0, 100, 200, 400, 600, 800, 1000	
LD ₅₀ 値(mg/kg) (95%信頼限界)	541 (481~613)	472 (415~537)
死亡開始時間 及び終了時間	1日 6日	1日 5日
症状発現時期 及び消失時期	直後 7日以上	
毒性徴候の認められな かった最高用量(mg/kg)	100	
死亡例の認められな かった最高投与(mg/kg)	200	100

中毒症状としては、投与直後の興奮から20~30分後に沈静化し、その後閉眼静止するものが多かった。その後、進行して下痢、動作緩慢、横転、衰弱、呼吸困難が見られた。

生存動物の肉眼的病理検査で、400mg/kg以上の群の雌及び600mg/kg以上の群の雄で、胸腺の萎縮、副腎の肥大、精囊の縮少が認められた。

1-1-1-3 ジチアノンのラットにおける急性経口毒性試験

(資料 追1)

試験実施機関：

[GLP対応]

報告書作成年： 1987年、1993年(変更1)

検体の純度：

試験動物： KFM-Han, Wistar系ラット 1群雌雄各5匹

投与時週齢 9-12週、 投与時体重 雄 193-252g、雌 172-209g

試験期間： 15日間観察

試験方法： OECDガイドライン401

投与方法： 検体の所定量にポリエチレングリコール(PEG400)を加えて投与液を用時調製し、100、400、600、1000及び5000mg/kg用量を一晩絶食したラットに単回強制経口投与した。投与容量は100~1000mg/kg用量は10mL/kg、5000mg/kg用量は20mL/kgとした。

試験項目： 死亡及び毒性徴候を毎日観察し記録した。体重は投与直前、投与後8及び15日に測定した。死亡動物及び試験終了時の生存動物の肉眼的病理検査を実施した。

結 果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	100、400、600、1000、5000
LD ₅₀ 値 (95%信頼限界)	雄：720mg/kg (557-1171mg/kg) 雌：678mg/kg (528-1015mg/kg) 雌雄：702mg/kg (597-893mg/kg)
死亡開始時間及び終了時間	投与1日後(第2日目)から 投与8日後(第9日目)まで
症状発現開始及び消失時間	投与1時間後発現 投与13日後(第14日目)に消失
症状の見られなかった 最高用量(mg/kg)	なし
死亡の見られなかった 最高投与量(mg/kg)	400mg/kg

中毒症状として、鎮静、呼吸困難、削瘦、下痢、円背位及び被毛の汚れがみられた。

体重は投与翌日に減少を示したが、3日目以降は増加した。

肉眼的病理検査において、検体によると思われる異常は認められなかった。

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

Dithianon

1-1-1-4. マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 2)

試験機関:

報告書作成年: 1975 年

検体の純度:

試験動物: ICR(JCL)系マウス、5週齢、投与開始時平均体重: 雄 27.0g、雌 22.0g、
1群雌雄各 10匹

試験期間: 7日間観察

方法: 検体をコーンオイルに懸濁し、10mL/kgの容量で1回強制経口投与した。

試験項目: 中毒症状及び生死を7日間観察した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について主要臓器の肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与方法	経口	
	雄	雌
性		
投与量(mg/kg)	0, 100, 200, 400, 800, 1600	
LD ₅₀ 値(mg/kg) (95%信頼限界)	492 (415~583)	528 (447~622)
死亡開始時間 及び終了時間	5時間 5日	
症状発現時期 及び消失時期	1時間 4日	
毒性徴候の認められなかった 最高用量(mg/kg)	100	
死亡の認められなかった最高 用量(mg/kg)	100	

中毒症状としては、雌雄とも鎮静化、軟便、褐色排泄物、下痢、衰弱、呼吸困難が認められた。

試験終了時の肉眼的病理検査では、主要臓器に検体投与に起因する特記すべき変化は認められなかった。

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

01111-ang1

1-1-1-5. イヌにおける急性経口毒性試験

(資料 1)

試験機関:

報告書作成年: 1968 年

検体の純度:

試験動物: イヌ 投与開始時体重範囲 5.6~11.0g

1 群雌雄各 2 匹 (ただし、25mg/kg 群は雌雄各 1 匹)

試験期間: 7 日間観察

方法: 検体をゼラチンカプセルに封入し、24 時間絶食させたイヌに 1 回強制経口投与した。

試験項目: 中毒症状及び生死を 7 日間観察した。

結果:

投与方法 性	経口	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	0, 25, 50, 100	
LD ₅₀ 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	>100	
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし	
症状発現時期 及び消失時期	2~4 時間 4 時間	
死亡の認められなかった 最高用量 (mg/kg)	100	
毒性徴候の認められなかつた 最高用量 (mg/kg)	25	

中毒症状として、嘔吐及び下痢が認められた。

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

Reference

1-1-2. 急性経皮毒性試験

1-1-2-1. ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 2)

試験機関:

報告書作成年: 1975 年

検体の純度:

試験動物: SD(JCL)系ラット(6週齢) 投与開始時平均体重

雄 171g、雌 134g、1群雌雄各 8 匹

試験期間: 7日間観察

方法: 検体をコーンオイルに懸濁し、剪毛した背部皮膚に 1mL/ラットを塗布し、閉塞被覆した。

試験項目: 中毒症状、生死及び生存動物の体重を 7 日間観察並びに測定した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について主要臓器の肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与方法	経皮	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	0, 800, 1600, 3200	
LD ₅₀ 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	>3200	
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし	
症状発現時期 及び消失時期	中毒症状なし	
最大無作用量 (mg/kg)	3200	

一般状態、投与部位の皮膚、体重増加及び肉眼的病理検査所見に変化は認められなかった。

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

Dithianon

1-1-2-2. ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 3)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1986 年

検体の純度：

試験動物：KFM-Han. Wistar 系ラット(9~11 週齢)、1 群雌雄各 5 匹

体重範囲：雄 217~260g、雌 196~216g、

試験期間：14 日間観察

方法：検体をポリエチレングリコール 400 に溶解し、刈毛した背部皮膚に塗布した。24 時間閉塞被覆した後、塗布部位の皮膚に残った検体を微温水で洗浄、除去した。

試験項目：中毒症状及び生死を毎日観察した。塗布部位の皮膚の刺激性反応を毎日観察した。全動物について、塗布部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経皮	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	2000	
LD ₅₀ (mg/kg)	>2000	
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし	
症状発現時期 及び消失時期	24 時間 9 日	24 時間 求められなかった
死亡例の認められな かった最高投与量 (mg/kg)	2000	

中毒症状としては、雌雄で被毛の汚染、雌で痲劑がみられた。

剖検所見では、雌 2 匹の肺に暗赤色の病巣がみられたのみであった。

又、適用部位の皮膚に鱗屑がみられた。

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

Ditatanon

1-1-2-3. マウスにおける急性経皮毒性試験

(資料 2)

試験機関:

報告書作成年: 1975 年

検体の純度:

試験動物: ICR (JCL) 系マウス、7 週齢、投与開始時平均体重: 雄 34.4g、雌 25.1g、
1 群雌雄各 10 匹

試験期間: 7 日間観察

方法: 検体をコーンオイルに懸濁し、剪毛した背部皮膚にマウス当り雄は 0.27mL、雌は 0.2mL を塗布し、閉塞被覆した。

試験項目: 中毒症状及び生死を 7 日間観察した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について主要臓器の肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与方法 性	経皮	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	0, 800, 1600, 3200	
LD ₅₀ 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	>3200	
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし	
症状発現時期 及び消失時期	中毒症状なし	
死亡の認められなかった 最高用量 (mg/kg)	3200	
毒性徴候の認められなかった 最高用量 (mg/kg)	3200	

特記すべき中毒症状は雌雄とも認められなかった。

剖検所見では、主要な組織臓器に特記すべき変化は認められなかった。

皮膚の塗布部位にも変化は認められなかった。

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

Dithuron

1-1-3 急性皮下毒性試験

1-1-3-1 ラットにおける急性皮下毒性試験

(資料2)

試験機関：
報告書作成年：1975年

検体の純度：

試験動物：SD(JCL)系ラット(5週齢)、1群雌雄各10匹
投与開始時平均体重：雄161g、雌137g、

試験期間：7日間観察

方法：検体をコーンオイルに懸濁し、容量10mL/kgで1回皮下投与した。

試験項目：中毒症状及び生死を7日間観察した。試験終了時の全生存動物について主要臓器の肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	皮下	
	雄	雌
投与量(mg/kg)	0, 800, 1600, 3200	
LD ₅₀ 値(mg/kg) (95%信頼限界)	>3200	
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし	
症状発現時期 及び消失時期	中毒症状なし	
最大無作用量 (mg/kg)	3200	

中毒症状は認められなかった。

剖検所見では、主要な組織臓器に特記すべき変化は認められなかった。

投与部位に検体の残存が認められた以外、検体に起因する特記すべき変化は認められなかった。

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

Dithianon

1-1-3-2 マウスにおける急性皮下毒性試験

(資料 2)

試験機関:

報告書作成年: 1975 年

検体の純度:

試験動物: ICR (JCL) 系マウス、6 週齢、投与開始時平均体重: 雄 30.5g、雌 23.5g、
1 群雌雄各 10 匹

試験期間: 7 日間観察

方法: 検体をコーンオイルに懸濁し、動物の背部に 10mL/kg の容量で 1 回皮下投与した。

試験項目: 中毒症状及び生死を 7 日間観察した。試験終了時の全生存動物について主要臓器の肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与方法	皮下	
	雄	雌
性		
投与量 (mg/kg)	0, 800, 1600, 3200	
LD ₅₀ 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	>3200	
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし	
症状発現時期 及び消失時期	20~30 分 —	
毒性徴候の認められなかった 最高用量 (mg/kg)	3200	
死亡の認められなかった最高 用量 (mg/kg)	3200	

中毒症状として、雌雄とも過敏、運動亢進、鎮静化、睡眠が見られた。3200mg/kg 投与群では 1 日後に運動の鈍い個体が見られた。全投与群で、全般的に毛の艶が多少悪かった。

剖検所見では、1600 及び 3200mg/kg 群で投与部位に検体の残存が認められた以外、検体に起因する特記すべき変化は認められなかった。

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

Diuron

1-1-4 急性腹腔内毒性試験

1-1-4-1. ラットにおける急性腹腔内毒性試験

(資料 2)

試験機関:

報告書作成年: 1975 年

検体の純度:

試験動物: SD (JCL) 系ラット (6 週齢)、1 群雌雄各 10 匹、

投与開始時平均体重: 雄 172g、雌 140g、

試験期間: 7 日間観察

方法: 検体を 0.5% CMC に懸濁し、容量 5mL/kg を腹腔内に 1 回投与した。

試験項目: 中毒症状及び生死を 7 日間観察した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について主要臓器の肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与方法	腹 腔 内	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	0, 3, 12.5, 6.25, 12.5, 25, 50, 75, 100, 200	0, 3, 12.5, 6.25, 12.5, 25, 50, 100, 150, 200
LD ₅₀ 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	104 (95~113)	96 (88~105)
死亡開始時間 及び終了時間	1 日 7 日以上	1 日 4 日
症状発現時期 及び消失時期	30~60 分 7 日以上	
死亡の認められなかった 最高用量 (mg/kg)	25	
毒性徴候の認められなかつた 最高用量 (mg/kg)	6.25	

中毒症状として、軟便、鎮静化、下痢、運動低下、横転、衰弱、呼吸困難、体軀の屈伸、後肢の麻痺が認められた。

剖検所見として、生存動物では、12.5mg/kg 以上の群の雄で脾の肥大、50mg/kg 以上の群の雌雄では脾の肥大及び腹部臓器の癒着、100mg/kg 群の雌で脾の肥大、臓器の癒着、肝の軽度な腫大及び腹水貯留が認められた。死亡動物では変化が認められなかった。

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

Outliner

1-1-4-2 マウスにおける急性腹腔内毒性試験

(資料 2)

試験機関:

報告書作成年: 1975 年

検体の純度:

試験動物: ICR(JCL)系マウス、6週齢、投与開始時平均体重: 雄 31.8g、雌 25.5g、
1群雌雄各9匹

試験期間: 7日間観察

方法: 検体を 0.5% CMC に懸濁し、5mL/kg の容量で 1 回腹腔内投与した。

試験項目: 中毒症状及び生死を 7 日間観察した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について主要臓器の肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与方法 性	腹腔内	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	0, 12.5, 25, 50, 100, 150, 200	
LD ₅₀ 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	100 (88~111)	77 (68~86)
死亡開始時間 及び終了時間	1日 5日	1日 6日
症状発現時期 及び消失時期	1時間 —	
毒性徴候の認められなかった 最高用量 (mg/kg)	12.5	
死亡の認められなかった最高 用量 (mg/kg)	12.5	

中毒症状としては、雌雄とも鎮静化、軟便、静止、褐色の排泄物、下痢、衰弱、呼吸困難が見られた。

剖検検査では、生存動物において 50~150mg/kg 群の雌雄に内臓臓器の癒着、脾の肥大が見られ、雌では子宮の浮腫が見られたが、200mg/kg群では認められなかった。死亡動物では特記すべき変化は認められなかった。

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

Dithionon

1-1-4-3 マウスにおける急性腹腔内毒性試験

(資料 4)

試験機関:

報告書作成年: 1969 年

検体の純度:

試験動物: NMRI 系マウス、1 群雌雄各 10 匹、投与開始時平均体重: 20g、

試験期間: 14 日間観察

方法: 検体を 5% CMC を用い 0.2% 懸濁液として 1 回腹腔内投与した。

試験項目: 中毒症状及び生死を 14 日間観察定した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について主要臓器の肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与方法	腹 腔 内	
	雄	雌
性		
投与量 (mg/kg)	0, 32, 40, 50, 56, 64	
LD ₅₀ 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	49 (雌雄併合) (43~55)	
死亡開始時間 及び終了時間	1 日	
症状発現時期 及び消失時期	3~5 分 2 日	
毒性徴候の認められな かった最高用量 (mg/kg)	<32	
死亡の認められなかつ た最高用量 (mg/kg)	<32	

中毒症状として、よろめき歩調及び後肢の麻痺が認められた。

剖検所見では、死亡動物に小腸炎、胃の粘膜出血、出血性梗塞を伴う腸閉塞が数例認められた。生存動物では腸の癒着及び肝の莢膜線維症が多数見られた。

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

Dithranol

1-1-5 急性吸入毒性試験

1-1-5-1. ラットにおける4時間急性吸入毒性試験

(資料5)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1984 年

検体の純度:

試験動物: KFM-HAN Wistar 系ラット(10~13週齢)、1群雌雄各5匹

暴露開始時体重 雄: 240~277g、雌: 211~244g

試験期間: 15日間観察

方法: 検体のエアロゾルを高速空気流(空気流量 1000 L/時間、噴射圧 3 気圧)によりノズルからチャンバー内に発生させ、4時間鼻部暴露した。

エアロゾルの濃度は、0.2 μ m セレクトロンフィルターを用いて重量測定により求めた。

粒度分布はカスケードインパクターの各フィルターにて捕捉し、その平均重量パーセントで示した。

実測濃度 (mg/L)	0.634	1.170	3.584	
チャンバー容積 (L)	100			
チャンバー内通気量 (L/分)	10			
粒子径 (%)	<1 μ m	2.9%	1.1%	0.3%
	1~3 μ m	7.0%	19.2%	2.2%
	3~7 μ m	41.5%	62.8%	10.4%
	>7 μ m	48.6%	16.9%	87.1%
吸入可能な粒子 (<3 μ m) の割合 (%)	9.9%	20.3%	2.5%	
暴露条件	エアロゾル			
	4時間鼻部暴露			

試験項目: 4時間暴露後15日間、中毒症状及び生死を毎日観察した。死亡動物及び観察期間終了時の全生存動物につき、肉眼的病理検査を実施した。

結果:

投与方法	吸入
投与量 (mg/L)	0.634、1.170、3.584
LC ₅₀ 値 (mg/L) (95%信頼限界)	雄: 1.816 (1.134~4.165) 雌: 2.357 雌雄: 2.089 (1.423~3.731)
死亡開始時間 及び終了時間	4時間 3日
症状発現時期 及び消失時期	4時間 10日
毒性徴候の認められなかつた最高用量 (mg/L)	<0.634
死亡例のみられなかつた最高濃度 (mg/L)	0.634

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

011113007

中毒症状としては、鎮静、呼吸困難、立毛、血涙、腹臥位、円背位及びびるい瘻が観察された。

肉眼的病理検査において、死亡例では肺、気管支及び鼻からの泡沫排出、並びに肺の部分的暗赤色化、著明な斑状暗赤色化及び機能不全が認められた。

生存例では、特記すべき変化は何ら認められなかった。

ジチアノンのラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 追14)

試験実施機関：

[GLP 対応]

報告書年： 2005年

検体の純度：

供試動物： Wistar 系 [HarRcc:WIST(SPF)] ラット、1 群雌雄各 5 匹

試験開始時週齢： 雄 9-10 週齢、雌 10-12 週

体重： 雄 213.8~262.4g、雌 190.9~209.9g

観察期間： 14 日間

暴露方法： 検体を撈拌し、粉末状の 1% または 2% の Aerosil R 972 を添加して混合し、凝塊を生じないようにして調製し、チャンバー内にダストを発生させてラットに 4 時間鼻部暴露させた。暴露空気はガラスフィルターに捕集し、重量測定法により実際濃度を求めた。

暴露条件：

項目 \ 群	I	II	III
設定濃度 (mg/L)	5.2 ¹⁾	4.7	14.7
実際濃度 (mg/L)	0.25	0.26	1.26
粒子径分布 ¹⁾			
29.5 <	29.5	0.0	2.95
18.2 < ≤ 29.5	29.5	0.0	4.1
8.5 < ≤ 18.2	7.2	1.65	6.59
5.5 < ≤ 8.5	0.0	7.4	14.6
2.8 < ≤ 5.5	10.4	27.75	24.8
1.2 < ≤ 2.8	20.4	42.7	25.55
≤ 1.2	15.1	20.3	21.45
空気力学的質量中位径 (MMAD: μm)	6.9	2.05	2.95
呼吸可能な粒子 (<3 μm) の割合 (%)	34.8	68.9	51.1
チャンバー容積 (L)	55		
チャンバー内通気量 (L/分)	25		
暴露条件	ダスト、4 時間、鼻部暴露		

1) : カスケードインパクター法(重量測定)により、暴露1時間ごとに4回サンプリングした。粒子径測定は設定濃度 5.2mg/L 群は1回、その他の群は2回実施し、2回実施の群はその平均値を示した。

2) : I 群は MMAD が 6.9 と大きいため再試験し、LC₅₀ 値計算には用いなかった。

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

B. Litancov

観察・検査項目： 暴露中および暴露後 14 日間、生死及び中毒症状を観察した。

死亡動物及び観察期間終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を実施した。

結 果：

投与方法	吸入・鼻部
暴露濃度 (mg/L)*	(0.25)**、0.26、1.26
LC ₅₀ 値 (mg/L)***	雄 : 0.31 雌 : 0.58 雌雄 : 0.33
死亡開始及び終了時間	死亡開始 暴露中 死亡終了 暴露 1 日後
症状発現及び消失時間	症状発現 暴露開始時 症状消失 暴露後 8 日目
死亡例の認められなかった最 高暴露濃度 (mg/L)	雄：- 雌：0.26

*：実測濃度

**：MMAD が大きいため LD₅₀ 値の計算に含めなかった。

***：95%信頼限界記載なし。

1.26mg/L 濃度群は暴露当日に全例が死亡した。

毒性徴候として暴露開始時に呼吸緩徐、その後呼吸促進、呼吸音異常、うずくまり姿勢、立毛及び無関心状態が観察された。

肉眼的病理所見では、死亡動物全例に肺の浮腫、全肺葉にびまん性の暗赤色の変色（一部マーブル様）が認められ、1.26mg/L 濃度群では鼻部及び頭部に検体の付着が観察された。観察期間終了時の生存動物には肉眼的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 BASF ジャパン株式会社にある。

Dilifantol

1-1-6 急性神経毒性試験

試験成績提出の除外

ウイスター系ラットを用いた 28 日間反復経口投与神経毒性試験（資料 10）において、検体を 60 mg/kg までの用量で 28 日間反復投与したラットに、検体の投与に起因する神経毒性は認められなかったことから急性神経毒性はないものと判断した。

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

Ditliener

1-1-7 急性遅発性神経毒性試験

試験成績提出の除外

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

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

011712001

1-2 皮膚及び眼に対する刺激性試験

1-2-1 ウサギにおける皮膚一次刺激性試験

(資料 6)

試験機関:

報告書作成年: 1968 年

検体の純度:

試験動物: New Zealand 白色種ウサギ、平均体重 2.25kg

非擦過群: 雄 2 匹、雌 1 匹、擦過群: 雄 1 匹、雌 2 匹

試験期間: 7 日間観察

方法: 検体 0.5g を蒸留水で湿らせ、剪毛した背部の擦過及び非擦過皮膚(4 cm²)に 24 時間、貼付被覆した。被覆除去後、皮膚に残った検体は水で洗浄した。検体貼付部位とは別の擦過及び非擦過皮膚にタルク粉末を同様に貼付して対照とした。

観察項目: 曝露終了後 7 日間毎日、適用部位の刺激性変化(紅斑、痂皮及び浮腫)について観察した。刺激性変化の評価は、Draize 法に準拠して行った。

結果: 擦過及び非擦過皮膚のいずれも、観察期間中、刺激性の変化は何ら認められなかった。

1-2-2 ジチアノンのウサギにおける皮膚刺激性試験

(資料 追 2)

試験実施機関：

[GLP対応]

報告書作成年： 1986年

検体の純度：

試験動物： ニュージーランド白色ウサギ (KFM) 雌雄各 3羽
適用時週齢 14-15 週齢、適用時体重 2.0-2.3kg

試験期間： 72 時間観察

試験方法： OECD ガイドライン 404

投与方法： 水で湿らせた検体 0.5g を刈毛した動物の胴部適用し、4 時間閉塞貼付した。4 時間後に包帯を取り除き、Luke 微温湯で適用部位の皮膚を清拭除去した。

試験項目： 4 時間適用後の 1、24、48 及び 72 時間後に適用した皮膚の刺激性反応を観察し、表 1 の基準に従って判定した。死亡及び毒性徴候については毎日、体重は第 1 日目及び観察終了時に測定した。

皮膚刺激性／腐食性の評価基準

1. 紅斑及び痂皮の形成

紅斑なし	0
非常に軽度の紅斑(かろうじて識別できる。)	1
はっきりした紅斑	2
中等度又は重度の紅斑	3
重度の紅斑(深紅色)又は痂皮形成(紅斑の採点不能)まで	4
	最高点：4

2. 浮腫の形成

浮腫なし	0
非常に軽度の浮腫(かろうじて識別できる。)	1
軽度の浮腫(はっきりした膨隆により明確な線が識別できる。)	2
中等度の浮腫(約 1mm の膨隆)	3
高度の浮腫(1mm 以上の膨隆と曝露範囲を超えた広がり)	4
	最高点：4

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

結果： 皮膚反応の結果を以下に示す。

動物番号	項目	最高評点	パッチ除去後の皮膚反応			
			1 hr	24 hr	48 hr	72 hr
89♂	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
90♂	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
91♂	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
92♀	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
93♀	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
94♀	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
平均評点の合計		8	0	0	0	0

試験期間中、死亡及び毒性徴候は認められなかった。

適用部位の皮膚は検体の色によると思われる茶色に変色したが、刺激性は認められず、また腐食性もなかった。動物の体重増加量は全動物で同様であった。

以上、ジチアノン原体はウサギの皮膚に対して刺激性を有しないと判断された。

1-2-3 ウサギにおける眼粘膜一次刺激性試験

(資料 6)

試験機関：

報告書作成年：1968 年

検体の純度：

試験動物：New Zealand 白色種ウサギ、平均体重 2.25kg

非洗眼群：雄 1 匹、雌 2 匹、洗眼群：雄 4 匹、雌 2 匹

試験期間：14 日間観察

方法：検体 0.1g を左眼の結膜嚢に適用した。洗眼群は適用 2 秒後、又は適用 4 秒後に雄 2 匹、雌 1 匹ずつ洗眼した。無処置の右眼を対照とした。

観察項目：検体適用後、洗眼群は 7 日間、非洗眼群は 14 日間にわたり、角膜、虹彩及び結膜の刺激性変化を観察した。

刺激性変化の評価は、Draize らの方法に準拠して採点した。

結果：非洗眼群における観察した刺激性変化の採点は以下のとおりであった。

項目		最高 評点	適用後時間				
			1~3 日	5 日*	7 日*	10 日*	14 日*
角膜混濁	程度	4	3	3	3	2.3	2
	面積	4	4	4	3.7	3	2.7
虹彩		2	2	1.5	1	0	0
結膜	発赤	3	2.3	2.7	1.7	1	0.7
	浮腫	4	2.3	3.3	1	0.3	0
	分泌物	3	2.3	1.7	0.3	0	0
合計		110	84	70.5	57.5	21	10

*：1 例は角膜の混濁が顕著で、虹彩を透視できなかったため、2 例の平均値を算出した。

非洗眼群では、3 例全例で角膜の全域に混濁、虹彩の腫脹及び充血、結膜の浮腫を伴った発赤及び分泌物が認められ、瞳孔は対光反応を示さなかった。1 例は角膜の混濁が顕著で、虹彩を透視できなかった。結膜炎は 3 例とも 7 日、虹彩炎は透視できなかった 1 例を除き 5 日以降軽減した。角膜の混濁は 3 例中 2 例で 5~7 日目から軽減したが、3 例中 1 例では 14 日目でも軽減が見られなかった。

適用 4 秒後洗眼群では、適用後 1 日目に 3 例中 1 例で軽度な結膜の充血が見られたが、広範囲にわたる変化は見られなかった。

適用 2 秒後洗眼群では、何らの変化も認められなかった。

結論：以上の結果から、本検体はウサギの眼粘膜に対して強度の刺激性があるものと思われるが、洗眼により症状の顕著な軽減が認められた。

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

Dithranon

1-2-4 ジチアノン原体のウサギにおける眼刺激性試験

(資料 追3)

試験実施機関：

[GLP対応]

報告書作成年： 1987年

検体の純度：

試験動物： ニュージーランド白色ウサギ (KFM) 雌雄各3羽

適用時週齢 14-15週齢、適用時体重 2.1-2.5kg

試験期間： 21日間観察

投与方法： 検体 0.1g をウサギの左眼結膜嚢内に投与し、右眼は無処置対照とした。

試験項目： OECD ガイドライン 405(1981)に従い、投与 1、24、48 及び 72 時間、7、14 及び 21 日後に観察し、文末の評価法を用いた。得られた評点は Council Directive 67/548/EEC (1983年4月, Brussels)に従って 24、48 及び 72 時間の評点の平均値を算出した。死亡及び毒性徴候を毎日観察した。体重は適用日及び観察期間の終了時に測定した。

結果： Council Directive 67/548/EEC に従った平均評点は以下のとおりであった。

動物番号	24-72 時間の平均スコア				
	角膜混濁	虹彩	結膜		
			発赤	浮腫	分泌物
98♂	2.3	1.0	2.7	2.0	3.0
99♂	2.0	1.0	2.0	2.0	3.0
100♂	2.7	1.0	2.7	2.0	3.0
101♀	0.0	0.0	1.0	0.7	1.3
102♀	1.0	0.3	1.7	1.3	2.0
103♀	1.0	0.0	2.0	1.7	2.0

また、観察した個体別の刺激性変化の採点は次頁の表のとおりである。

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

個体別刺激性評点

号	項目		最高 評点	適用後時間						
				1 hr	24 hr	48 hr	72 hr	7日	14日	21日
98 ♂	角膜	(A) 混濁	4	0	2	2	3	3	3	3
	虹彩	(A)	2	0	1	1	1	1	0	0
	結膜	(A) 発赤	3	1	2	3	3	2	1	1
		(B) 浮腫	4	2	2	2	2	2	0	0
		(C) 分泌物	3	3	3	3	3	2	0	0
評点合計 ^{a)}			13	6	10	11	12	10	4	4
99 ♂	角膜	(A) 混濁	4	0	2	2	2	2	1	0
	虹彩	(A)	2	0	1	1	1	0	0	0
	結膜	(A) 発赤	3	1	2	2	2	1	0	0
		(B) 浮腫	4	2	2	2	2	1	0	0
		(C) 分泌物	3	3	3	3	3	0	0	0
評点合計 ^{a)}			13	6	10	10	10	4	1	0
100 ♂	角膜	(A) 混濁	4	0	2	3	3	3	3	3
	虹彩	(A)	2	0	1	1	1	1	0	1
	結膜	(A) 発赤	3	1	2	3	3	2	1	1
		(B) 浮腫	4	3	2	2	2	1	0	0
		(C) 分泌物	3	3	3	3	3	0	0	0
評点合計 ^{a)}			13	7	10	12	12	7	4	5
101 ♀	角膜	(A) 混濁	4	0	0	0	0	0	0	0
	虹彩	(A)	2	0	0	0	0	0	0	0
	結膜	(A) 発赤	3	1	2	1	0	0	0	0
		(B) 浮腫	4	2	2	0	0	0	0	0
		(C) 分泌物	3	3	3	1	0	0	0	0
評点合計 ^{a)}			13	6	7	2	0	0	0	0
102 ♀	角膜	(A) 混濁	4	0	1	1	1	0	0	0
	虹彩	(A)	2	0	1	0	0	0	0	0
	結膜	(A) 発赤	3	1	2	2	1	0	0	0
		(B) 浮腫	4	2	2	1	1	0	0	0
		(C) 分泌物	3	3	3	2	1	0	0	0
評点合計 ^{a)}			13	6	9	6	4	0	0	0
103 ♀	角膜	(A) 混濁	4	0	1	1	1	1	0	0
	虹彩	(A)	2	0	0	0	0	0	0	0
	結膜	(A) 発赤	3	1	2	2	2	0	0	0
		(B) 浮腫	4	2	2	2	1	0	0	0
		(C) 分泌物	3	3	3	2	1	0	0	0
評点合計 ^{a)}			13	6	8	7	5	1	0	0
評点合計の平均値			13	6.2	9.0	8.0	7.2	3.7	1.6	1.5

^{a)} : 評点合計に分泌物の評点は除く。

評点合計=角膜(A)+虹彩(A)+結膜[(A)+(B)]

2例の動物において21日の観察期間終了時まで眼の刺激が持続した。

死亡及び毒性徴候は観察されず、体重はいずれも同等に推移した。

以上よりジチアノン原体はウサギの眼に対して刺激性物質であると判断された。

評点の基準

眼の刺激性／腐食性の評価基準

I 角膜	
(A) 混濁の程度 (最も濃い領域を判定する)	
透明、混濁なし	0
虹彩を明視できる程度の散在性又は慢性の混濁	1*
半透明、虹彩の細部がやや不明瞭	2*
乳濁、虹彩の細部が観察できないが、瞳孔の大きさはかろうじて識別できる	3*
白濁、虹彩が透視できない	4*
II 虹彩 (A)	
正常	0
瞼壁形成亢進、充血、腫脹、角膜周囲の充血 (いずれか 1つ、あるいは総て、もしくは組み合わせ) が見られるが、対光反射は認められる (緩徐反応陽性)。	1*
対光反射消失、出血、広範囲の破壊 (いずれか 1つ、あるいはこれら総て) が見られる。	2*
III 結膜	
(A) 発赤 (角膜及び虹彩を除く眼瞼、眼球結膜)	
正常	0
充血亢進	1
広範囲かつ深紅色となり、血管の識別困難	2*
全域の深紅色化	3*
(B) 結膜浮腫	
正常	0
腫脹亢進 (瞬膜も含む)	1
眼瞼の部分的な外反を伴う腫脹	2*
腫脹を伴う 1/2 程度の眼瞼閉鎖	3*
腫脹を伴う 1/2 以上の眼瞼閉鎖	4*
(C) 分泌物	
正常	0
常量以上の分泌物 (正常な動物の内臓に見られる少量は含まない)	1
眼瞼及び眼瞼に接する被毛を湿潤	2
眼瞼及び眼の周囲を相当範囲湿潤	3

* : 陽性と判定

最大評点

角膜 :	4
虹彩 :	2
結膜 : 発赤	3
浮腫	4
合計最大	13

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

Dithianon

1-3 皮膚感作性試験

1-3-1 モルモットにおける皮膚感作性試験

(資料 7)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1984 年

検体の純度:

試験動物: Dunkin Hartley 系モルモット、対照群雌雄各 5 匹、検体投与群雌雄各 10 匹
開始時体重範囲 雄 547~745g、雌 438~709g

試験期間: 48 時間観察

方法: [Maximization test 法]

投与量設定根拠: 検体の 1 及び 5% 生理食塩水を 0.1ml 皮内注射または、検体の 10 及び 25% プロピレングリコール生理食塩水 (1:1) を 24 時間貼付適用した結果、皮内注射で適当な刺激性のある濃度として、検体の 1% 溶液を、又、感作及び惹起経皮投与には刺激性のない濃度として検体の 10% 溶液を設定した。

感作: (1) フロイントの完全アジュバンドと、生理食塩水: プロピレングリコール (1:1) の 50:50 の混合液、(2) 生理食塩水: プロピレングリコール (1:1) に溶解させた検体の 1% 溶液及び (3) フロイントの完全アジュバンドと生理食塩水: プロピレングリコール (1:1) の 50:50 混合液で乳化させた検体の 1% 溶液、それぞれ 0.1ml を剪毛した肩甲部背側の 3 カ所に皮内注射した。

感作経皮投与: 皮内投与 1 週間後に、検体の 10% 生理食塩水: プロピレングリコール (1:1) 溶液を再度剪毛した皮内注射部位の皮膚に約 48 時間貼付した。対照群の動物には生理食塩水: プロピレングリコール (1:1) を貼付した。

惹起: 感作経皮投与 2 週間後に、検体の 10% 生理食塩水: プロピレングリコール (1:1) 溶液を動物の左横腹に 24 時間貼付した。対照群の動物には溶媒のみを貼付した。

再惹起: 1 回目の惹起処置の 1 週間後、1 回目と同様に再惹起を行なった。

観察項目: 1 回目及び 2 回目惹起処置について、検体除去 24 及び 48 時間後に、Draize 法に準拠して適用部位の紅斑及び痂皮形成の有無等を肉眼的に観察した。

適用部位の紅斑及び痂皮形成の判定は以下の基準に従った。

0: 紅斑なし

1: 非常に軽度の紅斑 (かろうじて識別できる)

2: はっきりした紅斑

3: 中等度~重度の紅斑

4: 重度の紅斑 (ビート赤色) から軽度痂皮形成 (深部傷害)

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

2019.03.27

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。

皮内	感作経皮	惹起(経皮)		観察時間	評点別皮膚反応動物数					感作陽性率 (%)
		1回目	2回目		0	1	2	3	4	
1%検体	10%検体	10%検体 (左腹側)	—	24	14	3	2	0	0	26.8
				48	16	2	1	0	0	15.8
	媒体	媒体 (左腹側)	—	24	10	0	0	0	0	0
				48	10	0	0	0	0	0
	10%検体	10%検体 (左腹側)	10%検体 (右腹側)	24	16	1	2	0	0	15.8
				48	16	1	2	0	0	15.8
	媒体	媒体 (左腹側)	10%検体 (右腹側)	24	10	0	0	0	0	0
				48	10	0	0	0	0	0

感作段階で各1例(雌)が死亡した。

感作陽性率(%) = (感作陽性動物数 / 供試動物数) × 100

結果：対照群では、1回目及び2回目の惹起処置後、陽性反応は認められなかった。

検体投与群では、1回目の惹起処置後24時間で19例中5例(雄2匹、雌3匹)で、48時間で19例中3例(雌3匹)に紅斑が認められた。

2回目の惹起処置では、24時間及び48時間で19例中3例(雄2匹、雌1匹)に紅斑が認められた。

結論：以上の結果から、本検体はモルモットに軽度の皮膚感作性を有すると判断される。

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

Dithranon

1-3-2 ジチアノンのモルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 追4)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書年: 1989 年

検体の純度:

試験動物: Dunkin Hartley 系アルビノモルモット (DUHA, KFM)

試験群: 雌雄各 3 匹、溶媒対照群: 雌雄各 3 匹

試験開始時週齢: 雄 8 週、雌 9 週、

試験開始時体重: 雄 394.3-563.9g、雌 433.3-530.8g

試験期間: 惹起後 8 日間観察、再惹起後 5 日間観察

試験方法:

皮膚刺激性(予備試験): 検体をアセトンに溶解して 1、0.5、0.1、0.05 及び 0.01%濃度の試験液を調製した。刈毛した動物の腹側部に 0.025mL を開放系で適用し、24 及び 48 時間後の皮膚反応を評価した結果、最大濃度の 1%でも皮膚反応は認められなかった。この濃度を惹起濃度とした。

感作: 0.01、0.05、0.1、0.5 及び 1%の検体/アセトン溶液 0.1mL を動物の刈毛した腹側部に開放系で局所適用した。適用は同じ部位に週 5 日、28 日間行い、各適用 24 時間後に皮膚反応を評価した。

惹起: 最後の感作から 1 週間後に動物の感作を行った部位と反対側の腹側部で、0.01、0.05、0.1、0.5 及び 1%の検体/アセトン溶液 0.025mL を用いて惹起を行い、24 時間後から 8 日目まで皮膚の刺激性を観察した。惹起から 1 週間後再惹起を行い、24 時間後から 5 日目まで皮膚の刺激性を観察した。結果の評価は 24 時間後で判断した。また、最大非刺激濃度において 1 例でも陽性反応を示した動物があれば感作性は陽性とみなす。

対照群: 溶媒のアセトンで感作した溶媒対照群を設けた。

皮膚反応の評価は以下の基準を用い、刺激性の評価は皮膚反応の「あり」又は「なし」で判定した。

皮膚反応	紅斑
なし	0
軽度	1
中等度	2
重度	3

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

試験期間中生死及び臨床症状について毎日観察し、体重は開始 1 週間前、適用日及び試験終了時に測定した。途中死亡及び切迫殺動物については肉眼的病理検査を実施した。

結果：

臨床症状及び死亡： 全身的な臨床症状の変化は認められなかった。

感作 1%濃度群の雌 1 例（動物番号 441）は試験終了時に偶発的に死亡した。肉眼的病理検査では、肺の変色、暗色化が認められた。

体重： 生存動物の体重は順調に推移した。

感作皮膚反応： 28 日間の感作処置による皮膚反応の概要を以下に示す。

群	濃度	皮膚反応			
		5 日	12 日	19 日	28 日
1	アセトン	0/6	0/6	0/6	0/6
	アセトン	0/6	0/6	0/6	0/6
2	検体 0.01%	0/6	0/6	0/6	0/6
3	検体 0.05%	0/6	6/6	1/6	6/6
4	検体 0.1%	0/6	6/6	2/6	6/6
5	検体 0.5%	0/6	6/6	6/6	6/6
6	検体 1%	0/6	6/6	6/6	6/6

陽性動物数/群動物数

惹起及び再惹起における結果： 24 時間時のスコアで判断した結果を以下の表に示す。

最大非刺激濃度の惹起で陽性反応が認められた。

惹起 24 時間時の皮膚反応

群	感作	惹起	第 1 回惹起 24 時間後					再惹起 24 時間後				
			皮膚反応評点				陽性率	皮膚反応評点				陽性率
			0	1	2	3		0	1	2	3	
1	アセトン	検体 1%	6/6	0/6	0/6	0/6	0%	-	-	-	-	-
	アセトン	検体 1%	-	-	-	-	-	6/6	0/6	0/6	0/6	0%
2	検体 0.01%	検体 1%	6/6	0/6	0/6	0/6	0%	5/6	1/6	0/6	0/6	17%
3	検体 0.05%	検体 1%	4/6	2/6	0/6	0/6	33%	4/6	2/6	0/6	0/6	33%
4	検体 0.1%	検体 1%	4/6	2/6	0/6	0/6	33%	5/6	1/6	0/6	0/6	17%
5	検体 0.5%	検体 1%	3/6	3/6	0/6	0/6	50%	5/6	1/6	0/6	0/6	17%
6	検体 1%	検体 1%	6/6	0/6	0/6	0/6	0%	5/6	1/6	0/6	0/6	0%

陽性動物数/群動物数

以上より、本試験条件下においてジチアノン原体は感作陽性物質であると判断された。

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

Dith. anen

1-3-3 ジチアノンのモルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 追 5)

試験機関 :

[GLP 対応]

報告書年 : 1989 年

検体の純度 :

試験動物 : Dunkin Hartley 系アルビノモルモット (DUHA, KFM)

試験群 : 雌雄各 3 匹、溶媒対照群 ; 雌雄各 3 匹

試験開始時週齢 : 雄 8 週、雌 9 週、

試験開始時体重 : 雄 430. 2-537. 2g、雌 287. 8-558. 6g

試験期間 : 惹起後 8 日間観察、再惹起後 5 日間観察

試験方法 :

皮膚刺激性(予備試験) : 検体をアセトンに溶解して 1、0.5、0.1、0.05 及び 0.01%濃度の試験液を調製した。刈毛した動物の腹側部に 0.025mL を開放系で適用し、24 及び 48 時間後の皮膚反応を評価した結果、最大濃度の 1%でも皮膚反応は認められなかった。よって 1%を惹起濃度とした。

感作 : 0.01、0.05、0.1、0.5 及び 1%の検体/アセトン溶液 0.1mL を動物の刈毛した腹側部に開放系で局所適用した。適用は同じ部位に週 5 日、28 日間行い、各適用 24 時間後に皮膚反応を評価した。

惹起 : 最後の感作から 1 週間後に動物の感作を行った部位と反対側の腹側部で 0.01、0.05、0.1、0.5 及び 1%の検体/アセトン溶液 0.025mL を用いて惹起を行い、24 時間後から 8 日目まで皮膚の刺激性を観察した。惹起から 1 週間後再惹起を行い、24 時間後から 5 日目まで皮膚の刺激性を観察した。結果の評価は 24 時間後で判断した。また、最大非刺激濃度において 1 例でも陽性反応を示した動物があれば感作性は陽性とみなす。

対照群 : 溶媒のアセトンで感作した溶媒対照群を設けた。

皮膚反応の評価は以下の基準を用い、刺激性の評価は皮膚反応の「あり」又は「なし」で判定した。

皮膚反応 紅斑

なし	0
軽度	1
中等度	2
重度	3

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

（動物実験）

試験期間中生死及び臨床症状について毎日観察し、体重は開始 1 週間前、適用日及び試験終了時に測定した。途中死亡及び切迫殺動物については肉眼的病理検査を実施した。

結果：

臨床症状及び死亡： 感作 1%濃度群の雌 1 例（動物番号 82）は健康状態不良のため試験 1 日目に切迫屠殺した。この動物は試験開始時の体重が 287.8g で入荷時よりも 160.2g も減少しており、健康状態の悪化は検体投与によるものではないと思われた。肉眼的病理検査では、異常は認められなかった。

体重： 生存動物の体重に影響はなかった。

感作皮膚反応： 28 日間の感作処置による皮膚反応の概要を以下に示す。

群	濃度	皮膚反応			
		5 日	12 日	19 日	28 日
1	アセトン	0/6	0/6	0/6	0/6
	アセトン	0/6	0/6	0/6	0/6
2	検体 0.01%	0/6	0/6	0/6	0/6
3	検体 0.05%	0/6	6/6	2/6	3/6
4	検体 0.1%	0/6	6/6	3/6	6/6
5	検体 0.5%	0/6	4/6	4/6	6/6
6	検体 1%	0/6	3/6	2/6	6/6

陽性動物数/群動物数

惹起及び再惹起における結果： 24 時間時のスコアで判断した結果を以下の表に示す。

最大非刺激濃度 1%において陽性反応が認められた。

惹起 24 時間時の皮膚反応

群	感作	惹起	第 1 回惹起 24 時間後					再惹起 24 時間後				
			皮膚反応評点				陽性率	皮膚反応評点				陽性率
			0	1	2	3		0	1	2	3	
1	アセトン	検体 1%	6/6	0/6	0/6	0/6	0%	-	-	-	-	-
	アセトン	検体 1%	-	-	-	-	-	6/6	0/6	0/6	0/6	0%
2	検体 0.01%	検体 1%	6/6	0/6	0/6	0/6	0%	6/6	0/6	0/6	0/6	0%
3	検体 0.05%	検体 1%	6/6	0/6	0/6	0/6	0%	6/6	0/6	0/6	0/6	0%
4	検体 0.1%	検体 1%	6/6	0/6	0/6	0/6	0%	6/6	0/6	0/6	0/6	0%
5	検体 0.5%	検体 1%	6/6	0/6	0/6	0/6	0%	5/6	1/6	0/6	0/6	17%
6*	検体 1%	検体 1%	5/5	0/5	0/5	0/5	0%	4/5	1/5	0/5	0/5	20%

陽性動物数/群動物数

*：試験 1 日目における雌 1 例（動物番号 82）の切迫屠殺により雌雄合わせて 5 例。

以上より、本試験条件下においてジチアノンとは軽度な感作陽性物質であると判断された。

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

1-3-4 ジチアノンのモルモットにおける光アレルギー試験

(資料 追 6)

試験実施機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1986 年

検体の純度:

試験動物: [va: PDH アルビノモルモット 1 群雌 8 匹
投与時週齢不明、投与時体重 278-550g

試験期間: 66 日間 [1986 年 4 月 28 日~7 月 2 日]

試験方法:

感作: 検体を注射用水に溶解し、0.01 及び 0.1g/mL の濃度の試験液を調製した。第 1 回目の感作時に刈毛した動物の背部適用部位の周囲 4 箇所フロイント完全アジュバント及び注射用水の 1:1 混合液 (0.1mL) を皮内注射した。続いて試験液を局所適用した。適用 30 分後に紫外線 (UV-A: 10.0 J/cm², UV-B: 1.8 J/cm²) を 2 時間照射した。感作は 2 週間の間に 5 回実施した。初回以外は皮内投与を行わなかった。

惹起及び再惹起: 最終感作の 1 及び 3 週間後に実施した。感作で適用しなかった部位を刈毛して、17mm の孔をあけたスリーブを動物に装着した。0.1mL の試験液をスリーブの孔から適用し、30 分後に紫外線を感作と同様に照射した。

対照群: 陽性対照及び陰性対照を用いた。

表 1. に試験群の構成を示す。

表 1. 試験群の構成

群	動物数	感作		UV 照射	惹起物質	惹起	
		感作物質	濃度 (g/mL)			惹起 I 濃度 (g/mL)	再惹起 濃度 (g/mL)
試験 1	8	TCSA	0.03	あり	TCSA	0.001	0.0001
対照 1	8	TCSA	0.03	なし	TCSA	0.001	-
試験 2	8	ジチノン	0.01	あり	ジチノン	0.01	0.001
試験 3	8	ジチノン	0.1	あり	ジチノン	0.01	0.001
対照 2	8	ジチノン	0.01	なし	ジチノン	0.01	-

TCSA: tetra-chloroaacylanilid

観察項目: 惹起の 4、24 及び 48 時間後に皮膚反応を以下の評点法に従って調べた。

0	=	陰性/偽陽性
+	=	陽性

感作期間中皮膚反応を毎日調べ、体重は試験開始時及び以降は週 1 回測定した。

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

(11)

結果：

感作時の皮膚反応： 感作期間中皮内注射をした部位に紅斑と腫脹がみられた。検体を投与した群では皮膚の色が僅かに茶色に変色した。陽性対照の TCSEA 適用部位には紅斑、痂皮 (scales) がみられた。

体重及び一般状態： 試験期間中、体重変化に異常はなかった。一般状態の変化もみられなかった。

光感作性結果： 結果を以下の表 2 に示す。

表 2. 光感作性結果

群	試験物質	感作濃度 (g/mL)	UV 照射	惹起					
				惹起 I			再惹起		
				濃度 (g/mL)	n	o	濃度 (g/mL)	n	o
試験 1	TCSEA	0.03	あり	0.001	8/8	24/24	0.0001	7/8	21/24
対照 1	TCSEA	0.03	なし	0.001	3/8	6/24	-	-	-
試験 2	ジチアソ	0.01	あり	0.01	7/8	21/24	0.001	8/8	22/24
試験 3	ジチアソ	0.1	あり	0.01	4/8	5/24	0.001	7/8	20/24
対照 2	ジチアソ	0.01	なし	0.01	8/8	18/24	-	-	-

n：陽性動物数／試験動物数

o：総陽性反応数／総皮膚反応観察数

-：該当なし

以上、本試験条件下において光照射による感作性影響が明らかであった。

申請者注)

本試験条件下において光感作性が疑われたが、その後実施した試験において、光感作性はないと結論された。

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

Dithranon

1-3-5 ジチアノンのモルモットにおける光アレルギー試験

(資料 追 7)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書年：1990 年

検体の純度：

試験動物： Dunkin Hartley 系アルビノモルモット (DUMA, KFM)

試験群： 雌雄各 5 匹、溶媒及び無処置対照群： 雌雄各 5 匹

試験開始時週齢： 8-9 週、

試験開始時体重： 雄 344.7-473.4g、雌 304.2-451.4g

試験期間： 13 日間観察(第 1 回惹起後)及び 8 日間観察(再惹起後)

試験方法：

感作： 検体をアセトンに溶解し、0.01、0.1 及び 1%濃度の投与液を用時調製した。動物の刈毛した頸部に 4 箇所フロイント完全アジュバント及び生理食塩水の 1:1 混合液 (0.1mL) を皮内注射した。続いて検体のアセトン溶液 0.01、0.1 及び 1% (各 0.1mL) を 30 分間局所適用し、試験部位を 1.8J/cm² の UV-B 及び 10J/cm² の UV-A に暴露させた。皮内感作は試験第 1 日のみに行い、以降第 3、7、9 及び 11 日目は局所適用及び光暴露だけを行った。

惹起： 最初の感作から 3 週間後に惹起を行った。前日にモルモットの両腹側部を毛刈りし、一晩絶食させた。動物を鎮静・麻酔下で、適用部位をマークし、左腹側部に検体 0.01、0.1 または 0.01%アセトン溶液を適用し (0.025mL/2cm²)、10J/cm² の UV-A 光を暴露させた。左腹側部の暴露終了後、右腹側部に同様に適用した後、光暴露は行わなかった。

再惹起： 最初の惹起の 2 週間後に再惹起を 1 回目と同様に実施した。

対照群： 皮内感作のみを行い検体で惹起した無処置対照群及び溶媒のアセトンで感作した溶媒対照群とを設けた。

用量設定根拠： 以前に実施した光毒性試験において得られた非刺激最大濃度から、溶媒のアセトン及び検体濃度 0.01、0.1 及び 1%を選択した。

観察項目： 第 1 回の惹起では惹起後 24 時間及びその後は 1 日 1 回 13 日目まで、また再惹起では惹起後 24 時間及びその後は 1 日 1 回 8 日目まで、適用部位の皮膚を次頁の表 1. 評点法に従って評価した。

表 1. 評点法

0	=	皮膚反応なし
1	=	明瞭な紅斑
2	=	明瞭な紅斑と浮腫
3	=	顕著な紅斑と浮腫
4	=	深い損傷を伴う重度の紅斑と浮腫
X	=	徴候の観察

死亡及び全身毒性徴候も 1 日 1 回観察した。死亡及び切迫屠殺動物は肉眼的病理検査を行った。試験終了時に生存動物を屠殺・廃棄した。

結 果：

死亡： 試験第 5 日目に雄 1 匹(動物番号 102；溶媒対照群)を切迫屠殺した。第 7 日(動物番号 139；試験群 3[検体 0.01%感作群])及び 22 日(動物番号 142；試験群 4[検体 0.1%感作群])にそれぞれ雌 1 匹が死亡した。死亡動物の肉眼的病理検査では、肺の暗色化及び巣等が認められた。死亡と検体投与との間に相関性は伺えなかった。

光感作結果： 光感作による皮膚反応を次頁の表に示した。

検体の濃度と用量関連的な皮膚反応の陽性率の増加が認められたが、光照射区及び非照射区ともに同程度で光暴露による差は認められなかった。

試験動物であるモルモットの感受性については、陽性対照物質として 3,3',4,5-Tetrachlorosalicylanilide を用いて年に 1 回確認している。直近の試験は 1989 年 4 月に実施し、確認されている。

第 1 回惹起 (13 日間観察)

群	感 作	惹 起	光照射		光非照射	
			陽性数/ 総観察数	総観察数に対 する陽性率 (%)	陽性数/ 総観察数	総観察数に対 する陽性率 (%)
試験群 3	皮内：FCA+SA(1:1) 経皮：検体 0.01%	0.01%	0/117 ^a	0	1/117 ^a	0.1
		0.1%	7/117 ^a	1.9	11/117 ^a	9.4
		1%	18/117 ^a	15.4	18/117 ^a	15.4
試験群 4	皮内：FCA+SA(1:1) 経皮：検体 0.1%	0.01%	8/117 ^b	6.8	7/117 ^b	5.9
		0.1%	36/117 ^b	30.8	33/117 ^b	61.2
		1%	51/117 ^b	43.6	50/117 ^b	42.7
試験群 5	皮内：FCA+SA(1:1) 経皮：検体 1%	0.01%	33/130	25.4	40/130	30.8
		0.1%	82/130	63.1	83/130	63.8
		1%	100/130	76.9	100/130	76.9
対照群 2	皮内：FCA+SA(1:1) 経皮：無処置	0.01%	0/130	0	0/130	0
		0.1%	0/130	0	0/130	0
		1%	0/130	0	0/130	0

FCA+SA：フロント完全7ジ ュバント+生理食塩水

^a：雌 1 例(動物番号 139)が試験 7 日目に死亡した。

^b：雌 1 例(動物番号 142)が試験 22 日目に死亡した。

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

2011.07.27

再惹起 (8日間観察)

群	感 作	惹 起	光照射		光非照射		
			陽性数/ 総観察数	総観察数に対 する陽性率(%)	陽性数/ 総観察数	総観察数に対 する陽性率(%)	
試験群 3	皮内：FCA+SA(1:1) 経皮：検体 0.01%	検体	0.01%	1/72 ^a	1.4	1/72 ^a	1.4
			0.1%	32/72 ^a	44.4	32/72 ^a	44.4
			1%	37/72 ^a	51.4	36/72 ^a	50
試験群 4	皮内：FCA+SA(1:1) 経皮：検体 0.1%	検体	0.01%	6/72 ^b	8.3	9/72 ^b	12.5
			0.1%	56/72 ^b	77.8	48/72 ^b	66.7
			1%	62/72 ^b	86.1	55/72 ^b	76.4
試験群 5	皮内：FCA+SA(1:1) 経皮：検体 1%	検体	0.01%	24/80	30	28/80	35
			0.1%	74/80	92.5	72/80	90
			1%	80/80	100	80/80	100
対照群 1	皮内：FCA+SA(1:1) 経皮：7検体	検体	0.01%	0/72 ^c	0	0/72 ^c	0
			0.1%	0/72 ^c	0	0/72 ^c	0
			1%	0/72 ^c	0	0/72 ^c	0

FCA+SA：70%完全7-ジメチル+生理食塩水

^a：雄1例（動物番号139）が試験7日目に死亡した。

^b：雄1例（動物番号142）が試験22日目に死亡した。

^c：雄1例（動物番号102）が試験5日目に死亡した。

以上の結果より、明瞭な用量関連性のある皮膚反応の増加が認められたが、光照射及び光非照射ともに同程度の反応であったことから、本試験条件において光感作性はないものと判断された。

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

Dithianon

1-3-6 ジチアノンのモルモットにおける光アレルギー試験

(資料 追 8)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書年：1990 年

検体の純度：

試験動物： Dunkin Hartley 系アルビノモルモット (DUHA, KFM)

試験群： 雌雄各 5 匹、溶媒及び無処置対照群； 雌雄各 5 匹

試験開始時週齢： 8-9 週、

試験開始時体重： 雄 397.3-549.9g、雌 416.4-523.1g

試験期間： 13 日間観察 (第 1 回惹起後) 及び 8 日間観察 (再惹起後)

試験方法：

感作： 検体をアセトンに溶解し、0.01、0.1 及び 1% 濃度の投与液を用時調製した。動物の刈毛した頸部 4 箇所にてフロント完全アジュバント及び生理食塩水の 1 : 1 混合液 (0.1mL) を皮内注射した。続いて検体のアセトン溶液 0.01、0.1 及び 1% (各 0.1mL) を 30 分間局所適用し、試験部位を 1.8J/cm² の UV-B 及び 10J/cm² の UV-A に暴露させた。皮内感作は試験第 1 日のみにを行い、以降第 3、5、8 及び 10 日目は局所適用及び光暴露だけを行った。

惹起： 最初の感作から 3 週間後に惹起を行った。前日にモルモットの両腹側部を毛刈りし、一晩絶食させた。動物を鎮静・麻酔下で、適用部位をマークし、左腹側部に検体 0.01、0.1 または 0.01% アセトン溶液を適用し (0.025mL/2cm²)、10J/cm² の UV-A 光を暴露させた。左腹側部の暴露終了後、右腹側部に同様に適用した後、光暴露は行わなかった。

再惹起： 最初の惹起の 2 週間後に、試験群については惹起と同様に再惹起を実施した。

対照群： 皮内感作のみを行い検体で惹起した無処置対照群及び溶媒のアセトンで感作した溶媒対照群とを設けた。

用量設定根拠： 以前に実施した光毒性試験において得られた非刺激最大濃度から、溶媒のアセトン及び検体濃度 0.01、0.1 及び 1% を選択した。

観察項目： 第 1 回の惹起では惹起後 24 時間及びその後は 1 日 1 回 13 日目まで、また再惹起では惹起後 24 時間及びその後は 1 日 1 回 9 日目まで、適用部位の皮膚反応を次頁の評点法に従って評価した。

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

0	=	皮膚反応なし
1	=	明瞭な紅斑
2	=	明瞭な紅斑と浮腫
3	=	顕著な紅斑と浮腫
4	=	深い損傷を伴う重度の紅斑と浮腫
X	=	徴候の観察

評点 1 以上：陽性

死亡及び全身毒性徴候も 1 日 1 回観察した。死亡及び切迫屠殺動物は肉眼的病理検査を行った。試験終了時に生存動物を屠殺・廃棄した。

結果：

死亡及び一般症状： 試験期間中死亡及び一般状態の変化も認められなかった。

光感作結果： 光感作による皮膚反応を次頁の表に示した。

検体の濃度と用量関連的な皮膚反応の陽性率の増加が第 1 回及び 2 回の惹起時に認められたが、光照射区及び非照射区ともに同程度で光暴露による差は認められなかった。

試験動物であるモルモットの感受性については、陽性対照物質として 3,3',4,5-Tetrachlorosalicylanilide を用いて年に 1 回確認している。直近の試験は 1989 年 4 月に実施し、確認されている。

第 1 回惹起 (13 日間観察)

群	感 作	惹 起	光照射		光非照射		
			陽性数/ 総観察数	総観察数に 対する陽性率 (%)	陽性数/ 総観察数	総観察数に 対する陽性率 (%)	
試験群 3	皮内：FCA+SA(1:1) 経皮：検体 0.01%	検体	0.01%	0/130	0	0/130	0
			0.1%	0/130	0	0/130	0
			1%	10/130	7.7	11/130	8.5
試験群 4	皮内：FCA+SA(1:1) 経皮：検体 0.1%	検体	0.01%	0/130	0	0/130	0
			0.1%	5/130	3.8	5/130	3.8
			1%	19/130	14.6	20/130	15.4
試験群 5	皮内：FCA+SA(1:1) 経皮：検体 1%	検体	0.01%	11/130	8.5	11/130	8.5
			0.1%	26/130	20	24/130	18.5
			1%	37/130	28.5	37/130	28.5
対照群 2	皮内：FCA+SA(1:1) 経皮：無処置	検体	0.01%	0/130	0	0/130	0
			0.1%	0/130	0	0/130	0
			1%	0/130	0	0/130	0

FCA+SA：70%完全7%ゾル+生理食塩水

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

再惹起 (9 日間観察)

群	感 作	惹 起	光照射		光非照射		
			陽性数/ 総観察数	総観察数に対 する陽性率 (%)	陽性数/ 総観察数	総観察数に対 する陽性率 (%)	
試験群 3	皮内: FCA+SA(1:1) 経皮: 検体 0.01%	検体	0.01%	0/90	0	0/90	0
			0.1%	7/90	7.8	6/90	6.7
			1%	25/90	27.8	30/90	33.3
試験群 4	皮内: FCA+SA(1:1) 経皮: 検体 0.1%	検体	0.01%	1/90	1.1	0/90	0
			0.1%	7/90	7.8	2/90	2.2
			1%	16/90	17.8	12/90	13.3
試験群 5	皮内: FCA+SA(1:1) 経皮: 検体 1%	検体	0.01%	13/90	14.4	10/90	11.1
			0.1%	38/90	42.2	29/90	32.2
			1%	59/90	65.5	55/90	61.1
対照群 1	皮内: FCA+SA(1:1) 経皮: 検体	検体	0.01%	0/90	0	0/90	0
			0.1%	0/90	0	0/90	0
			1%	0/90	0	0/90	0

FCA+SA: 7047完全アゾパント+生理食塩水

以上の結果より、明瞭な用量関連性のある皮膚反応の増加が認められたが、光照射及び光非照射ともに同程度の反応であったことから、本試験条件において光感作性はないものと判断された。

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

Dithianon

1-4 亜急性毒性

1-4-1 ラットを用いた混餌投与による亜急性毒性試験

(資料 8)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1987 年

検体の純度：

試験動物：Sprague-Dawley Tif : RA1 f (SPF) 系ラット

試験群：対照、低、中及び高用量群の雌雄各 10 匹

4 週間回復試験群(高用量群のみ)：雌雄各 10 匹

投与開始時：雄 33~34 日齢、雌 35~36 日齢

投与開始時体重範囲：雄 91~124g、雌 89~124g

試験期間：90 日間の投与期間及び 4 週間の回復期間

(1987 年 2 月 2 日~1987 年 6 月 1 日)

投与方法：検体を直接飼料に混合してプレミックスを調製し、これを希釈して 0、30、180 及び 1080ppm の濃度の飼料とし、90 日間にわたって自由に摂取させた。対照群には基礎飼料のみを投与した。検体を混入した飼料は毎日調製した。なお、回復期間中は基礎飼料のみを投与した。

投与量設定根拠：同研究所で同系統の動物を用い、0、180、1080、1440 及び 2160ppm の混餌を 14 日間投与して行った予備試験で、1440ppm 群の雄及び雌で、体重がそれぞれ 5%及び 18.6%減少し、2160ppm 群の雄及び雌で、体重がそれぞれ 31.8%及び 25.8%減少した結果に基づいて、0、30、180 及び 1080ppm とした。

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率：一般状態及び生死を毎日観察した。

試験期間中、全ての動物で、一般状態に検体による影響は認められなかった。

投与期間中、最終検査のための採血後に、対照群の雌 1 例、30ppm 群の雌 1 例及び 1080ppm 群の雌 3 例が、瀕死症状を認めなかったが、一般状態が悪化したため投与 86 日目に屠殺した。この他に死亡はなかった。

回復期間中、死亡動物はみられなかった。

体重変化：毎週 1 回、全ての動物の体重を測定した。

投与開始の 4 週以降 1080ppm 群で体重増加が有意に抑制(雄で 12.2~16.5%、雌で 9.7~12.5%)された。4 週間の回復期間中、体重増加は回復傾向を示した。

摂餌量及び飲水量：全動物の摂餌量を週 1 回測定し、飲水量は毎日行動観察中に観察した。

摂餌量は僅かな増加が時折認められたが、偶発的で投与の影響はみられなかった。

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

Dithianon

飲水量に異常は見られなかった。

検体摂取量；摂餌量及び投与濃度から算出した1日当たりの平均検体摂取量を次表に示す。

投与量 (ppm)		30	180	1080
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	2.53	14.64	86.66
	雌	2.97	16.32	99.53

血液学的検査；投与13週目の全生存動物(1080ppm群は雌雄各20例、その他は各群雌雄各10例)及び17週目に1080ppm回復群の全生存動物(雄10例、雌8例)を24時間絶食後、眼球後部静脈叢から採取した血液について、以下の項目の検査を行った。

赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、白血球数、白血球百分比、トロンボプラステン時間、血液凝固時間、血小板数及び網状赤血球数を測定した。

下表に対照群と比べて統計学的に有意差の認められた項目を示す。

性 別	雄			雌		
	13週			13週		
検査時期	13週			13週		
投与量 (ppm)	30	180	1080	30	180	1080
赤血球数			91↓			89↓
ヘモグロビン量			90↓			90↓
ヘマトクリット値			92↓			92↓
網状赤血球数			166↑			184↑

統計学的手法：Dunnettの検定；11； $p \leq 0.01$

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を示す。

1080ppm群の雌雄のヘモグロビン量、ヘマトクリット値及び赤血球数が僅かに有意に減少し、網状赤血球数が僅かに有意に増加し、貧血がみられた。4週間の回復期間後、雌では、赤血球のみ減少がみられた。

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て、以下の項目の検査を行った。

アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT/GPT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST/GOT)、アルカリホスファターゼ(ALP)、血中尿素、グルコース、ナトリウム、カリウム、カルシウム、塩素、総蛋白、総ビリルビン、アルブミン、グロブリン、クレアチニン、 T_3 、 T_4 、TSH

次表に対照群と比べて統計学的に有意差の認められた項目を示す。

30ppm群雄及び1080ppm群雌で塩素の僅かに有意な減少、1080ppm群雄の総蛋白、アルブミン、 α_1 -グロブリンの僅かに有意な増加はいずれも正常範囲内であった。

1080ppm群の雄で血中尿素が僅かに有意に増加し、血清 T_4 値が僅かに有意に減少し、4週間の回復期間後も減少がみられた。また、すべての投与群の雄で血清 T_3 値が用量関連性もなく僅かに有意に減少したが、4週間の回復期間後は減少はみられな

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

Dithiazon

かった。甲状腺に重量の変化もなく、対応する病理組織学的所見もみられないことから、これらの減少は毒性学的に意義がないと考えられる。

性 別	雄			雌		
検 査 時 期	13 週			13 週		
投 与 量 (ppm)	30	180	1080	30	180	1080
血中尿素			114↑			118
塩素	98↓					98↓
総蛋白			107↑			
アルブミン			108↑			
α ₁ -グロブリン			110↑			
血清 T ₃ *	79↓	76↓	75↓			
血清 T ₄ *			76↓			

統計学的手法：Dunnnett の検定 : ↑ ; p ≤ 0.01 * Student の t 検定 : ↑ ; p ≤ 0.01
 表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示す。 矢印のない数値は有意差なし。

尿検査：血液学的検査と同時期に採取した尿について、以下の項目の検査を行った。

色調、比重、蛋白、尿糖、ビリルビン、ヘモグロビン、ケトン体、pH 及びウロビリノーゲン、沈渣

1080ppm 群の雄で比重が僅かに有意に減少した(但し、正常範囲内)以外、変化は認められなかった。

眼、聴覚及び生齒検査：投与開始前は全動物(1080ppm 群は雌雄各 20 例、その他は各群雌雄各 10 例)、投与 13 週目には試験群の全生存動物(雄は 1080ppm 群 20 例、その他は各群各 10 例；雌は対照、30、180 及び 1080ppm 群でそれぞれ、9、9、10 及び 19 例)、また 17 週目には 1080ppm 回復群の 8 匹について検査した。

いずれの投与群とも検査項目に障害あるいは病理学的変化は認められなかった。

臓器重量：投与 13 週目には試験群の全生存動物、また 17 週目には 1080ppm 回復群の全生存動物を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

副腎、腎臓、脾臓、脳、肝臓、胸腺、生殖腺、肺、甲状腺、心臓、下垂体

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

下表に対照群と比べて統計学的に有意差の認められた項目を示す。

性 別	雄			雌		
検 査 時 期	13 週			13 週		
投 与 量 (ppm)	30	180	1080	30	180	1080
体 重			82↓			88↓
心 臓			87/106			88↓/101
腎 臓 (左)			107/130	118		122↑/134
腎 臓 (右)			107/129	117		125↑/143
副 腎 (左)			126/153			129↑/147
副 腎 (右)			116/140			120/137
脾 臓			101/123			109/124
肝 臓			119/144			117/133

統計学的手法：Student の t 検定：↑；p ≤ 0.01

表中の数値は対照群に対する変動率(%) [重量/対体重比]を示す。

対照群に比し有意な増加が 1080ppm 群雄の腎臓及び副腎のみに認められた。表のように有意ではないが対体重比の増加の傾向も脾臓及び肝臓を含め認められたが、病理組織学的変化もみられないので、これらは体重の有意な低下に関連があると考えられた。また 4 週間の回復試験期間後に雌の腎臓重量は僅かに増加していた。

また心臓重量が僅かに有意に減少したが、偶発的所見と考えられる。

肉眼的病理検査：投与終了時または回復期間終了時の全生存動物及び途中死亡動物について検査を行った。

異常所見は全く認められなかった。

病理組織学的検査：全動物の以下の臓器/組織を固定した。

副腎、大動脈、骨(大腿骨)、骨髓(大腿骨)、脳(延髄、橋、小脳皮質、大脳皮質)、盲腸、眼(視神経を含む)、生殖腺、心臓、大腸(直腸、結腸)、小腸(十二指腸、空腸、回腸)、腎臓、涙腺、肝臓、肺(主気管支を含む)、腸間膜リンパ節、乳腺、食道、脾臓、上皮小体、末梢神経、下垂体、前立腺、唾液腺、骨格筋、脊髓(頸部、中胸部、腰部)、脾臓、胃、胸腺、甲状腺、舌(舌根を含む)、気管(喉頭を含む)、膀胱、子宮(頸部を含む)、全ての肉眼的病変部

対照群及び 1080ppm 群、並びに途中死亡動物については全ての固定組織をヘマトキシリン・エオジン染色、さらに心臓、肝臓、腎臓はズダン染色して検鏡した。30 及び 180ppm 群については肺、肝臓、腎臓及び涙腺の病理標本を作成して検鏡した。

主要な組織所見を次頁の表に示す。

性別	雄					雌					
	13週				17週	13週				17週	
検査時期	0	30	180	1080	1080	0	30	180	1080	1080	
涙腺	炎症	1	2	3	5	1	2	0	4	3	2
	小結石	2	8	10	10	0	5	9	9	7	0

投与群の雄で、涙腺の炎症及び小結石を有する動物数が対照群と比較して僅かに有意に多かったが、偶発的所見と考えられる。この他の病理組織学的所見はいずれの投与群とも、検体投与に関連するものは認められなかった。

104週間発がん性試験の雌で腎臓に腫瘍がみられたので、対照群及び1080ppm群の雌の腎臓について再検査した結果、1080ppm群で水腫性変性(4/10例;対照群0/10例)及び尿細管上皮過形成(2/10例;対照群0/10例)が認められた。

以上の結果から、ジチアノンの90日間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、1080ppm群雌雄で体重増加抑制、貧血(ヘモグロビン量、赤血球数及びヘマトクリット値の減少、網状赤血球の増加)、腎臓及び副腎重量の増加、又腎臓の水腫性変性及び尿細管上皮過形成が認められたので、最大無作用量(僅かに低下のみられたT3を除き)は180ppm(雄14.64mg/kg/日、雌16.32mg/kg/日)であると判断される。

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

Dithiazuron

1-4-2 イヌを用いた混餌投与による亜急性毒性試験

(資料 9)

試験機関：

報告書作成年：1987年

[GLP 対応]

検体の純度：

試験動物：ビーグル犬、雄 8 ヲ月齢、雌 9 ヲ月齢、体重範囲：雄 9.2~11.6kg、雌 7.8~10.4kg、1 群雌雄各 4 匹

試験期間：90 日間(1987年2月25日~1987年5月27日)

投与方法：ヒマワリ油を 18%混合した飼料に、検体を 0、40、200 及び 1000ppm の濃度で混入して、90 日間にわたって自由摂取させた。混餌は毎日調製した。

投与量設定根拠：同研究所で同系のイヌを用い 0、260、1000 及び 1440ppm の投与量で 14 日間反復経口投与した予備試験で、1000ppm 群で軽度、又 1440ppm 群で顕著な摂餌量の抑制がみられたことから 0、40、200 及び 1000ppm とした。

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率：一般状態及び生死を毎日観察した。

行動、外観及び糞便には、検体投与に関する影響は認められなかった。

死亡は認められなかった。

体重変化：投与開始から終了まで毎週 1 回、全ての動物の体重を測定した。

雄の体重増加は正常範囲内であった。雌では、1000ppm 群で軽度の体重増加抑制傾向(対照群に比し 95~85%)が認められた以外、検体投与による影響は認められなかった。

摂餌量：全動物の摂餌量は毎日飼料残量を測定して算出した。

雄の摂餌量は特に異常は認められなかった。

雌では、1000ppm 群で投与 1 週時に顕著に減少(対照群に比し 51%)し、試験終了まで減少が継続していた(対照群に比し 66~77%、4 及び 5 週時に有意)(Dunnnett 多重比較検定： $p \leq 0.01$)。これ以外に投与に起因する影響はなかった。

検体摂取量：摂餌量及び混餌濃度から算出した 1 日当たりの平均検体摂取量を次表に示す。

投与量 (ppm)		0	40	200	1000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	0.00	0.63	2.95	12.58
	雌	0.00	0.66	3.00	12.61

血液学的検査：投与前、投与 6 及び 13 週時に、各群雌雄各 4 匹の絶食動物の静脈から採取した血液を用いて、以下の項目の検査を行なった。

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

DiLhiano:

ヘモグロビン量、赤血球数、白血球数、白血球百分比、ヘマトクリット値、トロンボプラスチン時間、赤血球沈降速度 (ESR)、血液凝固時間、血小板数、網状赤血球数

下表に対照群と比較して統計学的な有意差が認められた項目を示す。

性 別	雄						雌					
	6 週			13 週			6 週			13 週		
検査時期	40	200	1000	40	200	1000	40	200	1000	40	200	1000
トロンボプラスチン時間												1091
血液凝固時間							86↓					
血小板数									138↑			

統計学的手法: Dunnett の多重比較検定: ↑↓; $p \leq 0.01$

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示す。

表のような変動がみられたが、投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

血液生化学的検査: 上記の血液学的検査に使用した血液から得られた血清を用いて、以下の項目も検査を行なった。

アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALAT/GPT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (ASAT/GOT)、アルカリホスファターゼ (AIP)、乳酸脱水素酵素 (LDH)、血中尿素、血糖、ナトリウム、カリウム、カルシウム、塩素、総蛋白、総ビリルビン、アルブミン、グロブリン、クレアチニン、総コレステロール、胆汁酸、 T_3 、 T_4

下表に対照群と比較して統計学的な有意差が認められた項目を示す。

性 別	雄						雌					
	6 週			13 週			6 週			13 週		
検査時期	40	200	1000	40	200	1000	40	200	1000	40	200	1000
アルカリホスファターゼ			489↑			633↑			446↑			577↑
血糖						83↓						
総ビリルビン						154↑						
カルシウム			94↓									
血清 T_4 *								222↑				

統計学的手法: Dunnett の検定: ↑↓; $p \leq 0.01$

* Student の t 検定: ↑↓; $p \leq 0.01$

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示す。

1000ppm 群の雌雄において血清アルカリホスファターゼ活性の中等度～高度の上昇が 6 週と 13 週に認められ、投与の影響と考えられた。

1000ppm 群雄の 13 週に血糖の軽度な低下が認められたが 2 例の低下によるものであった。また、雄の 6 週にカルシウムの軽度低下及び 13 週に総ビリルビンの軽度上昇が認められた。200ppm 群雌の 6 週で血清 T_4 の軽度上昇が認められた。これらはいずれも正常範囲内であった。

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

11/17/2011

尿検査：投与前、投与 5 及び 12 週時に全動物について、以下の項目の検査を行なった。

色調、比重、蛋白、尿糖、ビリルビン、ヘモグロビン、ケトン体、pH、ウロビリノーゲン及び沈渣

検体投与に関連のある異常は認められなかった。

眼、聴覚及び生齒検査：投与前及び投与 13 週時の全動物(各群雌雄各 4 匹)について検査した。

いずれの用量群とも病理学的変化は認められなかった。

臓器重量：13 週間の投与終了後の生存全動物(各群雌雄各 4 匹)を対象として、以下の臓器重量を測定した。

副腎、腎臓、脾臓、脳、肝臓、胸腺、生殖腺、肺、甲状腺、心臓、下垂体

下表に対照群と比較して統計学的な有意差が認められた項目を示す。

性別		雄			雌		
投与量(ppm)		40	200	1000	40	200	1000
体重			100	95		99	86
腎臓(左)	重量		122	1401			114
	対体重比			149			132
腎臓(右)	重量		113	1411			110
	対体重比			149			116
肝臓	重量		107	136		107	112
	対体重比		107	143	93	108	130
脾臓	重量		119	165	84	74	111
	対体重比		120	174	91	74	130
胸腺	重量		93	77		91	41
	対体重比		94	82		91	47

統計学的手法：Student の t 検定：↑ ↓； $p \leq 0.01$

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を示す。

1000ppm 群の雌雄で肝臓、脾臓及び腎臓重量が増加し、又雄では胸腺重量の減少がみられた。

肉眼的病理検査：投与期間終了時の全動物(各群雌雄各 4 匹)について検査を行った。

検体に関連した異常所見は認められなかった。

病理組織学的検査：上記の肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の臓器/組織について、病理標本を作成し、ヘマトキシリン・エオジン染色、さらに心臓、肝臓、腎臓はズダン染色して検鏡した。

副腎、腫瘍部、大動脈、骨(大腿骨)、骨髓(大腿骨)、脳、盲腸、眼(視神経を含む)、生殖腺、心臓、大腸(直腸、結腸)、小腸(十二指腸、空腸、回腸)、腎臓、涙腺、肝臓、肺(主気管支を含む)、リンパ節、乳腺、食道、脾臓、上皮小体、末梢神経、下垂体、前立腺、唾液腺、骨格筋、脊髄、脾臓、胃、胸腺、甲状腺、舌(舌根を含む)、気管/喉頭、膀胱、子宮(子宮頸を含む)、全ての肉眼的病変部

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

Dithuron

いずれの投与群とも、検査した臓器/組織に検体に関連する病理組織学的所見は認められなかった。

以上の結果から、ジチアノンのイヌに対する 90 日間混餌投与による亜急性毒性試験における影響として、1000ppm 群において、雌雄で血清アルカリホスファターゼ活性の上昇、腎臓、肝臓及び脾臓重量の増加、さらに、雌で摂餌量の低下を伴い体重増加の軽度抑制、及び胸腺重量の低下が認められたので、最大無作用量は 200ppm(雄 2.95mg/kg/日、雌 3.00mg/kg/日)であると判断される。

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

1-5 反復経皮投与毒性試験

1-5-1 ラットにおける 21 日間反復経皮毒性試験

(資料 追 9)

試験実施機関；

[GLP 対応]

報告書作成年： 1989 年

検体の純度：

試験動物： CrI:CD(SD)BR 系ラット 1 群雌雄各 5 匹

Phase I：投与時週齢 8-10 週、投与時体重 雄 286.9-306.4g、雌 203.8-223.9g

Phase II：投与時週齢 8-10 週、投与時体重 雄 310-359g、雌 186-214g

試験期間： 21 日間投与

[Phase I：1987 年 3 月 30 日～4 月 21 日]

[Phase II：1988 年 1 月 28 日～2 月 19 日]

投与方法： 検体の所定量をポリエチレングリコール 200(PEG200)に懸濁して 0、40、200 及び 1000mg/kg をラットの刈毛した無傷に皮膚に 1 日 6 時間、連続的に 21 日間経皮投与した。投与容量は 4mL/kg とした。投与部位には通気性のガーゼパッチをあて、1 層のスズ製のホイルで覆った。対照群には溶媒のみを同様に投与した。6 時間後ガーゼパッチをはずし、投与部位を湿らせたガーゼで拭いた。動物には検体を経口摂取しないように投与後カラーを着装し、夜間ははずした。

用量設定根拠： 検体を 0 及び 2000mg/kg 用量を 5 日間経皮投与した予備試験の結果、死亡はなく、2000mg/kg 用量雄において、摂餌量の僅かな低下を伴う体重の軽度低下及び投与部位の局所症状が認められたのみであったことから、本試験には米国 EPA の推奨する限界用量である 1000mg/kg の 1 用量を選択した。

本試験(Phase I)において 0 及び 1000mg/kg 用量を試験したところ、1000mg/kg 群雄に体重の低下傾向、雌にヘモグロビン濃度、赤血球数及びヘマトクリットの低下、副腎及び肝重量の増加及び腎尿管の好塩基性細胞がみられた。よって新たに 40 及び 200mg/kg の用量設け、対照群とともに Phase II の試験を設定した。

試験設計

用量(mg/kg)	対照(0)	40	200	1000
Phase I				
雄	5	-	-	5
雌	5	-	-	5
Phase II				
雄	5	5	5	-
雌	5	5	5	-

-：該当なし。

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

2011年

試験項目及び結果：

臨床症状及び死亡： 死亡及び臨床症状は毎日観察した。

採血時に Phase I の動物が死亡した以外、試験期間中死亡は認められなかった。

投与に関連した臨床症状は認められなかったが、投与部位の皮膚に試験 6 日後から紅斑、浮腫/腫脹、弛緩、亀裂及び落屑の局所所見が認められた。認められた主な局所皮膚症状を以下の表 1 に示す。

表 1. 臨床症状 (投与部位の皮膚)

用量 (mg/kg)	雄				雌			
	0	40	200	1000	0	40	200	1000
Phase I								
紅斑	0/5	-	-	5/5	0/5	-	-	5/5
浮腫/腫脹	0/5	-	-	3/5	0/5	-	-	0/5
亀裂	0/5	-	-	5/5	0/5	-	-	5/5
落屑	0/5	-	-	5/5	0/5	-	-	5/5
Phase II								
紅斑	0/5	5/5	5/5	-	0/5	5/5	5/5	-
浮腫/腫脹	0/5	2/5	2/5	-	0/5	2/5	2/5	-
弛緩	0/5	0/5	2/5	-	0/5	0/5	4/5	-
落屑	0/5	5/5	5/5	-	0/5	5/5	5/5	-

表中の値：所見の得られた動物数/群動物数 -: 該当なし。

体 重： 投与開始前、投与開始日及びその後は週 1 回測定した。

群平均体重の推移を表 2 に示す。

表 2. 体 重

用量 (mg/kg)	雄				雌			
	0	40	200	1000	0	40	200	1000
Phase I								
開始時	300	-	-	297	217	-	-	212
1 週	314	-	-	299	221	-	-	212
2 週	331	-	-	313	223	-	-	222
3 週	340	-	-	318	224	-	-	224
Phase II								
開始時	332	336	342	-	203	195	203	-
1 週	341	330	315	-	210	205	209	-
2 週	349	315	310	-	212	212	220	-
3 週	345	306	296	-	213	208	217	-

表中の数値は群平均値 (g) を示す。
統計検定なし。 -: 該当なし。

Phase I の雄で対照群より軽度な抑制傾向がみられた。Phase II の雄ではジチアノン投与群の体重は試験の経過と共に減少した。

一方、雌はいずれも対照群と同等であった。

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

摂餌量： 摂餌量を個体別に週1回測定した。

投与群と対照群はおおよそ同等であった。

表 3. 摂餌量

用量 (mg/kg)	雄				雌			
	0	40	200	1000	0	40	200	1000
Phase I								
1週	202	-	-	180	153	-	-	145
2週	206	-	-	200	159	-	-	166
3週	184	-	-	187	138	-	-	153
Phase II								
1週	207	199	177	-	153	152	156	-
2週	214	193	203	-	168	177	183	-
3週	192	174	191	-	148	158	169	-

表中の数値は群平均値 (g/動物/週) を示す。

統計検定なし。

-: 該当なし。

血液学的検査： Phase I は試験第 4 週、Phase II は試験第 3 週に軽麻酔下で眼窩静脈より血液を採取した。採血はその日の投与前に行った。血液に EDTA を添加し、以下の項目について検査した。

ヘモグロビン

平均赤血球容積 (MCV)

ヘマトクリット (PCV)

平均赤血球ヘモグロビン (MCH)

赤血球数

平均赤血球ヘモグロビン濃度 (MCHC)

血小板

総白血球数及び白血球百分比

大小不同性*

多染性*

いがぐり状赤血球*

*: Phase II のみ

次頁の表 4 に結果を示す。

Phase I の 1000mg/kg 群雌において貧血に関連する項目の変化がみられた。Phase II においては雄にもこの傾向がみられた。この赤血球に関連する軽度な変化は臨床的、毒性学的に意義のあるものとは考えられないが、他の試験でもみられた赤血球に対するジチアノンの影響に一致すると考えられた。

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

2011.03

表 4. 血液学的検査

用量 (mg/kg)	雄				雌			
	0	40	200	1000	0	40	200	1000
Phase I								
ヘモグロビン (g/dL)	15.1	-	-	15.0	14.2	-	-	13.2
PCV (%)	44.5	-	-	44.1	42.3	-	-	38.6
赤血球 (mil/cm ³)	7.66	-	-	7.44	7.28	-	-	6.54
MCV (fl)	58.2	-	-	59.4	58.1	-	-	59.1
Phase II								
ヘモグロビン (g/dL)	15.8	14.5	15.0	-	14.6	13.7	13.8	-
PCV (%)	47.5	43.1	44.1	-	43.4	41.3	41.2	-
赤血球 (mil/cm ³)	8.05	7.39	7.65	-	7.43	6.87	6.86	-
MCV (fl)	59.0	58.4	57.6	-	58.5	60.1	60.1	-

統計検定なし。 - : 該当なし。

血液生化学的検査： 血液学的検査で採取した血液の一部にヘパリンリチウムを添加して、以下の項目を測定した。

グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)、
 グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)、
 アルカリホスファターゼ (ALP)、ナトリウム (Na)、カリウム (K)、
 無機リン (P)、カルシウム (Ca)、尿素窒素 (BUN)、グルコース (GIU)、
 クレアチニン (CRE)、総ビリルビン (T.Bil)、アルブミン (Alb)、
 総タンパク (TP)、アルブミン/グロブリン比 (A/G)

統計学的検定を実施しなかったが、表 5 に差があると思われた項目を示す。

表 5. 血液生化学的検査

用量 (mg/kg)	雄				雌			
	0	40	200	1000	0	40	200	1000
Phase I								
GOT (Iu/L)	148±77	-	-	161±59	82±8	-	-	109±25
GPT (Iu/L)	57±38	-	-	64±35	35±5	-	-	40±13
ALP (Iu/L)	343±56	-	-	340±69	137±6	-	-	186±50
P (mg/dL)	8.8±0.5	-	-	8.9±0.5	6.2±0.2	-	-	7.9±1.1
Phase II								
GOT (Iu/L)	96±18	127±68	141±52	-	119±41	395±675	113±22	-
GPT (Iu/L)	44±9	63±40	68±37	-	49±18	276±528	49±18	-
ALP (Iu/L)	208±73	335±44	306±86	-	137±30	189±40	243±119	-

統計検定なし。 - : 該当なし。

これらの対照群と投与群との間の差は例数が少ないこと、1例のみ高い値を示した個体があったことなどによるもので、機体に起因するものとは判断しなかった。

尿検査： 尿は Phase II の動物からのみ採取した。第 3 週目に一晩 (約 16 時間) 蓄尿した。蓄尿中、絶食及び絶水させた。以下の項目を検査した。

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

尿量、比重、タンパク、ケトン体、潜血、色調、pH、糖、総ビリルビン、
ウロビリノーゲン、還元物質、沈渣鏡検

対照群と投与群との間に差は認められなかった。

肉眼的病理検査： 投与終了後、生存動物は一晩絶食の後、ペントバルビタールを腹腔内投
与後放血して屠殺し、肉眼的病変について検査した。

検体投与に関連する唯一の肉眼病変は投与部位の皮膚の刺激性変化であった。

臓器重量： 肉眼的病理検査の後、以下の臓器を採取して重量を測定し、対体重比(%)も求
めた。

副腎、腎臓、肝臓、精巣

表 6 に臓器重量結果を示す。

Phase I の 1000mg/kg 用量群雌の副腎及び肝臓の重量が増加した。

Phase II では 40 及び 200mg/kg 用量群の雄の肝臓、副腎、腎臓の重量が増加した。

これらの臓器重量の変化は投与による影響であるが、病理組織学的検査において関
連の所見が認められないことより、毒性学的に意義のあるものとは考えられない。

表 6. 臓器重量

用量 (mg/kg)		雄			
		0	40	200	1000
Phase I					
肝臓	絶対 (g)	7.065	-	-	8.511
	対体重 (%)	3.2221	-	-	3.9746
副腎	絶対 (g)	0.57	-	-	0.75
	対体重 (%)	0.0262	-	-	0.0352
Phase II					
肝臓	絶対 (g)	5.525	5.453	5.619	-
	対体重 (%)	2.9776	3.1556	3.1964	-
副腎	絶対 (g)	0.067	0.073	0.078	-
	対体重 (%)	0.0362	0.0425	0.0445	-
腎臓	絶対 (g)	1.371	1.433	1.512	-
	対体重 (%)	0.7406	0.8313	0.8625	-

統計検定なし。 表中の数値は群平均値。 - : 該当なし。

組織病理学的検査： 以下の組織を 10%中性ホルマリン緩衝液で固定、パラフィン包埋、薄
切の後、ヘマトキシリン・エオジンで染色し、光学顕微鏡で鏡検した。

腎臓(両側)、 肝臓(2葉)、 肺(気管支を含む)、 正常皮膚、
処置皮膚、 肉眼的異常部位

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

表 7 に得られた所見を示す。

表 7. 病理組織学的所見

所見	用量 (mg/kg)	雄				雌			
		0	40	200	1000	0	40	200	1000
動物数		5	5	5	5	5	5	5	5
Phase I									
皮膚	グレード								
角化亢進	1	5	-	-	1	4	-	-	0
	2	0	-	-	4	0	-	-	5
表皮肥厚	1	4	-	-	0	5	-	-	0
	2	1	-	-	0	0	-	-	0
	3	0	-	-	3	0	-	-	1
	4	0	-	-	2	0	-	-	4
不全角化	1	0	-	-	5	0	-	-	5
角質層への白血球浸潤	1	1	-	-	2	0	-	-	2
	2	0	-	-	1	0	-	-	1
真皮層への白血球浸潤	1	0	-	-	3	0	-	-	3
真皮層の繊維化	1	0	-	-	0	0	-	-	1
腎臓	グレード								
尿管好塩基性細胞	1	1	-	-	3	1	-	-	1
	2	1	-	-	2	1	-	-	0
	3	0	-	-	0	0	-	-	3
Phase II									
皮膚	グレード								
角化亢進	1	0	0	0	-	4	0	0	-
	2	5	2	0	-	1	1	0	-
	3	0	3	5	-	0	4	5	-
表皮肥厚	1	0	0	0	-	4	0	0	-
	2	5	0	0	-	1	0	0	-
	3	0	4	1	-	0	4	2	-
	4	0	1	4	-	0	1	3	-
角質層への白血球浸潤	1	0	0	0	-	0	0	1	-
	2	0	3	0	-	0	2	2	-
	3	0	1	5	-	0	3	2	-
真皮層への白血球浸潤	1	0	4	5	-	0	5	4	-
	2	0	1	0	-	0	0	0	-
肝臓									
壊死/小葉壊死		0	1	4	-	1	2	1	-

統計検定なし。 - : 該当なし。

1000mg/kg 投与群において腎尿管に好塩基性細胞の増加がみられた。これらの尿管腔には有糸分裂像や好酸性物質もみられ、尿管起始部の上皮細胞壊死の残骸と思われた。

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

Dithianon

Phase II でみられた肝臓の所見は血管の変則またはストレスによるものであり、また Phase I の 1000mg/kg でみられていないことより、検体の毒性に直接かかわるものでないと考えられた。

投与部位の皮膚にみられた所見は試験の操作手順によるもの、検体の刺激性及び感作性によるもので全身毒性に関連しないと判断した。

以上より、1000mg/kg 群でみられた腎尿細管の好塩基性細胞のみが検体の毒性学的に意義のある影響であり、本試験条件下における全身毒性の無毒性量 (NOAEL) は 200mg/kg/日と判断された。

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

011110001

1-6 反復吸入毒性試験

1-6-1 90 日間反復吸入毒性試験

試験成績提出の除外

ラットの急性吸入毒性試験(資料 5)の結果において、急性吸入毒性 LC_{50} は雌雄平均で約 2.1mg/L であり、他の曝露経路による急性毒性に比べ著しく強い吸入毒性が認められないことより、90 日間反復吸入毒性試験の提出は不要であると判断した。

資料 14 の試験においては資料 5 よりも強い毒性が示されたが、試験のためにあえて粒子径を小さくしたことによる呼吸器への刺激性に由来するもので全身毒性ではなかった。

本剤は実使用では希釈して液体噴霧され、試験条件と同様の吸入曝露はない。

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

0111111111

1-7 反復経口投与神経毒性試験

1-7-1 28日間反復経口投与神経毒性試験

(資料 10)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2003 年

検体純度：

供試動物：Wistar 系 SPF ラット (CrI:GlxBrIHan:W1)、1 群雌雄各 10 匹、投与開始時 42±1 日齢、
体重範囲(雄：121.0～159.3g、雌：111.4～130.3g)

投与期間：28 日間(2002 年 4 月 23 日～2002 年 5 月 24 日)

投与方法：検体を再蒸留水に懸濁し、0、15、30 及び 60 mg/kg 体重の用量を体重 1kg あたり
10mL の容量で 28 日間強制経口投与した。投与液は 4 日以内の間隔で調製した。検体
は再蒸留水中で 96 時間まで安定であることが確認されている。

投与量設定根拠：反復経口投与毒性試験及び発がん性試験の所見を参考にして、毒性影響
が予想される 60 mg/kg を高用量として、30 及び 15mg/kg の用量を選定した。

観察・検査項目及び結果：

死亡率：生死を毎日観察した。

死亡は認められなかった。

一般状態：一般状態を毎日観察した。さらに、下記の項目について詳細な一般状態の観察
を試験 7、14 及び 21 日に行った。

手に持ったときの異常行動、被毛、皮膚、姿勢、流涎、呼吸、運動/覚醒レベル
振戦、痙攣、異常行動、歩行異常、流涙、眼瞼閉鎖、眼球突出、糞(外觀/硬さ)
尿、瞳孔径

所見が認められた動物数を次表に示す。

性別		雄				雌			
投与量 (mg/kg)		0	15	30	60	0	15	30	60
症状・程度、検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10
肛門性器部の 尿汚染	軽度				6				6
	中程度				3				3
	高度				1				1
立毛				5				4	
流涎	軽度				2				
	中程度				3				
尿の着色	暗色			10	10			10	10

60mg/kg 群の雄 5/10 例及び雌 4/10 例において立毛が試験期間中不連続な数日に認め
られた。また雄 3/10 例に軽度から中等度の流涎が、試験中の数日間投与前後に認め
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 BASF ジャパン株式会社にある。

Dithianon

30 及び 60mg/kg 群の雌雄全例に暗色尿が観察された。これらは検体投与に関連していると考えられた。

体重変化：投与 1 日前(神経機能検査前)、投与開始時及びその後は週 1 回測定した。又、体重は機能検査を行った日にも測定した

性別	雄			雌		
投与量(mg/kg)	15	30	60	15	30	60
体重(試験 28 日)			88↓			
体重増加(試験 0-28 日)			75↓			82↓

統計学的手法：Dunnett t-検定(両側) ↓； $p \leq 0.05$ 、↑↓； $p \leq 0.01$

表中の数値は、変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表した。

体重は、全試験期間を通して 60 mg/kg 群の雌雄全てに軽度の抑制が認められた。試験終了時には雄のみ統計学的に有意な低下であった(-12.1%)。

体重増加は全試験期間を通して 60 mg/kg 群の雄で統計学的に有意な抑制が認められ、投与終了時には-25.3%であった。同群雌でも試験期間を通して有意ではないが、抑制され、投与終了時には統計学的に有意な抑制(-17.5%)となった。

これらの変化は投与によるものと考えられた。

摂餌量及び食餌効率：全動物の摂餌量を週 1 回測定し、動物 1 日あたり摂餌量(g)を算出した。食餌効率は体重及び摂餌量の個体別値から算出した。

60 mg/kg 群の雌雄で試験期間を通して有意な摂餌量の減少[Dunnett t-検定(両側) $p \leq 0.01$ 又は $p \leq 0.05$ ；対照群に比し雄 11~17%低下、雌 12~14%低下]が認められ、検体投与の影響と考えられた。

食餌効率は 60mg/kg 群の雄でのみ、試験 21 及び 28 日に検体投与に関連する統計学的に有意な低下[Dunnett t-検定(両側) $p \leq 0.05$ が認められた。

飲水量：飲水量は毎週測定して、動物 1 日あたり飲水量 g として算出した。

検体投与に関連のある変化は認められなかった。

詳細な状態の観察：全動物を対象に、ホームケージ内、オープンフィールドの標準観察台及び取扱い時における詳細な状態(下記)を試験 1 日前及び試験 27 日に下記の項目について観察した。

ホームケージ観察

姿勢、振戦、痙攣、異常運動、歩行異常、一般的観察(その他全ての異常所見)

オープンフィールド観察

動物を標準観察台に移した時の行動、被毛、皮膚、流涎、鼻の分泌物、流涙、眼/瞳孔径、姿勢、眼瞼閉鎖、呼吸、振戦、痙攣、異常運動、歩行異常、活動/覚醒レベル、2 分間の糞(糞粒数/外観/硬さ)、2 分間の尿(外観/量)、2 分間の立ち上がり回数、その他の所見

ホームケージ観察：検体投与に関連した所見は認められなかった。

オープンフィールド観察：試験 27 日における異常所見を次表に示す。

性別		雄				雌			
投与量 (mg/kg)		0	15	30	60	0	15	30	60
症状・程度・検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10
肛門性器部尿汚染	ランク 2			2	8			2	7
流涎	軽度				1				
尿の変色	ランク 2			3	6			2	7

30mg/kg 以上の群の雌雄で認められた肛門性器部尿汚染及び尿の変色、1例ではあるが 60mg/kg 群雄で認められた流涎は投与に関連があると考えられた。

機能検査 (FOB)：試験 1 日前及び試験 27 日に各群雌雄各 10 匹を対象として以下の項目の測定を行った。

感覚運動/反射

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

自発運動量測定：FOB 検査後に全動物を対象として、FOB 検査と同じ日にビームを渡る回数を 5 分間隔で 12 回評価した。

感覚運動/反射：立ち上がり回数が 60mg/kg 群雄で有意(対照群に比し 20%; Kruskal-Wallis + Wilcoxon-test $p \leq 0.01$)に少なかった以外、検体投与に関連した所見は認められなかった。

自発運動量測定：試験 27 日目の検査で認められた検体投与に関連する有意な変化を次表に示す。

雄における群平均自発運動量

用量群 (mg/kg/日)	0	15	30	60
第 2 回目自発運動量	46.2			34.3U
総自発運動量(第 1~12)	268.3			192.9U

統計学的方法：Kruskal-Wallis + Wilcoxon-test ↓: $p \leq 0.01$

60mg/kg 群の雄において個々の測定では統計学的に有意な低値は 2 回目の測定のみであったが、試験期間を通して低い傾向であった。

雌には投与に関連する所見は認められなかった。

肉眼的病理検査：試験終了時にペントバルビタールナトリウム塩を腹腔内に投与して深麻酔し、Karnovsky 固定液を用いて灌流固定した各群雌雄各 5 匹を対象として、検査した。

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

Dichloran

肉眼的病変は認められなかった。

臓器重量：脳を摘出後、全ての灌流動物について(嗅葉を除く)脳重量を測定した。

用量群 (mg/kg/日)		0	15	30	60
雄	最終体重 (g)	271.56	253.20	257.42	236.94
	脳 対体重比	0.679	0.717↑	0.695	0.751↑
雌	最終体重 (g)	167.44	166.00	158.94	154.82
	脳 対体重比	1.016	1.026	1.103↑	1.123↑

Kruskal-Wallis + Wilcoxon-test(両側) ↑: $p < 0.05$, ↑↑: $p < 0.01$

絶対重量に統計学的に有意な変化は認められなかった。対体重比において表に示すように有意な増加が認められた。しかしながら、後述するように病理組織学的検査において異常が認められなかったため、有意でない最終体重の低値によるものと考えられた。

病理組織学的検査：灌流固定した対照群と 60mg/kg 群の雌雄各 5 匹を対象として、下記の組織の病理標本を作製して検鏡した。

プラスチック包埋標本の作製：固定組織をプラスチック包埋(エポキシ樹脂)、半薄切り、アズール II-メチレン青-塩基性フクシン染色した。

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

パラフィン包埋標本の作製：固定組織をパラフィン包埋(パラプラスト)、薄切り、ヘマトキシリン-エオジン染色した。

脳[前頭葉、間脳を含む頂頭葉、後頭葉及び側頭葉を含む中脳、脳橋、小脳、延髄](横断切片)、網膜及び視神経を含む眼、脊髄 [頸部膨大部 (C3-C6)、腰部膨大部 (L1-L4)] (横断及び縦断切片)、末梢神経系[神経を含むガッサー神経節、腓腹筋]

検体投与に関連した変化は認められなかった。

以上の結果から、本剤をラットに 15、30 及び 60 mg/kg を 4 週間強制経口投与したところ、60mg/kg 群の雌雄で、摂餌量の低下、体重及び体重増加量の抑制が、又肛門性器部の尿汚染が全例に、立毛が約半数に認められた。雄で、流涎(1例)、立ち上がり回数及び自発運動量の低下が認められた。30mg/kg 群の雌雄で、肛門性器部の尿汚染が各 2 例認められた。しかしながら、これら認められた所見は神経病理組織学的所見を伴っていないことより、一般毒性に関連した影響と考えられた。

尿変色及び暗色化は検体の性状(褐色固体)によるものと考えられ、検体投与による悪影響ではないと考えられた。

15mg/kg 群には何ら変化は認められなかった。

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

Diflucan

結論として、ラットに 60mg/kg 体重/日の用量を 28 日間強制経口投与する試験条件下では、一般毒性に関する無毒性量は、15 mg/kg 体重/日であった。神経毒性に関する無毒性量 (NOEL) は雌雄ともに 60mg/kg 体重/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 BASF ジャパン株式会社にある。

© Ull. enor

1-8 反復投与遅発性神経毒性試験

1-8-1 28日間反復投与遅発性神経毒性試験

試験成績提出の除外

急性毒性及び反復投与毒性試験、並びに遅発性神経毒性を有する既知化合物との化学構造上の相関性等からみて、遅発性神経毒性を有する恐れがないと認められるため、28日間反復投与遅発性神経毒性試験の提出は、不要であると判断した。

1-9 慢性毒性及び発がん性

1-9-1 イヌを用いた慢性毒性試験

1-9-1-1 イヌを用いた 24 ヶ月混餌投与慢性毒性試験

(資料 11)

試験機関：

報告書作成年：1969 年

検体の純度：

試験動物：純系ビーグル犬 1 群雌雄各 4 匹、開始時体重範囲 雄 5.9~8.2kg、雌 5.5~7.8kg

試験期間：24 ヶ月(1967 年 5 月 16 日~1969 年 5 月 23 日)

投与方法：検体をアセトンに溶解し、0、40、400 及び 1000ppm の濃度で飼料に混入し、24 ヶ月間にわたって自由摂取させた。対照群には基礎飼料のみを投与した。飼料は 1 日 2 回、1 回に 200g 給餌した。検体を混入した飼料は 1 週間に 1 回調製した。

用量設定根拠：雌雄各 1 例に、50mg/kg をカプセル投与したところ、4 週目から食欲が減退し、5 週目には殆ど食欲がなく、体重が顕著に減少した。そこで、投与を中止し、ほぼ同量の 1000ppm の混餌投与に切り替えた。食欲は直ちに回復したので、10 週間混餌投与した。その結果、雌雄とも満足すべき体重増加を示したので、2000ppm まで増量したところ、体重増加は直ちに止まり、次の 4 週間は明確な変化はなかった。

別の雌雄各 1 例に、100mg/kg を約 3 週間カプセル投与したところ、50mg/kg と同様に食欲の減退及び体重の減少が見られた。投与を中止すると直ちに食欲は正常に復したので、約 2 週間休薬後、2000ppm の混餌を 9 週間投与した。その結果、食欲は減退し、体重増加は雄では直ちに止まり、雌は顕著に抑制されたが、体重の減少は見られなかった。これらの結果から、高用量を 1000ppm とした。低用量はりんごの残留量を元に、ヒトの最大摂取量の 100 倍になるように計画し、40ppm とした。

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率：一般状態及び生死を毎日観察した。

いずれの群においても死亡はなく、投与に起因する一般状態の変化もみられなかった。

体重変化：投与開始後、毎週 1 回すべての動物の体重を測定した。

各投与群の雌雄とも体重増加は正常に推移し、対照群に比し差は認められなかった。

摂餌量：投与開始後、1 日 2 回すべての動物の残餌量を測定した。

1000ppm 群雌雄で、投与開始後 3 ヶ月間、残餌量の僅かな増加が認められた(給餌飼料に対する残餌量の割合は 1000ppm 群で 18%、その他の群は 7~9%であった)。

検体摂取量：投与開始後約 3 ヶ月毎に 3 週間の平均摂餌量及び投与濃度から算出した 1 日当りの平均検体摂取量の総平均値を次表に示す。

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

011 Puranop

投与量 (ppm)		0	40	400	1000
検体採取量 (mg/kg/日)	雄	0.0	1.3	13.8	35.7
	雌	0.0	1.4	13.6	27.7

血液学的検査：投与前に1回、投与後1、2、4、6、9、12、15、18、21及び24ヵ月時に、全動物を対象にして、以下の項目について検査した。

ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、赤血球数、平均赤血球色素濃度 (MCHC)、平均赤血球容積 (MCV)、白血球数、白血球百分比、赤血球沈降速度、網赤血球数、血小板数及びプロトロンビン時間

対照群に比較し統計学的有意差がみられた項目(雌雄を合わせた平均値)を次表に示す。

検査項目	検査時期 (週)	投与量 (ppm)		
		40	400	1000
ヘモグロビン g%	4			88↓
	8			93↓
	16			94↓
	38			81 ^o
	52			83↓
	65			81↓
	78			89↑
	102			88↓
ヘマトクリット %	4			90↓
	38			92↓
	65			86 ^o
	102			86↓
赤血球数	16	92↓		
	38			92↓
	65			90↓
	78			93↓
血小板数	4			164↑
	8		46↓	
	16			138↑
	25		131↑	
	65		130↑	147 ^o
	78		121↑	157 ^o
	102			130↑

統計学的手法：t-検定 ↓：p≤0.05、^o↓：p≤0.01、^{oo}↓：p≤0.001

表中の数値は、変動の目安として対照群を100とした場合の値を表した。

1000pp 群では、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値の減少が高頻度で、又赤血球数の減少及び血小板数の増加も散見された。貧血の程度は経時的に悪化することはなかった。

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

10111-0000

40ppm 群で 16 週時に赤血球数の減少が、又 400ppm 群では、血小板数の増加が散見されたが、用量関連性あるいは変化の連続性も認められなかったので、検体投与による影響とは考えられない。

血液生化学検査：上記の血液学的検査における同一の時期、動物を対象として、以下の項目について検査した。

総蛋白、アルブミン、グロブリン、A/G 比、グルコース、尿素窒素、還元糖、アルカリホスファターゼ (AIP)、グルタミン酸-ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)、ビリルビン。

対照群に比較し統計学的有意差がみられた項目(雌雄を合わせた平均値)を下表に示す。

検査項目	検査時期 (週)	投与量 (ppm)		
		40	400	1000
AIP	4			216 ⁿ
	8			253 ⁿ
	16			323 [*]
	25			370 ⁿ
	38			600 [*]
	52			475 [*]
	65			500 ⁿ
	78			208 ⁿ
	89			263 [*]
GPT ^{a)}	38			194 [†] (131)
	52			219 [†] (145)
	78			189 [†] (152)
	89			176 [†] (130)
	102			183 [†] (152)
総蛋白	4			106 ⁿ
	8		105 [†]	109 ⁿ
	16			106 ⁿ
	52			107 ⁿ
	78			115 [*]
	89	109 [†]	109 [†]	119 [*]
	102			107 [†]
β-グロブリン	4			127 ⁿ
	8			127 ⁿ
	16			115 ⁿ
	38			125 [*]
	52			108 [†]
	65	115 [†]		115 [†]
	78			115 [†]
	89	115 [†]		123 ⁿ
	102			121 ⁿ

統計学的手法：t-検定 ††：p≤0.05、†††：p≤0.01、***：p≤0.001

表中の数値は、実験の目安として対照群を 100 とした場合の値を表した。

^{a)} ()内の値は正常の上限(50SF 単位)を示した 1 例を除く平均値の対照群に対する比率(いずれも有意差なし)

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

Diet 6004

1000ppm 群では AIP、総蛋白、 β -グロブリンの増加が試験期間を通じて高頻度で認められた。GPT は 38 週以降、有意な増加が高頻度で認められたが、正常の上限 (50SF 単位) を示した 1 例を除くと有意差はなかった。この 1 例は異常に高いアルカリホスファターゼ活性もみられ、肝臓障害を示唆していた。

40 及び 400ppm 群で総蛋白及び β -グロブリンの増加が散見されたが、系統的な変化が見られず、対照群と比較して変化の差も小さかったので、機体投与による変化とは考えられなかった。

尿検査：上記の血液学的検査における同一の時期、動物を対象として、5 時間絶水後、一夜尿を採取し、以下の項目について検査した。

pH、尿量、比重、蛋白質、還元物質、グルコース、ケトン体、胆汁色素、胆汁塩類、ウロビリノーゲン及び沈渣を検査した。

各検査時期とも、各投与群と対照群との間に統計学的有意差はなく、異常は認められなかった。

眼科学的検査：投与前に 1 回、投与開始後 3 ヶ月ごとに行なった。

投与に起因する変化はみられなかった。

臓器重量：試験終了時の全動物を対象として、解剖後、以下の臓器重量を測定した。また、対体重比も算出した。

脳、下垂体、心臓、肺、肝臓、脾臓、膵臓、胸腺、前立腺、子宮、腎臓、甲状腺、副腎、生殖腺。

対照群に比し、統計学的有意差みられた項目を以下に示す。

性別	雄/雌		
投与量 (ppm)	40	400	1000
下垂体	重量		132 \uparrow
	対体重比		123 \uparrow
肝臓	重量	121 \uparrow	140 \circ
	対体重比		142 \circ
脾臓	重量		123 \uparrow
	対体重比		124 \uparrow
腎臓	重量		149 \circ
	対体重比		151 \circ
甲状腺	重量		170 \circ
	対体重比		175 \circ

統計学的手法：t-検定 \uparrow : $p \leq 0.05$, $\uparrow\uparrow$: $p \leq 0.01$, \circ : $p \leq 0.001$

表中の数値は、変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表した。

1000ppm 群では下垂体、肝臓、脾臓、腎臓及び甲状腺の重量及び対体重比の増加が認められた。

400ppm 群で肝臓重量の増加が認められた。

肉眼的病理検査：試験終了時の全動物を対象として、検査した。

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

Diuron

投与に関連のあると考えられる変化は 1000ppm 群の肝臓のみで、肝表面の凹凸、小葉間パターンの明瞭化あるいは結節性被膜下プラークが雄 1 例及び雌 2 例に見られた。

病理組織学的検査；上記の肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の臓器組織について病理標本を作製し、ヘマトキシリン・エオジン染色して検鏡した。又、肝臓及び腎臓については脂肪染色も行なった。さらに肝臓はグルコース-6-リン酸酵素の検査及びシュモール染色も行った。

脳(大脳皮質、視床核、中脳、延髄、小脳)、下垂体、心、肺、肝、脾、膵、胸腺、前立腺/子宮、腎、甲状腺、副腎、精巣/卵巣、皮膚、大動脈弓、腹部大動脈、リンパ節(頸部、腸間膜)、唾液腺、食道、胃、十二指腸、回腸、空腸、結腸、膀胱、骨格筋、骨髄塗抹、末梢神経、眼及び視神経

認められた主要な非腫瘍性病変の発生頻度を次表に示す。

検査時期	性別		雄				雌				
	投与量 (ppm)		0	40	400	1000	0	40	400	1000	
最終層級	検査動物数		4	4	4	4	4	4	4	4	
	肺	慢性間質性肺炎	4	4	4	4	4	4	2	3	
		肝臓	肝細胞肥大	0	1	1	3	0	2	1	1
			細胞浸潤/リンパ球集簇	0	0	0	2	2	0	2	0
	褐色色素沈着		0	0	0	3	0	1	3	4	
	腎臓	尿管細管褐色色素沈着	0	0	0	2	0	0	0	3	

対照群を含む全群で慢性間質性肺炎が認められたが、検体投与による影響は認められなかった。

1000ppm 群で、炎症性の細胞浸潤又は褐色色素沈着を伴った肝細胞肥大、特に小葉中心性/中間帯性に認められた。この褐色色素はリポフスチンであった。また、腎臓には、尿管細管に褐色顆粒状色素の増加がみられた。これは検体の投与に対する生理的反応の亢進であると思われる。

グルコース 6-リン酸酵素活性の低下が、高用量群の雌全例及び雄 1 例にみられた。

腫瘍性病変の発生は認められなかった。

以上の結果から、ジチアノンを 2 年間飼料に混餌投与した慢性毒性試験における影響として、1000ppm 群では摂食量の減少、貧血(ヘモグロビン、ヘマトクリット及び赤血球の減少)の程度は経時的に悪化することはなかったが貧血、アルカリホスファターゼ、血清蛋白、 β -グロブリンの増加、肝を含む数臓器(下垂体、膵臓、腎臓及び甲状腺)の重量及び対体重比の増加、炎症性細胞浸潤及び褐色色素沈着を伴った肝細胞肥大が認められた。400ppm 群で肝重量の増加が認められた。40ppm では検体投与の影響がみられないことから、最大無作用量は 40ppm(雄 1.3mg/kg/日、雌 1.4mg/kg/日)であると判断される。