

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

(整理番号)

農 薬 抄 録

フェントラザミド

(除草剤)

平成10年 3月31日作成

平成20年 8月25日改訂

バイエルクロップサイエンス株式会社

作成責任者・所属 登録センター部

連絡先	(社名)	(担当部課)	(担当者名)	(TEL)
	バイエルクロップサイエンス株式会社			

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

目 次

	頁
I 開発の経緯	1
II 物理的・化学的性状	4
III 生物活性	14
IV 適用及び使用上の注意	17
V 農薬残留量	25
VI 有用動植物等に及ぼす影響	39
VII 使用時安全上の注意、解毒法等	51
VIII 毒性	毒 -1
1. 原体	毒 -13
1) 急性毒性	毒 -13
2) 眼及び皮膚に対する刺激性	毒 -22
3) 皮膚感作性	毒 -26
4) 急性神経毒性	毒 -29
5) 急性遅発性神経毒性	毒 -32
6) 亜急性毒性	毒 -35
7) 反復経口投与神経毒性	毒 -64
8) 亜急性遅発性神経毒性	毒 -69
9) 慢性毒性及び発がん性	毒 -74
10) 繁殖性に及ぼす影響及び催奇形性	毒 -146
11) 変異原性	毒 -163
12) 生体の機能に及ぼす影響	毒 -185
13) その他	毒 -192
2. 代謝物の毒性	毒 -294
3. 製剤の毒性	毒 -363
IX 動植物及び土壌等における代謝分解	代 -1
代謝物一覧表	代 -11
供試化合物	代 -16
1 動物	代 -17
2 植物	代 -75
3 土壌	代 -94
4 土壌吸着	代 -108
5 光	代 -110
6 加水分解	代 -119
7 次作物残留試験	代 -129
8 生物濃縮性（魚類濃縮性）	代 -131
9 フェントラザミドの代謝分解の要約	代 -136
[付] フェントラザミドの開発年表	代 -146

I. 開発の経緯

1980年代に入り、一発処理型水稲用除草剤の開発により、除草作業効率は著しい向上を遂げた。一発処理剤のうち、とりわけ処理適期幅の広いノビエ防除剤と一年生広葉および多年生雑草に有効なスルホニルウレア剤を混合した初・中期一発処理剤は、水稲苗機械移植の普及・定着とともに今日の水稲栽培の大きな支えとなっている。

しかしながら、昨今の国内外の農業事情、特に稲作経営環境を考えたとき、除草労力と除草経費のさらなる削減が望まれている。混合母剤のヒエ剤を例にとると、移植同時からノビエ2.5葉期までの広い処理適期幅、必要十分な残効性、より低い薬量、水稲に対する高い選択性、湛水直播水稲への適用など、剤としての性能向上はもとより、人畜や水生生物に対する高い安全性と、環境とのいっそうの調和が問われている。一方、農業形態の著しい変化から、剤の簡便な処理方法とそれを可能にする製剤の多様化も要望されている。

1. 起源及び開発の経緯

バイエルクロップサイエンス株式会社は、ヒエ剤メフェナセットを混合母剤とするザーク、ウルフェース粒剤などの初・中期一発処理剤で移植水稲栽培に寄与しているが、水稲用除草剤に求められる新しい要望に対応したノビエ防除剤創出のための研究を進めてきた。そして日本バイエルアグロケム株式会社の結城中央研究所では、4-ジアルキルカルバモイル-1-フェニルテトラゾール-5-オン系化合物群を開発し、フェニルテトラゾール-5-オン誘導体の多くが植物に対する作用機構として、光合成電子伝達阻害型作用および細胞分裂阻害型作用の複合的な作用機構を示すことを発見した。この誘導体の一年生広葉雑草に対する活性は主として光合成電子伝達阻害型作用によるものであり、一方、イネ科雑草に対する活性は細胞分裂阻害型の生育阻害作用によるものが主であった。そこで、イネ科雑草に対する効果の安定化を目指し、フェニル部の置換基とカルバモイル部のアルキル基を変換し詳細な検討を行なった。すなわち、化学構造変換によって光合成電子伝達阻害型作用を極力排除した結果、細胞分裂阻害作用に基づく高いノビエ防除活性をもつ一群の化合物を見出した。その後、さらに化合物の検索を進め、カルバモイル部の特定のアルキル基の組み合わせが水稲に対する高い選択性をもたらすことを明らかにした。1992年末、ノビエ防除効果と残効性、移植水稲に対する高い選択性に基づく広い処理適期幅を有し、かつ天敵を含む有用昆虫、魚類および哺乳動物類に安全性が高い化合物、4-(2-クロロフェニル)-N-シクロヘキシル-N-エチル-4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-テトラゾール-1-カルボキサミド(一般名:fentrazamide、フェントラザミド、ISO名;委託試験番号:NBA-061)を選抜した。

本剤の殺草スペクトルはノビエを主とする一年生雑草およびマツバイであり、ノビエについては発生前から2.5葉期以上のものまで防除できる。本剤のノビエに対する残効性は50日以上であり、従来剤の中で最長の残効性を有するメフェナセットより長い。また、近年水田での存在が確認されたスルホニルウレア系除草剤抵抗性の一年生広葉雑

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

草の一部にも有効である。

本剤の移植水稻に対する選択性は、その強い土壌吸着性に依存しており、メフェナセットの選択性機構と同様、いわゆる位置選択性によるものと考えられる。しかし、本剤は移植同時処理に適用できる点で、メフェナセットなど位置選択性を示す従来剤より広い選択性を示す。また、本剤には、クロロアセトアニリド系、トリアジン系あるいはフェノキシ系除草剤で知られるような温度要因による薬害性の増大をほとんど認めていない。

本剤は、その選択性と広い処理適期幅のゆえに、従来の初・中期一発処理剤の分野のみならず、移植同時処理の適用を可能にした。移植同時処理は除草労力の省力化と経費削減の観点から有利な処理法である。また本剤の物理化学的諸性質は、移植同時処理剤やジャンボ剤など新しくしかも簡便な処理法に対応しうる製剤の提供を可能にしている。

これらの社内試験結果および開発目標に基づき、1994年度より日本植物調節剤研究協会を通じて公的機関での試験を実施し、本剤を混合母剤とする水稻用除草剤はノビエやコナギ、アゼナなどの一年生広葉雑草、カヤツリグサ、マツバイを対象とした防除に有効性が認められた。1996年には、防除対象水田雑草の種類を拡大するため、多年生雑草などに有効な成分を混合した粒剤が移植同時からノビエ 2.5 葉期までの広い処理適期幅で実用化可能の判定を得た。2000年12月に、フェントラザミドを含む粒剤が登録され、現在、粒剤をはじめ、簡便処理製剤であるジャンボ剤、フロアブル剤、顆粒水和剤、また、田植え同時処理可能な薬剤が上市されている。

2. 諸外国における登録状況

東南アジアにおいては、フェントラザミド・プロパニル混合剤が開発されている。本混合剤は、茎葉散布処理で、湛水直播水稻に対し2葉期以上のものに良好な選択性を示すとともに、2葉期のノビエに対しても効果が高く、従来剤がノビエ 1.5 葉期まで用いられているに比べ処理適期幅が広いことが確認された。このことは、ノビエの葉令が進んだ時期に薬剤処理ができ、入水までの期間を長くすることができるため、直播水稻の苗立率向上にも有効である。現在、タイをはじめとする東南アジアのいくつかの国々で登録されている。韓国においては、移植水稻に対し、スルホニルウレア系除草剤との混合剤が開発されてきた。これらの混合剤は、ほとんどの水稻雑草を防除することができ、日本と同様な一発処理剤として位置付けられている（表1）。

コーデックス、米国、カナダ、欧州連合（EU）、オーストラリア、ニュージーランドにおける残留基準値は設定されていない。

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

表1 海外におけるフェントラザミドの登録状況

国名	作物	商品名	剤型	有効成分	含有量	登録年月
韓国	移植水稻	DANYOUNWANG	粒剤	フェントラザミド イマゾスルフロン	1.00% 0.25%	2000年4月
	移植水稻	DONGSIMAE	粒剤	フェントラザミド ヘンズルフロンメチル	0.70% 0.17%	2000年4月
	移植水稻	MEARI	フロアブル	フェントラザミド イマゾスルフロン	60.0g/L 15.0g/L	2001年4月
	移植水稻	NAEGAMAE	粒剤	フェントラザミド シクロスフアムロン	0.70% 0.17%	2001年4月
	移植水稻	NONOPUL	フロアブル	フェントラザミド シクロスフアムロン	500g/L 100g/L	2002年3月
	移植水稻	PAMUN	フロアブル	フェントラザミド ヘンズルフロンメチル	60.0g/L 10.0g/L	2002年3月
	移植水稻	PULDANGBURN	粒剤	フェントラザミド アジメスルフロン ヘンズルフロンメチル	0.80% 0.30% 0.08%	2000年4月
	移植水稻	PULSTOP	粒剤	フェントラザミド ヒラゾスルフロンエチル	1.00% 0.07%	2000年4月
	移植水稻	SURRAEMAE	乳剤	フェントラザミド	1.90%	2003年3月
マレーシア	水稻	LECSPLO	水和剤	フェントラザミド ダイムロン プロパニル	6.75% 6.75% 37.50%	2004年9月
フィリピン	水稻	LECSPRO	水和剤	フェントラザミド ダイムロン プロパニル	6.75% 6.75% 37.50%	2005年1月
スリランカ	水稻	LECSPRO	水和剤	フェントラザミド ダイムロン プロパニル	6.75% 6.75% 37.50%	2001年2月
タイ	水稻	LECSPRO	水和剤	フェントラザミド プロパニル	37.50% 6.75%	2000年8月
ベトナム	水稻	LECSPRO	水和剤	フェントラザミド プロパニル	37.50% 6.75%	2000年8月

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：フェントラザミド、fentrazamide (ISO名)

(2) 別名

商品名：(単剤は無いため記載せず)

試験名：NBA061、YRC2388

(3) 化学名

IUPAC名：

[英名] 4-(2-chlorophenyl)-*N*-cyclohexyl-*N*-ethyl-4,5-dihydro-5-oxo-1*H*-tetrazole-1-carboxamide

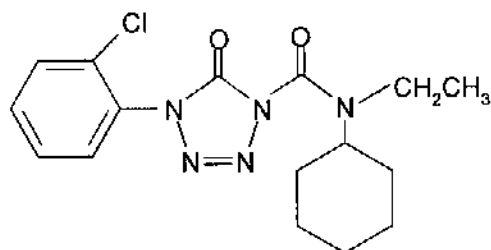
[和名] 4-(2-クロロフェニル)-*N*-シクロヘキシル-*N*-エチル-4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1*H*-テトラゾール-1-カルボキサミド

CA名：

[英名] 4-(2-chlorophenyl)-*N*-cyclohexyl-*N*-ethyl-4,5-dihydro-5-oxo-1*H*-tetrazole-1-carboxamide

[和名] 4-(2-クロロフェニル)-*N*-シクロヘキシル-*N*-エチル-4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1*H*-テトラゾール-1-カルボキサミド

(4) 構造式



(5) 分子式 $C_{16}H_{20}ClN_5O_2$

(6) 分子量 349.8g/mole

(7) CAS No. 158237-07-1

2. 有効成分の物理的・化学的性状

1) 外観・臭気	無色固体結晶・ 微かな不特定臭	官能法/ 1996年、GLP
2) 密度	1.30 g/cm ³ (20°C)	比重瓶法/ 1996年、GLP
3) 融点	78.9~79.3 °C	溶融顕微鏡法/ 1996年、GLP

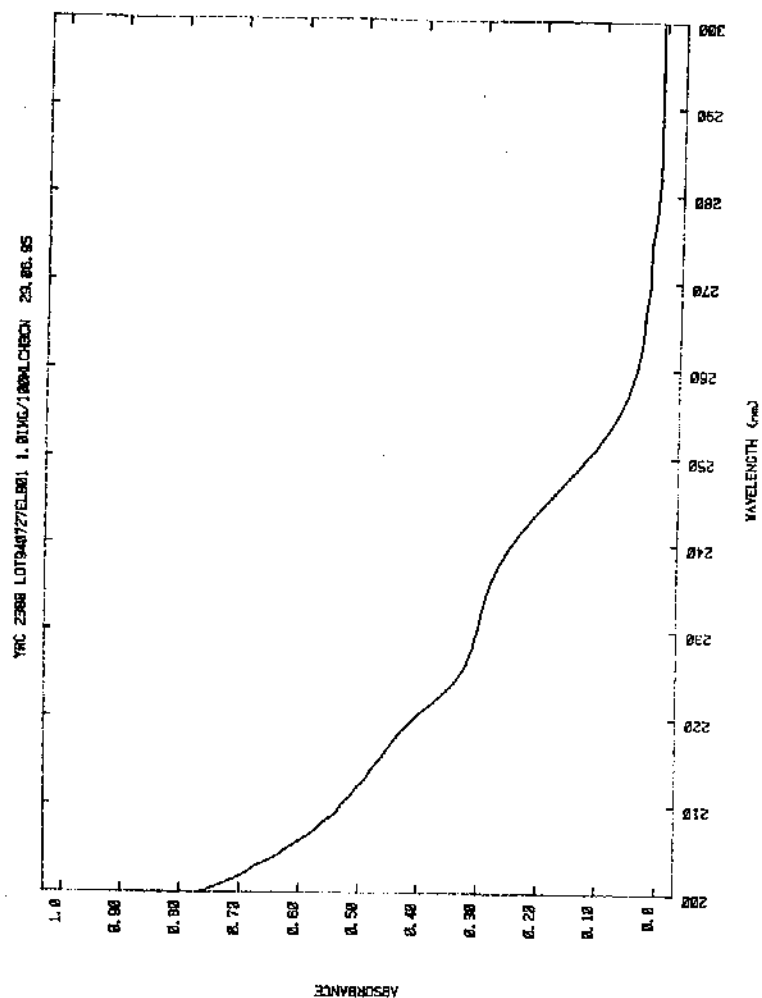
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

4) 沸点	熱分解から測定困難	
5) 蒸気圧	5×10 ⁻⁸ Pa(20°C) 1×10 ⁻⁷ Pa(25°C)	気体流動法/ 1996年、GLP
6) 溶解度		
水(20°C)	0.0025 g/L	カラム溶出法
緩衝液(20°C)	0.0023 g/L(pH 4~9)	/ 1996年、GLP
n-ヘプタン	2.1 g/L(20°C)	フラスコ法
キシレン	>250 g/L(20°C)	
ジクロロメタン	>250 g/L(20°C)	1996年、GLP
アセトン	>250 g/L(20°C)	
n-オクタノール	20 g/L(20°C)	
2-プロパノール	32 g/L(20°C)	
ポリエチレングリコール	58 g/L(20°C)	
ジメチルスルホキシド	210 g/L(20°C)	
アセトニトリル	>250 g/L(20°C)	
酢酸エチル	>250 g/L(20°C)	
7) 解離定数 (pKa)	水溶液中では酸性も塩基性も示さない	滴定法/ 1996年、GLP
8) 分配係数 (n-オクタノール/水)	log Pow = 3.60(20 °C)	フラスコ振とう法 / 1996年、GLP
9) 生物濃縮性	BCF _{ss} (TRRに基づく): 291.6 (0.05mg/L) 326.8 (0.005mg/L) BCF _k (TRRに基づく): 275.5 (0.05mg/L) 289.8 (0.005mg/L) BCF(親化合物): 71	OECD305/ 2007年

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

- 10) 土壌吸着 $K_{oc}' = 500, 695, 782, 3344$ OECD106/
1997年
- 11) 加水分解性 $t_{1/2}$: 319日 (25°C, pH 4) OECD法 No.111
 $t_{1/2}$: 501日 (25°C, pH 7) /
 $t_{1/2}$: 69日 (25°C, pH 9) 1997年、GLP
 $t_{1/2}$: 35日 (40°C, pH 4)
 $t_{1/2}$: 36日 (40°C, pH 7)
 $t_{1/2}$: 9日 (40°C, pH 9)
- 12) 水中光分解性
滅菌緩衝液 $t_{1/2}$: 14-17日 (25°C) 暫定指導指針/
(97.5-100.2 W/m², 300-400nm) 1997年、GLP
自然水 $t_{1/2}$: 11-13日 (25°C)
(97.5-100.2 W/m², 300-400nm)
- 13) 安定性 190°C以上で分解 示差熱分析及び熱重量分析法
/
1996年、GLP
- 14) UV、赤外、MS、NMR (¹H-、¹³C-) のスペクトル
1995年、非GLP

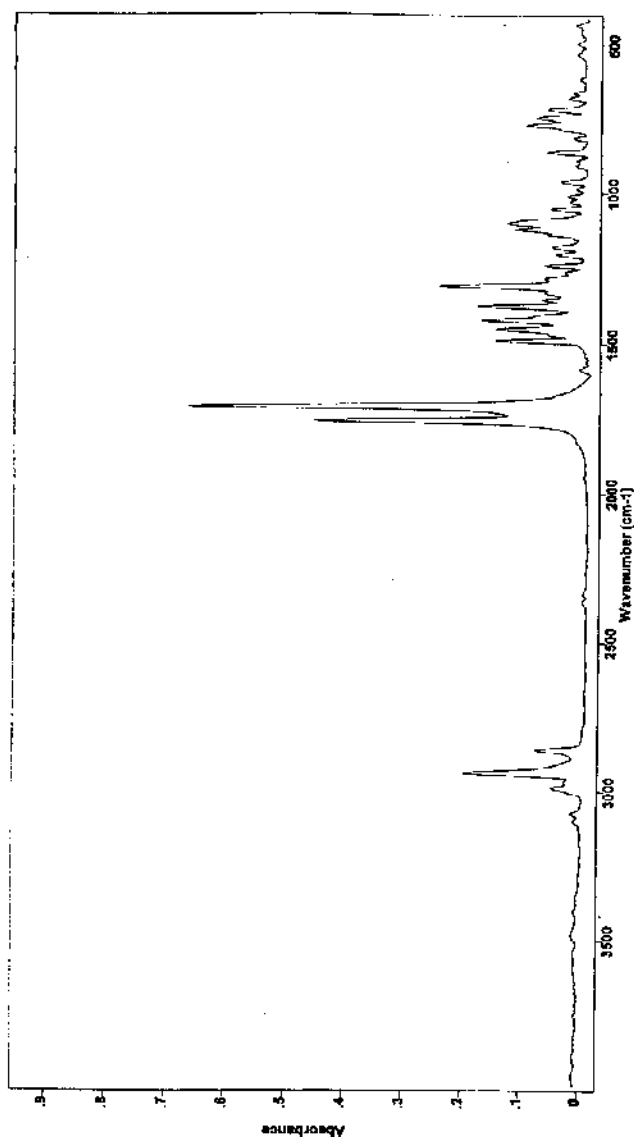
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。



測定条件	
測定機器	分光光度計 IIP 8450A(Hewlett-Packard)
溶媒	アセトニトリル
濃度	1.01 mg/100 mL
セル形状(光路長)	1 cm
走査速度	120 nm/min
測定温度	22°C
測定結果	
① 吸収波長	210 nm
① モル吸光係数	17700
② 吸収波長	240 nm
② モル吸光係数	7958

紫外吸収スペクトル

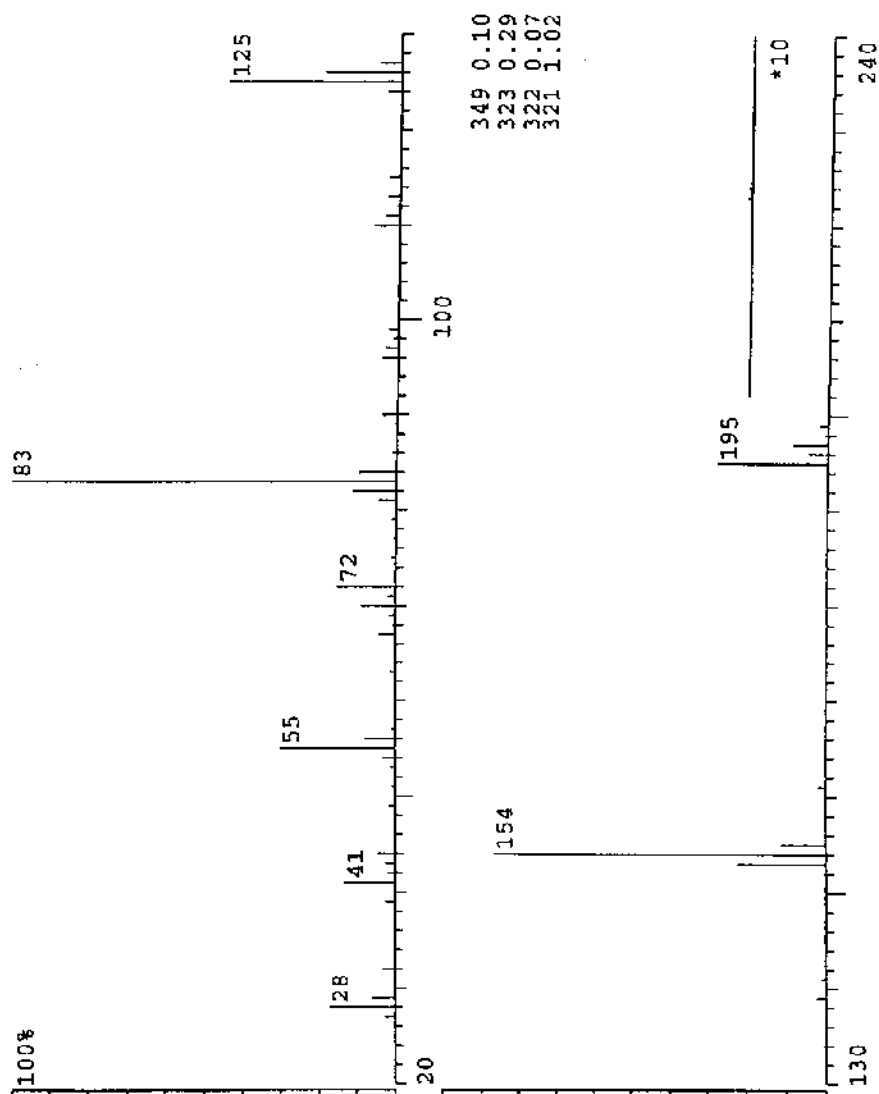
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。



測定条件		
測定機器	Bio-Rad FTIR-Spectrometer FTS 7	
測定法	KBr 法	
濃度	5 mg/1 g KBr	
ピークの帰属	吸収波長 (cm^{-1})	吸収部位
	1709	C=O
	1756	C=O
	2858	C-H, aliphatic
	2934	C-H, aliphatic
	2986	C-H, aliphatic
	3073	C-H, aromatic
3100	C-H, aromatic	

赤外吸収スペクトル

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

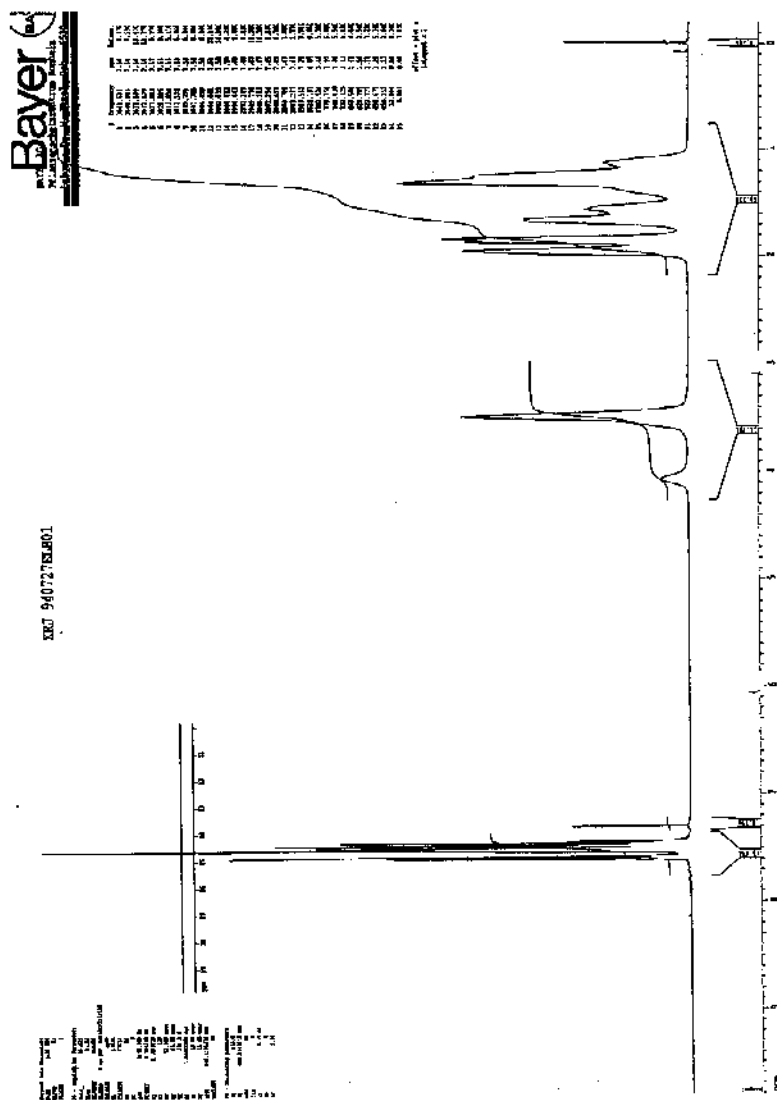


測定条件		
測定機器	Finnigan MAT 8200	
導入法	自動試料導入法(AUDEVP)	
イオン化法	電子衝撃法	
イオン化電圧	70 eV	
イオン源温度	210°C	
ピークの帰属	m/z	
	195*	$C_7H_4ClN_4O^+$
	154	$C_9H_{16}NO^+$
	125	$C_7H_{11}NO^+$
	83	$C_6H_{11}^+$

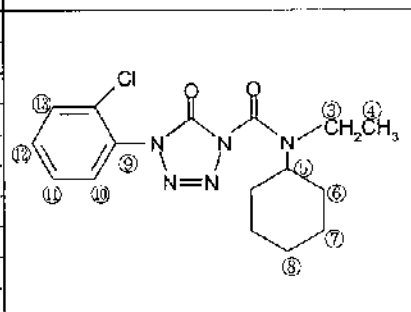
* ^{35}Cl として計算。

質量スペクトル

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

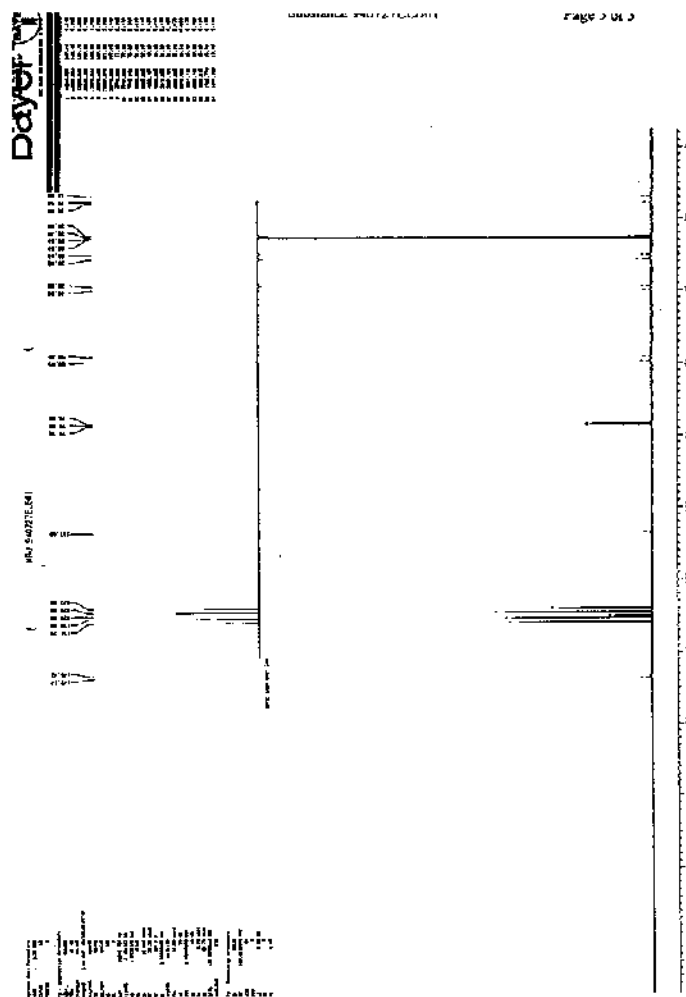


測定条件				
測定機器	Bruker, AMX 400			
周波数	400.13 MHz			
溶媒	重クロロホルム			
基準物質	テトラメチルシラン (TMS)			
濃度	0.015 mol/L			
測定温度	約 22°C			
ピークの帰属	H-atom	δ /ppm	mult.	rel.NoH
	3	3.48	br	2
	4	1.71-1.05	M, br	9
	5	4.06/3.52	br	1
	6	1.90	M, br	4
	7	1.71-1.05	M, br	9
	8	1.71-1.05	M, br	9
	10	7.59	DD	1
	11	7.53-7.43	M	3
	12	7.53-7.43	M	3
	13	7.53-7.43	M	3

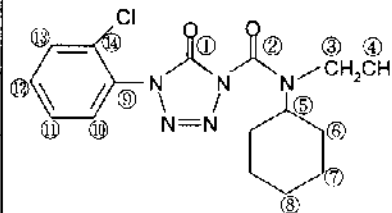


核磁気共鳴スペクトル (^1H)

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



測定条件					
測定機器	Bruker, AMX-400				
周波数	100.61 MHz				
溶媒	重クロロホルム				
基準物質	重クロロホルム				
濃度	約 0.1 mol/L				
測定温度	約 22°C				
ピークの帰属	C-atom	δ /ppm	mult.	rel.No.C	
	1	147.1	S	1	
	2	146.4	S, br	1	
	3	39.0/40.1	T, br	1	
	4	14.0/15.8	Q, br	1	
	5	59.6/58.2	D, br	1	
	6	31.5/30.2	T, br	2	
	7	25.6	T	2	
	8	25.0	T, br	1	
	9	131.8	S	1	
	10	127.9	D	1	
	11	130.7	D	1	
	12	129.0	D	1	
	13	131.8	D	1	
	14	130.0	S	1	



核磁気共鳴スペクトル (^{13}C)

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

4. 製剤の組成

3%粒剤 (ダブルスター1 キロ粒剤)	%
ピラゾスルフロンエチル	0.30
フェントラザミド	3.0
鉍物質微粉等	96.70
計	100.0

7.5%ジャンボ剤 (ダブルスタージャンボ)	%
ピラゾスルフロンエチル	0.52
フェントラザミド	7.5
鉍物質、界面活性剤等	91.98
計	100.0

50%水和剤 (ダブルスター顆粒)	%
ピラゾスルフロンエチル	3.5
フェントラザミド	50.0
界面活性剤、無機塩等	46.5
計	100.0

25%水和剤 (ダブルスターS B顆粒)	%
ピラゾスルフロンエチル	2.6
フェントラザミド	25.0
ベンゾピシクロン	25.0
界面活性剤、無機塩等	47.4
計	100.0

6%フロアブル (イノーバDX アップフロアブル)	%
フェントラザミド	6.0
プロモブチド	18.0
ベンスルフロンメチル	1.4
界面活性剤、水等	74.6
計	100.0

Ⅲ. 生物活性

1. 活性の範囲

フェントラザミドの殺草スペクトルを温室内ポット試験および圃場試験等の生物試験を実施して調べた結果、ノビエやコナギ、アゼナなどの一年生広葉雑草、カヤツリグサおよびマツバイに高い活性を示すことが判った。特に、ノビエ類に対する活性は強く、発芽前処理から最大3葉期までの生育期処理においても高い防除効果が示された。一方、多年生雑草のミズガヤツリやウリカワ、ホタルイ、一年生広葉雑草のタカサブロウやチョウジタデなどに対する活性は低かった（表1）。

水稻に対しては高い選択性を示し、機械移植栽培においては移植同時期からの使用が可能である。また、適用可能な土壌は砂壤土から埴土区分まで広く、栽培作型についても早期栽培、普通期栽培共に使用可能な適用性の広い薬剤である。

2. 作用機構

フェントラザミドの作用機構については、現在研究が進められているが、今までに得られた細胞の所見から、本剤は植物の細胞分裂組織に作用する結果、生育を停止させ、枯死に至らしめると考えられる。本剤のヒエ1葉期処理の例では、第2葉葉鞘の背軸側の表皮細胞について縦方向の伸長と細胞数が無処理のものに比べて抑制された。さらに、第2葉以降の正常な展開が著しく阻害され、普通葉の伸長、節間伸長、分けつ、冠根の伸長が影響を受けた。しかし、ジニトロアニリン系除草剤でみられるような根端部膨化などの作用性は認められなかった。細胞生長の抑制は、アシル-CoA炭素鎖延長系の阻害と関連しており、マロニル-CoA および C18、C20 あるいは C22-アシル-CoA を初期基質とする脂肪酸炭素鎖延長系が阻害され、C20、C22、C24 の長鎖脂肪酸 (VLCFAs) 合成が強く影響されることによる。本剤の作用はクロロアセトアミド系やオキシアセトアミド系、カルバモイルスルフォニルtriaゾール系除草剤の作用と同様であり、VLCFAs 合成阻害剤に属する。本剤は H111 反応阻害、アセトラクテート合成酵素阻害、オーキシシン活性阻害、酸化的リン酸化阻害、葉緑素生合成阻害、プロトポルフィリノーゲン酸化酵素阻害などの作用は示さないが、オキシアセトアミド系除草剤メフェナセットの作用と似ているので、二次的な作用としてのタンパク質合成阻害が考えられる。現在、細胞の分裂阻害や伸長阻害の所見と VLCFAs 合成阻害の関係を明らかにするため、生化学的な作用機構の研究を継続中である。

尚、本剤の活性は親化合物自体によるものであり、分解代謝物は活性を示さない。

3. 作用特性と防除上の利点

フェントラザミドは分裂組織の細胞分裂・伸長を阻害することによって雑草の生育を停止させ、枯死に至らしめるものであり、その作用発現は発生初期の雑草には速効的であるが、葉令の進んだ雑草には比較的遅効的である。

本剤は水溶解度が 2.3 ppm と低く、しかも土壌への吸着性が強いいため土壌中での移

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

動性が少なく、通常の水田条件では、施用薬量のほとんどが土壌表層 1 cm 以内に分布して処理層を形成する。そのため、ノビエのように発芽深度に関係なく中胚軸を伸長させて成長点を土壌表層直下に位置させる雑草をはじめ、一年生カヤツリグサ、コナギなどの一年生広葉雑草やマツパイのように、その発生層が土壌表層にある雑草に対しては強く生育阻害し、殺草力を発現する。ミズガヤツリ、ウリカワなどの多年生雑草やホタルイに対しては、表層発生のものには抑草力を示すが、深層発生のものには効果が低下する。

本剤は移植水稻に対して良好な選択性を有するが、これはいわゆる位置選択性によるものである。すなわち、本剤は土壌表層処理層を形成するので、土壌中に植えつけられたイネの成長点に対する本剤の接触が避けられるため、移植水稻に対する高い選択性が得られる。また、イネの葉令進展にともなって選択性が向上することから、本剤は洪水直播水稻に対しても適用可能である。現在、東南アジア諸国で実用化のための検討を進めている。

本剤は人畜毒性・魚毒性が低く、イネに対する選択性が高いため、寒地・寒冷地から暖地まで広い地域で安心して使用できる。また、本剤は移植同時からヒエ 2.5 葉期まで処理適期幅が広い。従って、天候、農作業等の都合によっても処理適期を逸することなく使用することができる汎用性の高い除草剤である。本剤の活性が低い雑草に対してもそれらに有効な薬剤と混合してより広い水田雑草を防除対象にできる。

以上のように本剤は一発処理剤の母剤として有効であり、移植同時処理を可能にし、さらに、フロアブル剤およびジャンボ剤などによる簡便処理を可能にしている。従って、水稻栽培における雑草防除の効率化の点で大きな利点がある。

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

表1 フェントラザミドの除草活性一覧

草 種		処理量(フェントラザミド 3%粒剤 1kg/107-ル)		
学 名	和 名	処理時期		
		移植5日後	移植10日後	移植20日後
<i>Echinochloa crus-galli</i> var. <i>crus-galli</i>	イヌビエ	+++	+++	++
<i>Echinochloa crus-galli</i> var. <i>formosensis</i>	ヒメタイヌビエ	+++	+++	++
<i>Echinochloa oryzicola</i>	タイヌビエ	+++	+++	++
<i>Cyperus difformis</i>	タマガヤツリ	+++	+++	+++
<i>Cyperus microiria</i>	カヤツリグサ	+++	+++	+++
<i>Scirpus juncooides</i>	ホタルイ	++	+	-
<i>Ammannia multiflora</i>	ヒメミソハギ	++	++	+
<i>Aneilema keisak</i>	イボクサ	+	-	-
<i>Bidens tripartita</i>	タウコギ	+	-	-
<i>Dopatrium junceum</i>	アブノメ	++	+	+
<i>Eclipta prostrata</i>	タカサブロウ	+	-	-
<i>Elatine triandra</i>	ミソハコベ	++	+	+
<i>Gratiola japonica</i>	オオアブノメ	++	+	+
<i>Lindernia pyxidaria</i>	アゼナ	++	++	+
<i>Ludwigia prostrata</i>	チョウジタデ	+	-	-
<i>Monochoria vaginalis</i>	コナギ	+++	+++	++
<i>Monochoria korsakowii</i>	ミズアオイ	++	+	-
<i>Rotala indica</i>	キカシグサ	++	+	-
<i>Vandellia angustifolia</i>	アゼトウガラシ	++	+	+
<i>Alisma canaliculatum</i>	ヘラオモダカ	+++	++	++
<i>Cyperus serotinus</i>	ミズガヤツリ	++	++	+
<i>Eleocharis acicularis</i>	マツバイ	+++	++	++
<i>Eleocharis kuroguwai</i>	クログワイ	+	-	-
<i>Oenanthe javanica</i>	セリ	+	-	-
<i>Potamogeton distinctus</i>	ヒルムシロ	+	-	-
<i>Sagittaria pygmaea</i>	ウリカワ	+	-	-
<i>Sagittaria trifolia</i>	オモダカ	+	-	-

評価 : +++ ; 効果極大、 ++ ; 大、 + ; 小、 - ; 無

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) ダブルスター 1 キロ粒剤

(ピラゾスルフロンエチル 0.30%、フェントラザミド 3.0% 粒剤)

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯
移植 水 稲	水田一年生雑草 及び マツハイ ホトメ ウリカ ミスガヤツ (北海道を除く) ヘラヘラガカ (北海道、東北) エゾノヤスガサ (北海道) ヒルムシ セリ クダマ (近畿・中国・四国) アオミドロ・藻類 による表層はく離	移植後 5 日～ ルビエ 2.5 葉期 ただし、 移植後 30 日まで	砂壌上～埴土	1kg/10a	1 回	湛 水 散 布	北海道
	移植直後～ ルビエ 2.5 葉期 (砂壌土は 移植後 5 日～ ルビエ 2.5 葉期) ただし、 移植後 30 日まで	全域(北海道 を除く)の 普通期及び 早期 栽培地帯					
直 播 水 稲	水田一年生雑草 及び マツハイ ホトメ ウリカ ミスガヤツ ヒルムシ セリ アオミドロ・藻類 による表層はく離	稲 1 葉期 ～ルビエ 2.5 葉期 ただし、収穫 90 日前まで	壤上～埴土				全域(北海道 を除く)

ピラゾスルフロンエチルを 含む農薬の総使用回数	フェントラザミドを 含む農薬の総使用回数
1 回	1 回

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

(2) ダブルスタージャンボ

(ピラゾスルフロンエチル 0.52%、フェントラザミド 7.5% 粒剤)

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯
移植 水稲	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ウリカワ	移植後5日～ ル ¹ 葉期 ただし、移植後30日 まで	砂壤土～ 埴土	小包装 (パック) 10個 400g/10a	1回	水田に 小包装 (パック) のまま 投げ入 れる	北海道
	ミズガヤツリ (北海道を除く) ヒルムシロ (北陸を除く) ヘラオモダカ (北海道、東北) セリ アオミドロ・藻類 による表層はく離	移植後5日～ ル ¹ 2.5葉期 ただし、移植後30日 まで					全域(北海道 を除く)の普 通期及び早 期栽培地帯

ピラゾスルフロンエチルを含む農薬の総使用回数	フェントラザミドを含む農薬の総使用回数
1回	1回

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

(3) ダブルスター顆粒

(ピラゾスルフロンエチル 3.5%、フェントラザミド 50.0% 水和剤)

作物名	適用雑草名	使用時期	適用上壤	使用量		本剤の使用回数	使用方法	適用地帯
				薬量	希釈水量			
移植水稲	水田一年生雑草及び マツバイ ホタルイ ウリカワ ミズガヤツリ (北海道を除く) ヘラオモダカ (北海道、東北、北陸) ヒルムシロ セリ アオミドロ・藻類による表層はく離 (北陸を除く)	移植後5日～ ル ¹ エ2.5葉期 ただし、移植後 30日まで	砂壤土～ 埴上	60g/10a	250～ 500ml /10a	1回	湛水散布又は無人ヘリコプターによる滴下	全域 (東北・関東・東山・東海を除く)の普通期及び早期栽培地帯
			砂壤土					
		移植直後～ ル ¹ エ2.5葉期 ただし、移植後 30日まで	埴上～埴上					全域 (東北・関東・東山・東海を除く)の普通期及び早期栽培地帯
			砂壤土～ 埴上					
		移植直後～ ル ¹ エ2.5葉期 ただし、移植後 30日まで	砂壤土					全域 (東北・関東・東山・東海を除く)の普通期及び早期栽培地帯
			砂壤土					
移植直後～ ル ¹ エ2.5葉期 ただし、移植後 30日まで	埴上～埴上	東北、関東・東山・東海の普通期及び早期栽培地帯						

ピラゾスルフロンエチルを含む農業の総使用回数	フェントラザミドを含む農業の総使用回数
1回	1回

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

(4) ダブルスター S B 顆粒

(ピラゾスルフロンエチル 2.6%、フェントラザミド 25.0%、ベンゾピシクロン 25.0%
水和剤)

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量		本剤の使用回数	使用方法	適用地帯
				葉量	希釈水量			
移植 水 稲	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ウリカワ ミズガヤツリ (北海道を除く) ヘラオモダカ (北海道、東北) ヒルムシロ セリ オモダカ (北海道) アオミドロ・ 藻類による表層 はく離(北陸を 除く)	移植直後～ ル ¹ エ2.5葉期 ただし、 移植後 30 日 まで	砂壤土～埴土	80g/10a	500ml /10a	1 回	湛水散布又は無人ヘリコプターによる滴下	全域の普通 期及び早期 栽培地帯
					-		顆粒水口施用	
直播 水 稲	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ウリカワ ミズガヤツリ	ル ¹ エ1葉期～ ル ¹ エ2.5葉期 まで ただし、収穫 90 日前まで	埴土～埴土		500ml /10a		湛水散布	全域(北海道 を除く)

ピラゾスルフロンエチルを含む農薬の総使用回数	フェントラザミドを含む農薬の総使用回数	ベンゾピシクロンを含む農薬の総使用回数
1 回	1 回	2 回以内

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

(5) イノーバ DX アップフロアブル

(フェントラザミド 6.0%、プロモブチド 18.0%、ベンスルフロンメチル 1.40%フロアブル)

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯
移植水稲	水田一年生雑草及び マツバイ ホタルイ ヘラオモダカ ミズガヤツリ (東北) ウリカリ ヒルムシロ セリ アオミドロ・ 藻類による表層はく離	移植直後 ～ノビエ 2.5 葉期 ただし、 移植後 30 日まで	砂壤土～ 埴土	500ml. /10a	1 回	原液 湛水 散布	北海道 東北

フェントラザミドを含む 農薬の総使用回数	プロモブチドを含む 農薬の総使用回数	ベンスルフロンメチルを含む 農薬の総使用回数
1 回	2 回以内	2 回以内

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

2. 使用上の注意事項

(1) ダブルスター 1 キロ粒剤

(ピラゾスルフロンエチル 0.30%、フェントラザミド 3.0% 粒剤)

- (1) 本剤は雑草の発生前から生育初期に有効なので、ノビエの2.5葉期までに、時期を失しないように散布すること。なお、多年生雑草は生育段階によって効果にふれが出るので、必ず適期に散布すること。
ホタルイ、ウリカワ、ヘラオモダカ、ミズガヤツリは2葉期まで、ヒルムシロは発生期まで、セリは再生始期まで、クログワイは発生始期まで、アオミドロ・藻類による表層はく離は発生前が本剤の散布適期である。
また、クログワイは発生期間が長く遅い発生のものまでは十分な効果を示さないので有効な剤と組み合わせて使用すること。
- (2) 散布の際は、水の出入りを止めて湛水状態（水深3～5cm）で、まきむらが生じないように均一に散布すること。また、極端な浅水や深水での使用はさけること。
- (3) 散布後3～4日間はそのまま湛水を保ち、田面を露出させないようにし、散布後7日間は落水、かけ流しはしないこと。また、入水は静かにおこなうこと。
- (4) 浅植え、浮き苗が生じないように、代かき、均平化及び植付作業はていねいにおこなうこと。未熟有機物を使用した場合は、特にていねいにおこなうこと。
- (5) 砂質土壌の水田、漏水田（減水深2cm/日以上）、及び軟弱苗を移植した水田では使用しないこと。
- (6) 直播水稻に使用する場合は、薬害を避けるため稲の1葉期以降に使用し、稲の根が露出している時の使用は避けること。
- (7) 著しい多雨条件では除草効果が低下する場合がありますので使用はさしひかえること。
- (8) 田植前に生育したミズガヤツリは、完全に防除してから使用する。
- (9) 散布田の田面水を他の作物に灌水しないこと。
- (10) 本剤はその殺草特性から、いぐさ、れんこん、せり、くわいなどの生育を阻害するおそれがあるので、これら作物の生育期に隣接田で使用する場合には十分に注意すること。
- (11) いぐさの栽培予定水田では使用しないこと。
- (12) 本剤の使用に当たっては、使用量、使用時期、使用方法などを誤らないように注意し、特に初めて使用する場合や異常気象の場合には、病虫害防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。

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

(2) ダブルスタージャンボ

(ピラゾスルフロンエチル 0.52%、フェントラザミド 7.5% 粒剤)

(1、2、3、6、8、9、10、11、13 を省略)

- (4) 本剤は小包装（パック）のまま10アール当たり10個の割合で水田に均等に投げ入れること。
- (5) 藻や浮草が多発している水田では、拡散が不十分となり、効果の劣る可能性があるので使用を避けること。
- (7) パックに使用しているフィルムは水溶性なので、ぬれた手で作業したり、降雨で破袋することのないように注意すること。
- (12) 本剤使用後の空き袋は環境に影響を与えないよう適切に処理すること。

(3) ダブルスター顆粒

(ピラゾスルフロンエチル 3.5%、フェントラザミド 50.0% 水和剤)

(1、2、3、5、6、8、9、10、14、16 を省略)

- (4) 水口施用の場合は顆粒のまま水口に施用し、流入水とともに水田全面に拡散させること。処理後田面水が通常の湛水状態（湛水深3～5cm程度）に達した時に必ず水を止め田面水があふれ出ないように注意すること。
- (7) 本剤は、移植前に生育したミズガヤツリには効果が劣るので、物理的防除方法などを用いて移植前に防除してから使用すること。
- (11) 薬液調製時に薬剤や薬液が河川等へ流出しないよう注意すること。
- (12) 本剤を使用した散布器具等の洗浄水は水田内に流し込み、河川等へ流さないように注意すること。
- (13) 本剤を使用した散布器具等は水田除草剤専用とし、他作物には使用しないこと。
- (15) 本剤を無人ヘリコプターで滴下する場合は、次の注意を守ること。
 - ① 滴下は使用機種の使用基準に従って実施すること。
 - ② 滴下に当たっては散布装置のノズルを取り外すこと。
 - ③ 作業中、薬液が漏れないように機体の配管その他装置の十分な点検を行うこと。
 - ④ 隣接する圃場に水稻以外の作物が栽培されている場合は、無人ヘリコプターによる本剤の滴下は行わないこと。
 - ⑤ 水源池、飲料水等に本剤が流入しないように十分注意すること。
 - ⑥ 薬剤滴下に使用した装置は十分洗浄し、薬液タンクの洗浄廃液は安全な場所に処理すること。
 - ⑦ 本剤の滴下に使用した無人ヘリコプターの散布装置は、水稻以外の作物への薬剤散布には使用しないこと。

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

(4) ダブルスターS B 顆粒

(ピラゾスルフロンエチル 2.6%、フェントラザミド 25.0%、ベンゾピシクロン 25.0%
水和剤)

(全て省略)

(5) イノーバDX アップフロアブル

(フェントラザミド 6.0%、プロモブチド 18.0%、ベンスルフロンメチル 1.40%
フロアブル)

(3、4、5、7、10、12、13、14、15、16、17 を省略)

- (1) 使用前に容器をよく振ること。
- (6) 散布に当たっては、水の出入りを止めて湛水状態のまま本剤を水田全面にゆきわたるよう
に散布すること。
- (8) 移植前後の初期除草剤による土壌処理との体系で使用する場合には、雑草の発生状況を
よく観察し、時期を失しないよう適期に散布すること。
- (9) 補植は必ず散布前に行うこと。
- (11) 散布後数日間著しい高温が続く場合、初期生育が抑制されることがあるが、一過性のも
ので次第に回復し、その後の生育に対する影響は認められていない。

3. 水産動植物に有毒な農薬については、その旨（整備予定）

- (1) 水産動植物（藻類）に影響を及ぼすので、河川、養殖池等に飛散、流入しないよう注意
して使用すること。
- (2) 散布後は水管理に注意すること。
- (3) 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（顆粒剤）。
空容器、空袋等は水産動植物に影響を与えないよう適切に処理すること。

V. 残留性及び水質汚濁性

1. フェントラザミド[Ⅰ]の作物残留

(1) 玄米及び稲わらの分析法の原理と操作概要

試料を 80%アセトニトリルで磨砕抽出した後、溶媒を留去し、1N 塩酸で酸性化後酢酸エチルで転溶する。酢酸エチル層は 0.1M リン酸水素 2 ナトリウムで洗浄後、留去し、アセトニトリル/n-ヘキサンで分配する。アセトニトリル層をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製する。塩酸で[Ⅰ]を加水分解して [Ⅱ]とし、ヨウ化メチルでメチル化して [Ⅳ]にする。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、ガスクロマトグラフィー (NPD) で定量し、換算係数 1.78 を乗じて[Ⅰ]の残留値を求める。

(2) 分析対象の化合物

・フェントラザミド

化学名：4-(2-クロロフェニル)-N-シクロヘキシル-N-エチル-4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-テトラゾール-1-カルボキサミド

分子式： $C_{16}H_{20}ClN_5O_2$

分子量：349.8g/mole

代謝経路図での記号：[Ⅰ]

換算係数：1.78 ([Ⅱ]を分析標準品として用いた場合)

(3) 残留試験結果

次頁に残留試験結果を示す。

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

(3) 残留試験結果

表1. フェントラザミドの水稲における残留試験結果

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年 度	剤 型 (有効成分量) 希釈倍数又は 使用量・使用方法	試料 調製 場所	使用 回数 (回)	経過 日数 (日)	分析結果 (mg/kg)					
					公的分析機関		社内分析機関			
					親化合物〔I〕		親化合物〔I〕			
					最高値	平均値	最高値	平均値		
分析機関名					日本食品分析センター		日本バ [®] イエルグ [®] ロケム(株)			
水稲 (玄米) 平成8年度 (1996年)	NBA-073粒剤 ^a 1 kg/10a 1回水面散布	日植調 研究所	0 1	— 108	<0.005 <0.005	<0.005 <0.005	<0.005 <0.005	<0.005 <0.005		
		日植調 鹿児島	0 1	— 100	<0.005 <0.005	<0.005 <0.005	<0.005 <0.005	<0.005 <0.005		
分析機関名							日本バ [®] イエルグ [®] ロケム(株)			
水稲 (玄米) 平成10年度 (1998年)	NBA-073粒剤 ^a 1 kg/10a 1回水面散布	日植調 北海道	0 1 1	— 92 97			<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005		
		日植調 研究所	0 1 1	— 94 99			<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005		
		分析機関名							日本バ [®] イエルグ [®] ロケム(株)	
		日植調 北海道	0 1	— 97			<0.005 <0.005	<0.005 <0.005		
水稲 (玄米) 平成10年度 (1998年)	NBA-093 ^b 0.4 kg/10a 1回水面散布	日植調 北海道	0 1	— 97			<0.005 <0.005	<0.005 <0.005		
		日植調 研究所	0 1	— 99			<0.005 <0.005	<0.005 <0.005		
分析機関名					日本食品分析センター		日本バ [®] イエルグ [®] ロケム(株)			
水稲 (稲わら) 平成8年度 (1996年)	NBA-073粒剤 ^a 1 kg/10a 1回水面散布	日植調 研究所	0 1	— 108	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02		
		日植調 鹿児島	0 1	— 100	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02		
分析機関名							日本バ [®] イエルグ [®] ロケム(株)			
水稲 (稲わら) 平成10年度 (1998年)	NBA-073粒剤 ^a 1 kg/10a 1回水面散布	日植調 北海道	0 1 1	— 92 97			<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02		
		日植調 研究所	0 1 1	— 94 99			<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02		

a NBA-061 (フェントラザミド) 3%、イマズスルフロン 0.9%、ダイムロン 10%含有
(商品名: ドニチ1キロ粒剤)

b NBA-061 (フェントラザミド) 7.5%、イマズスルフロン 3.0%含有
(商品名: リーディングジャンボ)

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

◎参考資料

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

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

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

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

表2. フェントラザミドの水稲における残留試験結果：代謝物の分析結果

作物名 (栽培形態) (処理部位) 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 (日)	分析結果 (mg/kg) 親換算値															
					最高値		平均値		最高値		平均値		最高値		平均値					
水稲 (玄米) 平成8年度 (1996年)	NBA-073粒剤 ^a 1 kg/10a 1回水面散布																			
水稲 (玄米) 平成8年度 (1996年)	NBA-073粒剤 ^a 1 kg/10a 1回水面散布																			
水稲 (玄米) 平成10年度 (1998年)	NBA-073粒剤 ^a 1 kg/10a 1回水面散布																			
水稲 (玄米) 平成10年度 (1998年)	NBA-093ジャンボ ^b 0.4 kg/10a 1回水面散布																			
水稲 (稲わら) 平成8年度 (1996年)	NBA-073粒剤 ^a 1 kg/10a 1回水面散布																			
水稲 (稲わら) 平成8年度 (1996年)	NBA-073粒剤 ^a 1 kg/10a 1回水面散布																			
水稲 (稲わら) 平成10年度 (1998年)	NBA-073粒剤 ^a 1 kg/10a 1回水面散布																			

a NBA-061 (フェントラザミド) 3%、イマズスルフロン 0.9%、ダイムロン 10%含有
(商品名：ドニチ1キロ粒剤)

b NBA-061 (フェントラザミド) 7.5%、イマズスルフロン 3.0%含有
(商品名：リーディングジャンボ)

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

2. 土壌残留

(1) 分析法の原理と操作概要

試料に 80%アセトニトリル、1N 塩酸を加え超音波抽出した後、溶媒を留去し酢酸エチルで転溶する。酢酸エチル層は 1N 塩酸、0.1M リン酸水素 2 ナトリウム水溶液で洗浄、脱水後シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、[I]を 1N 水酸化ナトリウムで加水分解して [II]とし、ヨウ化メチルでメチル化して [IV]とする。酢酸エチルに転溶して、[IV]をガスクロマトグラフィー (NPD) で定量し、換算係数 1.66 を乗じて[I]の残留値を求める。

(2) 分析対象の化合物

・フェントラザミド

化学名：4-(2-クロロフェニル)-*N*-シクロヘキシル-*N*-エチル-4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1*H*-テトラゾール-1-カルボキサミド

分子式：C₁₆H₂₀C1N₅O₂

分子量：349.8g/mole

代謝経路図での記号：[I]

換算係数：1.66 ([IV]を分析標準品として用いた場合)

(3) 残留試験結果

表 3 (P.56) に残留試験結果を示す。

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

(3) 残留試験結果

表3. フェントラザミドの水田土壌中における残留試験結果

①圃場試験

推定半減期：火山灰軽埴土 0.5日
 沖積埴壤土 3.5日 (分析機関：)

試料調製及び採取場所	供試薬剤の濃度・量・回数	使用回数	経過日数(日)	分析値 (mg/kg)		
				親化合物 [I]		
				最高値	回数	平均値
日植調研究所牛久(火山灰) 土性：軽埴土 平成8年度	NBA-073 粒剤* 1 kg/10a 1 回水面散布	0	-	<0.01	2	<0.01
		1	0	1.02	2	1.02
		1	1	0.29	2	0.28
		1	7	0.28	2	0.28
		1	14	0.13	2	0.12
		1	30	0.06	2	0.06
		1	60	0.02	2	0.02
1	91	0.02	2	0.02		
日植調鹿児島第二(沖積) 土性：埴壤土 平成8年度	NBA-073 粒剤* 1 kg/10a 1 回水面散布	0	-	<0.01	2	<0.01
		1	0	0.43	2	0.42
		1	1	0.34	2	0.33
		1	7	0.11	2	0.11
		1	14	0.17	2	0.16
		1	30	0.07	2	0.06
		1	62	0.05	2	0.04
1	92	0.02	2	0.02		

*：NBA-061 (フェントラザミド) 3%、イマズスルフロン 0.9%、ダイムロン 10%含有
 (商品名：ドニチ1キロ粒剤)

②容器内試験

推定半減期：火山灰軽埴土 28日
 沖積埴壤土 28日 (分析機関：)

採取場所	供試薬剤の添加濃度	使用回数	経過日数(日)	分析値 (mg/kg)		
				親化合物 [I]		
				最高値	回数	平均値
日植調研究所牛久(火山灰) 土性：軽埴土 平成7年度	原体 0.3ppm (乾土重当り)	0	-	<0.01	2	<0.01
		1	0	0.24	2	0.24
		1	7	0.16	2	0.16
		1	14	0.19	2	0.17
		1	28	0.12	2	0.12
		1	56	0.06	2	0.06
		1	84	0.06	2	0.06
		1	114	0.04	2	0.04
		1	142	0.03	2	0.03
		1	185	0.03	2	0.02
		1	253	0.02	2	0.02
1	365	0.02	2	0.02		
日植調研究所竜ヶ崎(沖積) 土性：埴壤土 平成7年度	原体 0.3ppm (乾土重当り)	0	-	<0.01	2	<0.01
		1	0	0.25	2	0.24
		1	7	0.17	2	0.16
		1	14	0.17	2	0.17
		1	28	0.13	2	0.12
		1	56	0.08	2	0.08
		1	84	0.06	2	0.06
		1	114	0.05	2	0.04
		1	142	0.05	2	0.05
		1	185	0.03	2	0.02
		1	253	0.03	2	0.02
1	365	0.02	2	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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

©参考資料

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

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

(3) 残留試験結果

表4. フェントラザミドの水田土壌中における残留試験結果：代謝物の分析結果

①圃場試験

分析機関：

試料調製及び採取場所	供試薬剤の濃度・量・回数	使用回数	経過日数(日)	分析回数	分析値 (mg/kg)						
(火山灰) 土性：軽埴土 平成8年度	NBA-073 粒剤* 1 kg/10a 1回水面散布										
(沖積) 土性：埴壤土 平成8年度	NBA-073 粒剤* 1 kg/10a 1回水面散布										

*：NBA-061（フェントラザミド）3%、イマズスルフロン 0.9%、ダイムロン 10%含有
（商品名：リーディング1キロ粒剤）

①容器内試験

分析機関：

試料調製及び採取場所	供試薬剤の濃度・量・回数	使用回数	経過日数(日)	分析回数	分析値 (mg/kg)						
日植調研究所 牛久 (火山灰) 土性：軽埴土 平成7年度	原体 0.3ppm (乾土重当り)										
日植調研究所 竜ヶ崎 (沖積) 土性：埴壤土 平成7年度	原体 0.3ppm (乾土重当り)										

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

3. 水中残留

・フェントラザミド

(1) 分析法の原理と操作概要

試料に1N塩酸、アセトン、飽和塩化ナトリウム溶液を加えて酢酸エチルで抽出し、脱水後、濃縮する。酢酸エチル・ヘキサン混液に溶解し、シリカゲルカラムで精製し溶出面分を濃縮する。濃縮後、アセトニトリルで定容し、高速液体クロマトグラフィー (UV) にてフェントラザミド [I] を定量する。

(2) 分析対象の化合物

・フェントラザミド

化学名：4-(2-クロロフェニル)-N-シクロヘキシル-N-エチル-4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-テトラゾール-1-カルボキサミド

分子式：C₁₆H₂₀C1N₅O₂

分子量：349.8g/mol

代謝経路図での記号：[I]

(3) 試験結果

分析機関：株式会社 化学分析コンサルタント

試料調製及び 採取場所	供試薬剤の 濃度・量	処理 回数	経過 日数	分析値 (mg/L)		
				親化合物 [I]		
				最高値	回数	平均値
埼玉県農業試験場 (灰色低地土) 土性：砂質埴壤土 平成8年度 (1996年)	NBA-073粒剤 ^{a)} 1kg/10a 1回処理	0	-	<0.0005	2	<0.0005
		1	0 ^{b)}	0.0410	2	0.0402
		1	1	0.0757	2	0.0746
		1	3	0.0469	2	0.0468
		1	7	0.0130	2	0.0128
		1	14	0.0029	2	0.0029
		1	21	0.0021	2	0.0020
埼玉県農業試験場 (多湿黒ボク土) 土性：砂質埴壤土 平成8年度 (1996年)	NBA-073粒剤 ^{a)} 1kg/10a 1回処理	0	-	<0.0005	2	<0.0005
		1	0 ^{b)}	0.0518	2	0.0508
		1	1	0.0868	2	0.0864
		1	3	0.0547	2	0.0546
		1	7	0.0190	2	0.0187
		1	14	0.0027	2	0.0026
		1	21	0.0018	2	0.0018

a) NBA-061 (フェントラザミド) 3%、イマズスルフロン 0.9%、ダイムロン 10%含有。
(商品名：ドニチ1キロ粒剤)

b) 処理2時間後に採水。

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

・CPT [II]

(1) 分析法の原理と操作概要

試料に1N塩酸、アセトン、飽和塩化ナトリウム溶液を加えて酢酸エチルで抽出し、脱水後、濃縮する。酢酸エチル・ヘキサン混液に溶解し、シリカゲルカラムで精製し（酢酸エチル・ヘキサン・酢酸混液で溶出）、溶出画分を濃縮する。水素化ナトリウム/ヨウ化メチルでメチル化後、酢酸エチルで転溶し、脱水ろ過後、減圧濃縮する。シリカゲルミニカラムで精製し、アセトン/ヘキサン（10：90、v/v）による溶出分画を減圧濃縮後、アセトンで定容し、ガスクロマトグラフィー（NPD）にてCPT [II] を定量する。

(2) 分析対象の化合物

・CPT

化学名：1-(2-クロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-テトラゾール-5-オン

分子式：C₇H₅ClN₄O

分子量：196.6g/mol

代謝経路図での記号：[II]

(3) 試験結果

分析機関：株式会社 化学分析コンサルタント

試料調製及び 採取場所	供試薬剤の 濃度・量	処理 回数	経過 日数	分析値 (mg/L)		
				CPT [II]		
				最高値	回数	平均値
埼玉県農業試験場 (灰色低地土) 土性：砂質埴壌土 平成8年度 (1996年)	NBA-073粒剤 ^{a)} 1kg/10a 1回処理	0	-	<0.001	2	<0.001
		1	0 ^{b)}	0.001	2	0.001, <0.001
		1	1	0.004	2	0.004
		1	3	0.014	2	0.014
		1	7	0.019	2	0.018
		1	14	0.006	2	0.006
		1	21	0.005	2	0.004
埼玉県農業試験場 (多湿黒ボク土) 土性：砂質埴壌土 平成8年度 (1996年)	NBA-073粒剤 ^{a)} 1kg/10a 1回処理	0	-	<0.001	2	<0.001
		1	0 ^{b)}	<0.001	2	<0.001
		1	1	0.003	2	0.003
		1	3	0.009	2	0.008
		1	7	0.012	2	0.012
		1	14	0.003	2	0.003
		1	21	0.002	2	0.002

a) NBA-061 (フェントラザミド) 3%、イマズスルフロン 0.9%、ダイムロン 10%含有。
(商品名：ドニチ1キロ粒剤)

b) 処理2時間後に採水。

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

VI. 有用動植物等に及ぼす影響

1. 水産動植物に対する影響

No.	試験の種類・被検物質	供試生物	1群当り 供試数	試験方法	水温 (°C)	LC ₅₀ 又はEC ₅₀ (mg/L)*				試験期間及び 報告年
						24hr	48hr	72hr	96hr	
1 GLP	魚類急性 毒性試験 原体(%)	コイ	7	半止水式	22±2°C	—	4.8 ()	2.9 ()	2.4 ()	(2004)
2 GLP	シロコ類急性 遊泳阻害試験 原体(%)	材シロコ	20	止水式	19.1-19.8	>6.0 ()	>6.0 ()			(2004)
3 GLP	藻類生長 阻害試験 原体(%)	緑藻 <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	初期濃度 1×10 ⁴ 細胞/ml	振とう 培養法	23±2°C	EbC ₅₀ (0-72hr)=0.00163 ErC ₅₀ (0-72hr)=0.00604				(1997)
4 GLP	魚類急性毒性 (イネバアブ 1kg粒剤75**)	コイ	7	半止水式	20.0-21.9°C	81	75	75	75	(2004)
5 GLP	シロコ類急性遊泳阻害 (イネバアブ 1kg粒剤75**)	材シロコ	20	止水式	20.5-20.6°C	>1000	>1000			(2004)
6 GLP	藻類生長阻害 (イネバアブ 1kg粒剤75**)	藻類 <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	初期濃度 1×10 ⁴ 細胞/ml	振とう 培養法	22.9-23.0°C	EbC ₅₀ (0-72hr)=0.036 ErC ₅₀ (24-72hr)=0.037				(2004)

*: ()内は有効成分換算値

**イネバアブ 1kg粒剤75:ダイロン4.5%、フントラミド 3.0%、ブネアチド 9.0%、ペンシロフロンメチル 0.75%粒剤

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

(参考)

No.	試験の種類・被検物質	供試生物	1群当り 供試数	試験方法	水温 (°C)	LC ₅₀ (mg/L)				試験機関及び 報告年
						24hr	48hr	72hr	96hr	
7	魚類急性 毒性試験 原体(%)	コイ	10	止水式	22.9~ 24.1°C	3.2	3.2	3.2	3.2	(1993)
8	ミジンコ類急性毒性 原体(%)	オオミジンコ	32~40	止水式	23.0~ 23.7°C	≥10				(1994)
9	魚類急性 毒性試験 原体(%)	グッピー	10	止水式	23.0~ 23.5°C	6.8	2.8	2.0	2.0	(1993)
10	魚類急性 毒性試験 原体(%)	アユ	10	止水式	18.0~ 20.3°C	6.5	2.7	1.3	1.3	(1994)
11	魚類急性 毒性試験 原体(%)	ニジマス	10	止水式	13.0~ 17.0°C	3.6	3.4	3.2	3.2	(1996)
12	魚類急性 毒性試験 原体(%)	ボラ	10	止水式	21.0~ 25.0°C	4.5	4.4	4.4	4.0	(1996)
13	魚類急性 毒性試験 原体(%)	マダイ	10	止水式	21.0~ 25.0°C	1.9	1.6	1.5	1.5	(1996)
14	急性毒性試験 原体(%)	ヌカエビ幼体	10	止水式	21.9~ 23.6°C		4.5		4.0	(1994)
		ヌカエビ成体	10				>10.0		6.5	
15	急性毒性試験 原体(%)	ヤマトシジミ	10	止水式	21.0~ 25.0°C	>100	>100	>100	>100	(1996)

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

水産動植物への影響に関する試験

1)魚類急性毒性試験

(資料 1)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2004 年

被験物質：フェントラザミド原体 (純度 %)

供試生物：コイ (*Cyprinus carpio*)

一群各 7 匹, 全長: 4.8~5.7 cm (平均 5.3cm), 体重: 1.2~2.0g (平均 1.7g)

方 法: 半止水式 (24 時間毎に換水)。

暴露時間 96 時間、試験液量 15L/試験区、連数 1 容器/試験区、照光 16 時間/日で実施した。試験期間中は給餌しなかった。

試験液は、検体 0.24g をアセトン 1.2ml に溶解し、HCO-40 を 4.8g を混合溶解した後、試験液で 2 段階で希釈し、所定の濃度とした (最高濃度区および助剤対照群の助剤濃度はアセトン 0.018ml/L および HCO-40、72mg/L)。

環境条件: 試験水温; 22±2 °C、溶存酸素濃度; 5.9~8.5mg/L、pH; 7.4~7.6

結 果:

試験濃度*1 (mg/L)	0, 0 (溶媒対照)、 0.48、0.72、1.1、1.6、2.4、3.6	
LC ₅₀ (mg/L)	24h	—
	48h	4.8 ()
	72h	2.9 ()
	96h	2.4 ()
NOEC (mg/L)	0.48 ()	
死亡例の認められなかった 最高濃度(mg/L)	1.1 ()	

各値は設定濃度に基づく値、() 内は有効成分換算値

0.72mg/L 以上の濃度区で遊泳異常が認められた。

試験液中の被験物質濃度の測定結果は、試験開始時は低用量からそれぞれ 0.448、0.671、1.04、1.51、2.28 および 3.40mg/L (設定濃度の ~ %)、試験終了時は 0.409、0.625、0.957、1.40、2.17 および 3.44mg/L (設定濃度の ~ %) であった。

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

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：2004 年

被験物質：フェントラザミド原体（純度 %）

供試生物：オオミジンコ (*Daphnia magna*)

群各 10 頭 2 反復（生後 24 時間以内の個体）

方法：止水式、暴露時間 48 時間、試験液量 100ml/容器、連数 4 容器試験区、
供試頭数 20 頭試験区。

試験液は、検体 0.15g をアセトン 0.5ml に溶解し、HCO-40 を 2g を混合溶解した後、試験液で 2 段階で希釈し、所定の濃度とした（最高濃度区および助剤対照群の助剤濃度はアセトン 0.02ml/L および HCO-40、80mg/L）。

環境条件：試験水温；19.1～19.8 °C、溶存酸素濃度；7.6～8.0mg/L、pH；7.7～7.8

結果：

試験濃度 (mg/L)	0、0 (溶媒対照)、 1.6、2.2、3.1、4.3、6.0	
EC ₅₀ (mg/L)	24h	>6.0 (>)
	48h	>6.0 (>)
NOEC (mg/L)	4.3 ()	

各値は設定濃度に基づく値、() 内は有効成分換算値

6.0mg/L で 2 頭の遊泳阻害が認められた。

試験液中の被験物質濃度の測定結果は、試験開始は低用量からそれぞれ 1.51、2.18、3.01、4.29 および 5.78mg/L (設定濃度の ~ %)、試験終了時は 1.47、2.05、2.99、4.16 および 5.43mg/L (設定濃度の ~ %) であった。

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

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：1997 年

被験物質：フェントラザミド原体 (純度 %)

供試生物：緑藻 (*Pseudokirchneriella subcapitata*)

初期濃度 1×10^4 cells/mL

方法：試験は200mL容のフラスコに試験液150mlを入れ、 $23 \pm 2^\circ\text{C}$ 、8000luxで振盪培養した。1濃度当たり3連で実施した。試験液は検体をアセトンに溶解後脱イオン水を加えたストック溶液(検体/アセトン/脱イオン水= mg/0.1ml/1L)を脱イオン水で適宜希釈後、10倍濃度の培養液を添加し、所定濃度とした後、前培養した藻類培地を 1×10^4 cells/mLとなるように添加し調整した。

結果：

試験濃度 ($\mu\text{g/L}$)	設定濃度	0、0(溶媒対照)、0.56、1.00、1.80、 3.20、5.60、10.0、18.0、32.0、56.0
	実測濃度 ^{*1}	0、0、0.491、0.867、1.57、 2.44、4.29、8.02、15.1、24.8、42.7
EbC ₅₀ (0-72h) ^{*2}		1.63 $\mu\text{g/L}$
ErC ₅₀ (0-72h) ^{*2}		6.04 $\mu\text{g/L}$
NOEC (0-72) ^{*2}		0.49 $\mu\text{g/L}$

*1：試験開始時の実測濃度

*2：試験開始時の実測濃度に基づく値

試験開始時の水中の被験物質の測定結果は、低濃度からそれぞれ 0.491、0.867、1.57、2.44、4.29、8.02、15.1、24.8 および 42.7mg/L (設定濃度の ~ %) であった。いくつかの濃度区で設定濃度の20%以上の相違がみられたため、試験結果は実測濃度に基づき計算した。

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

4) 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:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2004 年

被験物質: イノーバアップ1 キロ粒剤 75

有効成分濃度: ダイムロン 4.5%
 フェントラザミド 3.0%
 プロモブチド 9.0%
 ベンスルフロンメチル 0.75%

供試生物: コイ (*Cyprinus carpio*)

一群各 7 匹, 平均全長: 4.3cm(SD 0.4cm), 平均体重: 1.45g(SD 0.27g)

方 法: 試験は半止水式で行った。

所定量の検体を 1L の脱塩素水に懸濁混合させた後、全量を試験水で希釈し 10L とし、試験に供試した。試験期間中給餌は行わなかった。

環境条件: 試験水温; 20.0~21.9 °C

結 果:

試験濃度* (mg/L)	0 (対照)、18、32、56、100、180	
LC ₅₀ (mg/L)	24h	88
	48h	88
	72h	75
	96h	75
NOEC (mg/L)	32	
死亡例の認められなかった 最高濃度(mg/L)	56	

*1: 各値は設定濃度に基づく値

56mg/L 以上において低層での遊泳、平衡失調、瀕死を含む毒性症状が認められた。

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

5) 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：2004 年

被験物質：イノーバアップ I キロ粒剤 75

有効成分濃度： ダイムロン 4.5%
 フェントラザミド 3.0%
 プロモブチド 9.0%
 ベンスルフロンメチル 0.75%

供試生物：オオミジンコ (*Daphnia magna*)

一群各 20 頭 (10 頭/1 反復 × 2 反復) (生後 24 時間以内の個体)

方 法：試験方法は止水式とし、試験水量は 100mL とした。(希釈水には人工調製水 (ISO Test water(1)) を用いた) を入れた 250mL 容ガラス容器で行った。

所定量の検体を直接希釈水に加え、スパーテルで十分に攪拌し試験水を調整した。

環境条件：試験水温；20.5~20.6 °C、溶存酸素濃度；6.9~7.6mg/L、pH；8.0~8.1

結 果：

試験濃度*1 (mg/L)	0 (対照)、100、1000	
EC ₅₀ (mg/L) (95%信頼限界)	24h	>1000
	48h	>1000
NOEC (mg/L)	100	

*1：各値は設定濃度に基づく値

毒性症状として、1000mg/L の濃度区で活動性の低下が認められた。

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

6) 藻類生長阻害試験

(資料 6)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2004 年

被験物質: イノーバアップ1 キロ粒剤 75

有効成分濃度: ダイムロン 4.5%
 フェントラザミド 3.0%
 プロモブチド 9.0%
 ペンシルフロンメチル 0.75%

供試生物: 緑藻 (*Pseudokirchneriella subcapitata*)

初期濃度 1×10^4 cells/mL

方 法: 試験は OECD 培地 100mL を入れ、通気性シリコン栓付き 200mL 容のガラス製三角フラスコ中で藻類を培養した。これらフラスコは、 $23 \pm 2^\circ\text{C}$ 、連続照明 (4000-5000 lux) の条件下で常時約 100rpm で振とうし、72 時間培養した。

試験液は被験物質を培地で 2~3 段階に希釈混合し、使用した。

培養温度: $22.9-23.0^\circ\text{C}$

結 果:

試験濃度 ^{*1} (mg/L)	0 (対照)、0.001、0.003、0.01、0.03、 0.1、0.3
EbC ₅₀ (0h~72h) (mg/L)	0.036
ErC ₅₀ (24h~72h) (mg/L)	0.037
NOEC (mg/L)	0.003

*1: 各値は設定濃度に基づく値

2. 水産動植物以外の有用生物への影響に関する試験

(1) 蚕影響試験成績

番号	供試生物	供試薬剤	試験方法	1区当たり頭数	試験結果						試験機関 実施期間 (報告年)
					希釈液中の有効成分濃度 (ppm)	上簇口までの死亡数	減蚕歩合 (%)	上簇蚕数	化蛹歩合 (%)	繭層歩合 (%)	
13	蚕 朝日 X 東海 4齡期	製剤 フロア ブル 有効成分 量 ()	桑葉浸漬法 有効成分 100ppm、 1000ppmの各溶 液に桑葉を浸漬 し、軽く風乾 した後、毎日一 回給餌 結繭完了まで毎 日調査(17日 間) 試験回数 (1回)	20頭 1連	無処理区	0	0	20	100	♂24.75 ♀20.11	1994年5～ 6月(1994)
					100	0	0	20	100	♂23.04 ♀18.88	
					1000	0	0	20	95	♂23.65 ♀19.13	

番号	供試生物	供試薬剤	試験方法	供試虫数	結果	試験機関 (実施年)																
	蚕 春嶺×鐘 月 4齡起蚕	原体 () 処理薬量： 30g/10a (28.4mg/9 477cm ²) 及び 3g/10a (2.84mg/9 477cm ²)	急性経口毒性試験 アセトン 1.5mL に有 効成分として 28.4mg または 2.84mg を溶解 し、人工飼料 50g に 滴下混合して混餌飼 料を調整した。 薬剤混入後の餌 50g を 23℃、湿度 60% で 飼育した蚕 20 頭へ 4 齡期間中与えた。5 齡起蚕から上簇まで は無処理の桑葉を与 えた。 蚕児の生死、中毒症 状、増加体重量、蚕 糞重量、繭質等を調 査した。	1区20 頭 3反復	30g/10a群は生育不良と生育遅延が見られたものの、繭質は無処理と同等であり、死亡率は1.7% (1頭) ときわめて低かった。当試験では最高投下薬量を人工飼料に混入したが、桑樹は枝が地面に対してほぼ垂直に伸びるため、実際に薬剤が投下された場合、桑葉50枚に対する薬量は当試験より少ないと推察され、より影響は少ないと考える。	(平成17年)																
					<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>減蚕歩合 (%)</th> <th>中毒症状</th> <th>繭重 (g)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>30g/10a</td> <td>1.7</td> <td>生育不良、 生育遅延</td> <td>♂2.135 ♀2.678</td> </tr> <tr> <td>3g/10a</td> <td>0</td> <td>-</td> <td>♂2.131 ♀2.815</td> </tr> <tr> <td>無処理</td> <td>0</td> <td>-</td> <td>♂2.162 ♀2.737</td> </tr> </tbody> </table>		減蚕歩合 (%)	中毒症状	繭重 (g)	30g/10a	1.7	生育不良、 生育遅延	♂2.135 ♀2.678	3g/10a	0	-	♂2.131 ♀2.815	無処理	0	-	♂2.162 ♀2.737	
	減蚕歩合 (%)	中毒症状	繭重 (g)																			
30g/10a	1.7	生育不良、 生育遅延	♂2.135 ♀2.678																			
3g/10a	0	-	♂2.131 ♀2.815																			
無処理	0	-	♂2.162 ♀2.737																			

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

(2) ミツバチ影響試験成績

番号	供試生物	供試薬剤	試験方法	1区当たり頭数	投与量	試験結果	試験機関 実施期間 (報告年)
14	ミツバチ 交配用 実用雑種 (羽化 4 ～ 7 日 令)	原体 ()	微量滴下法 アセトンで希釈 した液 1 μ L を ハチの胸背 部に滴下 し、24 時間 後、48 時間 後に観察 (試験回数: 2 回)	10 頭 3 連	0 (溶媒) 12.5、25、 50、100、150 (μ g/羽)	LD ₅₀ (μ g/羽) 24 時間 > 150 48 時間 > 150 無作用量 >150 (μ g/羽)	(1997)

(3) 天敵影響試験成績

供試生物	供試薬剤	供試虫数	試験方法	結果	試験機関 (実施年)
ナホシテトリ (幼虫) 1 齢幼虫	原体 () 処理薬量: 30g/10a (3mg/1000 cm ²)	ドライフィルム 接触試験 1 区 15 頭 2 連制	アセトン 4mL に有効成分として 3mg を溶解した。 ガラス板 (40cm \times 25cm) へ調製した 4 mL を均一に散布した。1 時間後、15 穴の亚克力板を重ね、そこへアク リル製のリングを穴に差込み、1 穴あ たり 1 頭のナホシテトリ 1 齢幼虫と餌を 入れた。これらを 23 \sim 25 $^{\circ}$ C の実験室 内に保持した。処理 5 日後からはガ ラス板からプラスチック製カップに 移し入れた。 1, 2, 3, 5, 7, 14, 21 日後に死亡個体 を調査し、21 日後は羽化個体の調 査を行った。	処理 7 日後の死亡率は 0% であった。また、処理 21 日後の調査では新成虫の 羽化が確認され、羽化率 90% で奇形なども観察さ れなかった。無処理の羽化 率は 83.4% で、フェントサミド の羽化率は無処理並であ った。	(平成 17 年)
ダイクヒメハ ナカムシ (成虫)	原体 () 処理薬量: 30g/10a (0.246mg/ 82cm ²)	ドライフィルム 接触試験 1 区 10 頭 3 連制	アセトン 0.5mL に有効成分として 0.246mg を溶解した。調製したア セトン溶液をスクリーバイア ルへ入れ、回転させながら全体に 供試薬剤が付着し、かつアセトン を揮発させた。 処理 4、24、48 時間後に死亡個体 を調査した。	試験期間 (~48 時間) を通 して死亡率は 0% であっ た。	(平成 17 年)

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

<p>ヤマトサカゲロウ (幼虫) 1~2齢 幼虫</p>	<p>原体() 処理薬量： 30g/10a (3mg/ 1000cm²)</p>	<p>ドライフィルム 接触試験 1区15頭 2連制</p>	<p>アセトン 4mL に有効成分として 3mg を溶解した。 ガラス板 (40cm×25cm) へ調製した4 mLを均一に散布した。1時間後、15穴の亚克力板を重ね、そこへ亚克力製のリングを穴に差込み、1穴あたり1頭のヤマトサカゲロウ幼虫と餌を入れた。これらを23~25℃の実験室内に保持した。 処理4時間後、1、2、5、7、14、23日後に死亡個体を調査し、処理23日後には羽化個体の最終調査を行った。</p>	<p>処理7日後の死亡率は0%であった。処理14日後の蛹化率は処理区、無処理区ともに96.7%であった。処理18~22日後に新成虫が羽化し、羽化率は処理区で70%、無処理区で76.7%であった。処理区では蛹死が16.7%、羽化直後の死亡が10%であった。無処理区では蛹死が3.3%、羽化直後の死亡が16.7%であった。 以上の結果より、処理区は蛹の死亡がやや多かったが、無処理区において羽化直後の死亡個体が多かったこと、及び蛹化率、羽化率ともに処理区は無処理区とほぼ同等であったことから、薬剤による影響ではないと判断した。フェントラザミドはヤマトクサカゲロウ幼虫に対して安全性が高かった。</p>	<p>(平成17年)</p>
------------------------------	--	---	--	---	----------------

(4) 鳥類に対する急性毒性

番号	供試生物 (数/群)	供試薬剤 (純度)	試験方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値 (mg/kg)	一般観察	試験機関 (報告年)
15	日本スズメ (♂ 10) 7週齢	原体 () (%)	投与方法： 単回経口投与 溶媒： 2%クレモホア 水溶液 観察期間： 14日間	0 (助剤) 500, 1000 2000	>2,000 無影響量 >2,000	・中毒症状、死亡例なし ・体重の有意な変動なし	(1995)

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

3. その他

(1) ミミズに対する影響

番号	供試生物	供試薬剤 (純度)	試験方法	観察期間	処理量 (mg/kg)*	結果 (mg/kg 乾土壌)	試験機関 (報告年)
17	ミミズ (<u>Eisenia fetida</u>) 2カ月令以上 平均体重 280mg	原体 ()	ミミズ試験用培養土に検体を添加混和後、1群4容器を用い、1容器に10匹のミミズを収容、14日後に生死の確認 (OECDガイドラインに準拠)	14日間	0(溶媒) 100, 178, 316, 562, 1000	LC ₅₀ > 1000 行動に異常なし 体重低下 (178mg/kg まで観察される) 無影響濃度 100 mg/kg	(1997)

※ : YRC2388 mg/kg 乾土重量

(2) 土壌微生物に対する影響

番号	供試薬剤 (純度)	試験方法	窒素源 添加量	土 壌	処理量 (mg/kg)*	結果及び考察	試験機関 (報告年)
18	原体 ()	検体を2種の土壌に添加、28日間観察 (pH, NO ₃ 及びNH ₄ の測定) 測定日: 0, 14, 28日後	緑草粉末 5000 mg/kg 乾 土重量	ローム 状砂土 ローム 状シル ト土壌	0 (無処理) 0.81 (0.6 kg a. i / ha) 8.05 (6.0 kg a. i / ha)	両土壌中の pH 及び窒素源の無機化に、検体の影響は認められず	(1997)

※ : YRC2388 mg/kg 乾土重量

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

VII. 使用時安全上の注意、解毒法等

1. 使用時安全上の注意事項

・バイエル ダブルスター 1 キロ粒剤

- (1) 誤食などのないように注意すること。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。
- (2) 本剤は眼に対して刺激性があるので、眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。
- (3) 散布の際は農薬用マスク、手袋、長ズボン・長袖の作業衣などを着用すること。作業後は直ちに手足、顔などを石けんでよく洗い、うがいをするとともに衣服を交換すること。

2. 製造時、使用時等における事故例

製造時、試験散布及び委託試験での散布時において、本薬剤による中毒症例は報告されていない。

VIII 毒性

1. 原体

資料 No.	試験の種類・期間*	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
1 GLP	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀各5	経口	♂♀: 5000	♂♀: > 5000	(1995年)	毒 - 13
2 GLP	急性毒性 (14日間観察)	マウス	♂♀各5	経口	♂♀: 0, 2500, 5000	♂♀: > 5000	(1997年)	毒 - 15
3 GLP	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀各5	経皮	♂♀: 5000	♂♀: > 5000	(1995年)	毒 - 17
4 GLP	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀各5	吸入 流動式 (4時間)	ダスト ♂♀: 0(空気), 535, 5085 (mg/m ³)	LC ₅₀ ♂♀: > 5085 (mg/m ³)	(1996年)	毒 - 19
8 GLP	眼刺激性 (7日間観察)	ウサギ	♀3	片側眼に 強制投与	約100 µL/眼 (約31 mg)	刺激性なし	(1995年)	毒 - 22
	背部に貼布			500mg/パッチ	刺激性なし			
11 GLP	皮膚感作性 Maximization法 (約3週間観察)	モルモット	♂20	感作: 5%液皮内注射感作 40%液貼布感作 惹起: 40、25%液貼布惹起		感作性なし	(1995年)	毒 - 26
51 GLP	急性 神経毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀各12	経口	0、20、500、 2000mg/kg	2000mg/kg	(2002)	毒 - 29
13 GLP	急性遅発性 神経毒性 (2回投与:各 21日間観察)	ニワトリ	♀各20	経口	0、5000mg/kg	遅発神経毒性 誘発性なし	(1998年)	毒 - 32

*下線を引いた試験成績は、すべては残留農薬安全性評価委員会および薬事・食品衛生審議会にて評価済み

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

資料 No.	試験の種類・期間*	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD50 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
14 GLP	<u>亜急性毒性</u> (3+1カ月)	ラット	♂♀各10	飼料混入	0, 20, 100, 400, 1600, 6400 ppm ♂: 0, 1.5, 7.2, 29.8, 136, 660 ♀: 0, 1.9, 8.8, 35.5, 174, 700 mg/kg/日	400 ppm ♂ 29.8 ♀ 35.5 mg/kg/日	(1996年)	毒 - 35
15 GLP	<u>亜急性毒性</u> (3カ月)	イヌ	♂♀各4	飼料混入	0, 75, 300, 1200 ppm ♂: 0, 2.98, 12.3, 45.5 ♀: 0, 2.95, 12.4, 43.2 mg/kg/日	75 ppm ♂ 2.98 ♀ 2.95 mg/kg/日	(1996年)	毒 - 46
16 GLP	<u>亜急性毒性</u> (3カ月)	マウス	♂♀各10	飼料混入	0, 20, 100, 600, 3600, 7200ppm ♂: 0, 8.1, 42.4, 266, 1593, 3390 ♀: 0, 10.6, 55.2, 332, 1880, 3940 mg/kg/日	100ppm ♂ 42.4 ♀ 55.2 mg/kg/日	(1996年)	毒 - 56
52 GLP	反復経口投 与神経毒性 (3カ月)	ラット	♂♀各12	飼料混入	0, 400, 1200, 3600ppm ♂: 0, 24.3, 77, 229 ♀: 0, 31.1, 92.9, 273 mg/kg/日	1200ppm ♂ 77.0 ♀ 92.9 mg/kg/日 神経毒性なし	(2004)	毒 - 64
17 GLP	<u>亜急性遅発 性神経毒性</u> (4週間+2週間)	ニワトリ	♀17~24	経口	0, 50, 200, 500/750 mg/kg/日	遅発神経毒性 誘発性なし	(1999年)	毒 - 69

*下線を引いた試験内容は、それぞれ農薬安全評価委員会および薬事・食品衛生審議会にて評価済み

資料 No.	試験の種類・期間*	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
18 GLP	<u>慢性毒性発がん性併合</u> (2カ年)	ラット	♂♀各50+10	飼料混入	0, 50, 200, 1000, 3000(雄), 4000(雌) ppm ♂:0, 2.5, 10.3, 52.7, 170 ♀:0, 3.6, 14.6, 75.4, 327 mg/kg/日	200ppm ♂ 10.3 ♀ 14.6 mg/kg/日 発がん性なし	(1997年)	毒 - 74
19 GLP	<u>発がん性</u> (2カ年)	マウス	♂♀各50 +20* *(0, 2000ppm)	飼料混入	0, 20, 100, 500, 2000ppm ♂:0, 5.4, 28.0, 131, 575 ♀:0, 7.7, 41.9, 201, 831 mg/kg/日	100ppm ♂ 28.0 ♀ 41.9 mg/kg/日 発がん性なし	(1997年)	毒 - 108
20 GLP	<u>慢性毒性</u> (12カ月)	イヌ	♂♀各4	飼料混入	0, 20, 40, 200, 750 ppm ♂:0, 0.55, 1.12, 5.35, 24.3 ♀:0, 0.52, 1.14, 5.50, 24.7 mg/kg/日	20ppm ♂ 0.55 ♀ 0.52 mg/kg/日	(1997年)	毒 - 135
21 GLP	<u>繁殖試験</u> (2世代、1産児で継代)	ラット	♂♀各30	飼料混入	0, 20, 300, 1800 ppm ♂:0, 1.4, 21.4, 139 ♀:0, 1.8, 28.1, 204 mg/kg/日	親動物: 20ppm ♂ 1.4 ♀ 1.8 mg/kg/日 新生児: 300ppm 繁殖性: 300ppm	(1997年)	毒 - 146
22 GLP	<u>催奇形性</u>	ラット	♀ 28	経口 (妊娠6~15)	0, 100, 300, 1000 mg/kg/日	1000mg/kg/日 催奇形性なし	(1996年)	毒 - 154
23 GLP	<u>(催奇形性)</u>	ウサギ	♀ 16	経口 (妊娠6~19)	0, 10, 40, 160, 640 mg/kg/日	2.5mg/kg/H 催奇形性なし	(1997年)	毒 - 157
	<u>(追加検査)</u>		♀ 4		0, 2.5, 10, 40, 160, 640 mg/kg			
24 GLP	<u>Ames 試験</u> <u>復帰変異</u>	カビ細菌; TA100, TA98, TA1535, TA1537 大腸菌; WP2uvrA	3プレート/群 2回繰り返 し	<u>in vitro</u> プレートイ ンキュベ ーション法	0, 313, 625, 1250, 2500, 5000 µg/プレート	変異原性なし	(1995)	毒 - 163

*下線を引いた試験機関については残留農薬安全評価委員会および薬事・食品衛生審議会にて評価済み

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

資料 No.	試験の種類・期間*	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
25 GLP	<u>染色体異常</u>	チャイニーズハムスターのV79細胞	2プレート/2連/群	<u>in vitro</u> 代謝活性化法	S-9 Mix 無添加 0, 5, 25, 50 添加 0, 10, 50, 100 (µg/ml)	染色体異常誘発性なし	(1996年)	毒 - 167
26 GLP	<u>rec-assay</u>	枯草菌 H17, M15	2デイズ/群	孢子法 S-9 Mix 無添加と添加	S-9 Mix 無添加 0.75, 1.5, 3, 6, 12 添加 0.75, 1.5, 3, 6, 12, 24, 48 µg/デイズ	変異原性なし	(1997年)	毒 - 171
27 GLP	<u>UDS 試験</u>	ラット肝臓初代培養細胞	3プレート/群	<u>in vitro</u> ³ H-チミジン取り込み法	0, 1.0, 5, 10, 25, 50, 100, 150 (µg/ml)	変異原性なし	(1996年)	毒 - 174
28 GLP	<u>HPRT 試験</u>	チャイニーズハムスターのV79細胞	8プレート/群	<u>in vitro</u> 代謝活性化法	S-9 Mix 無添加 0, 5, 10, 20, 25, 30, 45, 60 添加 0, 1.88, 3.75, 7.5, 15, 30, 60 (µg/ml)	変異原性なし	(1996年)	毒 - 177
29 GLP	<u>小核試験</u>	マウス	♂♀各5	腹腔内	0, 1500mg/kg 投与後 16, 24, 48時間に標本作製	変異原性なし	(1996年)	毒 - 180
18-6 GLP							(1997年)	毒 - 182

*下線を付した試験成績については残留農薬方針評価委員会および薬事・食品衛生審議会にて評価済み

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

資料 No.	試験の種類・期間*		供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁	
30	生体の機能に及ぼす影響	中枢神経系	一般状態 (Irwin)	マウス	♂ 5	経口	0, 1000, 5000	5000	(1997年)	毒-185
			ウサギ	♂ 3	0, 500, 2500		2500			
		神経系	自発運動量	マウス	♂ 5	経口	0, 1000, 5000	5000		
			体温	ウサギ	♂ 3					
		循環器系	心拍数 呼吸 血圧 心電図	ウサギ	♂ 3	経口	0, 500, 2500	2500		
				(無麻酔)						
		自律神経系 瞳孔	ウサギ	♂ 3	経口	0, 500, 2500	2500			
		体性神経系								
		回転棒法	マウス	♂ 5	経口	0, 1000, 5000	5000			
			マウス	♂ 5				0, 1000, 5000		
		消化管系 炭末輸送能	マウス	♂ 5	経口	0, 1000, 5000	5000			
		腎機能 (尿排泄)	ラット	♂ 5	経口	0, 1000, 5000	5000			
		血液								
凝固時間	ラット	♂ 5	経口	0, 1000, 5000	5000					
溶血 (in vivo)	ラット	♂ 5	経口	0, 1000, 5000	5000					
血漿コリンエステラーゼ	ウサギ	♂ 3	経口	0, 1000, 5000 0, 500, 2500	—					

*下線を引いた試験内容は、保健省薬事安全評価委員会および農事・食品衛生審議会にて評価済み

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

資料 No.	試験の種類 ・期間*	供試生物	1群当り 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載 頁
18-1 GLP							(1997年)	毒 - 192
18-2 GLP							(1998年)	毒 - 195
18-3							(1997年)	毒 - 199
18-4 GLP							(1998年)	毒 - 208
18-5 GLP							(1998年)	毒 - 212
18-7							(2000年)	毒 - 221
18-8							(2000年)	毒 - 229

*ト線は引いた試験成績については残留農薬安全性評価委員会および薬事・食品衛生審議会にて評価済み

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

資料 No.	試験の種類 ・期間 *	供試生物	1 群当り 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載 頁
19-1 GFP							(1997年)	毒 - 232
19-2							(2000)	毒 - 236
19-3							(2000年)	毒 - 240
20-1 GLP							(1997年)	毒 - 242
20-2							(2000年)	毒 - 250
20-3							(2000年)	毒 - 257
30-1							(1997年)	毒 - 261

*下線を引いた試験成績については残留農薬安全性評価委員会および薬事・食品衛生審議会にて評価済み

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

資料 No.	試験の種類 ・期間*	供試生物	1群当り 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は無毒 性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載 頁
30-2							(1999年)	毒 - 269
30-3							(1999, 2000年)	毒 - 272
30-4							(2000年)	毒 276
30-5							(2000年)	毒 - 286

*下線を引いた試験成績については残留農薬安全評価委員会および薬事・食品衛生審議会にて評価済み

2. 代謝物を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類・期間*	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
31 GLP	急性毒性 (14日間観察)	マウス	♂♀各5	経口	♂♀: 0, 2500, 5000	♂♀:約5000	(1997年)	毒 - 294
32 GLP	亜急性毒性 (4週間)	ラット	♂♀各10	飼料混入	0, 1000, 3000, 10000 ppm ♂: 90.6, 267, 932 ♀: 108, 304, 1000 mg/kg/日	♂: 10000ppm 932mg/kg/日 ♀: 3000ppm 304mg/kg/日	(1997年)	毒 - 296
33 GLP	催奇形性	ラット	♀ 30	経口 (妊娠6 ~15)	0, 1000 mg/kg/H	1000mg/kg/日 催奇形性なし	(1997年)	毒 - 301
34 GLP	Ames 試験 復帰変異	枯草菌; TA100, TA98, TA1535, TA1537 大腸菌; WP2uvrA	3プレート/群 2回繰り返す	in vitro プレインキュベ ーション法	0, 313, 625, 1250, 2500, 5000 µg/プレート	変異原性なし	(1997年)	毒 - 307
35 GLP	染色体異常	チャイニ ーズハム スターの V79細 胞	2プレート/2連 /群	in vitro 代謝活性 化法 S-9 Mix 無添加と 添加	0, 907, 1360, 2040, 3060, 4590 (µg/ml)	染色体異常誘 発性なし	(1997年)	毒 - 311
36 GLP	rec-assay	枯草菌 H17, M45	2プレート/群	孢子法 S-9 Mix 無添加と 添加	0, 63, 125, 250, 500, 1000, 2000 µg/プレート	変異原性なし	(1997年)	毒 - 315
37 GLP	HPRT 試験	チャイニ ーズハム スターの V79細胞	8プレート/群	in vitro 代謝活性 化法 S-9 Mix 無添加と 添加	0, 125, 250, 500, 1000, 2000, 4000 (µg/ml)	変異原性なし	(1997年)	毒 - 317
38 GLP							(1997年)	毒 - 320

*下線を引いた試験成績については、残留農薬安全評価委員会および、薬事・食品衛生審議会にて評価済み

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

資料 No.	試験の種類・期間*	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
39 GLP	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀各5	経口	♂♀: 2000	♂♀: > 2500*	(1996年)	毒 - 323
40 GLP	亜急性毒性 (4週間)	ラット	♂♀各5	経口	0, 100, 300, 1000	♂♀: 300	(1997年)	毒 - 325
41 GLP	Ames 試験 復帰変異	カビ初菌: TA100, TA98, TA1535, TA1537 TA102	3プレート/群 2回繰り返す	in vitro プレート法 プレインキュベーション法	0, 75, 150, 300, 600, 1200, 2400, 4800µg/プレート	変異原性なし	(1997年)	毒 - 331
42 GLP	急性毒性 (14日間観察)	マウス	♂♀各5	経口	♂: 0, 1000, 1400, 2000, 2800, 4000 ♀: 0, 500, 700, 1000, 1400, 2000	♂: 1570 ♀: 1460	(1997年)	毒 - 335
43 GLP	Ames 試験 復帰変異	カビ初菌: TA100, TA98, TA1535, TA1537 大腸菌: WP2uvrA	3プレート/群 2回繰り返す	in vitro プレインキュベーション法	0, 156, 313, 625, 1250, 2500, 5000 µg/プレート	変異原性なし	(1997年)	毒 - 337
44 GLP	急性毒性 (14日間観察)	マウス	♂♀各5	経口	♂♀: 0, 2500, 5000	♂: > 5000 ♀: 約 5000	(1997年)	毒 - 341
45 GLP	Ames 試験 復帰変異	カビ初菌: TA100, TA98, TA1535, TA1537 大腸菌: WP2uvrA	3プレート/群 2回繰り返す	in vitro プレインキュベーション法	0, 313, 625, 1250, 2500, 5000 µg/プレート	変異原性なし	(1997年)	毒 - 343

*下線を引いた試験内容は、残留農薬安全性評価委員会および薬事・食品衛生審議会にて評価済み

資料 No.	試験の種類・期間*	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
46 GLP	Ames 試験復 帰変異	カモチ菌; TA100, TA98, TA1535, TA1537 大腸菌; WP2uvrA	3プレート/群 2回繰り返す	in vitro ブレイクベ ーション法	S-9 Mix 無添加 0, 313, 625, 1250, 2500, 5000 µg/プレート 添加 0, 78, 156, 313, 625, 1250, 2500 µg/プレート	変異原性なし	(1997年)	毒 - 347
47 GLP	Ames 試験復 帰変異	カモチ菌; TA100, TA98, TA1535, TA1537 大腸菌; WP2uvrA	3プレート/群 2回繰り返す	in vitro ブレイクベ ーション法	0, 313, 625, 1250, 2500, 5000 µg/プレート	変異原性なし	(1997年)	毒 - 351
48 GLP	rec-assay	枯草菌 H17, M45	2ディスク/群	孢子法 S-9 Mix 無添加と 添加	0, 63, 125, 250, 500, 1000 µg/ディスク	変異原性なし	(1997年)	毒 - 355
49 GLP	急性毒性 (14日間観 察)	マウス	♂♀各5	経口	♂♀: 0, 100, 140, 200, 280, 400	♂♀:220	(1998)	毒 - 357
50 GLP	Ames 試験復 帰変異	カモチ菌; TA100, TA98, TA1535, TA1537 大腸菌; WP2uvrA	3プレート/群 2回繰り返す	in vitro ブレイクベ ーション法	0, 156, 313, 625, 1250, 2500, 5000 µg/プレート	変異原性なし	(1998年)	毒 - 360

*下線を引いた試験成績については、残留農薬安全性評価委員会および薬事・食品衛生審議会にて評価済み

3. 製剤を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
製剤1 GLP	急性毒性 (ダブルスター1キ 粒剤) (14日間観察)	ラット	♂♀各5	経口	♂♀: 0, 5000	♂♀: > 5000	(1997年)	毒 - 363
製剤2 GLP	急性毒性 (ダブルスター1キ 粒剤) (14日間観察)	ラット	♂♀各5	経皮	♂♀: 0, 2000	♂♀: > 2000	(1997年)	毒 - 365
製剤3 GLP	皮膚刺激性 (ダブルスター1キ 粒剤) (3日間観察)	ウサギ	♀6	背部に貼布	500mg	刺激性なし	(1997年)	毒 - 367
製剤4 GLP	眼刺激性 (ダブルスター1キ 粒剤) (5日間観察)	ウサギ	♀6	100mgを左 眼に強制 投与	無洗眼	中等度刺激性 洗眼効果あり	(1997年)	毒 - 369
			♀3		洗眼			
製剤5 GLP	皮膚感作性 (ダブルスター1キ 粒剤) Ruehler法 (約5週間観 察)	モルモ ット	♀20	感作: 25%液貼布感作 惹起: 25%液貼布惹起		感作性なし	(1997年)	毒 - 372

ダブルスター1キ粒剤: ピラゾスルプロンユチル0.30% + フェントラザミド3.0%

1. 原体

(1) 急性毒性

ラットにおける急性経口毒性試験

(毒性資料 No. 1)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年月日：1995年4月5日

検体の純度 : %
試験動物 : ウィスター系ラット, 1群雌雄各5匹
試験開始時; 雄7~8週齢(167~182g)
雌10~11週齢(174~186g)
試験期間 : 14日間観察

【試験方法】

検体調製

検体を所定量秤量し、クレモホア EL を含む(2%)脱イオン水で調製した。

投与方法

投与前約16~18時間絶食させたラットに胃ゾンデを用いて強制的に単回経口投与した。

投与容量は、体重100gあたり2mLとした。

一般症状の観察及び体重の測定

観察期間は14日間とし、検体投与日は頻繁に、翌日からは毎日1回以上注意深く臨床観察を行った。

体重測定は、検体投与直前、投与後7日及び14日に行った。

剖検

観察終了時の全生存動物をエーテル麻酔下で放血致死させた後、剖検した。

【結果】

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	5000
LD ₅₀ (mg/kg)	>5000
死亡開始時間及び 終了時間	雄：－ 雌：－
症状発現時間及び 消失時間	雄：－ 雌：－
最大無作用量 (mg/kg)	雄：5000 雌：5000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄：5000 雌：5000

一般症状の観察及び体重の測定

中毒症状及び死亡は雌雄共に認められなかった。

順調な体重増加が雌雄共にみられた。

剖検

剖検において、雌雄共に検体に起因する所見は認められなかった。

マウスにおける急性経口毒性試験

(毒性資料 No. 2)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年月日：1997年1月20日

検体の純度 : %
試験動物 : ICR系マウス, 1群雌雄各5匹
試験開始時; 雄5週齢(22~26g)
雌5週齢(17~22g)
試験期間 : 14日間観察

【試験方法】

検体調製

検体を所定量秤量し、クレモホア EL を加え摩砕後、蒸留水を加えて調製した (クレモホア EL 最終濃度; 2%)。

投与方法

投与前日夕方から絶食させたマウスに胃ゾンデを用いて強制的に単回経口投与した。

投与容量は、体重 10g あたり 0.2mL とした。

一般症状の観察及び体重の測定

観察期間は 14 日間とし、検体投与日は頻繁に、翌日からは毎日 1 回以上注意深く臨床観察を行った。

体重測定は、検体投与直前、投与後 1、3、7、10 日及び 14 日に行った。

剖検

観察終了時の全生存動物をエーテル麻酔下で放血致死させた後、剖検した。

【結果】

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	0, 2500, 5000
LD ₅₀ (mg/kg)	>5000
死亡開始時間及び 終了時間	雄：－ 雌：－
症状発現時間及び 消失時間	雄：－ 雌：－
最大無作用量 (mg/kg)	雄：5000 雌：5000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄：5000 雌：5000

一般症状の観察及び体重の測定

中毒症状及び死亡は雌雄共に認められなかった。

雄では順調な体重増加が認められた。雌では、5000mg/kg 群において、投与後7日に、平均体重のわずかな減少が認められたが、その後順調な体重増加が認められた。従って、雌の5000mg/kg でみられた一過性の体重減少は、検体に直接関与しないものと考えられた。

雌の平均体重 (g)

用量 (mg/kg)	投与直前	1日後	3日後	7日後	10日後	14日後
5000	19.9	23.2	24.5	24.3	25.3	26.2
2500	20.1	22.8	23.7	24.2	25.0	26.0
0	20.2	22.5	23.8	24.0	24.4	25.1

剖検

剖検において、雌雄共に検体に起因する所見は認められなかった。

ラットにおける急性経皮毒性試験

(毒性資料 No. 3)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年月日：1995年3月22日

検体の純度 : %
試験動物 : ウィスター系ラット, 1群雌雄各5匹
試験開始時; 雄 10~12 週齢(262~298g),
雌 17 週齢(229~242g)
試験期間 : 14 日間観察

【試験方法】

検体調製

検体をアルミホイル上に各個体毎に所定量秤量し、生理食塩水を加え(検体 1g あたり 0.9mL)、ペースト状とした。

投与方法

投与前日に剪毛した背部皮膚に検体をのせたアルミホイルを直接貼布した。アルミホイルを閉塞性包帯で皮膚に固定した。

動物の体重及び検体をのせたアルミホイルの表面積 ($5.5 \times 5.5 \text{ cm} = 30.25 \text{ cm}^2$) に基づいて、皮膚の表面積に換算し、以下の量を塗布した。

雄：5000mg/kg - $43.3 \sim 49.3 \text{ mg/cm}^2$

雌：5000mg/kg - $37.9 \sim 40.0 \text{ mg/cm}^2$

貼布時間は 24 時間とし、貼布除去後、塗布部位は石鹼と水で洗浄した。

一般症状の観察及び体重の測定

観察期間は 14 日間とし、検体投与日は頻繁に、翌日からは毎日 1 回以上注意深く臨床観察を行った。

体重測定は、検体投与直前、投与後 7 日及び 14 日に行った。

剖検

観察終了時の全生存動物をエーテル麻酔下で放血致死させた後、剖検した。

【結果】

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	5000
LD ₅₀ (mg/kg)	>5000
死亡開始時間及び 終了時間	雄：－ 雌：－
症状発現時間及び 消失時間	雄：－ 雌：－
最大無作用量 (mg/kg)	雄：5000 雌：5000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄：5000 雌：5000

一般症状の観察及び体重の測定

中毒症状及び死亡は雌雄共に認められなかった。

雄では順調な体重増加が認められた。雌では、投与後7日において、平均体重のわずかな減少が認められ、個体別にみた場合3匹が減少した。しかしこの体重減少は、検体に起因した変化ではなく、むしろ包帯などによる投与のストレスの結果であると考えられた。

雌の平均体重 (g)

用量 (mg/kg)	投与直前	7日後	14日後
5000	237	234	239

剖検

剖検において、雌雄共に検体に起因する所見は認められなかった。

ラットにおける急性吸入毒性試験

(毒性資料 No. 4)

試験機関：

[G L P 対応]

報告書作成年月日：1996年3月21日

検体の純度 : %
 試験動物 : ウィスター系ラット, 1群雌雄各5匹
 試験開始時; 雌雄2~3月齢(雄; 170~205g, 雌; 169~187g)
 試験期間 : 14日間観察

【試験方法】

溶媒を使用せずに、ダスト発生装置を用い検体をダストとしてエアロゾル化し、流動式吸入装置によりラットの鼻部に4時間1回暴露した。

設定濃度; ダスト発生装置の構造及び重量上の点から求められなかった。

実測濃度; 0(空気対照)、535、5085 mg/m³

暴露空気をセルロース-アセテートフィルターを用いて捕集し、重量測定法により実測濃度を求めた。

暴露条件

設定濃度 (mg/m ³)	—		設定濃度 (mg/m ³)	—	
実測濃度 (mg/m ³)	535		実測濃度 (mg/m ³)	5085	
粒子径 (μm)	分布	積算	粒子径 (μm)	分布	積算
	(%)	(%)		(%)	(%)
0.15 ~ 0.3	0.42	0.00	0.01 ~ 0.4	0.00	0.00
0.3 ~ 0.6	1.90	0.42	0.4 ~ 0.7	0.00	0.00
0.6 ~ 1.2	10.90	2.32	0.7 ~ 1.1	0.00	0.00
1.2 ~ 2.4	24.25	13.22	1.1 ~ 2.1	0.94	0.00
2.4 ~ 4.8	43.13	37.47	2.1 ~ 3.3	2.83	0.94
4.8 ~ 9.6	17.61	80.60	3.3 ~ 4.7	10.38	3.77
9.6 ~ 19.2	1.79	98.21	4.7 ~ 5.8	8.02	14.15
19.2 ~ 30.0	0.00	100.00	5.8 ~ 9.0	29.72	22.17
			9.0 ~ 20.0	48.11	51.89
空気力学的質量中位径(μm) [MMAD]	2.55		空気力学的質量中位径(μm) [MMAD]	8.75	
呼吸可能な粒子(<3μm)の割合(%)*	60		呼吸可能な粒子(<3μm)の割合(%)*	3	
チャンバー容積(L)	3.8				
チャンバー内通気量(l/分)	28				
暴露条件	ダスト 4時間 鼻部暴露				

* ; 質量基準の粒径とその分布の回帰線より求めた。

試験項目

一般症状の観察及び体重の測定

観察期間は 14 日間とし、検体暴露日は数回、その後は少なくとも 1 日一回注意深く臨床観察を行った。

体重測定は、暴露開始直前、暴露後 3 日、7 日及び 14 日に行った。

神経学的検査（反射）

Irwin(1968)、Moser ら(1988)による方法に従って以下の項目について観察第 1 日目に検査した。

位置視覚反応、金網による握力、腹筋緊張、角膜及び瞳孔反射、耳介反射、正向反射、尾の触覚反応、音や触刺激による行動の変化、驚きの反応

直腸温

暴露後 30 分以内に直腸温を測定した。

剖検

観察終了時の全生存動物をペントバルビタールナトリウムで麻酔後、剖検した。

【結果】

投与方法	吸入（ダスト）
暴露濃度（実測濃度；mg/m ³ ）	0, 535, 5085
LC ₅₀ （mg/m ³ ）	>5085
死亡開始時間及び 終了時間	雄：－ 雌：－
症状発現時間及び 消失時間	雄：－ 雌：－
最大無作用量（mg/m ³ ）	雄：5085 雌：5085
死亡例の認められなかった 最高暴露濃度（mg/m ³ ）	雄：5085 雌：5085

一般症状の観察及び体重の測定

中毒症状及び死亡は雌雄共に認められなかった。

検体暴露群において、対照群に比べ、体重減少あるいは抑制が認められたが、極めて軽度であり、また一過性であるため、毒性学的に重要とは考えられなかった

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

反射試験

何ら異常所見は認められなかった。

直腸温

低、高暴露群ともに、対照群に比べ低体温を示した。しかし、軽度な低体温は、通常、上部気道に作用性のある刺激物を暴露したラットで認められ、ここでみられた低体温は、高濃度のダスト暴露による知覚神経末端の機械的な刺激に関連していると考えられた。従って本検体の毒性に関連している所見とはみなさなかった。

剖検

剖検において、雌雄共に検体に起因する所見は認められなかった。

(2) 眼及び皮膚に対する刺激性

ウサギの眼及び皮膚に対する一次刺激性及び腐食性試験

(毒性資料 No. 8)

試験機関： バイエル社 毒性研究所 (ドイツ)

[GLP対応]

報告書作成年月日：1995年2月6日

A. 眼に対する一次刺激性試験

検体の純度 : %

試験動物 : ニュージーランドホワイト種雌ウサギ, 1群3匹
試験開始時 ; 3.7~4.0kg

試験期間 : 7日間観察

【試験方法】

3匹の動物の一侧の下眼瞼を緩やかに眼球から引き離し、粉碎した検体 100 μ L (約 31mg に相当)をその結膜嚢内に投与した。検体の損失を防ぐため、約1秒間、両眼瞼を緩やかに合わせ保持した。もう一侧の眼は未処理の対照眼とした。検体投与 24時間後に生理食塩水を用いて洗眼した。

【観察項目】

検体投与後1時間、24時間、48時間、72時間及び7日に、角膜、虹彩、結膜及び分泌物の刺激性変化を観察した。Draizeの判定基準に従って採点した。眼房水についてはMcDonaldとShaddockの方法で記録した。なお、角膜の上皮欠損の有無を確認するために投与24時間後に1%フルオレセイン液を用いて検査した。

眼にみられた以外の変化についても観察し、また体重測定は、検体投与直前に行った。

また、24時間以上持続した影響のみを評価に用いた。

【結果】

投与後1時間及び24時間判定において、1例で結膜の少数の血管にあきらかな充血が認められたが、陽性反応ではなかった。角膜、虹彩、眼房水及び分泌物については、観察期間を通じて炎症反応を示した例は認められなかった(表参照)。

以上の結果から、フェントラザミドはウサギの眼粘膜に対して刺激性がないものと思われる。

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

動物 番号	検査 部位	項 目	最高評 点	Draize による評価点				
				1 時間	24 時間*	48 時間	72 時間	7 日
E7	角膜	混濁	4	0	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0	
		程度*	4	—	0	—	—	
		面積*	4	—	0	—	—	
	虹彩		2	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	0	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0
	眼房水		3	0	0	0	0	0
分泌物		3	0	0	0	0	0	
E9	角膜	混濁	4	0	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0	
		程度*	4	—	0	—	—	
		面積*	4	—	0	—	—	
	虹彩		2	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1	1	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0
	眼房水		3	0	0	0	0	0
分泌物		3	0	0	0	0	0	
E12	角膜	混濁	4	0	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0	
		程度*	4	—	0	—	—	
		面積*	4	—	0	—	—	
	虹彩		2	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	0	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0
	眼房水		3	0	0	0	0	0
分泌物		3	0	0	0	0	0	
合計	角膜	混濁	4	0	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0	
		程度*	4	—	0	—	—	
		面積*	4	—	0	—	—	
	虹彩		2	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1	1	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0
	眼房水		3	0	0	0	0	0
分泌物		3	0	0	0	0	0	
平均	角膜	混濁	4	0	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0	
		程度*	4	—	0	—	—	
		面積*	4	—	0	—	—	
	虹彩		2	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	0.3	0.3	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0
	眼房水		3	0	0	0	0	0
分泌物		3	0	0	0	0	0	

* :フルオレセイン染色により検査

— :検査せず

B. 皮膚に対する一次刺激性試験

- 検体の純度 : %
試験動物 : ニュージーランドホワイト種雌ウサギ, 1群3匹
試験開始時 ; 3.4~3.9kg
試験期間 : 7日間観察

【試験方法】

投与1日前に動物の背部から横腹部にかけて刈毛(6×6 cm)した。検体投与部位には、粉碎した検体500mgを脱イオン水で湿らせた後、直ちに非アレルギー性パッチにのせ貼布した。無処理部位には水のみを湿らせたパッチを貼布した。これらの適用部位を半閉塞性包帯でゆるく固定し、4時間暴露した。暴露後は包帯とパッチを除去し、暴露部位を注意深く水で洗浄した。

【観察項目】

暴露終了後1時間、24時間、48時間、72時間、7日に塗布部位の刺激性変化(紅斑、痂皮、浮腫)の有無等を観察し、Draizeの判定基準に従って採点した。

皮膚にみられた以外の変化についても観察し、また体重測定は、検体投与直前に行った。

【評価】

各動物について、暴露終了後24時間、48時間、72時間に記録したDraizeの点数を加算した。これら3つの数値の総和を3で除して平均値(P. I. I.)を求めた。

この評点は、1)紅斑/痂皮の形成と2)浮腫の形成について別々に計算した。

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

【結果】

暴露終了1時間後において、1例に非常に軽度な紅斑（かろうじて識別できる程度）が認められたほか、何ら皮膚症状は認められなかった。

動物 番号	項 目	最高 評点	Draize による評価点					P. I. I.
			1時間	24時間	48時間	72時間	7日	
E13	紅斑/痂皮形成	4	1	0	0	0	0	0
	浮腫形成	4	0	0	0	0	0	0
G6	紅斑/痂皮形成	4	0	0	0	0	0	0
	浮腫形成	4	0	0	0	0	0	0
F8	紅斑/痂皮形成	4	0	0	0	0	0	0
	浮腫形成	4	0	0	0	0	0	0
合計	紅斑/痂皮形成	12	1	0	0	0	0	0
	浮腫形成	12	0	0	0	0	0	0
平均	紅斑/痂皮形成	4	0.3	0	0	0	0	0
	浮腫形成	4	0	0	0	0	0	0

以上の結果から、フェントラザミドは、ウサギの皮膚に対して、刺激性がないものと思われる。

(3) 皮膚感作性

モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法)

(毒性資料 No. 11)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年月日: 1995年7月3日

検体 : %
試験動物 : Hsd/Win:DII 系雄モルモット, 1群20匹
試験開始時: 4~6週齢(259~382g)
試験期間 : 約3週間

【試験方法】

Maximization 法により行った。

試験濃度設定の理由

検体試料の調製

検体投与前にクレモホア EL を 2%含む滅菌生理食塩水で懸濁液を調製した。

1. 皮内感作

投与前 24 時間に刈毛した試験動物の背頸部の各長軸方向に、平行に 3ヶ所皮内注射を行った。注射部位間の距離は約 2 cm、注射部位あたりの投与容量は 0.1mL とした。

a) 感作群 (検体群)

第一注射部位 (頭方)

Freund の完全アジュバントと滅菌生理食塩水の 1 : 1 混液

第二注射部位 (中央)

滅菌生理食塩水とクレモホア EL (2% v/v) で調製した検体の 5%液

第三注射部位 (尾方)

滅菌生理食塩水とクレモホア EL (2% v/v) で調製した検体の 5%液と Freund の完全アジュバントとの等量混合液

b) 無感作群 (対照群)

対照群の動物は、検体群と同様に処理したが、第二と第三注射部位の調製液には検体を含まなかった。

2. 貼布感作 (皮内注射 1 週間後)

貼布部位には貼布感作 24 時間前に刈毛し、10%ラウリル硫酸ナトリウム含有ワセリンで処理した。貼布感作口は、以下に示すように処理した低アレルギー性のパッチ (2×4 cm) を注射部位間及びその部位に貼布し、アルミホイルで覆い、Fermoflex

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

の粘着性テープで皮膚に 48 時間固定した。

パッチは次のように処理した。

- a) 感作群：2%クレモホア EL 含有滅菌生理食塩水で調製した検体の 40%液， 0.5mL
 b) 無感作群：2%クレモホア EL 含有滅菌生理食塩水， 0.5mL

3. 貼布惹起（皮内注射から 3 週間後）

惹起操作 24 時間前に動物の背部と腹側部を刈毛した。惹起時に感作群と無感作群の左腹側部に検体の 40%及び 25%調製液で湿らせた各々の低アレルギー性のパッチを貼布した。またこれら 2 濃度のパッチを動物毎に尾と頭方部と交互に位置を変えて貼布した。一方、右腹側部には、検体を含まない 2%クレモホア EL 含有滅菌生理食塩水で湿らせた低アレルギー性のパッチを 2 枚貼布し対照とした。投与容量はそれぞれ 0.5mL とした。

4. 反応の評価

貼布除去後 24 時間と 48 時間の皮膚反応を、肉眼的に下記の基準に従って評価した。

- 0 = 反応なし
 1 = 部分的に軽度な紅斑
 2 = 中程度の融合性の紅斑
 3 = 強い紅斑及び腫脹

【試験結果】

結果の要約は以下の通りである。

群	感作濃度 (%)	惹起濃度 (%)	動物数	感作反応動物数								平均評点		陽性動物数		感作陽性率 (%)	
				惹起後 48 時間				惹起後 72 時間				48 時間	72 時間	48 時間	72 時間	48 時間	72 時間
				皮膚反応評点													
				0	1	2	3	0	1	2	3						
感作	皮内;5 貼布;40	40	20	19	1	0	0	20	0	0	0	0.05	0	1	0	5	0
	皮内;5 貼布;40	25	20	19	1	0	0	20	0	0	0	0.05	0	1	0	5	0
無感作	皮内;0 貼布;0	40	10	10	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	皮内;0 貼布;0	25	10	10	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表に示した様に、感作群（検体処理群）において、惹起後 48 時間判定では、40%及び 25%両惹起濃度共に、20 例中 1 例で部分的に軽度な紅斑が認められたが、72 時間判定では何ら変化は認められず、また無感作群では、両判定時において皮膚反応は全く認められなかった。

以上の結果から、フェントラザミドの皮膚感作性は陰性であると判断する。

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

なお、既知の皮膚感作性陽性物質 2-メルカプトベンゾチアゾール[#] について、別に実施した Maximization 法による試験結果を次に示す。

試験実施日:1995年4月4日～4月28日

群	感作濃度 (%)	惹起濃度 (%)	動物数	感作反応動物数								平均評点		陽性動物数		感作陽性率 (%)	
				惹起後 48 時間				惹起後 72 時間				48 時間	72 時間	48 時間	72 時間	48 時間	72 時間
				皮膚反応評点													
				0	1	2	3	0	1	2	3						
感作	皮内:2.5 貼布:40	12	20	10	6	4	0	10	8	2	0	0.7	0.6	10	10	50	50
	皮内:2.5 貼布:40	6	20	10	8	2	0	13	5	2	0	0.6	0.45	10	7	50	35
無感作	皮内:0 貼布:0	12	10	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	皮内:0 貼布:0	6	10	10	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0

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

[#]:2-メルカプトベンゾチアゾール

OECD で推奨されている軽度から中等度の感作性を有する既知の陽性対照物質の一つ

(4) 急性神経毒性

ラットを用いた急性神経毒性試験

(毒性資料 No.51)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年： 2002年5月10日

検体純度： %

供試動物： Wister系ラット

1群雌雄各12匹

投与時週齢；雌雄9週、

投与時体重；雄198～241g、雌135～178g

観察期間：14日間

【投与方法】

検体を雌雄0、20、500および2000mg/kg体重の用量で、0.5%メチルセルロース/0.4%Tween20を含む脱イオン水で希釈し、10ml/kg体重の投与液量にて単回強制経口投与した。

用量設定根拠；

【試験項目および結果】

1)臨床症状

ケージサイドからの観察を毎日少なくとも1回実施し、死亡・瀕死および臨床症状を観測した。詳細な身体検査を毎日実施した。

投与の影響は認められなかった。

低用量群雌1匹において、投与後0日目に腹部の脱毛が認められ試験終了時まで継続したが、本所見は偶発的であり投与の影響とはみなさなかった。

2)体重

FOB検査の一部として毎週測定した。

投与の影響は認められなかった。

3) FOB

試験に供試された全ての生存動物について4回一投与1週間前、投与日（投与4時間後に開始）および投与7並びに14日目に実施した。FOB検査室において以下の項目を順番に観察した。

ホームケージでの観察(HC)；姿勢、立毛、歩行異常、不随意運動、発声、その他

ハンドリング時の観察；ケージからの取り出し易さ、ハンドリングに対する反応、筋肉の状態、眼瞼閉鎖、流涙、流涎、鼻部排泄物、汚れ、その他
オープンフィールドでの観察(OF)；立毛、呼吸異常、姿勢、不随意運動、常同行動、異常行動、歩行異常、発声、覚醒状態、立ち上がり動作、その他、排便、排尿

反射/生理的観察(RF/PO)；対接近反応、対接触反応、聴反応、テールピンチに対する反応、瞳孔径、瞳孔反射、立ち直り反射、握力、体重、体温、着地時開脚

投与の影響は認められなかった。

投与後の全調査時点で低用量雌1匹における腹部脱毛が認められ、0日目の高用量雄1匹で縮瞳が認められたが、1匹でしが認められず(統計学的有意差無し)、偶発的所見と判断された。

4) 自発運動量

FOB検査と同日に、FOB検査終了後に、8の字迷路を用いて自発運動量(motor activity)および移動運動量(locomotor activity)を1セッション90分間、各セッション中10分毎のインターバルで検査した。(移動運動量は、自発運動量の計測値から同じビームを連続して遮断したカウントを除いた数値として計測した。)

投与の影響は認められなかった。

高用量雌の0日目における自発運動量および移動運動量の測定値が対照群に比べそれぞれ20および23%減少したが、統計学的有意差はなく、更に一般的に投与関連性の減少が認められるインターバルのパターンはセッション初期の活動量が減少するのに対して、本試験ではセッション後期のインターバルにおける僅かな運動量の減少が集積したものと考えられること、更に本試験の雄では影響が認められていないことから投与の影響とは考えられなかった。その他、7日目の高用量雌および14日目の低用量雌において対照群に比較して20%以上の変動が認められたが投与の影響を示唆する用量間または調査時点間のパターンが認められず、統計学的有意差も認められなかったため投与の影響とは考えられなかった。

5) 剖検

投与15日目に全動物について剖検し、全臓器、体腔、切断面、開口部および外表の検査を実施した。

投与の影響は認められなかった。

6)脳重量

15 日目に各群雌雄各 6 匹ずつを、フェノバルビタールの腹腔内投与(50mg/kg 体重)による深麻酔下、左心室より磷酸緩衝亜硝酸ナトリウム、次いで 10%ホルマリンで灌流固定した。灌流後、全脳並びに脊髓(後根神経節および脊髓神経根を含む)、両眼(視神経を含む)、(両側)末梢神経(坐骨、脛骨および腓腹神経)、ガッセル神経節、腓腹筋、両前肢および肉眼的異常の認められた神経組織または骨格筋を取り出し、10%ホルマリンで固定した。脳重量を、採取直後、固定液に浸漬する前に測定した。灌流固定をしなかった動物については、臓器の採取はしなかった。

脳重量に対する影響はいずれの用量とも認められなかった。

7)病理組織学的検査

対照群並びに高用量群の組織および肉眼的病理所見の認められた組織について以下の手順で更に処理し組織病理検査を実施した。脳(8 冠状断面)および脊椎切片(頸部、胸部、腰部および馬尾)はパラフィンに包埋し、H&E, luxol fast blue/cresyl violet および Sevier-munger にて染色した。頸部および腰部後根神経節(後根および前根繊維並びに脊髓神経を含む)、ガッセル神経節、眼、視神経および腓腹筋は GMA (メタクリル酸グリコール) に包埋し、修正 Lee により染色した。末梢神経(坐骨、脛骨および腓腹神経)はエポキシ樹脂で包埋し、トルイジンブルー染色をした。

投与に関連した骨格筋または神経組織の組織病理学的異常は認められなかった。

以上より、本試験では 2000mg/kg 体重投与群雄においても検体の急性暴露によるラットへの影響は認められず、無毒性量は雌雄とも 2000mg/kg 体重と判断された。

(5) 急性遅発性神経毒性

雌鶏を用いた経口投与による急性遅発性神経毒性試験

(毒性資料 No. 13)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年月日：1998年2月4日

検体 : %
試験動物 : L S L系産卵鶏，検体群 20羽、陰性対照及び陽性対照群各 15羽
試験開始時；50週齢(1.31~2.38kg)
試験期間 : 約6週間

【試験目的】

本剤が強い NTE 阻害作用(毒性資料 No. 18-3)を示したので、ニワトリでの急性遅発性神経毒性試験を行った。

【試験方法】

検体の 5000mg/kg を 20羽の産卵鶏に強制経口投与して3週間観察し、生存動物に再度 5000mg/kg を強制経口投与して3週間動物を観察した。1回目の投与後に経時的に動物を屠殺して、神経組織の NTE (神経毒性エステラーゼ) と脳の ChE (コリンエステラーゼ) を測定した。2回目の投与後3週間の観察終了時に動物を屠殺して、神経組織について病理組織学的に検査した。

なお、陽性対照物質として TOCP を使い、400mg/kg を強制経口投与した。生化学及び組織学的な検査は検体投与群と同様に行ったが、2回目の投与は動物が遅発性神経毒性の症状の発現のために衰弱し切迫殺したことにより行わなかった。

陰性対照群は溶媒のみを強制経口投与して、検体投与群と同様に処理した。

投与量の設定の理由

【試験結果】

1. 臨床観察(急性中毒症状)

動物の外観及び行動について少なくとも毎日1回観察を行った。

検体の1回目の投与後6日まで、2回目の投与後8日まで急性中毒(緑色下痢便、反応性の低下、運動性の低下、一過性の不整歩行)が認められた。動物の死亡は1

回目の投与 6 日後と 2 回目の投与 13 日後にそれぞれ 1 羽でみられた。

陰性対照群及び陽性対照群では急性中毒症状は認められなかった。

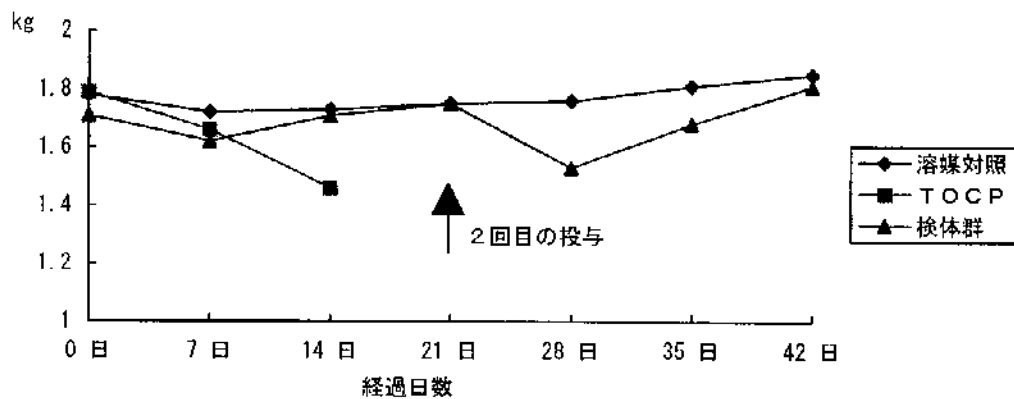
2. 体重

体重を週に 1 回測定した。

検体の 2 回の投与後にそれぞれ体重の減少がみられ、1 回目には 2 週間以内に、2 回目では 3 週間以内に回復した。

陽性対照の TOCP 群では進行性の体重減少がみられた。

陰性対照においても 2 回の投与後それぞれ投与後 1 週目にわずかな平均体重の変動が認められた。



3. 神経毒性症状の観察

週に 2 回運動失調性を精査するために 12~13 m²の場所に鶏を放して行動を観察した。

検体投与群では遅発性神経毒性症状を示唆する歩行異常は認められなかった。陽性対照の TOCP 群では初期での軽微な歩行異常から運動失調へ、最後に麻痺へと進行して、典型的な遅発性神経毒性症状を呈した。

4. NTE 活性

NTE 活性測定用の神経組織は 1 回目の投与後 1、2、7 日に経時的に鶏を屠殺して摘出した。

検体投与群での NTE 阻害は、神経組織により異なったが、比較的軽度で遅発性神経毒性の閾値とされる 70%~80%があるいはそれ以上の阻害は認められなかった。NTE 阻害は投与 2 日後が最も強かったが、7 日後にはほとんど回復した。

400mg/kg の TOCP の投与 1 日及び 2 日後には、試験した神経組織のすべてに強い

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

NTE 活性の阻害 (>90%) が見られた。投与7日後でも NTE の 60%程度がなお阻害されていた。この結果から、使用した試験系の感受性が確認された。

投与群	投与後日数	平均NTE阻害率(%)*		
		脳	脊髄	坐骨神経
TOCP 400mg/kg	1	98	96	92
	2	95	92	94
	7	63	59	56
検体 5000mg/kg	1	49	37	16
	2	56	46	8
	7	7	5	7

*: 対照群に対する阻害率

5. AChE 活性

AChE活性測定用の脳は1回目の投与後1、2、7日に鶏を経時的に屠殺して摘出した。

検体投与群及び陽性対照群の脳 AChE 活性は対照群に比較して有意に阻害されなかった。

6. 剖検所見

死亡動物及び試験終了時に剖検した動物には検体の投与に起因した変化は認められなかった。

7. 病理組織学的所見

観察終了時に、ペントバルビタールで麻酔し磷酸緩衝液で灌流しながら放血した後、固定のために緩衝ホルマリン液で灌流した。その後、脳、脊髄、坐骨神経を摘出して緩衝ホルマリン液に固定した。切片はHE、ルクソールファーストブルー及び鍍銀染色を行った。

検体投与群の神経組織には遅発性神経毒性に典型的な形態学的変化はみられなかった。しかし、陽性対照の TOCP 群の動物の坐骨神経及び中枢神経系では両側性の神経線維の変性が、小脳ではミエリン鞘の崩壊が観察され、遅発性神経毒性に典型的な形態学的な変化を示した。

以上の結果から、検体には遅発神経毒性誘発性はないものと判断された。

(6) 亜急性毒性

ラットを用いた亜急性経口毒性試験 (13 週混餌投与及び 4 週間回復試験)

(毒性資料No.14)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年月日：1996 年 5 月 9 日

検体の純度： %

試験動物：ウイスター系ラット、1 群雌雄各 10 匹

試験開始時平均体重 雄 113g, 雌 103g (7~8 週齢)

試験期間：主 群：13 週間

回復群：13 週間+回復期間 4 週間(1994 年 5 月~1994 年 9 月)

【投与方法】

検体を 0(対照群)、20、100、400、1600 及び 6400ppm の濃度で飼料に混入し、13 週間におたって摂食させた(主群)。更に 0(対照群)と 6400ppm の濃度については検体を 13 週間摂食させた後、通常飼料に切り替えて 4 週間の回復性を検討した(回復群)。検体を混入した飼料は週毎に調製した。

投与用量設定の根拠：

【試験項目及び結果】

1) 臨床症状及び死亡率

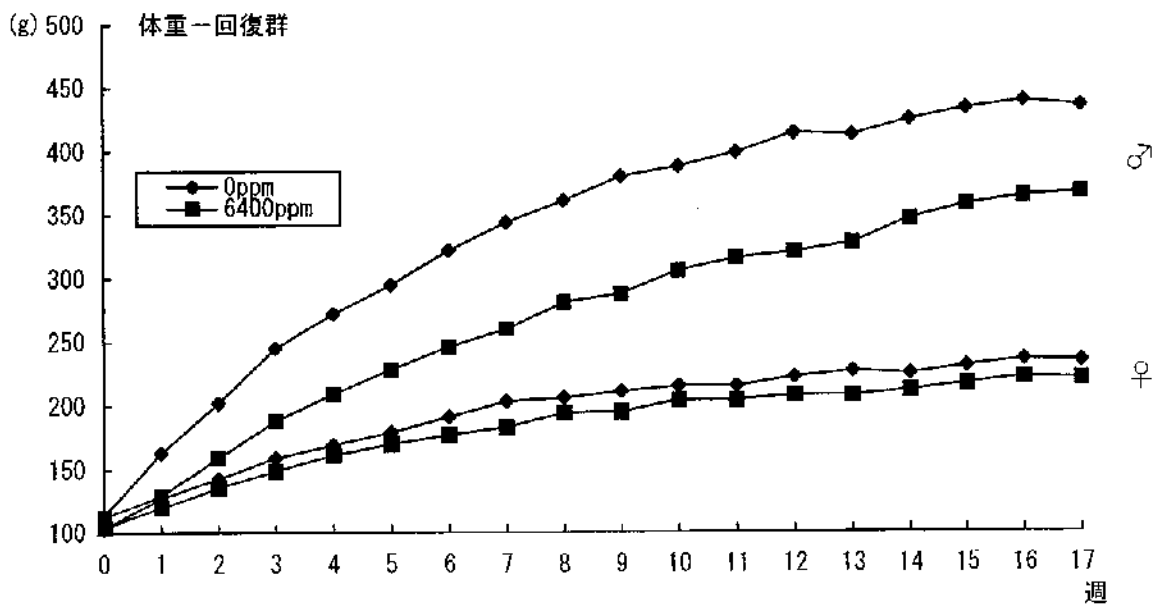
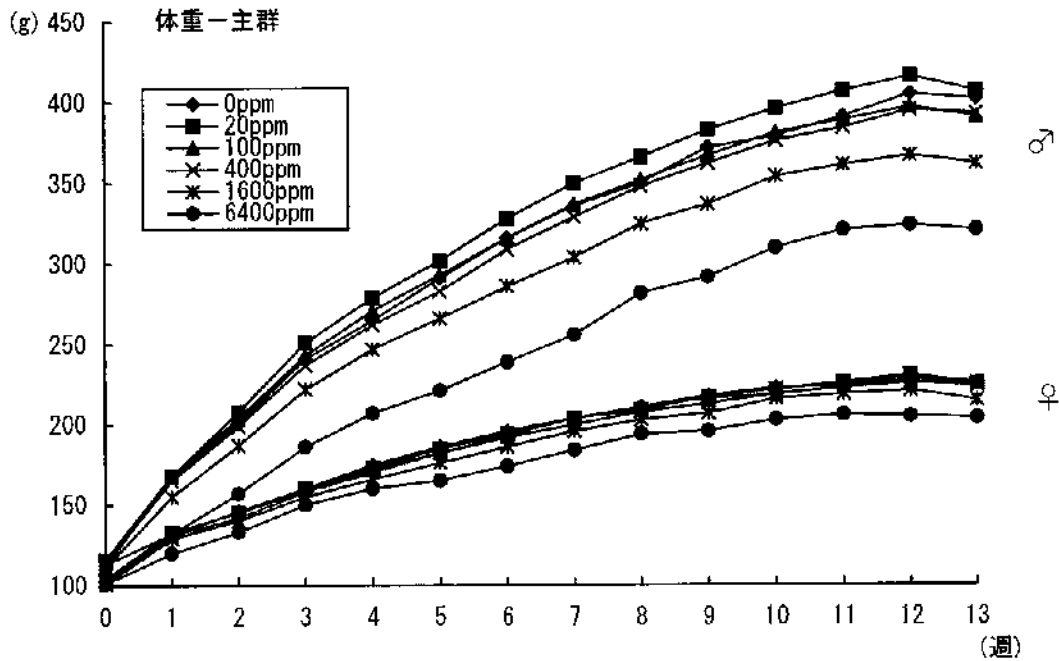
臨床症状及び生死を少なくとも 1 日 2 回 (週末と休日は 1 回) 観察した。個体別の精査は週 1 回実施した。

その結果、主群及び回復群共に症状並びに行動に全投与群で対照群と差が認められなかった。

また、全群の雌雄に死亡例は認められなかった。

2) 体重

投与開始前とその後週 1 回 13 週間（主群）または 17 週間（回復群）すべての生存動物の体重を測定した。



主群では、1600ppm（最大 13%）と 6400ppm 群（最大 24%）の雄で体重増加の抑制が認められた。雌では 6400ppm 群（最大 10%）のみ体重増加の抑制が認められた。

回復群では、6400ppm 群の雄で投与期間中最大 24%の体重増加の抑制（投与後 6～9 週）が認められたが、回復期間終了時では対照群に対して 15%の低値であった。雌では投与期間中最大 24%の体重増加の抑制（投与後 6～9 週）が認められたが、回復期間終了時では回復傾向にあった。

3) 摂餌量及び検体摂取量

全動物の摂餌量を週 1 回個体毎に測定した。

摂餌量は、全投与群の雌雄共に対照群と同等であった。しかし、1600 と 6400ppm 群の雄では、体重増加の抑制のために、体重単位あたりの摂餌量は高値となった。

検体摂取量は、次の表に示した。

投与用量 (ppm)		20	100	400	1600	6400
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	1.5	7.2	29.8	136.6	660.9
	雌	1.9	8.8	35.5	174.1	700.8

4) 飲水量

飲水量は、試験開始から観察終了時まで週 1 回個体毎に測定した。

全投与群の飲水量に、検体投与に起因した変化は認められなかった。

5) 臨床検査

血液学的及び血液生化学的検査は、主群の全例について 5 週及び 13 週に、回復群全例について 17 週に実施した。また尿検査は、主群で 13 週、回復群で 17 週に全例について行った。

5-1) 血液学的検査

エーテル麻酔下で、非絶食の動物の眼窩静脈叢から採取した血液を用い、以下の項目について測定又は算定した。

赤血球数、ハイツ小体、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、白血球数、平均赤

血球血色素量(MCH)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、平均赤血球容積(MCV)、血小板数、スルフヘモグロビン量(13週のみ)、メトヘモグロビン、トロンボプラスチン時間、網状赤血球数、白血球百分率、赤血球形態。

有意差が認められた項目

検査週	項目 / 用量(ppm)	5週					13週				
		20	100	400	1600	6400	20	100	400	1600	6400
雄	赤血球	↓94	↓93	↓93	↓94	↓93					
	ヘモグロビン量				↓95	↓92					
	ヘマトクリット値		↓96		↓94	↓92					
	網状赤血球					↑157					↑127
	メトヘモグロビン量									↑220	↑260
雌	ヘモグロビン量					↓94					
	MCV										↓94
	MCH					↓96					↓93
	血小板									↑110	
	トロンボプラスチン時間		↓94			↓92					↓92
	網状赤血球					↑147					

↑↓: P<0.05 ↑↓: P<0.01 (ANOVA+Dunnet 検定による)

表中の数値は、対照群に対する変動率(%)

1600ppmと6400ppm群の雄で第5週の検査でヘモグロビン量とヘマトクリット値に有意な低値がみられ、6400ppm群の雌でヘモグロビン量に有意な低値がみられた。網状赤血球の増加が6400ppm群で5週では雌雄に、13週では雄のみにみられた。また、1600ppmと6400ppm群の雄で第13週の検査でメトヘモグロビン量の増加がみられた。これらの所見から、一時的にはあるが、検体の1600ppmと6400ppmの量で増体重抑制に伴う赤血球系への影響が示唆された。

第5週の検査で全投与群の雄で赤血球数(平均値/対照群: 8.14、投与群: 7.63~7.66×10¹²/L)に有意な減少がみられたが、用量相関性はなく、背景データ(8.17~10.39×10¹²/L)の範囲内であったが、上述のヘモグロビン、ヘマトクリットの変動と関連し、1600、6400ppmでは検体に起因する変化も否定できなかった^{注)}。

トロンボプラスチン時間の短縮が6400ppm群の雌の第5週と13週の検査でみられたが、対照群の個別値の変動が小さかったことと血小板数に有意な変化がなかったことから、毒性学的な有意性はないものと考えられた。

一方、赤血球形態にはいずれの投与群とも影響は認められなかった。

注): 申請者の評価

その他の項目でみられた有意な変化は、各変化の程度が小さかったことと用量相関性がなかったことから、検体の投与に起因した変化とは考えられなかった。

また、回復期間終了後においてはいずれの項目にも有意な変動は認められなかった。

5-2) 血液生化学的検査

エーテル麻酔下の動物の末梢血（眼窩静脈叢）から得られた血漿を用い、以下の項目について測定を行った。

アルカリホスファターゼ (ALP)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALAT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (ASAT)、γ-グルタミルトランスフェラーゼ (GGT)、グルコース、総ビリルビン、アルブミン、総蛋白質、クレアチニン、トリグリセリド、尿素、遊離脂肪酸、コレステロール、ナトリウム、カリウム、カルシウム、クロリド及び無機リン。なお、これら項目のうち、グルコースは無麻酔下、非絶食の動物の尾静脈から採血し除蛋白処理した試料を用い測定した。

有意差が認められた項目

検査週	5週					13週					17週	
	項目/用量 (ppm)	20	100	400	1600	6400	20	100	400	1600	6400	6400
雄	ASAT	↓86	↓86	↓88	↓85	↓87					↓77	
	GGT (U/L) *										↑1	
	Na										↑101	
	Ca							↓97				
	総ビリルビン		↑120	↑140	↑140							
	アルブミン					↓87						
	総蛋白質											↑103
	尿素										↑119	
	トリグリセリド									↓65	↓30	
	遊離脂肪酸				↓77	↓74						
	コレステロール					↑161					↑189	
雌	ASAT				↓85							
	GGT (U/L) *										↑2	
	アルブミン					↓93						↓94
	総蛋白質										↑109	
	尿素				↓83							
	コレステロール					↑143	↑189			↑144	↑178	

↑ ↓ : P<0.05 ↑ ↓ : P<0.01 (U検定による)

表中の数値は、対照群に対する変動率 (%)

* : 対照群値が 0U/L のため、実測値と記載

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

コレステロールの増加が両検査時期の 1600ppm 群の雌と 6400ppm 群の雌雄で認められた。トリグセリドの減少は 13 週間の検査時に 1600ppm と 6400ppm 群の雄でみられた。尿素の増加は 13 週の 6400ppm 群の雄で、アルブミンの減少が 5 週の検査の 6400ppm 群の雌雄で認められた。これらの所見は肝機能の変化を意味していて、おそらく増体重抑制や後述の肝薬物代謝酵素の誘導に関連しているものと考えられた。

ASAT の低下が 5 週の検査時の全投与群の雄及び 13 週の 6400ppm 群の雄でみられたが、個別の測定値がすべて背景データ (18.5~50.0U/L) の範囲内にあったことと用量相関性がなかったことから検体の投与によるものでないと考えられた。

その他に有意な変化が認められたが、偶発性的な変化で、毒性学的に意味のある変動とは考えられなかった。

主群で認められた検体の投与に起因した変化は回復群では認められず、可逆性であったと判断された。

5-3) コリンエステラーゼ (ChE) 活性

血漿と赤血球の ChE 活性を 13 週と 17 週に測定した。

血漿の ChE 活性阻害は 1600ppm 以下の群の雌雄では認められなかった。6400ppm 群の雌ではわずかに低い活性 (25%の阻害) で検体の影響の境界域と考えられた。

赤血球 ChE の活性は 1600ppm と 6400ppm 群の雌雄で対照群に比較して低下し (43 から 85%の阻害)、検体による明らかな影響と考えられた。

回復期間終了後の検査では血漿と赤血球 ChE の活性は回復傾向を示したが、6400ppm 群の雌雄の赤血球 ChE 活性のみが有意な低値 (28 から 32%の阻害) を示した。

	検査週	第 13 週					第 17 週
	項目 / 用量 (ppm)	20	100	400	1600	6400	6400
雄	血漿 ChE						
	赤血球 ChE				↓57	↓17	↓72
雌	血漿 ChE					(75)	
	赤血球 ChE	↑126	↑131		↓51	↓15	↓68

↑ ↓ : P<0.05 ↑ ↓ : P<0.01 (U 検定による)

表中の数値は、対照群に対する変動率 (%), (): 統計的に有意でない

5-4) 血中の甲状腺ホルモン

血漿中のT3とT4を13週と17週に測定した。

13週のT3が全投与群の雌で対照群に比べ増加したが、用量相関性がなく、偶発的な変化と考えられた。しかし別試験(毒性資料 No. 18-1)において検体 GLU-T が誘導されていることもあり、6400ppm 群でみられたT3の増加は、後述の肝薬物代謝酵素誘導(雌雄 6400ppm)との関連において、検体の二次的な影響も示唆された^(注)。「注」：申請者の評価」

	検査週	第13週					第17週
	項目/用量(ppm)	20	100	400	1600	6400	6400
雌	T3	↑111	↑119	↑112	↑112	↑113	

↑：P<0.05 (U検定による)，表中の数値は、対照群に対する変動率(%)
検体の影響と考えられる数値を上線で示した(申請者による評価)。

5-5) 尿検査

尿検査は約16時間の蓄尿を用いて、pH、グルコース、ケトン体、ウロビリノーゲン、ビリルビン、潜血、蛋白、尿沈渣を半定量的に、比重、尿量、総蛋白量は定量的に測定した。

ウロビリノーゲン、ビリルビン、ケトン体及び潜血反応に、陽性所見が認められたが、散発的であったことから、検体投与に関連のある変化とは考えられなかった。

尿沈渣に、異常所見は認められなかった。

6400ppm群の雄で蛋白質の減少と蛋白質の排泄量(尿量と蛋白質濃度との積)の減少がみられたが、腎臓に重量の変化がなかったことと病理組織学的な変化がなかったことから、腎障害を示唆するものとは考えられなかった。

有意差が認められた項目

	検査週	13週				
	項目 / 用量(ppm)	20	100	400	1600	6400
雄	蛋白質					♯41
	蛋白質×尿量					♯53

♯：P<0.01 (U検定による)，表中の数値は対照群に対する変動率(%)

5-6) 肝薬物代謝酵素活性の測定

剖検時、主群及び回復群の雌雄の動物から採取した肝臓の一部試料を用い、チトクローム P450、O-デメチラーゼ(基質 4-ニトロアニソール)、N-デメチラーゼ(基質 アミノピリン)を測定した。

有意差が認められた項目

	検査週	第 13 週					第 17 週
	項目 / 用量 (ppm)	20	100	400	1600	6400	6400
雄	N-デメチラーゼ	↓78	↓72	↓82	↓81		
	O-デメチラーゼ					↑179	
	チトクローム P450						↑116
雌	N-デメチラーゼ				↑130		↓58
	O-デメチラーゼ					↑148	

↑ ↓ : P<0.05 ↑ ↓ : P<0.01 (U 検定による)

表中の数値は、対照群に対する変動率 (%)

13 週の検査で 6400ppm 群の雌雄で O-デメチラーゼ活性が増加し、酵素誘導が示唆された。回復期間終了時には対照群と同等となり、可逆性の変化であったと考えられた。しかし、その他の酵素においては、全投与群で著しい影響は認められなかった。

6) 眼科学的検査

試験終了時の 13 週に眼科学的検査を実施した。

全投与群で眼に形態学的な変化は認められなかった。

7) 剖検

検体投与終了時 (主群) 及び回復期間終了時 (回復群) に、全生存動物を剖検した。

主群及び回復群に、異常所見は何ら認められなかった。

8) 臓器重量

検体投与終了時 (主群) 及び回復期間終了時 (回復群) の剖検時、全生存動物の脳、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣/卵巣の臓器重量を測定し、それらの対体重比を算出した。

肝臓の重量は 6400ppm 群の雄(対体重比 : 37%)、1600ppm 群の雌(対体重比 : 12%)、

6400ppm 群の雌(実重量：35%、対体重比：44%)で増加した。肝臓の対体重比の増加は回復期間の終了時に 6400ppm 群の雌雄でもみられた。これらは、肝臓の形態学的な変化及び酵素誘導の所見から検体の投与に起因した変化と考えられた。

その他の臓器でみられた有意な変動は、軽微であり、体重の変動に伴ったもので用量相関性が認められなかったことから、検体の投与に起因した変化と考えられなかった。

有意差が認められた項目

性別	雄						雌					
	群	主群				回復群	主群				回復群	
臓器/用量(ppm)	20	100	400	1600	6400	6400	20	100	400	1600	6400	6400
実重量	脳					↓94						↓94
	心臓					↓86						
	肝臓											↑135
	脾臓					↓74	↓87			↑118		
	腎臓		↑113			↓87	↓89					
対体重比	脳					↑115	↑111					
	心臓											
	肝臓					↑137	↑109			↑112	↑144	↑110
	脾臓								↑117			
	腎臓		↑116									
	精巣					↑123	↑114	—	—	—	—	—

↑↓：P<0.05, ↑↓：P<0.01(U検定-申請者),
表中の数値は対照群に対する変動率(%)

9) 病理組織学的検査

0 及び 6400ppm 群の雌雄の全例について以下の組織の病理組織学的検査を行った。

大動脈、副腎、骨髓、脳、腸管（十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸）、精巣上体、外涙腺、眼球、大腿骨、ハーダー氏腺、心臓、腎臓、肝臓、肺、リンパ節（腸間膜及び顎下）、乳腺、筋肉（大腿筋）、食道、視神経、卵巣、精巣、卵管、膵臓、下垂体、前立腺、だ液腺、坐骨神経、精のう、皮膚、脊髄（3部位）、脾臓、胸骨、胃、胸腺、甲状腺（上皮小体付き）、気管、膀胱、子宮、膣、舌及び肉眼的異常部位

また、20、100、400 及び 1600ppm 群では、肺、肝臓、脾臓、腎臓、膀胱、卵巣、精巣、甲状腺、副腎及び肉眼的に異常のみられた臓器について、回復群では、肝臓、膀胱、甲状腺、副腎について調べた。

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

項目	用量(ppm)	雄						雌					
		0	20	100	400	1600	6400	0	20	100	400	1600	6400
【検査数】		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
副腎(束状帯)													
空胞化		0	0	0	0	1	2	0	0	0	0	4	7**
肝臓													
肝細胞肥大		0	0	0	0	8**	10**	0	0	0	0	7**	10**
膀胱													
単純過形成		0	0	0	0	1	8**	0	0	0	0	0	2
円形細胞浸潤		1	0	0	1	1	3	0	0	0	0	0	1
甲状腺													
コロイド凝縮		1	0	1	3	4	6	0	0	0	0	0	3
ろ胞サイズの減少		6	6	6	7	8	10	2	4	3	4	1	5
回復群		雄						雌					
甲状腺													
コロイド凝縮		1	--	—	—	—	8**	0	--	—	—	—	2

**; $p < 0.01$ χ^2 検定(χ^2 検定, Yates補正)

主群の1600ppmと6400ppm群の雌雄で肝細胞肥大、副腎の束状帯の空胞化がみられた。甲状腺のコロイドの凝縮及びろ胞サイズの減少が1600ppm(雄)と6400ppm群(雌雄)で対照群よりも高頻度で観察された。さらに、膀胱で円形細胞浸潤を伴った単純過形成が6400ppm群の特に雄で顕著であった。

回復群では甲状腺ろ胞のコロイドの凝縮のみが6400ppm群でみられた。これ以外の肝細胞の肥大、副腎束状帯の空胞化、膀胱の単純過形成は回復性の変化であった。

10) 膀胱の走査電子顕微鏡による検索

主群の対照群と6400ppm群の雄の全例の膀胱について、走査電子顕微鏡を用いて追加的に膀胱上皮の損傷を検索した。

6400ppm雄群の膀胱上皮細胞の表層部に壊死及び再生性過形成が認められた。対照群では全例が正常であった。

以上の結果から、本剤のラットに対する 13 週混餌投与及び 4 週間回復による亜急性経口毒性試験における影響として、1600ppm 群以上の雄、6400ppm 群の雌で体重増加の抑制が観察された。血液学的検査では 1600ppm 群以上の雄で赤血球の減少、ヘモグロビンとヘマトクリット値の低下、メトヘモグロビン量の増加がみられ、雌では 6400ppm 群でヘモグロビンの低下が認められた。また 6400ppm 群の雌雄で網状赤血球の増加も観察された。血液生化学的検査では、1600ppm 群以上の雌と 6400ppm 群の雄でコレステロールの増加、1600ppm 群以上の雄でトリグリセリドの減少、6400ppm 群の雄で尿素の増加、6400ppm 群の雌雄でアルブミンの減少が認められた。6400ppm 群の雌で血漿の ChE 活性にわずかな低下が認められ（統計学的に有意差なし）、赤血球 ChE の活性では 1600ppm 群以上の雌雄で明らかな低下が認められた。6400ppm 群の雌で T3 の増加が認められ、同群雌雄でオーデメチラーゼの増加がみられた。1600ppm 群以上の雌と 6400ppm 群の雄で肝臓重量の増加がみられた。病理組織学的検査では、1600ppm 群以上の雌雄で肝細胞肥大、副腎束状帯の空胞化がみられ、6400ppm 群の雌雄で膀胱に円形細胞浸潤を伴った過形成も観察された。さらに 1600ppm 群以上の雄と 6400ppm 群の雌で甲状腺のコロイド凝縮とコロイド径の減少がみられた。

これらの影響から、本試験における無毒性量及び無影響量は、雌雄共に 400ppm（雄；29.8mg/kg/日、雌；35.5mg/kg/日）であると判断される。