

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

農 薬 抄 録

一般名 : フラザスルフロン
(用途別種類名) 「除草剤」

(作成年月日)

令和 元年 12月 9日改訂

(作成会社名) 石原産業株式会社

(作成責任者)

目 次

	頁
1. 開発の経緯	1
2. 物理的・化学的性状	5
3. 生物活性	15
4. 適用及び使用上の注意	17
5. 農薬残留量	23
6. 有用動植物等に及ぼす影響	37
7. 使用時安全上の注意、解毒法等	57
8. 毒性	58
8.1 急性毒性	68
8.2 皮膚及び眼に対する刺激性、皮膚感作性	74
8.3 急性神経毒性	79
8.4 亜急性毒性	82
8.5 慢性毒性及び発がん性	100
8.6 繁殖性に及ぼす影響及び催奇形性	139
8.7 変異原性	152
8.8 生体機能影響	165
8.9 その他の毒性	168
8.10 代謝物の毒性	174
8.11 製剤の毒性	192
9. 動植物及び土壌等における代謝分解	218
9.1 動物体内運命に関する試験	252
9.2 植物体内運命に関する試験	317
9.3 土壌中運命に関する試験	356
9.4 水中運命に関する試験	370
[附] フラザスルフロンの開発年表	386

1. 開発の経緯

1.1 開発の背景

- 1) 当社研究所では、トリフルオロメチルピリジンの研究に注力した結果、フルアジホップ (除草剤)、クロルフルアズロン (殺虫剤)、フルアジナム (殺菌剤)の開発に成功した。これら薬剤の中間体の製造プロセスから生成される2-クロロ-5-トリフルオロメチルピリジンの用途を探索する過程で、スルホニルウレア化合物 (以下SU剤)への応用を試み、多数の化合物の中から活性の高いOK-1166 (フラザスルフロンの社内合成番号)を発見した。
- 2) SU剤を除草剤として利用する場合、一般に雑草に対しては非選択的に有効であり、作物に対しては、例えば稲のみ、麦のみ、大豆のみと言うように固有の選択性を有するのが特徴である。
- 3) 当初、フラザスルフロンは、広範囲の草種に極めて高い除草活性を発揮したが、作物に対しては、固有の選択性を見出し得ず、結局非選択性除草剤として位置づけていた。
- 4) 当時植物体内移行性の検定に用いていたバーミューダグラスにフラザスルフロンを処理したところ、強い抵抗性 (安全性)を示すことが見いだされた。早速各種の芝生に対する選択性を検定した結果、暖地型多年生芝生(日本芝、バーミューダグラス)に対して高い安全性を有することが明らかとなった。このように限定された固有の選択性を確認したので、フラザスルフロンを芝生用の除草剤として位置づけた。
- 5) フラザスルフロンの芝生用除草剤としての公式試験を開始すると共に、非食用分野を対象とする登録申請を前提として一連の安全性試験を開始し、それらのすべてを完了した。
- 6) フラザスルフロンは、その10%水和剤を芝生用除草剤「シバゲン」として登録申請し、登録認可された。

1.2 開発の経過

フラザスルフロンの開発年表を本抄録の末尾に掲げたが、その経過を以下に述べる。

1) 基礎研究

当社研究所を中心に基礎研究を実施した結果、フラザスルフロンが芝生に対して高い選択性を有し、同時に高い除草活性を示すことを見いだした。フラザスルフロンが芝生に登録された後も、適用分野開拓の可能性を見いだすための研究を継続し、一部の作物に適用性があることを見出した。

フラザスルフロンの主な特性は次の通りである。

① 除草剤特性

一年生のイネ科、カヤツリグサ科、広葉雑草はもとより、多年生のカヤツリグサ科、広葉雑草にも卓効を示す。フラザスルフロンを茎葉処理すると雑草は生育を停止し、徐々に死に至るが、土壌処理効果も有するので、比較的長期にわたり抑草することができる。特に秋冬期処理では翌春まで抑草することができる。

② 作物に対する選択性

暖地型多年生芝生に対して茎葉処理で高度の選択性を有するが、これは芝生の体内において薬剤が容易に分解、解毒されるために生ずることが明らかになっている。

その他適用性が認められている作物は、さとうきび、トマト等のナス科作物、常緑樹、落葉樹などである。

③ 薬量

低薬量で有効であり、多くのSU剤が土壌残留が長期にわたる場合があるのに対して、フラザスルフロンは半減期も比較的短く（7日以内）、環境に対する影響は少ないと考えられる。

2) 開発研究

フラザスルフロンは、
芝生中の難防除雑草（ヒメクグ、ハマスゲ、スズメノカタビラ）防除剤として順調に販売が進む中、非食用とは言え一定量販売を続ける農業については慢性毒性試験を実施すべきであるとの考えに立ち、
フラザスルフロンの慢性毒性試験を開始し、食用対象の安全性評価資料の整備に着手した。

一方、フラザスルフロンの芝地以外の適用性分野開拓のため研究を継続したところ、ぶどう、桑、杉・ひのき（床替床）などの樹木類とさとうきびに適用性を見いだしたので、
適用性試験を開始した。
継続した日本植物調節剤研究協会および林業薬剤協会の委託試験の結果、下記の通り適用性が確認され、実用可の判定を得た。

薬 剤	対 象
フラザスルフロン25%顆粒水和剤 (カタナ顆粒水和剤)	さとうきび（春植え、夏植え）
フラザスルフロン10%水和剤 (カタナ水和剤)	ぶどう、桑園、杉・ひのき（床替床） 非農耕地

その後、フラザスルフロン 10%水和剤については、みかんの登録を取得している。
また、25%顆粒水和剤についても芝分野の登録を取得し、
10%水和剤からの切替を行った。

3) 安全性研究

フラザスルフロンの安全性の評価に関しては、まず非食用登録のため毒性試験を開始し、
完了した。

次いで食用対象の毒性試験を 開始し、 完了した。
これらのすべての試験を取りまとめることによって、ADIの設定、安全性の評価は可能と考えられる。その概要は本抄録の以下に示す通りである。

4) 葉剤評価

基礎研究、開発研究及び安全性研究の結果、フラザスルフロンは低薬量で幅広い雑草を防除し得るので、先ず日本芝に対する高度な選択性に着目して芝生用除草剤として用途開発を行った。次に安全性研究を補充し、ADIの設定ができる安全性資料を整備すると共に、各種作物の適用性につき詳細な検討を行った結果、ぶどう、かんきつ、桑、杉、ひのき、およびさとうきびなどにつき安全な使用方法を確立するに至った。

低薬量で活性が高いことからドリフトには十分に注意を要するが、人畜に対する安全性も高く、自然環境に対しても適正な使用条件を守ることによって悪影響を及ぼさないものと考えられる。

5) 粒剤の開発

フラザスルフロン剤の芝分野の開発において、ゴルフ場等でスポット的に使用する剤として、フラザスルフロン0.1%粒剤の開発を行い、 登録を取得している。

1.3 諸外国における登録、使用状況

諸外国及び国内の毒性評価状況は、次の通りである。

国名	評価年	ADI (cRfD)	根拠試験	安全係数
EU	2003年 2016年	0.013 mg/kg/day	ラット慢性毒性発癌性 併合試験	1/100
米国	2007年 2012年	0.013 mg/kg/day	ラット慢性毒性発癌性 併合試験	1/100
日本	1997年	0.013 mg/kg/day	ラット慢性毒性発癌性 併合試験	1/100

JMPRでは未評価。

国名	評価年	ARfD	根拠試験	安全係数
EU	2003年	提案なし	-	-
	2016年	1 mg/kg/day	ラット催奇形性試験	1/100
米国	2007年 2012年	0.5 mg/kg/day	ラット急性神経毒性試験	1/100
日本(案)	2019年提案	0.5 mg/kg/day	ラット急性神経毒性試験	1/100

JMPRでは未評価

次の国で登録を取得している。

国名	主な適用作物	国名	主な適用作物
イギリス	非農耕地	キプロス	ぶどう、かんきつ、 オリーブ、ベリー、非農耕地
ベルギー		ブルガリア	ぶどう
ポーランド		ギリシャ	ぶどう、かんきつ、オリーブ
アイルランド	ベリー、非農耕地	スペイン	さとうきび
オーストリア	ぶどう、非農耕地	メキシコ	
スロバキア		グアテマラ	
セルビア		コスタリカ	
ドイツ		コロンビア	
ハンガリー		ジャマイカ	
マケドニア		タイ	
ルーマニア		南アフリカ	かんきつ、さとうきび
ルクセンブルク	ぶどう、ベリー、非農耕地	米国	かんきつ、ぶどう、 さとうきび、アーモンド、 芝、非農耕地、針葉樹
スイス		カナダ	ぶどう、針葉樹、非農耕地
ポルトガル	ぶどう、かんきつ、非農耕地	アルゼンチン	ぶどう、かんきつ
イタリア	ぶどう、かんきつ、オリーブ、 非農耕地	チリ	さとうきび、トマト、コーヒー
クロアチア		ブラジル	
コソボ		韓国	芝
フランス		中国	ぶどう、かんきつ、芝、非農耕地
マルタ		台湾	

2. 物理的・化学的性状

2.1 有効成分の名称及び化学構造

- 1) 有効成分の一般名 フラザスルフロン
flzasulfuron (ISO 名)
- 2) 別名 商品名 シバゲン[®]、カタナ
 試験名 SL-160、OK-1166
- 3) 化学名
IUPAC 1-(4,6-ジメチルピリジン-2-イル)-3-(3-(トリフルオロメチル-2-ピリジルスルホニル)尿素
1-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)-3-(3-(trifluoromethyl-2-pyridylsulphonyl)urea
CA N-[[[(4,6-ジメチル-2-ピリジン-2-イル)アミノ]カルボニル]-3-(トリフルオロメチル)-2-ピリジン]スルホニルアミド
N-[[[(4,6-dimethoxy-2-pyrimidinyl)amino]carbonyl]-3-(trifluoromethyl)-2-pyridinesulfonamide
- 4) 構造式
- 5) 分子式 C₁₃H₁₂F₃N₅O₅S
- 6) 分子量 407.3
- 7) CAS 番号 104040-78-0

2.2 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
1) 外観	白色固体 (粉末)	Munsell色調表、官能法
2) 臭気	無臭	官能法
3) 密度	1.606 g/cm ³	比重瓶法、EEC Method A.3、ISO1183B
4) 融点	180℃	DSC法、EEC-Method A.1、ASTM537-86
5) 沸点 (分解点)	変色開始 171.1℃ ガス発生開始 181.5℃	DSC法、キャピラリー法
6) 蒸気圧	<1.33×10 ⁻⁵ Pa (25℃) <1.33×10 ⁻⁵ Pa (35℃) <1.33×10 ⁻⁵ Pa (45℃)	気体流動法、EPAガイドライン63-9

項 目		測定値 (測定条件)	測定方法/試験機関
7) 溶解度			
水		0.027 mg/ml (pH 5、25℃) 2.1 mg/ml (pH 7、25℃)	フラスコ法、EPAガイドライン63-8
有機 溶 媒	ヘキサン	0.5 µg/ml (25℃)	EPAガイドライン63-8
	トルエン	0.56 mg/ml (25℃)	
	ジクロロメタン	22.1 mg/ml (25℃)	
	アセトン	22.7 mg/ml (25℃)	
	メタノール	4.2 mg/ml (25℃)	
	オクタノール	0.2 mg/ml (25℃)	
	酢酸エチル	6.9 mg/ml (25℃)	
	アセトニトリル	8.7 mg/ml (25℃)	
8) 解離定数 (pKa)		4.37 (20℃)	分光光度法、EPAガイドライン63-10
9) n-オクタノール/水分配係数		20.0 (25℃, pH5) log Pow = 1.30	HPLC法、EPAガイドライン63-11
10) 生物濃縮性		試験省略	
11) 土壌吸脱着		$K_{F^{ads_{\infty}}} = 39 \sim 408$ (25℃) $K_{F^{ads}} = 0.75 \sim 11.18$	EPAガイドライン163-1、 OECDガイドライン106
12) 加水分解性	pH 5	半減期 3.1日 (25℃)	¹⁴ C-フラスグ スルホン使用/EPAガイドライン 161-1
	pH 7	半減期 11.3日 (25℃)	
	pH 9	半減期 10.2日 (25℃)	
13) 水中光分解性	自然水	人工光区: 半減期3.2~4.7日 暗所区: 半減期9.3~12.6日 (25~27℃、光強度 332 W/m ² 、 300~800 nm)	人工光/ ¹⁴ C-フラスグ スルホン使用
	純水・ pH 7 リン緩衝液	人工光区: 半減期 3.4~3.5日・4.5~4.8日 暗所区: 半減期 7.9~10.3日・11.4日 (25~27℃、光強度 332 W/m ² ・ 300~800 nm)	人工光/ ¹⁴ C-フラスグ スルホン使用/暫定指針
14) 安定性		変色開始 171.1℃	DSC法、キレ°リ-法
① 熱安定性		ガス発生開始 181.5℃	

15) スペクトラム (40 CFR 160.105(a))

① 紫外／可視吸収スペクトル

溶媒系で測定したフラザスルフロンの紫外／可視吸収スペクトルを図-1に示す。
吸収波長極大 (λ_{\max})及びモル吸光係数 (ϵ)を以下に示す。

λ_{\max} (nm)	ϵ ($\text{cm}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{L}$)
241	8.54×10^6

② IR スペクトル

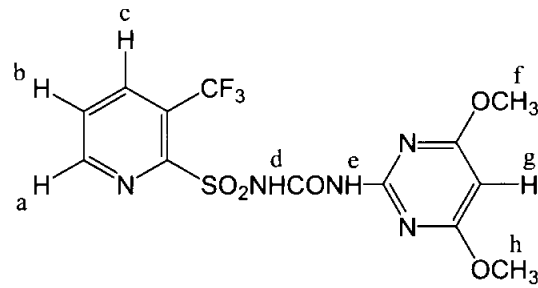
赤外線分光光度計で測定した臭化カリウム中のフラザスルフロンのIRスペクトルを図-2に示す。特徴的な吸収を以下に示す。

波数 [cm^{-1}]	帰 属
1712	カルボニルバンド
1352	CF_3 基
1380~1310	C-SO ₂ -N 基
1180~1140	C-SO ₂ -N 基

③ NMR スペクトル

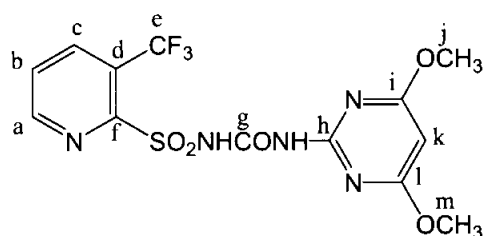
ジメチル- d_6 -スルホキシド中で測定したフラザスルフロンの $^1\text{H-NMR}$ および $^{13}\text{C-NMR}$ スペクトルを図-3及び図-4に示す。

③-1 $^1\text{H-NMR}$ スペクトルデータの詳細を以下の表に示す。



シフト (ppm)	多重度	相対的積分	帰属	カップリング定数 (Hz)
0.00	一重線		TMS	
2.50	多重線		ジメチルスルホキシド	
3.73	一重線		水	
3.88	一重線	6.4	F, H	
6.00	一重線	1.1	G	
8.00、7.95、7.92、7.86	二重線	1.1	B	5 ; 8
8.60、8.50	二重線	1.1	A, C	9.0
8.97、8.91	二重線	1.1	A, C	5.4
10.64	一重線	1	D, E	
12.84	ブロード	1	D, E	

③-2 ^{13}C -NMR スペクトルデータの詳細を以下の表に示す。



化学シフト (ppm)	多重度	炭素の帰属
0.001		TMS
38.872	六重線	溶媒
39.073	六重線	溶媒
39.287	六重線	溶媒
39.492	六重線	溶媒
39.702	六重線	溶媒
39.915	六重線	溶媒
40.117	六重線	溶媒
53.103		未知
54.616		J および M
77.663		未知
83.786		K
121.066		未知
122.971+	四重線	D
123.421+	四重線	D
123.680+	四重線	D
124.016+	四重線	D
117.972#	四重線	E
120.703#	四重線	E
123.322#	四重線	E
126.135#	四重線	E
126.769		未知
128.093		B
138.150		C
149.101		G
151.797		未知
152.408		A、F または H
153.046		A、F または H
155.965		A、F または H
157.269		未知
162.721		未知
171.267		I および L
171.597		未知

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

④ MS スペクトル

フラザスルフロンの質量スペクトルを図-5に示す。

質 量	適 用
408	M+1
301、253、227、199、182、156	主要なフラグメントイオン

図-1 紫外／可視吸収スペクトル

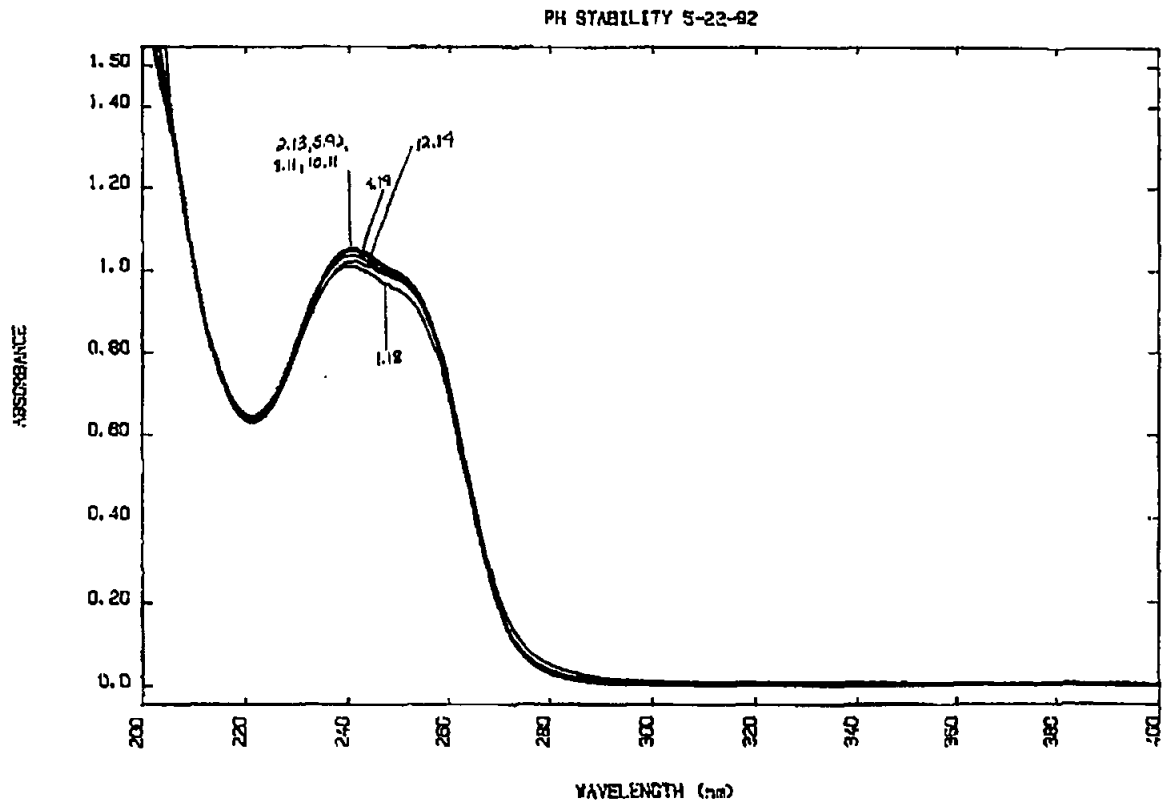


図-2 IR スペクトル

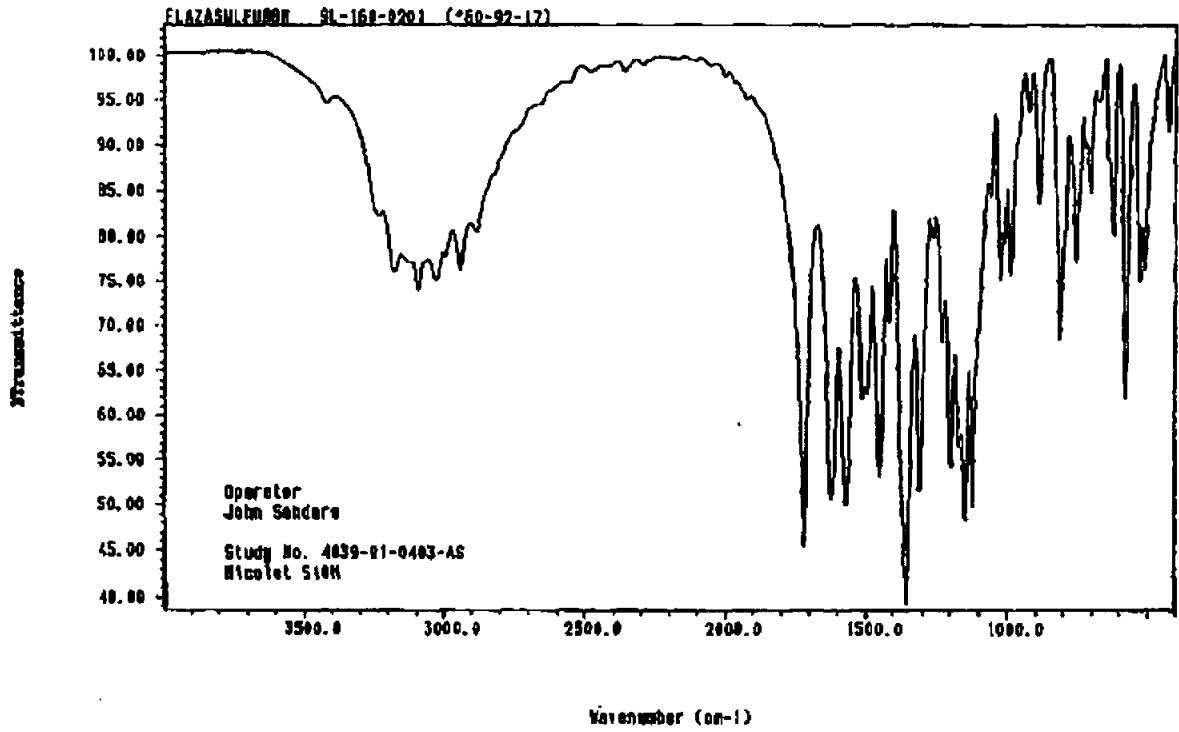


図-3 ¹H-NMR スペクトル

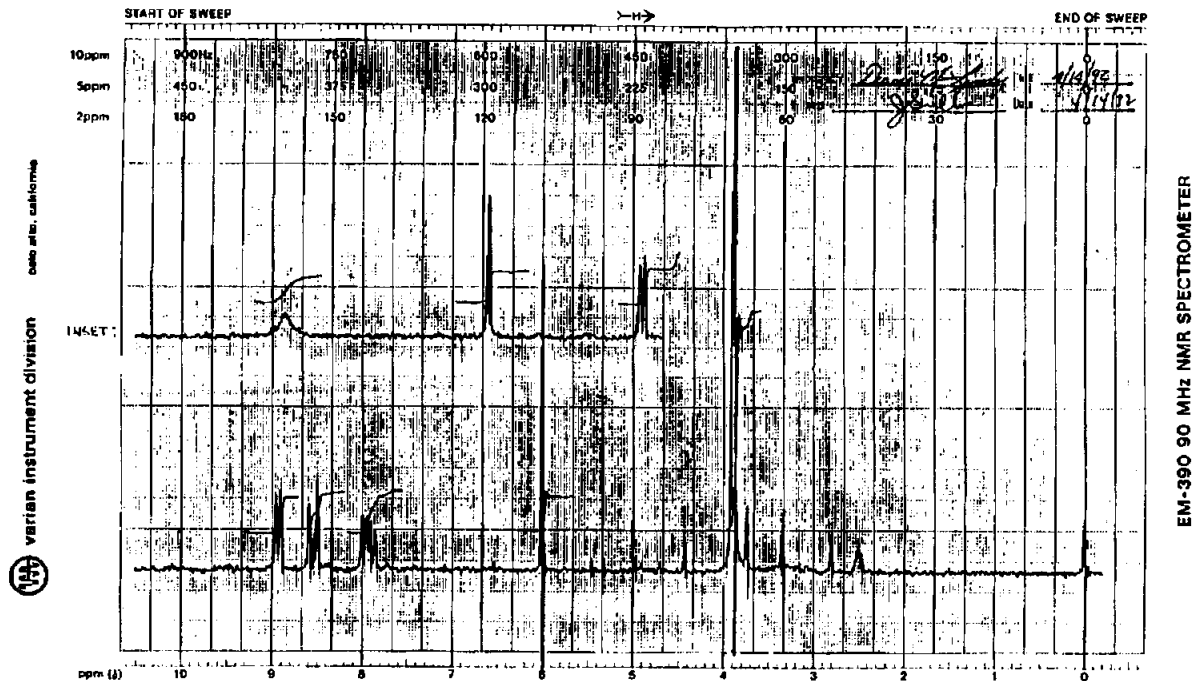


図-4 ^{13}C -NMR スペクトル

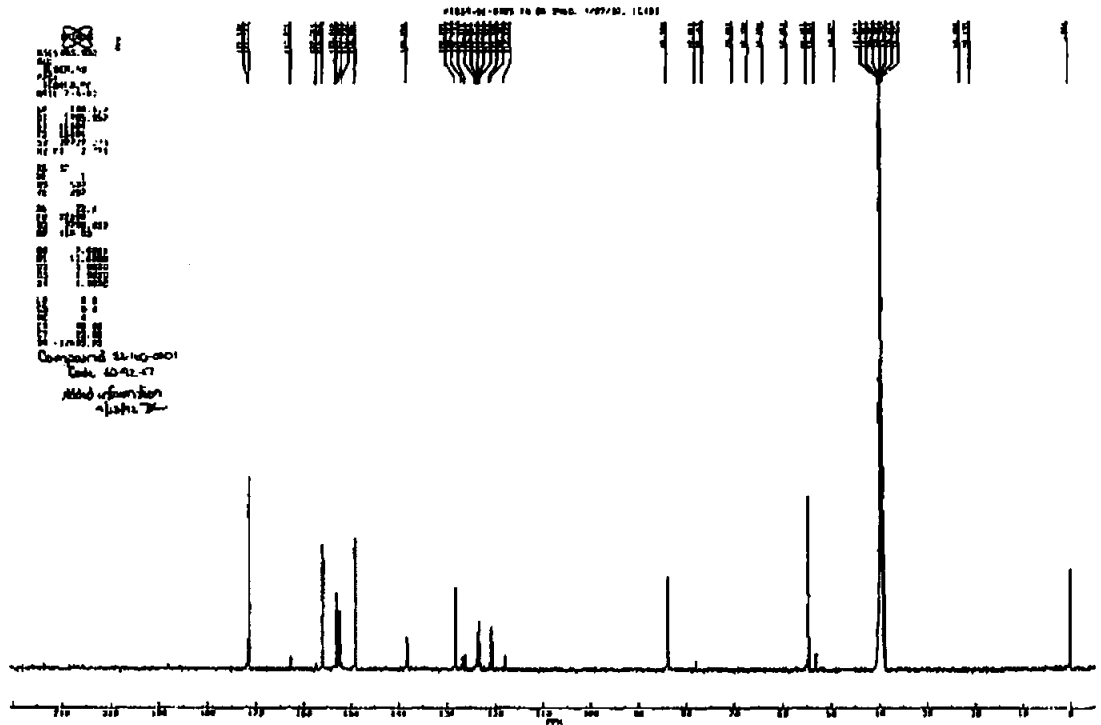
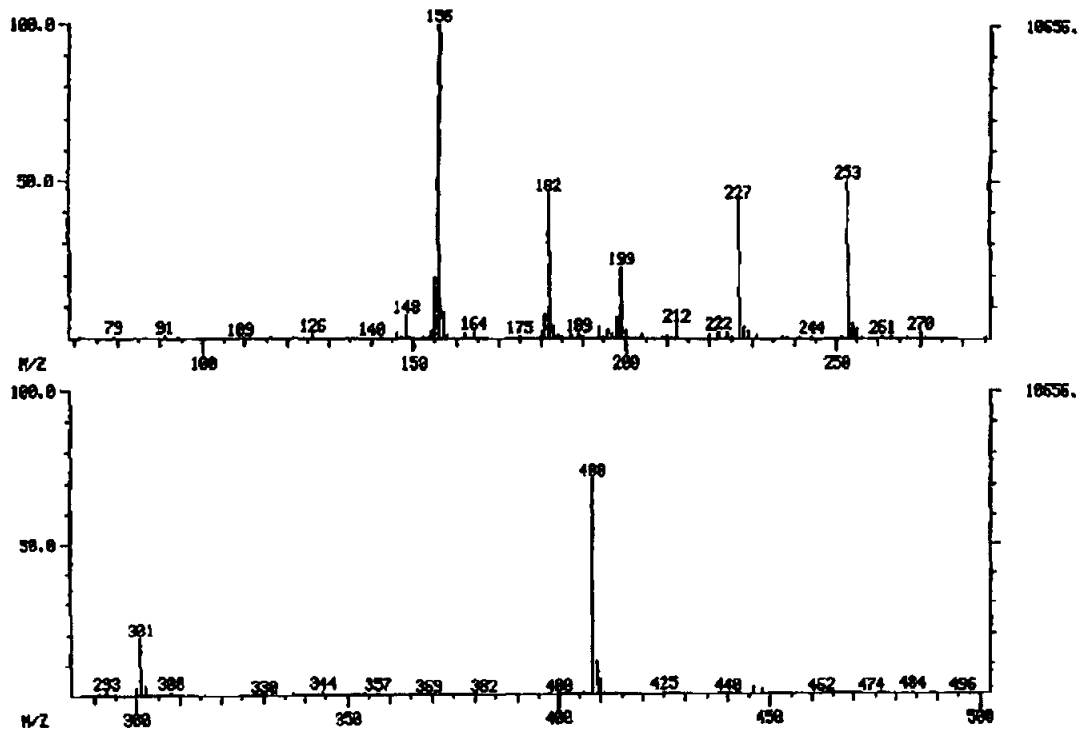
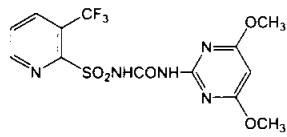


図-5 質量スペクトル



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

2.3 原体の成分組成

区 分	名 称	構造式	分子式 (分子量)	含有量 (%)	
				規格値	通常の レンジ
有効成分： フラザスルフロン	1-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)-3-(3-trifluoromethyl-2-pyridylsulfonyl)urea		C ₁₃ H ₁₂ F ₃ N ₅ O ₅ S (407.32)		

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

2.4 製剤の組成

カタナ水和剤、シバゲン水和剤（フラザスルフロン 10%水和剤）

フラザスルフロン	10.0 %
鉍物質微粉、界面活性剤等	90.0 %
<hr/>	
計	100.0 %

カタナ顆粒水和剤、シバゲン DF（フラザスルフロン 25%水和剤）

フラザスルフロン	25.0 %
鉍物質微粉、界面活性剤等	75.0 %
<hr/>	
計	100.0 %

シバゲン粒剤 0.1（フラザスルフロン 0.1%粒剤）

フラザスルフロン	0.10 %
鉍物質微粉、界面活性剤等	99.9 %
<hr/>	
計	100.0 %

3. 生物活性

3.1 活性の範囲

フラザスルフロンは、広範な種類の雑草に対して低葉量で除草効果を発揮する。現時点までに行った試験により次のような多数の草種に適用性が確認されている。

一年生草種：イネ科、カヤツリグサ科、タデ科、キク科、ナデシコ科、ヒユ科、アカザ科、セリ科、マメ科、アオイ科、シソ科、ウリ科、アブラナ科、スベリヒユ科、トウダイグサ科等
多年生草種：カヤツリグサ科、キク科、カタバミ科、マメ科、セリ科、トクサ科等

特に一年生イネ科雑草や難防除雑草と言われているハマスゲやヒメクグ等の多年生のカヤツリグサ科雑草、更にはスギナを生育期茎葉処理によって同時に防除できることは本剤の利点のひとつである。但し、セイヨウタンポポ、イヌホオズキ、オオイヌノフグリ、ツユクサは本剤に強い抵抗性を示す。

ススキ、チガヤ等の多年生イネ科雑草に対しては、抑制効果を示し、一定期間雑草の生育を抑えることも本剤の特長のひとつである。

フラザスルフロンの除草効果は、雑草の発生前から生育期にかけて土壌処理または茎葉処理することにより発揮されるが、雑草の生育が進み過ぎると除草効果は低下する。通常最大の効果が得られる雑草の大きさは、生育の初期で草丈5 cm前後である。このようにフラザスルフロンは土壌処理効果を兼ね備えており、処理時に発生していない雑草も抑えるので長期にわたり抑草することができる。

フラザスルフロンは、暖地型芝生（ノシバ、コウライシバ類、ギョウギシバ類）を始め、ぶどう、なし、かんきつ等の果樹類、松、杉、ひのきなどの針葉樹、更にオリーブ、コーヒー、さとうきび、トマト等に対して選択性を示す。但し、実際の使用に際しては、桑および果樹類では薬液が直接枝葉にかけると薬害を生じる場合があるので、生育中の枝葉にかからないよう散布することが重要である。

3.2 作用機構

フラザスルフロンの植物に対する作用性及び選択性に関して、以下の事柄が明らかになっている。

- 1) 本剤は有効成分として微量で茎葉処理効果、及び土壌処理効果を発揮するが、雑草の生育初期茎葉処理でより高い効果が得られている。種子発芽阻害力はないが、発芽後の幼芽生長を強く阻害することによって土壌処理効果が現れる。
- 2) 本剤は作物の根部、茎葉部から容易に吸収され、導管、篩管を通じて植物体組織の全体に速やかに移行する。薬剤処理後短時間内に生育は停止し、生長点部位が褪色、黄化する。その後、既に展開していた葉も次第に黄化し、ネクロシスを経て最終的には植物体は枯死する。雑草の種類により枯死に至る過程でアントシアンを生成することがある。肉眼的に容易に観察される葉色の変

化は処理後1週間位から認められ、完全枯死には通常4週間以上、多年生草種や気温が低い条件下、1.5ヵ月程度を要する場合がある。

- 3) 本剤の除草活性は、既に開発されている他のSU剤と同じ作用機構に基づいている。すなわち、必須アミノ酸の1種であるバリン、ロイシン、イソロイシンの生合成に関与する植物に特有のアセトラクテート合成酵素 (ALS)の働きを強く阻害して、タンパク質代謝が正常に行われなくなる結果、植物体を死に至らしめると考えられる。感受性植物及び耐性植物のALSに対する本剤の阻害度は両植物の間に差異はほとんど認められず、何れのALSをも強く阻害する。一方、両植物に吸収させたフラザスルフロンの代謝について検討した結果、耐性植物では親化合物が短時間のうちに消失するのに対して、感受性植物では長期間にわたってそのまま存在することが確認された。これらの結果から本剤がいくつかの作物や雑草に示す高い選択作用機構は、作用点レベルでの差異ではなく、耐性植物と感受性植物との間の代謝解毒の差に基づくものと考えられる。

3.3 作用特性と防除上の利点等

- 1) 広範の雑草に効果を発揮するため、多くの雑草が混成して発生する圃場で同時防除することができる。
- 2) ハマスゲ、ヒメクグ等の多年生のカヤツリグサ科雑草、或いはスギナが発生する圃場など、今まで防除が難しかった雑草を適切な使用により、防除することができる。
- 3) 作用発現が遅効的であり、且つ土壌処理効果により後発生をも抑えるので、長期間にわたり雑草を抑えることができる。従って、次回の薬剤処理或いは雑草を刈り取るまでの期間を延ばし、年間の除草体系の省力化に繋がる。
- 4) 多年生イネ科雑草には枯殺効果より抑制効果を示すため、これらの雑草が発生する場所では、フラザスルフロンを処理することにより、裸地化を回避し、土壌の流失を防止するとともに草生管理することができる。特にのり面（路肩、堤防）、傾斜地の果樹園等では有効である。
- 5) 作用発現が緩慢なため急激な殺草効果による色調変化をきたさないため美観を損なうことが少ない。
- 6) 除草活性はALSを阻害することによってのみ発揮されるため、この酵素系を持たない哺乳動物、鳥類、魚介類への毒性は低く、使用者並びに他の生物に対して安全に使用することができる。

4. 適用及び使用上の注意

4.1.1 フラザスルフロン 10%水和剤 (カタナ水和剤)

作物名 [適用場所]	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	フラザスルフロンを 含む農薬の 総使用回数
				薬量	希釈水量			
みかん	一年生及び 多年生雑草	早春～春期 雑草生育期 (草丈 20cm 以下) (収穫 21 日前まで)	全土壌 (砂土を 除く)	75～100 g/10a	100～ 150 L/10a	2 回 以内	雑草 茎葉 散布	2 回 以内
ぶどう		秋冬期～春期 (降雪期を除く) 雑草生育期 (草丈 20cm 以下) (収穫 30 日前まで)		50～ 100 g/10a				
桑園		春期萌芽前 夏切後萌芽前 雑草生育期 (草丈 10cm 以下)		75～100 g/10a				
すぎ、ひのき (床替床)		春期～夏期 雑草生育期 (草丈 10cm 以下)		30～50 g/10a				
樹木等 [公園、庭園、 堤とう、 駐車場、道路、 運動場、宅地、 のり面等]	一年生及び 多年生雑草 (但し、多年 生雑草は伸 長抑制効果)	雑草生育期 (草丈 30cm 以下) 夏期刈取後 (草丈 10cm 以下)		200～ 400 g/10a				

4.1.2 使用上の注意事項

- (1) 調製した薬液は速やかに使用すること。
- (2) 使用の際は展着剤を加用し、加圧式散布機を用いて雑草の茎葉部に均一に付着するように散布すること。
- (3) 雑草が大きくなりすぎると効果が低下するので、時期を失しないよう散布すること。
- (4) 広葉雑草のうちイヌホオズキ、オオイヌノフグリ、セイヨウタンポポ、ツユクサ、および多年生イネ科雑草には効果が劣るので、これらの雑草が優占する場所での使用を避けること。
- (5) 遅効性で雑草が完全に枯れるまで春夏期で20～30日、秋冬期で30～40日程度かかるので、誤ってまき直しなどないよう注意すること。
- (6) 散布後6時間以内の降雨は効果を減ずるので天候を見極めてから散布すること。
- (7) ぶどう、みかん、桑の幼木には使用しないこと。
- (8) ぶどう、みかん、桑園、杉・ひのき(床替床)に使用する場合、薬液が直接作物の枝葉にかかるとう薬害を生ずることがあるので、作物に飛散ないように散布すること。
- (9) 散布薬液の飛散あるいは近傍への流入によって有用作物に薬害を生ずることがないように十分に注意して散布すること。
- (10) 使用后、タンク、ホース、ブーム、ノズル内に薬液が残らないよう散布器具は十分に洗浄し、他の用途に使用する場合、薬害の原因にならないよう注意すること。
- (11) 公園、堤とう等で使用する場合、特に以下のことに注意すること。
 - ① 水源池、養殖池等に本剤が飛散、流入しないよう十分に注意すること。
 - ② 散布器具、容器の洗浄水及び残りの薬液は河川等に流さず、容器、空袋等は環境に影響を与えないよう適切に処理すること。
- (12) 使用にあたっては使用量、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は薬害虫防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。
- (13) 使用残りの薬剤は必ず安全な場所に保管すること。

4.1.3 水産動植物に有害な農薬については、その旨(整備予定)

- (1) 使用残りの薬液が生じないように調製を行い、使いきることを。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。

4.2.1 フラザスルフロン 25%水和剤 (カタナ顆粒水和剤)

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	フラザスルフロンを含む農薬の総使用回数
				薬量	希釈水量				
さとうきび (春植又は夏植)	一年生雑草	雑草発生盛期～雑草生育始期(草丈5cm以下)(但し、植付30日後まで)	全土壌 (砂土を除く)	15～20g/10a	100L/10a	1回	散布	九州	1回
日本芝	一年生雑草 多年生広葉雑草 ヒメグサ	春夏期 雑草発生初期	-	10～30g/10a	100～200L/10a	3回以内		全域	3回以内
	ハマスケ			20～40g/10a					
	一年生雑草	秋冬期 雑草発生前		10～30g/10a	200～300L/10a				
		秋冬期 雑草発生初期		20～30g/10a	100～200L/10a				
西洋芝 (バーミューダグラス)	一年生雑草 多年生広葉雑草	春夏期 雑草発生初期	10～20g/10a	200～300L/10a					
		秋冬期 雑草発生前	10～30g/10a		100～200L/10a				
		秋冬期 雑草発生初期			100～200L/10a				

4.2.2 使用上の注意事項

- (1) 調製した薬液は速やかに使用すること。
- (2) 使用の際は展着剤を加用し、加圧式散布機を用いて雑草の茎葉部に均一に付着するように散布すること。
- (3) さとうきびが健全に生育している状況、ストレスを受けていない状況で散布すること。
- (4) さとうきびに使用する場合、本剤は雑草の発生盛期から生育始期に有効であり、雑草が大きくなりすぎると効果が低下するので、雑草の草丈が5 cm以下で時期を失しないよう散布すること。
- (5) 広葉雑草のうちイヌホオズキ、オオイヌノフグリ、セイヨウタンポポ、ツクサには効果が劣るので、これらの雑草が優占する場所での使用を避けること。
- (6) 本剤は遅効性で雑草が完全に枯れるまで春夏期で20～30日、秋冬期で30～40日程度かかるので、誤ってまき直しなどないよう注意すること。
- (7) 散布後6時間以内の降雨は効果を減ずるので天候を見極めてから散布すること。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

- (8) 散布後、さとうきびに一時的に褪色および生育抑制を生ずることがあるが、回復し、その後の生育、収量には影響しない。
- (9) ターフを形成した日本芝に使用し、西洋芝では葉害を生ずるので使用しないこと。特にゴルフ場においては西洋芝を使用しているグリーンやティーランド周辺では使用しないこと。
- (10) 芝の生育が劣っている場合や生育初期に使用する場合、葉の黄変を生じることがあるが、その後の生育に影響はない。
- (11) 草花、樹木の新葉等には葉害を生ずるおそれがあるので、それらにかからないよう注意して散布すること。
- (12) 散布薬液の飛散あるいは近傍への流入によって有用作物に葉害を生ずることがないように十分に注意して散布すること。
- (13) 使用后、タンク、ホース、ブーム、ノズル内に薬液が残らないよう散布器具は十分に洗浄し、他の用途に使用する場合、葉害の原因にならないよう注意すること。
- (14) 散布器具の洗浄水および残りの薬液は河川等に流さず、容器等は焼却等により環境に影響を与えないよう安全に処理すること。
- (15) 使用にあたっては使用量、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。
- (16) 使用残りの薬剤は必ず安全な場所に保管すること。

4.2.3 水産動植物に有害な農薬については、その旨

- (1) 使用残りの薬液が生じないように調製を行い、使いきることを。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。

4.3.1 フラザスルフロン粒剤（シバゲン粒剤0.1）

作物名 [適用場所]	適用雑草名	使用時期	10a 当りの 使用量 (kg)	本剤の 使用回数	使用方法	フラザスルフロン を含む 農薬の総 使用回数
日本芝	一年生雑草	雑草発生前 (芝生育期)	4~6	3 回以内	全面均一散布	3 回以内
	ヒメクグ	春期雑草発生前 (芝生育期)	5~8			
樹木等 [公園、庭園、 堤とう、駐車場、 道路、運動場、 宅地、のり面、 鉄道等]	一年生雑草	雑草発生前 ~発生始期	5~10		植栽地を除く 樹木等の周辺 地に全面均一 散布	

4.3.2 使用上の注意事項

- (1) 日本芝で用いる場合は雑草発生前に、非農耕地で用いる場合には雑草発生前～発生始期に、芝地又は地面に均一に散布すること。
- (2) ターフを形成した日本芝に使用し、西洋芝では薬害を生ずるので使用しないこと。特にゴルフ場においては西洋芝を使用しているグリーンやティーグラウンド周辺では使用しないこと。
- (3) 芝の生育が劣っている場合や生育初期または夏期高温時には葉の黄変などの薬害を生ずることがあるので注意すること。
- (4) 一年生広葉雑草のうちイヌホオズキ、オオイヌノフグリ、ツユクサには効果が劣るので、これらの雑草が優占する場所での使用を避けること。
- (5) 本剤は遅効性で、雑草が枯れるまでに春夏期で20~30日、秋冬期で30~40日程度かかるので、誤ってまき直しなどないように注意すること。
- (6) 土壌が極端に乾燥している場合は効果が劣るので、土壌が適度の水分を含んでいるときに使用すること。
- (7) 張り付け直後の芝には使用しないこと。
- (8) 降雨が予想される場合は使用を避けること。
- (9) 草花、樹木等の有用植物には薬害を生ずるおそれがあるので、本剤の飛散あるいは流出によって有用植物に薬害が生ずることのないよう十分に注意して使用すること。また、有用植物の根が分布していると思われるところでは使用を避けること。
- (10) 草花、樹木等の有用植物の播種、植栽予定地では使用しないこと。
- (11) 残りの薬剤は必ず安全な場所に保管すること。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

- (12) 公園、堤とう等で使用する場合、特に以下のことに注意すること。
- ① 水源池、養殖池等に本剤が飛散、流入しないように十分に注意すること。
 - ② 散布器具、容器の洗浄水及び残りの薬液は河川等に流さず、容器、空袋等は、環境に影響を与えないよう適切に処理すること。
- (13) 使用にあたっては、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。

4.3.3 水産動植物に有害な農薬については、その旨
通常の使用方法ではその該当がない。

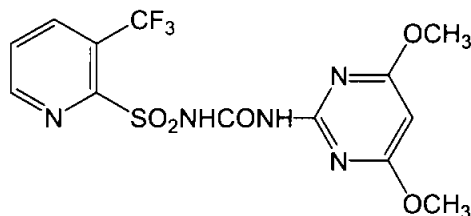
5. 農薬残留量

5.1 作物残留

(1) 分析対象の化合物名

・フラザスルフロン

化学名：1-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)-3-(3-trifluoromethyl-2-pyridylsulphonyl)urea



分子量：407.3

(2) 分析法の要旨

・フラザスルフロン

磨砕均質化した試料をアセトニトリル・水混液（8：2）で振とう抽出する。ろ液を塩酸酸性とし酢酸エチルに転溶する。さらにリン酸水素ナトリウム溶液に転溶したあと酸性とし、再び酢酸エチルに転溶、濃縮する。NH₂シリカカラムクロマトグラフィーで精製し、UV 検出器付 HPLC により絶対検量線法で定量する。

(3) 残留試験結果

次頁以下に分析結果を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

作物名 (栽培形態) (分析部位) 試験年度	剤型(有効成分量) 処理薬量 散布水量	試料調製 場所	使用 回数	経過 日数	分 析 結 果			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最大値 (ppm)	平均値 (ppm)	最大値 (ppm)	平均値 (ppm)
ぶどう (露地) (果実) 平成6年	水和剤(10%) 100 g 100L/10a	秋田果試	0	—	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
			2	30	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
		大分農技 センター	0	—	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
			2	30	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
温州みかん (施設) (果肉) 平成8年	水和剤(10%) 100 g 100L/10a	愛知農総試	0	—	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
			2	21	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
		佐賀果試	0	—	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
			2	21	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
温州みかん (施設) (果皮) 平成8年	水和剤(10%) 100 g 100L/10a	愛知農総試	0	—	< 0.04	< 0.04	< 0.04	< 0.04
			2	21	< 0.04	< 0.04	< 0.04	< 0.04
		佐賀果試	0	—	< 0.04	< 0.04	< 0.04	< 0.04
			2	21	< 0.04	< 0.04	< 0.04	< 0.04
さとうきび (露地) (茎部) 平成6年	顆粒水和剤(25%) 40 g 100L/10a	鹿児島農試	0	—	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
			1	192	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
	顆粒水和剤(25%) 30 g 100L/10a	沖縄農試	0	—	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
			1	251	< 0.01	< 0.01	< 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石原産業株式会社にある。

5.1A 代謝物の作物残留（参考）

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

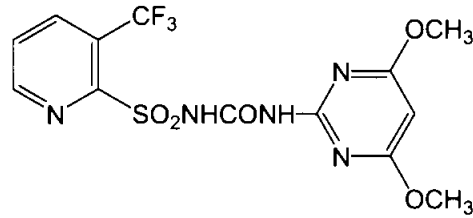
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

5.2 土壌残留

5.2.1 分析対象の化合物名

・フラザスルフロン（親化合物）

1-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)-3-(3-trifluoromethyl-2-pyridylsulphonyl)urea



分子量：407.3

5.2.2 分析法の要旨

- ・フラザスルフロン（親化合物）

試料に無水硫酸ナトリウム及び塩化ナトリウムを加えて水-アセトニトリルで抽出する。濾過後、濃縮し、水、塩酸を加えてn-ヘキサンで洗浄後、クロロホルムで抽出する。アルカリ水溶液転溶後、酸性にし、再度クロロホルム抽出して精製し、紫外分光光度型検出器付き高速液体クロマトグラフ (WATERS, MODEL440)で定量する。

5.2.3 残留試験結果

5.2.3.1 圃場試験（畑地状態）

10%シバゲン水和剤100g/10aを150L/10aの水に希釈して全面茎葉処理を行った。分析の繰返しは2回で、実施した。

半減期；

千葉県農業試験場	火山灰壤土	(イ) フラザスルフロン：約5日以内
		(II) フラザスルフロン+変化生成物：約5日以内
西日本グリーン研究所	沖積花崗岩系壤土	(イ) フラザスルフロン：7日以内
		(II) フラザスルフロン+変化生成物：7日以内

5.2.3.2 容器内試験（畑地状態）

フラザスルフロン純品を供試土壤に5 µg/50g土壤（乾土当り0.1 ppm）の割合で添加し、その消長を調査した。試料の調製および分析は2連で実施した。

供試土壤および推定半減期；

千葉県農業試験場	火山灰壤土	(イ) フラザスルフロン：1日以内
		(II) フラザスルフロン+変化生成物：約7日
滋賀県農業試験場	沖積埴壤土	(イ) フラザスルフロン：1日以内
		(II) フラザスルフロン+変化生成物：約60日

圃場試験 (畑地状態) 結果

試料調製 及び 採取場所	供試薬剤 の濃度 及び 使用方法	使用回数	経過日数	分析結果 (親化合物換算 ppm)			
				親化合物		平均値	
				最大値	最小値		
千葉県 農業試験場 火山灰壌土 (1988年)	10%シバゲン 水和剤 100g/10aを 150L/10aの 水に希釈	1	0	<0.005	<0.005	<0.005	
			0	0.026	0.025		
			10	<0.005	<0.005		
			20	0.005	0.005		
			30	-	-		
			31	<0.005	<0.005		
			62	<0.005	<0.005		
			65	-	-		
			90	-	-		
			94	<0.005	<0.005		
西日本 グリーン 研究所 沖積花崗岩 系壤土 (1988年)	全面茎葉処理	1	0	<0.005	<0.005	<0.005	
			0	0.031	0.030		
			10	0.010	0.010		
			20	<0.005	<0.005		
			30	<0.005	<0.005		
			31	-	-		
			62	-	-		
			65	<0.005	<0.005		
			90	<0.005	<0.005		
			94	-	-		

容器内試験 (畑地状態)結果

試料調製 及び 採取場所	供試薬剤 の濃度 及び 使用方法	使用 回数	経過 日数	分析結果 (親化合物換算 ppm)			
				親化合物			
				最大値	平均値		
千葉県 農業試験場 火山灰壌土 (1988年)	純品 5 µg/50g (乾土当り 0.1 ppm) 30℃	0	—	<0.005	<0.005		
		1	0	0	0.088	0.086	
			1	1	0.035	0.034	
			3	3	0.025	0.024	
			7	7	0.018	0.018	
			14	14	0.011	0.011	
			21	21	0.007	0.006	
			30	30	<0.005	<0.005	
			60	60	<0.005	<0.005	
			90	90	<0.005	<0.005	
			120	120	<0.005	<0.005	
			0	—	<0.005	<0.005	
滋賀県農業 試験場 沖積埴壌土 (1988年)	30℃	1	0	0	0.095	0.090	
			1	1	0.039	0.038	
			3	3	0.031	0.031	
			7	7	0.014	0.014	
			14	14	0.017	0.017	
			21	21	0.015	0.014	
			30	30	0.025	0.023	
			60	60	0.017	0.016	
			90	90	0.008	0.008	
			120	120	0.005	0.005	
			0	—			

5.3 土壌残留 (その2)

5.3.1 分析対象の化合物名

- ・フラザスルフロン (親化合物) - 5.2.1 節参照

5.3.2 分析法の要旨

- ・フラザスルフロン、濾過後の抽出をジクロロメタ
ンで行ったことを除いて、5.2.2 節と同様。

5.3.3 残留試験結果

5.3.3.1 圃場試験 (畑地状態)

10%水和剤120g/10aを100L/10aの水に希釈して全面茎葉処理を行った。分析の繰返しは2回
で実施した。

半減期；

日植調岩手試験地	火山灰埴壤土	(イ) フラザスルフロン：7.4日 (ロ) フラザスルフロン+変化生成物：約33日
福岡農総試 豊前分場	洪積壤土	(イ) フラザスルフロン：2.5日 (ロ) フラザスルフロン+変化生成物：約42日

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

5.3.3.2 容器内試験（畑地状態）

フラザスルフロンの純品を供試土壌に4.8 µg/40g土壌（乾土当り0.12 ppm）の割合で添加し、その消長を調査した。試料の調製および分析は2連で実施した。

供試土壌および推定半減期；

日植調岩手試験地	火山灰埴壤土	(イ) フラザスルフロンの：1.5日
		(ロ) フラザスルフロンの+変化生成物：15日以内
福岡農総試 豊前分場	洪積壤土	(イ) フラザスルフロンの：2.1日
		(ロ) フラザスルフロンの+変化生成物：15日以内

圃場試験 (畑地状態)結果

試料調製 及び 採取場所 (年 度)	供試薬剤 の濃度 及び 使用方法	使用回 数	経過日 数	分 析 結 果 (親化合物換算 ppm)						
				親化合物						
				最大値	平均値					
日植調岩手 試験地 火山灰 埴壤土 (平成6年度)	10%水和剤 120g/10a を 100L/10a の 水に希釈	0	—	<0.005	<0.005					
		1	0	0	0.086	0.068				
			3	3	0.046	0.044				
			7	7	0.038	0.036				
			23	23	0.010	0.009				
			31	31	<0.005	<0.005				
			63	63	<0.005	<0.005				
			155	155	<0.005	<0.005				
			0	—	<0.005	<0.005				
福岡農総試 豊前分場 洪積壤土 (平成6年度)	全面茎葉処理	0	0	0.069	0.068					
		3	3	0.030	0.030					
		7	7	0.010	0.009					
		23	23	0.006	0.006					
		31	31	<0.005	<0.005					
		63	63	<0.005	<0.005					
155	155	<0.005	<0.005							

容器内試験 (畑地状態)結果

試料調製 及び 採取場所 (年 度)	供試薬剤 の濃度 及び 使用方法	使用 回数	経過 日数	分 析 結 果 (親化合物換算 ppm)																					
				親化合物																					
				最大値	平均値																				
日植調岩手 試験地 火山灰 埴壤土 (平成 6 年度)	純品 4.8 µg/40g (乾土当り 0.12 ppm) 25℃	0	—	<0.005	<0.005																				
		1	0	0	0.101	0.097																			
			3	3	0.026	0.026																			
			7	7	0.016	0.015																			
			15	15	0.008	0.008																			
			30	30	0.006	0.006																			
			60	60	<0.005	<0.005																			
		福岡農総試 豊前分場 洪積壤土 (平成 6 年度)	25℃	0	—	<0.005	<0.005																		
				1	0	0	0.097	0.096																	
					3	3	0.038	0.038																	
					7	7	0.030	0.028																	
					15	15	0.028	0.028																	
					30	30	0.015	0.014																	
		60	60	0.008	0.007																				
		100	100	<0.005	<0.005																				
150	150	<0.005	<0.005																						

6. 有用動植物等に及ぼす影響

6.1 水産動植物に対する急性毒性

抄録番号 (資料No.)	試験の種類・ 被験物質	供試生物	1群当り の供試数	試験 方法	試験 水温 (°C)	LC ₅₀ 又は EC ₅₀ 値 (mg/L) ()内は有効成分換算値				試験機関 (報告年)	頁
						24h	48h	72h	96h		
6.1.1 (E-1.1)	魚類急性毒性試験 原体	コイ (<i>Cyprinus carpio</i>)	10	半止 水式	22.0 ~ 23.5	>20	>20	>20	>20	(1988)	39
6.1.2 (E-1.2)	魚類急性毒性試験 原体	ニジマス (<i>Oncorhynchus mykiss</i>)	10	半止 水式	14.5 ~ 15.4	>20	>20	>20	>20	(1988)	40
6.1.3 (E-1.3)	ミジンコ類急性遊 泳阻害試験 原体	オオミジンコ (<i>Daphnia magna</i>)	20	止水式	22.8 ~ 23.8	>20	>20	-	-	(1988)	41
6.1.4 (E-1.4) GLP	藻類生長阻害試験 原体	緑藻 <i>Pseudokirchne riella subcapitata</i>	1×10 ⁴ cells/ml	振とう 培養式	23.0±1	E _b C ₅₀ (0-72h) E _r C ₅₀ (0-72h)		0.045 0.088		(1995)	42
6.1.5 (E-1.5)	魚類急性毒性試験 10%水和剤	コイ (<i>Cyprinus carpio</i>)	10	半止 水式	22.0 ~ 23.0	>200	>200	>200	>200	(1988)	43
6.1.6 (E-1.6)	魚類急性毒性試験 10%水和剤	ニジマス (<i>Oncorhynchus mykiss</i>)	20	半止 水式	14.5 ~ 15.3	>100	>100	>100	>100 >11	(1989)	44
6.1.7 (E-1.7)	ミジンコ類急性遊 泳阻害試験 10%水和剤	オオミジンコ (<i>Daphnia magna</i>)	60	止水式	22.5 ~ 24.0	>100	25.8	-	-	(1988)	45
6.1.8 (E-1.8) GLP	藻類生長阻害試験 10%水和剤	緑藻 <i>Pseudokirchne riella subcapitata</i>	1×10 ⁴ cells/ml	振とう 培養式	23.0 ~ 24.9	E _b C ₅₀ (0-72h) E _r C ₅₀ (24-72h)		0.0590 0.218		(2004)	46
6.1.9 (E-1.9)	魚類急性毒性試験 25%顆粒水和剤	コイ (<i>Cyprinus carpio</i>)	10	半止 水式	22.1 ~ 22.8	>400	>400	>400	>400	(1995)	47
6.1.10 (E-1.10)	魚類急性毒性試験 25%顆粒水和剤	ニジマス (<i>Oncorhynchus mykiss</i>)	10	半止 水式	15.4 ~ 16.0	>400	355	325	243	(1995)	48
6.1.11 (E-1.11)	ミジンコ類急性遊 泳阻害試験 25%顆粒水和剤	オオミジンコ (<i>Daphnia magna</i>)	40	止水式	22.0 ~ 23.0	>400	11.6	-	-	(1995)	49
6.1.12 (E-1.12) GLP	藻類生長阻害試験 25%顆粒水和剤	緑藻 <i>Pseudokirchne riella subcapitata</i>	1×10 ⁴ cells/ml	振とう 培養式	23.0±2	E _b C ₅₀ (0-72h) E _r C ₅₀ (24-72h)		0.055 >0.2		(1995)	50
6.1.13 (E-1.13)	魚類急性毒性試験 0.1%粒剤	コイ (<i>Cyprinus carpio</i>)	10	半止 水式	22.7 ~ 23.9	>1000	>1000	>1000	>1000	(1988)	51
6.1.14 (E-1.14)	ミジンコ類急性遊 泳阻害試験 0.1%粒剤	オオミジンコ (<i>Daphnia magna</i>)	40	止水式	23.8 ~ 24.3	>1000	>1000	-	-	(1998)	52
6.1.15 (E-1.15) GLP	藻類生長阻害試験 0.1%粒剤	緑藻 <i>Pseudokirchne riella subcapitata</i>	1×10 ⁴ cells/ml	振とう 培養式	23±2	E _b C ₅₀ (0-72h) E _r C ₅₀ (24-72h)		5.00 29.3		(2004)	53

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

6.1.1 フラザスルフロン原体のコイを用いた急性毒性 (資料 No. E-1.1)

試験機関

報告書作成年 1988 年

被験物質： フラザスルフロン原体

供試生物： コイ (*Cyprinus carpio*)、1 群各 10 匹 (1 連 5 匹×2 連)、
体長；平均 4.7 cm (4.2~5.3 cm)、体重；平均 1.11 g (0.68~1.75 g)

試験方法：

暴露条件；半止水式、液量 25 L/容器 (1 容器 5 匹)、48 時間後に全量換水した。

試験液； 被験物質を DMSO に溶解し、その溶液を水に添加して試験液を調製した。

試験水温；22.0~23.5℃

試験結果：

試験濃度(mg/L)	設定濃度	2.5、5、10、20	
		設定濃度に基づく値	
LC ₅₀ (mg/L)	24 h	>20	
	48 h	>20	
	48 h	>20	
	96 h	>20	

試験期間を通じて、全ての濃度区において、死亡、異常行動を示す個体は観察されなかった。

設定濃度 (mg/L)	2.5	5	10	20
試験開始時測定濃度 (mg/L)	1.52 (61%)	2.95 (59%)	5.89 (59%)	13.85 (69%)
48 時間後換水前測定濃度 (mg/L)	1.51 (60%)	2.70 (54%)	5.13 (51%)	12.79 (65%)

()内は設定濃度に対する割合を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

6.1.2 フラザスルフロン原体のニジマスを用いた急性毒性 (資料 No. E-1.2)

試験機関

報告書作成年 1988年

被験物質： フラザスルフロン原体

供試生物： ニジマス (*Oncorhynchus mykiss* (*Salmo gairdneri*)),
1群各 10匹 (1連 5匹×2連)、
体長；平均 4.4 cm (4.0~5.0 cm)、体重；平均 0.69 g (0.53~0.98 g)

試験方法：

暴露条件；半止水式、液量 25 L/容器 (1 容器 5 匹)、48 時間後に全量換水した。

試験液； 被験物質を DMSO に溶解し、その溶液を水に添加して試験液を調製した。

試験水温；14.5~15.4℃

試験結果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	2.5、5、10、20	
		設定濃度に基づく値	
LC ₅₀ (mg/L)	24 h	>20	
	48 h	>20	
	48 h	>20	
	96 h	>20	

試験期間を通じて、全ての濃度区において、死亡、異常行動を示す個体は観察されなかった。

設定濃度 (mg/L)	2.5	5	10	20
試験開始時測定濃度 (mg/L)	2.35 (94%)	4.62 (92%)	9.14 (91%)	18.6 (93%)
48 時間後換水前測定濃度 (mg/L)	2.10 (84%)	4.15 (83%)	8.11 (81%)	16.8 (84%)

()内は設定濃度に対する割合を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

6.1.3 フラザスルフロン原体のミジンコ類急性遊泳阻害試験 (資料 No. E-1.3)

試験機関
報告書作成年 1988年

被験物質： フラザスルフロン原体

供験生物： オオミジンコ (*Daphnia magna*)、1群各 40頭 (1連 10頭×2連×2反復)、
生後 24時間未満齢

試験方法：

暴露条件； 止水式、試験水 250 mL (1容器 10頭)。

試験液； 被験物質を DMSO に溶解し、その溶液を水に添加して試験液を調製した。

試験水温； 22.8~23.8℃

試験結果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	1.25、2.5、5、10、20
EC ₅₀ (mg/L)	24 h	>20
	48 h	>20

試験成績の信頼性に影響を及ぼしたと思われる環境要因はなかった。

設定濃度 (mg/L)	1.25	2.5	5	10	20
試験開始時測定濃度 (mg/L)	1.24 (99%)	2.48 (99%)	4.89 (98%)	9.65 (97%)	19.3 (97%)
48時間後試験終了時 測定濃度 (mg/L)	1.09 (87%)	2.29 (92%)	4.27 (85%)	8.69 (87%)	16.1 (81%)

()内は設定濃度に対する割合を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

6.1.4 フラザスルフロン原体の藻類影響試験 (資料 No. E-1.4)

試験機関

報告書作成年 1995年 [GLP 対応]

被験物質： フラザスルフロン原体

供試生物： 単細胞緑藻類 *Pseudokirchneriella subcapitata*
(旧学名 *Selenastrum capricornutum*)

試験方法：

暴露条件： 止水式、3連で実施、振とう培養、暴露期間 72 時間、試験液量 50 mL/容器、
初期細胞濃度 1×10^4 cells/ml

試験液： 被験物質をアセトンに溶解した後、試験水を調製した。

培養温度： $23 \pm 1^\circ\text{C}$

試験結果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0.0097、0.021、0.034、0.047、0.075、0.104
EbC ₅₀ (0-72h) (mg/L)		0.045
ErC ₅₀ (0-72h) (mg/L)		0.088
NOECb (mg/L)		0.034

試験開始時および終了時の試験液の被験物質濃度の測定結果とその設定濃度に対する割合は次の通りであった。設定濃度に対する割合の平均値が 80% を越えていたことから、結果は設定濃度で示した。

設定濃度 (mg/L)	0.021	0.034	0.047	0.075
試験開始時測定濃度 (mg/L)	0.021 (100%)	0.0339 (100%)	0.0456 (97%)	0.0697 (93%)
試験終了時測定濃度 (mg/L)	0.0158 (75%)	0.0270 (79%)	0.0347 (74)	0.0524 (70%)

()内は設定濃度に対する割合を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

6.1.5 フラザスルフロン水和剤のコイを用いた急性毒性 (資料 No. E-1.5)

試験機関

報告書作成年 1988 年

被験物質： フラザスルフロン 10%水和剤

供試生物： コイ (*Cyprinus carpio*)、1 群各 10 匹 (1 連 5 匹×2 連)、
体長；平均 4.9 cm (4.5~5.0 cm)、体重；平均 1.24 g (0.95~1.70 g)

試験方法：

暴露条件；半止水式、液量 25 L/容器 (1 容器 5 匹)、48 時間後に全量換水した。

試験液； 100 mg/L の試験原液を 100 mg 被験物質を 1000 mL 試験用水に溶かし、スターラーで 5 分攪拌することにより調製した。各濃度の試験液は、この試験原液を必要量摂取し調製した。

試験水温；22.0~23.0℃

試験結果：

試験濃度(mg/L)	設定濃度	25、50、100、200	
		設定濃度に基づく値	
LC ₅₀ (mg/L)	24 h	>200	
	48 h	>200	
	48 h	>200	
	96 h	>200	

試験期間を通じて、全ての濃度区において、死亡、異常行動を示す個体は観察されなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

6.1.6 フラザスルフロン水和剤のニジマスを用いた急性毒性（資料 No. E-1.6）

試験機関

報告書作成年 1989 年

被験物質： フラザスルフロン 10%水和剤

供試生物： ニジマス (*Oncorhynchus mykiss* (*Salmo gairdneri*)),
1 群各 20 匹 (1 連 10 匹×2 連)、
体長；平均 4.6 cm (4.1~5.4 cm)、体重；平均 0.80 g (0.53~1.35 g)

試験方法：

暴露条件；半止水式、液量 25 L/容器 (1 容器 10 匹)、48 時間後に全量換水した。

試験液； 被験物質を試験用水に直接添加して試験液とした。

試験水温；14.5~15.3℃

試験結果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	12.5、25、50、100	
		設定濃度に基づく値	
LC ₅₀ (mg/L)	24 h	>100	
	48 h	>100	
	72 h	>100	
	96 h	>100	

試験期間を通じて、全ての濃度区において、死亡、異常行動を示す個体は観察されなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

6.1.7 フラザスルフロン水和剤のミジンコ類急性遊泳阻害試験（資料 No. E-1.7）

試験機関
報告書作成年 1988 年

被験物質： フラザスルフロン 10%水和剤

供験生物： オオミジンコ (*Daphnia magna*)、1 群各 60 頭（1 連 10 頭×2 連×3 反復）、
生後 24 時間未満齢

試験方法：

暴露条件； 止水式、試験水 250 mL (1 容器 10 頭)。

試験液； 被験物質を試験用水に直接添加して試験液とした。

試験水温； 22.5～24.0℃

試験結果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	6.3、12.5、25、50、100
EC ₅₀ (mg/L)	3 h	>100 (>10)
	24 h	>100
	48 h	25.8

試験成績の信頼性に影響を及ぼしたと思われる環境要因はなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

6.1.8 フラザスルフロン水和剤の藻類影響試験 (資料 No. E-1.8)

試験機関

報告書作成年 2004年 [GLP 対応]

被験物質： フラザスルフロン 10%水和剤

供試生物： 単細胞緑藻類 *Pseudokirchneriella subcapitata*
(旧学名 *Selenastrum capricornutum*)

試験方法：

暴露条件： 止水式、振とう培養、暴露期間 72 時間、3 連で実施

試験培地： 試験液量 100 mL/容器、初期細胞濃度 1×10^4 cells/ml

試験液： 被験物質を試験液に直接添加して試験培地とした。

培養温度： 23.0~24.9℃

試験結果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0.005、0.0137、0.041、0.123、 0.370、1.11、3.33
EbC ₅₀ (0-72h) (mg/L)		0.0590
ErC ₅₀ (24-48h) (mg/L)		0.191
ErC ₅₀ (24-72h) (mg/L)		0.218
NOEbC (0-72h) (mg/L)		0.0137
NOErC (24-48h) (mg/L)		0.0137
NOErC (24-72h) (mg/L)		0.0137

試験成績の信頼性に影響を及ぼしたと思われる環境要因はなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

6.1.9 フラザスルフロン顆粒水和剤のコイを用いた急性毒性 (資料 No. E-1.9)

試験機関

報告書作成年 1995 年

被験物質： フラザスルフロン 25%顆粒水和剤

供試生物： コイ (*Cyprinus carpio*)、1 群各 10 匹、体長；3.85 (3.65~4.21) cm、
体重；0.61(0.51~0.75) g

試験方法：

暴露条件；半止水式、液量 30 L/容器 (1 容器 10 匹)

試験液； 被験物質を試験用水に直接添加して試験液とした。48 時間後に全量換水した。

試験水温；22.1~22.8℃

試験結果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	50, 100, 200, 400	
LC ₅₀ (mg/L)	24 h	>400	
	48 h	>400	
	72 h	>400	
	96 h	>400	
NOEC (mg/L)、		400	

試験期間を通じて、全ての濃度区において、死亡、異常行動を示す個体は観察されなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

6.1.10 フラザスルフロン顆粒水和剤のニジマスを用いた急性毒性 (資料 No. E-1.10)

試験機関

報告書作成年 1995 年

被験物質： フラザスルフロン 25%顆粒水和剤

供試生物： ニジマス (*Oncorhynchus mykiss* (*Salmo gairdneri*)), 1 群 10 匹、
体長；平均 5.93 cm (5.37~6.64 cm)、体重；平均 1.66 g (1.09~2.33 g)

試験方法：

暴露条件；半止水式、液量 50 L/容器、48 時間後に全量換水した。

試験液； 被験物質を試験用水に直接添加して試験液とした。

試験水温；15.4~16.0℃

試験結果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	50、100、200、400	
		設定濃度に基づく値	
LC ₅₀ (mg/L)	24 h	>400	
	48 h	355	
	72 h	325	
	96 h	243	

異常症状としては、水面遊泳、横転が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

6.1.11 フラザスルフロン顆粒水和剤のミジンコ類急性遊泳阻害試験 (資料 No. E-1.11)

試験機関
報告書作成年 1995 年

被験物質： フラザスルフロン 25%顆粒水和剤

供験生物： オオミジンコ (*Daphnia magna*)、1 群各 40 頭 (1 連 10 頭×2 連×2 反復)、
生後 24 時間未満齢

試験方法：

暴露条件； 止水式、試験水 250 mL (1 容器 10 頭)。

試験液； 被験物質を試験用水に直接添加して試験液とした。

試験水温； 22.0~23.0℃

試験結果：

試験濃度(mg/L)	設定濃度	3.1、6.3、12.5、25、50、100、200、400
EC ₅₀ (mg/L)	3 h	>400
	24 h	>400
	48 h	11.6

試験成績の信頼性に影響を及ぼしたと思われる環境要因はなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

6.1.12 フラザスルフロン顆粒水和剤の藻類影響試験 (資料 No. E-1.12)

試験機関

報告書作成年 1995 年 [GLP 対応]

被験物質： フラザスルフロン 25%顆粒水和剤

供試生物： 単細胞緑藻類 *Pseudokirchneriella subcapitata*
(旧学名 *Selenastrum capricornutum*)

試験方法：

暴露条件； 止水式、振とう培養、暴露期間 72 時間、3 連で実施

試験培地； 試験液量 150 mL/容器、初期細胞濃度 1×10^4 cells/ml

試験液； 被験物質を試験液に直接添加して試験培地とした。

培養温度； $23.0 \pm 2^\circ\text{C}$

試験結果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0.013、0.025、0.05、0.1、0.2
EbC ₅₀ (0-72h) (mg/L)		0.055
ErC ₅₀ (24-48h) (mg/L)		0.136
ErC ₅₀ (24-72h) (mg/L)		>0.2

NOEC は 0.025 mg/L となり、試験成績の信頼性に影響を及ぼしたと思われる環境要因はなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

6.1.13 フラザスルフロン粒剤のコイを用いた急性毒性 (資料 No. E-1.13)

試験機関

報告書作成年 1998 年

被験物質： フラザスルフロン 0.1%粒剤

供試生物： コイ (*Cyprinus carpio*)、1 群各 10 匹、
体長；5.15cm (4.67~5.67 cm)、体重；1.36 g (1.00~1.87 g)

試験方法：

暴露条件；半止水式、液量 50 L/容器 (1 容器 10 匹)、48 時間毎に全量換水した。

試験液； 被験物質を試験用水に直接添加して試験液とした。

試験水温；22.7~23.9℃

試験結果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	250、500、1000	
LC ₅₀ (mg/L)	24 h	>1000	
	48 h	>1000	
	72 h	>1000	
	96 h	>1000	
NOEC (mg/L)	1000		

試験期間を通じて、全ての濃度区において、死亡、異常行動を示す個体は観察されなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

6.1.14 フラザスルフロン粒剤のミジンコ類急性遊泳阻害試験（資料 No. E-1.14）

試験機関
報告書作成年 1998 年

被験物質： フラザスルフロン 0.1%粒剤

供験生物： オオミジンコ (*Daphnia magna*)、1 群各 40 頭 (1 連 10 頭×2 連×2 反復)、
生後 24 時間未満齢

試験方法：

暴露条件； 止水式、試験水 250 mL (1 容器 10 頭)。

試験液； 被験物質を試験用水に直接添加して試験液とした。

試験水温； 23.8～24.3℃

試験結果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	125、250、500、1000
EC ₅₀ (mg/L)	3 h	>1000
	24 h	>1000
	48 h	>1000

試験成績の信頼性に影響を及ぼしたと思われる環境要因はなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

6.1.15 フラザスルフロン粒剤の藻類影響試験 (資料 No. E-1.15)

試験機関

報告書作成年 2004年 [GLP 対応]

被験物質： フラザスルフロン 0.1%粒剤

供試生物： 単細胞緑藻類 *Pseudokirchneriella subcapitata*
(旧学名 *Selenastrum capricornutum*)

試験方法：

暴露条件； 止水式、振とう培養、暴露期間 72 時間、
試験液量 100 mL/容器、初期細胞濃度 1×10^4 cells/mL、3 連で実施

試験液； 100 mg/L の試験原液を 100 mg 被験物質を 1000 mL 試験用水に溶かし、スターラーで 5 分攪拌することにより調製した。各濃度の試験液は、この試験原液を必要量採取し調製した。

培養温度； $23 \pm 2^\circ\text{C}$

試験結果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	1.00、2.20、4.60、10.2、 22.0、46.0、100
EbC ₅₀ (0-72h) (mg/L)		5.00
ErC ₅₀ (24-48h) (mg/L)		26.9
ErC ₅₀ (24-72h) (mg/L)		29.3
NOECb (0-72h) (mg/L)		1.00
NOECr (24-48h) (mg/L)		2.20
NOECr (24-72h) (mg/L)		2.20

試験成績の信頼性に影響を及ぼしたと思われる環境要因はなかった。

6.2 水産動植物以外の有用生物に対する影響

6.2.1 ミツバチに対する毒性試験 (資料 No. E-2.1)

試験機関

報告書作成年 1988 年

フラザスルフロン原体 (純度 96.3%) を 1 群 10 匹、10 群からなるミツバチに接触及び経口投与し、24 及び 48 時間後の死亡率を調査し、その急性毒性 (LD_{50}) を求めた。その結果、両投与経路共、投与の限界用量である 100 $\mu\text{g}/\text{bee}$ でも投与関連の反応はなく、 LD_{50} は 100 $\mu\text{g}/\text{bee}$ 以上であった。

6.2.2 蚕に及ぼす影響の試験 (資料 No. E-2.2)

試験機関

報告書作成年 1989 年

フラザスルフロン 10%水和剤を用いて、人工飼料薬液浸漬法及び虫体薬液浸漬法により蚕に対する急性毒性試験を行った。

人工飼料薬液浸漬処理では、初齢幼虫 (1 群 40 匹、1 群) に処理した場合、有効成分換算で 500 ppm の処理でも蚕に影響は無く、無影響濃度は 500 ppm 以上であった。3 齢幼虫 (1 群 20 匹、1 群) に対しては、2500 及び 1250 ppm 処理で死虫率がそれぞれ 55 及び 35% となり、発育も不斉一で摂食量もわずかに減少した。無影響濃度は 625 ppm であった。

虫体浸漬処理では 3 齢幼虫 (1 群 10 匹、1 群) に処理した場合、有効成分換算で 2500 ppm の処理で死虫率が 30% となり、発育不斉一及び摂食量の減少が見られた。無影響濃度は 1250 ppm であった。

6.3 有用昆虫に対する影響

資料 No.	供試 生物	検体 (純度)	1 試験 区 当 た り の 供 試 数	試験 方 法	投与量、処 理濃度また は希釈倍数	試験結果			試験機関 (報告年)
						LD ₅₀ 値 または LC ₅₀ 値	無作用量 または無 作用濃度	一般状態	
E-3.1	クモ <i>Pardosa</i> Spec.	原体	雄雌各 10 匹	噴霧処理 BBA ガイドライン	131 mg/L	>131 mg/L	>131 mg/L	死亡なし 行動異常なし	(1996)
E-3.2	捕食性ダニ <i>Typhlodromus</i> <i>pyri</i>	原体	20 匹 4 群	噴霧処理 BBA ガイドライン	105 mg/L	>105 mg/L	>105 mg/L	死亡率は対照群と 同様 産卵数は陰性対照 群と同様	(1996)
E-3.3	オサムシ科 昆虫 <i>Poecilus</i> <i>cupreus</i>	原体	雄雌 各 5 匹 3 群	噴霧処理 BBA ガイドライン	131 mg/L	>131 mg/L	>131 mg/L	死亡なし 行動異常なし	(1996)

6.4 鳥類に対する影響

6.4.1 マガモに対する急性毒性試験 (資料 No. E-4.1)

試験機関

報告書作成年 1993 年

フラザスルフロン原体 を 1 群各 10 匹からなるマガモに 0、292、486、810、1350 及び 2250 mg/kg 体重の投与量で強制経口投与し 14 日間観察を行った。その結果、全投与群での毒性の徴候はなく、死亡例も認められず、LD₅₀ 値は 2250 mg/kg 以上であった。

6.4.2 ウズラに対する急性毒性試験 (資料 No. E-4.2)

試験機関

報告書作成年 1989 年

フラザスルフロン原体 を 1 群雌雄各 5 匹からなるウズラに 0、500、1000 及び 2000 mg/kg 体重の投与量で強制経口投与し 14 日間観察を行った。その結果、全投与群で毒性の徴候はなく、死亡例も認められず、LD₅₀ 値は 2000 mg/kg 以上であった。

6.4.3 マガモに対する 5 日間混餌投与毒性試験 (資料 No. E-4.3)

試験機関

報告書作成年 1993 年

フラザスルフロン原体 を 1 群各 10 匹からなるマガモに対して 562、1000、1780、3160、5620 ppm の濃度で 5 日間にわたり混餌投与した。その結果、全投与群で毒性の徴候はなく、死亡例も認められず、LC₅₀ 値は 5620 ppm 以上であった。

6.4.4 ウズラに対する 5 日間混餌投与毒性試験 (資料 No. E-4.4)

試験機関

報告書作成年 1993 年

フラザスルフロン原体 を 1 群各 10 匹からなるウズラに対して 562、1000、1780、3160、5620 ppm の濃度で 5 日間にわたり混餌投与した。その結果、全投与群で毒性の徴候はなく、死亡例も認められず、LC₅₀ 値は 5620 ppm 以上であった。

6.5 その他の有用動植物に対する影響

6.5.1 ミミズに対する毒性試験 (資料 No. E-5.1)

試験機関

報告書作成年 1988 年

フラザスルフロン原体 を、人工土壌を用いて 0.16、0.47、1.57、4.72、15.75 ppm の濃度に調製した土壌中に 1 群 40 匹からなるミミズを 14 日間暴露し、その LC₅₀ 値を求めた。その結果、1.57 ppm 処理群を除き、各処理群で 2~3 匹程度の死亡はみられたが、生存例の観察ではすべてのミミズは正常であった。LC₅₀ 値は処理した最大値 15.75 ppm 以上であった。

7. 使用時安全上の注意、解毒法等

7.1 使用時安全上の注意事項

- (1) 本剤は眼に対して弱い刺激性があるので眼に入らないよう注意すること。
眼に入った場合には直ちに水洗すること。
- (2) 散布の際は農薬用マスク、手袋、長ズボン・長袖の作業衣などを着用すること。
散布後は手足、顔などを石けんでよく洗い、うがいをすること。
- (3) かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。
- (4) 公園等で使用する場合は、散布中及び散布後（少なくとも散布当日）に小児や散布に関係のない者が散布区域に立ち入らないよう縄囲いや立て札を立てるなど配慮し、人畜等に被害を及ぼさないよう注意を払うこと。

7.2 解毒及び治療法

フラザスルフロン原体及び各製剤は、いずれも急性毒性及び急性経皮毒性が弱いことから、誤飲等による重篤な急性中毒症状が発現する可能性は、極めて少ないと考えられる。
従って、万一誤飲等が発生しても、農薬についての一般的な処置方法で対応可能であると
考えられる。

7.3 製造時、使用時等における事故例

なし

8. 毒性

<原体毒性試験一覧表>

・ フラザスルフロン原体

抄録番号	資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群の供試数	投与方法	投与量	LD ₅₀ 値又は無毒性量	試験機関 (報告年)	記載頁
8.1.1	T-1.1 (GLP)	原体急性毒性 14日間観察	ラット	♂ 10 ♀ 10	経口	♂♀共 2500, 5000 mg/kg	♂♀共 >5000 (死亡なし)	(1988)	68
8.1.2	T-1.2 (GLP)	原体急性毒性 14日間観察	マウス	♂ 10 ♀ 10	経口	♂♀共 2500, 5000 mg/kg	♂♀共 >5000 (死亡なし)	(1988)	69
8.1.3	T-1.3 (GLP)	原体急性毒性 14日間観察	ラット	♂ 10 ♀ 10	経皮	♂♀共 1000, 2000 mg/kg	♂♀共 >2000 (死亡なし)	(1988)	70
8.1.4	T-1.4 (GLP)	原体急性毒性 14日間観察	ラット	♂ 10 ♀ 10	吸入 4時間	♂♀共 5.99 mg/L	♂♀共 >5.99 mg/L (死亡なし)	(1988)	71
8.2.1	T-1.5 (GLP)	皮膚刺激性 72時間観察	ウサギ	♂ 3 ♀ 3	皮膚貼付	0.5 g/2 インチ四方 (背部)4時間貼付	刺激性なし	(1993)	72
8.2.2	T-1.6 (GLP)	眼刺激性 72時間観察	ウサギ	♂ 3 ♀ 6	結膜囊	0.1 g/右眼	刺激性あり 洗眼効果あり	(1993)	73
8.2.3	T-1.7 (GLP)	皮膚感作性 Maximization 法	モルモット	♀ 20		皮内感作: 2.5% 経皮感作: 50% 惹起: 50%	感作性なし	(1998)	74
8.2.4	T-1.8 (GLP)	皮膚感作性 改良 Buehler 法	モルモット	♂ 10 ♀ 10		感作: I、II、III (毎週) 0.4g 皮膚貼付(6時間) 惹起: 0.4g 皮膚貼付(6時間) 感作IIIの2週間後	感作性なし	(1995)	77
8.3.1	T-1.9 (GLP)	急性神経毒性 14日間観察	ラット	♂10 ♀10	経口	♂♀共 50, 1000, 2000 mg/kg	2000 mg/kg	(2002)	79
8.4.1	T-2.1 (GLP)	90日間 反復経口 投与毒性	ラット	♂12 ♀12	混餌	♂♀共 0, 40, 200, 1000, 5000 ppm ♂ 0, 2.31, 11.7, 57.1, 287 ♀ 0, 2.53, 12.8, 61.5, 309 mg/kg/day	♂ 200 ♀ 1000 ppm ♂ 11.7 ♀ 61.5 mg/kg/day	(1988)	82
8.4.2	T-2.2 (GLP)	90日間 反復経口 投与毒性	イヌ	♂4 ♀4	経口	♂ 0, 2, 10, 50, 250 ♀ 0, 2, 10, 50, 100 mg/kg/day	♂ 2 ♀ 10 mg/kg/day	(1994)	89

資料 No.が網掛けの試験は、残留農薬安全性評価委員会で評価済み。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

抄録 番号	資料 No.	試験の種類・ 期間	供試 動物	1群の 供試数	投与 方法	投与量	LD ₅₀ 値又は 無毒性量	試験機 関 (報告 年)	記載 頁
8.4.3	T-2.3 (GLP)	21 日間反復 経皮投与毒性	ウサギ	♂ 5 ♀ 5	経皮	♂♀共 0, 250, 500, 1000 mg/kg/day	1000 mg/kg/day	(1994)	96
8.4.4	T-2.4	90 日間 反復経口投与 神経毒性	抄録 8.4.1 ラット 90 日間反復経口投与毒性試験等の結果から、神経 毒性を有するおそれがなく、90 日間反復経口投与神経毒性試験は不 要と判断したことから試験省略（新規申請時は省略したが、海外で の要求に従い抄録 8.4.4A を追加で実施した）						99
8.4.4A	T-2.4A (GLP)	90 日間 反復経口投与 神経毒性	ラット	♂ 12 ♀ 12	混餌	♂♀共 0, 300, 3000, 10000 ppm ♂ 0, 19, 190, 649 ♀ 0, 22, 229, 732, mg/kg/day	一般毒性 ♂ 300 ♀ 3000 神経毒性 ♂♀>10000 ppm 一般毒性 ♂ 19, ♀ 229 神経毒性 ♂>649, ♀>732 mg/kg/day 神経毒性なし	(2012)	99A

資料 No.が網掛けの試験は、残留農薬安全性評価委員会で評価済み。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

抄録 番号	資料 No.	試験の種類・ 期間	供試 動物	1群の 供試数	投与 方法	投与量	無毒性量	試験機関 (報告年)	記載 頁
8.5.1	T-3.1 (GLP)	慢性毒性 52週	イヌ	♂ 4 ♀ 4	経口	♂ 0, 0.4, 2, 10, 50 ♀ 0, 2, 10, 50 mg/kg/day	♂♀共 2 mg/kg/day	(1995)	100
8.5.2	T-3.2 (GLP)	慢性毒性/ 発癌性 104週	ラット	♂ 50 ♀ 50	混餌	♂ 0, 40, 400, 2000 ♀ 0, 40, 400, 4000 ppm ♂ 0, 1.313, 13.26, 70.1 ♀ 0, 1.601, 16.45, 172.6 mg/kg/day	♂ 40 ppm ♀ 40 ppm ♂ 1.313 ♀ 1.601 mg/kg/day 発癌性なし	(1995)	105
8.5.3	T-3.3 (GLP)	発癌性 78週	マウス	♂ 60 ♀ 60	混餌	♂♀共 0, 500, 3500, 7000 ppm ♂ 0, 70.4, 497.8, 987.4 ♀ 0, 88.5, 596.4, 1165.5 mg/kg/day	♂ 500 ♀ 500 ppm ♂ 70.4 ♀ 88.5 mg/kg/day 発癌性なし	(1995)	129
8.6.1	T-4.1 (GLP)	繁殖性 (2世代)	ラット	♂ 30 ♀ 30	混餌	♂♀共 0, 200, 2000, 10000 ppm F ₀ : ♂ 0, 13.7, 134.8, 674.6 ♀ 0, 15.7, 155.0, 760.2 mg/kg/day F ₁ : ♂ 0, 14.6, 147.8, 760.5 ♀ 0, 16.3, 164.9, 841.5 mg/kg/day	親動物 ♂♀共 200 ppm F ₀ : ♂ 13.7 ♀ 15.7 F ₁ : ♂ 14.6 ♀ 16.3 児動物 ♂♀共 2000 ppm F ₀ : ♂ 134.8 ♀ 155.0 F ₁ : ♂ 147.8 ♀ 164.9 繁殖性 ♂♀共 10000 ppm F ₀ : ♂ 674.6 ♀ 760.2 F ₁ : ♂ 760.5 ♀ 841.5	(1995)	139

資料 No.が網掛けの試験は、残留農薬安全性評価委員会で評価済み。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

抄録 番号	資料 No.	試験の種類・ 期間	供試 動物	1群の 供試数	投与 方法	投与量	無毒性量 (mg/kg/day)	試験機関 (報告年)	記載 頁
8.6.2	T-4.2 (GLP)	催奇形性	ラット	♀ 23	強制 経口	0, 100, 300, 1000 mg/kg/day	親毒性 胎児毒性共 100	(1988)	144
8.6.3	T-4.3 (GLP)	催奇形性	ラット	♀ 24	強制 経口	0, 100, 300, 1000 mg/kg/day	催奇形性なし 親毒性 100 胎児毒性 300	(1996)	147
8.6.4	T-4.4 (GLP)	催奇形性	ウサギ	♀ 17	経口	0, 50, 150, 450 mg/kg/day	催奇形性なし 親毒性 150 胎児毒性 450	(1988)	149
8.7.1	T-5.1 (GLP)	変異原性 復帰変異	細菌			<i>S. typh.</i> ±S9 0, 2, 5, 10, 20, 50, 100, 200 µg/プレート <i>E. coli.</i> ±S9 0, 100, 200, 500, 1000, 2000, 5000 µg/プレート	陰性	(1987)	152
8.7.2	T-5.2 (GLP)	変異原性 染色体異常	CHL細胞			-S9 0, 3.3, 1.7×10 ⁻⁴ , 8.3, 4.1, 2.1×10 ⁻⁵ +S9 0, 1.0×10 ⁻² , 5.0, 2.5, 1.3×10 ⁻³ , 6.3×10 ⁻⁴ M	陰性	(1988)	156
8.7.2 A	T-5.2A (GLP)	変異原性 染色体異常 補足試験	CHL細胞			8.7.2 で短時間処理(S9 8-16 時間処理)が実 施されていなかったので追加実施 CHL細胞 ±S9 (6-18h) 0, 256, 513, 1025, 2050, 4100 -S9 (24h) 0, 64.2, 128, 256, 513, 1025 µg/ml	陰性	(2014)	157A
8.7.3	T-5.3 (GLP)	変異原性 小核試験	マウス	♂♀5	経口	0, 1250, 2500, 5000 mg/kg 24,48,72 時間後 サンプリング	陰性	(1995)	158
8.7.4	T-5.4 (GLP)	変異原性 マウスリンフ オーマ突然変 異 L5178Y TK- /+ マウスリンフ オーマ	突然変異 クローニング			0.6~500 µg/mL 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 500 µg/mL	陰性	(1993)	160
8.7.5	T-5.5 (GLP)	変異原性 DNA 修復	<i>B. subtilis</i>			-S9 0, 20, 50, 100, 200, 500, 1000 µg/disk +S9 0, 20, 50, 100, 200, 500, 1000 µg/disk	陰性	(1987)	163

資料 No.が網掛けの試験は、残留農薬安全性評価委員会で評価済み。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

抄録 番号	資料 No.	試験の種類・ 期間		供試 動物	1 群の 供試数	投与 方法	投与量	無毒性量 (mg/kg/day)	試験機 関 (報告年)	記載 頁
8.8.1	T-6.1 (GLP)	生体の 機能に 及ぼす 影響	中枢 神経系	マウス	♂♀3	腹腔	0, 19.5, 78.1, 156, 313, 625, 1250, 2500 及び 5000 mg/kg	一般症状 ♂♀共に 313	(1988)	165
				ウサギ	♂ 3	経口	0, 313, 1250, 5000 mg/kg	一般症状 1250		
			呼吸 循環 器系	ウサギ	♂ 3	経口	0, 313, 1250, 5000 mg/kg	呼吸、心電図 5000 血圧 1250		
8.9.1	T-7.1	腎臓への 影響確認 2 週間							168	
8.9.2	T-7.2	甲状腺への 影響確認 2 週間							172	
8.9.3	T-7.3	免疫毒性 4 週間							173A	

資料 No.が網掛けの試験は、残留農薬安全性評価委員会で評価済み。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

・ 代謝物の毒性

抄録 番号	資料 No.	試験の種類・ 期間	供試 動物	1群の 供試数	投与 方法	投与量	LD ₅₀ 値又 は 無毒性量	試験機関 (報告年)	記 載 頁
8.10.1	TM-1 (GLP)	急性毒性 14日間観察	マウス	♂♀5	経口	♂♀共 250,400,640, 1024,1638,2621 mg/kg	♂ 737 ♀ 1073	(1992)	174
8.10.2	TM-2 (GLP)	変異原性 復帰変異	細菌 <i>S. typh.</i> ±S9 0, 313, 625, 1250, 2500, 5000 µg/7°レト <i>E. coli.</i> ±S9 0, 313, 625, 1250, 2500, 5000 µg/7°レト				陰性	(1992)	175
8.10.3	TM-3 (GLP)	急性毒性 14日間観察	マウス	♂♀5	経口	♂♀共 5000 mg/kg	♂♀共 >5000	(1995)	177
8.10.4	TM-4 (GLP)	変異原性 復帰変異	細菌 <i>S. typh.</i> ±S9 0, 78, 156, 313, 625, 1250, 2500, 5000 µg/7°レト <i>E. coli.</i> ±S9 0, 78, 156, 313, 625, 1250, 2500, 5000 µg/7°レト				陰性	(1994)	178
8.10.5	TM-5 (GLP)	急性毒性 14日間観察	マウス	♂♀5	経口	♂♀共 911, 1276, 1786, 2500, 3500 mg/kg	♂ 2417 ♀ 1847	(1995)	180
8.10.6	TM-6 (GLP)	変異原性 復帰変異	細菌 <i>S. typh.</i> ±S9 0, 156, 313, 625, 1250, 2500, 5000 µg/7°レト <i>E. coli.</i> ±S9 0, 156, 313, 625, 1250, 2500, 5000 µg/7°レト				陰性	(1994)	181
8.10.7	TM-7 (GLP)	急性毒性 14日間観察	マウス	♂♀5	経口	♂♀共 2959, 3846, 5000, 6500, 8450 mg/kg	♂♀共 >5000	(1995)	183
8.10.8	TM-8 (GLP)	変異原性 復帰変異	細菌 <i>S. typh.</i> ±S9 0, 156, 313, 625, 1250, 2500, 5000 µg/7°レト <i>E. coli.</i> ±S9 0, 156, 313, 625, 1250, 2500, 5000 µg/7°レト				陰性	(1995)	184
8.10.9	TM-9 (GLP)	急性毒性 14日間観察	マウス	♂♀5	14 日	♂♀共 911, 1276,1786, 2500, 3500 mg/kg	♂ 1975 ♀ 1727	(1995)	186
8.10.10	TM-10 (GLP)	変異原性 復帰変異	細菌 <i>S. typh.</i> ±S9 0, 313, 625, 1250, 2500, 5000 µg/7°レト <i>E. coli.</i> ±S9 0, 313, 625, 1250, 2500, 5000 µg/7°レト				陰性	(1995)	187

資料 No.が網掛けの試験は、残留農薬安全性評価委員会で評価済み。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

抄録 番号	資料 No.	試験の種 類・ 期間	供試 動物	1群の 供試数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又 は 無毒性量	試験機関 (報告年)	記 載 頁	
8.10.11	TM-11	急性毒性 14日間観察	マウス	♂5	経口	300, 1000, 3000 mg/kg	>3000	(1995)	183	
8.10.12	TM-12	変異原性 復帰変異	細菌 <i>S. typh.</i> ±S9 0, 50, 100, 500, 1000, 5000 µg/7°レト <i>E. coli.</i> ±S9 0, 50, 100, 500, 1000, 5000 µg/7°レト				陰性	(1991)	190	
8.10.13	TM-13 (GLP)	染色体異常	CHL細胞 ±S9 (6-18h) 565, 1130, 2260 - S9 (24, 48h) 824, 1150, 1610, 2260 µg/ml				陽性	(2003)	191 A	
8.10.14	TM-14 (GLP)	マウスリン フォーマ	L5178Y細胞 短時間処理法および連続処理法共に 0, 283, 565, 1130, 2260 µg/ml				陰性	(2003)	191 E	
8.10.15	TM-15 (GLP)	in vivo 小核	マウス	♂♀5	経口	187.5, 375, 750 mg/kg	陰性	(2003)	191 G	
8.10.16	TM-16 (GLP)	in vivo 小核 骨髄暴露証明	8.10.15の補足として骨髄暴露証明試験実施 マウス			♂4	経口	骨髄暴露 確認	(2017)	191 I
8.10.17	TM-17 (GLP)	変異原性 復帰変異	細菌 <i>S. typh.</i> ±S9 0, 5, 15, 50, 150, 500, 1500, 5000 µg/7°レト <i>E. coli.</i> ±S9 0, 5, 15, 50, 150, 500, 1500, 5000 µg/7°レト				陰性	(2014)	191 J	
8.10.18	TM-18	染色体異常	CHL細胞 - S9 (6-18h) 0, 213, 425, 850 + S9 (6-18h) 0, 238, 475, 950 - S9 (24, 48h) 0, 100, 200, 400 µg/ml + S9 (24, 48h) 0, 50, 100, 200 µg/ml				陰性	(2002)	191 O	
8.10.19	TM-19	マウスリン フォーマ	L5178Y細胞 短時間処理法: ±S9 とともに 0 及び 350~1050 µg/ml で 11 濃度 連続処理法: 0 及び 150~750 µg/ml で 11 濃 度				陰性	(2003)	191 T	
8.10.20	TM-20	染色体異常	CHL細胞 ±S9 (6-18h) 0, 375, 750, 1500 µg/ml - S9 (24 h) 0, 125, 250, 500 µg/ml				陽性	(2003)	191 X	
8.10.21	TM-21	マウスリン フォーマ	L5178Y細胞 短時間処理法: ±S9 とともに 0 及び 62.5~1000 µg/ml で 6 濃度 連続処理法: 0 及び 50~800 µg/ml で 6 濃度				陰性	(2003)	191 AD	
8.10.22	TM-22	In vivo 小核	マウス	♂♀5	経口	500, 1000 2000 mg/kg (2回)	陰性	(2003)	191 AF	

資料 No.が網掛けの試験は、残留農薬安全性評価委員会で評価済み。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

抄録 番号	資料 No.	試験の種類・ 期間	供試 動物	1群の 供試数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又 は 無毒性量	試験機関 (報告年)	記 載 頁
8.10.23	TM-23	変異原性 復帰変異	細菌 <i>S. typh.</i> ±S9 0, 5, 15, 50, 150, 500, 1500, 5000 µg/7° レト <i>E. coli.</i> ±S9 0, 50, 150, 500, 1500, 5000 µg/7° レト				陰性	(2014)	191 AH
8.10.24	TM-24	染色体異常	CHL細胞 + S9 (6-18h) 0, 2130, 2430, 2730 µg/ml - S9 (6-18 h) 0, 3030, 3330, 3630, 3730, 3830 µg/ml				陽性	(2016)	191 AK
8.10.25	TM-25	HPRT 試験	CHL細胞 V79 + S9 (4 h) 0 及び 695~3930 µg/ml で 6 濃度 - S9 (4 h) 0 及び 1070~1960 µg/ml で 8 濃度 - S9 (24 h) 0 及び 800~1400 µg/ml で 9 濃度				陰性	(2016)	191 AO
8.10.26	TM-26	In vivo 小核	マウス	♂5	経口	500, 1000 2000 mg/kg	陰性	(2016)	191 AQ
8.10.27	TM-27	In vivo 小核 骨髄暴露証明	8.10.26 の補足として骨髄暴露証明試験実施				骨髄暴露 確認	(2017)	191 AS
			マウス	♂4	経口				
8.10.28	TM-28	染色体異常	CHL細胞 ± S9 (3 h) 0, 71.54, 119.23, 331.2 µg/ml ± S9 (3 h, 追試) 0, 552, 331.2, 119.23 µg/ml - S9 (21 h) 0, 42.92, 97.29, 270.26, 331.2 µg/ml				陽性	(2017)	191 AT
8.10.29	TM-29	マウスリン フォーマ	L5178Y細胞 短時間処理法: ±S9 とともに 0 及び 57.5~920 µg/ml で 5 濃度 連続処理法: 0 及び 115~920 µg/ml で 10 濃度				陰性	(2017)	191 AY
8.10.30	TM-30	In vivo 小核	マウス	♂5	経口	500, 1000 2000 mg/kg (2回)	陰性	(2017)	191 BA
8.10.31	TM-31 (GLP)	90日 間 反復経口投 与 毒性	マウス	♂ 12 ♀ 12	混餌	♂♀共 0, 50, 200, 800, 3000 ppm ♂ 0, 7.71, 30.2, 122, 455 ♀ 0, 8.73, 36.6, 146, 519 mg/kg/day	NOAEL ♂♀共 800 ppm NOAEL ♂ 122, ♀ 146 mg/kg/day	(2019)	191 BC

資料 No.が網掛けの試験は、残留農薬安全性評価委員会で評価済み。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

- ・ 製剤の毒性
- ・ 10%水和剤

抄録番号	資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群の供試数	投与方法	投与量	LD ₅₀ 値又は無毒性量	試験機関(報告年)	記載頁
8.11.1.1	TF-1.1 (GLP)	10%WP 急性毒性 14日間観察	ラット	♂ 10 ♀ 10	経口	♂♀共 2500, 5000 g/kg	♂♀共 >5000 (死亡なし)	(1988)	192
8.11.1.2	TF-1.2 (GLP)	10%WP 急性毒性 14日間観察	マウス	♂ 10 ♀ 10	経口	♂♀共 2500, 5000mg/kg	♂♀共 >5000 (死亡なし)	(1988)	193
8.11.1.3	TF-1.3 (GLP)	10%WP 急性毒性 14日間観察	ラット	♂ 10 ♀ 10	経皮	♂♀共 1000, 2000 g/kg	♂♀共 >2000 (死亡なし)	(1988)	194
8.11.1.4	TF-1.4 (GLP)	10%WP 皮膚刺激性 72時間観察	ウサギ	♀ 6	皮膚貼付	0.5 g/2.5センチ四方 (背部)4時間貼付	刺激性なし	(1988)	195
8.11.1.5	TF-1.5 (GLP)	10%WP 眼刺激性 72時間観察	ウサギ	♀ 9	結膜囊	0.1g/左眼	軽度刺激性 洗眼効果あり	(1988)	196
8.11.1.6	TF-1.6 (GLP)	10%WP 眼刺激性 72時間観察	ウサギ	♀ 12	結膜囊	10倍、100倍水溶液 0.1mL/左眼	10倍： わずかな 刺激性 100倍： 刺激性なし	(1988)	197
8.11.1.7	TF-1.7 (GLP)	10%WP 皮膚感作性 (Maximization)	モルモット	♀ 20	感作Ⅰ 5%液 0.05mL 皮内注射 感作Ⅱ 50%液 0.2mL 皮膚貼付 惹起 50%液 0.1mL 皮膚貼付		感作性なし	(1988)	198

(WP：水和剤)

資料 No.が網掛けの試験は、残留農薬安全性評価委員会で評価済み。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

・ 25%顆粒水和剤

抄録 番号	資料 No.	試験の種類・ 期間	供試 動物	1群の 供試数	投与 方法	投与量	LD ₅₀ 値又 は 無毒性量	試験機関 (報告年)	記載 頁
8.11.2.1	TF-2.1 (GLP)	25%WG 急性毒性 14日間観 察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経口	♂♀共 2458, 3072, 3840, 4800, 6000, 7500 mg/kg	♂ 4694 ♀ 4908	(1995)	200
8.11.2.2	TF-2.2 (GLP)	25%WG 急性毒性 14日間観 察	マウス	♂ 5 ♀ 5	経口	♂♀共 5000 mg/kg	♂♀共 >5000 (死亡なし)	(1995)	201
8.11.2.3	TF-2.3 (GLP)	25%WG 急性毒性 14日間観 察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経皮	♂♀共 2000 mg/kg	♂♀共 >2000 (死亡なし)	(1995)	202
8.11.2.4	TF-2.4 (GLP)	25%WG 皮膚刺激性 72時間観 察	ウサギ	♀ 6	皮膚 貼付	0.5 g/1 1/4四方 (背部)4時間貼付	刺激性なし	(1995)	203
8.11.2.5	TF-2.5 (GLP)	25%WG 眼刺激性 72時間観 察	ウサギ	♀ 6	結膜 囊	0.1g/左眼	軽度刺激性 洗浄効果あり	(1995)	204
8.11.2.6	TF-2.6 (GLP)	25%WG 皮膚感作性 (Buehler)	モルモット	♀ 20	感作Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ (毎週) 50%液 0.4mL 貼付(6時間) 惹起 50%液 0.4mL 貼付(6時間)		感作性なし	(1995)	206

(WG：顆粒水和剤)

資料 No.が網掛けの試験は、残留農薬安全性評価委員会で評価済み。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

・ 0.1%粒剤

抄録 番号	資料 No.	試験の種類・ 期間	供試 動物	1 群の 供試数	投与 方法	投与量	LD ₅₀ 値又 は 無毒性量	試験機関 (報告年)	記載 頁
8.11.3.1	TF-3.1 (GLP)	0.1%粒剤 急性毒性 14日間観 察	ラット	♂♀5	経口	♂♀共 5000 mg/kg	♂♀共 >5000 (死亡なし)	(2000)	208
8.11.3.2	TF-3.2 (GLP)	0.1%粒剤 急性毒性 14日間観 察	マウス	♂♀5	経口	♂♀共 5000 mg/kg	♂♀共 >5000 (死亡なし)	(2000)	209
8.11.3.3	TF-3.3 (GLP)	0.1%粒剤 急性毒性 14日間観 察	ラット	♂♀5	経皮	♂♀共 2000 mg/kg	♂♀共 >2000 (死亡なし)	(2000)	210
8.11.3.4	TF-3.4 (GLP)	0.1%粒剤 急性毒性 14日間観 察	ラット	♂♀5	吸入	♂♀共 7.3 (mg/L)	LC ₅₀ 値 (mg/L) ♂♀共 >7.3	(2000)	211
8.11.3.5	TF-3.5 (GLP)	0.1%粒剤 皮膚刺激 3日間観 察	ウサギ	♀ 6	皮膚 貼付	0.5 g/(2.5 cm) ² 背部 4 時間貼付	刺激性なし	(2000)	213
8.11.3.6	TF-3.6 (GLP)	0.1%粒剤 眼刺激 7日間観 察	ウサギ	♀ 6	結膜囊	0.1 g/左眼	軽度刺激性 洗浄効果 有り	(2000)	214
8.11.3.7	TF-3.7 (GLP)	0.1%粒剤 皮膚感作性 Buehler 法 30日間観 察	モルモット	♀ 20	感作Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ(毎週) 50% 0.4mL 経皮貼付 (6時間) 惹起 50% 0.4mL 経皮貼付 (6時間) 感作Ⅲの2週間後	感作性なし	(2000)	216	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

毒性の手引き

(1) 略語 毒性に関する記述では以下の略語を用いる。

<u>病理組織学的検査</u>	<u>略語</u>
ヘマトキシリン・エオジン染色	HE 染色
<u>急性毒性試験及び変異原性試験の溶媒、陰性対照及び陽性対照物質</u>	
dimethylsulfoxide	DMSO
2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl) acrylamide	AF-2
N-ethyl-N-nitro-N-nitroguanidine	ENNG
9-aminoacridine	9-AA
2-aminoanthracene	2-AA
mitomycin C	MMC
benzo (a) pyrene	B(a)P
sodium azaide	SA
cyclophosphamide	CP
2-nitrofluorene	2-NF

8.1 急性毒性

8.1.1 ラットにおける急性経口毒性試験 (資料 No. T-1.1)

試験機関

報告書作成年 1988年 [GLP 対応]

検体純度：

試験動物： CD (SD 系)ラット、投与時 5 週齢、体重雄 120～139 g、雌 102～116 g、
1 群雌雄各 10 匹

試験期間： 単回投与後 14 日間観察

試験方法： 蒸留水を媒体として用い、20 mL/kg の容量で一晩絶食後に経口投与

試験項目： 中毒症状及び死亡を 14 日間にわたって観察。投与前、投与 7 及び 14 日目に体重を測定。観察終了時の全生存動物について肉眼病理学的検査を実施した。

試験結果：

投与量 (mg/kg)	雄雌共	2500、5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄雌共	>5000
死亡	なし	
症状	なし	
体重	雄雌共	順調に増加
無影響量 (mg/kg)	雄雌共	5000
LD ₀ (mg/kg)	雄雌共	5000

観察期間中に死亡例はなく、中毒症状も全く認められなかった。肉眼病理学的検査でも検体投与に起因すると見られる変化は全く認められなかった。

8.1.2 マウスにおける急性経口毒性試験 (資料 No. T-1.2)

試験機関
報告書作成年 1988年 [GLP 対応]

検体純度 :

試験動物 : CD-1 (ICR 系)マウス、投与時 5 週齢、体重雄 27.1~32.9 g、雌 19.6~24.7g、
1 群雌雄各 10 匹

試験期間 : 単回投与後 14 日間観察

試験方法 : 蒸留水を媒体として用い、20 mL/kg の容量で約 2 時間絶食後に経口投与

試験項目 : 中毒症状及び死亡を 14 日間にわたって観察。投与前、投与 7 及び 14 日目に体
重を測定した。観察終了時の全生存動物について肉眼病理学的検査を実施した。

試験結果 :

投与量 (mg/kg)	雄雌共	2500、5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄雌共	>5000
死 亡	なし	
症 状	なし	
体 重	7 日目に、若干の動物に体重減少が見られた。	
LD ₀ (mg/kg)	雄雌共	5000

観察期間中に死亡例はなく、中毒症状も全く認められなかったが、7 日目の体
重が 5000 mg/kg 群の雄 1 匹及び雌 2 匹並びに 2500 mg/kg 群の雌 1 匹でわず
かに減少した。生存例の肉眼病理学的検査では投与に関連した所見は認められ
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石原産業株式会社にある。

8.1.3 ラットにおける急性経皮毒性試験 (資料 No. T-1.3)

試験機関

報告書作成年 1988年 [GLP 対応]

検体純度 :

試験動物 : CD(SD系)ラット、投与時7週齢、体重雄 233~277 g、雌 161~191 g、
1群雌雄各 10匹

試験期間 : 単回投与後 14日間観察

試験方法 : 検体を水で湿らせて剃毛した背部中央 (4×5 cm)に 24時間閉鎖貼付。

試験項目 : 中毒症状及び死亡を 14日間にわたって観察。投与前、投与7及び14日目に体重を測定。観察終了時の全生存動物について肉眼病理学的検査を実施した。

試験結果 :

投与量 (mg/kg)	雄雌共	1000、2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄雌共	>2000
死亡	なし	
症状	なし	
体重	雄雌共	順調に増加
無影響量 (mg/kg)	雄雌共	2000
LD ₀ (mg/kg)	雄雌共	2000

中毒症状はみられず、塗布部皮膚にも刺激反応は認められなかった。全動物が生残し、その剖検では雌雄共に特記すべき異常所見はなかった。

8.1.4 ラットにおける急性吸入毒性試験（ダスト）（資料 No. T-1.4）

試験機関
報告書作成年 1988年 [GLP 対応]

検体純度：

試験動物： Fischer (F344/DuCrj)系ラット (SPF)、暴露時 8 週齢、体重雄 200～206 g、雌 130～142 g、1 群雌雄各 10 匹

試験期間： 単回（4 時間）暴露後 14 日間観察

試験方法： 検体を懸濁させた空気（ダスト）として 100 L/分の流量で、動物を収容した暴露室（容積 380 L）に導入して 4 時間に亘り全身暴露した。

試験項目： 空気中の粉体濃度、同粉体粒度分布等の暴露条件を測定し、同粉体の空気力学的質量中位径（MMAD）を算出した。動物については次のように観察及び測定を行った。

一般状態及び生死；暴露中は頻繁に、さらに暴露後 4 時間までは 1 時間間隔に、翌日から暴露した後 14 日までは毎日 2 回観察した。

体重；暴露直前、暴露後 7 及び 14 日に測定した。

剖検；全例について暴露後 14 日に屠殺して検査した。

試験結果；

粉体検体の実測濃度 (mg/L)	5.99
粒度分布	MMAD4.0 μ m。検体の 95%が 15 μ m 以下の粒径であった。
死亡率（死亡数/供試数）	雌雄共 0/10
LC ₅₀ (mg/L)	雌雄共 >5.99
LD ₀ (mg/L)	雌雄共 5.99

一般状態；暴露直後から、口・鼻周囲、胸部被毛及び肛門周囲の濡れならびに血涙が大部分の動物に観察されたが翌日までに消失した。さらに暴露終了後 2～3 時間目から、口・鼻周囲の赤褐色及び眼周囲の脱毛が認められたが、14 日までに消失した。

体重；全例において順調に増加した。

剖検；全例に異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.2 皮膚及び眼に対する刺激性、皮膚感作性

8.2.1 ウサギにおける皮膚一次刺激性試験（資料 No.T-1.5）

試験機関

報告書作成年 1993年 [GLP 対応]

検体純度：

試験動物： New Zealand White 種ウサギ、体重 2.42～2.86 kg、雌雄各 3 匹

試験期間： 単回投与（4 時間貼付）後 72 時間観察。

試験方法： 検体 0.5 g を脱イオン水 0.5 mL で湿らせ、剃毛した動物の背中の皮膚（約 2 イ
ンチ四方）に貼付した。貼付時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体は水を用いて、
ペーパータオルで拭き取った。

試験項目： 貼付終了後 30～60 分、24、48 及び 72 時間後に貼付部分の刺激性変化（紅斑、
痂皮、浮腫）の有無を観察し、Draize 法に従って採点した。

試験結果： 観察した刺激性変化の採点は、以下の表の通りである。

刺激性変化	最高 評点	貼 付 除 去 後 時 間			
		30～60 分	24 時間	48 時間	72 時間
紅斑、痂皮	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0
浮腫	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0
合 計	8.0	0.0	0.0	0.0	0.0

<表の点数は 6 匹の平均値>

試験期間を通して全動物に紅斑、浮腫、または他の皮膚変化も認められなかつた。皮膚一次刺激性インデックスは 0.0 であった。

以上の結果から、本検体はウサギの皮膚に対して、刺激性なしと考えられた。

8.2.2 ウサギにおける眼粘膜一次刺激性試験 (資料 No. T-1.6)

試験機関

報告書作成年 1993年 [GLP 対応]

検体純度：

試験動物： New Zealand White 種ウサギ、体重 2.41~2.69 kg、雄 3 匹雌 6 匹

試験期間： 単回投与後 72 時間観察

試験方法： 検体 0.1g を各動物の右眼下結膜嚢に投与し、左目は無処理対照群として用いた。雌 3 匹は 2.5 分後に脱イオン水にて洗眼した。雌雄各 3 匹については洗眼しなかった。

試験項目： 投与後 1、24、48 及び 72 時間後に角膜、虹彩、結膜の眼刺激性変化を観察し、Draize 法に従って採点した。

試験結果： 観察した刺激性変化の採点は、以下の表の通りである。

群		最高 評点	投 与 後 時 間			
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
非洗眼群 (6 匹平均)	角膜混濁	80	0.0	0.0	0.0	0.0
	虹彩	10	0.0	0.0	0.0	0.0
	結膜 発赤・浮腫・分泌物	20	9.7	3.0	1.7	0.0
	合 計	110	9.7	3.0	1.7	0.0
洗眼群 (3 匹平均)	角膜混濁	80	0.0	0.0	0.0	0.0
	虹彩	10	0.0	0.0	0.0	0.0
	結膜 発赤・浮腫・分泌物	20	6.0	1.3	0.0	0.0
	合 計	110	6.0	1.3	0.0	0.0

角膜及び虹彩における刺激性変化は非洗眼群及び洗眼群共に認められなかった。結膜の発赤、浮腫および (または)分泌物が非洗眼群及び洗眼群の動物で 1 時間後の観察で全例に認められた。しかし、これらの変化は非洗眼群では投与 72 時間後、洗眼群では 48 時間後には消失していた。

以上の結果から、本検体はウサギの眼粘膜に対して、刺激性があるが、腐食性はないと考えられた。また、洗眼により刺激性は軽減されると考えられる。

8.2.3 モルモットにおける皮膚感作性試験 (資料 No. T-1.7)

試験機関

報告書作成年 1998年 [GLP 対応]

検体純度：

試験動物： ハートレイ系雌モルモット、6週齢、体重 347～422 g

検体処理群 (A 群)； 1 群 20 匹

検体処理群に対する陰性対照群 (B 群)； 1 群 20 匹

陽性対照群 (C 群)； 1 群 10 匹

陽性対照群に対する陰性対照群 (D 群)； 1 群 10 匹

試験期間： 感作開始から惹起後の観察終了まで 24 日間

試験方法： 予備試験によって感作及び惹起に貼付適用する検体濃度を定め、Maximization 法に準じて試験を行った。感作及び惹起は投与前日にそれぞれ動物の肩部の適用部を剃毛した。

投与量設定根拠；検体の 0.5、1、2.5、5%を皮内注射した結果、5%では注射針を通過できず、24 時間後に実施した全濃度で軽度の刺激反応が認められたので 2.5%を感作皮内濃度とした。また、検体の 5、10、25、50%を 24 時間貼付した結果、貼付除去 24 時間後に刺激反応が認められなかったので、50%を感作及び惹起経皮濃度とした。なお、陽性対照の DNCB (2,4-dinitrochlorobenzene)は、0.1%を感作皮内濃度、1.0%を感作経皮濃度、0.5%を惹起経皮濃度とした。

皮内感作；検体処理群 (A 群)ではフロイントの完全アジュバント (FCA)と滅菌生理食塩水の等量乳化液(1)、2.5%の検体を含む流動パラフィン懸濁液(2)及び 2.5%検体を含む FCA と滅菌生理食塩水の等量液(3)を、陽性対照群 (C 群)では(1)液、検体の代わりに 0.1%DNCB を含む流動パラフィン懸濁液及び(3)液を各々左右 2 カ所に 0.1 mL ずつ皮内投与した。また各々の溶媒対照群として B 群及び D 群には検体及び DNCB を用いず同様の処理を行った。

経皮感作；感作皮内投与 6 日後に同部位を剪毛し、白色ワセリンと混合したラウリル硫酸ナトリウムを開放塗布し、感作皮内投与 7 日後に A 群では検体と白色ワセリンを混合した 50%感作経皮貼付液 0.4 g を、C 群では DNCB と白色ワセリンを混合した 1%感作経皮貼付液 0.4 g を各々 48 時間閉塞貼付した。B 群、D 群では白色ワセリンのみを用いて同様の処理を行った。

惹起；感作経皮添付 13 日後に全例の左右腹側部を剪毛し、その翌日 (感作皮内投与 21 日後)、左腹側部に A 群及び B 群では検体と白色ワセリンを混合した 50%惹起経皮貼付液 0.2 g を、C 群および D 群では DNCB と白色ワセリンを混合した 0.5%惹起経皮貼付液 0.2 g を 24 時間閉塞貼付した。また、全例の右腹側部には白色ワセリンのみを用いて同様の処理を行った。

試験項目及び試験結果：

皮膚反応；惹起貼付除去 24 及び 48 時間後に誘発部位を観察し、その皮膚反応を貼付部位毎に以下の基準に従って採点し、群平均評点を算出すると共に、検体群と対照群との皮膚反応の程度及び頻度を比較して感作陽性反応動物数ならびに陽性率を求めた。なお、評点 1 以上を感作陽性とした。

皮膚反応の評価基準

肉眼的に変化なし	0
散在性または斑状の紅斑	1
中等度彌慢性の紅斑	2
強い紅斑と浮腫	3

結果を次表に示した。

検体処理群では皮膚反応はすべて評点 0 であった。検体処理に対する陰性対照群ではすべて評点 0 であったため、検体の皮膚感作率は 0% と算出した。

一方、陽性対照群においては、散在性の軽度の紅斑が全例で認められた。

結 論： 以上の結果より、本検体はモルモットの皮膚に対し、皮膚感作性を有しないと判断した。

表 皮膚感作性試験結果

	群		供試動物数	皮膚反応評点	反応動物数 惹起後の時間		反応動物数		陽性率 (%)	
	感作	惹起			24時間	48時間	24時間	48時間	24時間	48時間
検 体	(検体試験群)A群 皮内：2.5%検体 + FCA + 媒体 貼付：50%検体	50% 検体	20	0	20	20	0/20	0/20	0	0
				1	0	0				
				2	0	0				
				3	0	0				
陽 性 対 照	(媒体対照群)B群 皮内：媒体 + FCA 貼付：媒体	50% 検体	20	0	20	20	0/10	0/10		
				1	0	0				
				2	0	0				
				3	0	0				
	(陽性対照群)C群 皮内：0.1%HCA + FCA + 媒体 貼付：1% DNCB	0.5% DNCB	10	0	0	0	10/10	10/10	100	100
				1	0	0				
				2	0	0				
				3	10	10				
	(媒体対照群)D群 皮内：媒体 + FCA 貼付：媒体	0.5% DNCB	10	0	6	9	0/10	0/10		
				1	4	1				
				2	0	0				
				3	0	0				

8.2.4 モルモットを用いた皮膚感作性試験 (資料 No. T-1.8)

試験機関

報告書作成年 1995 年 [GLP 対応]

検体純度：

試験動物： ハートレー系モルモット、体重 雄 323~416 g、雌 304~392 g

感作性試験動物数：検体群： 雌雄各 10 匹

陽性対照物質群： 雌雄各 5 匹

刺激対照群： 雌雄各 5 匹

試験期間： 30 日間観察

試験方法： 改良 Buehler 法

用量設定根拠；予め検体の皮膚に対する刺激性が非刺激であるという情報を得ていたので感作及び惹起には 100%濃度を用いた。

感作性試験；

感 作； 背部を除毛し、脱イオン水 0.4 mL で湿らせた検体 0.4 g を週 1 (6 時間)、3 週連続で閉塞貼付により適用した。陽性対照群には 80%エタノールで 0.2%に調整した dinitrochlorobenzene (DNCB) の 0.4 mL を検体と同様に適用した。

惹 起； 最終感作の 2 週間後に、検体群には脱イオン水 0.4 mL で湿らせた検体 0.4 g を、陽性対照群にはアセトンで 0.07%に調整した DNCB の 0.4 mL を閉塞貼付により 6 時間単回適用した。

検体及び陽性対照物質を惹起段階のみ適用する刺激対照群を設けた。用量及び方法は感作群に従った。

観察項目；惹起の 24 及び 48 時間後に適用部位の紅斑及び浮腫の有無等を観察し下記の基準に従って点数化した。

無反応	0
非常に軽度な (かろうじて確認できる)紅斑 通常非融合性	0.5
軽度融合性あるいは中等度斑状紅斑	1
中等度融合性紅斑	2
浮腫、壊死、痂皮形成を伴う、あるいは伴わない高度紅斑	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石原産業株式会社にある。

試験結果： 各観察時間における皮膚変化がみられた動物数を下表に示す。

	試験群		動物数	皮膚反応 評点	感作反応動物数		陽性反応 動物数	陽性率 (%)
	感作濃度 (%)	惹起濃度 (%)			惹起後の時間			
					24	48		
検 体	経皮 100	100	20	0	14	17	6/20	30
				0.5	6	3		
				1	0	0		
				2	0	0		
				3	0	0		
				平均	0.15	0.075		
陰性対照 (非感作)	0	100	10	0	8	10	2/10	20
				0.5	2	0		
				1	0	0		
				2	0	0		
				3	0	0		
				平均	0.1	0.0		
陽 性 体	経皮 0.2	0.07	10	0	0	0	10/10	100
				0.5	0	1		
				1	7	9		
				2	3	0		
				3	0	0		
				平均	1.3	0.95		
照	経皮 0	0.07	10	0	8	9	2/10	20
				0.5	2	1		
				1	0	0		
				2	0	0		
				3	0	0		
				平均	0.1	0.05		

検体感作群の一部の動物において軽微な紅斑が認められたが、非感作群の動物においても同様の皮膚反応が認められた。

一方、陽性対照群においては全ての動物で非感作対照群を超える皮膚反応が認められた。

以上の結果から、本検体の皮膚感作性は陰性であると判断する。

8.3 急性神経毒性

8.3.1 ラットを用いた急性神経毒性試験 (資料 No. T-1.9)

試験機関

報告書作成年 2002年 [GLP 対応]

検体純度：

供試動物： SD系ラット、1群雌雄各10匹、開始時6週齢

試験期間： 1996年9月24日～1996年10月11日

投与方法： 検体を0.5%メチルセルロース水溶液に溶解して、容量10 mL/kgで設定用量を投与できるように濃度を調製し、0、50、1000及び2000 mg/kgの用量で単回強制経口投与した。

試験項目および結果：

臨床症状および死亡；全ての動物について1日に2回観察した。一般状態の観察は行動評価の日を除いて、被検物質投与後、毎日行った。

試験終了時の死亡率を下表に示す。

投与量 (mg/kg)		0	50	1000	2000
死亡率 (%)	雄	0	0	0	0
	雌	0	0	0	0

一般状態；雌雄ともに投与に起因する一般状態の変化は認められなかった。

体重変化；投与開始前（神経機能検査前）、投与前日（絶食直前）、投与開始時及びその後は7日および14日にすべての動物の体重を測定した。その結果、被検物質投与に起因する体重の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石原産業株式会社にある。

機能観察バッテリー (FOB) ; 投与開始約 1 週間前、投与 5 時間後、7 日及び 14 日目に全例を対象として、以下の項目を行った。

- ホームケージ観察(姿勢、不随意運動、咬癖、眼瞼下垂、発声)
- 処置時の観察(ケージからの取り出し易さ、扱い易さ、流涙、流色、流涎、立毛、毛並み、眼瞼下垂、眼球突出、呼吸)
- オープンフィールド観察(運動能、姿勢、不随意運動、歩行異常、奇怪行動、起立回数、糞便回数、尿回数、発声)
- 処置観察(接近反応、接触反応、驚愕反応、尾痛反応、瞳孔反応、正向反射、握力—前肢及び後肢、後肢進展反応、着地開脚度、体重)
- 運動能テスト(歩行移動距離、休息时间)

統計学的有意差が認められた項目を下表に示す。

性別		雄				雌			
投与量 (mg/kg)		0	50	1000	2000	0	50	1000	2000
検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10
後肢握力	投与前	0.504	0.491	0.485	0.479	0.506	0.514	0.483	0.465
	Day 0	0.774	0.732	0.678*	0.707	0.593	0.565	0.592	0.596
	Day 7	0.821	0.796	0.791	0.793	0.650	0.631	0.674	0.731
	Day 14	0.901	0.782	0.799	0.855	0.682	0.716	0.762	0.762
移動距離	Day 0	2098.8	2073.2	1024.7**	853.8**	2456.9	2599.2	1589.9	1018.9**
休息时间	Day 0	536.6	535.3	676.0*	726.5**	519.9	497.5	608.1	666.5**
歩行時間	Day 0	102.8	100.9	51.2*	42.2**	112.6	119.7	76.6	51.7**
常同行動時間	Day 0	260.6	263.8	172.8*	131.3**	267.5	282.8	215.3	181.8*
常同運動 突発数	Day 0	873.3	867.2	517.7**	411.2**	877.9	938.4	691.7	554.1*
水平運動数	Day 0	1584.1	1594.0	842.3**	649.7**	1926.3	1988.5	1233.0*	850.0**
総運動数	Day 0	1025.4	1040.0	496.9**	390.3**	135.2	1381.2	779.9*	466.8**
垂直運動量	Day 0	246.1	212.7	59.5**	55.9**	279.1	294.0	124.3*	56.4**

Bonferroni t-test : * P<0.05、** P<0.05

1000 及び 2000 mg/kg 群の雌雄の自発運動量の検査項目に試験 0 日 (投与 5 時間後) で、対照群と比較して統計学的有意差がみられた。これらの動物は対照群ほど動きが多くなく、休息時間が対照群より多かった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

肉眼的病理検査；試験終了時に各群雌雄各 5 匹を対象として、検査した。検体投与に起因する肉眼的病変は認められなかった。

病理学的検査；投与 15 日目に肉眼的病理検査に用いた動物とは別の各群雌雄各 5 匹を灌流固定し、下記の臓器/組織を摘出し、対照群及び高用量群について神経病理学的検査を行った。

以下の組織はパラフィン包埋後、ヘマトキシリン・エオジン染色 (厚さ $5\mu\text{m}$ の切片)及び Luxol Fast Blue/PAS 染色 (厚さ $8\mu\text{m}$ の切片)した。

脳 (4 組織)、頸部脊髄 (C2-C4 ; 2 組織)、腰部脊髄 (L1-L2 ; 2 組織)、
骨格筋 (腓腹筋横断切片 ; 1 組織)

以下の組織はグリコメトアクリレートに包埋後、ヘマトキシリン・エオジン染色 (厚さ $2\sim 3\mu\text{m}$ の切片)した。末梢神経系は縦断及び横断標本を作製した。

ガッセル神経節(1 組織)、頸部背根を含む背根神経節(C4-C6 ; 2 組織)、
頸部腹根(C4-C6;1 組織)、腰部背根を含む背根神経節(L2-L4;2 組織)、
腰部腹根(L2-L4;1 組織)、坐骨神経(大腿中央及び坐骨切痕 ; 各 2 組織)、
脛骨神経(膝部)、腓腹神経(膝部)

投与関連性の病変は中枢あるいは末梢神経系のいずれにも認められなかった。

以上の結果から、本剤を 50、1000 及び 2000 mg/kg の用量で単回強制経口投与したラットの急性神経毒性試験において、1000 及び 2000 mg/kg の用量で全身毒性としての自発運動の低下が見られたが、病理組織学的検査において、最高用量の 2000 mg/kg でも神経毒性所見は認められなかった。従って神経毒性に関する無毒性量 (NOAEL)は 2000 mg/kg であった。

8.4 亜急性毒性

8.4.1 ラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口毒性試験 (資料 No.T-2.1)

試験機関

報告書作成年 1988 年 [GLP 対応]

検体純度：

試験動物： Fischer (F344/DuCrj)系ラット、1 群雌雄各 12 匹、投与開始時 5 週齢

試験期間： 13 週間 (雄 1988 年 1 月 21 日～4 月 21 日)
(雌 1988 年 1 月 27 日～4 月 27 日)

投与方法： 検体を 0、40、200、1000 及び 5000 ppm の濃度で飼料に混入し、13 週間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は 1 週間に 1 回調製した。

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。

1000 ppm 群の雄 1 匹を切歯不整合により切迫屠殺したが、いずれの群にも検体投与によると考えられる症状は認められず死亡も発生しなかった。

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

以下の表に 0 週、4 週、8 週及び 13 週時の体重示す。

性別	雄				雌			
	40	200	1000	5000	40	200	1000	5000
投与量 (ppm)	40	200	1000	5000	40	200	1000	5000
0 週	100	100	100	100	100	100	100	100
4 週	101	100	98	95↓	100	100	101	93↓
8 週	102	100	96↓	96↓	98	98	98	90↓
13 週	103	99	97	95↓	98	98	98	87↓

Dunnett 又は Scheffe の多重比較法 ↑↓：P<0.05, ↑↓：P<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)を表わす。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

5000 ppm 群の雌雄では全投与期間を通じ、また 1000 ppm 群の雄では第 3 週および 8~12 週で有意な体重増加抑制が認められた。その他の群では検体投与に伴う変化はなかった。

摂餌量； 毎週ケージ毎 (3 匹/ケージ) に測定した。

以下の表に統計学的有意差の認められた週及び総平均摂餌量を示す。

性別	雄				雌			
	40	200	1000	5000	40	200	1000	5000
投与量 (ppm)	40	200	1000	5000	40	200	1000	5000
1 週	103	103	97	82↓	101	101	88↓	72↓
5 週	106	106	99	98	97	95	96	89↓
8 週	103	101	99	101	97	99	95	89↓
総平均摂餌量	103	103	98	97	101	102	99	91

Dunnett 又は Scheffe の多重比較法 ↑↓ : $P < 0.05$, ↑↓ : $P < 0.01$

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を表わす。

1000 ppm 群の雌及び 5000 ppm 群の雌雄において、第 1 週目に有意な減少が認められた。また、5000 ppm 群の雌ではそれ以後も散発的に低値が認められた。その他の群では検体投与による影響は認められなかった。

食餌効率；毎週体重増加量と摂餌量から算出した。5000 ppm 群の雌で第 9 週及び 13 週目に食餌効率が負の値を示し、平均値でも対照群を軽度の下回った。その他の群では検体投与による影響は認められなかった。

検体摂取量；投与期間中 (13 週間) の平均検体摂取量は以下の通りであった。

投与量 (ppm)		40	200	1000	5000
平均検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	2.31	11.7	57.1	287
	雌	2.53	12.8	61.5	309

眼科的検査；投与開始前に全例、投与 13 週時には対照群と 5000 ppm 群の全例について検査した。検体投与に関連のあ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石原産業株式会社にある。

尿検査； 投与開始後 13 週時に全生存動物から採取した尿について以下の項目を検査した。

比重、pH、蛋白質、ブドウ糖、ケトン体、潜血、ウロビリノーゲン、尿量、尿色、尿沈渣

5000 ppm 群の雄で比重の減少及び尿量の増加が認められた。その他の投与群では検体投与に関連のある変化は認められなかった。

血液学的検査； 投与終了後に全生存動物を 1 晩絶食し、後大静脈から採血して以下の項目の測定を行った。

赤血球数(RBC)、血色素量(Hb)、ヘマトクリット値(Ht)、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、血小板数(Plat)、白血球数(WBC)、白血球分類(Diff-WBC)

5000 ppm 群の雄における Ht 及び雌における Hb が有意に減少した。その他の投与群では検体投与に起因する有意な変化は認められなかった。

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

アルカリホスファターゼ(AP)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)、 γ -グルタミルトランスペプチターゼ(GGTP)、総ビリルビン濃度(T-Bil)、総蛋白質(TP)、アルブミン(Alb)、グロブリン(Glb)、アルブミン/グロブリン比(A/G)、ブドウ糖(BS)、尿素窒素(BUN)、クレアチニン(Creat)、トリグリセライド(TG)、総コレステロール(TCh)、カルシウム(Ca)、リン(P)、ナトリウム(Na)、カリウム(K)、クロライド(Cl)

検体投与に起因すると考えられる変化として、5000 ppm 群の雄で GGTP 及び TCh の増加が認められた。雌の全投与群で TCh の有意な増加が認められたが、今回の対照群の平均値 (62 ± 5 mg/dL) が、当研究所の同系統ラットの背景データ (70 ± 6 mg/dL) よりも低かったためと考えられた。その他の有意な変化はその項目に関連する他の検査項目に変動が認められないことから、検体投与に起因するもの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石原産業株式会社にある。

臓器重量；試験終了時の全生存動物を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、下垂体、甲状腺、胸腺、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣、
卵巣

以下に統計学的有意差を示した項目を表に示す。

検体投与に起因すると変化として、5000 ppm 群の雄の肝臓と腎臓の絶対重量及び対体重比の増加、1000 ppm 群の雄の肝臓の対体重比の増加が認められた。その他の有意な変化はいずれも対応するその他のパラメーターの変動を伴わないため、低体重に伴う二次的変化あるいは偶発的変化であり、検体投与に起因するものとは考えなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

肉眼病理学的検査；投与期間終了時の全生存動物について剖検を行った。

検体投与に起因すると影響として、5000 ppm 群の雄全例において腎臓の退色及び腫大が認められた。その他の投与群では検体投与に起因する変化は認められなかった。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製し、鏡検した。

脳、脊髄(頸部、胸部、腰部)、末梢神経、下垂体、胸腺、甲状腺及び上皮小体(両側)、副腎(両側)、脾臓、骨及び骨髄(胸骨、大腿骨)、リンパ節(頸部、腸間膜)、心臓、大動脈(胸部)、唾液腺、食道、胃(前胃、腺胃)、肝臓、膵臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、気管、肺、腎臓(両側)、膀胱、精巣(両側)、精巣上体(両側)、前立腺、精囊及び凝固腺、卵巣(両側)、子宮(角部・体部・頸管部)、眼球及び付属腺(両側)、骨格筋、皮膚、乳腺(雌のみ)ならびに肉眼的異常部位(正常組織との境界部も含む)

検体投与によると考えられる変化として、5000 ppm 群の雄全例 (12 例)の腎臓に限局性尿細管萎縮及び近位尿細管拡張が認められた。尿細管萎縮は他の群でもかなりの頻度で認められたが、その程度は 5000 ppm 群で明らかに強かった。その他の投与群では検体投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

以上の結果から、本剤のラットに対する 13 週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、5000 ppm 群の雌雄の低体重、雌の低食餌効率、雄の尿比重の減少と尿量増加、雌雄の軽度貧血所見、雄の GGTP と TCh の増加、雄の腎臓の退色と腫大、雄の肝臓及び腎臓重量増加ならびに雄の腎臓における限局性尿細管萎縮及び近位尿細管拡張が認められ、また、1000 ppm 群の雄では、軽度の低体重と肝臓の対体重比増加が認められたので、無影響量、最小中毒量及び確実中毒量を次のごとく判定した。

	雄	雌
無影響量	200 ppm (11.7 mg/kg/day)	1000 ppm (61.5 mg/kg/day)
最小中毒量	1000 ppm (57.1 mg/kg/day)	
確実中毒量	5000 ppm (287 mg/kg/day)	5000 ppm (309 mg/kg/day)

なお、雌の最小中毒量は 1000 ppm と 5000 ppm の間にあると推測された。

8.4.2 イヌを用いたカプセル経口投与による 90 日間反復経口投与毒性試験
(資料 No. T-2.2)

試験機関

報告書作成年 1994 年 [GLP 対応]

検体純度 :

試験動物 : ビーグル種イヌ、1 群雌雄各 4 匹、投与開始時 6 カ月齢

投与期間 : 13 週間 (雄 1991 年 12 月 17 日～1992 年 3 月 16 日)
(雌 1991 年 12 月 26 日～1992 年 3 月 25 日)

投与方法 : 検体をゼラチンカプセルに雄は 0、2、10、50 及び 250 mg/kg/day、
雌は 0、2、10、50 及び 100 mg/kg/day となる様に封入し、1 日 1 回
経口投与した。個体別の投与量は最新の体重を基にした。

試験項目及び試験結果 :

一般状態及び死亡率 ; 一般状態及び生死を毎日観察した。250 mg/kg/day 群の雄
1 例で 10 及び 11 週に行動不活発、無排便が認められたため、予後不
良と判断し、11 週に切迫屠殺した。

体重変化 ; 投与開始時、投与期間中は週 1 回、及び剖検直前にすべての生存動
物の体重を測定した。
250 mg/kg/day 群の雄で 6 週から終了時まで低値が認められた。また、
切迫殺した 250 mg/kg/day 群の雄 1 例で 10 及び 11 週に著しい体重減
少が認められた。

摂餌量 ; 全動物の摂餌量を毎日測定した。
切迫殺した 250 mg/kg/day 群の雄 1 例で 10 及び 11 週に摂餌量減少が
認められた。

血液学的検査 ; 投与開始前、2、4、7 及び 13 週に全生存動物及び切迫殺した
250 mg/kg/day 群の雄 1 例の 11 週の切迫殺直前を対照として、橈側皮
静脈から採血し、以下の項目の測定を行った。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

赤血球数(RBC)、血色素量(Hb)、ヘマトクリット値(Ht)、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、血小板数(Plat)、白血球数(WBC)、白血球分類(Diff-WBC)

また、投与開始前、4、7及び13週に全生存動物を対照として採血し、以下の凝固系項目の測定を行った。

プロトロンビン時間(PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)、フィブリノーゲン濃度(Fb)

250 mg/kg/day 群の雄及び 100 mg/kg/day の雌で RBC、Hb、Ht、Plat 及び WBC の減少傾向が認められ、切迫殺した 250 mg/kg/day 群の雄 1 例では 11 週で WBC の減少が認められた。これらの異常は病理組織学的所見の肝臓及び脾臓の褐色色素沈着増加、脾臓の随外造血亢進及び胸腺の萎縮に関連した変化と解釈され、検体投与に起因する変化と判断した。また、100 mg/kg/day 群の雌では APTT の有意な短縮および、MCHC の有意な上昇が認められた。

10 mg/kg/day 群の雄 1 例、10、50 及び 100 mg/kg/day 群の雌の各 1 例に WBC 及び N-seg の増加傾向が認められ、肝病変等の炎症性変化に関連した変化の可能性が示唆されたが、毒性学的意義は明確ではなかった。

生化学的検査；投与開始前、4、7 及び 13 週に全生存動物及び切迫殺した 250 mg/kg/day 群の雄 1 例の 11 週の切迫殺直前を対象として、橈側皮静脈から採血し、以下の項目の測定を行った。

アルカリホスファターゼ(AP)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)、 γ -グルタミルトランスぺプチターゼ(GGTP)、クレアチンホスフォキナーゼ(CPK)、クレアチニン(Creat)、尿素窒素(BUN)、総蛋白(TP)、アルブミン(Alb)、グロブリン(Glb)、アルブミン/グロブリン比(A/G)、ブドウ糖(BS)、総コレステロール(TCh)、トリグリセライド(TG)、総ビリルビン濃度(TBil)、カルシウム(Ca)、リン(P)、ナトリウム(Na)、カリウム(K)、クロライド(Cl)

250 mg/kg/day 群の雄、100 mg/kg/day の雌、50 mg/kg/day 群の雌雄及び 10 mg/kg/day 群の雄で AP、AST、ALT、TCh、TG 及び TBil の統計学的に有意な増加ないし増加傾向が、また、Alb 及び A/G の統計学的に有意な減少又は減少傾向が認められた。これらの変化は肝臓障害を反映していると考えられた。

250 mg/kg/day 群の雄の Ca 及び Cl の減少ならびに 100 mg/kg/day 群の雌の P の増加は、腎臓障害に関連した変化と考えられた。250 mg/kg/day 群の雄、100 mg/kg/day 群の雌及び 50 mg/kg/day 群の雌雄で認められた CPK の増加傾向は骨格筋の変化を反映していると考えられた。

切迫殺した 250mg/kg/day 群の雄 1 例の 11 週では、ALP、AST、ALT、GGPT、CPK、TCh、TG 及び TBil の増加、Creat、BUN、TP、Alb、BS、Ca 及び Cl の減少が認められ、肝臓障害、腎臓障害または骨格筋の変化を反映していると考えられた。250 mg/kg/day 群の雄の Creat 及び BUN の減少は、二次的変動であり毒性学的意義のない変化と解釈された。

尿検査； 投与開始前及び 13 週に、全生存動物の採取尿について以下の項目を検査した。

外観、尿量、比重、pH、蛋白、ブドウ糖、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲン、沈渣

検体投与に関連のある変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

眼科学的検査；投与開始前及び13週に、RC型携帯用眼底カメラで全生存動物に対して以下の項目を検査した。

眼球、眼瞼、結膜、角膜、前眼房、瞳孔、虹彩、水晶体、硝子体、眼底

検体投与に関連のある変化は認められなかった。

臓器重量；投与期間中の瀕死動物及び投与期間終了時の全動物を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比を算出した。

脳、下垂体、甲状腺(上皮小体を含む)、心臓、胸腺、肝臓、膵臓、腎臓、脾臓、副腎、前立腺、精巣または卵巣

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

250 mg/kg/day 群の雄で肝臓、腎臓、甲状腺及び脾臓重量または対体重比が統計学的に有意に増加あるいは増加傾向、さらに胸腺重量または対体重比の減少傾向、100 mg/kg/day 群の雌で肝臓及び脾臓重量または対体重比が増加傾向を示した。

甲状腺を除くこれらの臓器重量の変動は、他の検査でも認められた毒性変化に関連したものと考えられた。甲状腺の変動は他の検査項目に異常が認められなかった事から偶発所見と判断し、検体投与による影響ではないと考えられた。

切迫殺した 250 mg/kg/day 群の雄 1 例では、肝臓、腎臓、脾臓及び脳重量または対体重比の増加、精巣、前立腺、心臓及び膵臓重量または対体重比の減少が認められた。肝臓、腎臓及び膵臓重量の変動は、検体投与による影響と考えられるが、その他の臓器の変動は体重減少に伴う二次的変化と解釈された。

病理解剖学的検査；全動物を対象として剖検を実施した。

250 mg/kg/day 群の雄で肝臓の腫大及び骨格筋の退色が全生存動物で認められ、100 mg/kg/day 群の雌で脾臓の腫大が 1 例に認められ、投与に関連したものと考えられた。切迫殺した 250 mg/kg/day 群の雄 1 例では、全身諸臓器の黄色化、肝臓の小葉構造明瞭化、硬化および陥凹部、胆嚢の膨満、脾臓の腫大及び暗色化、胸腺の水腫、リンパ節の腫大および骨髄の暗色化が認められ、肝臓、胆道系組織及び造血系組織への作用が考えられた。

病理組織学的検査；病理解剖学的検査を実施した動物を対象として、以下の臓器、組織について常法により標本作製し、鏡検した。

脳(大脳、小脳、橋、延髄を含む 8 カ所)、脊髓(頸部、胸部、腰部)、末梢神経(座骨神経)、下垂体、胸腺、甲状腺・上皮小体(両側)、副腎(両側)、脾臓(2 カ所)、骨・骨髄(胸骨、大腿骨、肋骨)、リンパ節(頸部、腸間膜)、心臓(3 カ所)、大動脈、唾液腺、舌、食道、胃(噴門部、胃底部、幽門部)、肝臓(3 カ所)、胆嚢、膵臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、気管、咽頭、肺(主要気管支を含む 2 カ所)、腎臓(両側)、膀胱、精巣(両側)、精巣上体(両側)、前立腺、卵巣(両側)、子宮(角部、体部、頸管部)、眼球(両側)、骨格筋、皮膚、乳腺(雌のみ)、肉眼的異常部位。

10、50、100 及び 250 mg/kg/day 群の雄、50 及び 100 mg/kg/day 群の雌で軽度から中等度の肝病変が認められ、切迫殺した 250 mg/kg/day 群の雄 1 例では重度の肝病変が認められた。これらの肝病変は肝細胞の腫大または変性／壊死、褐色色素沈着増加、炎症細胞浸潤、胆管増生及び小肉芽腫からなり、その程度は明確に用量相関性を示し、検体投与に起因した変化と考えられた。

さらに、250 mg/kg/day 群の雄および 100 mg/kg/day 群の雌で胸腺の萎縮、脾臓の髓外造血亢進、脾臓及び肝臓の褐色色素沈着増加、骨格筋の萎縮／変性が認められ、切迫殺した 250 mg/kg/day 群の雄 1 例では脾臓及び骨髓の鬱血、リンパ節の過形成が認められた。

50 mg/kg/day 群の雌雄では胸腺の萎縮が雄 3 例及び雌 1 例に認められ、脾臓の褐色色素沈着増加が雄 1 例に認められた。これらの変化はすべて検体投与に起因したと変化と考えられた。

以上の結果から、本剤のイヌに対する 13 週間カプセル経口投与による 90 日間反復経口投与毒性試験における無影響量は雄 2 mg/kg/day、雌 10 mg/kg/day、最小中毒量は雄 10 mg/kg/day、雌 50 mg/kg/day、確実中毒量は雄 250 mg/kg/day、雌 100 mg/kg/day 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石原産業株式会社にある。

8.4.3 ウサギを用いた 21 日間反復経皮投与毒性試験 (資料 No. T-2.3)

試験機関
報告書作成年 1994 年 [GLP 対応]

検体純度：

試験動物： ニューゼーランド白色種ウサギ、1 群雌雄各 5 匹、
投与開始時体重 2117~2950 g

投与期間： 21 日間 (雄)または 22 日間 (雌)(1994 年 4 月 26 日~5 月 18 日)

試験方法： 投与開始前日に背部被毛を電気バリカンで除毛した。除毛は投与期間中、必要に応じて適宜実施した。検体を等量の脱イオン水で懸濁し、0、250、500 または 1000 mg/kg/day の投与用量になるように背部皮膚に貼付した。適用部位はガーゼで覆い、包帯で固定した。適用 6 時間後に包帯を除去し、皮膚を水で濡らした使い捨て紙タオルで拭いた。検体の投与量は直近の測定体重に基づいて決定し、21 または 22 日間毎日投与を実施した。

観察・検査項目及び結果：

死亡率； 生死を毎日観察した。
試験期間中に動物の死亡はなかった。

一般状態； 一般状態を毎日観察した。また、毎日皮膚の状態を Draze 法で採点した。
投与に関連した一般状態の変化は認められなかった。皮膚所見を下表に示す。

検査日			1~14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	
紅斑 スコア	0 (mg/kg/day)	雄	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	-	
		雌	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	
	250 (mg/kg/day)	雄	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	-
		雌	0/5	2/5	3/5	3/5	3/5	2/5	2/5	3/5	3/5	1/5	
	500 (mg/kg/day)	雄	0/5	2/5	2/5	2/5	1/5	1/5	1/5	1/5	1/5	1/5	-
		雌	0/5	2/5	1/5	1/5	1/5	1/5	1/5	1/5	1/5	0/5	
	1000 (mg/kg/day)	雄	0/5	0/5	0/5	0/5	1/5	1/5	1/5	1/5	1/5	1/5	-
		雌	0/5	1/5	0/5	0/5	0/5	0/5	2/5	2/5	2/5	0/5	

統計検定実施せず

雄の 500 mg/kg/day 以上の投与群及び雌の全ての投与群において、軽度の紅斑が認められたが、発生頻度及び重篤度には用量との関連性がなく、また組織学的検査で投与群と対照群に差が認められなかった。従って本試験で認められた紅斑は検体の影響ではなく、除毛及び貼付の物理的影響と考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

体重変化；投与開始時及び1週間毎にすべての動物の体重を測定した。最終体重は1晩絶食後に測定した。

投与に関連した増減は認められなかった。

摂餌量；投与開始時及び1週間毎にすべての動物の摂餌量を測定した。

投与に関連した変化は認められなかった。

血液学的検査；全ての投与終了動物は1晩絶食後に腹大動脈から採血し、以下の項目を検査した。

平均赤血球容積、赤血球数、白血球数、血小板数、ヘマトクリット、

血色素量、平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度

対照群の雄1例および1000 mg/kg/day 投与群の雌1例は採血時に凝血したため、検査から除外した。

統計学的に有意な変動は認められなかった。

血液生化学的検査；全ての投与終了動物は1晩絶食後に腹大動脈から採血し、以下の項目を検査した。

尿素窒素、クレアチニン、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸

アミノトランスフェラーゼ、総ビリルビン、総タンパク質、血糖、ナトリウム、

カリウム、塩素、カルシウム、無機リン、コレステロール、アルカリホスファター

ゼ、アルブミン、グロブリン、アルブミン/グロブリン比

対照群の雄1例は採血時に凝血したため、検査から除外した。

統計学的に有意な変動は認められなかった。

肉眼病理学的検査；全生存動物について、試験終了時に剖検を行った。

投与に関連する所見はなかった。

臓器重量；試験終了時に全生存動物の脳、腎臓、肝臓、副腎及び精巣または卵巣の重量を測定し、対体重比及び対脳重量比を算出した。

次の表に統計学的有意差の認められた項目を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

雌の 500 mg/kg/day 投与群において、脳重量の低下及び卵巣重量の増加が認められたが、用量との関連性がないため検体投与との関連はないと判断した。

病理組織学的検査；対照群及び 1000 mg/kg/day 投与群の全ての動物について、皮膚（検体投与部位及び無処置部位）、肺、肝臓及び腎臓の病理組織学的検査を実施した。また、肉眼的異常部位は全ての群について検査した。

認められた所見はすべて本系統及び週齢のウサギで通常認められるものであり、投与に関連する所見はなかった。

本剤を 250、500 または 1000 mg/kg/day の投与量で雌雄のニュージーランド白色種ウサギに 21 または 22 日間連続経皮投与しても、検体による影響は認められなかった。従って、本試験における無影響量 (NOEL) は 1000 mg/kg/day であると判断された。

8.4.4 反復経口投与神経毒性 (資料 No.T-2.4)－試験未実施 (90 日間反復経口毒性試験成績等からの考察で対応)

フラザスルフロンは 90 日間反復経口毒性試験で神経毒性に関連する項目を網羅しており、神経毒性を示す所見がなく、かつ、既知の神経毒性物質と化学的構造相関がないことから試験は実施しなかった。下記に、90 日間反復経口毒性試験での神経毒性に関連する観察の内容の概要及び神経毒性に対する総合考察を記載する。

1. ラットの 90 日反復経口投与毒性試験 (資料 No.T-2.1)からの考察

(1) 詳細な状態の観察項目

詳細な状態観察では、特異的な神経毒性を示唆する所見はなかった。

(2) 病理組織学的検査項目

脳、坐骨神経、骨格筋、脊髄、眼球及びその付属器について病理組織学的検査では、特異的な神経毒性を示唆する所見はなかった。

(4) その他の検査項目

脳重量及び眼科学的検査では特異的な神経毒性を示唆する所見はなかったと判断された。

2. その他試験 (90 日より長期)からの考察

1 年間反復経口投与毒性試験 (抄録 8.5.1、イヌ; 1998 年)、2 年間反復経口投与毒性/発ガン性併合試験 (抄録 8.5.2 ラット; 1995 年)、発ガン性試験 (抄録 8.5.3、マウス; 1995)、繁殖試験 (抄録 8.6.1、ラット; 1995 年)で致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見は記載されていない。

3. 既知神経毒性物質との化学構造の相関について

現在の科学的知見において、本農薬フラザスルフロンは既知神経毒性物質との化学構造の相関はない。

以上の通り、フラザスルフロンに関しては、神経毒性を有するおそれがないと考える。

8.4.4A ラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与神経毒性試験

(資料 No. T-2.4A)

試験機関：

報告書作成年：2012 年[GLP 対応]

検体純度：

供試動物：SD 系ラット、1 群雌雄各 12 匹、

投与開始時約 6 週齢、投与開始時体重 雄 155～220 g 雌 131～180 g

投与期間：13 週間 2012 年 5 月 22 日～2012 年 8 月 24 日

投与方法：検体を 0、300、3000 及び 10000 ppm の濃度で飼料に混入し、13 週間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は、2 週間に 1 回調製した。

観察・検査項目及び結果：

死亡率及び一般状態；全ての動物を少なくとも 1 日に 2 回目視にて観察し、さらに詳細な状態の観察を週 1 回行なった。

いずれの用量群においても検体投与の影響は認められなかった。

体重；投与開始 1 週間前、投与開始日及び投与期間中は週 1 回、ならびに剖検時に各動物の体重を測定した。さらに、神経行動学的スクリーニングの一部としても体重を測定した。

投与期間中の体重の変化を次頁に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

投与中の体重変化 (前頁続き)

投与週	性別及び投与量(ppm)					
	雄			雌		
	300	3000	10000	300	3000	10000
1週	100	95	82↓	103	102	95
2週	100	95	82↓	103	102	95
3週	100	96	81↓	103	103	95
4週	99	96	80↓	100	100	94
5週	100	97	80↓	99	100	93
6週	100	97	78↓	100	101	93
7週	101	97	79↓	100	100	92↓
8週	101	96	78↓	98	99	91↓
9週	102	97	79↓	98	100	91↓
10週	102	97	79↓	99	100	91↓
11週	102	97	78↓	99	101	91↓
12週	102	97	79↓	100	101	92
13週	103	97	79↓	99	100	92↓

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

Dunnnett 検定 ↑↓: $P \leq 0.05$, ↑↓: $P \leq 0.01$

10000 ppm 投与群の雌雄は対照群より低値で推移し、検体投与の影響と考えられた。
3000 及び 300 ppm 投与群では雌雄ともに投与の影響は認められなかった。
体重増加量を次表に示す。

投与週	性別及び投与量(ppm)					
	雄			雌		
	300	3000	10000	300	3000	10000
0~1週	97	79↓	24↓	112	118	35↓
1~2週	98	96	81↓	111	100	89
2~3週	100	100	81↓	107	120	93
3~4週	93	100	70↓	47↓	47↓	73
4~5週	113	107	70↓	78	122	89
5~6週	90	97	57↓	120	110	70
6~7週	130	105	90	120	80	60
7~8週	113	67	53	43	86	71
8~9週	129	118	112	120	160	100
9~10週	100	89	79	114	100	86
10~11週	88	88	53↓	117	117	100
11~12週	127	120	120	100	300	300
12~13週	129	100	14↓	75	0	50
0~13週	104	96	68↓	95	99	79↓

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

Dunnnett 検定 ↑↓: $P \leq 0.05$, ↑↓: $P \leq 0.01$

10000 ppm 投与群の雄は対照群と比べ概ね投与期間を通じ低値で推移し、雌は第 1 週に有意な低値が認められた。さらに、雌雄ともに総体重増加量は対照群より有意に低い値であった。また、3000 ppm 投与群の雄では第 1 週で有意な低値が認められた。これらは検体投与の影響と考えられた。一方、3000 および 300 ppm 投与群の雌で第 3~4 週

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

に有意な低下が認められたが、用量との関連性は認められず、偶発性のものと判断された。300 ppm 投与群の雄には有意な変化は認められなかった。

摂餌量；投与開始前及び投与期間中は週 1 回ケージ別に摂餌量を測定した。

摂餌量の変化を次表に示す。

投与週	性別及び投与量(ppm)					
	雄			雌		
	300	3000	10000	300	3000	10000
1 週	105	96	71↓	100	100	88
2 週	100	96	85↓	106	106	94
3 週	100	96	82↓	100	100	89↓
4 週	100	96	81↓	100	100	89↓
5 週	104	100	85↓	94	100	89↓
6 週	100	96	81↓	100	106	94
7 週	100	96	79↓	94	100	89↓
8 週	104	96	81↓	94	94	88↓
9 週	100	96	81↓	94	106	88
10 週	100	96	81↓	94	100	83↓
11 週	104	100	85↓	94	100	83↓
12 週	104	100	81↓	100	100	88
13 週	104	100	85↓	94	94	82↓
平均(1~13 週)	100	96	81↓	100	100	88↓

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

Dunnett 検定 ↑↓ : $P \leq 0.05$, ↑↓ : $P \leq 0.01$

10000 ppm 投与群の雌雄において、投与期間を通じた低値が認められた。3000 及び 300 ppm 投与群の雌雄には検体投与の影響は認められなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下の通りであった。

投与量 (ppm)		300	3000	10000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	19	190	649
	雌	22	229	732

機能検査；投与開始前及び投与 3、7 及び 12 週に全ての動物について、以下の項目に関する機能観察総合検査(FOB)及び自発運動量の検査を行なった。

ケージサイドからの観察；姿勢、噛みつき、振戦/攣縮、眼瞼閉鎖、排便

ハンドリング；ケージからの取り出し易さ、ハンドリングの容易さ、流涙/紅涙、流涎、立毛、被毛の状態、眼瞼閉鎖、呼吸数/様式、眼球突出、可視粘膜/眼/皮膚の色、赤色物/痂皮付着、筋緊張

オープンフィールド；移動性、歩行、立ち上がり、覚醒、痙攣/振戦、排尿/排便、毛づくろい、歩行スコア、異常/常同行動、後退運動、歩き出すまでの時間(秒)

感覚検査；近接反応、接触反応、驚愕反応、尾の痛覚反応、瞳孔反応、瞬目反応、前肢の伸張、後肢の伸張、正向反射、嗅覚指向性

神経筋検査；後肢伸筋強度、前肢および後肢の握力、着地時開脚幅、ローターロッド観察

生理学的検査；カタレプシー、体温、体重

自発運動量(10 分毎 1 時間)；総運動量、水平移動

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を下の表に示す。

ケージサイドからの観察、ハンドリング、オープンフィールド、感覚検査、神経筋検査による観察には、いずれの検査時点においても検体投与の影響は認められなかった。

生理学的検査では、10000 ppm 投与群の雄で全ての検査時期、雌で 7 週時に、それぞれ有意な体重の低値が認められ、検体投与の影響と考えられた。一方、3000 ppm 投与群の雄の体温が有意な低値を示したが、用量反応性のない変化であり、偶発性のものと判断した。

自発運動量では、7 週時の検査において、水平移動の値が 3000 ppm 以上の投与群の雌で 51~60 分のインターバル、10000 ppm 投与群の雌で 31~40 分のインターバルで

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

それぞれ有意に増加したが、合計値に有意な変動は認められず、他の検査時期にも異常は認められないことから検体投与によるものではないと判断した。

肉眼的病理検査；試験終了時に全動物を対象に検査した。ペントバルビタールナトリウムの腹腔内投与による全身麻酔下で、0.1Mリン酸緩衝4%パラホルムアルデヒド固定液を用いて全身を灌流固定し、中枢および末梢神経系組織を採取した。
検体投与による肉眼的変化は認められなかった。

臓器重量；全ての動物について最終体重および固定後の脳重量を測定した。

最終体重は、10000 ppm投与群の雌雄で有意に低値であった。

脳重量に関して、3000 ppm以上の投与群の雄で有意な低値がみられたが、これは対照群の値が背景データの範囲を逸脱して高い値であったことに起因するものであり、検体投与群は背景データの範囲内であったため、投与との関連性はないものと判断した。

解剖学的測定；全ての動物について、固定後の脳を対象に、嗅球を除いた長さと最大幅を計測した。

検体投与による影響は認められなかった。

病理組織学的検査；試験終了時に対照群及び10000 ppm投与群の雌雄各6匹を対象に、以下の組織について中枢神経系組織はパラフィン、末梢神経系組織は樹脂包埋にて病理組織標本を作製し、HE染色のうえ検鏡した。

脳；嗅球、大脳皮質、海馬、基底核、視床、視床下部、中脳、小脳、橋、延髄)

脊髄；頸部(C3-C7)および腰部(T13-L4)

三叉神経節/三叉神経

頸部脊髄背根神経節； C3-C7

頸部脊髄背根神経線維； C3-C7

頸部脊髄腹根神経線維； C3-C7

腰部脊髄背根神経節； T13-L4

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

腰部脊髄背根神経線維； T13-L4

腰部脊髄腹根神経線維； T13-L4

頸部脊髄神経

腰部脊髄神経

坐骨神経（大腿部中位および坐骨切痕部）

腓腹神経

脛骨神経

腓骨神経

視神経

眼球

骨格筋（腓腹筋）

検体投与に関連した病理組織学的所見は認められなかった。

以上の結果から、本剤のラットに対する90日間反復経口投与神経毒性試験における影響として、10000 ppm投与群の雌雄において、低体重、体重増加抑制、ならびに摂餌量低下が認められ、3000 ppm投与群の雄で投与初期に体重増加抑制の低下が認められたが、神経毒性を示唆する変化は認められなかった。従って、本試験における一般毒性の無毒性量（NOAEL）は、雄が300 ppm（19 mg/kg/day）、雌が3000 ppm（229 mg/kg/day）、神経毒性に関するNOAELは雌雄ともに10000 ppm（雄：649 mg/kg/day、雌：732 mg/kg/day）であると判断される。