

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 : フルセトスルフロン

(用途別種類名) 「除草剤」

(作成年月日) 平成18年 9月29日
平成19年 4月19日改訂
平成19年10月25日改訂
平成20年 7月10日改訂

(作成会社名) 石原産業株式会社

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

目 次

	頁
1. 開発の経緯-----	1
2. 物理的・化学的性状-----	4
3. 生物活性-----	21
4. 適用及び使用上の注意-----	23
5. 残留性及び環境中予測濃度算定関係-----	29
6. 有用動植物等に及ぼす影響-----	45
7. 使用時安全上の注意、解毒法等-----	54
8. 毒性-----	55
8.1 急性毒性-----	65
8.2 皮膚及び眼に対する刺激性ならびに皮膚感作性-----	69
8.3 急性神経毒性-----	74
8.4 90日間反復経口投与毒性-----	75
8.5 反復経口投与毒性及び発がん性-----	100
8.6 繁殖毒性及び催奇形性-----	151
8.7 変異原性-----	174
8.8 生体の機能に及ぼす影響-----	190
8.9 毒性機序検討試験-----	192
8.10 原体混在物及び代謝物毒性-----	219
8.11 製剤毒性-----	247
9. 動植物及び土壌等における代謝分解-----	270
9.1 動物代謝-----	279
9.2 植物代謝-----	308
9.3 土壌代謝-----	318
9.4 その他-----	346
[附]フルセトスルフロンの開発年表-----	372

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。

1. 開発の経緯

1.1 開発の背景

水稻除草剤分野においては、有効成分投下薬量が微量で環境への負担が少なく、且つ幅広い草種に卓効を示すスルフォニルウレア系化合物が、既に数剤登録認可されている。しかしながら、これらの既存のスルフォニルウレア系化合物は、広葉雑草、カヤツリグサ科雑草には卓効を示すもののイネ科雑草に対しては実用的な効果は期待できない。そのような中、スルフォニルウレア系化合物の特徴を有しつつ、イネ科雑草にも有効な化合物の開発が望まれている。

韓国化学研究院とLGライフサイエンス社は新規除草剤の共同研究を行う中で、2000年に、イネ科雑草に対して高い除草効果を有するフルセトスルフロン（試験番号：LGC42153）を発明するに至った。

1.2 開発の経過

韓国化学研究院は、新規農薬の開発研究を進めてきている。一方、LGライフサイエンス社においても多様な新規化合物の開発を行い、水稻除草剤分野についても新規化合物の探索が行われてきた。両者は共同開発を行い、高活性を有する関連化合物を開発してきている。両者において基礎試験及び安全性の予備試験等を行い、2000年にフルセトスルフロンを選抜した。フルセトスルフロンは、低薬量でイネ科、広葉、カヤツリグサ科の広範の雑草に卓効を示すだけでなく、稲、芝生、麦などのイネ科作物に対して選択性があることから、これらを含む広範な作物の雑草を対象とした除草剤としての開発が進められてきた。

フルセトスルフロンの主な特徴は次の通りである。

① イネ科雑草に有効なスルフォニルウレア系化合物である。

現在、国内でも複数のスルフォニルウレア系化合物が水稻分野で登録認可されているが、これらの化合物は広葉雑草、カヤツリグサ科雑草には卓効を示すもののイネ科雑草に対しては実用的な効果は期待できない。一方、フルセトスルフロンは同じスルフォニルウレア系化合物でありながら、広葉雑草、カヤツリグサ科雑草に有効なだけでなく、ノビエ等のイネ科雑草に対して卓越した効果を示す。そのため1成分でより広範の雑草を防除することができる。

② 高葉令のノビエに対して優れた効果があると同時に、広葉雑草、カヤツリグサ科雑草にも有効である。

現在、水稻分野で4葉期以降の高葉令のノビエに適用のある剤は数剤あるが、これらは何れもイネ科雑草以外の雑草には実用的な効果がない、いわゆるイネ科雑草専用剤である。一方フルセトスルフロンは、湛水処理で4葉期から5葉期のノビエに対して卓効を示す他、ノビエ以外の広葉、カヤツリグサ科雑草に対しても同程度の効果を示す。そのため、高葉令のノビエ及びその他の広葉雑草、カヤツリグサ科雑草の同時防除が可能である。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

③ 処理薬量が微量である。

本剤の有効成分投下薬量は、10アール当たり約2~3gであり、これは、現在水稲分野で登録されている除草剤の中で、低いレベルに位置づけられる。

日本では、平成13年から石原産業株式会社が水稲分野での可能性の検討を行ってきた結果、上述したような既存の水稲用除草剤にない特徴を具備する事を確認した上で、日本での開発権を取得し、水稲分野で開発を行うこととなった。

平成16年から水稲用中後期剤として財団法人日本植物調節剤研究協会を通じて公的試験機関での試験を開始して、平成17年12月に「実用性有り」の判定を取得した。

判定の内容は以下の通りである。

スケダチ1キロ粒剤 判定結果

地域名	処理薬量	地域判定	ルイ	一年生 広葉・ マツバ	オカ	ハオ モカ	ミツガ ヤツ	ウカ	ヒムシ	処理時期	砂 壤土	壤土 ~ 埴土
北海道	1kg 処理	実・継	●4		●4	●3		●4	● 生育期	1kg 処理: +20~+35 (ルイ4Lまで) 1.5kg 処理: +30~+40 (ルイ5Lまで)		●
	1.5kg 処理		●5		●4	●4		●4	● 生育期			●
東北	1kg 処理		●4		●4			●3	● 生育期			●
	1.5kg 処理		●5		●5			●4	● 生育期			●
北陸	1kg 処理		●4		●4			●3	● 生育期			●
	1.5kg 処理		●5		●4			●4	● 生育期			●
関東 東海	1kg 処理		●4		●4			●3	● 生育期			●
	1.5kg 処理		●5		●5			●4	● 生育期			●
近畿 中国 四国	1kg 処理		●4		●4			●4	● 生育期			●
	1.5kg 処理		●5		●5			●4	● 生育期			●
九州	1kg 処理		●3		●4			●3	● 生育期			●
	1.5kg 処理		●4		●5			●4	● 生育期			●

減水深：2cm/日以下

使用上の注意 前処理剤との組み合わせで使用する。

薬効・薬害試験と併行して、急性毒性試験、慢性毒性試験を始めとする、安全性に係わる種々のGLP試験を実施し、2006年始めまでにその全てを完了した。その概要は本抄録に示すとおりである。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

1.3 諸外国における登録状況

韓国ではLG ライフサイエンス社が水稲分野で開発を進め、2003年9月に登録申請し、2004年3月に登録認可された。また、同時に芝分野での開発も進められている。

日本においては、開発が進められている。

その他、中国をはじめとする東アジアの水稲分野での開発、及び麦類での世界的な開発がLG ライフサイエンス社、並びにその提携会社によって進められている。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

2. 物理的・化学的性状

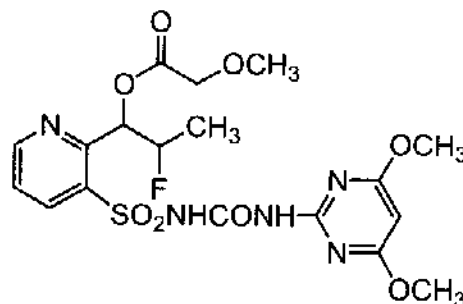
2.1 有効成分の名称及び化学構造

- 1) 一般名
フルセトスルフロン
flucetosulfuron (ISO 名)
- 2) 別名
商品名 スケダチ
試験名 I/GC-42153、IL-0401、SL-0401、JA-0516
- 3) 化学名
IUPAC 1-{3-[(4,6-ジメトキシピリミジン-2-イルカルバモイル)スルファモイル]-2-ピリジル}-2-フルオロプロピル=メトキシアセタート
1-{3-[(4,6-dimethoxypyrimidin-2-ylcarbamoil)sulfamoyl]-2-pyridyl}-2-fluoropropyl methoxyacetate
CA 1-[3-[[[(4,6-ジメトキシ-2-ピリミジニル)アミノ]カルボニル]アミノ]スルフォニル]-2-ピリジニル]-2-フルオロプロピル=メトキシアセタート
1-[3-[[[(4,6-dimethoxy-2-pyrimidinyl)amino]carbonyl]amino]sulfonyl]-2-pyridinyl]-2-fluoropropyl methoxyacetate

別名(出典: The BCPC International Congress, Crop Science & Technology 2003, Congress Proceedings, Volume 1, p87 – 92)

N[[[(4,6-ジメトキシ-2-ピリミジニル)アミノ]カルバニル]-2-[2-フルオロ-1-(メトキシメチルカルボニルオキシ)プロピル]-3-ピリジンスルホナミド
N[[[(4,6-dimethoxy-2-pyrimidinyl)amino]carbonyl]-2-[2-fluoro-1-(methoxymethylcarbonyloxy)propyl]-3-pyridinesulfonamide

4) 構造式



- 5) 分子式 $C_{18}H_{22}FN_5O_8S$
- 6) 分子量 487.46
- 7) CAS No. 412928-75-7

2.2 有効成分の物理的・化学的性状

- 1) 外観・臭気 *erythro*-フルセトスルフロンの白色固体 (粉末)、無臭 (官能法)
threo-フルセトスルフロンの白色固体 (粉末)、無臭 (官能法)
(石原産業㈱, 2006年)
フルセトスルフロンの白色固体 (粉末)、無臭 (官能法)
(HLS, 2004年 GLP)
- 2) 密度 *erythro*-フルセトスルフロンの1.484 g/cm³ (20℃) 比重ビン法
(OECD ガイドライン No. 109) (化評研, 2006年 GLP)
フルセトスルフロンの1.41 g/cm³ (20℃) 比重ビン法
(OECD ガイドライン No. 109) (HLS, 2003年 GLP)
- 3) 融点 *erythro*-フルセトスルフロンの170.8~177.5℃ 金属ブロック法
threo-フルセトスルフロンの159.8~167.5℃ 金属ブロック法
(OECD ガイドライン No. 102) (化評研, 2006年 GLP)
フルセトスルフロンの172~176℃ 金属ブロック法、(融点付近で分解)
(OECD ガイドライン No. 102) (HLS, 2004年 GLP)
- 4) 沸点 *erythro*-フルセトスルフロンの沸点測定不能
(OECD ガイドライン No. 103) (化評研, 2006年 GLP)
フルセトスルフロンの沸点測定不能
(OECD ガイドライン No. 103) (HLS, 2003年 GLP)
いずれも融解と同時に成分の変質がはじまったため、測定が不能であった。
- 5) 蒸気圧 *erythro*-フルセトスルフロンの $< 1.11 \times 10^{-5}$ Pa (80℃) 気体流動法
フルセトスルフロンの $< 2.25 \times 10^{-5}$ Pa (80℃) 気体流動法
(OECD ガイドライン No. 104) (化評研, 2006年 GLP)
フルセトスルフロンの 7.0×10^{-4} Pa (25℃) 蒸気圧天秤法
(OECD ガイドライン No. 104) (HLS, 2004年 GLP)

6) 溶解度

水溶解度 (20℃)

erythro-フルセトスルフロンの精製水 (pH5.9) 0.0139 g/L (フラスコ振とう法)

フルセトスルフロンの精製水 (pH5.8) 0.0165 g/L (フラスコ振とう法)

(OECD ガイドライン No.105) (化評研, 2006年 GLP)

フルセトスルフロンの水溶解度 (20℃) カラム溶出法-フラスコ法

純水 : 0.20 g/L

pH 4 緩衝液 : 0.0047 g/L

pH 7 緩衝液 : 2.4 g/L

pH 10 緩衝液 : 33 g/L

(OECD ガイドライン No.105) (HLS, 2004年 GLP)

有機溶媒溶解度 (20℃) フラスコ振とう法

erythro-フルセトスルフロンの

n-ヘプタン 0.000207 g/L

キシレン 0.164 g/L

1,2-ジクロロエタン 6.06 g/L

メタノール 0.685 g/L

アセトン 6.01 g/L

酢酸エチル 2.38 g/L

n-オクタノール 0.0435 g/L

(OECD ガイドライン No. 105) (化評研, 2006年 GLP)

フルセトスルフロンの

n-ヘプタン 0.00031 g/L

キシレン 0.24 g/L

1,2-ジクロロエタン 11 g/L

メタノール 1.1 g/L

アセトン 8.2 g/L

酢酸エチル 3.4 g/L

n-オクタノール 0.046 g/L

(OECD ガイドライン No. 105) (HLS, 2004年 GLP)

7) 解離定数

erythro-フルセトスルフロンの $pK_a=4.10$ (20℃) 吸光光度計法

threo-フルセトスルフロンの $pK_a=4.00$ (20℃) 吸光光度計法

(OECD ガイドライン No. 112) (化評研, 2006年 GLP)

フルセトスルフロンの $pK_a=4.1$ (20±1℃) 吸光光度計法

(OECD ガイドライン No. 112) (HLS, 2004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石原産業株式会社にある。

- 8) 分配係数 (n-オクタノール/水)25℃ 液体クロマトグラフ法
erythro-フルセトスルフロンの pH 3 $\text{Log}P_{ow} = 2.3$
threo-フルセトスルフロンの pH 3 $\text{Log}P_{ow} = 2.3$
(OECD ガイドライン No. 107) (化評研, 2006年 GLP)
フルセトスルフロンの原体 :
pH 4 $P_{ow}=25$, $\text{Log}_{10}P_{ow}= 1.4$
pH 7 $P_{ow}=0.10$, $\text{Log}_{10}P_{ow}= - 1.0$
pH 10 $P_{ow}=0.046$, $\text{Log}_{10}P_{ow}= - 1.3$
(OECD ガイドライン No. 107) (HLS, 2004年 GLP)
- 9) 土壌吸着係数 *erythro*-フルセトスルフロンの:
 $K_{F^{ads}}=0.085\sim 0.238$, $K_{F^{ads}_{oc}}=2.67\sim 16.6$, $25\pm 0.4^{\circ}\text{C}$
(HLS, 2004年 GLP)

10) 安定性

① 熱

erythro-フルセトスルフロンの：

DSC (示差走査熱量計)を用いて測定した。217.8℃以上で分解すると考えられた。

threo-フルセトスルフロンの：

DSC (示差走査熱量計)を用いて測定した。212.5℃以上で分解すると考えられた。

(OECD ガイドライン No.113) (化評研, 2006年 GLP)

② 加水分解性

25℃暗所における希薄水溶液中での各 pH における半減期は次の通り。

erythro-フルセトスルフロンの：

pH	半減期
pH 4	11.7~12.1 日
pH 7	65.7~66.6 日
pH 9	1.6~1.8 日

threo-フルセトスルフロンの：

pH	半減期
pH 4	12.6 日
pH 7	75.8 日
pH 9	1.6 日

(HLS, 2004年 GLP)

③ 水中光分解性 (平均光強度 51.4 W/m²、測定波長範囲 300~400 nm、温度 25±2℃)

erythro-フルセトスルフロンの、光照射区及び暗所対照区とも同程度の速度で分解した。*erythro*-フルセトスルフロンの試験溶液中における分解は非光分解によるものである。従って、pH7 緩衝液中での *erythro*-フルセトスルフロンの光分解における量子収率はゼロであった。

	半減期	
	光照射区	暗所対照区
pH 7	61.8 日	55.8 日
自然水	4.1 日	2.7 日

(HLS, 2004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石原産業株式会社にある。

11) UV、赤外、NMR 及び MS スペクトル

① 紫外／可視吸収スペクトル

溶媒系で測定した *erythro*-フルセトスルフロンの紫外／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。

溶媒系	λ_{max} (nm)	吸光度	ϵ ($\text{cm}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{l}$)
<i>erythro</i> -フルセトスルフロンの 水：アセトニトリル (9:1v/v)	244	0.7920	19300
<i>threo</i> -フルセトスルフロンの 水：アセトニトリル (9:1v/v)	244	0.8113	19800

② IR スペクトル

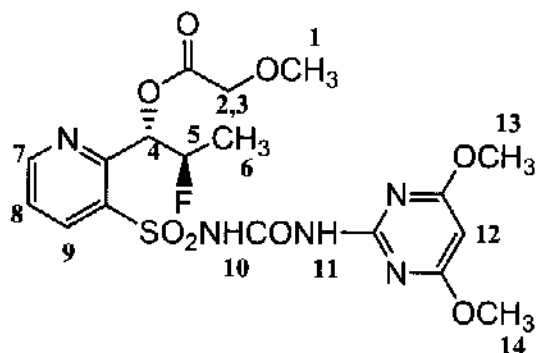
赤外線 (FT-IR)分光光度計で測定した *erythro*-フルセトスルフロンの IR スペクトルを図-2 に示す。特徴的な吸収を以下に示す。

<i>erythro</i> -フルセトスルフロンの		<i>threo</i> -フルセトスルフロンの	
波数 (cm^{-1})	帰属	波数 (cm^{-1})	帰属
3100~3400	N-H 伸縮振動	3100~3400	N-H 伸縮振動
2800~3100	C-H 伸縮振動	2800~3100	C-H 伸縮振動
1763、1717	C=O 伸縮振動	1763、1719	C=O 伸縮振動
1400~1700	N-H 変角振動	1400~1700	N-H 変角振動
	N-C=O 伸縮振動		N-C=O 伸縮振動
	C-C 伸縮振動		C-C 伸縮振動
	CH ₂ , CH ₃ 変角振動		CH ₂ , CH ₃ 変角振動
1000~1400	CH ₃ 変角振動	1000~1400	CH ₃ 変角振動
	S=O 伸縮振動		S=O 伸縮振動
	C-O 伸縮振動		C-O 伸縮振動
	C-O-C 伸縮振動		C-O-C 伸縮振動
	C-F 伸縮振動		C-F 伸縮振動
	C-N 伸縮振動		C-N 伸縮振動
	C-H 変角振動		C-H 変角振動
< 1000	C-H 変角振動	< 1000	C-H 変角振動

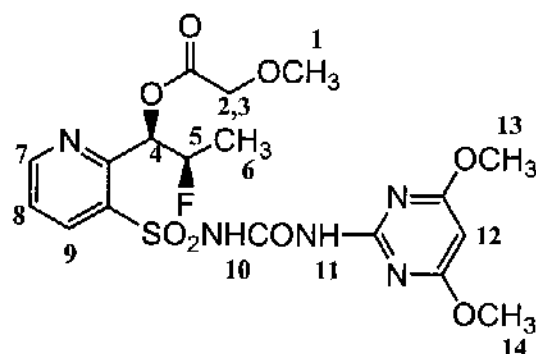
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

③ NMR スペクトル

ジメチルスルホキシド-d₆ 中で測定した *erythro*-フルセトスルフロンの及び *threo*-フルセトスルフロンの ¹H-および ¹³C-NMR スペクトルを図-3 及び図-4 に示す。



erythro-フルセトスルフロンの



threo-フルセトスルフロンの

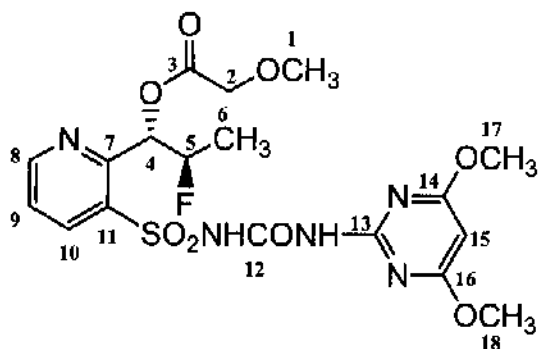
¹H のスペクトルデータの詳細を以下の表に示す：

TMS を基準としたケミカルシフト (ppm)		帰属	
<i>erythro</i>	<i>threo</i>		
13.26	13.15	SO ₂ NHCO	10
10.65	10.69	SO ₂ CONHCONH	11
8.90	8.92	ピリジン環上の γ 位プロトン	9
8.50	8.55	ピリジン環上の α 位プロトン	7
7.72	7.74	ピリジン環上の β 位プロトン	8
6.57	6.60	C(=O)-CH ₂ -O-CH ₃	4
5.99	6.01	ピリミジン環上のプロトン	12
5.16 (50.4 Hz)*	5.28 (42.0 Hz)*	CH-CH(F)-CH ₃	5
4.07 (24.0 Hz)*	4.03 (29.6 Hz)*	CH-CH(F)-CH ₃	2,3
3.93	3.94	ピリミジン環上の O-CH ₃	13,14
3.15	3.12	C(=O)-CH ₂ -O-CH ₃	1
1.37 (25.2 Hz)*	1.20 (24.0 Hz)*	CH-CH(F)-CH ₃	6

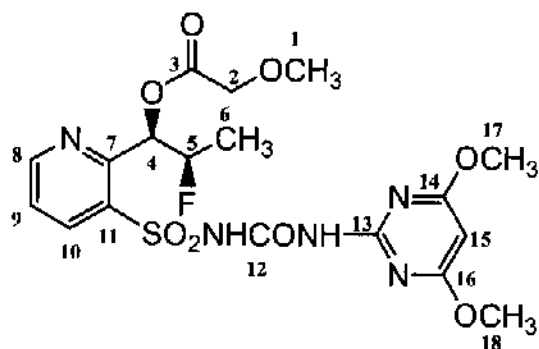
* シグナルはプロトン間のカップリング以外にフッ素原子とのカップリングにより分裂している。

()内にフッ素とのカップリング定数を記載した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。



erythro-フルセトスルフロン



threo-フルセトスルフロン

^{13}C のスペクトルデータの詳細を以下の表に示す：

TMS を基準としたケミカルシフト (ppm)		帰属
<i>erythro</i>	<i>threo</i>	
170.99	170.98	3
169.31	169.30	12
156.02	156.01	14, 16
153.59	155.89	13
152.37*	153.75*	7
152.28*	153.58*	7
146.58	148.58	8
140.01	140.00	10
134.02	134.02	11
123.90	123.89	9
90.27*	91.14*	5
88.55*	89.41*	5
83.79	83.79	15
73.18*	73.17*	4
72.90*	72.89*	4
68.53	68.49	2
58.16	58.15	1
54.52	54.51	17, 18
15.45*	16.58*	6
15.24*	16.37*	6

* シグナルはフッ素原子とのカップリングにより2本に分裂している。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

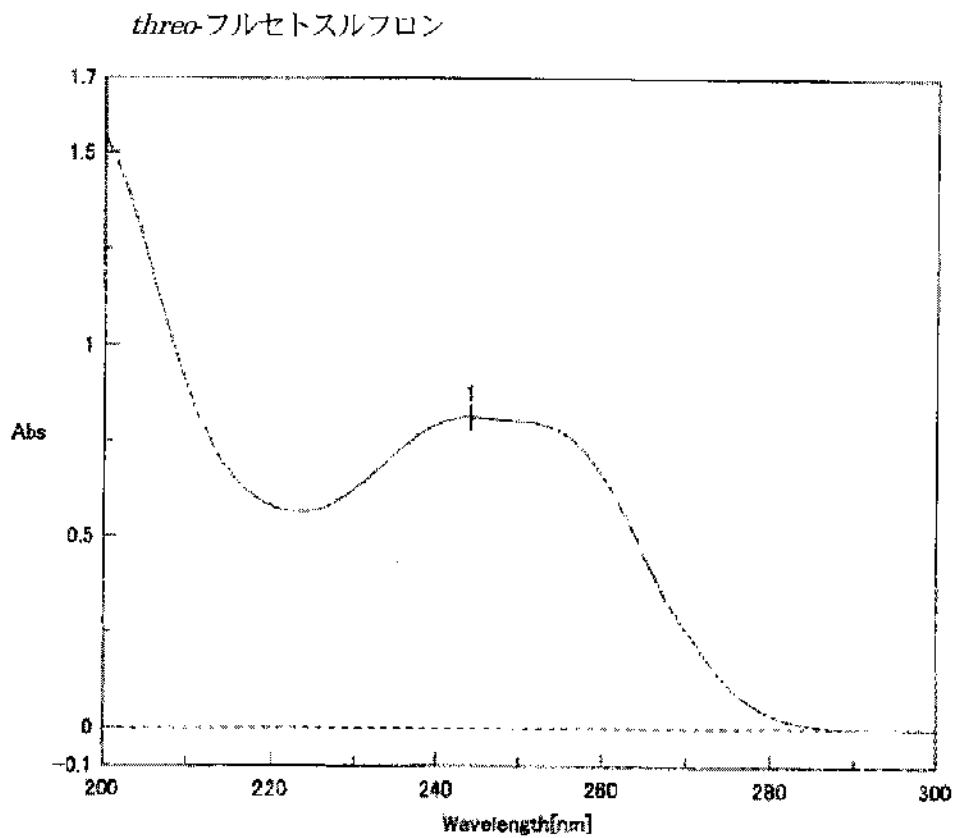
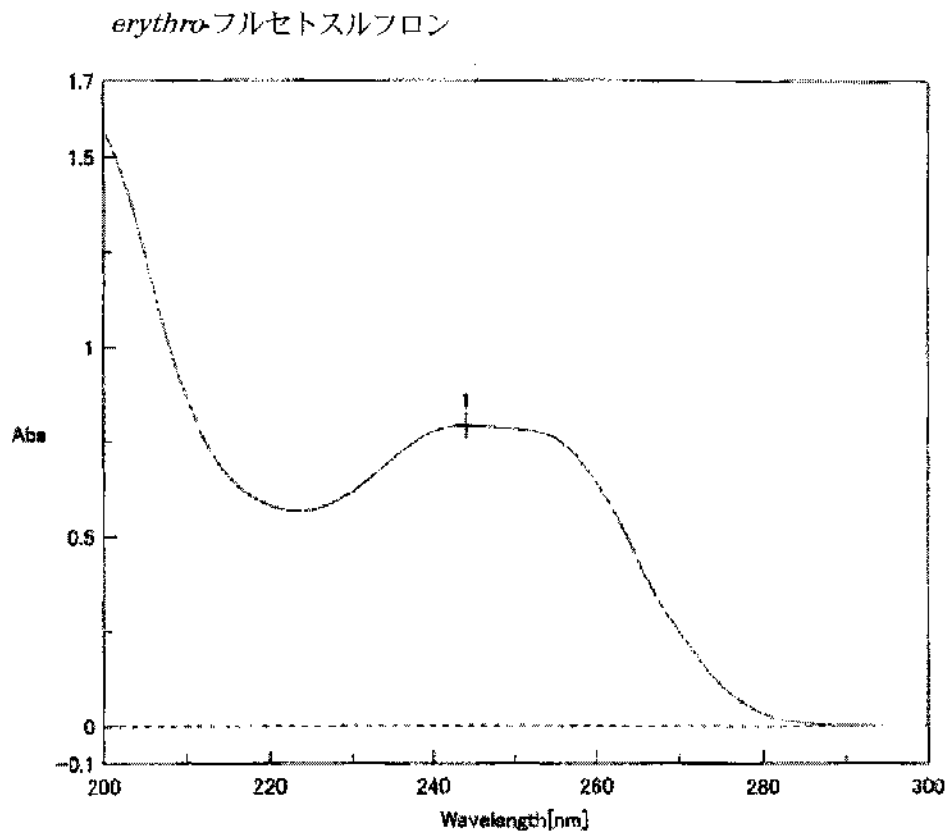
④ MS スペクトル

HPLC-MS-MS/陽イオン電子スプレーイオン化法 (ESI+)により測定した *erythro*-フルセトスルフロン及び *threo*-フルセトスルフロンの質量スペクトルを図-5 に示す。

ピーク - m/z	適用
526	$M^{+1}-K$
510	$M^{+1}-Na$
468	$M^{+1}-F$
333	(SO ₂ NH)CO-NH 結合の分裂
182	(SO ₂)NH-CO 結合の分裂
156	(SO ₂ NH)CO-NH 結合の分裂

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。

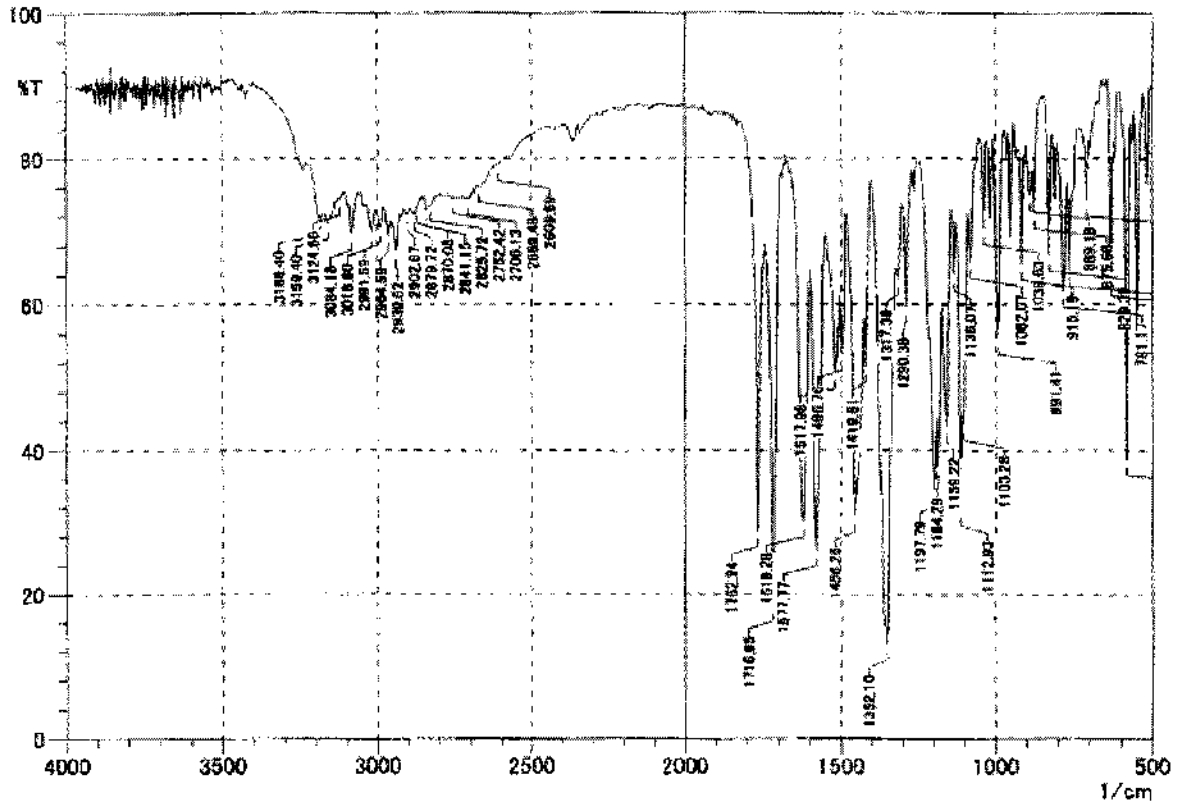
図-1 水：アセトニトリル (9:1 v/v)中のフルセトスルフロンの
紫外／可視吸収スペクトル



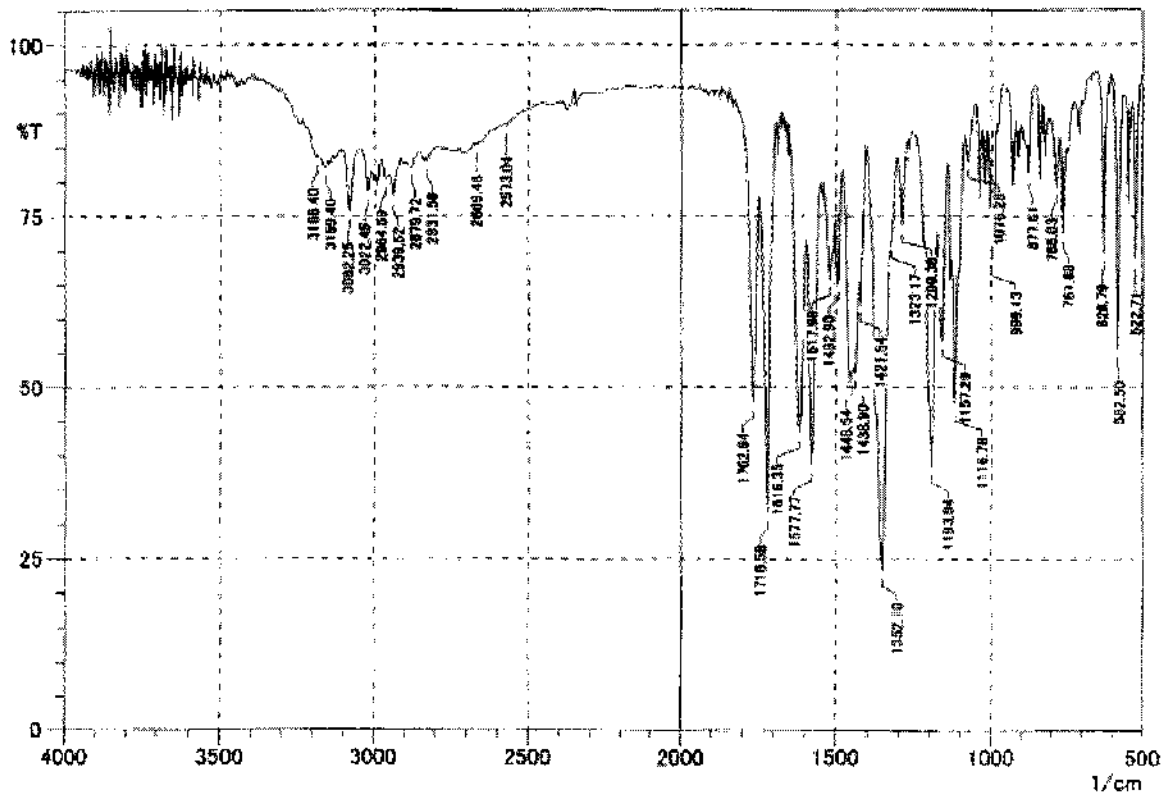
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

図-2 フルセトスルフロンの赤外線吸収スペクトル

erythro-フルセトスルフロンの赤外線吸収スペクトル



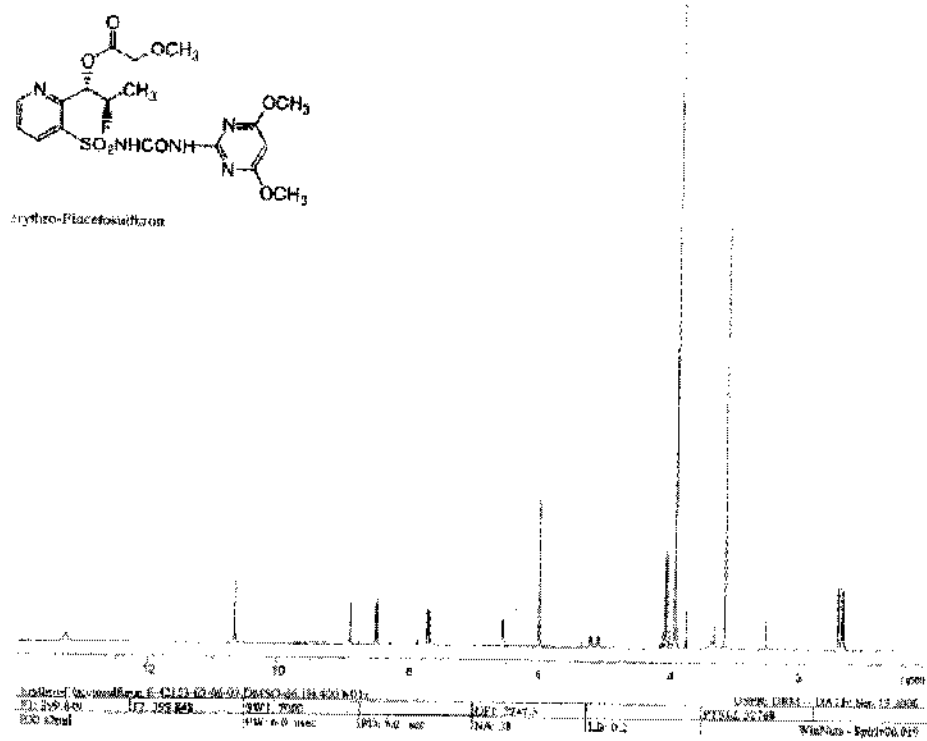
threo-フルセトスルフロンの赤外線吸収スペクトル



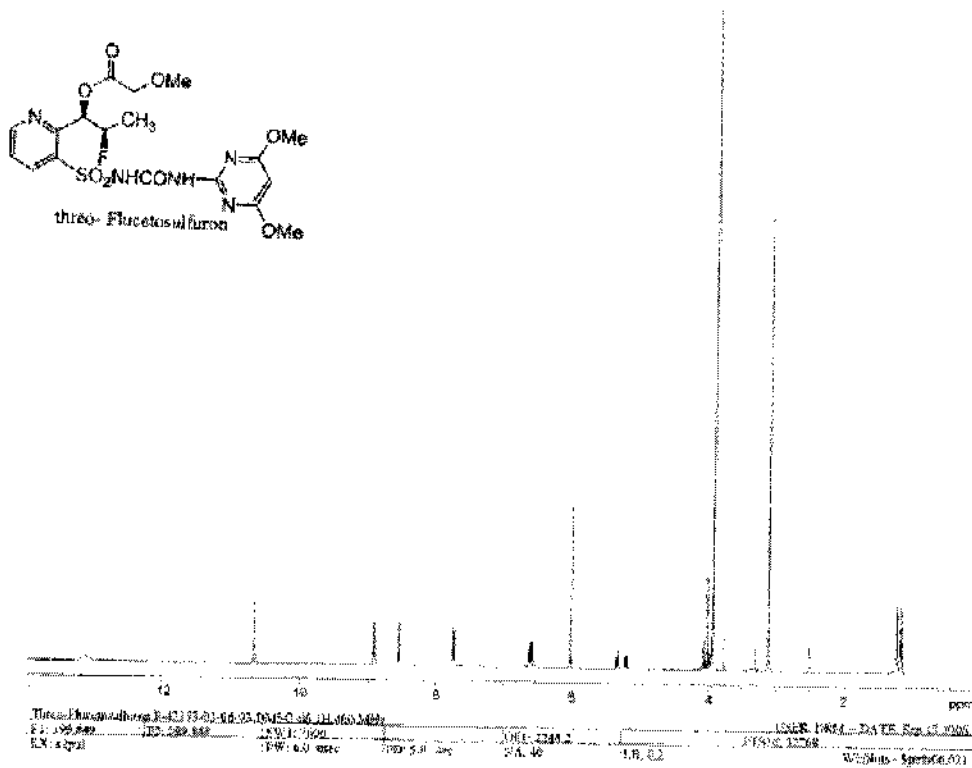
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

図-3 フルセトスルフロン¹H NMR スペクトル

erythro-フルセトスルフロン



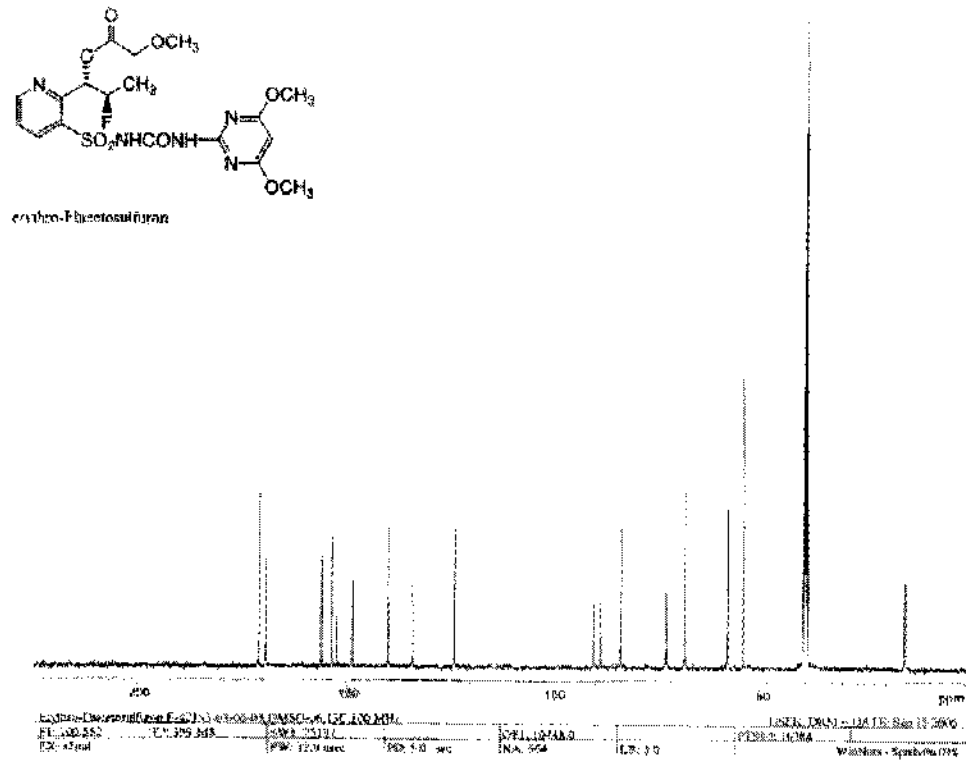
threo-フルセトスルフロン



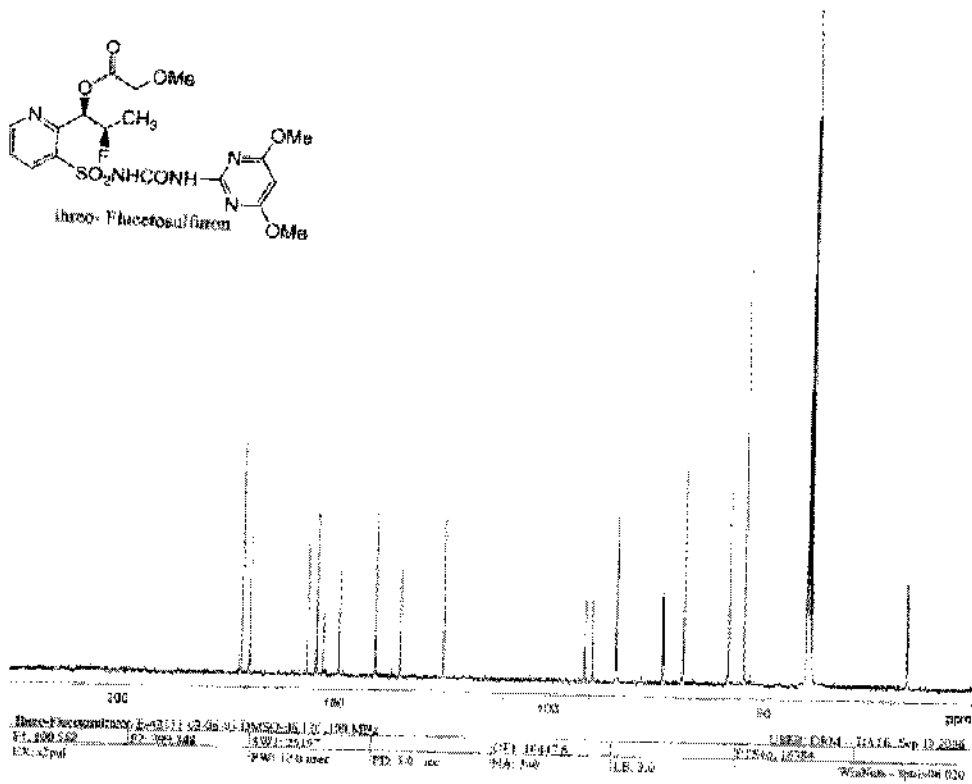
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

図-4 フルセトスルフロンの¹³C NMR スペクトル

erythro-フルセトスルフロンの¹³C NMR スペクトル



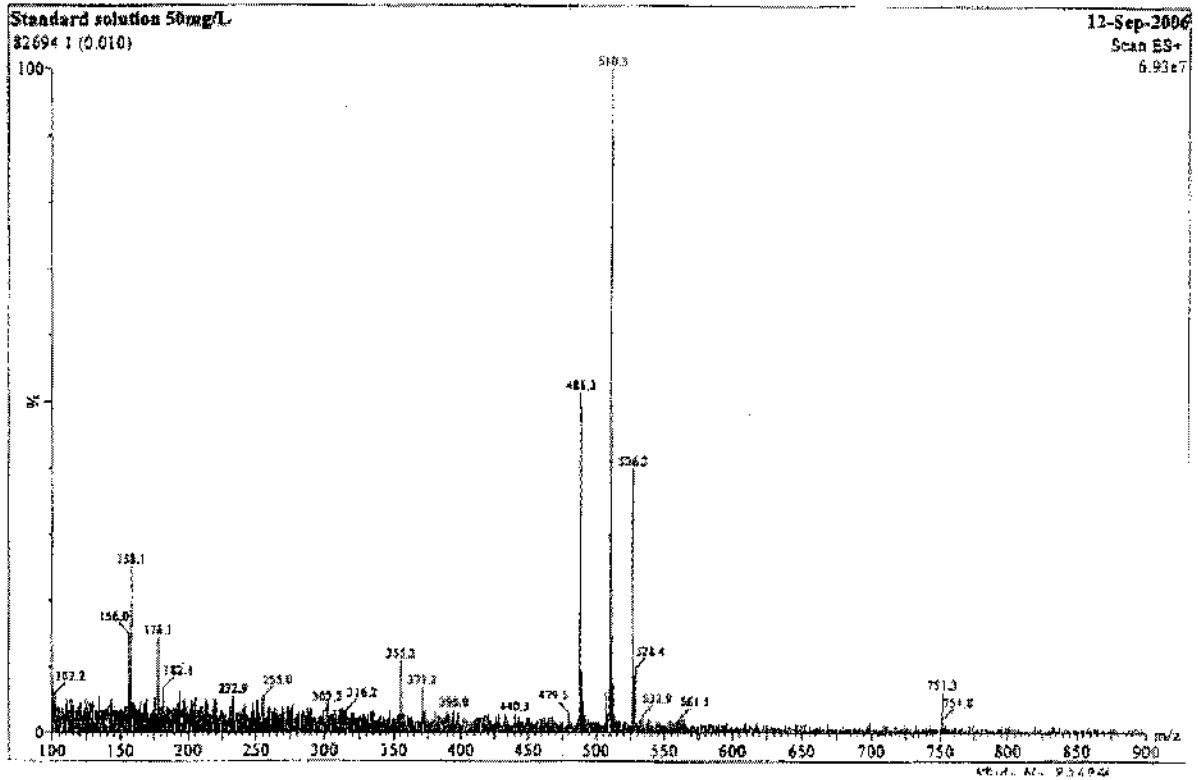
threo-フルセトスルフロンの¹³C NMR スペクトル



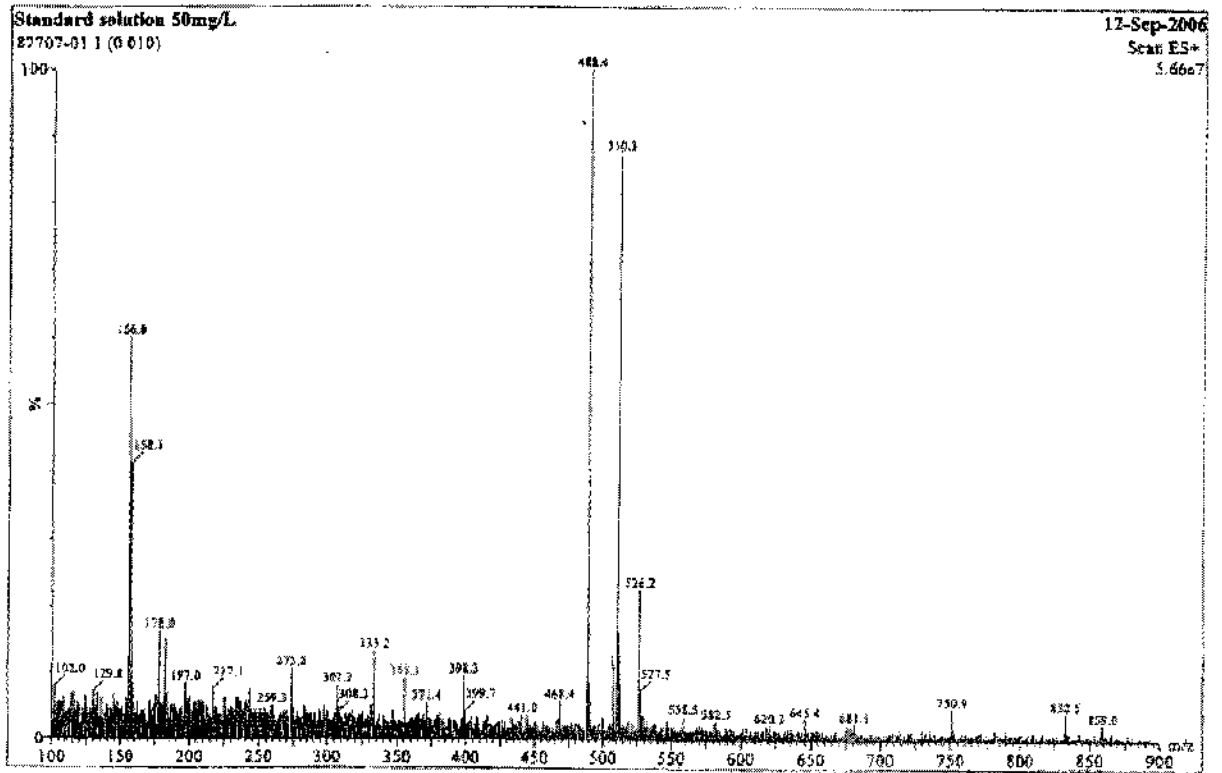
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

図-5 フルセトスルフロンの質量スペクトル

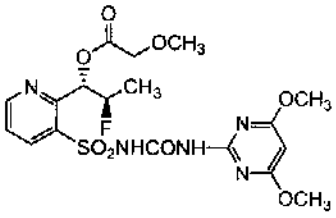
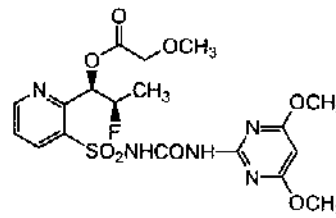
erythro-フルセトスルフロンの質量スペクトル



threo-フルセトスルフロンの質量スペクトル



2.3 原体の成分組成

区 分	名 称 分子式 (分子量) 構 造 式	含有量 (%) 上段：規格値 下段：通常のレンジ
有効成分： カレトスロン	<p>1-{3-[(4,6-dimethoxypyrimidin-2-ylcarbamoyl)sulfamoyl]-2-pyridyl}-2-fluoropropyl methoxyacetate</p> <p>$C_{18}H_{22}FN_5O_6S$ (487.46)</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p><i>erythro</i>-LGC-42153</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p><i>threo</i>-LGC-42153</p> </div> </div>	

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。

区 分	名 称 分子式 (分子量) 構 造 式	含有量 (%) 上段：規格値 下段：通常のレンジ

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

1) 0.22%粒剤	フルセトスルフロン	0.22%
	鋳物質微粉等	99.78%
	計	100.00%
2) 0.44%ジャンボ剤 (粒剤)	フルセトスルフロン	0.44%
	鋳物質微粉、界面活性剤等	99.56%
	計	100.00%
3) 10%顆粒水和剤	フルセトスルフロン	10.00%
	鋳物質微粉、界面活性剤等	90.00%
	計	100.00%

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。

3. 生物活性

3.1 活性の範囲

フルセトスルフロンは水稲水田に発生する多くの種類の雑草を選択的に防除することが出来る。社内基礎研究によって、有効性が確認されている主な草種は次の通りである。

科名	和名	学名
イネ科	ノビエ	<i>Echinochloa spp.</i>
オモダカ科	サジオモダカ属雑草	<i>Alisma spp.</i>
オモダカ科	ウリカワ	<i>Sagittaria pygmeae</i>
オモダカ科	オモダカ	<i>Sagittaria trifolia</i>
カヤツリグサ科	タマガヤツリ	<i>Cyperus difformis</i>
カヤツリグサ科	テンツキ属雑草	<i>Fimbristylis spp.</i>
カヤツリグサ科	ホタルイ	<i>Scirpus juncooides</i>
カヤツリグサ科	ヒメカンガレイ	<i>Scirpus mucronatus</i>
カヤツリグサ科	ウキヤグラ	<i>Scirpus maritimus</i>
カヤツリグサ科	クログワイ	<i>Eleocharis kuroguwai</i>
ゴマノハグサ科	アゼナ属雑草	<i>Lindernia spp.</i>
ハナイ科	ハナイ	<i>Butomus umbellatus</i>
マメ科	クサネム	<i>Aeschynomene indica</i>
ミクリ科	ミクリ	<i>Sparganium erectum</i>
ミズアオイ科	コナギ	<i>Monochoria vaginalis</i>
ミソハギ科	ホソバヒメミソハギ	<i>Ammannia coccinea</i>
ミソハギ科	キカシグサ	<i>Rotala inidica</i>
ミソハギ科	-	<i>Rotala inidica</i>

3.2 作用性

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ルセト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 防除上の利点

フルセトスルフロンは次の通りである。

- ① イネ科雑草に有効なスルフォニルウレア系化合物である。

現在、国内でも複数のスルフォニルウレア系化合物が水稻分野で登録認可されているが、これらの化合物は広葉雑草、カヤツリグサ科雑草には卓効を示すもののイネ科雑草に対しては実用的な効果は期待できない。

一方、フルセトスルフロンは同じスルフォニルウレア系化合物でありながら、広葉雑草、カヤツリグサ科雑草に有効だけでなく、ノビエ等のイネ科雑草に対して卓越した効果を示す。そのため1成分でより広範の雑草を防除することができる。

- ② 高葉令のノビエに対して優れた効果があると同時に、広葉雑草、カヤツリグサ科雑草にも有効である。

現在、水稻分野で4葉期以降の高葉令のノビエに適用のある剤は数剤あるが、これらはどれもイネ科雑草以外の雑草には実用的な効果が無い、所謂イネ科雑草専用剤である。

一方、フルセトスルフロンは、湛水処理で4葉期から5葉期のノビエに対して卓効を示す他、ノビエ以外の広葉、カヤツリグサ科雑草に対しても同程度の効果を示す。そのため、高葉令のノビエ及びその他の広葉雑草、カヤツリグサ科雑草の同時防除が可能である。

- ③ 処理薬量が微量である。

本剤の有効成分投下薬量は、ヘクタール当り約20~30 g-ai/haであり、これは、現在水稻分野で登録されている除草剤の中で、低いレベルに位置づけられる。

4. 適用及び使用上の注意

4.1 スケダチ 1 キロ粒剤 (フルセトスルフロン 0.22%粒剤)

4.1.1 適用病害虫の範囲及び使用方法

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	ノビエ コナギ ホタルイ ウリカワ ヒルムシロ ヘラオモダカ (北海道)	移植後 20 日～ノビエ 4 葉期 但し収穫 45 日前まで (移植前後に使用する除草剤との体系で使用)	壤土～埴土	1 kg/10a	1 回	湛水 散布	九州を除く、早期 および普通期 栽培地帯
		移植後 20 日～ノビエ 3 葉期 但し収穫 45 日前まで (移植前後に使用する除草剤との体系で使用)	砂壤土～埴土				九州の早期 および普通期 栽培地帯
		移植後 30 日～ノビエ 5 葉期 但し収穫 45 日前まで (移植前後に使用する除草剤との体系で使用)	壤土～埴土	1.5 kg/10a			九州を除く、早期 および普通期 栽培地帯
		移植後 30 日～ノビエ 4 葉期 但し収穫 45 日前まで (移植前後に使用する除草剤との体系で使用)	砂壤土～埴土				九州の早期 および普通期 栽培地帯

フルセトスルフロンを含む 農薬の総使用回数
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石原産業株式会社にある。

4.1.2 使用上の注意事項

- (1) 本剤の使用時期は、10アール当たり使用量1kgの場合はノビエの4葉期まで(但し、九州では3葉期まで)、使用量1.5kgの場合はノビエの5葉期まで(但し、九州では4葉期まで)なので、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フレがあるので、必ず適期に散布するように注意すること。草種ごとの散布適期は以下の通り。

雑草名	1 kg/10a 処理	1.5 kg/10a 処理
ホタルイ	4葉まで	5葉まで
ウリカワ	3葉まで	4葉まで
ヘラオモダカ	3葉まで	4葉まで
ヒルムシロ	生育期	生育期

- (2) 苗の植付けが均一となるように代かきをていねいに行うこと。
未熟有機物を施用した場合は、特にていねいに行うこと。
- (3) 本剤処理後、少なくとも3~4日間は通常の湛水状態(湛水深3~5cm)を保ち、田面を露出させたり水を切らしたりしないように注意すること。また、落水、かけ流しはしないこと。
- (4) 下記のような条件では葉害が発生する恐れがあるので使用を避けること。
- 1) 砂質土壌の水田及び漏水田(減水深2cm/口以上)
 - 2) 軟弱な苗を移植した水田
 - 3) 極端な浅植えの水田及び浮き苗の多い水田
- (5) 梅雨期等、散布後に多量の降雨が予想される場合は防除効果が低下することがあるので使用を避けること。
- (6) 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。
- (7) 本剤はその殺草特性からいぐさ、れんこん、せり、くわい等の生育を阻害する恐れがあるので、これらの作物の生育期に隣接田で使用する場合には、十分注意すること。
- (8) 散布後の水田水を他の作物に灌水しないこと。
- (9) 河川、湖沼、地下水等を汚染しないよう、落水、かけ流しはしないこと。
- (10) 本剤の使用に当たっては、使用量、使用時期、使用方法などを誤らないように注意し、特に始めて使用する場合や異常気象時は、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。

4.1.3 水産動植物に有毒な農薬については、その旨

この登録に係る使用方法では該当がない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

4.2 スケダチジャンボ (0.44%ジャンボ剤)

4.2.1 適用病害虫の範囲及び使用方法

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	ノビエ および マツバイ (東北) ホタルイ ヘラオモダカ (九州) ウリカワ ヒルムシロ	移植後 14日～ルイ4葉期 但し収穫45日前まで	砂壤土～埴土	小包装 (パック) 10個 (500g)/10a	1回	水田に 小包装 (パック) のまま投 げ入れる	東北
		移植後 14日～ルイ4葉期 但し収穫45日前まで	埴土～埴土				北陸
		移植後 14日～ルイ3葉期 但し収穫45日前まで					九州

フルセトスルフロンを含む 農薬の総使用回数
1回

4.2.2 使用上の注意事項

- (1) 本剤の使用時期は、ノビエの4葉期まで(但し九州では3葉期まで)なので、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ブレがあるので、必ず適期に散布するように注意すること。ホタルイ4葉期、ヘラオモダカ2葉期、ウリカワ3葉期、ヒルムシロ生育期までが本剤の散布適期である。
- (2) 本剤は移植前後に使用する除草剤との体系で使用する。
- (3) 苗の植付けが均一となるように代かきをていねいに行うこと。
未熟有機物を施用した場合は、特にていねいに行うこと。
- (4) 散布にあたっては、水の出入りを止めて5~6cmの湛水深にし、散布後少なくとも3~4日間は通常の湛水状態(3~5cm)を保ち、田面を露出させないようにし、また、散布後7日間は落水、かけ流しはしないこと。
- (5) 以下のような条件下では葉害が発生する恐れがあるので使用を避けること。
 - 1) 砂質土壌の水田及び漏水田(減水深2cm/日以上)
 - 2) 軟弱な苗を移植した水田
 - 3) 極端な浅植えの水田及び浮き苗の多い水田
- (6) 梅雨期等、散布後に多量の降雨が予想される場合は除草効果が低下することがあるので、使用を避けること。
- (7) 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。
- (8) 藻類・表層はく離などの浮遊物が多い条件下では、拡散が不十分となり部分的な効果不足や葉害が生じることがあるので、使用をさけること。
- (9) 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がないように注意すること。
- (10) 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。
- (11) 本剤はその殺草特性からいぐさ、れんこん、せり、くわい等の生育を阻害する恐れがあるので、これらの作物の生育期に隣接田で使用する場合には、十分注意すること。
- (12) 本剤を散布した水田の田面水を他の作物に灌水しないこと。
- (13) 河川、湖沼、地下水等を汚染しないよう、落水、かけ流しはしないこと。
- (13) 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、特に始めて使用する場合や異常気象時は、病害虫防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。

4.2.3 水産動植物に有毒な農薬については、その旨

本剤は魚介類に影響を及ぼすので養魚田での使用はさけること。

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。

4.3 スケダチ顆粒 (10%顆粒水和剤)

4.3.1 適用病害虫の範囲及び使用方法

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
				薬量	希釈水量			
移植水稲	ノビエ および マツバイ (東北) ホタルイ ヘラオモダカ (東北) ウリカワ ヒルムシロ	移植後 14日～ビエ4葉期 但し移植30日後まで	砂壤土～埴土	22 g/10a	500 mL /10a	1回	湛水 散布	東北
			壤土～埴土					北陸

フルセトスルフロンを含む 農薬の総使用回数
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石原産業株式会社にある。

4.3.2 使用上の注意事項

- (1) 散布液は散布当日に調製する。
- (2) 本剤の使用時期は、ノビエの4葉期までなので、時期を失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ブレがあるので、必ず適期に散布するように注意すること。ホタルイ4葉期、ヘラオモダカ3葉期、ウリカワ3葉期、ヒルムシロ生育期までが本剤の散布適期である。
- (3) 本剤は移植前後の初期除草剤との体系で使用する。
- (4) 苗の植付けが均一となるように代かきをていねいに行うこと。
未熟有機物を施用した場合は、特にていねいに行うこと。
- (5) 散布にあたっては、水の出入りを止めて5~6cmの湛水深にし、散布後少なくとも3~4日間は通常の湛水状態(3~5cm)を保ち、田面を露出させないようにし、また、散布後7日間は落水、かけ流しはしないこと。
- (6) 以下のような条件下では薬害が発生する恐れがあるので使用を避けること。
 - 1) 砂質土壌の水田及び漏水田(減水深2cm/日以上)
 - 2) 軟弱な苗を移植した水田
 - 3) 極端な浅植えの水田及び浮き苗の多い水田
- (7) 梅雨期等、散布後に多量の降雨が予想される場合は除草効果が低下することがあるので、使用を避けること。
- (8) 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。
- (9) 本剤はその殺草特性からいぐさ、れんこん、せり、くわい等の生育を阻害する恐れがあるので、これらの作物の生育期に隣接田で使用する場合には、十分注意すること。
- (10) 薬害を生じるおそれがあるので周辺作物にかからないよう十分注意すること。
- (11) 本剤を散布した水田の田面水を他の作物に灌水しないこと。
- (12) 河川、湖沼、地下水等を汚染しないよう、落水、かけ流しはしないこと。
- (13) 本剤の使用にあたっては、使用量、使用時期、使用方法などを誤らないように注意し、特に始めて使用する場合や異常気象時は、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 水産動植物に有毒な農薬については、その旨

本剤は魚介類に影響を及ぼすので養魚田での使用はさけること。

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。

5. 残留性及び環境中予測濃度算定関係

5.1 作物残留

5.1.1 分析法の原理と操作概要

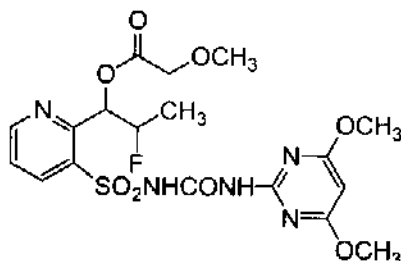
- ・ LC/MS/MS 法（フルセトスルフロン、Met-1、Desmethyl Met-1）

磨砕した試料を水に浸漬したのち、80%アセトニトリルで振とう抽出する。セライトろ過したのち定容とする。抽出液をポリマー系ミニカラムで精製し、LC/MS/MS により絶対検量線法で定量する。定量限界は全ての分析対象化合物について玄米は 0.01 ppm、稲藁は 0.02 又は 0.04 ppm。

5.1.2 分析対象の化合物

- ・ フルセトスルフロン（親化合物 A）

N-[[[(4,6-dimethoxy-2-pyrimidinyl)amino]carbonyl]-2-[2-fluoro-1-(methoxymethyl-carbonyloxy)propyl]-3-]pyridinesulfonamide



$C_{18}H_{22}FN_5O_8S$ 分子量： 487.46

5.1.3 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) 年度	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 又は使用方法	試験場所	使用回数	経過日数	分析結果 (ppm)												
					公的分析機関					社内分析機関							
					7社トクゾク(A)		合計		7社トクゾク(A)		合計		最高値		平均値		
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
水稻 (露地) (玄米) 平成 17年度	粒剤 (0.22%) 1.5kg/10a 漑水散布	日植 調協 会研 究所	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
	日植 調協 会福 岡試 験地	0	1	44	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
	日植 調協 会古 川試 験地	0	1	43	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
					-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
					-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
					-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
日植 調協 会熊 本試 験地	0	1	45	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
				-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
				-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
				-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		

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) 年度	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 又は使用方法	試験場所	使用回数	経過日数	分析結果 (ppm)											
					公的分析機関					社内分析機関						
					7批トカ加工(A)		合計		7批トカ加工(A)		合計		石原産業(株)中央研究所		合計	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
水稻 (露地) (稲わら) 平成 17年度	粒剤 (0.22%) 1.5kg/10a 湛水散布	日植 調協 会研 究所	0 1 1 1	— 45 60 75	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02		
					<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02			
					<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02			
					<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02			
	日植 調協 会福 岡試 験地	0 1 1 1	— 44 59 75	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02		
				<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02				
				<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02				
				<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02				
	日植 調協 会古 川試 験地	0 1 1 1	— 43 57 68	—	—	—	—	—	—	—	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02		
				—	—	—	—	—	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02				
				—	—	—	—	—	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02				
				—	—	—	—	—	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02				
日植 調協 会熊 本試 験地	0 1 1 1	— 45 60 75	—	—	—	—	—	—	—	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02			
			—	—	—	—	—	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02					
			—	—	—	—	—	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02					
			—	—	—	—	—	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02					

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

5.2 土壌残留

5.2.1 分析法の原理と操作概要

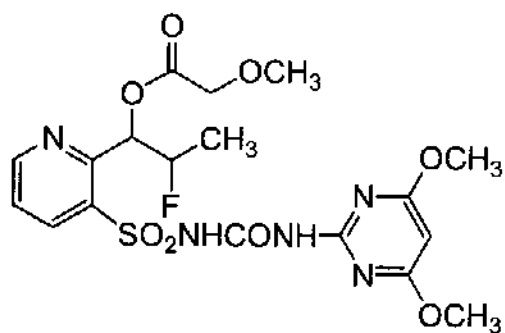
・LC/MS/MS 法

試料に 80%アセトニトリルを加えて、振とう抽出する。抽出液の一部を遠心分離後、上澄み液は固相抽出カラム (OASIS HLB) を用いて精製を行う。80%アセトニトリル溶液で希釈後、LC/MS/MS により定量する。定量限界は全ての分析対象化合物について 0.004ppm。

5.2.2 分析対象の化合物

・フルセトスルフロン (親化合物 A)

N-[[[(4,6-dimethoxy-2-pyrimidinyl)amino]carbonyl]-2-[2-fluoro-1-(methoxymethyl-carbonyloxy)propyl]-3-pyridinesulfonamide



分子量： 487.46

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。

5.2.3 残留試験結果

5.2.3.1 容器内試験（湛水状態）

フルセトスルフロンの純品を供試土壌に $1.32 \mu\text{g}/30 \text{g}$ 土壌（乾土当たり 0.044 ppm ）の割合で添加し、その消長を調査した。試料の調製及び分析は石原産業株式会社中央研究所で行った。分析は2連で実施した。

供試土壌	推定半減期	
	親化合物	親化合物+代謝物
日本植物調節剤研究協会研究所 火山灰軽埴土	0.9 日	35 日
大阪府立食とみどりの総合技術センター 洪積埴土	1.3 日	53 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。

分析機関：石原産業株式会社中央研究所

No.	試料調製 及び 採取場所	被験物質の 処理方法		経過 回数	測定値 (mg/kg)															
		濃度・量	回数		7/ヒトシロ(70)(A)									合計						
					最高値	平均値	最低値	最高値	平均値	最低値	最高値	平均値	最低値	最高値	平均値					
1	日本植物 調節剤 研究協会 研究所 火山灰 軽壤土 水田 平成17年度	純品 0.044mg/kg 25℃	0	0	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004		
			1	1	0.047	0.047	0.047	0.047	0.047	0.047	0.047	0.047	0.047	0.047	0.047	0.047	0.047	0.047	0.047	
			1	1	0.022	0.022	0.022	0.022	0.022	0.022	0.022	0.022	0.022	0.022	0.022	0.022	0.022	0.022	0.022	0.022
			1	3	0.008	0.008	0.008	0.008	0.008	0.008	0.008	0.008	0.008	0.008	0.008	0.008	0.008	0.008	0.008	0.008
			1	7	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004
			1	14	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004
			1	30	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004
			1	61	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004
			1	90	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004
			2	大阪府立食 とみどりの 総合技術 センター 洪積 埴壤土 水田 平成17年度	純品 0.044mg/kg 25℃	0	0	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004
1	1	0.047				0.047	0.047	0.047	0.047	0.047	0.047	0.047	0.047	0.047	0.047	0.047	0.047	0.047	0.047	
1	1	0.026				0.026	0.026	0.026	0.026	0.026	0.026	0.026	0.026	0.026	0.026	0.026	0.026	0.026	0.026	0.026
1	3	0.009				0.009	0.009	0.009	0.009	0.009	0.009	0.009	0.009	0.009	0.009	0.009	0.009	0.009	0.009	0.009
1	7	<0.004				<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004
1	14	<0.004				<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004
1	30	<0.004				<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004
1	61	<0.004				<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004
1	90	<0.004				<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004

代謝物の分析値は親化合物に換算した値

合計＝親化合物(A) (平均値) + 代謝物 (平均値)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

5.2.3.2 圃場試験（湛水状態）

フルセトスルフロン 0.22 %粒剤の 2.0 kg/10a を 1 回施用した。分析の繰り返しは 2 回で、分析は石原産業株式会社 中央研究所で実施した。

供試土壌	推定半減期	
	親化合物	親化合物+代謝物
日本植物防疫協会研究所 火山灰軽埴土	—*	16 日
大阪府立食とみどりの総合技術センター 洪積埴壤土	2.3 日	2.9 日

*：処理直後より親化合物は検出されず。

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。

分析機関：石原産業株式会社中央研究所

No.	試料調製 及び 採取場所	被験物質の 処理方法		経過 日数	測定値 (mg/kg)														
		濃度・量	回数		7代トコロシ(A)										合計				
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値			
1	日本植物 防疫協会 研究所 火山灰 軽壤土 湛水 平成 17 年度	粒剤 (0.22%) 2.0kg/10a 湛水散布	1	0	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004		
				1	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004		
				1	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	
				3	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004
				7	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004
				14	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004
				30	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004
				63	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004
				120	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004
				2	大阪府立食と みどりの 総合技術 センター 洪積 埴壤土 湛水 平成 17 年度	粒剤 (0.22%) 2.0kg/10a 湛水散布	1	0	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004
1	<0.004	<0.004	<0.004					<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004		
1	0.019	0.019	0.019					0.019	0.019	0.019	0.019	0.019	0.019	0.019	0.019	0.019	0.019	0.019	
3	<0.004	<0.004	<0.004					<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004
7	<0.004	<0.004	<0.004					<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004
14	<0.004	<0.004	<0.004					<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004
30	<0.004	<0.004	<0.004					<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004
60	<0.004	<0.004	<0.004					<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004
120	<0.004	<0.004	<0.004					<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004

代議物の分析値は親化合物に換算した値

合計＝親化合物(A) (平均値) + 代議物 (平均値)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

5.3 水質汚濁性

5.3.1 分析法の原理と操作概要

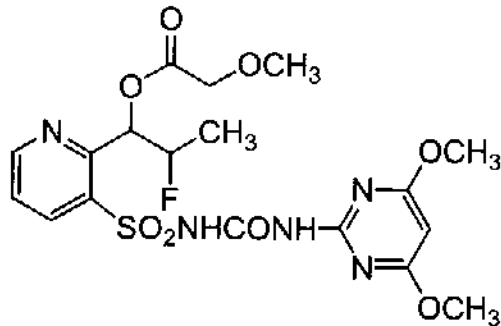
・LC/MS 法

試料をろ過した後、減圧濃縮し、高速液体クロマトグラフ/質量分析計 (LC/MS) により定量する。定量限界は全ての分析対象化合物について 0.0005 mg/L。

5.3.2 分析対象の化合物

・フルセトスルフロン (親化合物 A)

N-[[[(4,6-dimethoxy-2-pyrimidinyl)amino]carbonyl]-2-[2-fluoro-1-(methoxymethyl-carbonyloxy)propyl]-3-pyridinesulfonamide



分子量： 487.46

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。

5.3.3 水質汚濁性試験結果

フルセトスルフロン 0.22 %粒剤の 1.5 kg/10a を 1 回施用し、田面水における消長及び浸透水中濃度を調査した。試料の調製及び分析は財団法人残留農業研究所で実施した。分析は 2 連で実施した。

平成 17 年度

供試土壌	田面水中の推定半減期	
	親化合物	親化合物+代謝物
沖積 灰色低地土 軽埴土	0.7 日	2.4 日
火山灰 多湿黒ボク土 埴壤土	0.8 日	2.7 日

平成 18 年度

供試土壌	田面水中の推定半減期	
	親化合物	親化合物+代謝物
沖積 灰色低地土 軽埴土	0.65 日	1.8 日
火山灰 多湿黒ボク土 埴壤土	0.7 日	4.5 日

申請者注) 親化合物+代謝物の推定半減期は、報告書に記載されていないことから、申請者が別途算出した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

① 田面水

分析機関：財団法人残留農業薬研究所

No.	試料調製 及び 採取場所	被験物質の 処理方法		経過 日数	測定値 (mg/kg)																	
		濃度・量	回 数		7)トリス7P(A)			8)トリス7P(B)			9)トリス7P(C)			10)トリス7P(D)								
					最高値	平均値	最低値	最高値	平均値	最低値	最高値	平均値	最低値	最高値	平均値	最低値	合計 平均値					
1	沖積 灰色低地土 怪塚土 湛水 平成 17 年度	粒剤 (0.22%) 1.5kg/10a 湛水散布	0	—	<0.0005	<0.0005																
				0	0.0267	0.0264																
				1	0.0078	0.0076																
				3	0.0022	0.0022																
				7	<0.0005	<0.0005																
				14	<0.0005	<0.0005																
2	火山灰 多湿黒ボク土 植壊土 湛水 平成 17 年度	粒剤 (0.22%) 1.5kg/10a 湛水散布	0	—	<0.0005	<0.0005																
				1	0.0273	0.0268																
				1	0.0087	0.0087																
				3	0.0022	0.0022																
				7	<0.0005	<0.0005																
				14	<0.0005	<0.0005																

代謝物の分析値は親化合物に換算した値

合計＝親化合物(A) (平均値) + 代謝物 (平均値)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

① 田面水 (続き)

分析機関：財団法人残留農薬研究所

No	試料調製 及び 採取場所	被験物質の 処理方法		経過 日数	測定値 (mg/kg)														
		濃度・量	回数		7代トリスプロ(A)		1代トリスプロ(B)		2代トリスプロ(C)		3代トリスプロ(D)		4代トリスプロ(E)		5代トリスプロ(F)		合計		
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値
3	沖積 灰色低地土 軽埴土 湛水 平成 18 年度	粒剤 (0.22%) 1.5kg/10a 湛水散布	0	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	
				0.0473	0.0466	0.0473	0.0466	0.0473	0.0466	0.0473	0.0466	0.0473	0.0466	0.0473	0.0466	0.0473	0.0466	0.0473	0.0466
				0.0111	0.0110	0.0111	0.0110	0.0111	0.0110	0.0111	0.0110	0.0111	0.0110	0.0111	0.0110	0.0111	0.0110	0.0111	0.0110
				0.0014	0.0014	0.0014	0.0014	0.0014	0.0014	0.0014	0.0014	0.0014	0.0014	0.0014	0.0014	0.0014	0.0014	0.0014	0.0014
				<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005
				<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005
4	火山灰 多湿黒ボク土 埴壌土 湛水 平成 18 年度	粒剤 (0.22%) 1.5kg/10a 湛水散布	0	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	
				0.0211	0.0208	0.0211	0.0208	0.0211	0.0208	0.0211	0.0208	0.0211	0.0208	0.0211	0.0208	0.0211	0.0208	0.0211	
				0.0067	0.0066	0.0067	0.0066	0.0067	0.0066	0.0067	0.0066	0.0067	0.0066	0.0067	0.0066	0.0067	0.0066	0.0067	
				0.0008	0.0008	0.0008	0.0008	0.0008	0.0008	0.0008	0.0008	0.0008	0.0008	0.0008	0.0008	0.0008	0.0008	0.0008	
				<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	
				<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	

代謝物の分析値は親化合物に換算した値

合計＝親化合物(A) (平均値) + 代謝物 (平均値)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

② 浸透水

分析機関：財団法人残留農薬研究所

No.	試料調製 及び 採取場所	被験物質の 処理方法		経過 日数	測定値 (mg/kg)												
		濃度・量	回数		711175707(A)			1			2			合計			
					最高値	平均値	最低値	最高値	平均値	最低値	最高値	平均値	最低値	最高値	平均値	最低値	
1	沖積 灰色低地土 軽塩土 平成 17 年度	粒剤 (0.22%) 1.5kg/10a 湛水散布	0	-	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005
			1	7	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005
			1	14	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005
2	火山灰 多湿黒ボク土 埴塩土 平成 17 年度	粒剤 (0.22%) 1.5kg/10a 湛水散布	0	-	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005
			1	7	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005
			1	14	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005

代謝物の分析値は親化合物に換算した値

合計 = 親化合物(A) (平均値) + 代謝物 (平均値)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

② 浸透水 (続き)

分析機関：財団法人残留農業研究所

No.	試料調製 及び 採取場所	被験物質の 処理方法		経過 日数	測定値 (mg/kg)												
		濃度・量	回数		70118700(A)									合計			
					最高値	平均値	最低値	最高値	平均値	最低値	最高値	平均値	最低値	最高値	平均値	最低値	
3	沖積 灰色低地土 軽植土 平成 18 年度	粒剤 (0.22%) 1.5kg/10a 灌水散布	0	—	<0.0005	<0.0005	<0.0005										
			1	7	<0.0005	<0.0005	<0.0005										
			1	14	<0.0005	<0.0005	<0.0005										
4	火山灰 多湿黒ボク土 埴壌土 平成 18 年度	粒剤 (0.22%) 1.5kg/10a 灌水散布	0	—	<0.0005	<0.0005	<0.0005										
			1	7	<0.0005	<0.0005	<0.0005										
			1	14	<0.0005	<0.0005	<0.0005										

代謝物の分析値は親化合物に換算した値

合計＝親化合物(A) (平均値) + 代謝物 (平均値)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

6. 有用動植物等に及ぼす影響
6.1 水産動植物に対する影響

No. (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 (ppm) ()内は有効成分換算値				試験機関 (報告年)
						24h	48h	72h	96h	
6.1.1 GLP (E-1.1)	魚類急性毒性試験 原体	コイ	10	半止 水式	20.6~ 21.6	>79.0* ¹	>79.0* ¹	>79.0* ¹	>79.0* ¹	HLS Ltd * ³ [英国] (2004)
6.1.2 GLP (E-1.2)	シロコ類急性遊泳 阻害試験 原体	オオミジンコ	30	止水式	20.0~ 20.2	>100* ² (>96.8)	>100* ² (>96.8)	—	—	KRICT * ⁴ [韓国] (2001)
6.1.3 GLP (E-1.3)	藻類生長阻害試験 原体	緑藻 <i>Selenastrum capricornutum</i>	初期 濃度 10 ⁴ cells/mL	振盪 培養法	23.1~ 24.0	E ₀ C ₅₀ (0 h~72 h) >100* ² (>98.8) E _r C ₅₀ (0 h~72 h) >100* ² (>98.8) (24 h~48 h) >100* ² (>98.8) (24 h~72 h) >100* ² (>98.8)				KRICT * ⁴ [韓国] (2001)
6.1.4 GLP (E-1.4)	魚類急性毒性試験 0.22%粒剤	コイ	10	半止 水式	24±2	>1000* ²	>1000* ²	>1000* ²	>1000* ²	株式会社安全 科学研究所 (2005)
6.1.5 GLP (E-1.5)	シロコ類急性遊泳 阻害試験 0.22%粒剤	オオミジンコ	20	止水式	20±1	>1000* ²	>1000* ²	—	—	株式会社安全 科学研究所 (2005)
6.1.6 GLP (E-1.6)	藻類生長阻害試験 0.22%粒剤	緑藻 <i>Selenastrum capricornutum</i>	初期 濃度 10 ⁴ cells/mL	振盪 培養法	23+2	E ₀ C ₅₀ (0 h~72 h) 790 E _r C ₅₀ (0 h~72 h) >1000 (24 h~48 h) >1000 (48 h~72 h) >1000				株式会社安全 科学研究所 (2005)

*1 実測値に基づく LC₅₀ 又は EC₅₀ 値

*2 設定濃度に基づく LC₅₀ 又は EC₅₀ 値、() 内は有効成分換算濃度

*3 HLS (Huntingdon Life Sciences Ltd.)

*4 KRICT (Korea Research Institute of Chemical Technology)

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 原体のコイを用いた急性毒性 (資料 No. E-1.1)

試験機関 Huntingdon Life Sciences Ltd.
報告書作成年 2004 年 [GLP 対応]

被験物質： フルセトスルフロロン原体

供験生物： コイ (学名 *Cyprinus carpio*)

1 群各 10 尾、体長：平均 4.5 cm、体重：平均 1.6 g

試験方法： 半止水式、水槽水深 22 cm、試験水 20L、16 時間明期 8 時間暗期、試験水は被験物質を水に溶解して調製。

試験水温： 20.6~21.6℃

試験結果：

設定濃度 (mg/L)	設定濃度	100	
	実測濃度	79.0	
LC ₅₀ (mg/L) *1	24h	> 79.0	
	48h	> 79.0	
	72h	> 79.0	
	96h	> 79.0	
NOEC (mg/L) *1	79.0		
死亡例の認められなかった最高濃度 (mg/L) *1	79.0		

注)*1 実測値に基づく値

死亡例、曝露に伴う影響は試験期間を通じて観察されなかった。

試験液中の被験物質濃度の測定結果の平均は、79.0%であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

6.1.2 原体のミジンコ類急性遊泳阻害試験 (資料 No. E-1.2)

試験機関 Korea Research Institute of Chemical Technology
報告書作成年 2006年 [GLP 対応]

被験物質： フルセトスルフロン原体

供験生物： オオミジンコ (学名 *Daphnia magna*)
1群各 10頭 (生後 24時間以内の個体)

試験方法： 止水式、16時間明期 8時間暗期、試験水は被験物質を水に溶解して調製。

試験水温： 20.0～20.2℃

試験結果：

設定濃度 (mg/L)	設定濃度	100	
	実測濃度	88.9*1	
EC ₅₀ (mg/L) *2	24h	> 100	(> 96.8)
	48h	> 100	(> 96.8)
NOEC (mg/L) *2	100 (96.8)		

注) *1 申請者が平均値を算出した

*2 設定濃度に基づく値、()内は有用成分換算値

遊泳阻害及び有害影響は試験期間を通じて観察されなかった。

試験液中の被験物質濃度の測定結果、試験期間を通じて設定濃度の 80%以上に維持されていた。

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。

6.1.3 原体の藻類生長阻害試験 (資料 No. E-1.3)

試験機関 Korea Research Institute of Chemical Technology
報告書作成年 2006年 [GLP 対応]

被験物質: フルセトスルフロン原体

供験生物: 緑藻 (学名 *Selenastrum capricornutum*)

初期濃度 1×10^4 cells/mL

試験方法: 止水式、振盪培養法、連続照明、試験水は滅菌培養液に被験物質を加えて調製。

試験水温: 23.4~24.0℃

試験結果:

設定濃度 (mg/L)	設定濃度	100
	実測濃度	82.1
EbC ₅₀ (mg/L) *1	(0h~72h)	> 100 (> 98.8)
	(24h~48h)	> 100 (> 98.8)
	(24h~72h)	> 100 (> 98.8)
ErC ₅₀ (mg/L) *1	(0h~72h)	> 100 (> 98.8)
	(24h~48h)	> 100 (> 98.8)
	(24h~72h)	> 100 (> 98.8)
NOEC (mg/L) *1		100

注)*1 設定濃度に基づく値、()内は有用成分換算値

生長率は、藻細胞生長の初期の段階で遅いものの、藻細胞濃度は、対照群と同様のレベルまで増加した。

試験液中の被験物質濃度の測定結果、試験期間を通じて設定濃度の 80%以上に維持されていた。

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。

6.1.4 製剤のコイを用いた急性毒性 (資料 No. E-1.4)

試験機関 株式会社三菱化学安全科学研究所

報告書作成年 2005 年 [GLP 対応]

被験物質: スケダチ 1 キロ粒剤 (フルセトスルフロン 0.22% 粒剤)

供験生物: コイ (学名 *Cyprinus carpio*)

1 群各 10 尾、体長: 5.29~5.95 cm 平均 5.60 cm、体重: 1.57~2.74 g 平均 2.10 g

試験方法: 半止水式、試験水 30 L、16 時間明期 8 時間暗期、試験水は被験物質を水に溶解して調製。

試験水温: 24±2℃

試験結果:

設定濃度 (mg/L)	設定濃度	1000
LC ₅₀ (mg/L) *1	24h	> 1000
	48h	> 1000
	72h	> 1000
	96h	> 1000
NOEC (mg/L) *1	1000	
死亡例の認められなかった最高濃度 (mg/L) *1	1000	

注)*1 設定濃度に基づく値

死亡例、曝露に伴う影響は試験期間を通じて観察されなかった。

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。

6.1.5 ミジンコ類急性遊泳阻害試験 (資料 No. E-1.5)

試験機関 (株)三菱化学安全科学研究所
報告書作成年 2005年 [GLP 対応]

被験物質: スケダチ1キロ粒剤 (フルセトスルフロン 0.22%粒剤)

供験生物: オオミジンコ (学名 *Daphnia magna*)
1群各 20頭 (生後 24時間以内の個体)

試験方法: 止水式、容器 100 mL、16時間明期 8時間暗期、試験水は被験物質を水に溶解して調製。

試験水温: 20±1℃

試験結果:

設定濃度 (mg/L)	設定濃度	1000
EC ₅₀ (mg/L) *1	24h	> 1000
	48h	> 1000
NOEC (mg/L) *1	1000	

注)*1 設定濃度に基づく値

遊泳阻害及び有害影響は試験期間を通じて観察されなかった。

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 藻類生長阻害試験 (資料 No. E-1.6)

試験機関 (株)三菱化学安全科学研究所
報告書作成年 2005 年 [GLP 対応]

被験物質: スケダチ1キロ粒剤 (フルセトスルフロン 0.22%粒剤)

供験生物: 緑藻 (学名 *Pseudokirchneriella subcapitata*)

初期濃度 1×10^4 cells/mL

試験方法: 止水式、振盪培養法、試験容器 300 mL フラスコ、連続照明、試験水は滅菌培養液に被験物質を加えて調製。

試験水温: $23 \pm 2^\circ\text{C}$

試験結果:

設定濃度 (mg/L)	設定濃度	50.0、91.0、170、300、550、1000
EbC ₅₀ (mg/L) *1		(0h~72h) 790
ErC ₅₀ (mg/L) *1		(0h~72h) > 1000 (24h~48h) > 1000 (24h~72h) > 1000
NOEC (mg/L) *1		NOECb 91.0 (0h~72h) NOECr 170 (24h~48h, 24~72h) 91.0 (0h~72h)

注) *1 設定濃度に基づく値

生長曲線下面積の比較による阻害については、1000 mg/L 区で阻害率が 50%以上であった。生長速度の比較による阻害については、最高濃度の 1000 mg/L 区でも阻害率は 50%以下であった。

曝露終了時の細胞形態観察の結果、全ての濃度区において細胞形態の変化 (収縮、膨張、破裂等)や細胞凝集は認められず、対照区との相違もなかった。

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。

6.2 有用昆虫に対する急性毒性

6.2.1 ミツバチに対する毒性－接触及び経口試験 (資料 No. E-2.1)

試験機関 Huntingdon Life Sciences Ltd.
報告書作成年 2003 年 [GLP 対応]

検 体： フルセトスルフロン原体

供試生物： 働きミツバチ、1 群 60 匹 (6 連制×10 匹)

試験方法： 最初に用量設定試験を実施、低毒性が判明したため限界試験として本試験を行った。
検体は、純度補正を行い調製した。

接触試験では、100 µg/ミツバチの投与量でアセトンに溶解し、1 µL の容量でミツバチの胸部に塗布し、4、24 および 48 時間後の死亡率ならびに対照群ハチを比較対象とした影響の観察を行った。対照群ハチは同容量同用法でアセトンおよび水を投与した。

経口試験では、100 µg/ミツバチの投与量でアセトン・50%蔗糖水溶液 (1:20) に溶解し、1 ケージ (つまり 10 匹のハチの群) 当り 200 µL の容量で単回経口投与した。ハチは授乳栄養によって食物を摂取することが知られており、試験ではミツバチ 1 匹当り 20 µL を等しく投与されたと仮定した。投与後 4、24 および 48 時間後の死亡率ならびに対照群ハチを比較対象とした影響の観察を行った。対照群ハチは同容量同用法でアセトン・50%蔗糖水溶液(1:20)および 50%蔗糖水溶液を投与した。

試験結果： 対照群のアセトン経口、水経口、アセトン接触および水接触の投与 48 時間後の死亡率は、それぞれ 3.3%、5.0%、1.7%および 0%であった。

経口投与；100 µg/ハチの経口適用における死亡率は、48 時間後で 1.7%であった。暴露に対する明らかな反応 (死亡以外)は、試験期間を通して対照または試験ハチのいずれにおいても認められなかった。したがって、ミツバチに対するフルセトスルフロンの 48 時間経口 LD₅₀ 値は、>100 µg/ミツバチであった。

接触投与；100 µg/ハチの接触適用における死亡率は、48 時間後で 1.7%であった。暴露に対する明らかな反応 (死亡以外)は、試験期間を通して対照または試験ハチのいずれにおいても認められなかった。したがって、ミツバチに対するフルセトスルフロンの 48 時間接触 LD₅₀ 値は、>100 µg/ミツバチであった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

6.3 鳥類への影響

6.3.1 コリンウズラにおける急性経口毒性試験 (資料 No. E-3.1)

試験機関 Huntingdon Life Sciences Ltd.
報告書作成年 2003年 [GLP 対応]

検 体： フルセトスルフロン原体

供試動物： コリンウズラ、1群雄雌各5匹

試験方法： 検体を雄雌とも500、1000、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。

試験結果： 雄雌とも、検体投与によると考えられる毒性徴候は無く、死亡例も認められなかった。体重に関しては、雄雌とも2000 mg/kg 投与区で僅かな体重減少が見られた。飼料摂取量に検体投与との関連は見られなかった。LD₅₀値は雄雌ともに2000 mg/kg 以上であり、最大無作用量は雄雌ともに1000 mg/kg と考えられた。

6.3.2 マガモにおける5日間摂餌毒性試験 (資料 No. E-3.2)

試験機関 Huntingdon Life Sciences Ltd.
報告書作成年 2003年 [GLP 対応]

検 体： フルセトスルフロン原体

供試動物： マガモ、1群10匹

試験方法： 検体をマガモに対して156、313、625、1250、2500及び5000 ppmの飼料を5日間にわたり摂餌投与し、また、対照として20匹に基礎飼料を同様に与えた。投与終了後、基礎飼料に置き換え、さらに3日間鳥を観察した。

試験結果： 検体投与によると考えられる毒性徴候は無く、死亡例も認められなかった。又、体重及び飼料摂取量に検体投与との関連は見られなかった。LC₅₀値は5000 ppm 以上であり、無影響濃度は5000 ppm 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。

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) 誤飲などのないよう注意すること。誤って飲み込んだ場合には吐き出させ、直ちに医師の手当を受けさせること。

本剤使用中に身体に異常を感じた場合には直ちに医師の手当を受けること。

- (2) 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。

また粉末を吸い込んだり浴びたりしないよう注意し、作業後は手足、顔などを石けんでよく洗い、うがいをすること。

7.2 解毒方法及び治療方法

本剤は、急性経口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少ないと考えられる。従って、製剤に関して、万一誤飲等が発生した場合には、農薬についての一般的な処置方法並びに治療方法をとる必要がある。

7.3 製造時、使用時等における事故例

開発を始めてから現在まで、原体及び製剤の製造、包装及び散布試験等において事故例は認められていない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8. 毒性

<毒性試験一覧表>

・フルセトスルフロン原体

抄録 番号	資料 No.	試験の種類・ 期間	供試 動物	1 群当り 供試数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載 頁	
8.1.1	T-1.1 (GLP)	急性毒性 14 日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経口	♂ 5000 ♀ 5000	♂ >5000 ♀ >5000	HLS (2001)	65	
8.1.2	T-1.2 (GLP)	急性毒性 14 日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経皮	♂ 2000 ♀ 2000	♂ >2000 ♀ >2000	HLS (2003)	66	
8.1.3	T-1.3 (GLP)	急性毒性 14 日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	吸入 4 時間 (ガス)	♂ 5.11 mg/L ♀ 5.11 mg/L	♂ >5.11 mg/L ♀ >5.11 mg/L	HLS (2003)	67	
8.2.1	T-1.4 (GLP)	皮膚刺激性 72 時間観察	ウサギ	♂ 3	貼付	0.5g/ 背部 4 時間貼付	刺激性なし	HLS (2003)	69	
8.2.2	T-1.5 (GLP)	眼刺激性 15 日間観察	ウサギ	非洗眼 ♂ 3 洗眼 ♂ 3		72mg/右眼 結膜囊	刺激性あり 洗眼効果あり	HLS (2003)	70	
8.2.3	T-1.6 (GLP)	皮膚感作性 Maximization 法	モルモ ット	♀ 20 陽性対照 ♀ 10		皮内感作：20% 経皮感作：50% 惹起：50%	感作性なし	RTC (2006)	72	
8.3.1 省略	T-1.7	急性神経毒性	抄録 8.1.1 ラット急性経口毒性試験、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、急性神経毒性試験は不要と判断したことから試験省略							74
8.4.1	T-2.1 (GLP)	90 日間反復経 口投与毒性	ラット	♂ 10 ♀ 10	飼料 混入	♂ 0, 200, 900, 4000 ppm ♀ 0, 200, 900, 4000 ppm ♂ 0, 15.2, 69.4, 301.6 ♀ 0, 18.8, 82.1, 361.0 mg/kg/day	♂ 200 ppm ♀ 200 ppm ♂ 15.2 ♀ 18.8 mg/kg/day	HLS (2003)	75	
8.4.2	T-2.2 (GLP)	90 日間反復経 口投与毒性	イヌ	♂ 4 ♀ 4	カプセル	♂ 0, 15, 80, 250/500 ♀ 0, 15, 80, 250/500 mg/kg/day	♂ 15 ♀ 80 mg/kg/day	HLS (2003)	86	
8.4.3	T-2.3 (GLP)	90 日間反復経 口投与毒性	マウス	♂ 10 ♀ 10	飼料 混入	♂ ♀ 共 0, 320, 1600, 8000 ppm ♂ 0, 49.22, 262.48, 1201.67 ♀ 0, 62.58, 312.71, 1453.32 mg/kg/day	♂ 1600 ppm ♀ 1600 ppm ♂ 262.48 ♀ 312.71 mg/kg/day	HLS (2002)	95	
8.4.4	T-2.4	反復経口投与 神経毒性(90 日 間)	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							99

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	資料番号	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 値または 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載 頁
8.5.1	T-3.1 (GLP)	1年間反復経口 投与毒性	イヌ	♂ 4 ♀ 4	カプセル	♂ 0, 5, 25, 125 ♀ 0, 5, 25, 125 mg/kg/day	♂ 5 ♀ 125 mg/kg/day	HLS (2004)	100
8.5.2	T-3.2 (GLP)	反復経口投与 毒性/発癌性 24ヶ月	ラット	♂ 70 ♀ 70	飼料 混入	♂ ♀ 共 0, 100, 550, 3000 ppm ♂ 0, 4.64, 25.40, 143.49 ♀ 0, 6.47, 35.33, 193.52 mg/kg/day	♂ 550 ppm ♀ 550 ppm ♂ 25.40 ♀ 35.33 mg/kg/day	HLS (2006)	107
8.5.3	T-3.3 (GLP)	発がん性 18ヶ月	マウス	♂ 50 ♀ 50	飼料 混入	♂ ♀ 共 0, 320, 1600, 8000 ppm ♂ 0, 37.3, 200, 1016 ♀ 0, 47.3, 260, 1296 mg/kg/day	♂ 320 ppm ♀ 320 ppm ♂ 37.3 ♀ 47.3 mg/kg/day	HLS (2004)	134

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	資料番号	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 値または無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
8.6.1	T-4.1 (GLP)	繁殖 2世代	ラット	P世代 ♂ 28 ♀ 28 F1世代 ♂ 24 ♀ 24	飼料 混入	0, 50, 500, 1500 ppm P (生育期) ♂ 0, 4.1, 40.6, 120.2 ♀ 0, 4.6, 45.7, 135.4 (妊娠期) ♀ 0, 4.5, 43.6, 131.5 F1(生育期) ♂ 0, 4.8, 48.7, 145.1 ♀ 0, 5.1, 51.4, 153.9 (妊娠期) ♀ 0, 4.6, 45.4, 141.1 mg/kg/day	親動物： ♂ 50 ppm ♀ 50 ppm 児動物：50 ppm 繁殖性： ♂ 50 ppm ♀ 50 ppm 親動物 (NOEL)： ♂ 4.1 ♀ 4.5 児動物 (NOEL)： ♂ 4.1 ♀ 4.5 繁殖性 (NOEL)： ♂ 4.1 ♀ 4.5 mg/kg/day	HLS (2004)	151
8.6.2	T-4.2 (GLP)	催奇形性	ラット	妊娠♀ 22	経口	0, 12.5, 50, 200 mg/kg/day	母体(NOEL)： 200 胎児：12.5 催奇：50 mg/kg/day	HLS (2006)	161
8.6.3	T-4.3 (GLP)	催奇形性	ラット	妊娠♀ 22	経口	0, 1, 3, 10 mg/kg/day	母体：10 胎児：10 mg/kg/day	三菱 (2006)	166
8.6.4	T-4.4 (GLP)	催奇形性	ウサギ	妊娠♀ 24	経口	0, 10, 25, 100 mg/kg/day	母体：25 胎児：25 mg/kg/day 催奇形性なし	HLS (2006)	170

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	資料番号	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 値または 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載 頁
8.7.1	T-5.1 (GLP)	変異原性 復帰突然変異	サルモネラ菌： TA100,TA98, TA1535,TA1537, 大腸菌： WP2 uvrA		<i>in vitro</i>	サルモネラ菌： =S9Mix 9.4 - 600, 1.6 - 100 大腸菌： ±S9Mix 93.8・5000 (µg/プレート)	陰性	KRICT (2005)	174
8.7.2	T-5.2 (GLP)	変異原性 染色体異常	チャイニーズハムスタ ー肺線維芽細胞 (CHL)		<i>in vitro</i>	短時間処理法及び連 続処理法 0, 625, 1250, 2500, 5000 (µg/mL)	陰性	KRICT (2006)	178
8.7.3	T-5.3 (GLP)	変異原性 染色体異常	チャイニーズハムスタ ー肺線維芽細胞 (CHL)		<i>in vitro</i>	短時間処理法及び連 続処理法 0, 312.5, 625, 1250, 2500(µg/ml)	陰性	KRICT (2007)	181
8.7.4	T-5.4 (GLP)	変異原性 小核(骨髄)	マウス	♂ 6	経口	♂ 0, 500, 1000, 2000 24時間間隔で2回投 与、2回目投与24時 間後サブリング	陰性	KRICT (2006)	184
8.7.5	T-5.5 (GLP)	In vivo 不定期 DNA合成 (UDS)	ラット	♂ 3	経口	♂ 500, 2000	陰性	三菱 (2006)	186
8.7.6	T-5.6	変異原性 コメットアッセ イ(肝臓、腺胃)	マウス	♂ 4	経口	♂ 0, 500, 1000, 2000 3及び24時間後2臓 器摘出しホルミズ。電 気泳動でテール長測定。	陰性	石原 (ハフ) (2006)	188

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	資料番号	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 値または 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載 頁
8.8.1	T-6.1 T-6.2 T-6.3 (GLP)	生態の機能に 及ぼす影響							
	中枢神経系 ・一般症状	マウス Irwin 法	♂ 4	経口	0, 200, 600, 2000	>2000	HLS (2003)	190	
	呼吸器系 ・呼吸数 ・呼吸量 ・分時呼吸量	ラット	♂ 5	経口	0, 200, 600, 2000	>2000			
	循環器系 ・血圧 ・心拍数 ・心電図	イヌ	♂♀各2	経口 (カプセル)	0, 200, 600, 1000を 通増投与	1000			

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 番号	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 値または 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載 頁
8.9.1 精巢毒性機序検討試験									
8.9.1.1	T-7.1							残研 (2007)	192
8.9.1.2	T-7.2							石原 (2007)	194
8.9.1.3	T-7.3							石原 (東洋紡) (2007)	198
8.9.1.4	T-7.4							石原 (2007)	200
8.9.2 繁殖毒性機序検討試験									
8.9.2.1	T-7.5							残研 (2006)	204
8.9.3 胎児毒性機序検討試験									
8.9.3.1	T-7.6							石原 (2007)	206
8.9.3.2	T-7.7							第一化学 (2007)	210
8.9.3.3	T-7.8							石原 (2007)	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。

・代謝物

抄録 番号	資料 番号	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 値または 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載 頁
8.10.1	TM-1 (GLP)	急性毒性						KRICT (2002)	219
8.10.2	TM-2 (GLP)	変異原性 復帰突然変異						KRICT (2006)	220
8.10.3	TM-3 (GLP)	変異原性 染色体異常						KRICT (2006)	224
8.10.4	TM-4 (GLP)	変異原性 小核(骨髄)						KRICT (2006)	227
8.10.5	TM-5 (GLP)	Met-2 急性毒性						KRICT (2002)	229
8.10.6	TM-6 (GLP)	変異原性 復帰突然変異						KRICT (2006)	230
8.10.7	TM-7 (GLP)	変異原性 染色体異常						KRICT (2006)	233
8.10.8	TM-8 (GLP)	変異原性 小核(骨髄)						KRICT (2006)	236
8.10.9	TM-9 (GLP)	急性毒性						KRICT (2006)	238
8.10.10	TM-10 (GLP)	変異突然原性 復帰変異						KRICT (2006)	239
8.10.11	TM-11 (GLP)	変異原性 染色体異常						KRICT (2006)	240
8.10.12	TM-12 (GLP)	小核(骨髄)						KRICT (2006)	245

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 [0.22%粒剤]

抄録 番号	資料 No.	試験の種類・ 期間	供試 動物	1群当り 供試数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載 頁
8.11.1	TF-1.1 (GLP)	急性毒性 0.22%粒剤 14日間観察	ラット	♀ 3×2	経口	♀ 2000	♀ >2000	残研 (2006)	247
8.11.2	TF-1.2 (GLP)	急性毒性 0.22%粒剤 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経皮	♂ 2000 ♀ 2000	♂ >2000 ♀ >2000	残研 (2006)	248
8.11.3	TF-1.3 (GLP)	皮膚刺激 0.22%粒剤 72時間観察	ウサギ	♀ 3	貼付	0.5g/ 背部4時間貼付	刺激性なし	残研 (2006)	249
8.11.4	TF-1.4 (GLP)	眼刺激性 0.22%粒剤 72時間観察	ウサギ	非洗眼 ♀3 洗眼 ♀3	点眼	0.1g/左眼 結膜囊	最小の刺激性あり 洗眼効果なし	残研 (2006)	250
8.11.5	TF-1.5 (GLP)	皮膚感作性 0.22%粒剤 Buehler法	モルモ ット	♀ 20/刺激 対照 10 陽性対照 ♀ 10/刺激対 照 5	経皮感作 : 50% 惹起 : 50%		感作性なし	残研 (2006)	251

・製剤 [0.44%ジャンボ剤(粒剤)]

抄録 番号	資料 No.	試験の種類・ 期間	供試 動物	1群当り 供試数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載 頁
8.11.6	TF-2.1 (GLP)	急性毒性 0.44%ジャンボ剤 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経口	♂ 2000 ♀ 2000	♂ >2000 ♀ >2000	ボゾリサーチ センター (2008)	253
8.11.7	TF-2.2 (GLP)	急性毒性 0.44%ジャンボ剤 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経皮	♂ 2000 ♀ 2000	♂ >2000 ♀ >2000	ボゾリサーチ センター (2008)	254
8.11.8	TF-2.3 (GLP)	皮膚刺激 0.44%ジャンボ剤 72時間観察	ウサギ	♀ 3	貼付	0.5g/ 背部4時間貼付	刺激性なし	ボゾリサーチ センター (2008)	255
8.11.9	TF-2.4 (GLP)	眼刺激性 0.44%ジャンボ剤 72時間観察	ウサギ	非洗眼 ♀3 洗眼 ♀3	点眼	0.1g/左眼 結膜囊	中等度の刺激性あり 洗眼効果あり	ボゾリサーチ センター (2008)	257
8.11.10	TF-2.5 (GLP)	皮膚感作性 0.44%ジャンボ剤 Buehler法	モルモ ット	♀ 20/刺激 対照 10 陽性対照 ♀ 10/刺激対 照 5	経皮感作 : 50% 惹起 : 25%		感作性なし	ボゾリサーチ センター (2008)	259

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 [10%顆粒水和剤]

抄録 番号	資料 No.	試験の種類・ 期間	供試 動物	1群当り 供試数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載 頁
8.11.11	TF-3.1 (GLP)	急性毒性 10%顆粒水和剤 14日間観察	ラット	♂ 10 ♀ 10	経口	♂ 2500 ♀ 2500	♂ >2500 ♀ >2500	LG Life Sciences (2005)	261
8.11.12	TF-3.2 (GLP)	急性毒性 10%顆粒水和剤 14日間観察	マウス	♀ 3	経口	♀ 2000	♀ >2000	ボゾリチ センター (2008)	262
8.11.13	TF-3.3 (GLP)	急性毒性 10%顆粒水和剤 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経皮	♂ 2000 ♀ 2000	♂ >2000 ♀ >2000	LG Life Sciences (2005)	263
8.11.14	TF-3.4 (GLP)	皮膚刺激 10%顆粒水和剤 72時間観察	ウサギ	♂ 6	貼付	0.5g/ 背部4時間貼付	刺激性なし	LG Life Sciences (2005)	264
8.11.15	TF-3.5 (GLP)	眼刺激性 0.22%粒剤 72時間観察	ウサギ	洗眼 ♀6	点眼	0.1g/右眼 結膜囊	軽度の刺激性あ り	LG Life Sciences (2005)	266
8.11.16	TF-3.6 (GLP)	皮膚感作性 10%顆粒水和剤 Buehler法	モルモ ット	♀ 20/刺激 対照 10	経皮感作：100% 惹起：100%		感作性なし	日本生物 科学 研究所 (2008)	268

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。

注) 試験機関名として以下の略称を用いた。

HLS Huntingdon Life Sciences Ltd.
 Woolley Road, Alconbury, Huntingdon, Cambridgeshire, PE28 6HS, England

RTC Research Toxicology Centre S.p.A.
 Via Tito Speri, 12, 00040 Pomezia(Rome), Italy

KRICT Korea Research Institute of Chemical Technology
 P.O.Box 123, 100 Jang-dong, Yuseong-gu, Daejeon 305-600, Korea

八戸 八戸工業高等専門学校物質工学科
 〒039-1104 青森県八戸市大字田面木字上野平 16-1

石原 石原産業株式会社 中央研究所
 〒525-0025 滋賀県草津市西渋川 2 丁目 3-1

残研 財団法人 残留農業研究所
 〒187-0011 東京都小平市鈴木町二丁目 772 番地

三菱 株式会社 三菱化学安全科学研究所 鹿島研究所
 〒314-0255 茨城県神栖町砂山 14 番地

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 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 Huntingdon Life Sciences Ltd.
報告書作成年 2001年 [GLP 対応]

検体純度：

供試動物： SD系ラット、投与時8～11週齢、体重 雄 214～238 g、雌 201～207 g、
1群雌雄5匹

観察期間： 1回投与後14日間観察

投与方法： コーン油を媒体として用い、10 mL/kgの容量で一晩絶食後に経口投与

観察・検査項目： 中毒症状及び死亡を14日間にわたって観察した。投与前、投与7日後及び14日後に体重を測定した。観察終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を実施した。

試験結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雄雌共 5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄雌共 >5000
死亡開始時間及び終了時間	なし
症状発現時間及び消失時間	雄 投与直後から30分後 雌 なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (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)	雄雌共 5000

臨床症状：雄では投与直後から全例に立毛が認められたが、投与30分後には消失した。雌では本試験を通して投与に起因した臨床所見は観察されなかった。また、全ての動物は良好な体重増加が認められた。

剖検所見：主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.1.2 ラットにおける急性経皮毒性試験 (資料 No. T-1.2)

試験機関 Huntingdon Life Sciences Ltd.
報告書作成年 2003 年 [GLP 対応]

検体純度：

供試動物： SD 系ラット、投与時 8~12 週齢、体重 雄 236~255 g、雌 223~262 g、
1 群雌雄 5 匹

観察期間： 1 回投与後 14 日間観察

投与方法： コーン油を媒体として用い、2000mg/kg の投与量で剃毛した背側腰部 (総体表面積の
約 10%、5×5 cm) に 24 時間閉塞貼付した (容量 4 mL/kg-体重)。

観察・検査項目： 中毒症状及び死亡を 14 日間にわたって観察した。投与前、投与 7 日後及び 14
日後に体重を測定した。観察終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を実施した。

試験結果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	雄雌共 2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄雌共 >2000
死亡	なし
症状	なし
毒性徴候の認められなかつた最高投与量 (mg/kg)	雄雌共 2000
死亡例の認められなかつた最高投与量 (mg/kg)	雄雌共 2000

臨床症状：観察期間中に死亡例は発生しなかった。

中毒症状は 雄雌共に認められなかった。

何れの動物も体重及び体重増加量に明確な影響は認められなかった。

また、投与部位の皮膚に、ごく軽度から明らかな皮膚の刺激反応 (評点 1 または 2 の紅斑) が貼付除去後、雄 3/5 匹及び雌 3/5 匹に観察されたが、3~6 日目には完全に回復した。また、雌の 2 匹に落屑 (乾燥/剥脱) が 4 日目から認められ、7 日目には回復した。試験期間を通して残りの 4 匹の動物には皮膚反応は認められなかった。

剖検所見：主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.1.3 ラットにおける急性吸入毒性試験 (資料 No. T-1.3)

試験機関 Huntingdon Life Sciences Ltd.
報告書作成年 2003年 [GLP 対応]

検体純度 :

供試動物 : SD系ラット、1群雌雄各5匹、投与時 雄8週齢、雌9週齢、
体重 雄317~377g、雌253~287g

観察期間 : 単回 (4時間)暴露後14日間観察

暴露方法 : 乳鉢及び乳棒を用いて粉碎した検体を用い、実測濃度5.11 mg/Lの濃度でダストを発生させ、4時間に亘り鼻部暴露した。

暴露条件 :

設定濃度	(mg/L)	22.6
実測濃度	(mg/L)	5.11
粒子径分布(μm) ¹⁾		(%)
21.30 以上		1.2
21.30 ~ 14.80		3.7
14.80 ~ 9.80		19.8
9.80 ~ 6.00		29.2
6.00 ~ 3.50		24.3
3.50 ~ 1.55		12.0
1.55 ~ 0.93		5.3
0.93 ~ 0.52		3.1
0.52 以下		1.4
空気力学的質量中位径 (MMAD) (μm)		4.5
吸入可能な粒子 (7 μm 以下)の割合 (%)		69
チャンバー容積 (L)		30
チャンバー内通気量 (L/分)		2
暴露条件		ダスト、4時間、鼻部暴露

¹⁾ 分級捕集装置を用い2回測定した平均

試験項目 : 空気中の検体濃度、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。

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。

一般状態及び生死；

暴露中、暴露終了時及び暴露終了1時間後、翌日から14日後までは毎日観察した。

体重； 暴露開始前、暴露7及び14日後に測定した。

剖検； 全例について暴露14日後に屠殺して観察した。

結 果：

投与方法	吸 入
暴露濃度(mg/L)	雄雌共 5.11
LC ₅₀ (mg/L)	雄雌共 >5.11
死亡	なし
症状発現及び消失時間	雄雌共暴露15分から発現 暴露後3日目までに消失
毒性徴候の認められなかった最高暴露濃度 (mg/L)	雄雌共 <5.11
死亡例の認められなかった最高暴露濃度 (mg/L)	雄雌共 5.11

一般状態； 暴露期間中、投与ラットの雌では5匹中1匹で暴露15分から過呼吸が所見された。

暴露終了時から試験2時間まで、雌雄全ての投与ラットで過呼吸が認められたが、翌朝には回復していた。

過呼吸、被毛湿潤（鼻周辺及び下顎）及び被毛に白色物付着（鼻周辺及び下顎）が投与終了後に全ての投与ラットで認められた。試験1～2日目に一部の雌で頭部褐色の着色が顕著であった。試験1日目に雌の1例に被毛のつやがなかった。

試験3日目以降、雌雄全ての投与ラットの外観及び行動は正常であった。

体 重； 暴露後1週間目の体重において体重増加抑制が認められた。

剖 検； 全例に異常は認められなかった。

結 論； 検体の空気力学的質量中位径は4.5 µmであり吸入可能であった。4時間暴露の結果、LC₅₀値は雌雄共5.11 mg/L以上であった。

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ならびに皮膚感作性

8.2.1 ウサギを用いた皮膚刺激性試験 (資料 No. T-1.4)

試験機関 Huntingdon Life Sciences Ltd.
報告書作成年 2003 年 [GLP 対応]

検体純度：

試験動物： ニュージーランドホワイト種雄ウサギ、25-34 週齢、体重 4.01~4.30 kg、1 群 3 匹

試験期間： 72 時間観察

投与方法： 検体 0.5 g を水で湿らせ、刈毛した動物の背中の皮膚 (2.5 cm 四方) に適用し、半閉塞貼付した。暴露時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体は温水で洗い取った。

観察項目： 暴露終了後 1、24、48 及び 72 時間後に適用部分の刺激性変化 (紅斑、痂皮、浮腫) の有無等を観察し、OECD テストガイドライン, No. 404 に従って採点した。

結 果： 観察した刺激性変化の採点は以下の表の通りである。

項 目	最高評点*	暴 露 後 時 間			
		1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
浮腫	4	0	0	0	0
合 計		0	0	0	0

注) 表の点数は 3 匹の平均値である。

*: 判定基準の最高評点

何れの観察時間、何れの動物にも刺激性変化は認められなかった。

以上の結果から、検体はウサギの皮膚に対して刺激性はないと判断された。

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。

8.2.2 ウサギを用いた眼刺激性試験 (資料 No. T-1.5)

試験機関 Huntingdon Life Sciences Ltd.

報告書作成年 2003 年 [GLP 対応]

検体純度：

試験動物： ニュージーランドホワイト種雄ウサギ、8 週齢以上、体重 3.22~3.57 kg、1 群 3 匹

試験期間： 非洗眼群は 15 日間観察、洗眼群は 72 時間観察

投与方法： 検体 0.1 mL (約 72 mg)を右眼に適用した。

観察項目： 非洗眼群は適用後 1、24、48 及び 72 時間後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し OECD テストガイドライン, No. 405 に従って採点した。洗眼群は適用の 30 秒後から 2~5 分間生理食塩液で洗い、同様に観察し採点した。

試験結果： 観察した刺激性変化の採点は次頁の表の通りである。

非洗眼群：角膜及び虹彩の刺激性変化はいずれの動物にも認められなかった。結膜の刺激性変化は、軽度の発赤及び浮腫ならびに分泌物が適用 1 時間後に全ての動物に認められ、結膜発赤は 15 日後までに、浮腫及び分泌物は 8 日後までに完全に消失した。

洗眼群：角膜及び虹彩の刺激性変化はいずれの動物にも認められなかった。結膜の刺激性変化は、軽度の発赤のみが適用 1 時間後に全ての動物に認められ、72 時間後までに完全に消失した。

結論： 以上の結果から、本検体はウサギの眼に対して軽度な刺激性があるものと判断された。また、洗眼により刺激性を軽減させ、正常な眼への回復を早めた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

眼刺激性の採点結果

試験群	項目		最高 評点	適用後時間					
				1時間	24時間	48時間	72時間	8日	15日
非洗眼群 (3匹の平均)	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1.3	1.0	1.0	1.0	1.0	0
		浮腫	4	1.0	0.3	0.3	0.3	0	0
		分泌物	4	1.0	0.3	0	0	0	0
	合計		21	3.3	1.6	1.3	1.3	1.0	0
洗眼群 (3匹の平均)	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0		
		面積	4	0	0	0	0		
	虹彩		2	0	0	0	0		
	結膜	発赤	3	1.3	1.0	0.7	0		
		浮腫	4	0	0	0	0		
		分泌物	4	0	0	0	0		
	合計		21	1.3	1.0	0.7	0		

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.2.3 モルモットを用いた皮膚感作性試験 (資料 No. T-1.6)

試験機関 Research Toxicology Centre
報告書作成年 2006 年 [GLP 対応]

検体純度 :

供試動物 : Dunkin-Hartley 系雌モルモット、6 週齢、体重 460~577g、
1 群 20 匹 (媒体対照群 10 匹)

観察期間 : 感作開始から惹起後の観察終了まで 24 日間

試験操作 : Maximization 法に準じて行った。

投与量設定根拠 : 検体の 0.5、1、5、10、20 及び 50%コーン油液を皮内注射した結果、50%は注射ができず、また、20%においても刺激反応が認められなかったため、20%を皮内感作濃度とした。また、検体の 1、5、10、20 及び 50%コーン油液を貼付した結果、いずれの濃度においても刺激反応は認められなかったため、50%を貼付感作及び惹起濃度とした。

感 作 : モルモットの肩背部を刈毛し、検体試験群 (20 匹)には Freund 完全アジュバント (FCA)乳化液、検体の 20%コーン油液及び検体の 20%FCA 乳化液を各々 0.2 mL 皮内注射した。その 6 日後、皮内注射部位の皮膚に 10%ラウリル硫酸ナトリウムを含むワセリン 0.5 mL を塗布し、その翌日、同部位に検体の 50%コーン油液 0.4 mL を 48 時間閉塞貼付した。検体の媒体対照群 (各 10 匹)には、コーン油及び FCA 乳化液を同様に投与した。

惹 起 : 貼付感作の 2 週間後に刈毛した腹側部に、検体試験群および媒体対照群には検体の 50%コーン油液 0.2 mL を 24 時間閉塞貼付した。

観察項目 : 惹起 24 及び 48 時間後に適用部位の紅斑及び浮腫の有無等を肉眼的に観察し、以下の基準に従って採点した。

肉眼的に変化なし -----0
軽度のまばらな紅斑 -----1
中等度の瀰漫性紅斑 -----2
重度の紅斑及び浮腫 -----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。

結果： 各観察時間における感作性変化が認められた動物数を次頁の表に示す。
 検体試験群および媒体対照群のいずれの動物においても皮膚反応は認められなかった。なお、陽性対照物質の α -Hexylcinnamaldehydeは2005年9~10月に試験され、100%の陽性率が認められた。

以上の結果から、検体の皮膚感作性は陰性であると判断した。

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
検体群	皮内:20% 貼付:50%	50%	20	0	20	20	0/20	0/20	0	0
				1	0	0				
				2	0	0				
				3	0	0				
媒体 対照群	皮内:0% 貼付:0%	50%	10	0	10	10	0/10	0/10	-	-
				1	0	0				
				2	0	0				
				3	0	0				

陽性対照物質： α -Hexylcinnamaldehyde		適用日
感作	: 皮内	20%コーン油液
	: 貼付	50%コーン油液
惹起		10%アセトン液
結果 (陽性率)	陽性対照物質群：100%	
	対照群： 0%	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.3 急性神経毒性

8.3.1 急性神経毒性（資料 No.T-1.7）－試験未実施

（急性経口毒性試験及び90日間反復経口毒性試験成績等からの考察で対応）

1. 急性経口毒性試験(抄録 8.1.1)からの考察

フルセトスルフロンは、ラットにおける急性経口毒性試験において限界投与量の 5000mg/kg の投与では死亡はみられなかったが、雄動物に投与直後から立毛がみられ 30 分後には消失した。この一般症状は、検体の大量投与による全身状態の悪化による非特異的な反応と考えられた。従って、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. ラットの90日反復経口投与毒性試験(抄録 8.4.1)からの考察

(1) 詳細な状態の観察項目

詳細な状態観では、外観、体位、姿勢、自律神経機能、歩行の異常、動物の取り扱い操作や環境刺激性に対する反応、神経系及び異常行動に投与に関連する異常は認められず、特異的な神経毒性を示唆する所見はなかった。

(2) 機能検査

機能検査では、感覚運動反応、握力には検体投与による影響はみられなかったが、最高投与量の 4000ppm 群の雄で投与 6 及び 12 分後に自発運動量の減少がみられた。総計では有意差はみられておらず、同投与群では体重増加量が有意に低値であり、体重、摂餌量も低値で推移していることからフルセトスルフロンの大量投与による全身状態の悪化による非特異的な反応と考えられた。従って、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。

(3) 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を実施しているが、検体投与に起因すると考えられる所見はなく、これらの組織に関して、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

脳重量については、4000ppm 投与群の雌雄で相対重量が有意に増加したが、同群の低体重に起因するものであった。眼科学的検査では、検体投与に起因する異常は認められなかった。従って、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。

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、本農薬フルセト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、フルセト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。

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 90日間反復経口投与毒性

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

試験機関 Huntingdon Life Sciences Ltd.
報告書作成年 2002年 [GLP 対応]

検体純度：

試験動物： Han Wistar 系ラット、1群雌雄各10匹、投与開始時5週齢

試験期間： 13週間（2001年8月13日～11月13日）

試験方法： 検体を0、200、900及び4000 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。

用量設定根拠：

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。

観察・検査項目及び結果：

死亡率；生死を毎日観察した。

試験終了時の死亡率を以下に示す。

投与量 (ppm)		0	200	900	4000
死亡率 (%)	雄	0	0	0	0
	雌	0	0	0	0

Fisher の直接確率計算法

いずれの投与群においても、死亡は発生しなかった。

一般状態；一般状態を毎日観察した。

認められた所見を下表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

性別		雄				雌			
		0	200	900	4000	0	200	900	4000
投与量 (ppm)		0	200	900	4000	0	200	900	4000
症状\週\検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10
頭部：脱毛	1週	3	1	0	5	0	0	0	1
	2週	2	2	0	5	0	0	0	6**
	3週	3	2	2	5	2	1	2	5
	4週	2	0	2	4	0	1	2	5*
	5週	4	0	2	5	0	1	3	5*
	6週	4	2	5	5	0	0	7**	7**
	7週	1	2	2	5	0	2	7**	6**
	8週	0	1	2	5	0	2	7**	6**
	9週	0	0	2	5*	0	2	7**	6**
	10週	0	0	4*	6**	3	3	6	6
	11週	0	0	5*	6**	1	2	5	5
	12週	0	0	4*	6**	0	2	4*	4*
	13週	0	0	4*	2	0	0	3	3
	14週	0	0	4*	2	0	0	3	5*
背部：脱毛	1週	7	1**	2*	5	3	1	2	5
	2週	1	1	3	5	3	0	5	5
	3週	1	2	2	6*	2	0	7*	5
	4週	0	2	3	5*	3	0	7	5
	5週	0	4	7**	6**	4	1	8	5
	6週	3	2	8*	7	6	3	8	5
	7週	1	1	4	7**	4	4	8	6
	8週	1	1	5	7**	3	3	8	6
	9週	1	1	5	8**	3	3	8	6
	10週	0	1	5*	6**	6	4	7	6
	11週	0	1	5*	8**	5	2	9	6
	12週	0	0	2	6**	4	2	6	5
	13週	0	2	3	4*	4	2	4	5
	14週	0	1	3	3	5	2	6	4

Fisher の直接確率計算法 * : P < 0.05 ** : P < 0.01

4000 及び 900 ppm 群で頭部脱毛を示す個体が増加し、これらの群の雄ではさらに背部脱毛も増加した。200 ppm 群で認められた有意差は減少方向のものであり偶発性のものと判断した。

詳細な状態の観察； 投与期間中 1 週間に 1 回、全例を対象として、ホームケージとハンドリング、オープンフィールドの観察を行った。投与に関連する異常は認められなかった。

機能検査； 12 週時に、全例を対象として、以下の項目の測定を行った。

感覚運動反応、握力、自発運動量 (6 分ごとに 1 時間まで)

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を次表に示す。

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。

握力	性別	雄				雌			
	投与量(ppm)	0	200	900	4000	0	200	900	4000
	前肢	666	655	593	568↓	594	549	526↓	490↓
後肢	306	295	281	273↓	218	213	234	197	

Dunnett の多重比較法 ↑↓, $p < 0.05$

HLS の背景データ^a

握力	性別	雄		雌	
	前肢	平均 567 (最小 473~最大 646)	平均 492 (最小 394~最大 534)		
後肢	平均 258 (最小 215~最大 298)	平均 214 (最小 177~最大 256)			

^a: HLS において実施された同系統ラットによる 90 日間混餌試験の 4 試験より

4000 ppm 群の雄で前肢及び後肢の握力が減少し、4000 及び 900 ppm 群の雌で前肢の握力が減少した。しかし、本試験における対照群値がいずれも背景データと比較して明らかに大きく、また有意差のみられた検体投与群の値は背景データの範囲内であることから、いずれも投与に起因するものではないと考えた。

自発運動量	検査時期	性別	雄				雌			
		投与量(ppm)	0	200	900	4000	0	200	900	4000
	6分	高位	59.6	53.7	52.7	33.0↓				
低位		177.6	194.1	168.7	136.4					
12分	高位	34.4	53.0	38.8	25.9	33.3	54.5	81.8↑	52.1↑	
	低位	153.8	159.2	125.6	109.2↓	130.9	164.1	173.9	143.5	
総計	高位	153.6	183.8	141.6	102.1					
	低位	705.9	771.2	546.8	523.2					

Dunnett の多重比較法 ↑↓, $p < 0.05$

HLS の背景データ^a

自発運動量	検査時期	性別	雄		雌	
	6分	高位	平均 60.6 (最小 46.3~最大 89.1)			
低位		平均 208.6 (最小 161.2~最大 238.3)				
12分	高位	平均 34.6 (最小 25.7~最大 50.2)	平均 33.9 (最小 18.8~最大 62.1)			
	低位	平均 132.4 (最小 104.1~最大 155.9)	平均 138.8 (最小 115.1~最大 196.2)			
総計	高位	平均 158.7 (最小 120.8~最大 214.9)				
	低位	平均 702.5 (最小 585.0~最大 832.4)				

^a: HLS において実施された同系統ラットによる 90 日間混餌試験の 4 試験より

4000 ppm 群の雄では自発運動量の高位及び低位の測定値が 6 分及び 12 分時に有意な減少あるいは減少傾向を示し、総計値においても背景データの範囲を下回る値であった。従って、これらは投与に関連するものと考えた。

4000 及び 900 ppm 群の雌において 12 分時の高位の測定値が有意に増加したが用量との関連性がないため偶発性のものと考えた。

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。

以下の表に平均体重と増体量を示す。

(単位: g)

投与量 (ppm)	性別				性別			
	雄		雌		雄		雌	
	0	200	900	4000	0	200	900	4000
0週	135	142	134	134	107	111	109	105
1週	171	178	166	159	126	130	126	120
2週	199	213	196	182	142	147	142	135
3週	224	242	217	198	157	161	155	144
4週	243	266	238	210	169	175	165	152
5週	257	285	254	218	176	180	172	160
6週	267	300	265	226	184	186	180	164
7週	280	315	279	236	191	194	186	169
8週	289	328	291	243	197	206	192	175
9週	296	337	297	250	199	203	193	175
10週	304	346	306	257	202	205	196	178
11週	316	357	317	263	209	214	202	185
12週	324	363	322	267	211	218	205	187
13週	318	361	318	265	206	214	201	182
増体量	183	220 [↑]	184	130 [↓]	99	103	92	77 [↓]

Dunnettの多重比較法 ^{↑↓}, P < 0.01

4000 ppm 群では雌雄ともに投与期間を通じて対照群に比べ低値で推移し、最終的な増体量では雌雄ともに有意な減少を示した。

200 ppm 群の雄は投与開始時から対照群より高い値を示し、最終的な増体量に有意差がみられたが、900 ppm 群では同様の傾向がみられず、生物学的変動範囲内であると考えた。

摂餌量：全ケージについて、毎週1回、連続3日分または4日分のケージ別摂餌量を測定した。

以下の表に摂餌量を示す。

投与量 (ppm)	性別			性別					
	雄		雌		雄		雌		
	200	900	4000	200	900	4000	200	900	4000
1週	104	95	88	104	98	89			
2週	103	95	87	99	95	92			
3週	107	95	84	99	93	91			
4週	109	96	82	103	96	87			
5週	111	100	80	103	99	88			
6週	107	99	81	108	98	88			
7週	111	101	83	105	97	87			
8週	112	104	84	101	91	85			
9週	112	104	84	101	91	85			
10週	108	99	86	108	96	87			
11週	109	101	85	104	97	88			
12週	109	100	82	108	99	90			
13週	112	101	88	114	101	92			
総摂餌量	109	99	84	105	97	89			

表中の数値は対照群値に対する変動率 (%)を表わす。

4000 ppm 群では雌雄ともに投与期間を通じて対照群に比べ低値で推移し、総摂餌量は

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。

雄が 16%、雌が 11%の低下を示した。

摂餌効率：各週毎に、群平均体重増加量をそれぞれの群平均摂餌量で除して算出した。

以下の表に摂餌効率を示す。

性別 投与量 (ppm)	雄			雌		
	200	900	4000	200	900	4000
1 週	98	96	77	93	87	85
2 週	118	106	93	110	109	99
3 週	107	92	76	97	95	74
4 週	120	115	79	123	86	72
5 週	129	117	73	63	89	125
6 週	130	103	97	68	106	54
7 週	107	113	93	114	88	85
8 週	129	132	94	186	110	114
9 週	109	82	109	*	42	32
10 週	105	106	94	57	83	83
11 週	86	91	66	131	104	128
12 週	68	68	57	176	129	100
総摂餌効率	110	101	84	99	96	88

表中の数値は対照群値に対する変動率 (%)を表わす。

*：増体量がマイナス値であるため、計算せず。

4000 ppm 群では雌雄ともに低値で推移し、総摂餌効率も低値であった。

検体摂取量：検体の設定混餌濃度、群平均摂餌量及び群平均体重から毎週算出した。

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。

群 (ppm)		200	900	4000
平均検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	15.2	69.4	301.6
	雌	18.8	82.1	361.0

眼検査：馴化期間中に全動物について、また試験開始後 12 週時に対照群と最高投与量群の動物について、検眼鏡による以下の部位の検査を実施した。

眼付属器、結膜、角膜及び強膜、前眼房及び光彩(瞳孔)、水晶体及び硝子体、眼底
試験開始後 12 週時の検査において、最高投与量群に眼の異常は全く認められなかった。

尿検査：投与開始後 13 週時に全動物について、以下の項目を検査した。

外観、尿量、pH、比重、タンパク質、ブドウ糖、ケトン体、胆汁色素、潜血、尿沈渣

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表に示す。

性別 投与量 (ppm)	雄			雌		
	200	900	4000	200	900	4000
pH	96↓	97↓	91↓	102	107	98

表中の数値は対照群値に対する変動率 (%)を表わす。

Williams' test ↓, P < 0.05 ↓, P < 0.01

4000ppm 群の雄で pH が対照群に比べ有意な低下を示した。900 及び 200 ppm 群の雄

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。

も有意な低下を示したが、用量との関連性が明らかではなく、投与に起因する毒性変化とは判断しなかった。

血液学的検査：投与終了時に全動物から採血し、以下の項目を検査した。

ヘマトクリット値 (Ht)、血色素量 (Hb)、赤血球数 (RBC)、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、血小板数 (PLT)、白血球数 (WBC)、白血球ディファレンシャルカウント、プロトロンビン時間 (PT)、活性化プロトロンビン時間 (APTT)

以下の表に統計学的有意差の認められた項目を示す。

性別	雄			雌		
	200	900	4000	200	900	4000
投与量 (ppm)						
Ht	97↓	96↓	89↓	98	95↓	95↓
Hb	97	96↓	89↓	98	95↓	93↓
RBC	98	99	94↓	99	97	101
MCH	99	97	95↓	99	98	92↓
MCHC	100	101	101	101	99	98↓
MCV	99	97↓	94↓	97	99	94↓
WBC	95	80	58↓	75↓	75↓	73↓
N	95	80	59↓	83	76	83
L	94	79	57↓	73↓	75↓	70↓
E	118	82	45↓	56↓	67↓	67↓
B*	50	50↓	50↓	-	-	-
LUC	91	91	55↓	100	80	100
PT	99	97	107↑	104	107↑	106↑

表中の数値は対照群値に対する変動率(%)を表わす。

*: 雌の対照群値が0であるため数値化不能

Williams' test (Eのみ Shirley's test) ↑↓, P < 0.05 ↑↑, P < 0.01

HLS の背景データと実測値の比較

項目 (単位)	個体数	90%変動範囲	性	投与量 (ppm)			
				0	200	900	4000
Ht (L/L)	401	0.415-0.485	雄	0.438-0.483	0.421-0.481	0.422-0.465	0.397-0.434
B (10 ⁹ /L)	397	0.00-0.03	雄	0.01-0.02	0.00-0.03	0.00-0.01	0.00-0.01
WBC (10 ⁹ /L)	385	2.78-8.90	雌	4.32-8.45	3.11-6.35	2.91-6.39	2.69-9.23
L (10 ⁹ /L)	385	2.00-7.45	雌	3.39-7.03	2.39-5.42	1.97-5.52	2.06-7.90
E (10 ⁹ /L)	385	0.03-0.14	雌	0.05-0.14	0.04-0.08	0.04-0.08	0.02-0.14
PT (秒)	366	13.0-16.6	雌	12.3-15.3	13.3-15.9	13.6-16.0	14.6-15.7

4000 及び 900 ppm 群の雌雄で Ht 及び Hb が減少し、4000 ppm 群の雄で RBC が減少した。MCH が 4000 ppm 群の雌雄、MCHC が 4000 ppm 群の雌、MCV が 900 ppm 群の雄と 4000 ppm 群の雌雄で減少した。900 ppm 群の雌と 4000 ppm 群の雌雄でリンパ球(L)と好酸球(E)が低値を示した。4000 ppm 群の雄では好中球(N)と大型非染色性細胞(LUC)が減少した。その結果、これらの動物では WBC が低下した。さらに 4000 ppm 群の雌雄と 900 ppm 群の雌では PT が延長した。4000 ppm 群で認められた上記の変動は動物の低栄養状態に関連する可能性が示唆されたが、900 ppm 群における上記の変化の毒性学的意義は不明であった。

200 ppm 群の雄において Ht がわずかに低値を示したが他の赤血球関連項目に異常は認

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。

められなかった。また本群の個体値はいずれも背景データの 90%変動範囲内であった。従って、200 ppm 群の雄における Ht 値の低下は毒性学的意義のないものと判断した。全投与群の雄で好塩基球(B)の平均値が対照群値の半分となり、4000 及び 900 ppm 群では統計学的有意差を伴っていた。しかし、もともと WBC 中に占める B の画分は小さく、いずれの群においても背景データの 90%変動範囲内であることから、偶発性のものと判断した。

200 ppm 群の雌においても、WBC、L 及び E が減少したが、明確な用量関連性はみられなかった。また本群の個体値はいずれも背景データの 90%変動範囲内であった。従って 200 ppm 群におけるこれらの変動は偶発性のものと判断した。

900 ppm 群の雌における PT の延長は用量関連性が認められず、また本群の個体値はいずれも背景データの 90%変動範囲内であった。従って、偶発性のものと判断した。

血液生化学的検査：投与終了時に全動物について、以下の項目を検査した。

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 (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ダーゼ (γ -GT)、血糖 (Gluc)、総ビリルビン (Bili)、総コレステロール (Chol)、トリグリセライド (Trig)、クレアチニン (Creat)、尿素 (Urea)、総蛋白 (TP)、アルブミン (Alb)、アルブミン/グロブリン比 (A/G ratio)、ナトリウム (Na)、カリウム (K)、塩素 (Cl)、カルシウム (Ca)、無機リン (Phos)

以下の表に統計学的有意差の認められた項目を示す。

性別	雄			雌			
	投与量 (ppm)	200	900	4000	200	900	4000
ALP		91	87	84↓	109	106	99
Bili		100	100	100	100	100	50↓
Urea		103	109	121↑	105	112	134↑
Creat		108↑	106↑	112↑	105	105	100
Na		99	98↓	97↓	100	100	100
K		97↓	95↓	84↓	97	94	97
Cl		99↓	101	101	100	102↑	104↑
Ca		99	97	94	99	95↓	94↓
Phos		92	88↓	63↓	88↓	82↓	82↓
TP		102	98	94↓	103	96	88↓
Alb		97	95↓	95↓	103	98	90↓
A/G Ratio		92	95	104	100	104	107↑

表中の数値は対照群値に対する変動率(%)を表わす。
Dunnett の多重比較法 ↓, P < 0.05 ↑, P < 0.01

HLS の背景データと実測値の比較

項目(単位)	個体数	90%変動範囲	性	投与量 (ppm)			
				0	200	900	4000
Creat (mmol/L)	304	43-57	雄	45-54	50-58	47-57	51-60
K (mmol/L)	304	3.3-4.6	雄	3.6-4.1	3.3-4.1	3.4-3.9	2.9-3.5
Phos (mmol/L)	366	1.17-1.94	雌	1.28-1.84	1.10-1.56	1.02-1.52	1.00-1.67

4000 ppm 群の雌雄において Urea が増加し、雄ではさらに 4000 及び 900 ppm 群で

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。

Creatが増加した。Na、K及びPhosが4000及び900 ppm群の雄で減少した。4000及び900 ppm群の雌ではClが増加し、Caが減少した。4000 ppm群の雌雄と900 ppm群の雄でPhosが減少した。以上の変化から検体投与による腎機能への影響が示唆された。

4000 ppm群の雌雄ではアルブミン(Alb)が減少し、その結果、同群では雌雄ともに総タンパク(TP)が減少し、雌でA/G比(A/G Ratio)が増加した。これは、動物の一般状態悪化に関連する可能性が示唆された。

一方、900 ppm群の雄におけるAlbの減少、200 ppm群の雄におけるCreatの増加とClの減少、200及び900 ppm群の雌におけるPhosの減少は用量との関連性が明らかではなかった。200 ppm群の雄におけるKの減少は対照群との差が小さく、他の関連項目に異常は認められないことから偶発性のものと判断した。4000 ppm群の雄ではALP、雌ではBiliがそれぞれ減少した。

臓器重量：試験終了時に全動物の下記臓器の重量を測定し、対体重比も算出した。

副腎(両側)、脳、精巣上体(両側)、心臓、腎臓(両側)、肝臓、卵巣(両側)、下垂体、前立腺、脾臓、精巣(両側)、胸腺、甲状腺及び上皮小体(両側)、子宮及び子宮頸

以下の表に統計学的有意差の認められた項目を示す。

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		200	900	4000	200	900	4000
最終体重		113↑	100	84↓	102	97	88↓
脳	絶対	105	102	98	103	102	97
	相対	93	102	118↑	101	106	111↑
下垂体	絶対	100	100	75↓	109	100	82↓
	相対	88	100	96	108	104	90
副腎	絶対	110	100	76↓	98	92	77↓
	相対	98	100	92	96	95	87↓
精巣 上体	絶対	106	95	62↓	-	-	-
	相対	94	95	75↓	-	-	-
心臓	絶対	116↑	104	98	106	104	99
	相対	102	104	117↑	104	108↑	113↑
腎臓	絶対	112↑	102	88↓	105	98	89↓
	相対	99	103	106	103	102	102
肝臓	絶対	118↑	103	84↓	98	94	84↓
	相対	104	103	101	96	98	95
精巣/ 卵巣	絶対	108↑	93	78↓	123	110	99
	相対	96	94	93	123	116	114
胸腺	絶対	109	96	67↓	99	101	83
	相対	96	96	79	97	105	95

表中の数値は対照群値に対する変動率(%)を表わす。

Dunnettの多重比較法 ↓、P<0.05 ↑、P<0.01

4000 ppmの雄で、精巣の絶対重量と精巣上体の絶対及び相対重量が対照群と比べ減少した。900 ppm群の雄1例(動物番号12)も精巣上体と精巣の絶対及び相対重量が低値を示し、投与に関連する変化と考えられた。

4000 ppm群の動物における副腎、脳、下垂体、心臓、腎臓、肝臓及び胸腺の変動は投

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。

与による体重低下に起因するものであった。

900 ppm 群の雌における心臓相対重量増加は病理検査において関連する異常が認められないことから、毒性学的意義は不明であった。

200 ppm 群の雄における心臓、腎臓、肝臓及び精巣の絶対重量の増加は、体重値が大きいことに起因するもので、偶発性のものと判断した。

肉眼病理学的検査：試験終了時の全生存動物について剖検を行った。

以下の表に投与との関連性が示唆される所見を示す。

性別	雄			
	0	200	900	4000
投与量 (ppm)	0	200	900	4000
臓器: 所見\検査動物数	10	10	10	10
精巣: 小型化	0	0	1	2
軟化	0	0	0	1
精巣上体: 小型化	0	0	1	1

精巣上体の小型化と精巣の小型化・軟化が 4000 及び 900 ppm の少数例にみられ、投与に関連する変化と考えられた。

病理組織学的検査：全動物について、以下の組織の病理標本を作製し、鏡検した。

副腎、大動脈、脳、盲腸、結腸、十二指腸、精巣上体 (両側)、眼球 (両側)、大腿骨及び関節、心臓、回腸、空腸、腎臓 (両側)、涙腺 (両側)、肝臓、肺、リンパ節 (顎下及び腸間膜)、乳腺、食道、卵巣 (両側)、膵臓、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺、坐骨神経 (片側)、精囊 (両側)、大腿部骨格筋 (片側)、皮膚、脊髄、脾臓、胸骨、胃、精巣 (両側)、胸腺、甲状腺及び上皮小体 (両側)、気管、膀胱、子宮及び子宮頸、肉眼的異常部位

以下の表に統計学的有意差の認められた所見を表す。

性別	雄			
	0	200	900	4000
投与量 (ppm)	0	200	900	4000
臓器: 所見\検査動物数	10	10	10	10
精巣: 精上皮減少				
軽微	0	1	1	4
軽度	0	0	0	3
中等度	0	0	0	1
重度	0	0	1	1
合計	0	1	2	9**
精細管空胞化	0	0	0	9**
精巣上体: 精子数減少	0	0	1	7**
管腔内変性				
精細胞出現	0	0	1	9**

Fisher の直接確率計算法 * : P<0.05 ** : P<0.01

4000 ppm 群の雄において精巣の精上皮減少と精細管空胞化が観察され、精巣上体では二次的な変化として精子数減少と管腔内変性精細胞出現がみられた。これらは肉眼的検

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。

査及び臓器重量の変化と連動するもので、検体投与の影響と考えた。発生頻度に統計学的有意差はみられなかったが、900 ppm 群の雄 1 例における重度の精上皮減少は、精巣上体の変化も伴っており検体投与の影響と考えた。

900 及び 200 ppm 群の各 1 例ずつにおいて軽微な精上皮減少が認められたが、片側精巣における 1 本の精細管で認められた軽微な変化であるため、偶発性のものと判断した。

以上の結果から、本剤のラットに対する飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験における影響として、4000 ppm 群の雌雄では顕著な毒性がみられ、900 ppm 群においても臨床病理学的検査項目で変動が認められた。さらに雄では 900 ppm 群の 1 例と 4000 ppm 群の大半の個体において精巣毒性が認められた。従って、本試験の無毒性量 (NOAEL) は 200 ppm (雄 15.2 mg/kg/day、雌 18.8 mg/kg/day) 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石原産業株式会社にある。

観察・検査項目及び結果：

死亡率；生死を毎日観察した。試験終了時の死亡率を下表に示す。

投与量 (mg/kg/day)		0	15	80	500 ^{a)}	250 ^{b)}
死亡率(%)	雄	0	0	0	25	0
	雌	0	0	0	0	0

a) 500 mg/kg/day 投与群において投与 3 週間以内に一般状態が悪化したため、4 週時より投与中止とした。その後の約 5 週間の休業期間中に回復傾向を示さなかった雄 1 匹を 9 週時に切迫屠殺した。

b) 500 mg/kg/day 投与群の投与を一時中止し、5 週間の休業期間を経た後、250 mg/kg/day に用量を下げて 13 週間連続投与した。

一般状態；一般状態を毎日観察した。試験期間中に認められた主な所見を下表に示す。

性別	雄					雌				
	0	15	80	500/250		0	15	80	500/250	
投与量(mg/kg/day)	0	15	80	500/250		0	15	80	500/250	
症状\検査動物数	4	4	4	4	3	4	4	4	4	4
糞便の退色	1	0	0	2	2	1	0	1	4	4
流涙	0	1	0	0	0	0	0	1	2	2
耳介の脱毛/粗毛	0	0	1	4	3	0	0	0	2	2
耳介の部分的な肥厚	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
耳介の斑状色調	0	0	0	3	1	0	0	0	3	0
耳介辺縁部の落屑/ひび割れ	0	1	0	0	3	0	0	1	0	1
精巣の小型	0	0	2	4	3	-	-	-	-	-
歯肉の出血/赤色化	0	0	0	3	0	0	0	0	3	0
活動の低下	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
触診時の啼鳴	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0

500/250 mg/kg/day 群において雌雄ともに糞便の退色、耳介の皮膚の変化および歯肉の出血/赤色化が認められた。雌の 500/250 mg/kg/day 群の半数および 80 mg/kg/day 群の 1 匹で、流涙が観察された。また雄において、500/250 mg/kg/day 群の全例および 80 mg/kg/day 群の半数で精巣の小型化が記録された。500/250 mg/kg/day 群で観察された活動の低下および触診時の啼鳴を示した動物は同一個体で、休業時に状態の回復がなかったために切迫屠殺した。これらの所見は全て、薬剤投与の影響と考えられた。

雄の 15mg/kg/day 群で流涙、耳介辺縁部の落屑/ひび割れがそれぞれ 1 例でみられたが、用量との関連性がないことから、投与には関連しないと考えた。

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：個体別に毎週 1 回及び剖検の直前に絶食後体重値を測定した。獲得体重量の有意な変化を下表に示す。

週	雄			雌		
	投与量 (mg/kg/day)					
	15	80	500/250	15	80	500/250
0-4	93	93	53↓	85	123	77
0-13	94	94	-	93	134↑	-
8-21	-	-	121	-	-	153↑

表中の数値は対照群値に対する変動率(%)を表わす。

Williams' test : ↑↓, $p < 0.05$, Student' t-test : ↑, $p < 0.05$

雄の 500 mg/kg/day 群において、投与第 1 週目から第 4 週目の間で有意な体重増加量の抑制が認められた。この傾向は雌の 500 mg/kg/day 投与群でも認められており、検体投与の影響と考えられた。雌の 80 mg/kg/day 群において投与第 1 週目から第 13 週目の間で、雌の 500/250 mg/kg/day 群において投与第 8 週目から第 21 週目の間で有意な体重増加量の増加が認められたが、これらは偶発性であり投与とは関連しないと考えた。

摂餌量：固形飼料の所定量（400 g/匹）を毎日与え、食べ残し飼料を秤量して個体別に毎日摂餌量を求めた。雌雄の 500 mg/kg/day 群において投与第 2 週目から若下の摂餌量の減少が記録されたが、統計学的に有意な変化は認められなかった。この摂餌量の減少は休薬期間中に回復した。

眼検査：投与開始前に全動物、投与 13 週に 0, 15 および 80 mg/kg/day 投与群の動物、投与 21 週に 0 および 500/250 mg/kg/day 投与群の動物の眼を検眼鏡を用いて検査した。投与に起因するとみられる所見を以下に示す。

週	性別	雄				雌			
		投与量(mg/kg/day)							
		0	15	80	250	0	15	80	250
	症状\検査動物数	4	4	4	3	4	4	4	4
21 週	流涙	0	-	-	3	1	-	-	2
	結膜の充血	0	-	-	2	0	-	-	0
	側頭筋の減少	0	-	-	0	0	-	-	3

13 週時には、15 または 80 mg/kg/day 投与による所見はなかった。21 週時に 250 mg/kg/day 投与動物で、雌雄における流涙、雄における結膜の充血、雌における側頭筋の減少が認められた。これらの所見は投与に関連していると考えられたが、その毒性的意義は不明であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

血液学的検査:投与開始前および投与6週間目は全動物から、13週目は0, 15および80 mg/kg/day 投与群の動物から、投与7週、14週および21週は0および500/250 mg/kg/day 投与群の動物から、頸静脈または適当な静脈より採血し、以下の項目を検査した。

ヘマトクリット (Ht)、血色素濃度 (Hb)、赤血球数 (RBC)、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)、総白血球数白血球分画 (好中球 (N)、リンパ球 (L)、好酸球 (E)、好塩基球 (B)、単核球 (M)、大型非染色性球 (LUC))、血小板 (PLT)、網状赤血球数 (Retic)、プロトロンビン時間(PT)および活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次の表に示す。

週	性別 項目	雄				雌			
		投与量 (mg/kg/day)							
		15	80	500	250	15	80	500	250
6週 (高用量群は 休業中)	Ht	94	104	(81)		99	95	(98)	
	Hb	95	104	(80)		99	96	(99)	
	RBC	97	102	(83)		101	97	(99)	
	Retic	87	100	(210)		138	112	(141)	
	MCH	97	101	(95)		98	97	(98)	
	WBC	86	93	(67)		116	123	(100)	
	PLT	97	132↑	(100)		107	128	(91)	
13週		有意な変動項目なし				有意な変動項目なし			
7週 (休業後の 投与再開時)	MCH	—	—		96↓	—	—		99
	LUC	—	—		80	—	—		167↑
	PLT	—	—		62↓	—	—		77
	APTT	—	—		119↑	—	—		108
14週	Hb	—	—		84↓	—	—		96
	MCH	—	—		95↓	—	—		97
	N	—	—		90	—	—		78↓
	L	—	—		64↓	—	—		90
	B	—	—		40	—	—		75
	APTT	—	—		127↑	—	—		112
21週	Retic	—	—		200↑	—	—		112
	MCH	—	—		96↓	—	—		97
	MCV	—	—		97↓	—	—		99
	PLT	—	—		133	—	—		159↑

表中の数値は対照群値に対する変動率 (%)を表わす。

Williams' test : ↑↓, $p < 0.05$.

Student' t-test : ↑↓, $p < 0.05$, ↑↓, $p < 0.01$, ↑↓, $p < 0.001$

6週目の500 mg/kg/day 投与群については統計検定を実施しておらず、変動率 (%)のみ示した。

投与に起因すると考えられる血液学的検査項目の異常は、500 mg/kg/day の動物の6週目の雄における貧血、網状赤血球の増加および総白血球数の減少であった。また、250 mg/kg/day 投与群の21週時に雄で網状赤血球数が増加し、雌で血小板数が増加した。その他の項目の有意な変動は、投与開始前からの傾向を反映しているもので、本用量での投与による影響とはみなさなかつた。

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。

血液生化学的検査：血液学的検査と同様に採血した血液から得られた血漿を用い、以下の項目の測定を実施した。

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 (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ダーゼ (γ -GT)、クレアチンホスホキナーゼ (CPK)、総ビリルビン (Bili)、尿素 (Urea)、クレアチニン (Creat)、血糖 (Gluc)、総コレステロール (Chol)、総タンパク (TP)、アルブミン (Alb)、ナトリウム (Na)、カリウム (K)、クロール (Cl)、無機リン (Phos)、カルシウム (Ca)、アルブミン/グロブリン比 (A/G ratio)

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別		雄				雌			
週	項目	投与量 (mg/kg/day)							
		15	80	500	250	15	80	500	250
6週 (高用量群は 休業中)	ALP	83	92	(77)		96	94	(127)	
	Creat	97	98	(83)		99	94	(94)	
	Chol	80↓	80↓	(85)		92	91	(100)	
	Cl	102	104↑	(104)		100	102	(100)	
13週	Chol	93	81↓	—		93	97	—	
7週 (休業後の 投与再開時)	AST	—	—		141↑	—	—		115
	Creat	—	—		90	—	—		87↓
	Chol	—	—		78↓	—	—		99
	Cl	—	—		102↑	—	—		99
21週	Gluc	—	—		104↑	—	—		103↑
	Na	—	—		101	—	—		101↑
	Cl	—	—		103	—	—		102↑
	Phos	—	—		95	—	—		84↓

表中の数値は対照群値に対する変動率 (%)を表わす。

Williams' test : ↑↓, $p < 0.05$, ↑↓, $p < 0.05$,

Student' t-test : ↑↓, $p < 0.05$, ↑↓, $p < 0.01$

6週の500 mg/kg/day 投与群については統計検定を実施しておらず、変動率 (%)のみ示した。

投与6週目の検査において、全ての用量の雄で総コレステロール濃度が対照群より有意に低値を示したが、13週目には80 mg/kg/dayのみで有意差が認められた。250 mg/kg/dayの13週間投与(21週)では、有意な総コレステロール濃度の低下は認められなかった。また、21週時に両性で血糖値の軽度の上昇および雌で無機リンの軽度の低下が認められた。これらの変化は用量との関連性がないあるいは病理学的検査による裏付けがないため、毒性学的な意義はないものと考えられた。

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。

尿検査：投与開始前および投与 6 週間日は全動物から、13 週目は 0, 15 および 80 mg/kg/day 投与群の動物から、投与 14 週および 21 週は 0 および 500/250 mg/kg/day 投与群の動物から尿を集め、以下の項目を検査した。

外観 (App)、尿量 (Vol)、pH、比重 (SG)、タンパク質 (Prot)、グルコース (Gluc)、ケトン体 (Keto)、胆汁色素 (Bili)、血色素 (Blood) および尿沈渣を検査した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別		雄				雌			
週	項目	投与量(mg/kg/day)							
		0	15	80	500/250	0	15	80	500/250
6 週	pH	7.7	7.2	6.2↓	(6.2)	6.3	6.5	6.5	(6.8)
14 週	pH	7.7	—	—	6.9↓	6.7	—	—	6.7

Williams' test : ↓, $p < 0.05$, Student' t-test : ↓, $p < 0.05$

6 週の 500 mg/kg/day 投与/休業群については統計検定を実施していないため、(数値)で示した。

6 週目に 80 mg/kg/day 群の雄で pH の有意な低下を示したが、13 週時には有意差はなかった。500/250 mg/kg/day 群では休業後の投与再開時 (14 週時) に軽度の pH の低下が認められたが、13 週間の投与完了時 (21 週時) の検査では有意差を認めなかった。従って、雄における投与初期の pH の低下には何らかの検体投与の影響が疑われるが、毒性学的な意味はないと考えられた。

臓器重量：投与期間完了後に剖検した各動物の以下の臓器重量を測定して記録した。両側性の臓器はあわせて測定した。

副腎、脳、精巣上体、心臓、腎臓、肝臓、卵巣、脾臓、精巣、胸腺、甲状腺および上皮小体、子宮および膈

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別		雄				雌			
臓器	測定週	投与量 (mg/kg/day)							
		0	15	80	250	0	15	80	250
精巣	13 週	—	18.6	17.8	—				
	21 週	20.7	—	—	7.6↓				
精巣上体	13 週	4.73	3.87↓	3.36↓	3.17↓				
	21 週		—	—					
腎臓	13 週					—	50.3↑	46.3	—
	21 週					44.9	—	—	43.8
脾臓	13 週					—	74.4	64.4↓	—
	21 週					99.4	—	—	79.5↓

表中の数値は絶対臓器重量 (g) を表わす。

斜体数字は体重による補正臓器重量 (g) を表す。

Williams' test : ↑↓, $p < 0.05$, Dunnett's test : ↑↓, $p < 0.05$

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

投与に関連する変化として、500/250 mg/kg/day 群の精巣重量の減少および 80 および 500/250 mg/kg/day 群の精巣上体重量の減少が認められた。15 mg/kg/day 投与群においても軽度の精巣上体重量の減少が認められたが、これはより週齢の高い対照群動物との比較で認められた結果であり、当該週齢の背景データから類推される範囲であると考えられた。その他の増減は用量との関連性がなく、また該当する病理組織学的所見もないため、投与に関連しないと考えられた。

参考：精巣上体重量の背景データ

週齢	検査数	平均重量	SD	備考
29.4- 33.3	22	2.9279	0.50914	
33.4- 37.3	31	3.7106	0.69017	15 および 80 mg/kg/day 群解剖週齢
37.4- 42.3	24	3.5627	0.94088	

肉眼的病理検査：切迫殺した動物および投与後の全生存動物を常法に従って解剖した。主な所見を以下に示す。

性別	雄					雌			
	0	15	80	500	250	0	15	80	500/250
投与量 (mg/kg/day)	0	15	80	500	250	0	15	80	500/250
所見\検査動物数	4	4	4	1 ^{a)}	3	4	4	4	4
精巣：小型化	0	0	0	1	3				
精巣上体：小型化	0	0	0	1	3				
前立腺：小型化	0	0	0	1	0				
子宮：菲薄化						0	0	0	3
耳介：痂皮	0	0	0	0	1	1	0	0	0
落屑	0	0	0	0	1	0	0	0	0
暗調化領域	0	0	0	0	1	0	0	0	0
肥厚	0	0	0	0	2	0	0	0	0

a) 4 週時より投与を中止し、約 5 週間の休薬期間中に回復傾向を示さなかったため 9 週時に切迫屠殺した。

雄の 500 mg/kg/day の切迫殺した動物において、精巣、精巣上体および前立腺の小型化が認められた。雄の 250 mg/kg/day 群の全動物で精巣および精巣上体の小型化が、また耳介皮膚の変化がそれぞれ 1~2 匹ずつ認められた。これらの所見は検体投与によると考えられた。雌の 250 mg/kg/day 群の 3 匹で子宮の菲薄化が認められたが対応する病理組織学的変化はなく、性周期などの影響による偶発的变化と考えられた。80 mg/kg/day 以下の投与群には、検体投与に起因すると考えられる変化はなかった。

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。

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成し、鏡検した。

副腎、胸部大動脈、脳、盲腸、結腸、十二指腸、精巣上体、眼球、大腿骨、胆のう、心臓、回腸、空腸、腎臓、肝臓、肺、リンパ節（顎下および腸間膜）、膀胱、乳腺相当部（尾側）、食道、卵巣、膵臓、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺（片側）、坐骨神経（片側）、骨格筋（大腿筋：片側）、皮膚、脊髄（頸部）、脾臓、胸骨、胃、精巣、胸腺、甲状腺および上皮小体、気管、子宮および膈、肉眼的異常部位

主な所見を以下に示す。

性別	雄				雌			
	0	15	80	500/250	0	15	80	500/250
所見\投与量(mg/kg/day)								
盲腸： 検査動物数	4	4	4	4 ^{a)}	4	4	4	4
粘液腺の腔拡張	0	0	1	2 ^{a)}	0	0	0	0
精巣： 検査動物数	4	4	4	4 ^{a)}				
未成熟	0	0	2	3				
精細管空胞化	0	0	0	1 ^{a)}				
精細管上皮変性/萎縮	0	0	0	1 ^{a)}				
精巣上体： 検査動物数	4	4	4	4 ^{a)}				
精子数減少	0	1	2	4 ^{a)}				
生殖細胞の存在	0	0	2	2				
耳介皮膚： 検査動物数	0	0	0	3				
痂皮	—	—	—	1	0	0	0	0
角化亢進	—	—	—	2	—	—	—	—
毛包炎	—	—	—	1	—	—	—	—

a) 9週時で切迫屠殺した1匹を含む。

投与に関連した所見は、80 および 500/250 mg/kg/day 群における精巣の未成熟および精巣上体中の生殖細胞の存在を伴う精子数の減少であった。15 mg/kg/day 群の精巣上体でも1匹に軽微な精子数減少が認められたがこの動物には精巣の所見は認められず、背景データでも認められており、検体投与による影響ではなくこの週齢のイヌの性成熟の段階によるものと考えた。また雄の80 および 500/250 mg/kg/day 群において盲腸の粘液腺の拡張が、雄の500/250 mg/kg/day 群において耳介皮膚の変化が認められた。これらは雄に限定されており、その毒性学的意義は不明であった。雌動物には検体投与に起因する変化はなかった。

参考：精巣上体病理所見の背景データ

試験コード	I	II	K	J	G	F	C	A	E	D	B
開始週齢	26-34	25-29	18-22	21-24	25-28	19-23	26-28	20-24	20-28	20-28	26
動物数	4	3	4	4	4	4	4	4	4	4	4
精子数減少			4			1					
生殖細胞の存在			4	1	2	1	3	2			

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

結論

以上の結果から、本剤のイヌに対する 90 日間反復経口投与毒性試験における影響として、以下の所見が認められた。

500 mg/kg/day 群：雄における切迫殺症例、耳介の皮膚変化、歯肉の出血／赤色化、貧血、網状赤血球の増加、総白血球数の減少、精巣および精巣上体重量の低下、精巣の精細管空胞化および精細管上皮変性／萎縮、精巣上体の精子数減少、雌における耳介の皮膚変化、歯肉の出血／赤色化

250 mg/kg/day 群：雄における耳介の皮膚変化、結膜の充血、流涙、網状赤血球の増加、精巣および精巣上体重量の低下、精巣の未成熟、精巣上体の精子数減少および生殖細胞の存在、耳介の皮膚の痂皮／角化亢進／毛包炎、雌における耳介の皮膚変化、流涙、側頭筋の喪失、血小板数の増加

80 mg/kg/day 群：雄における精巣上体重量の低下、精巣の未成熟、精巣上体の精子数減少および生殖細胞の存在

従って、本試験における無毒性量 (NOAEL)は雄では 15 mg/kg/day、雌では 80 mg/kg/day であると判断された。

テストガイドラインとの相違点「申請者注」

- ① 血液生化学検査において、トリグリセライドの測定が未実施。
申請者の見解：試験計画書への記載ミスにより測定されなかった。関連する血液生化学測定項目や組織所見に変化は認められていない。
- ② 尿検査において、ウロビリノーゲンの測定が未実施。
申請者の見解：試験計画書への記載ミスにより測定されなかった。関連する血液生化学測定項目や組織所見に変化は認められていない。
- ③ 臓器重量測定において、前立腺と下垂体の測定が未実施。
申請者の見解：試験計画書への記載ミスにより測定されなかった。両組織ともに病理組織学的検査を実施しているが、影響は認められていない。