

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

## 農 薬 抄 録

一般名 : イプフェンカルバゾン

「除草剤」

(作成年月日) 平成22年12月16日

平成24年 7月25日 改訂

(作成会社名) 北興化学工業株式会社



目 次

	頁
I. 開発の経緯	2
II. 物理的・化学的性状	3
III. 生物活性	19
IV. 適用及び使用上の注意	20
V. 残留性及び水質汚濁性	25
VI. 有用動植物等に及ぼす影響	36
1. 水産動植物に対する影響	36
2. 水産動植物以外の有用生物に対する影響	50
VII. 使用時安全上の注意、解毒法等	52
VIII. 毒性	毒- 1
毒性試験一覧表	毒- 1
1. 原体	毒- 7
(1) 急性毒性	毒- 7
(2) 皮膚及び眼に対する刺激性	毒- 12
(3) 皮膚感作性	毒- 15
(4) 急性神経毒性	毒- 17
(5) 急性遅発性神経毒性	毒- 18
(6) 90日間反復経口毒性	毒- 19
(7) 反復経口投与神経毒性	毒- 40
(8) 28日間反復投与遅発性神経毒性	毒- 41
(9) 1年間反復経口投与毒性及び発がん性	毒- 42
(10) 繁殖毒性及び催奇形性	毒- 111
(11) 変異原性	毒- 141
(12) 生体機能影響	毒- 150
(13) その他	毒- 153
2. 代謝物	毒- 160
3. 製剤	毒- 180
IX. 動植物及び土壌等における代謝分解	代- 1
代謝分解試験一覧表	代- 1
代謝分解物一覧表	代- 4
代謝分解物記号対照表	代- 6
1. 動物体内運命	代- 7
2. 植物体内運命	代- 40
3. 土壌中運命	代- 54
4. 水中運命	代- 78
5. 土壌吸着性	代- 97
代謝分解のまとめ	代- 104
[附] イブフェンカルバゾンの開発年表	附- 1

## I. 開発の経緯

### 1. 発見の経緯

北興化学工業株式会社は、1996年より水田用除草剤のうち特に省力化の観点から田植え同時処理でも薬害安全性が高く、高葉令のノビエに対し活性が高く、長期にノビエの発生を抑える化合物の開発を目指し探索合成を開始した。各種5員ヘテロ環をカルバモイル化した化合物を鋭意合成し、除草活性を評価した。その結果、カルバモイル化された1,2,4-トリアゾリノン系化合物がノビエと各種水田雑草に対し活性が高い事を見出した。

その後、本系統化合物を多数合成し、その構造と除草活性の検討を行い、選抜試験を実施した。その結果、当初の目標である薬害安全性が高く、安定した除草効果を持続するイプフェンカルバゾン（試験名：HOK-201、HX-13059）を選抜した。

（日本国特許番号第3728324号）

### 2. 開発の経緯

北興化学工業株式会社はイプフェンカルバゾンを試験名HOK-201として2000年から財団法人日本植物調節剤研究協会による基礎評価試験を開始した。その結果、水田の主要雑草ノビエに対して優れた除草効果を示すことを確認し、同時に水稻に対する安全性も高いことが判明した。

これら水田用除草剤としての優れた試験結果から、北興化学工業株式会社はイプフェンカルバゾンの開発を決定し、2008年に財団法人日本植物調節剤研究協会においてイプフェンカルバゾン1キロ粒剤（HOK-201）及びイプフェンカルバゾン混合剤（HOK-0801/S）の委託試験を開始した。この間、優れた除草活性を有する化合物群として特許を出願するとともに作用性、物理化学性や製造方法などの検討を行い、得られた成果の概要を日本農薬学会（第33回大会、第34回大会、第35回大会）で発表した。

### 3. 薬剤の有効性及び作用性

イプフェンカルバゾンは水稻の移植直後からノビエ2.5葉期処理までの適用性を有し、特に2.5葉期までのノビエに対する高い除草活性、発生前から発生始期の一年生広葉、カヤツリグサ科雑草及び多年生雑草のミズガヤツリ、マツバイに対し除草活性を有する。また、ノビエに対し長期の残効性を有することを特長とする。

根部及び茎葉基部から本剤を吸収した雑草は、細胞伸長が阻害され、出すくみ、捻転などの症状を呈しながら生育を停止し枯死に至ると考えられる。本剤の作用機構として、植物体内で超長鎖脂肪酸の生合成を阻害することが示唆されている。

### 4. 諸外国での開発

現在、日本国以外でイプフェンカルバゾン単剤について、中国及び韓国で開発中である。

## II. 物理的・化学的性状

### 1. 有効成分の名称及び化学構造

#### 1) 一般名

イプフェンカルバゾン (ISO 審議中)

ipfencarbazone

#### 2) 別名

商品名：ファイター1キログラ剤

試験名：HX-13059、HOK-201

#### 3) 化学名

英名：1-(2,4-dichlorophenyl)-2',4'-difluoro-1,5-dihydro-*N*-isopropyl-5-oxo-4*H*-1,2,4-triazole-4-carboxanilide (IUPAC名)

1-(2,4-dichlorophenyl)-*N*-(2,4-difluorophenyl)-*N*-isopropyl-1,5-dihydro-5-oxo-4*H*-1,2,4-triazole-4-carboxamide (IUPAC名)

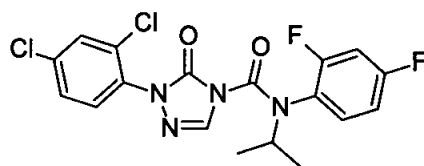
1-(2,4-dichlorophenyl)-*N*-(2,4-difluorophenyl)-1,5-dihydro-*N*-(1-methylethyl)-5-oxo-4*H*-1,2,4-triazole-4-carboxamide (CA名)

和名：1-(2,4-ジクロロフェニル)-2',4'-ジフルオロ-1,5-ジヒドロ-*N*-イソプロピル-5-オキソ-4*H*-1,2,4-トリアゾール-4-カルボキサニリド (IUPAC名)

1-(2,4-ジクロロフェニル)-*N*-(2,4-ジフルオロフェニル)-*N*-イソプロピル-1,5-ジヒドロ-5-オキソ-4*H*-1,2,4-トリアゾール-4-カルボキサミド (IUPAC名)

1-(2,4-ジクロロフェニル)-*N*-(2,4-ジフルオロフェニル)-1,5-ジヒドロ-*N*-(1-メチルエチル)-5-オキソ-4*H*-1,2,4-トリアゾール-4-カルボキサミド (CA名)

#### 4) 構造式



5) 分子式  $C_{18}H_{14}Cl_2F_2N_4O_2$

6) 分子量 427.23

7) CAS No. 212201-70-2

2. 有効成分の物理的・化学的性状

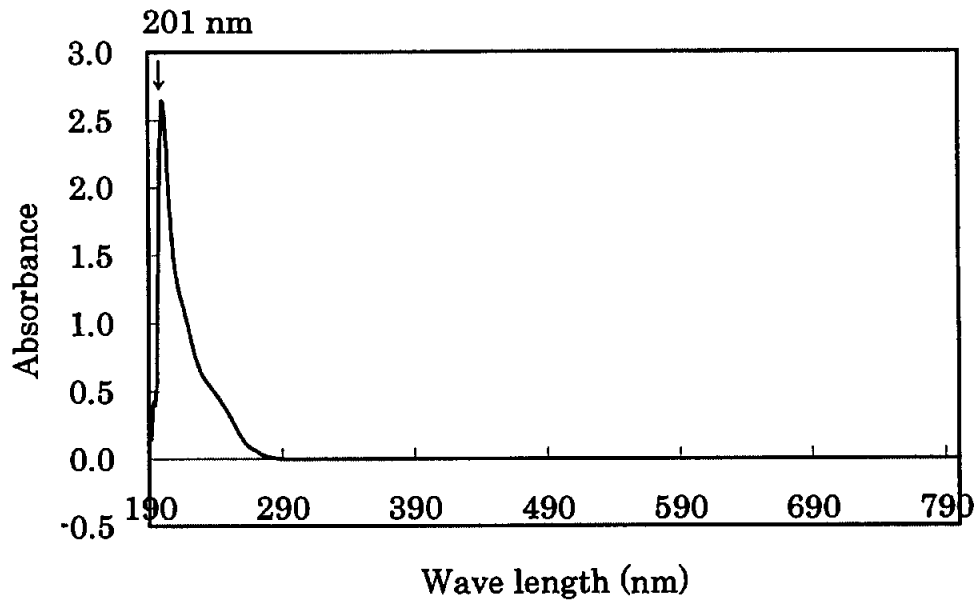
1) イプフェンカルバゾンの物理的・化学的性状

項目		結果	方法	試験機関 (報告年) GLP 適用	
1	色調・形状・臭気	白色固体(微粉末)、 無臭	官能法	(2007)	
2	密度	1.526 g/cm <sup>3</sup>	OECD109 (比重瓶法)	(2010)、GLP	
3	融点	133.8~137.3℃	OECD102 (示差熱分析法)	(2008)、GLP	
4	沸点	367.2℃	OECD103 (示差熱分析法)	(2008)、GLP	
5	蒸気圧	2.5×10 <sup>-7</sup> Pa (25℃) 9.8×10 <sup>-8</sup> Pa (20℃)	OECD104 (気体流動法)	(2009)、GLP	
6	溶解度 有機溶媒	水	0.515mg/L (20℃)	OECD105 (カラム溶出法)	(2008)、GLP
		n-ヘキサン	0.279g/L (20℃)	OECD105 (フラスコ法)	(2008)、GLP
		キシレン	26.8g/L (20℃)		
		ジクロロメタン	237g/L (20℃)		
		アセトン	78.9g/L (20℃)		
		メタノール	9.44g/L (20℃)		
	酢酸エチル	63.8g/L (20℃)			
7	解離定数	測定不可	OECD112 (分光光度法)	(2009)、GLP	
8	分配係数	logPow=3.0 (25℃)	OECD117 (HPLC 法)	(2008)、GLP	
9	安定性	熱安定性	295℃以下で安定	OECD113 (示差熱分析及 び熱重量分析)	(2008)、GLP
		土壌吸着係数	K <sub>Foc</sub> =484~27714	OECD106	(2010)、GLP
		加水分解性	pH4.0、5.0、7.0 : 安定 pH9.0 : 9.6 日  pH7.0 : 安定 pH9.0 : 9.2 日	12 農産第 8147 号、米国 EPA サブテイルレーション N : 161-1、EU カイトライ	(2009)、GLP
	水中 光分解性	緩衝液 (pH5.0)  自然水	: DT <sub>50</sub> 42 日 : DT <sub>50</sub> 40 日  : DT <sub>50</sub> 20 日 : DT <sub>50</sub> 19 日	12 農産第 8147 号、米国 EPA サブテイルレーション N : 161-2、EU カイトライ 光強度: 26.28 watts/m <sup>2</sup> 測定波長 300~400 nm	(2010)、GLP
10	UV/VIS、IR、MS、 スペクトラム	別表		(2008)、GLP	
	NMR スペクトラム	別表		(2009)、GLP	
11	生物濃縮性	n-オクタノール/水分配係数が 3.5 未満 (3.0) であることから試験省略			

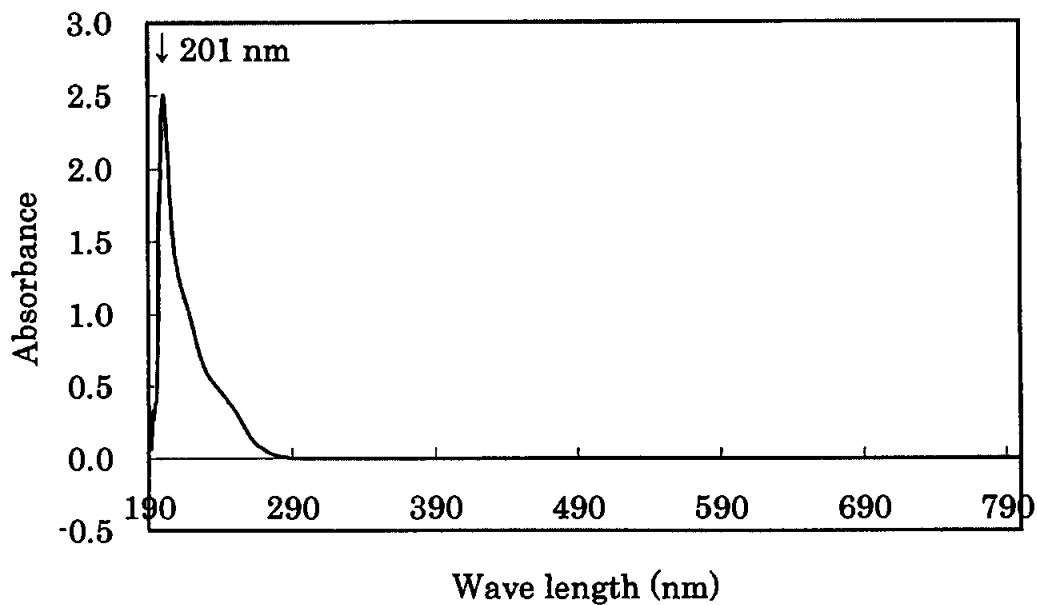
(1) 紫外可視吸収スペクトル (UV/VIS )

試験液	測定温度	波長 (nm)	吸光度	モル吸光係数 (log ε)
①酸性 (pH 0.97)	25±0.5℃	-	-	-
②中性 (pH 7.31)		-	-	-
③アルカリ性 (pH 13.34)		263	0.19	3.61

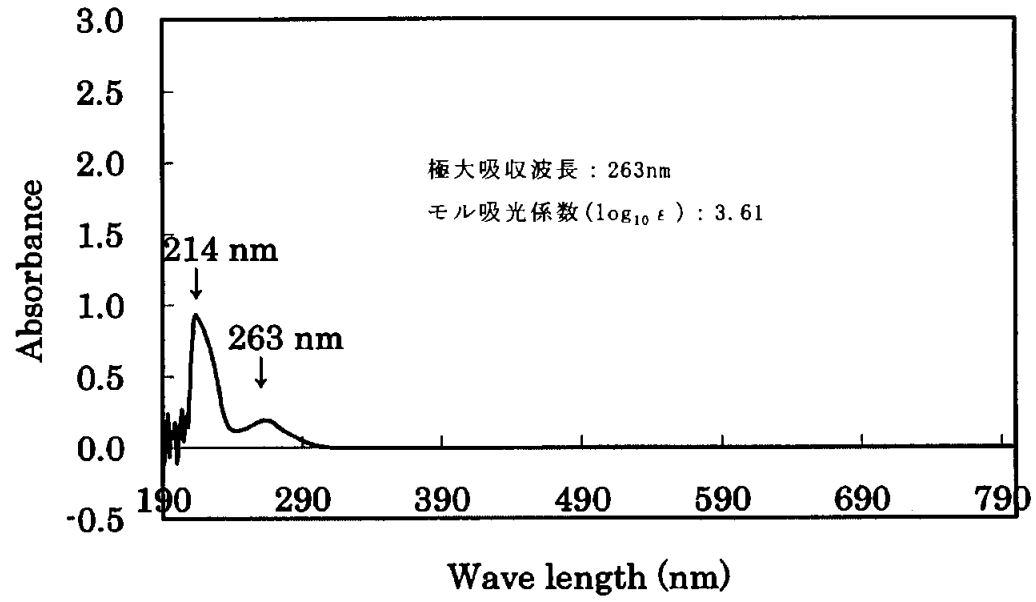
①酸性条件



②中性条件



③アルカリ性条件

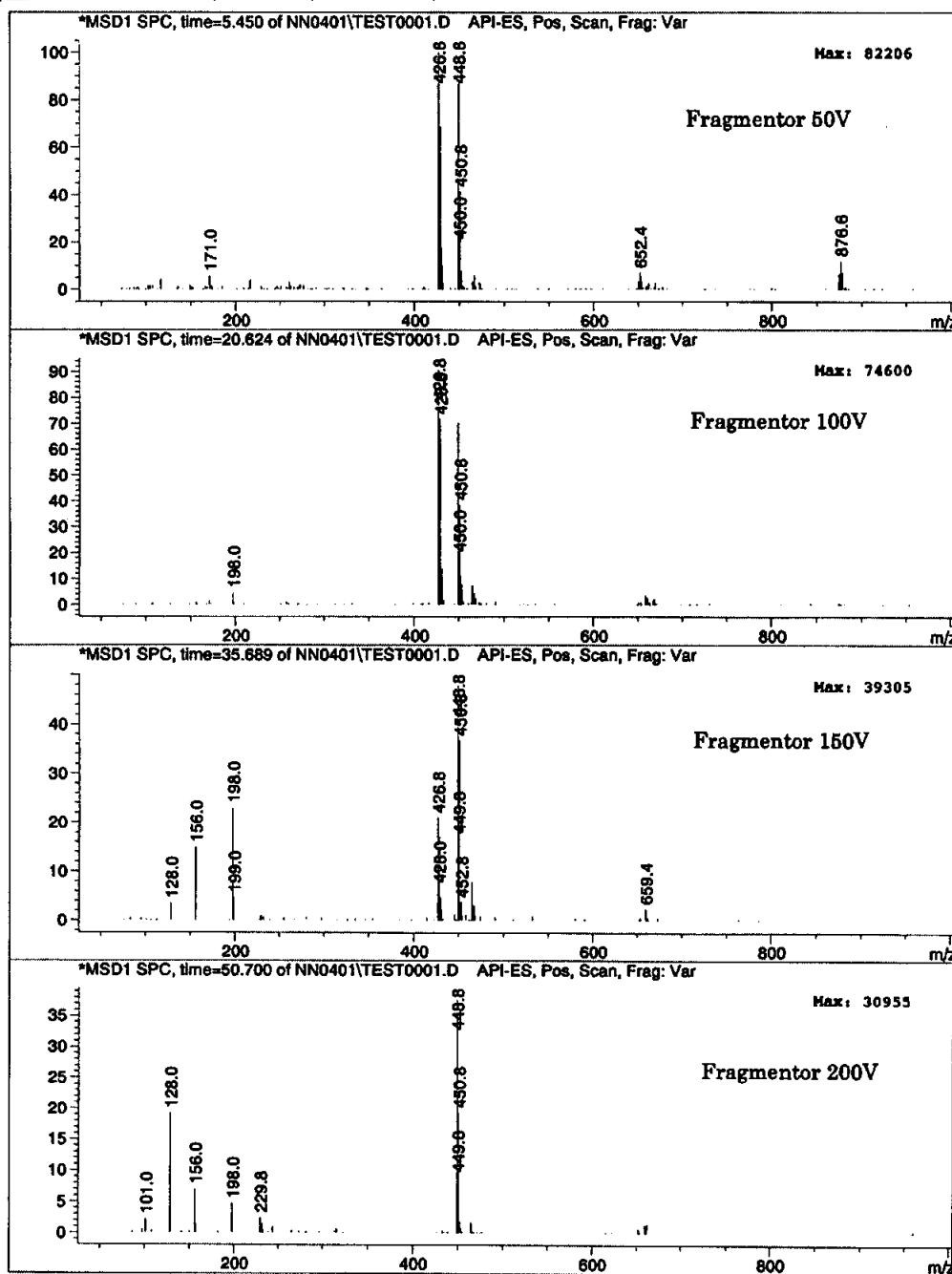


(2) 質量スペクトル (MS)

質量分析計操作条件

質量分析計 : 四重極型質量分析計  
 イオン化法式 : エレクトロスプレーイオン化法 (ESI)  
 測定モード : スキャン (SCAN) 測定  
 走査質量範囲 : m/z 70~1000  
 乾燥ガス流量 : 12 L/min  
 乾燥ガス温度 : 350℃  
 ネブライザー圧力 : 50 psi  
 フラグメンター電圧 : 50~200 V

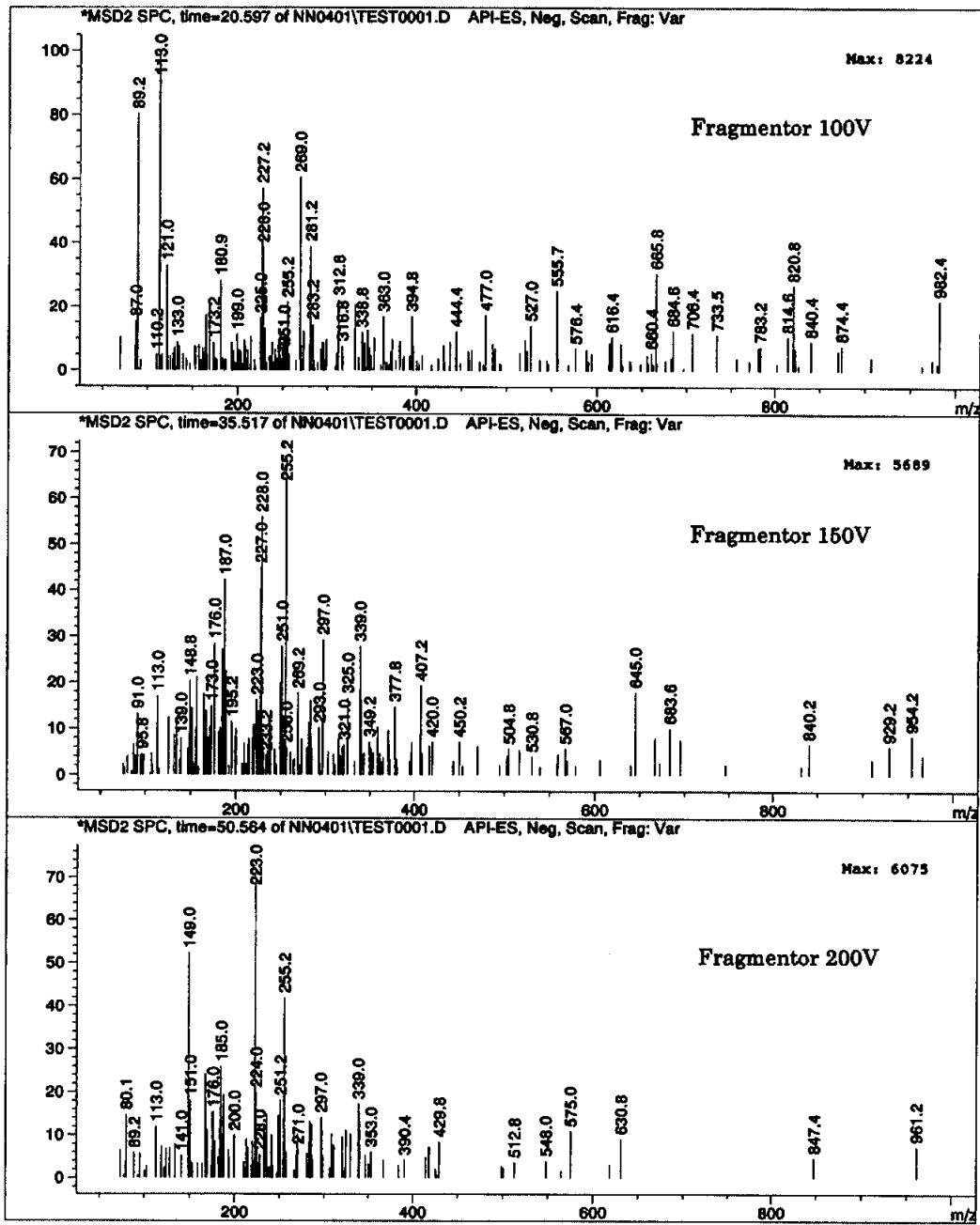
① 質量スペクトラム (ポジティブモード)



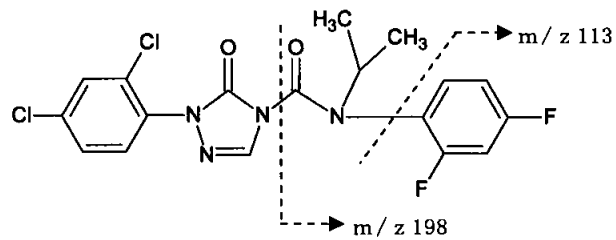


本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

②質量スペクトラム (ネガティブモード)



【フラグメントパターン】



(3) 赤外吸収スペクトル (IR)

測定方法

臭化カリウム錠剤法

測定条件

測定モード : 透過率モード(%T)

波数範囲 : 4000~400  $\text{cm}^{-1}$

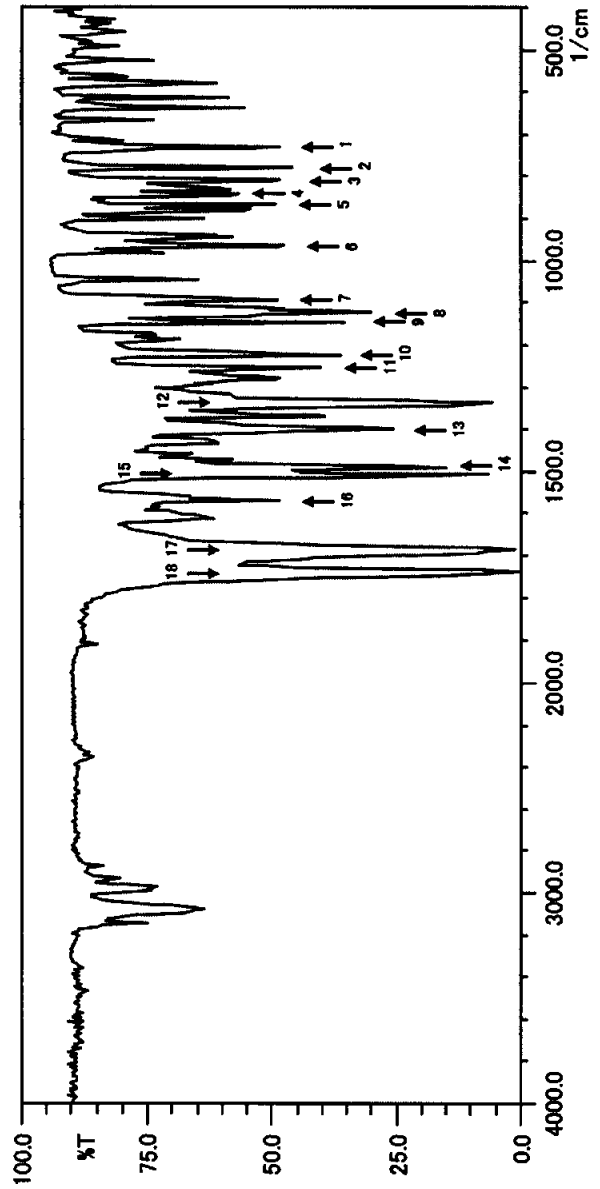
積算回数 : 20

アボダイズ関数 : Happ-Genzel 関数

分解 : 4  $\text{cm}^{-1}$

スキャンスピード : 2.8 mm/sec

アンプゲイン : AUTO

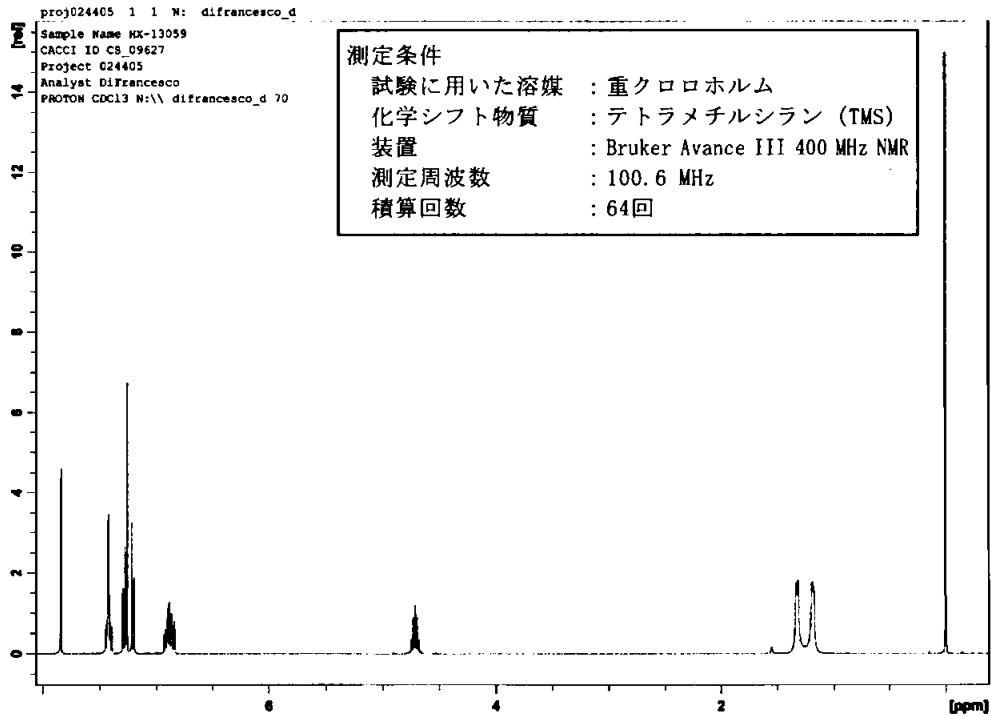


No.	波数 ( $\text{cm}^{-1}$ )	帰属
1	734.8	
2	781.1	
3	812.0	
4	844.8	
5	869.8	
6	966.3	
7	1091.6	
8	1122.5	
9	1147.6	C-F、C-Cl、C-N 伸縮振動
10	1224.7	
11	1257.5	
12	1340.4	
13	1402.2	C=C 骨格振動
14	1494.7	
15	1510.2	
16	1571.9	C=O 伸縮振動
17	1687.6	
18	1741.6	

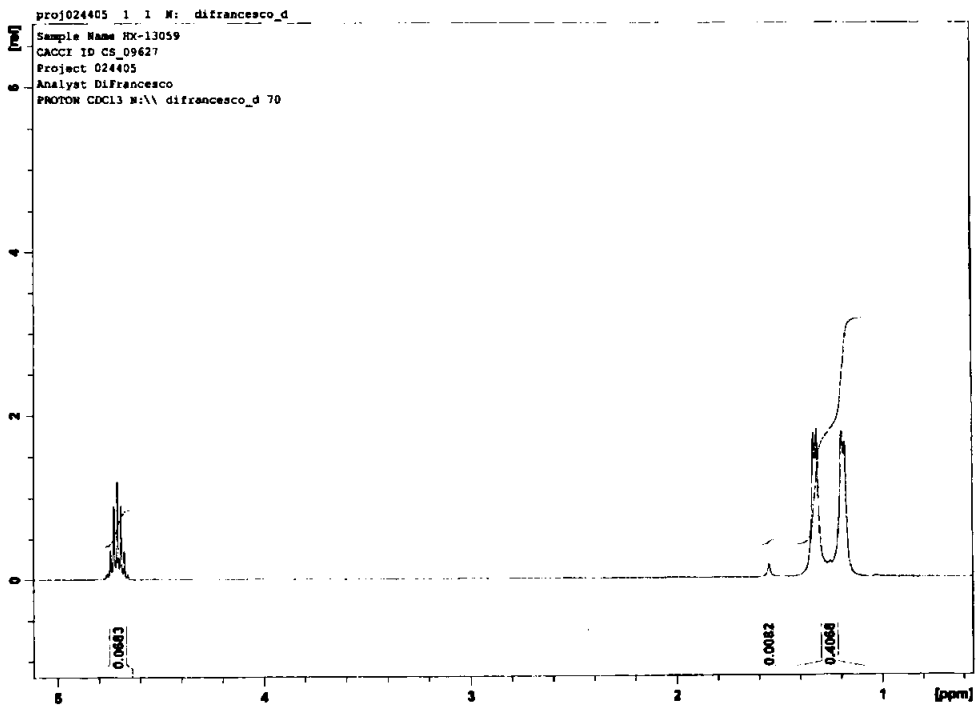
(4) 核磁気共鳴 (NMR) スペクトル

① <sup>1</sup>H-NMR

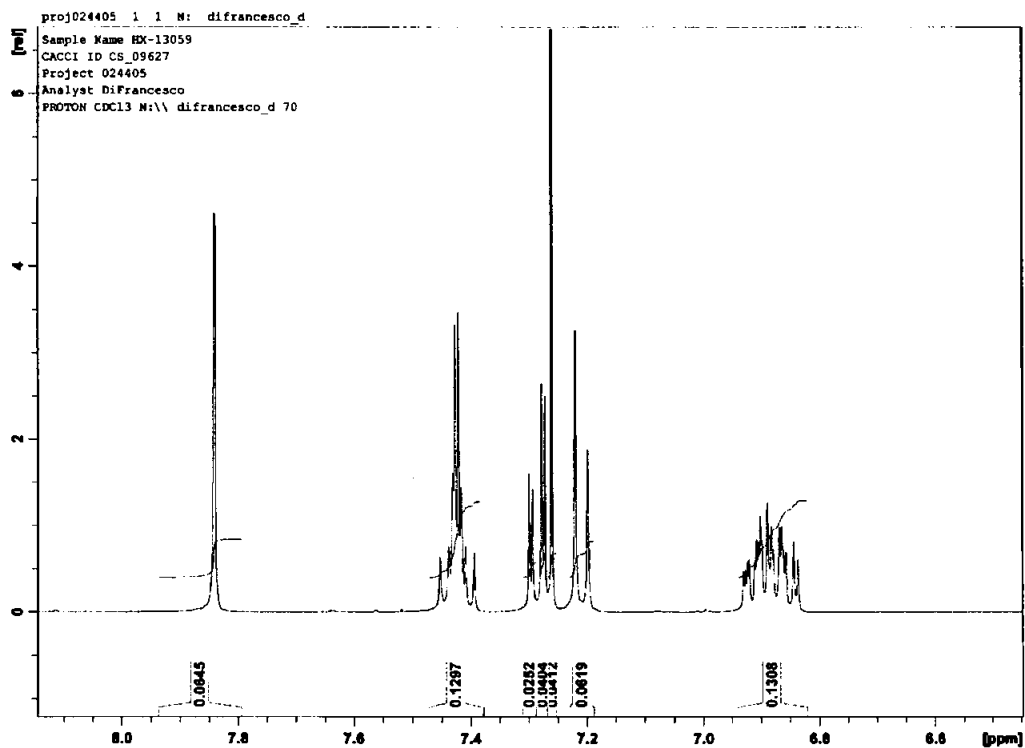
i) <sup>1</sup>H-NMR スペクトル



ii) 0.60~5.00 ppm スペクトルの拡大

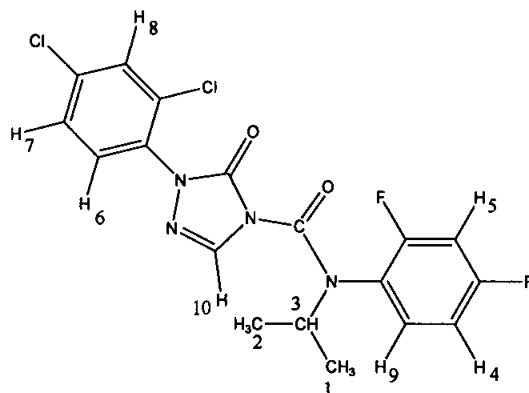


iii) 6.45~8.15 ppm スペクトルの拡大



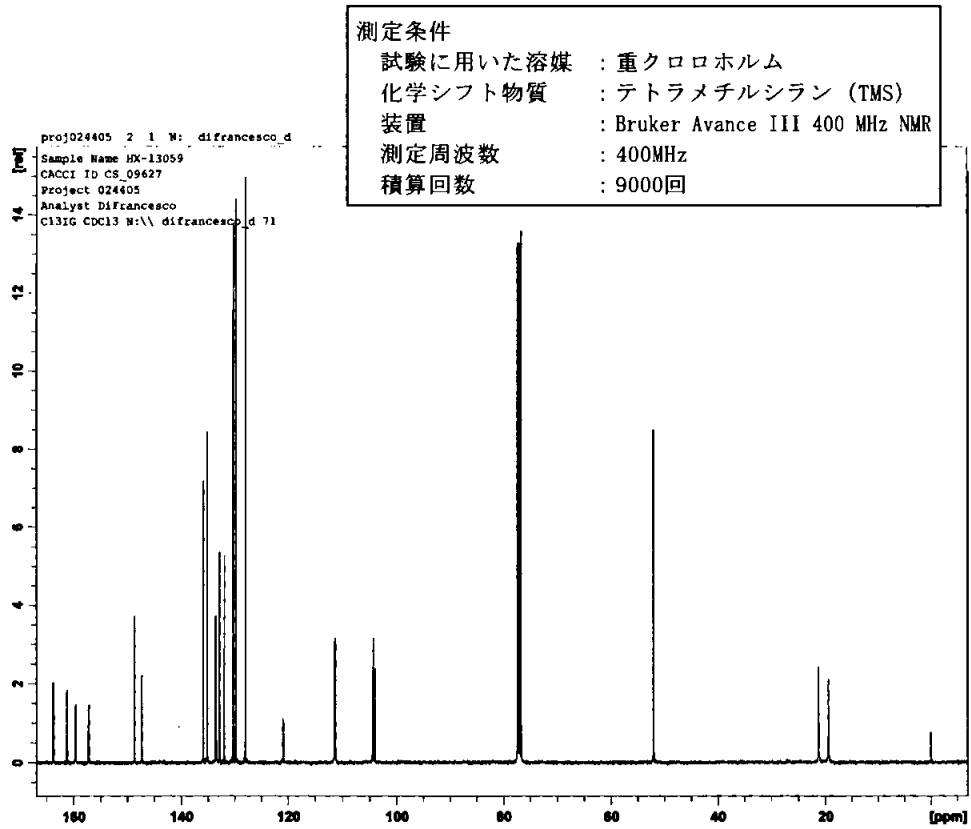
【帰属】

Chemical shift (ppm)	Multiplicity	Integration no. of protons	Assignment
1.1874、1.3254	doublet	6	H-1、H-2
4.6944	multiplet	1	H-3
6.9~6.8	ddd、ddd	2	H-4、H-5
7.2089	doublet	1	H-6
7.2852	dd	1	H-7
7.4235~7.4244	ddd、doublet	2	H-8、H-9
7.8415	singlet	1	H-10

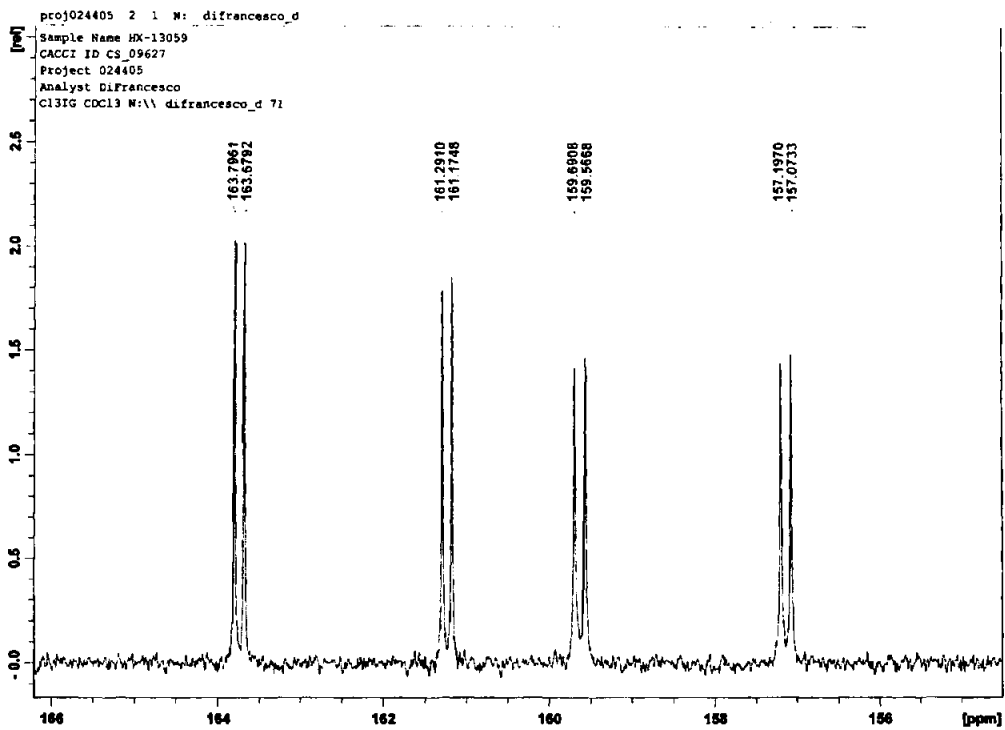


②  $^{13}\text{C}$ -NMR

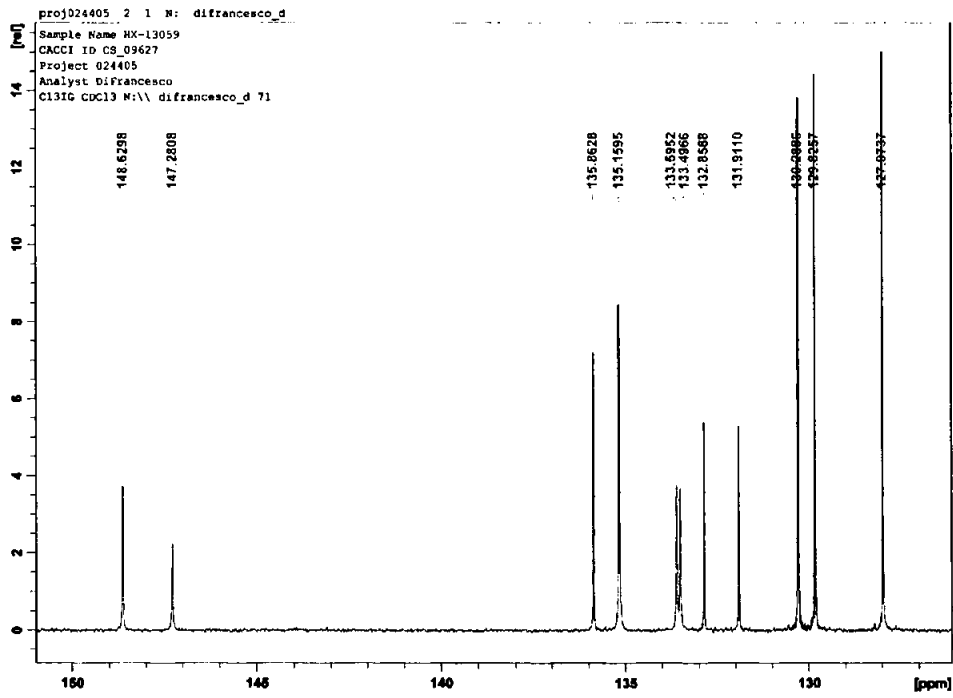
i)  $^{13}\text{C}$ -NMR スペクトル



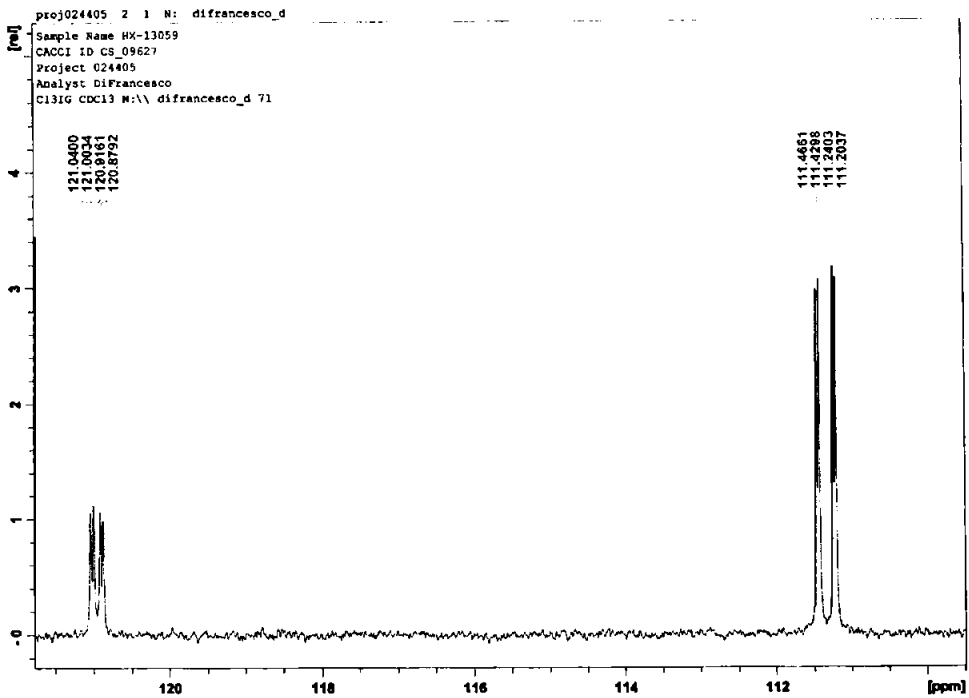
ii) 145~166 ppm スペクトルの拡大



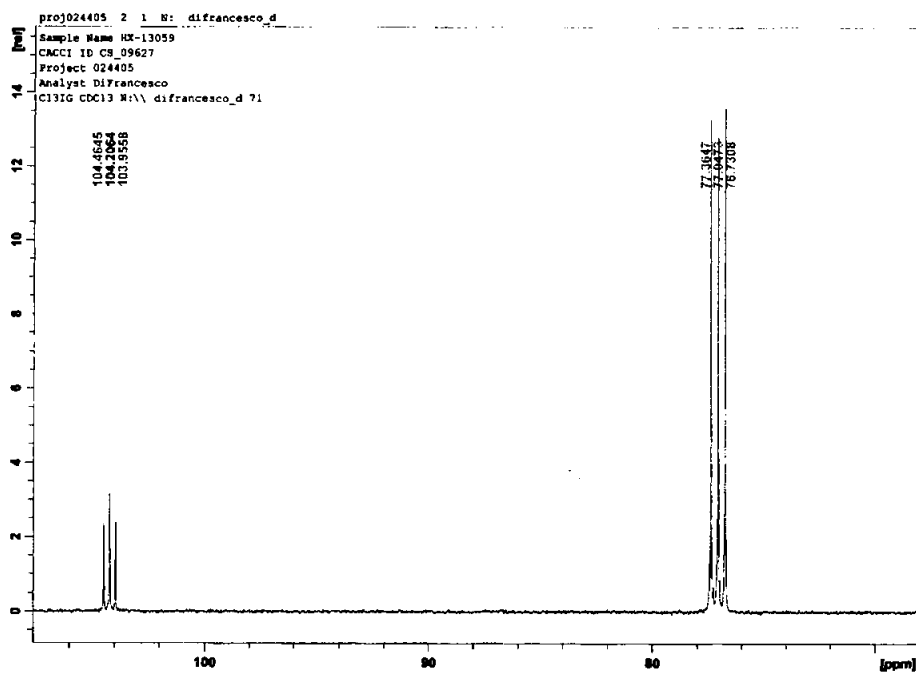
iii) 126~151 ppm スペクトルの拡大



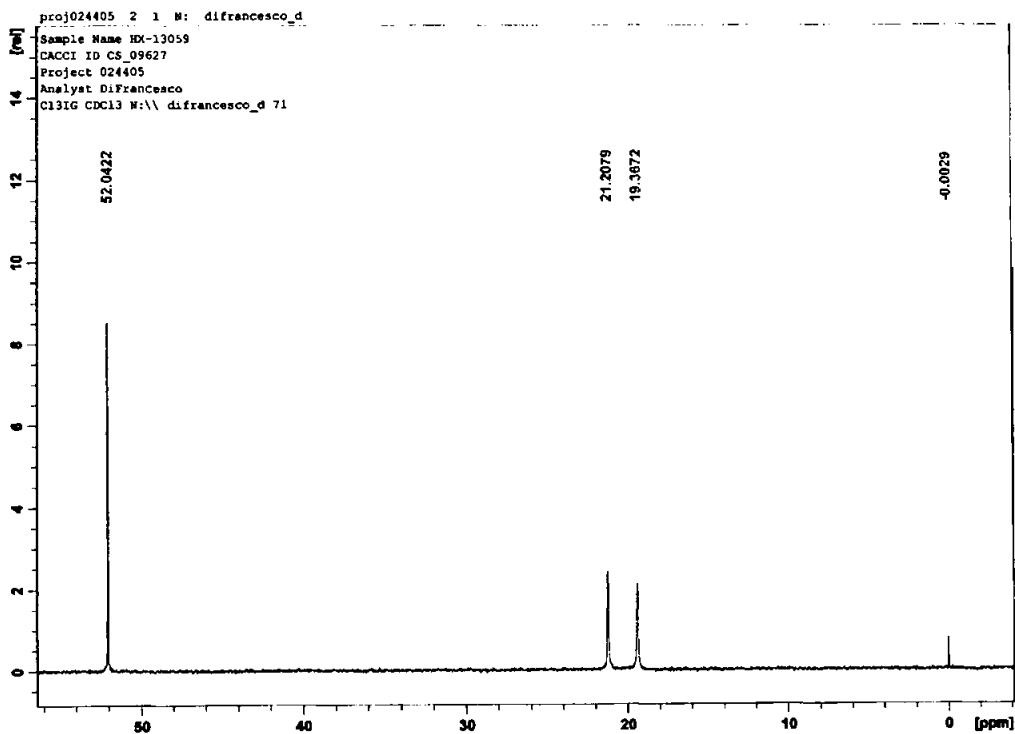
iv) 111~121 ppm スペクトルの拡大



v) 70~106 ppm スペクトルの拡大



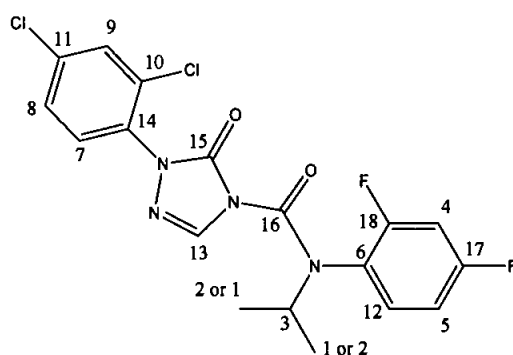
vi) -4 ~ 56 ppm スペクトルの拡大



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

【帰属】

Chemical shift (ppm)	Multiplicity	No. of hydrogen bonded to carbon	Assignment
19.3672	singlet	Odd	C-1、C-2
21.2079	singlet	Odd	
52.0422	singlet	Odd	C-3
104.2064	dd	Odd	C-4
111.3350	dd	Odd	C-5
120.9597	dd	None	C-6
127.9737	singlet	Odd	C-7、C-8 C-9
129.8257	singlet	Odd	
130.2886	singlet	Odd	
131.9110	singlet	None	C-10、C-11
132.8558	singlet	None	
133.5459	doublet	Odd	C-12
135.1595	singlet	Odd	C-13
135.8628	singlet	None	C-14
147.2808	singlet	None	C-15、C-16
148.6298	singlet	None	
158.3820	dd	None	C-17、C18
162.4853	dd	None	

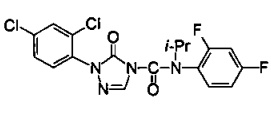




本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

2) 代謝物                      の物理的・化学的性状

3. 原体の成分組成

区分	名称		構造式*	分子式	分子量	原体中の含有量(%)	
	一般名	化学名				規格値	通常値
有効成分	イプフェンカルバゾン	1-(2,4-ジクロロフェニル)-2',4'-ジフルオロ-1,5-ジヒドロ-N-イソプロピル-5-オキソ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-カルボキサニリド		$C_{18}H_{14}Cl_2F_2N_4O_2$	427.23		
混在物							

#### 4. 製剤の組成

- 1) 2.5% 粒剤 (ファイター1 キロ粒剤)

イプフェンカルバゾン	2.5%
鉍物質微粉等	97.5%
  
- 2) 5.0% 粒剤 (ウィナージャンボ)

イプフェンカルバゾン	5.0%
ブロモブチド	18.0%
ベンスルフロロンメチル	1.5%
鉍物質微粉等	75.5%
  
- 3) 5.0% フロアブル (ウィナーフロアブル)

イプフェンカルバゾン	5.0%
ブロモブチド	18.0%
ベンスルフロロンメチル	1.4%
水・界面活性剂等	75.6%

### Ⅲ. 生物活性

#### 1. 活性の範囲

イプフェンカルバゾンは水田条件では発生前から生育期のノビエをはじめとして発生前から発生始期の一年生広葉雑草、一年生カヤツリクザ科雑草及び多年生雑草のミズカヤツリ、マツバイに対して殺草活性を有している。

#### 2. 作用機構

イプフェンカルバゾンは非ホルモン系吸収移行型の除草剤で、主に植物の根部及び茎葉基部から吸収され、葉身、葉鞘の伸張阻害、葉の濃緑化、捻転などの症状を引き起こし、枯死に至らしめる。その作用機構は、一次作用点として超長鎖脂肪酸生合成阻害と考えられる。

なお、イプフェンカルバゾンの分解物である は実用的な除草活性を示さないことを社内試験で確認している。

#### 3. 作用特性と防除上の利点等

イプフェンカルバゾンは、水田条件下では移植時の水稲に対する安全性が高く、ノビエをはじめとする一年生雑草及び多年生雑草のミズカヤツリ、マツバイに除草活性を有しており、水田用除草剤の混合母剤として有用である。また、ノビエに対する効果持続性は40から50日と長い。これらの特性から、特に水稲に対する安全性や長期間の残効性を必要とされる田植同時処理への応用が可能である。本剤は、人畜・魚介類に対して高い安全性を有する。

IV. 適用及び使用上の注意

1. 適用雑草の範囲及び使用方法等

1) イプフェンカルバゾン 2.5%粒剤 (ファイター1 キロ粒剤)

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯
移植水稲	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ミズガヤツリ	移植直後～ ノビエ 2.5 葉期 但し、 移植後 30 日まで	砂壤土～ 埴土	1kg/10a	1 回	湛水 散布	近畿・中国・ 四国の普通 期栽培地帯

イプフェンカルバゾンを含む 農薬の総使用回数
2 回以内

2) イプフェンカルバゾン 5.0%・プロモブチド 18.0%・ベンスルフロメチル 1.5%粒剤  
(ウィナージャンゴ)

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯
移植水稲	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ヘラオモダカ ミズガヤツリ (東北) ウリカワ クログワイ (東北) ヒルムシロ セリ	移植直後～ ノビエ 2.5 葉期 但し、 移植後 30 日まで	砂壤土～ 埴土	小包装 (パック) 10 個 (500g) /10 a	1 回	水田に小包 装(パック) のまま投げ 入れる	北海道 東北

イプフェンカルバゾン を含む農薬の 総使用回数	プロモブチド を含む農薬の 総使用回数	ベンスルフロメチル を含む農薬の 総使用回数
2 回以内	2 回以内	2 回以内

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

3) イプフェンカルバゾン 5.0%・プロモブチド 18.0%・ベンスルフロメチル 1.4%水和剤  
(ウィナーフロアブル)

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯
移植 水稲	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ヘラオモダカ ミスガツリ (東北)	移植時	砂壌土～ 埴土	500ml /10a	1回	田植同時 散布機で 施用	北海道 東北
	ウリカワ クログワイ (東北) オモダカ (東北) ヒルムシロ セリ	移植直後～ ノビエ 2.5 葉期 但し、 移植後 30 日まで				原液 湛水 散布	

イプフェンカルバゾン を含む農薬の 総使用回数	プロモブチド を含む農薬の 総使用回数	ベンスルフロメチル を含む農薬の 総使用回数
2回以内	2回以内	2回以内

## 2. 使用上の注意事項

### 1) 粒 剤

- (1) 本剤は雑草の発生前から発生初期に有効なので、ノビエの2.5葉期までに時期を失しないように散布すること。なお、多年生雑草は生育段階によって効果にフレが出るので、必ず適期に散布するように注意すること。ホタルイ、ミズガヤツリは発生始期までが本剤の散布適期である。
- (2) 苗の植え付けが均一となるように代かきを丁寧に行うこと。未熟有機物を使用した場合は、特に丁寧に行うこと。
- (3) 散布に当たっては水の出入りを止めて湛水のまま田面に均一に散布し、少なくとも3~4日間は通常の湛水状態(水深3~5cm)を保ち、散布後7日間は落水、かけ流しはしないこと。自然減水により田面の一部が露出する間際になったら、水尻は止めたままにし、通常の水深になるまで水を入れて水口を閉じること。また、入水は静かに行うこと。
- (4) 以下のような条件下では薬害が発生するおそ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。
- (6) 本剤は、移植前に生育したミズガヤツリには効果が劣るので、物理的防除方法などを用いて移植前に防除してから使用すること。
- (7) 散布田の水田水を他の作物に灌水しないこと。
- (8) 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。
- (9) 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注意し、特に初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。

### 2) ジャンボ

- (1) 本剤は雑草の発生前から発生初期に有効なので、ノビエの2.5葉期までに時期を失しないように散布すること。なお、多年生雑草は生育段階によって効果にフレが出るので、必ず適期に散布するように注意すること。ホタルイ、ヘラオモダカ、ミズガヤツリは2葉期まで(ヘラオモダカの東北は発生始期まで)、ウリカワ、クログワイは発生始期まで、ヒルムシロは発生期まで、セリは再生前から再生始期までが本剤の散布適期である。  
クログワイは発生の期間が長く、遅い発生のものまでは十分な効果を示さない場合があるので、必要に応じて有効な後処理剤との組み合わせで使用すること。

- (2) 苗の植え付けが均一となるように代かきを丁寧に行うこと。未熟有機物を使用した場合は、特に丁寧に行うこと。
- (3) 処理に当たっては水の出入りを止めて水深 5~6cm の湛水状態にし、散布後少なくとも 3~4 日間は通常の湛水状態を保ち、田面を露出させないようにし、散布後 7 日間は落水、かけ流しはしないこと。自然減水により田面の一部が露出するようになったら、水尻を止めて通常の水深になるまで水を入れて水口を閉じること。
- (4) 本剤は小包装（パック）のまま 10 アール当たり 10 個の割合で水田に均等に投げ入れること。
- (5) 藻や浮草が多発している水田では、拡散が不十分となり、効果の劣る可能性があるので使用を避けること。
- (6) パックに使用しているフィルムは水溶性なので、ぬれた手で作業したり、降雨で破袋することのないように注意すること。
- (7) 以下のような条件下では葉害が発生するおそ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極端な浅植の水田及び浮き苗の多い水田
- (8) 梅雨期等、散布後に多量の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。
- (9) 本剤は、移植前に生育したミズガヤツリには効果が劣るので、物理的防除方法などを用いて移植前に防除してから使用すること。
- (10) 本剤はその殺草特性から、いぐさ、れんこん、せり、くわいなどの生育を阻害するおそれがあるので、これら作物の生育期に隣接田で使用する場合には、十分注意すること。
- (11) 散布田の水田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注意し、特に初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。

### 3) フロアブル

- (1) 使用量に合わせ秤量し、使いきること。
- (2) 使用前に容器をよく振ってから使用すること。
- (3) 本剤は雑草の発生前から発生初期に有効なので、ノビエの 2.5 葉期までに時期を失しないように散布すること。なお、多年生雑草は生育段階によって効果にフレが出るので、必ず適期に散布するように注意すること。ホタルイ、ミズガヤツリ、ヘラオモダカは 2 葉期まで、ウリカワ、クログワイ、オモダカは発生始期まで、ヒルムシロは発生期まで、セリは再生前から再生始期までが本剤の散布適期である。オモダカ、クログワイは発生の期間が長く、遅い発生のものまでは十分な効果を示さない場合があるので、必要に応じて有効な後処理剤との組み合わせで使用すること。



- (4) 散布に当たっては水の出入りを止めて湛水状態のまま本剤を水田全面にゆきわたるように散布すること。
- (5) 苗の植え付けが均一となるように代かきを丁寧に行うこと。未熟有機物を使用した場合は、特に丁寧に行うこと。
- (6) 散布に当たっては水の出入りを止めて湛水のまま田面に均一に散布し、少なくとも3～4日間は通常の湛水状態(水深3～5cm)を保ち、散布後7日間は落水、かけ流しはしないこと。自然減水により田面の一部が露出する間際になったら、水尻は止めたままにし、通常の水深になるまで水を入れて水口を閉じること。また、入水は静かに行うこと。
- (7) 以下のような条件下では薬害が発生するおそ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極端な浅植の水田及び浮き苗の多い水田
- (8) 梅雨期等、散布後に多量の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。
- (9) 本剤は、移植前に生育したミズガヤツリには効果が劣るので、物理的防除方法などを用いて移植前に防除してから使用すること。
- (10) 本剤はその殺草特性から、いぐさ、れんこん、せり、くわいなどの生育を阻害するおそれがあるので、これら作物の生育期に隣接田で使用する場合には、十分注意すること。
- (11) 散布田の水田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) 散布器、ホース、ノズル、タンク等の器具は、使用后速やかに十分に水洗し、洗浄液は水田内で処理すること。また、使用した機器等は水稲用薬剤以外に使用しないこと。
- (14) 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注意し、特に初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。

### 3. 水産動植物に有毒な農薬については、その旨

#### 1) 粒剤・フロアブル

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

#### 2) ジャンボ

この登録に係る使用方法では該当がない。

## V. 残留性及び水質汚濁性

### 1. 作物残留性試験

#### 1) 分析法の原理と操作概要

(公的分析機関) 試料を水で膨潤後、アセトン抽出した。イプフェンカルバゾン及び代謝物は、濃縮液をポリマー系ミニカラム等で精製し、高速液体クロマトグラフ質量分析計(以降、LC-MS/MS)を用いて定量した。は、アセトン抽出後、酢酸エチルで洗浄し、加水分解し、C18 ミニカラム等で精製後、LC-MS/MS を用いて定量した。

(社内分析機関) 試料を水で膨潤後、アセトン抽出した。イプフェンカルバゾンは、濃縮液を n-ヘキサンに転溶後、シリカゲルミニカラムで精製し、ガスクロマトグラフ窒素リン検出器を用いて定量した。は、濃縮液を酢酸エチルに転溶後、メチル化し、シリカゲルミニカラム等で精製し、ガスクロマトグラフ窒素リン検出器を用いて定量した。

は、アセトン抽出後、酢酸エチルで洗浄し、加水分解し、C18 ミニカラム及び陰イオン交換ミニカラムで精製後、LC-MS/MS を用いて定量した。

#### 2) 分析対象の化合物

##### ① 親化合物

一般名： イプフェンカルバゾン

化学名： 1-(2,4-ジクロロフェニル)-N-(2,4-ジフルオロフェニル)  
-N-イソプロピル-1,5-ジヒドロ-5-オキソ-4H-1,2,4  
-トリアゾール-4-カルボキサミド

分子式：  $C_{18}H_{14}Cl_2F_2N_4O_2$

分子量： 427.23

代謝経路図中の記号： [A]

##### ② 代謝物

化学名：

分子式：

分子量：

代謝経路図中の記号：

親化合物への換算係数：

##### ③ 代謝物

化学名：

分子式：

分子量：

代謝経路図中の記号：

親化合物への換算係数：

④ 代謝物

化学名：

分子式：

分子量：

代謝経路図中の記号：

親化合物への換算係数：

3) 作物残留性試験結果

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型 (有効成分量) 使用量 使用方法	試料調製場所	使用回数	経過日数	分析結果 (ppm)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					イプフェンカルバゾン		イプフェンカルバゾン	
					最高値	平均値	最高値	平均値
水稲 (玄米) H21年度	粒剤 *1 (2.5%) 1kg/10a	植調	0	—	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
		牛久	2	108	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
		植調	0	—	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
		福岡	2	84	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
水稲 (わら) H21年度	粒剤 *1 (2.5%) 1kg/10a	植調	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		牛久	2	108	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		植調	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		福岡	2	84	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
水稲 (玄米) H21年度	フロアブル *2 (5.0%) 500mL/10a	植調	0	—	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
		牛久	2	108	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
		植調	0	—	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
		福岡	2	84	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
水稲 (わら) H21年度	フロアブル *2 (5.0%) 500mL/10a	植調	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		牛久	2	108	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		植調	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		福岡	2	84	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

\*1 粒剤 (HOK-201-1kg 粒剤) : イプフェンカルバゾン 2.5%

\*2 フロアブル (HOK-0801 フロアブル) :

イプフェンカルバゾン 5.0%、プロモプチド 18.0%、 bensulfuron-methyl 1.4%

4) 参考資料

①代謝物の分析結果

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型 (有効成分量) 使用量 使用方法	試料調製場所	使用回数	経過日数	分析結果 (分析値、ppm)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
水稲 (玄米) H21年度	粒剤 *1 (2.5%) 1kg/10a	植調 牛久	0	—				
		植調 福岡	2	108				
水稲 (わら) H21年度	粒剤 *1 (2.5%) 1kg/10a	植調 牛久	0	—				
		植調 福岡	2	84				
水稲 (玄米) H21年度	フロアブル *2 (5.0%) 500mL/10a	植調 牛久	0	—				
		植調 福岡	2	108				
水稲 (わら) H21年度	フロアブル *2 (5.0%) 500mL/10a	植調 牛久	0	—				
		植調 福岡	2	84				

\*1 粒剤 (HOK-201-1kg 粒剤) : イプフェンカルバゾン 2.5%

\*2 フロアブル (HOK-0801 フロアブル) :

イプフェンカルバゾン 5.0%、プロモプチド 18.0%、ベンスルフロンメチル 1.4%

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

②代謝物の分析結果

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型 (有効成分量) 使用量 使用方法	試料調製場所	使用回数	経過日数	分析結果 (分析値、ppm)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
水稲 (玄米) H21年度	粒剤 *1 (2.5%) 1kg/10a	植調 牛久	0	—				
		植調 福岡	2	108				
水稲 (わら) H21年度	粒剤 *1 (2.5%) 1kg/10a	植調 牛久	0	—				
		植調 福岡	2	108				
水稲 (玄米) H21年度	フロアブル *2 (5.0%) 500mL/10a	植調 牛久	0	—				
		植調 福岡	2	108				
水稲 (わら) H21年度	フロアブル *2 (5.0%) 500mL/10a	植調 牛久	0	—				
		植調 福岡	2	108				

\*1 粒剤 (HOK-201-1kg 粒剤) : イプフェンカルバゾン 2.5%

\*2 フロアブル (HOK-0801 フロアブル) :

イプフェンカルバゾン 5.0%、プロモブチド 18.0%、ベンスルフロンメチル 1.4%

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

③代謝物

の分析結果

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型 (有効成分量) 使用量 使用方法	試料調製場所	使用回数	経過日数	分析結果 (分析値、ppm)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
水稲 (玄米) H21年度	粒剤 *1 (2.5%) 1kg/10a	植調 牛久	0	—				
		植調 福岡	2	108				
水稲 (わら) H21年度	粒剤 *1 (2.5%) 1kg/10a	植調 牛久	0	—				
		植調 福岡	2	108				
水稲 (玄米) H21年度	フロアブル *2 (5.0%) 500mL/10a	植調 牛久	0	—				
		植調 福岡	2	108				
水稲 (わら) H21年度	フロアブル *2 (5.0%) 500mL/10a	植調 牛久	0	—				
		植調 福岡	2	108				

\*1 粒剤 (HOK-201-1kg 粒剤) : イブフェンカルバゾン 2.5%

\*2 フロアブル (HOK-0801 フロアブル) :

イブフェンカルバゾン 5.0%、プロモプチド 18.0%、ベンスルフロロンメチル 1.4%

## 2. 土壌残留性試験

### 1) 分析法の原理と操作概要

試料をアセトン及びアセトン/0.1N塩酸水溶液(80/20、v/v)で振とう抽出し、n-ヘキサン転溶した。シリカゲル固相抽出カラムで精製し、ガスクロマトグラフを用いて親化合物、を定量した。

### 2) 分析対象の化合物

#### ① 親化合物

一般名： イブフェンカルバゾン

化学名： 1-(2,4-ジクロロフェニル)-N-(2,4-ジフルオロフェニル)

-N-イソプロピル-1,5-ジヒドロ-5-オキソ-4#1,2,4-トリアゾール  
-4-カルボキサミド

分子式：  $C_{18}H_{14}Cl_2F_2N_4O_2$

分子量： 427.23

代謝経路図中の記号： [A]

#### ② 代謝物

化学名：

分子式：

分子量：

代謝経路図中の記号：

親化合物への換算係数：

#### ③ 代謝物

化学名：

分子式：

分子量：

代謝経路図中の記号：

親化合物への換算係数：

3) 土壌残留性試験結果

圃場試験

推定半減期：	親化合物	火山灰砂壌土	34.4日 (DFOP) *
		洪積埴壌土	8.5日 (DFOP)
	親化合物+代謝物	火山灰砂壌土	
		洪積埴壌土	

( ) は推定半減期の計算に用いた最適モデル

FOMC : First-Order Multi-Component/Gustafson & Holden model

DFOP : Double First-Order in Parallel/Bi-exponential model

分析機関：北興化学工業株式会社

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)					
					親化合物					含量値*3
					最高値	平均値	最高値	平均値	平均値	
1	熊本県農業 研究センター 高原農業研究所 (火山灰砂壌土) 水田 H21年度	粒剤*1 2kg/10a	0	-	<0.005	<0.005				
			1	0	1.23	1.14				
			1	14	0.201	0.194				
			1	30	0.167	0.164				
			1	60	0.079	0.078				
			1	121	0.081	0.080				
			1	180	0.049	0.049				
2	大阪府環境農林 水産総合研究所 (洪積埴壌土) 水田 H21年度	粒剤*1 2kg/10a	0	-	<0.005	<0.005				
			1	0	0.456	0.444				
			1	14	0.175	0.174				
			1	30	0.258	0.252				
			1	60	0.044	0.043				
			1	120	0.071	0.070				
			1	180	0.024	0.023				
1	300	0.050	0.049							

\*1 粒剤 (HOK-201-1kg 粒剤) : イブフェンカルバゾン 2.5%

\*2 代謝物の値は親化合物換算値

\*3 含量値 = 親化合物 (平均値) +

\* 申請者注： 熊本土壌 (火山灰・砂壌土) の処理後 0 日の残留量が理論処理量の 2 倍以上となり異常値と判断した。このことから半減期は処理後 0 日の残留量を除外して算出した。



### 3. 水質汚濁性試験

#### 1) 分析法の原理と操作概要

試料をポリマー系ミニカラムを用いて抽出し、LC-MS/MSを用いて親化合物及び代謝物を定量した。

#### 2) 分析対象の化合物

##### ① 親化合物

一般名： イブフェンカルバゾン

化学名： 1-(2,4-ジクロロフェニル)-*N*-(2,4-ジフルオロフェニル)  
-*N*-イソプロピル-1,5-ジヒドロ-5-オキソ-4*H*-1,2,4-トリアゾール  
-4-カルボキサミド

分子式：  $C_{18}H_{14}Cl_2F_2N_4O_2$

分子量： 427.23

代謝経路図中の記号： [A]

##### 代謝物

化学名：

分子式：

分子量：

代謝経路図中の記号：

親化合物への換算係数：

##### ③ 代謝物

化学名：

分子式：

分子量：

代謝経路図中の記号：

親化合物への換算係数：

3) 水質汚濁性試験結果

① 田面水

分析機関：

試料調製 及び 採取場所	被験物質の 処理方法 濃度・量	使用 回数	経過 日数	測定値 (mg/L)					
				親化合物 [A]				合量値 **	
				最高値	平均値	最高値	平均値	平均値	
(灰色低地土、 軽埴土) H22 年度	粒剤 ** 1kg/10a	0	-	<0.001	<0.001				
		1	0*1	0.024	0.024				
		1	1	0.021	0.021				
		1	2	0.027	0.026				
		1	3	0.023	0.023				
		1	5	0.018	0.018				
		1	7	0.016	0.016				
		1	8	0.013	0.013				
		1	10	0.013	0.013				
		1	14	0.012	0.012				
		1	21	0.009	0.009				
		1	28	0.007	0.007				
1	35	0.002	0.002						
(多湿黒ボク土、 埴壤土) H22 年度	粒剤 ** 1kg/10a	0	-	<0.001	<0.001				
		1	0*1	0.025	0.025				
		1	1	0.021	0.021				
		1	2	0.022	0.022				
		1	3	0.021	0.020				
		1	5	0.016	0.016				
		1	7	0.014	0.014				
		1	8	0.012	0.012				
		1	10	0.010	0.010				
		1	14	0.013	0.013				
		1	21	0.007	0.007				
		1	28	0.003	0.003				
1	35	0.001	0.001						

\*1 経過日数：0日は、処理3時間後

\*2 粒剤 (HOK-201-1kg 粒剤)：イブフェンカルバゾン 2.5%

\*3 代謝物の値は親化合物換算値：

\*4 合量値＝親化合物(平均値) +

分析機関：

試料調製 及び 採取場所	被験物質の 処理方法 濃度・量	使用 回数	経過 日数	測定値 (mg/L)					
				親化合物 [A]				合量値 **	
				最高値	平均値	最高値	平均値	平均値	平均値
(灰色低地土、 軽埴土) H22 年度	フロアブル <sup>*2</sup> 500mL/10a	0	-	<0.001	<0.001				
		1	0 <sup>*1</sup>	0.183	0.180				
		1	1	0.082	0.082				
		1	2	0.066	0.066				
		1	3	0.049	0.049				
		1	5	0.040	0.040				
		1	7	0.028	0.028				
		1	8	0.023	0.023				
		1	10	0.017	0.016				
		1	14	0.012	0.012				
		1	21	0.004	0.004				
1	28	0.004	0.004						
1	35	0.003	0.003						
(多湿黒ボク土、 埴壤土) H22 年度	フロアブル <sup>*2</sup> 500mL/10a	0	-	<0.001	<0.001				
		1	0 <sup>*1</sup>	0.191	0.191				
		1	1	0.084	0.084				
		1	2	0.068	0.068				
		1	3	0.046	0.046				
		1	5	0.034	0.034				
		1	7	0.015	0.015				
		1	8	0.010	0.010				
		1	10	0.006	0.006				
1	14	0.003	0.003						

\*1 経過日数：0日は、処理3時間後

\*2 フロアブル(HOK-0801 フロアブル)：

イプフェンカルボン 5.0%、プロモブチド 18.0%、ペンシルフロンメチル 1.4%

\*3 代謝物の値は親化合物換算値：

\*4 合量値=親化合物(平均値) +

② 浸透水

分析機関：

試料調製 及び 採取場所	被験物質の 処理方法 濃度・量	使用 回数	経過 日数	測定値 (mg/L)					
				親化合物 [A]				合量値 **	
				最高値	平均値	最高値	平均値	平均値	平均値
(灰色低地土、 軽埴土) H22 年度	粒剤 *1 1kg/10a	0	-	<0.001	<0.001				
		1	7	<0.001	<0.001				
		1	14	<0.001	<0.001				
		1	21	<0.001	<0.001				
		1	28	<0.001	<0.001				
		1	35	<0.001	<0.001				
(多湿黒ボク土、 埴壤土) H22 年度	粒剤 *1 1kg/10a	0	-	<0.001	<0.001				
		1	7	<0.001	<0.001				
		1	14	<0.001	<0.001				
		1	21	<0.001	<0.001				
		1	28	<0.001	<0.001				
		1	35	<0.001	<0.001				
(灰色低地土、 軽埴土) H22 年度	フロアブル*2 500mL/10a	0	-	<0.001	<0.001				
		1	7	<0.001	<0.001				
		1	14	<0.001	<0.001				
		1	21	<0.001	<0.001				
		1	28	<0.001	<0.001				
		1	35	<0.001	<0.001				
(多湿黒ボク土、 埴壤土) H22 年度	フロアブル*2 500mL/10a	0	-	<0.001	<0.001				
		1	7	<0.001	<0.001				
		1	14	<0.001	<0.001				

\*1 粒剤 (HOK-201-1kg 粒剤) : イブフェンカルバゾン 2.5%

\*2 フロアブル (HOK-0801 フロアブル) :

イブフェンカルバゾン 5.0%、プロモブチド 18.0%、ベンスルフロメチル 1.4%

\*3 代謝物の値は親化合物換算値:

\*4 合量値 = 親化合物 (平均値) +

VI. 有用動植物等に及ぼす影響

1. 水産動植物に対する影響

No.	試験の種類・ 被験物質	供試生物	1群当り の供試数	試験 方法	試験 水温 (℃)	LC <sub>50</sub> 又は EC <sub>50</sub> 値 (mg/L) [( )内は有効成分換算値]				試験 機関*1 (報告年)	頁
						24 h	48 h	72 h	96 h		
水生 -1 GLP	魚類急性 毒性試験 原体 ( ) (%)	コイ	10	半止水	23.7 ~ 24.0	>0.858*2 ( )	>0.858*2 ( )	>0.858*2 ( )	>0.858*2 ( )	(2009)	38
水生 -2 GLP	ミジンコ類急性 遊泳阻害試験 原体 ( ) (%)	オオミジンコ	20	半止水	19.8 ~ 20.1	>1.0*3 ( )	>1.0*3 ( )			(2009)	39
水生 -3 GLP	藻類生長 阻害試験 原体 ( ) (%)	緑藻 <i>Pseudokir- chneriella subcapitata</i>	初期 濃度 5×10 <sup>3</sup> cells/ml	振とう 培養法	21.5 ~ 22.2	ErC <sub>50</sub> (0~72h) 0.0220*2 ( ) NOECr (0~72h) 0.00877*2 ( )				(2009)	40
水生 -4 GLP	魚類急性 毒性試験 2.5%粒剤	コイ	7	半止水	20.2 ~ 22.1	>1000	>1000	>1000	>1000	(2010)	41
水生 -5 GLP	ミジンコ類急性 遊泳阻害試験 2.5%粒剤	オオミジンコ	20	止水	19.3 ~ 20.4	>1000	>1000			(2010)	42
水生 -6 GLP	藻類生長 阻害試験 2.5%粒剤	緑藻 <i>Pseudokir- chneriella subcapitata</i>	初期 濃度 1×10 <sup>4</sup> cells/ml	振とう 培養法	22.8 ~ 23.4	ErC <sub>50</sub> (0~72h) 0.32 NOECr (0~72h) 0.019				(2010)	43

\*1 :

\*2 : 実測濃度に基づく値 (原体を用いて作成した検量線から定量したので、表中の実測濃度は原体の濃度を示している。)

\*3 : 設定濃度に基づく値

2.5%粒剤 : イプフェンカルバゾン 2.5%粒剤

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 (℃)	LC <sub>50</sub> 又は EC <sub>50</sub> 値 (mg/L) [( )内は有効成分換算値]				試験 機関*1 (報告年)	頁
						24 h	48 h	72 h	96 h		
水生 -7 GLP	魚類急性 毒性試験 ジャンボ	コイ	7	止水	22.7 ~ 23.0	>1000	>1000	>1000	>1000	(2010)	44
水生 -8 GLP	ミジンコ類急性 遊泳阻害試験 ジャンボ	オオミジンコ	20	止水	19.8 ~ 20.0	>120	24			(2010)	45
水生 -9 GLP	藻類生長 阻害試験 ジャンボ	緑藻 <i>Pseudokir- chneriella subcapitata</i>	初期 濃度 1×10 <sup>4</sup> cells/ml	振とう 培養法	21.2 ~ 22.4	ErC <sub>50</sub> (0~72h) 1.1 NOECr (0~72h) 0.10				(2010)	46
水生 -10 GLP	魚類急性 毒性試験 フロアブル	コイ	7	止水	22.5 ~ 23.0	>1000	>1000	>1000	>1000	(2010)	47
水生 -11 GLP	ミジンコ類急性 遊泳阻害試験 フロアブル	オオミジンコ	20	止水	19.9	>1000	>1000			(2010)	48
水生 -12 GLP	藻類生長 阻害試験 フロアブル	緑藻 <i>Pseudokir- chneriella subcapitata</i>	初期 濃度 1×10 <sup>4</sup> cells/ml	振とう 培養法	20.0 ~ 22.1	ErC <sub>50</sub> (0~72h) 0.83 NOECr (0~72h) 0.10				(2010)	49

\*1:

ジャンボ：イプフェンカルバゾン 5.0%・プロモブチド 18.0%・ベンスルフロメチル 1.5% 粒剤

フロアブル：イプフェンカルバゾン 5.0%・プロモブチド 18.0%・ベンスルフロメチル 1.4% 水和剤

1) 魚類急性毒性試験

コイを用いた急性毒性試験

(資料 水生-1)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2009年

被験物質：イプフェンカルバゾン原体（純度 %）

供試生物：コイ (*Cyprinus carpio*)

一群各 10 匹、体長：4.47~5.23 cm (平均 4.87 cm)、

体重：0.99~1.73 g (平均 1.36 g)

試験方法：試験は暴露開始後 24 時間毎に試験液の全量を交換する半止水式で行った。試験用水は活性炭ろ過及びチオ硫酸ナトリウム添加により脱塩素処理した水道水を用い、試験液 30 L を入れた 35 L ガラス製水槽で試験した。試験期間中、エアレーションを実施し、無給餌とした。

被験物質に助剤 50% HCO-40/N, N-ジメチルホルムアミドを加え 10000 mg/L の試験原液を調製した。試験原液を必要量採取し、脱塩素処理水道水で希釈して試験液を調製した。試験は試験液調製可能な最高濃度の限度試験とした。

環境条件：試験水温；23.7~24.0℃、溶存酸素濃度；7.2~8.3 mg/L、pH；7.6~7.7

結果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	1.0	
	実測濃度 (時間加重平均)	0.858	
LC <sub>50</sub> (mg/L) (実測濃度に基づく)	24 h	>0.858	( ) *1
	48 h	>0.858	( ) *1
	72 h	>0.858	( ) *1
	96 h	>0.858	( ) *1

\*1：( ) 内は有効成分換算値

試験期間中、全ての試験区において死亡魚は認められず、生存魚に異常は観察されなかった。

試験液中の被験物質濃度の測定値は設定濃度の 77~100%であった。測定値の設定濃度に対する変動が±20%を超えたため、LC<sub>50</sub> 値の算出には測定値を用いた。なお、被験物質濃度は原体を用いて作成した検量線から定量したので、表中の実測濃度は原体の濃度を示している。

2) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 水生-2)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2009年

被験物質：イブフェンカルバゾン原体（純度 %）

供試生物：オオミジンコ (*Daphnia magna*)

一群各 20 頭 (5 頭/容器) (生後 24 時間以内の個体)

試験方法：試験は暴露開始 24 時間後に試験液の全量を交換する半止水式で行った。試験は試験水 100 mL (希釈水には人工培地 (Elendt M4) を用いた) を入れた 100 mL ガラス製ビーカーで行った。

試験液の調製は被験物質に助剤 50% HCO-40/N, N-ジメチルホルムアミドを加え 10000 mg/L の試験原液を調製した。試験原液を必要量採取し、希釈水で希釈して試験液を調製した。試験は試験液調製可能な最高濃度での限度試験とした。

環境条件：試験水温；19.8~20.1℃、溶存酸素濃度；8.5~8.8 mg/L、pH；7.8~8.4

結果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	1.0	
	実測濃度 *1 (時間加重平均)	0.925	
EC <sub>50</sub> (mg/L) (設定濃度に基づく)		24 h	>1.0 ( ) *2
		48 h	>1.0 ( ) *2

\*1：申請者にて算出

\*2：( ) 内は有効成分換算値

試験濃度 1.0 mg/L の限度試験で死亡及び遊泳阻害などの中毒症状は観察されなかった。

試験液中の被験物質濃度の測定値は設定濃度の 90~96%であった。全ての測定値が設定濃度に対して変動が±20%以内であったため、EC<sub>50</sub> 値の算出には設定濃度を用いた。なお、被験物質濃度は原体を用いて作成した検量線から定量したので、表中の実測濃度は原体の濃度を示している。



3) 藻類生長阻害試験

(資料 水生-3)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2009 年

被験物質：イプフェンカルバゾン原体 (純度 %)

供試生物：緑藻 (*Pseudokirchneriella subcapitata* ATCC22662)

初期濃度  $5 \times 10^3$  cells/mL

試験方法：A-2 培地 100ml を入れ、通気性のシリコン栓をした 300 mL ガラス製三角フラスコ中で藻類を培養した。これらフラスコを、 $22 \pm 2^\circ\text{C}$  に制御した藻類培養装置の電気式振とう器 (100 回転/分) に設置し、 $68 \sim 75 \mu\text{E}/\text{m}^2/\text{s}$  の光強度で連続照明した。被験物質を *N,N*-ジメチルホルムアミドに溶解して試験原液を調製し、これを培地で希釈して所定濃度の試験液を調製した。

培養温度： $21.5 \sim 22.2^\circ\text{C}$

結 果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0.010、0.018、0.032、0.056、0.10
	実測濃度 (時間加重平均)	0.00877、0.0155、0.0278、0.0496、0.0881
ErC <sub>50</sub> (mg/L) *1 [95%信頼限界]		(0~72 h) 0.0220 [0.0215~0.0225] ( ) *2
NOEC (mg/L) *1		0.00877 ( ) *2

\*1：測定値の時間加重平均値に基づく値

\*2：( ) 内は有効成分換算値

外見等の異常としては、細胞凝集及び細胞容積の拡大が観察された。

試験液中の被験物質濃度の測定値は、試験開始時において設定濃度の 86~89%、全暴露期間の平均では設定濃度の 86~89% の範囲であった。なお、被験物質濃度は原体を用いて作成した検量線から定量したので、表中の実測濃度は原体の濃度を示している。

4) 魚類急性毒性試験

コイを用いた急性毒性試験

(資料 水生-4)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2010 年

被験物質：ファイター1 キロ粒剤 (イプフェンカルバゾン 2.5%)

供試生物：コイ (*Cyprinus carpio*)

一群各 7 匹、平均全長：4.7 cm(4.4~5.2 cm)、平均体重：1.22g(0.96~1.67 g)

試験方法：試験は半止水式 (48 時間後に換水) で行った。

試験用水は PF フィルターでろ過した後、活性炭ろ過器を通した脱塩素水道水を用いた。

試験液 20 L を入れた 27 L 容ガラス製水槽で試験した。試験期間中、緩やかなエアレーションを実施し、無給餌とした。

試験液の調製方法は必要量の被験物質と試験用水を試験容器で混合、攪拌して調製した。

環境条件：試験水温；20.2~22.1℃、溶存酸素濃度；6.8~9.9 mg/L、pH；7.57~8.01

結 果：

試験濃度 (mg/L) *1	62、120、250、500、1000	
LC <sub>50</sub> (mg/L)	24 h	>1000
	48 h	>1000
	72 h	>1000
	96 h	>1000
NOEC (mg/L)	62	
死亡の認められなかった 最高濃度 (mg/L)	1000	

\*1：各値は設定濃度に基づく値

外観異常として体色の明化、出血が観察された。

5) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 水生-5)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2010 年

被験物質：ファイター1 キロ粒剤 (イプフェンカルバゾン 2.5%)

供試生物：オオミジンコ (*Daphnia magna*)

一群各 20 頭 (5 頭/容器) (生後 24 時間以内の個体)

試験方法：試験は止水式で行った。試験は試験水 100 mL (希釈水には脱塩素水道水を用いた) を入れた 100 mL 容ガラス製ビーカーで行った。

試験液の調製方法は必要量の被験物質を秤量し、試験用水と混合、攪拌し 10 g/L の試験原液を調製した。この試験原液を必要量採取し、試験用水で希釈して各試験液を調製した。

環境条件：試験水温；19.3~20.4℃、溶存酸素濃度；7.3~8.6 mg/L、pH；7.94~8.12

結 果：

試験濃度 (mg/L)*1	62、120、250、500、1000	
EC <sub>50</sub> (mg/L)	24 h	>1000
	48 h	>1000
NOEC (mg/L)	62	

\*1：各値は設定濃度に基づく値

暴露期間中、遊泳阻害及び緩慢な遊泳行動が認められた。

6) 藻類生長阻害試験

(資料 水生-6)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2010年

被験物質：ファイター1キログラ剤（イプフェンカルバゾン 2.5%）

供試生物：緑藻（*Pseudokirchneriella subcapitata* ATCC22662）

初期濃度  $1 \times 10^4$  cells/mL

試験方法：試験は OECD 培地 100 mL を入れ、通気性のシリコン栓をした 300 mL ガラス製三角フラスコ中で藻類を培養した。これらフラスコは、 $23 \pm 2^\circ\text{C}$ 、連続照明（ $76 \sim 77 \mu\text{E}/\text{m}^2/\text{s}$ ）の条件下で常時約 100 rpm で振とうし、72 時間培養した。試験液は被験物質を培地中に分散させ 10 mg/L、100 mg/L の試験原液を調製し、これを培地で希釈して所定濃度の試験液を調製した。

培養温度： $22.8 \sim 23.4^\circ\text{C}$

結 果：

試験濃度 (mg/L)*1	0.019、0.061、0.20、0.62、2.0
ErC <sub>50</sub> (mg/L) [95%信頼限界]	(0~72 h) 0.32[0.27~0.38]
NOEC (mg/L)	0.019

\*1：各値は設定濃度に基づく値

細胞観察において 0.62 及び 2.0 mg/L で細胞の膨張が認められた。

7) 魚類急性毒性試験

コイを用いた急性毒性試験

(資料 水生-7)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2010 年

被験物質：ウィナージャンボ

(イプフェンカルバゾン 5.0%、プロモブチド 18.0%、ベンスルフロンメチル 1.5%)

供試生物：コイ (*Cyprinus carpio*)

一群各 7 匹、平均全長：5.5±0.19 cm、平均体重：1.7±0.24 g

試験方法：試験は止水式（試験液の交換なし）で行った。

試験用水は十分にエアレーションし、温度調節した脱塩素水道水を用いた。

試験液 50 L を入れた 50 L 容ガラス製水槽で試験した。試験期間中、緩やかなエアレーションを実施し、無給餌とした。

試験液の調製方法は試験濃度毎に必要な量の被験物質と試験用水を試験容器で混合、攪拌して調製した。

環境条件：試験水温；22.7～23.0℃、溶存酸素濃度；5.8～8.6 mg/L、pH；7.2～7.7

結 果：

試験濃度 (mg/L) *1	260、360、510、700、1000	
LC <sub>50</sub> (mg/L)	24 h	>1000
	48 h	>1000
	72 h	>1000
	96 h	>1000
NOEC (mg/L)	360	
死亡の認められなかった 最高濃度 (mg/L)	1000	

\*1：各値は設定濃度に基づく値

試験期間中、全ての試験区において死亡魚は認められなかった。

中毒症状としては、表層集中、平衡喪失、体色暗化及び活動度の低下が観察された。

8) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 水生-8)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2010年

被験物質：ウィナージャンボ

(イプフェンカルバゾン 5.0%、プロモブチド 18.0%、ベンスルフロンメチル 1.5%)

供試生物：オオミジンコ (*Daphnia magna*)

一群各 20 頭 (5 頭/容器) (生後 24 時間以内の個体)

試験方法：試験は止水式で行った。試験は試験水 40 mL (希釈水には脱塩素水道水を用いた) を入れた 100 mL 容ガラス製ビーカーで行った。

試験液の調製方法は必要量の被験物質を秤量し、試験用水と混合、攪拌して 1000 mg/L の試験原液を調製した。この試験原液を攪拌しながら必要量分取し、試験容器に入れた試験用水に添加後、攪拌して試験液を調製した。

環境条件：試験水温；19.8~20.0℃、溶存酸素濃度；8.8~8.9 mg/L、pH；7.8

結果：

試験濃度 (mg/L)*1	7.5、15、30、60、120	
EC <sub>50</sub> (mg/L)	24 h	>120
	48 h	24
NOEC (mg/L)	7.5	

\*1：各値は設定濃度に基づく値

暴露期間中に嗜眠状態、遊泳阻害、活動度の低下及び水面浮遊が観察された。

9) 藻類生長阻害試験

(資料 水生-9)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2010年

被験物質：ウィナージャンボ

(イプフェンカルバゾン 5.0%、プロモブチド 18.0%、ベンスルフロメチル 1.5%)

供試生物：緑藻 (*Pseudokirchneriella subcapitata* ATCC22662)

初期濃度  $1 \times 10^4$  cells/mL

試験方法：試験は OECD 培地 100 mL を入れ、通気性のシリコン栓をした 500 mL 容ガラス製三角フラスコ中で藻類を培養した。これらフラスコは、21~24℃、連続照明 (95~98  $\mu$ E/m<sup>2</sup>/s) の条件下で常時約 100 rpm で振とうし、72 時間培養した。試験液は被験物質を培地中に分散させ 0.0001~0.001% の試験原液を調製し、これを培地で希釈して所定濃度の試験液を調製した。

培養温度：21.2~22.4℃

結 果：

試験濃度 (mg/L)*1	0.10、0.32、1.0、3.2、10
ErC <sub>50</sub> (mg/L)	(0~72 h) 1.1
NOEC (mg/L)	0.10

\*1：各値は設定濃度に基づく値

細胞観察において 10~1.0mg/L 区で細胞の膨張が、1.0mg/L 区において一部細胞の凝集が観察された。

10) 魚類急性毒性試験

コイを用いた急性毒性試験

(資料 水生-10)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2010年

被験物質：ウィナーフロアブル

(イプフェンカルバゾン 5.0%、プロモブチド 18.0%、ベンスルフロロンメチル 1.4%)

供試生物：コイ (*Cyprinus carpio*)

一群各7匹、平均全長：5.4±0.24 cm、平均体重：1.8±0.26 g

試験方法：試験は止水式（試験液の交換なし）で行った。

試験用水は十分にエアレーションし、温度調節した脱塩素水道水を用いた。

試験液50 Lを入れた50 L容ガラス製水槽で試験した。試験期間中、緩やかなエアレーションを実施し、無給餌とした。

試験液の調製方法は必要量の被験物質と試験用水を試験容器で混合、攪拌して調製した。

環境条件：試験水温；22.5~23.0℃、溶存酸素濃度；7.7~8.6 mg/L、pH；7.4~7.7

結果：

試験濃度 (mg/L) *1	1000	
LC <sub>50</sub> (mg/L)	24 h	>1000
	48 h	>1000
	72 h	>1000
	96 h	>1000
NOEC (mg/L)	1000	

\*1：各値は設定濃度に基づく値

試験期間中、試験濃度区において試験生物の中毒症状及び死亡は認められなかった。



1 1) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 水生-11)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2010年

被験物質：ウィナーフロアブル

(イプフェンカルバゾン 5.0%、プロモブチド 18.0%、ベンスルフロメチル 1.4%)

供試生物：オオミジンコ (*Daphnia magna*)

一群各 20 頭 (5 頭/容器) (生後 24 時間以内の個体)

試験方法：試験は止水式で行った。試験は試験水 40 mL (希釈水には脱塩素水道水を用いた) を入れた 100 mL 容ガラス製ビーカーで行った。試験液の調製方法は必要量の被験物質を秤量し、試験用水と混合、攪拌して 10000 mg/L の試験原液を調製した。この試験原液を攪拌しながら必要量分取し、試験容器に入れた試験用水に添加後、攪拌して試験液を調製した。

環境条件：試験水温；19.9℃、溶存酸素濃度；8.8~9.0 mg/L、pH；7.4~7.9

結 果：

試験濃度 (mg/L)*1	63、130、250、500、1000	
EC <sub>50</sub> (mg/L)	24 h	>1000
	48 h	>1000
NOEC (mg/L)	63	

\*1：各値は設定濃度に基づく値

暴露期間中に遊泳阻害及び活動度の低下が観察された。

1 2) 藻類生長阻害試験

(資料 水生-12)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2010 年

被験物質：ウィナーフロアブル

(イプフェンカルバゾン 5.0%、プロモブチド 18.0%、ベンスルフロロンメチル 1.4%)

供試生物：緑藻 (*Pseudokirchneriella subcapitata* ATCC22662)

初期濃度  $1 \times 10^4$  cells/mL

試験方法：試験は OECD 培地 100 mL を入れ、通気性のシリコン栓をした 500 mL 容ガラス製三角フラスコ中で藻類を培養した。これらフラスコは、21~24℃、連続照明

(97~102  $\mu$ E/m<sup>2</sup>/s) の条件下で常時約 100 rpm で振とうし、72 時間培養した。

試験液は被験物質を培地中に分散させ 0.0001~0.001% の試験原液を調製し、これを培地で希釈して所定濃度の試験液を調製した。

培養温度：20.0~22.1℃

結 果：

試験濃度 (mg/L)*1	0.10、0.32、1.0、3.2、10
ErC <sub>50</sub> (mg/L)	(0~72 h) 0.83
NOEC (mg/L)	0.10

\*1：各値は設定濃度に基づく値

細胞観察において 10~1.0mg/L 区において細胞の膨張及び一部凝集が観察された。

2. 水産動植物以外の有用生物に対する影響

1) 蚕に対する影響

No.	供試生物 (齢期)	1群 当たり 供試数	被験 物質	投与方法 投与量	結果	試験機関 (報告年)																																																																																																										
蚕 -1	蚕 [朝日× 東海] (4 齢 起蚕)	20 頭/ 反復、 3 反復	フロア ブル (5%)	5, 50, 500, 5000, 50000 ppm に調製し た溶液に 桑葉を浸 漬し、風乾 後、給餌	<p>死亡率：</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="6">用量群 (ppm)</th> </tr> <tr> <th>0</th> <th>5</th> <th>50</th> <th>500</th> <th>5000</th> <th>50000</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>4 日後 死亡率</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>8.3</td> </tr> <tr> <td>16 日後 死亡率</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>45.0</td> </tr> </tbody> </table> <p>中毒症状：摂食不良、生育不良、脱皮不良</p> <p>繭質：3 反復の平均値</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="6">用量群 (ppm)</th> </tr> <tr> <th>0</th> <th>5</th> <th>50</th> <th>500</th> <th>5000</th> <th>50000</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>上簇蚕数(頭)</td> <td>19.3</td> <td>20.0</td> <td>19.3</td> <td>20.0</td> <td>20.0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>結繭蚕数(頭)</td> <td>19.3</td> <td>20.0</td> <td>19.3</td> <td>20.0</td> <td>20.0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>健蛹歩合(%)</td> <td>93.3</td> <td>98.3</td> <td>95.0</td> <td>95.0</td> <td>96.7</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td rowspan="6">繭質 調査</td> <td rowspan="3">♂</td> <td>繭重 (g)</td> <td>1.92</td> <td>1.94</td> <td>1.86</td> <td>1.89</td> <td>1.87</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>繭層重 (mg)</td> <td>494</td> <td>501</td> <td>473</td> <td>508</td> <td>487</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>繭層 歩合 (%)</td> <td>25.7</td> <td>25.8</td> <td>25.4</td> <td>26.9</td> <td>26.0</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">♀</td> <td>繭重 (g)</td> <td>2.34</td> <td>2.34</td> <td>2.26</td> <td>2.32</td> <td>2.26</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>繭層重 (mg)</td> <td>514</td> <td>510</td> <td>487</td> <td>507</td> <td>496</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>繭層 歩合 (%)</td> <td>22.0</td> <td>21.8</td> <td>21.5</td> <td>21.9</td> <td>21.9</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>フロアブル (5%) 原液 50000 ppm 群では上簇蚕は無 かった。5000 ppm 以下で、繭質は無処理区と有意差は 無かった (Dunnett の多重比較検定)。</p>		用量群 (ppm)						0	5	50	500	5000	50000	4 日後 死亡率	0	0	0	0	0	8.3	16 日後 死亡率	-	-	-	-	-	45.0		用量群 (ppm)						0	5	50	500	5000	50000	上簇蚕数(頭)	19.3	20.0	19.3	20.0	20.0	0	結繭蚕数(頭)	19.3	20.0	19.3	20.0	20.0	0	健蛹歩合(%)	93.3	98.3	95.0	95.0	96.7	-	繭質 調査	♂	繭重 (g)	1.92	1.94	1.86	1.89	1.87	-	繭層重 (mg)	494	501	473	508	487	-	繭層 歩合 (%)	25.7	25.8	25.4	26.9	26.0	-	♀	繭重 (g)	2.34	2.34	2.26	2.32	2.26	-	繭層重 (mg)	514	510	487	507	496	-	繭層 歩合 (%)	22.0	21.8	21.5	21.9	21.9	-	(2009)
	用量群 (ppm)																																																																																																															
	0	5	50	500	5000	50000																																																																																																										
4 日後 死亡率	0	0	0	0	0	8.3																																																																																																										
16 日後 死亡率	-	-	-	-	-	45.0																																																																																																										
	用量群 (ppm)																																																																																																															
	0	5	50	500	5000	50000																																																																																																										
上簇蚕数(頭)	19.3	20.0	19.3	20.0	20.0	0																																																																																																										
結繭蚕数(頭)	19.3	20.0	19.3	20.0	20.0	0																																																																																																										
健蛹歩合(%)	93.3	98.3	95.0	95.0	96.7	-																																																																																																										
繭質 調査	♂	繭重 (g)	1.92	1.94	1.86	1.89	1.87	-																																																																																																								
		繭層重 (mg)	494	501	473	508	487	-																																																																																																								
		繭層 歩合 (%)	25.7	25.8	25.4	26.9	26.0	-																																																																																																								
	♀	繭重 (g)	2.34	2.34	2.26	2.32	2.26	-																																																																																																								
		繭層重 (mg)	514	510	487	507	496	-																																																																																																								
		繭層 歩合 (%)	22.0	21.8	21.5	21.9	21.9	-																																																																																																								

2) ミツバチに対する影響

No.	供試生物 (齢期)	1群 当たり 供試生物	被験 物質	投与方法 投与量	結果	試験機関 (報告年)
ミツバ -1	セイヨウミツバチ (成虫)	10 頭/反復、 5 反復	原体 (%)	接触毒性 0、10、50、100 μg a. i. /頭 とし胸部に塗布	LD <sub>50</sub> >100 μg a. i. /頭 (48 時間)	(2010 年)
ミツバ -2				経口毒性 0、10、50、100 μg a. i. /頭 とし餌に混入	LD <sub>50</sub> >100 μg a. i. /頭 (48 時間)	(2010 年)

3) 天敵に対する影響

No.	供試生物 (齢期)	1群当たり 供試生物	被験物質	投与方法 投与量	結果	試験機関 (報告年)
天敵 -1	ギンヤンマ属 トンボ (幼虫)	1頭/反復 20反復	原体 (%)	0、0.5、5 ppm 薬液中に放虫	<u>死虫率(6日後)</u> 0 ppm : 0% 0.5 ppm : 0% 5 ppm : 0% 影響は認められなかった。	(2010年)
天敵 -2	アメンボ (成体)	1頭/反復 20反復	原体 (%)	0、0.5、5 ppm 薬液面に放虫	<u>死虫率(補正死虫率%)(6日後)</u> 0 ppm : 15% 0.5 ppm : 25% (12.5%) 5 ppm : 30% (17.6%) 対照区と処理区の死亡頻度は 統計学的に有意差がなく、影 響は認められなかった。	(2010年)
天敵 -3	キツキコモリグモ (成体)	1頭/反復 20反復	原体 (%)	0、0.5、5 ppm 薬液を虫体 に散布	<u>死虫率(10日後)</u> 0 ppm : 0% 0.5 ppm : 0% 5 ppm : 0% 影響は認められなかった。	(2010年)

4) 鳥類に対する影響

No.	試験の種類・ 被験物質	供試 生物	1群あたり の供試数	投与 方法	投与量	LD <sub>50</sub> 又は LC <sub>50</sub> 及び 無影響量	観察された 影響等	試験機関 (報告年)
鳥 -1	急性経口 毒性試験 原体 (%)	日本 ウズラ	雌雄 各5羽	強制 経口 投与	2000 mg/kg	LD <sub>50</sub> 雄 >2000mg/kg 雌 >2000mg/kg NOEL 2000mg/kg	なし	(2008年)

## VII. 使用時安全上の注意、解毒法等

### 1. 使用時安全上の注意事項

#### 1) 粒剤・フロアブル

- (1) 誤食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。
- (2) 眼に対して弱い刺激性があるので、眼に入らないように注意すること。眼に入った場合には直ちに水洗すること。
- (3) 散布の際は農薬用マスク、手袋、長ズボン・長袖の作業衣などを着用すること。  
作業後は手足、顔などを石けんでよく洗い、うがいをする。
- (4) かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。

#### 2) ジャンボ

- (1) 本剤は水溶性フィルムで小包装化されているため、通常の使用方法ではその該当がない。ただし、濡れた手で触らないこと。
- (2) 水溶性フィルム包装が破袋した場合は以下の点に注意すること。
  - ① 誤食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。
  - ② 眼に対して刺激性があるので、眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。
  - ③ かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。

### 2. 解毒法及び治療法

なし

### 3. 製造時、使用時における事故例

なし

Ⅷ. 毒性

〈毒性試験一覧表〉

1. 原体を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当たり供試数	投与方法	投与量(mg/kg)	LD <sub>50</sub> 値又は無毒性量(mg/kg)	試験機関(報告年)	記載頁
1 GLP	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各5	経口	2000	♂♀ >2000	(2002)	毒-7
2 GLP	急性毒性 14日間観察	マウス	♀3+3	経口	2000	♀ >2000	(2010)	毒-8
3 GLP	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各5	経皮	2000	♂♀ >2000	(2002)	毒-9
4 GLP	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各5	吸入	5.9mg/L	♂♀ >5.9mg/L	(2010)	毒-10
5 GLP	皮膚刺激性	ウサギ	♀3	貼布	0.5g	無刺激性	(2009)	毒-12
6 GLP	眼刺激性	ウサギ	非洗眼 ♀3 洗眼 ♀3	点眼	0.1ml	最小の刺激性 (洗眼効果あり)	(2009)	毒-13
7 GLP	皮膚感作性 Maximization法	モルモット	♀20 陽性対照 ♀10	感作: 皮内注射; 2.5% (w/v) 流動 パラフィン懸濁あるいは生 理食塩水/FCA 乳化液 経皮貼布; 50% (w/w) 白色パ ラフィン混合液 惹起: 経皮貼布; 50% (w/w) 白色パ ラフィン混合液	皮膚感作率 25%	(2009)	毒-15	
8 省略	急性神経毒性	ラットを用いた急性経口毒性試験及び90日間反復経口投与毒性試験を実施したが神経毒性を示す所見は認められなかったことから試験省略。					毒-17	
9 省略	急性遅発性 神経毒性	遅発性神経毒性を有する既知の化学物質との化学構造上の相関等から見て、遅発性神経毒性を有するおそれがないと認められることから試験省略。					毒-18	
10 GLP	90日間反復経口 投与毒性	ラット	♂♀ 各10	飼料 混入	0, 10, 30, 100 ppm ♂; 0, 0.592, 1.77, 5.97 ♀; 0, 0.664, 2.00, 6.69	<10 ppm ♂; <0.592 ♀; <0.664	(2004)	毒-19
11 GLP	90日間反復経口 投与毒性	イヌ	♂♀ 各4	飼料 混入	0, 5, 30, 300 ppm ♂; 0, 0.124, 0.729, 7.79 ♀; 0, 0.132, 0.789, 8.09	5 ppm ♂; 0.124 ♀; 0.132	(2004)	毒-26
12 省略	反復経口投与 神経毒性	ラットを用いた90日間反復経口投与毒性試験を実施したが神経毒性を示す所見は認められなかったことから試験省略。					毒-40	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当たり供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 値 又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
13 省略	28日間遅発性神経毒性	遅発性神経毒性を有する既知の化学物質との化学構造上の相関等から見て、遅発性神経毒性を有するおそれがないと認められることから試験省略。						毒-41
14 GLP	1年間反復経口投与毒性	ラット	♂♀各20	飼料混入	0, 3, 30, 100 ppm ♂; 0, 0.126, 1.29, 4.40 ♀; 0, 0.159, 1.61, 5.49	3 ppm ♂; 0.126 ♀; 0.159	(2009)	毒-42
15 GLP	1年間反復経口投与毒性	イヌ	♂♀各4	飼料混入	0, 4, 30, 100 ppm ♂; 0, 0.112, 0.819, 2.72 ♀; 0, 0.0995, 0.818, 2.55	4 ppm ♂; 0.112 ♀; 0.0995	(2010)	毒-55
16 GLP	発がん性	ラット	♂♀各50	飼料混入	0, 3, 30, 200 ppm ♂; 0, 0.110, 1.09, 7.44 ♀; 0, 0.138, 1.40, 9.67	3 ppm ♂; 0.110 ♀; 0.138	(2010)	毒-66
17 GLP	発がん性	マウス	♂♀各52	飼料混入	0, 2, 20, 100 ppm ♂; 0, 0.220, 2.25, 11.6 ♀; 0, 0.207, 2.08, 10.7	20 ppm ♂; 2.25 ♀; 2.08	(2010)	毒-91
18 GLP	繁殖毒性	ラット	♂♀各24	飼料混入	0, 3, 30, 300 ppm (P世代) ♂; 0, 0.186, 1.86, 19.1 ♀; 0, 0.298, 2.95, 29.6 (F1世代) ♂; 0, 0.197, 1.98, 21.0 ♀; 0, 0.294, 2.98, 30.4	3 ppm (P世代) ♂; 0.186 ♀; 0.298 (F1世代) ♂; 0.197 ♀; 0.294 繁殖性に影響なし	(2010)	毒-111
19 GLP	催奇形性	ラット	♀24	経口	0, 3, 30, 300	母動物3 胎児300 催奇形性なし	(2009)	毒-127

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当たり供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 値 又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁	
20 GLP	催奇形性	ウサギ	♀25	経口	0, 0.5, 3, 15	母動物 3 胎児 3 催奇形性なし	(2009)	毒 -134	
21 GLP	変異原性 復帰突然変異	ネズミチフス菌; TA100, TA98, TA1535, TA1537 大腸菌; WP2 <i>uvrA</i>		<i>in vitro</i>	試験 1 : 0, 20.6, 61.7, 185, 556, 1667, 5000 µg/plate 試験 2 : 0, 156, 313, 625 , 1250, 2500, 5000 µg/plate	陰性 (±S9)	(2002)	毒 -141	
22 GLP	変異原性 染色体異常	チャイニーズハムスター 培養細胞 (CHL)		<i>in vitro</i>	短時間処理 : -S9:0, 40, 80, 120, 160 µg/mL +S9:0, 50, 100, 200, 400 µg/mL 連続処理 : 24h:0, 20, 40, 80, 160 µg/mL 48h:0, 10, 20, 40, 80 µg/mL	陰性 (±S9)	(2003)	毒 -144	
23 GLP	変異原性 小核試験	マウス	♂5	経口	0, 500, 1000, 2000	陰性	(2003)	毒 -146	
24	膀胱における コメットアッセイ						(2010)	毒 -148	
25 GLP	生体機能への影響に関する試験	一般状態	マウス	♂♀各3	経口	0, 500, 1000, 2000	♂♀ ; 2000	(2010)	毒 -150
		一般状態	ラット	♂♀各5	経口	0, 500, 1000, 2000	♂ ; 2000 ♀ ; 1000		
		呼吸器系	ラット	♂5	経口	0, 500, 1000, 2000	♂ ; 2000		
		循環器系	ラット	♂5	経口	0, 500, 1000, 2000	♂ ; 2000		



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

資料 No.	試験の種類 ・期間	供試 動物	1群 当たり 供試数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 値 又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載 頁
26	膀胱の 細胞増殖 活性の検索 (28日間投与)						(2010)	毒 -153
27	肝臓薬物代謝 酵素誘導試験 (14日間投与)						(2010)	毒 -156

2. 代謝物を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当たり供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁	
代-1 GLP	代謝物	急性毒性 14日間観察	ラット	♀3+3	経口	300, 2000	300 < LD <sub>50</sub> ≤ 2000	(2010)	毒 -160
代-2 GLP	代謝物		ラット	♀3+3	経口	2000	>2000	(2010)	毒 -161
代-3 GLP	代謝物		マウス	♀3+3	経口	2000	>2000	(2010)	毒 -162
代-4 GLP	代謝物		マウス	♀3+3	経口	2000	>2000	(2010)	毒 -163
代-5	代謝物	28日間 反復 経口 投与 毒性	ラット	♂♀6	飼料 混入	0, 100, 1000, 3000, 10000 ppm ♂0, 7.79, 77.9, 234, 782 ♀0, 8.15, 80.6, 251, 853	10000 ppm ♂ 782 ♀ 853	(2010)	毒 -164
代-6 GLP	代謝物	変異 原性 復帰 突然 変異	ネズミチフス菌: TA98、TA100、 TA1535、 TA1537 大腸菌: WP2 <i>uvrA</i>	<i>in vitro</i>	試験1: 0, 20.6, 61.7, 185, 556, 1667, 5000 μg/plate	試験2: 0, 156, 313, 625, 1250, 2500, 5000 μg/plate	陰性	(2010)	毒 -168
代-7 GLP	代謝物				試験1: 0, 61.7, 185, 556, 1667, 5000 μg/plate	試験2: 0, 313, 625, 1250, 2500, 5000 μg/plate	陰性	(2010)	毒 -171
代-8 GLP	代謝物				試験1: 0, 61.7, 185, 556, 1667, 5000 μg/plate	試験2: 0, 313, 625, 1250, 2500, 5000 μg/plate	陰性	(2010)	毒 -174
代-9 GLP	代謝物				試験1: 0, 61.7, 185, 556, 1667, 5000 μg/plate	試験2: 0, 313, 625, 1250, 2500, 5000 μg/plate	陰性	(2010)	毒 -177

3. 製剤を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類・期間		供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関*1 (報告年)	記載頁
製-1 GLP	単剤 2.5%粒剤	急性毒性 14日間観察	ラット	♀3+3	経口	2000	♀ >2000	(2010)	毒 -180
製-2 GLP		急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各5	経皮	2000	♂♀ >2000	(2010)	毒 -181
製-3 GLP		皮膚刺激性 72時間観察	ウサギ	♂3	貼布	0.5g	刺激性なし	(2010)	毒 -182
製-4 GLP		眼刺激性 72時間観察	ウサギ	非洗眼 ♂3 洗眼 ♂3	点眼	0.1mL	極軽度の刺激性	(2010)	毒 -183
製-5 GLP		皮膚感作性 Buehler 法 30日間観察	モルモット	♂ 20 陽性対照 ♂ 10	感作・惹起 50%検体		感作性なし	(2010)	毒 -185
製-6 GLP	混合剤 ジャンボ*2	急性毒性 14日間観察	ラット	♀3+3	経口	2000	♀ >2000	(2010)	毒 -187
製-7 GLP		急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各5	経皮	2000	♂♀ >2000	(2010)	毒 -188
製-8 GLP		皮膚刺激性 72時間観察	ウサギ	♀3	貼布	0.5g	刺激性なし	(2010)	毒 -189
製-9 GLP		眼刺激性 9日間観察	ウサギ	非洗眼 ♀3 洗眼 ♀3	点眼	0.1mL	中等度刺激性 (洗眼により軽減)	(2010)	毒 -190
製-10 GLP		皮膚感作性 Buehler 法 30日間観察	モルモット	♀ 20 陽性対照 ♀ 10	感作・惹起 50%検体		感作性なし	(2010)	毒 -192
製-11 GLP	混合剤 フロアブル*3	急性毒性 14日間観察	ラット	♀3+3	経口	2000	♀ >2000	(2010)	毒 -194
製-12 GLP		急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各5	経皮	2000	♂♀ >2000	(2010)	毒 -195
製-13 GLP		皮膚刺激性 72時間観察	ウサギ	♀3	貼布	0.5mL	刺激性なし	(2010)	毒 -196
製-14 GLP		眼刺激性 72時間観察	ウサギ	非洗眼 ♀3 洗眼 ♀3	点眼	0.1mL	極軽度の刺激性	(2010)	毒 -197
製-15 GLP		皮膚感作性 Buehler 法 30日間観察	モルモット	♀ 20 陽性対照 ♀ 10	感作・惹起 100%検体		感作性なし	(2010)	毒 -199

\*1:

\*2: イブフェンカルバゾン 5.0%+プロモブチド 18.0%+ベンスルフロメチル 1.5%

\*3: イブフェンカルバゾン 5.0%+プロモブチド 18.0%+ベンスルフロメチル 1.4%

1. 原体

(1) 急性毒性

ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 1)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2002 年

検体純度: %

供試動物: Sprague-Dawley 系ラット(Crj:CD(SD)[IGS])、雌雄 8 週齢、  
体重; 雄 258~269 g、雌 189~194 g、一群雌雄各 5 匹

観察期間: 14 日間

投与方法: 検体を 0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液に懸濁して 10 mL/kg 体重の容量で単回強制経口投与した。投与前日の夕方から投与約 3 時間後まで絶食した。

観察・検査項目: 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。試験終了時、全動物について肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雌雄 >2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例は認められなかった
症状発現期間及び消失時間	雄で投与後 6 時間に軟便と肛門周囲部被毛の汚れを観察、投与後 1 日後には消失
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雄 <2000 雌 2000
死亡例が認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄 2000

雄で投与 6 時間後に軟便が 1 例、肛門周囲部被毛の汚れが 1 例、観察されたものの投与 1 日後には消失し、速やかに回復した。全動物ともに観察期間中、通常の体重増加を示し、剖検所見での異常は認められなかった。

マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 2)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2010 年

検体純度: %

供試動物: ICR 系マウス (Cr1j:CD1(ICR))、雌 8 週齢

体重: 雌 26.3~30.2 g、各段階一群雌 3 匹

観察期間: 14 日間

試験方法: 毒性等級法

投与方法: 検体を 0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液に懸濁して 20 mL/kg 体重の容量で単回強制経口投与した。投与 3~4 時間前より投与終了の 1~2 時間後まで絶食させた。

観察・検査項目: 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。試験終了時、全動物について肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雌 >2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例は認められなかった
症状発現期間及び消失時間	臨床症状は認められなかった
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	2000
死亡例が認められなかった最高投与量 (mg/kg)	2000

臨床症状での異常は認められなかった。投与後 7 日及び 14 日の体重測定では、全ての動物において投与前の値と比べて体重の増加が認められた。剖検では 6 例中 1 例で肝臓及び脾臓の腫大が認められたが、検体投与に起因する毒性変化であるかは不明であった。

ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 3)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2002 年

検体純度： %

供試動物： Sprague-Dawley 系ラット (Crj:CD(SD) [IGS])、雌雄 8 週齢、  
体重；雄 277~295 g、雌 201~220 g、一群雌雄各 5 匹

観察期間： 14 日間

投与方法： 検体を脱イオン水で湿らせたパッドに均一に載せ、投与 24 時間以上前に剪毛した背部に半閉塞貼布して 24 時間暴露した。

観察・検査項目： 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。試験終了時、全動物について肉眼的病理検査を行った。

結 果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雌雄 >2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例は認められなかった
症状発現期間及び消失時間	臨床症状は認められなかった
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄 2000
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄 2000

全動物ともに中毒症状は認められず、通常体重増加を示した。また、剖検所見での異常は認められなかった。

ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 4)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2010 年

検体純度: %

供試動物: Sprague-Dawley 系ラット (Cr1:CD(SD))、雌雄 8 週齢、  
 体重; 雄 平均値 305 g (280~340 g)、雌 平均値 214 g (204~243 g)  
 一群雌雄各 5 匹

観察期間: 14 日間

暴露方法: 申請者にて適切な粉碎及び担体 (ホワイトカーボン) の混合を実施した検体を試験に用いた。清浄化した圧搾空気をターンテーブル型ダストフィーダー (DF-3、ターンテーブル TA-30、柴田科学㈱、東京) に供給することで検体を混合した空気を発生させ、空気流動型鼻部暴露チャンバー (気積 31.2 L、トキワ科学器械株式会社) に送り込んだ。動物には 4 時間連続で鼻部のみを暴露させた。ガラス繊維濾紙を用いて暴露空気を捕集し、アセトニトリル抽出して、高速液体クロマトグラフィーで検体量を測定し、実濃度を求めた。

暴露条件:

名目濃度 (mg/L)	15.44
実測濃度 (mg/L)	5.9
粒子径分布 (%) *1	
> 7.07 ( $\mu\text{m}$ )	22.10
3.85~7.07	35.23
2.15~3.85	25.30
1.17~2.15	9.83
0.61~1.17	1.04
< 0.61	6.49
空気力学的質量中位径 ( $\mu\text{m}$ )	4.30
呼吸可能な粒子 (< 4 $\mu\text{m}$ ) の割合 (%)	46.7
チャンバー容積 (L)	31.2
チャンバー内通気量 (L/分)	20
暴露条件	ダスト 4 時間 鼻部暴露

\*1: アンダーセン式パーソナルサンプラー (Model 1312S、日本カノマックス社、大阪) を使用し、3 回測定した平均

観察・検査項目: 暴露中及び暴露後 14 日間、中毒症状及び生死を観察した。観察期間終了時に全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結 果：

投与方法	吸入
暴露濃度 (mg/L)	5.9
LC <sub>50</sub> (mg/L)	雌雄 >5.9
死亡開始時間及び終了時間	雌雄ともに死亡はなかった
症状発現及び消失時間	雌雄ともに中毒症状は発現しなかった
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/L)	5.9
死亡例が認められなかった 最高暴露濃度 (mg/L)	5.9

空気力学的質量中位径は  $4.30\mu\text{m}$  でありテストガイドラインで要求されている基準 ( $1\sim 4\mu\text{m}$ ) を若干逸脱していたが、ホワイトカーボンを添加し最大限に微粒子化されており、これ以上の微粒子を得ることは困難と考えられた。

暴露濃度  $5.9\text{mg/L}$  で、雌雄ともに死亡は認められず、中毒症状も発現しなかった。観察終了時 (暴露後 14 日) の肉眼的病理検査では、全ての動物において異常は認められなかった。



(2) 皮膚及び眼に対する刺激性

ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 5)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2009 年

検体純度： %

供試動物：ニュージーランドホワイト種ウサギ (Kb1:NZW)、雌 11 週齢、  
体重 2.267~2.458 kg、一群 3 匹

観察期間：72 時間

投与方法：刈毛したウサギの背中の皮膚に検体 0.5 g を直接投与し、脱イオン水 0.5 mL で湿らせたガーゼパッチ (2.5 cm×2.5 cm) を当て、その上をリント布 (8 cm×8 cm) 及びサージカルテープを用いて半閉塞貼布した。暴露時間は 4 時間とし、暴露後皮膚に残った検体は脱イオン水で洗い流した。

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) を観察し、農林水産省の指針に従って採点した。

一次刺激性インデックス (PII) は、観察時間 1、24、48 及び 72 時間での全動物の評点の合計点を動物数 (3 匹) 及び観察回数 (4 回) で除して算出した。

この PII を対象として、EPA の評価基準に従い刺激性の強さを評価した。

結果：観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

動物 番号	項目	最高 評点*1	暴露後時間			
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
1	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
2	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
3	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	12	0	0	0	0
	浮腫	12	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0

\*1：判定基準の最高評点

暴露終了後、いずれの観察時間においても紅斑・痂皮、浮腫及びその他の刺激性変化は認められなかった。

以上の結果から、検体のウサギの皮膚に対する刺激性はないと結論された。

ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 6)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2009 年

検体純度： %

供試動物：ニュージーランドホワイト種ウサギ (Kb1:NZW)、雌 11 週齢、  
体重；2.309~2.493kg

非洗眼群；3 匹、洗眼群；3 匹

観察期間：72 時間

投与方法：検体の 0.1 mL 相当 (0.035 g) を左眼 (動物番号 6 は右眼を使用) に適用し、  
3 匹は 30 秒後に洗眼した。3 匹については洗眼しなかった。

観察項目：適用 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、農  
林水産省の指針に従って採点し、刺激性の程度のカテゴリは Kay & Calandra の方  
法に従った。

結果：観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

項目			最高*1 評点	適用後時間					
				1 時間	24 時間	48 時間	72 時間		
非洗眼群	動物 番号 1	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	0	0	0	
			浮腫	4	0	0	0	0	
			分泌物	3	1	0	0	0	
		動物 番号 2	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	0	0	0	0	
			浮腫	4	0	0	0	0	
			分泌物	3	0	0	0	0	
	動物 番号 3	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	0	0	0	
			浮腫	4	1	0	0	0	
			分泌物	3	2	0	0	0	
		合 計*2			330	12	0	0	0
	平 均*2			110	4.0	0	0	0	

\*1：判定基準の最高評点

\*2：Draize 法による評価点

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

項目				最高*1 評点	適用後時間				
					1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	
洗 眼 群	動物 番号 4	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	0	0	0	0	
			浮腫	4	0	0	0	0	
			分泌物	3	0	0	0	0	
		動物 番号 5	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	0	0	0	0	
			浮腫	4	0	0	0	0	
			分泌物	3	0	0	0	0	
	動物 番号 6	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	0	0	0	0	
			浮腫	4	0	0	0	0	
			分泌物	3	0	0	0	0	
合 計*2				330	0	0	0	0	
平 均*2				110	0	0	0	0	

\*1：判定基準の最高評点      \*2：Draize 法による評価点

非洗眼群；結膜にのみ刺激性変化が認められた。各個体における刺激性の程度の最大値は結膜発赤評点 1、結膜浮腫評点 1、結膜分泌物評点 2 であった。これらの刺激性変化は投与後 24 時間までにすべて消失した。Kay & Calandra の判定基準に従い、3 匹の平均評点を計算したところ、その最大値 (Maximum Mean Total Score, MMTS) は投与 1 時間後の 4.0 であり、同基準では最小の刺激性の範囲内であった。

洗眼群；いず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、検体のウサギの眼粘膜に対する刺激性は最小の刺激性と結論された。また、洗眼効果が認められた。

(3) 皮膚感作性

モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 7)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2009 年

検体純度: %

供試動物: Hartley 系モルモット (Slc:Hartley)、雌 7 週齢、体重 371~468 g、

検体投与群 20 匹 (検体陰性対照群 10 匹)

$\alpha$ -Hexylcinnamaldehyde\* (HCA) 投与群 10 匹 (HCA 陰性対照群 5 匹)

\*; 陽性対照物質

試験期間: 25 日間

試験操作: [Maximization 法]

投与量設定根拠;

感 作; 肩部を刈毛し、検体あるいは HCA 投与群について左右 2 箇所以下に以下の 3 液を 1 箇所につき 0.1mL 皮内投与した。

①生理食塩液とフロイントの完全アジュバント (FCA) の 1:1 (v/v) 乳化物

②検体の流動パラフィン懸濁液あるいは HCA の流動パラフィン溶液

③検体の FCA 懸濁液と生理食塩液の乳化物あるいは HCA の FCA 溶液と生理食塩液の 1:1 (v/v) 乳化物

その 6 日後、皮内投与した部位を含む肩部を刈毛し、10%濃度となるように白色ワセリンと混合したラウリル硫酸 0.5mL を塗布した。

再感作; 皮内投与した 7 日後、検体と白色ワセリンとの混合物 0.4g あるいは HCA の流動パラフィン溶液 0.2mL を 8cm<sup>2</sup> リント布に塗布し刈毛した肩部に 48 時間閉塞貼布した。

惹 起; 最終感作の 14 日後、検体と白色ワセリンとの混合物 0.2g あるいは HCA の流動パラフィン溶液 0.4 mL を 4cm<sup>2</sup> のリント布に塗布し刈毛した左側腹部に 24 時間閉塞貼布した。なお、検体あるいは HCA の陰性対照群にも同様の処置を行った。

観察項目：惹起 24 時間及び 48 時間後に適用部位の皮膚反応を肉眼的に観察し以下に示す基準に従って採点した。

皮膚反応の程度	評点
肉眼的に変化無し	0
散在性または斑状の紅斑	1
中等度びまん性紅斑	2
強い紅斑と浮腫	3

皮膚反応の評価表 (Magnusson & Kligman の基準 : 1969、1970 年)

結果：各観察時間における感作変化が認められた動物数を次表に示す。

試験群	投与量		供試動物数	感作反応動物数										皮膚感作率 (%)			
				24 時間後					48 時間後					24 時間	48 時間		
	感作	惹起		評点					計	評点						計	
				0	1	2	3	4		0	1	2	3	4			
検体	皮内：2.5%検体 経皮：50%検体	50%検体	20	15	4	1	0	0	5/20	17	3	0	0	0	3/20	25	15
	皮内：溶媒 経皮：溶媒	50%検体	10	10	0	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0	0/10	0	0
陽性 対照	皮内：1%HCA 経皮：50%HCA	10%HCA	10	0	3	7	0	0	10/10	3	4	3	0	0	7/10	100	70
	皮内：溶媒 経皮：溶媒	10%HCA	5	5	0	0	0	0	0/5	5	0	0	0	0	0/5	0	0

陽性対照： $\alpha$ -Hexylcinnamaldehyde (略称；HCA)

検体投与群において、20 例中 5 例に皮膚反応が認められ皮膚感作率は 25%であった。また、陽性対照物 (HCA) 投与群では 10 例全例に皮膚反応が認められ皮膚感作率は 100%であった。

以上の結果から、検体のモルモット皮膚感作性 (Maximization 法) は軽度であると結論された。

#### (4) 急性神経毒性

(資料 8)

本農薬についてはラットを用いた急性経口毒性試験及び90日間反復経口投与毒性試験を実施したが神経毒性を示す所見は認められなかったことから急性神経毒性試験は実施しなかった。

以下に急性経口毒性試験及び90日間反復経口投与毒性試験の概要及び本農薬の急性神経毒性に対する考察を記す。

##### 1. ラットにおける急性経口毒性試験 (毒性資料1)

Sprague-Dawley系ラット雌雄各5匹に検体を2000 mg/kgで強制経口投与し、中毒症状及び生死を14日間観察した。

この結果、雄で投与後6時間に軟便と肛門周囲部被毛の汚れが観察されたが、投与後1日後には消失した。死亡例は認められなかった。

##### 2. ラットにおける90日間反復経口投与毒性試験 (毒性資料10) :

Fischer系ラット雌雄各10匹に検体を0、10、30及び100 ppm(それぞれ雄;0、0.592、1.77及び5.97 mg/kg/日、雌;0、0.664、2.00及び6.69 mg/kg/日)の濃度で90日間混餌投与し、一般症状の観察、行動、自発運動量、握力、感覚反応等の機能観察、眼科学的検査、脳重量及び脳・神経組織の病理組織学的検査を含む検査を実施した。

この結果、何れの投与群においても投与による神経毒性を示す所見は認められなかった。

##### 急性神経毒性に関する考察 :

本農薬の急性経口投与毒性試験及び90日間反復経口投与毒性試験の結果から、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認められなかったため、本農薬の急性暴露により神経系に重篤な影響を及ぼす可能性は低いものと考えられた。

(5) 急性遅発性神経毒性

(資料 9)

12 生産第 3986 号「農薬の登録申請に係る試験成績について」(平成 12 年 11 月 24 日付け 12 農産第 8147 号農林水産省農産園芸局長通知)の運用についての 4. 試験成績の除外について」(2)⑧のア及びイの規定に基づき下記の理由により試験を省略した。

- ・ 有効成分がリン酸エステル系で、かつ、コリンエステラーゼ阻害性を有する農薬以外の農薬である。

(6) 90日間反復経口投与毒性

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 10)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2004年

検体純度： %

供試動物：Fischer系ラット (F344/DuCrj)

投与開始時週齢；5週齢

投与開始時体重；雄 96~105g、雌 78~85 g

一群雌雄各10匹

投与期間：92日間

(雄；2002年9月12日~12月12日、雌；2002年9月19日~12月19日)

投与方法：検体を0、10、30及び100 ppmの濃度で混入した飼料を92日間にわたって、随時摂食させた。検体を混入した飼料は投与開始前及び投与期間中は4週に1回調製した。

用量設定根拠；

試験項目及び結果：

一般症状及び死亡率；全動物について投与期間中、瀕死状態や死亡の有無の確認を1日2回、一般状態の観察を1日1回行った。また、詳細な状態観察を投与開始前に1回及び投与期間中毎週1回一定の時間に実施した。

Fisherの直接確率計算法(片側検定)を用いて危険率5%及び1%レベルで解析した結果、いずれの用量群の雌雄においても、対照群と比較して発生頻度が有意に変動した一般状態ないし詳細な状態の観察項目はなかった。また、いずれの用量群の雌雄においても死亡は認められなかった。

機能検査；投与11週時に全動物について神経機能検査を実施した。検査は以下の項目について行った。

運動量、握力(前肢、後肢)、感覚運動反応(接近反応、聴覚反応、触覚



反応、痛覚反応、空中立ち直り反射)

Dunnett の多重比較法を危険率 5% 及び 1% レベルで実施した結果、いずれの用量群においても対照群と比較して有意な変動が認められる検査項目はなかった。

体重変化；全生存動物について、投与開始直前及び投与期間中毎週 1 回、体重を測定した。さらに、殺処分前に最終体重を測定した。

Dunnett の多重比較法を危険率 5% 及び 1% レベルで実施した結果、すべての用量群の雌雄で、対照群と比較して有意な体重の変化はなかった。

摂餌量；投与期間中、毎週 1 回摂餌量を測定した。

Dunnett の多重比較法を危険率 5% 及び 1% で実施した結果、すべての用量群の雌雄で、対照群と比較して投与期間を通じて有意な摂餌量の変化はなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量 (mg/kg/日) は次表のとおりであった。

用量 (ppm)	雄	雌
10	0.592	0.664
30	1.77	2.00
100	5.97	6.69

食餌効率；全用量群について、投与期間中毎週、群平均体重増加量を群平均摂餌量で除して群平均食餌効率を算出した。さらに全投与期間を通じた総平均食餌効率を求めた。

すべての用量群の雌雄で、食餌効率は投与期間を通じて対照群とほぼ同様に推移した。

眼科学的検査；馴化期間中には全馴化動物について、投与 13 週時には対照群と高用量群の全動物について、検眼鏡により以下の部位を観察した。

眼球、眼瞼、結膜、角膜、前眼房、瞳孔、虹彩、水晶体/硝子体、眼底

Fisher の直接確率計算法 (片側検定) を用いて危険率 5% 及び 1% レベルで解析した結果、高用量群の雌雄で、対照群と比較して発生頻度が有意に変動した異常所見は観察されなかった。

血液学的検査；13 週間投与終了後に、一晚絶食させた全動物の後大静脈より血液を採血し、以下の項目を測定した。

ヘマトクリット値 (Ht)、血色素量 (Hb)、メトヘモグロビン量 (Hi)、赤血球数 (RBC)、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 (PLT)、網赤血球数 (Retics)、ハイアンツ小体、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)、白血球数 (WBC) 及び白血球のディファレンシャルカウント

対照群と比較して統計学的に有意差が認められた項目を次表に示す。

性・用量 (ppm) 項目	雄			雌		
	10	30	100	10	30	100
ヘマトクリット値 (Ht)	99	↓ 97	↓ 95	100	98	↓ 94
血色素量 (Hb)	99	↓ 96	↓ 92	99	97	↓ 92
赤血球数 (RBC)	99	↓ 96	↓ 90	99	↓ 95	↓ 89
平均赤血球容積 (MCV)	100	↑101	↑105	101	↑104	↑107
平均赤血球血色素量 (MCH)	99	100	↑102	101	↑102	↑104
平均赤血球血色素濃度 (MCHC)	100	↓ 99	↓ 98	100	99	↓ 98
血小板数 (PLT)	100	101	↑107	104	107	↑114
網赤血球 (Retics)	109	↑125	↑193	121	↑177	↑227
メトヘモグロビン量 (Hi)	↑157	143	↑200	129	114	↑214
白血球数 (WBC)	108	109	↑120	108	121	↑143
リンパ球 (L)	110	113	↑122	106	↑124	↑146

Dunnett の多重比較法 : ↑↓ P<0.05、↑↓ P<0.01

表中の数字は対照群を 100 とした時の相対値

すべての用量群の雌雄でメトヘモグロビン量の増加ないし増加傾向を示した。また、この変化とともに 30 ppm 以上の用量群の雌雄で貧血所見（ヘマトクリット値、血色素量ないし赤血球数の減少）が観察された。これらの貧血所見は、検体投与によって誘発されたメトヘモグロビン血症に随伴して生じた溶血によるものと考えられた。30 ppm 以上の用量群の雌雄における平均赤血球容積の増加ならびに網赤血球の増加、100 ppm 群の雄及び 30 ppm 群以上の用量群の雌における平均赤血球血色素量の増加ならびに 30 ppm 以上の用量群の雄及び 100 ppm 群の雌における平均赤血球血色素濃度の減少は、貧血に対する反応として造血亢進が生じたことを示す変化と考えられた。さらに、100 ppm 群の雌雄で血小板数及び白血球数が増加し、100 ppm 群の雄及び 30 ppm 以上の用量群の雌でリンパ球が増加した。血小板数及び白血球数の増加は貧血の二次的変化と考えられた。但し、リンパ球の増加は溶血性貧血との関連性は低いと考えられた。

血液生化学的検査；血液学的検査のために採取した血液から得られた血漿を用いて、以下の項目について検査した。

アルカリホスファターゼ (ALP)、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)、γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ (GGTP)、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 (Glob)、アルブミン/グロブリン比 (A/G ratio)、血糖 (Gluc)、総コレステロール (T. Chol)、トリグリセライド (TG)、総ビリルビン (T. Bil)、直接ビリルビン (D. Bil)、間接ビリルビン (I. Bil)、カルシウム (Ca)、無機リン (P)、ナトリウム (Na)、カリウム (K)、塩素 (Cl)

対照群と比較して統計学的に有意差が認められた項目を次表に示す。

性・用量 (ppm) 項目	雄			雌		
	10	30	100	10	30	100
アルカリホスファターゼ (ALP)	100	97	99	101	96	↓ 87
グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)	109	104	103	92	89	↓ 84
グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)	111	111	↑126	85	↓ 83	↓ 75
総コレステロール (T. Chol)	96	100	↓ 88	103	100	108
総ビリルビン (T. Bil)	100	125	↑125	100	100	↑120
間接ビリルビン (I. Bil)	100	100	100	100	100	↑120
ナトリウム (Na)	100	100	100	100	99	↓ 99
塩素 (Cl)	100	100	100	100	↓ 99	↓ 98

Dunnett の多重比較法 : †↓ P<0.05、‡↓ P<0.01

表中の数字は対照群を 100 とした時の相対値

100 ppm 群の雌雄において観察された総ビリルビンの増加、及び 100 ppm 群の雌で観察された間接ビリルビンの増加は、検体投与による溶血性貧血の発現に伴う所見と考えられた。100 ppm 群の雄で見られたグルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼの増加、及び総コレステロールの減少は、検体の肝臓への影響を示している可能性が考えられた。30 ppm 以上の用量群の雌における塩素の減少、及び 100 ppm 群の雌におけるナトリウムの減少は、100 ppm 群の雌で腎臓重量の増加が認められていることから、検体投与に関連している可能性があると考えられた。30 ppm 以上の用量群の雌においてアルカリホスファターゼ、グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼあるいはグルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼが減少したが、これらの検査項目の減少の毒性学的意義は不明であった。

10 ppm 群の雌雄には対照群に比較して有意に増減した血液生化学的検査項目はなかった。

尿検査 ; 投与 13 週時に全動物について、自然排泄によって得た尿または一晚採尿ケージに入れて採取した蓄積尿を用いて、以下の項目について検査した。

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

尿比重及び尿量について Dunnett の多重比較法を危険率 5% 及び 1% レベルで実施した結果、10 ppm 群の雌において、尿比重が対照群に比較して有意に減少したが、この変化は用量との関連性が認められなかったため、検体投与とは関係のない偶発性のものと判断した。その他、いずれの用量群においても、検体投与に関連して変動したと考えられる検査項目はなかった。

臓器重量 ; 13 週間投与終了後の全動物について、以下の臓器の重量を測定した (絶対重

量)。また、最終体重を用いて比体重値（相対重量）を算出した。

脳、心臓、胸腺、肝臓、腎臓（両側）、脾臓、副腎（両側）、精巣（両側）、精巣上体（両側）、卵巣（両側）、子宮

対照群と比較して統計学的に有意差が認められた臓器を次表に示す。

臓器	性・用量 (ppm)	雄			雌		
		10	30	100	10	30	100
最終体重		99	101	97	102	103	101
脳	相対重量	102	100	↑105	100	99	101
肝臓	絶対重量	101	104	103	103	104	↑110
	相対重量	101	↑103	↑105	100	101	↑110
腎臓	絶対重量	100	102	99	103	104	↑106
	相対重量	100	100	102	100	102	↑106
脾臓	絶対重量	102	↑107	↑124	104	↑116	↑141
	相対重量	105	↑105	↑125	104	↑113	↑143
精巣上体	相対重量	103	100	↑103	-	-	-

Dunnett の多重比較法：↑↓ P<0.05、↑↓ P<0.01

表中の数字は対照群を 100 とした時の相対値

30 ppm 以上の用量群の雌雄で脾臓重量が、30 ppm 群の雄及び 100 ppm 群の雌雄で肝臓重量が、100 ppm 群の雌で腎臓重量が増加した。いずれも検体投与に関連した変動と考えられた。100 ppm 群の雄において脳及び精巣上体の相対重量が増加したが、機能検査及び詳細な状態観察において中枢の異常を示唆する所見はなく、病理組織検査でも脳及び精巣上体を含む生殖器に異常所見は認められておらず、これらの臓器重量の変動に検体投与が関連している可能性は低いと判断した。

10 ppm 群の雌雄では対照群と比較して重量が有意に増減した臓器はなかった。

肉眼的病理検査；13 週間投与終了後の全動物について、エーテル深麻酔下で放血により安楽死させ、剖検を行った。

対照群と比較して、発生頻度に統計学的に有意差が認められた剖検所見を次表に示す。

臓器・病変	性・用量 (ppm)	雄				雌			
		0	10	30	100	0	10	30	100
検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10
脾臓：暗調化		0	0	0	↑10	0	0	↑7	↑10

Fisher の直接確率計算法：↑↓ P<0.05、↑↓ P<0.01

100 ppm 群の雄及び 30 ppm 以上の用量群の雌で脾臓の暗調化が観察され、検体の影響によるものと考えられた。

10 ppm 群の雌雄には発生頻度が有意に増減した剖検所見はなかった。

病理組織学的検査;次に示す動物/臓器・組織を対象にして病理組織学的検査を実施した。

①対照群及び高用量群の全動物から採取した以下に示す臓器及び組織。

脳(大腦、小脳、橋及び延髄)、脊髓(頸部、胸部及び腰部)、坐骨神経(片側)、下垂体、胸腺、甲状腺(両側)、上皮小体(両側)、副腎(両側)、脾臓、骨及び骨髓(胸骨、片側大腿骨及び椎骨 3 カ所)、リンパ節(頸部及び腸間膜)、心臓、大動脈、唾液腺(顎下腺及び舌下腺)、食道、胃(前胃及び腺胃)、肝臓、膵臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、鼻腔、咽頭、喉頭、気管、肺、腎臓(両側)、膀胱、精巢(両側)、精巢上体(両側)、前立腺、精のう(両側)、凝固腺(両側)、卵巣(両側)、子宮(角部及び頸部)、膾、眼球(網膜及び視神経を含む、両側)、ハーダー腺(両側)、下腿三頭筋(片側)、皮膚(腰背部)、乳腺(腹部)、肉眼的異常部位

②低及び中用量群の全動物から採取した肝臓、脾臓ならびに骨髓(胸骨、片側大腿骨及び椎骨 3 カ所)。

対照群と比較して、発生頻度に統計学的に有意差が認められた病理組織学的所見を次表に示す。

性・用量(ppm)	雄				雌			
	0	10	30	100	0	10	30	100
臓器・病変								
骨髓(椎骨): [N=]	10	10	10	10	10	10	10	10
造血亢進	0	0	0	↑10	0	0	1	↑10
骨髓(胸骨): [N=]	10	10	10	10	10	10	10	10
造血亢進	0	0	0	↑10	0	0	3	↑10
骨髓(大腿骨): [N=]	10	10	10	10	10	10	10	10
造血亢進	0	0	0	↑10	0	0	1	↑9
脾臓: [N=]	10	10	10	10	10	10	10	10
うっ血	0	0	↑6	↑10	0	0	↑10	↑10
褐色色素沈着	0	↑7	↑10	↑10	0	1	↑10	↑10
髄外造血亢進	0	↑10	↑10	↑10	1	5	↑10	↑10
肝臓: [N=]	10	10	10	10	10	10	10	10
小葉中心性肝細胞肥大	0	0	0	↑10	0	0	0	↑8

Fisher の直接確率計算法: ↑↓ P<0.05、↑↓ P<0.01

N は検査動物数

10 ppm 以上の用量群の雄及び 30 ppm 以上の用量群の雌で脾臓の褐色色素沈着及び髄外造血亢進の発生頻度に、30 ppm 以上の用量群の雌雄でうっ血の発生頻度に有意な増加が見られた。褐色色素はベルリン青染色及びシュモール反応に陽性を示し、多くヘモジデリンを含むものであり、検体によって生じたメトヘモグロビンを含む末梢赤血球が脾臓で破壊された後、ヘモグロビンの分解物であるヘモジデリンが沈着したものと考えられた。10 ppm 群の雌でも脾臓の褐色色素の沈着及び髄外造血亢進がそれぞれ 1/10 及び 5/10 匹に観察され、雌においても検体の影響があったものと判断した。100 ppm 群の雌雄の検索したすべての部位の骨髄で造血亢進の発生頻度が有意に増加し、溶血性貧血に対する骨髄の反応を示すと考えられた。その他、100 ppm 群の雌雄の肝臓で小葉中心性肝細胞肥大が観察され、検体の影響によるものと考えられた。

検体を混餌投与法でラットに 90 日間（13 週間）にわたり投与したところ、30 ppm 以上の投与群において、血中メトヘモグロビン量の増加を伴う溶血性と考えられる貧血（赤血球数、ヘマトクリット値及び血色素量の減少）が認められた。この貧血に関連した影響として 30 ppm 以上の投与群では平均赤血球血色素濃度の減少、網赤血球数、平均赤血球容積、及び平均赤血球血色素量の増加、脾臓の重量増加、脾臓の暗調化、脾臓のうっ血、脾臓の褐色色素沈着及び脾臓の髄外造血亢進、骨髄の造血亢進の発生頻度の増加が認められ、さらに 100 ppm 投与群では、血小板数及び白血球数の増加、総ビリルビン及び間接ビリルビンの増加も認められた。また、30 ppm 以上の投与群では肝臓への影響が認められ、100 ppm 投与群では腎臓への影響も示唆された。肝臓への影響としては、30 ppm 以上の投与群で肝臓重量の増加、100 ppm 投与群でグルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼの増加、総コレステロールの減少及び肝臓の小葉中心性肝細胞肥大の発生頻度の増加が認められた。腎臓への影響としては 100 ppm 投与群でナトリウムの減少及び腎臓重量の増加が認められた。その他、30 ppm 以上の投与群ではリンパ球の増加及び塩素の減少が認められた。なお、10 ppm 投与群においても、メトヘモグロビン量の増加、脾臓の褐色色素沈着及び髄外造血亢進の発生頻度の増加あるいは増加傾向があり、検体投与に関連すると考えられる影響が僅かに認められた。

したがって検体のラットにおける無毒性量は本試験条件下において雌雄ともに 10 ppm（雄 0.592 mg/kg 体重/日、雌 0.664 mg/kg 体重/日）を下回ると判断された。ただし、10 ppm 投与群においては、メトヘモグロビンの生成による極めて軽微な溶血及びそれに対する正常な反応として脾臓の髄外造血亢進が見られたものの、貧血を起こすにはいたっておらず、生体の適応範囲内の影響であったと判断された。

イヌ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 11)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2004 年

検体純度： %

供試動物：ビーグル犬

投与開始時月齢 雌雄とも 5 または 6 ヶ月齢

投与開始時体重 雄；8.7~10.3 kg、 雌；8.3~10.0 kg

一群雌雄各 4 匹

投与期間：90 日間（雄；2002 年 10 月 30 日~2003 年 1 月 30 日、雌；2002 年 11 月 7 日~2003 年 2 月 7 日）

投与方法：検体を 0、5、30 及び 300 ppm の濃度で飼料に混入し、1 日あたり 250 g を 90 日間にわたって毎日摂食させた。検体を混入した飼料は、投与開始前及び投与期間中は毎週 1 回調製した。

用量設定根拠；

試験項目及び結果：

一般症状及び死亡率；全動物について投与期間中、瀕死状態や死亡の有無の確認を 1 日 2 回、一般状態の観察を 1 日 1 回ケージサイドから行った。また、詳細な状態観察を投与開始前に 1 回及び投与期間中毎週 1 回一定の時間を実施した。検体投与との関連性があると考えられた所見を次表に示す。

項目	性及び用量 (ppm)							
	雄				雌			
	0	5	30	300	0	5	30	300
検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
口腔粘膜の褪色	0	0	0	2	0	0	0	4
濃橙色の粘液便	0	0	0	1	0	0	0	3

表中の数値は所見発生数

300 ppm 群では投与期間中、口腔粘膜の褪色が雄の 2 頭及び雌の 4 頭で観察され、貧血に関連する影響と考えられた。その他、投与期間中、濃橙色の粘液便が雄の 1 頭及び雌の 3 頭に散見され、その発生に用量及び投与期間との相関性が見られることから、検体投与に関連する影響と判断した。

30 ppm 及び 5 ppm 群では雌雄ともに検体投与に関連した臨床症状はなかった。いずれの用量群においても、死亡は認められなかった。

体重変化；全動物について、投与開始前 1 週時、投与開始時（投与前）及び投与期間中は毎週 1 回給餌前の体重を測定し、さらに剖検前に最終体重を測定した。

平均体重の変化及び試験開始から 13 週時までの投与期間を通じた個体別の体重増加量を次表に示す。

(体重変化のまとめ)

投与週	性及び用量 (ppm)					
	雄			雌		
	5	30	300	5	30	300
-1	101	100	101	100	102	101
0	100	100	100	100	101	100
1	99	100	100	99	100	99
2	100	100	98	98	98	97
3	98	100	98	96	96	96
4	99	101	96	95	96	94
5	99	101	95	95	96	94
6	99	102	96	95	95	93
7	99	100	94	94	95	92
8	99	101	93	94	94	91
9	99	100	92	92	92	90
10	99	103	93	92	93	90
11	99	101	91	92	92	89
12	99	102	90	92	92	88
13	98	101	90	91	92	87

表中の数値は対照群を 100 とした時の相対値



(個体別体重増加量のまとめ)

用量 (ppm)	雄		雌	
	動物 番号	体重 増加量(kg)	動物 番号	体重 増加量(kg)
0	1	1.0	21	2.3
	2	1.0	22	1.5
	3	1.4	23	1.9
	4	0.5	24	1.3
5	5	0.8	25	1.0
	6	1.0	26	1.1
	7	0.6	27	0.6
	8	0.8	28	0.5
30	9	0.7	29	0.9
	10	0.9	30	0.3
	11	1.5	31	1.4
	12	1.1	32	0.5
300	13	0.2	33	0.5
	14	0.7	34	0.7
	15	-1.0	35	-0.1
	16	-2.5	36	0.5

表中数字は0週と13週の体重から算出した投与期間中の体重増加量

Dunnettの多重比較法を危険率5%及び1%レベルで実施した結果、すべての用量群の雌雄で、対照群と比較して有意な体重の変化はなかった。しかしながら、300 ppm群の雄において投与後半に体重増加量の減少が観察され、雄の2頭で投与開始時の体重よりも投与13週時の体重が低い値を示した。このうち1頭では剖検時に消瘦が観察された。300 ppm群の雌の1頭においても、投与開始時の体重よりも投与13週時の体重が低い値であった。いずれもその発生に用量及び投与期間との相関性が見られることから検体投与に関連する影響と判断した。

摂餌量；馴化期間及び投与期間を通じて毎日、各動物の飼料残量を測定して各個体の摂餌量を算出した。

Dunnettの多重比較法を危険率5%及び1%レベルで実施した結果、すべての用量群の雌雄で、対照群と比較して投与期間を通じて有意な摂餌量の変化はなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量(mg/kg/日)は次表のとおりであった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

用量 (ppm)	雄	雌
5	0.124	0.132
30	0.729	0.789
300	7.79	8.09

眼科学的検査；投与開始前及び投与 13 週時に全生存動物について、検眼鏡により以下の部位を観察した。

眼球、眼瞼、結膜、角膜、前眼房、瞳孔、虹彩、水晶体、硝子体及び眼底

いずれの投与群の雌雄においても、検体投与に関連した異常は観察されなかった。

血液学的検査；投与開始前ならびに投与 4、8 及び 13 週時に、一晩絶食させた全動物の橈側皮静脈から血液を採取し、以下の項目を測定した。

ヘマトクリット値 (Ht)、血色素量 (Hb)、メトヘモグロビン量 (Hi)、赤血球数 (RBC)、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 (PLT)、網赤血球数 (Retics)、ハインツ小体、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 (Fib)、白血球数 (WBC)、白血球のディファレンシャルカウント

対照群と比較して統計学的に有意差が認められた項目を次表に示す。

項目	投与週	性及び用量 (ppm)					
		雄			雌		
		5	30	300	5	30	300
ヘマトクリット値 (Ht)	0	93	95	98	99	98	102
	4	104	100	98	99	103	↓90
	8	97	102	100	97	92	↓90
	13	100	98	99	99	101	98
血色素量 (Hb)	0	94	95	98	99	98	102
	4	103	99	92	99	103	↓86
	8	96	101	96	97	92	↓87
	13	101	97	95	99	99	93
メトヘモグロビン量 (Hi)	0	133	83	67	160	100	140
	4	143	114	371	200	100	↑425
	8	91	73	↑173	111	133	↑244
	13	89	100	178	113	150	↑275
赤血球数 (RBC)	0	93	94	100	101	95	101
	4	103	99	89	101	100	↓80
	8	95	98	92	99	88	↓81
	13	100	94	91	102	97	89

Dunnett の多重比較法：↑↓ P<0.05、↑↓ P<0.01

表中の数値は対照群を 100 とした時の相対値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

(つづき)

項目	投 与 週	性及び用量 (ppm)					
		雄			雌		
		5	30	300	5	30	300
平均赤血球容積 (MCV)	0	99	101	98	98	103	100
	4	100	102	▲109	98	103	▲113
	8	101	104	▲108	97	103	▲111
	13	101	▲105	▲109	97	104	▲111
平均赤血球血色素量 (MCH)	0	100	101	98	99	104	101
	4	100	100	103	98	103	▲108
	8	101	103	104	99	104	▲108
	13	100	103	104	97	103	106
平均赤血球血色素濃度 (MCHC)	0	101	99	100	101	101	101
	4	100	99	▼95	100	99	▼95
	8	100	99	▼96	101	100	▼97
	13	100	99	▼96	100	99	▼96
血小板数 (PLT)	0	▲153	124	104	84	111	102
	4	161	141	▲234	84	109	▲185
	8	160	165	▲273	96	▲134	▲185
	13	162	165	▲265	96	▲135	▲176
網赤血球数 (Retics)	0	108	88	101	128	115	163
	4	185	189	▲667	88	104	▲689
	8	87	127	200	67	100	243
	13	133	138	▲286	119	148	▲588
活性化部分トロンボ プラスチン時間 (APTT)	0	101	104	104	97	99	96
	4	100	96	▼88	98	▼93	▼85
	8	99	92	89	99	93	▼85
	13	99	96	89	99	96	▼86
白血球数 (WBC)	0	101	107	90	109	97	117
	4	87	105	94	84	80	102
	8	81	108	83	108	92	▲129
	13	90	107	79	107	89	120
好中球数 (N)	0	90	103	85	112	100	121
	4	77	98	92	78	78	97
	8	▼70	107	73	112	97	▲141
	13	81	99	69	111	94	118
単球数 (M)	0	83	114	108	104	95	102
	4	76	123	85	75	72	71
	8	60	96	▼52	113	91	91
	13	68	111	▼53	99	89	75
ハイツ小体	0	-	-	-	-	-	-
	4	-	-	+	-	-	+
	8	-	-	+	-	-	+
	13	-	-	+	-	-	+

Dunnett の多重比較法 : ▲▲ P<0.05、▲▼ P<0.01

表中の数値は対照群を 100 とした時の相対値

ハイツ小体 : -, 陰性 ; +, 軽度陽性

300 ppm 群において、雌雄ともメトヘモグロビン量は投与期間を通じて高い値を示し、このうち投与 8 週時の雄ならびに雌の全ての検査時期で有意差を示し、雌雄とも投与期間を通じて赤血球内にハイツ小体が観察された。ヘマトクリット値及び血色素量は投与 4 及び 8 週時の雌で有意に減少した。赤血球数は雌雄とも投与期間を通して減少し、このうち投与 4 及び 8 週時の雌で有意であった。平均赤血球容積は雌雄とも投与期間を通じて有意に増加した。平均赤血球血色素量は投与 4 及び 8 週時の雌で有意に増加し、平均赤血球色素濃度は雌雄とも投与期間を通じて有意に減少した。網赤血球数は雌雄ともに投与期間を通じて高い値を示し、このうち投与 4 及び 13 週時に雌雄ともに有意な増加を示した。これら一連の変動は、メトヘモグロビンあるいはハイツ小体形成に伴う溶血性貧血の発現と、貧血に対する代償性の造血機能亢進が生じているものと考えられた。その他、血小板数が投与期間を通じて雌雄ともに有意に増加し、白血球数及び好中球数も投与 8 週時の雌で有意に増加した。血小板数及び白血球数の増加は貧血の二次的な影響と考えられた。

血小板数の増加は、30 ppm 群の雌でも観察されたが貧血所見が明らかでないことから検体投与との関連性を特定できなかった。300 ppm 群の雄で単球数が投与 8 及び 13 週時に有意に減少したが、5 ppm 群でも同程度の低下がみられ、用量相関性が明らかでないことから検体投与の影響ではないと判断した。

30 ppm 群の雌及び 300 ppm 群の雌雄で活性化部分トロンボプラスチン時間の短縮が認められたが、一般にはその延長によって評価されるため、短縮については毒性学的意義が不明であった。

30 ppm 群では、平均赤血球容積が投与 13 週時の雄で有意に増加したが、赤血球数及びヘマトクリット値に明らかな変動はなく、検体投与との関連性は明らかではなかった。

5 ppm 群の雄の好中球数が投与 8 週時の検査で有意に減少したが、用量との関連性はなく、検体投与の影響ではなかった。

血液生化学的検査；投与開始前ならびに投与 4、8 及び 13 週時に、血液学的検査用に採取した血液から得られた血漿を用いて以下の項目の測定を行った。

アルカリホスファターゼ (ALP)、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)、 $\gamma$ -グルタミルトランスペプチダーゼ (GGTP)、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 (Glob)、アルブミン/グロブリン比 (A/G ratio)、血糖 (Gluc)、総コレステロール (T.Chol)、トリグリセライド (TG)、総ビリルビン (T.Bil)、直接ビリルビン (D.Bil)、間接ビリルビン (I.Bil)、コリンエステラーゼ (ChE)、カルシウム (Ca)、無機リン (P)、ナトリウム (Na)、カリウム (K)、塩素 (Cl)

対照群と比較して統計学的に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北興化学工業株式会社にある。

項目	投 与 週	性及び用量 (ppm)					
		雄			雌		
		5	30	300	5	30	300
アルカリホスファターゼ (ALP)	0	110	100	78	88	105	111
	4	111	140	241	102	160	▲762
	8	112	181	▲389	120	208	▲1009
	13	132	225	▲626	121	242	▲1295
グルタミン酸ピルビン酸 トランスアミナーゼ (GPT)	0	86	100	96	103	100	103
	4	72	88	109	87	74	↑148
	8	81	100	▲200	81	74	▲184
	13	80	87	280	73	70	209
γ-グルタミルトランス ペプチダーゼ (GGTP)	0	100	125	100	100	100	100
	4	100	133	133	100	133	133
	8	100	133	133	133	133	133
	13	75	100	↑125	133	133	133
総蛋白 (TP)	0	100	102	102	102	99	104
	4	106	102	95	103	103	93
	8	102	104	▼90	102	98	▼85
	13	105	103	▼88	102	101	▼86
アルブミン (Alb)	0	96	103	100	100	100	102
	4	100	101	▼90	99	101	▼86
	8	96	102	▼81	97	95	▼76
	13	99	100	▼77	95	96	▼75
グロブリン (Glob)	0	105	101	105	105	98	105
	4	↑112	103	100	107	106	103
	8	108	106	99	108	101	97
	13	111	107	99	110	107	100
アルブミン/グロブリン比 (A/G ratio)	0	92	102	96	95	102	99
	4	▼89	99	▼90	93	96	▼84
	8	▼88	95	▼82	90	94	▼78
	13	▼89	93	▼77	87	91	▼75
総コレステロール (T. Chol)	0	98	101	95	99	101	92
	4	107	101	▼53	100	111	▼57
	8	106	108	▼39	99	101	▼39
	13	114	106	▼42	112	111	▼42

Dunnett の多重比較法 : ↑↓ P<0.05、▲▼ P<0.01

表中の数値は対照群を 100 とした時の相対値

(つづき)

項目	投 与 週	性及び用量 (ppm)					
		雄			雌		
		5	30	300	5	30	300
総ビリルビン (T. Bil)	0	114	86	86	100	100	100
	4	100	100	↑200	88	100	↑200
	8	89	89	133	89	111	↑144
	13	91	82	118	100	100	144
直接ビリルビン (D. Bil)	0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	4	0.00	0.00	↑0.01	0.00	0.00	↑0.01
	8	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00	0.01
	13	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
間接ビリルビン (I. Bil)	0	114	86	86	100	100	100
	4	100	100	↑200	88	100	↑188
	8	89	89	122	89	111	↑144
	13	91	82	109	100	100	144
コリンエステラーゼ (Che)	0	125	114	103	86	92	99
	4	134	117	121	80	91	111
	8	128	118	131	78	91	116
	13	130	114	↑145	79	94	128
カルシウム (Ca)	0	↓94	100	100	102	100	101
	4	98	100	↓95	98	99	↓94
	8	↓96	100	↓92	98	97	↓91
	13	97	99	↓90	99	97	↓90
無機リン (P)	0	98	103	98	107	98	97
	4	102	98	91	102	96	89
	8	104	100	98	96	90	92
	13	100	104	89	100	89	↓87
ナトリウム (Na)	0	99	100	100	100	100	100
	4	100	100	100	100	101	100
	8	99	100	100	99	99	100
	13	100	101	101	↓98	99	99

Dunnett の多重比較法 : ↑↓ P<0.05、↑↓ P<0.01

表中の数値は対照群を 100 とした時の相対値

直接ビリルビンは対照群値が 0.00 のため、実数とした (斜体で表示)。

300 ppm 群では、総ビリルビン (直接型及び間接型) の増加が雌雄ともにほぼ投与期間を通じて観察され、このうち、有意な変化は投与 4 ないし 8 週時に観察された。これは貧血が溶血によって生じたことを裏付けるものであり、また後述のビリルビン尿症に関連する変化と考えられた。グルタミン酸ビリルビン

酸トランスアミナーゼは投与 4 週時の雌、8 週時の雌雄で有意に増加し、雌雄ともに投与 13 週時に増加傾向を示し、 $\gamma$ -グルタミルトランスペプチダーゼは投与 13 週の雄で有意に増加した。雌雄ともに総蛋白、アルブミン、アルブミン/グロブリン比及び総コレステロールの有意な減少もほぼ投与期間を通じて観察された。これらの変化は、検体の肝臓への影響に関連するものと考えられた。カルシウムは雌雄ともに投与期間を通じて有意に減少し、無機リンは投与 13 週時の雌で有意に減少した。いずれも検体投与の影響と判断した。コリンエステラーゼの有意な増加が投与 13 週時の雄で観察された。イヌの 28 日間試験(資料 11-予備)でも観察されているが、その変化の毒性学的意義を特定することはできなかった。

30 及び 300 ppm の雌雄に、アルカリホスファターゼの増加が観察され、用量相関性が見られることから検体投与の影響と考えられた。各検査時期の値を投与 0 週時の初期値と比較した場合(次表;アルカリホスファターゼの経時的推移)、対照群のアルカリホスファターゼは雌雄ともに経時的に減少したのに対し、30 及び 300 ppm 群の雌雄では投与期間中も高値を維持した。5 ppm 群の雄では対照群と同様に経時的に減少したが、雌ではほぼ横ばいに推移した。このため、各検体投与群の値を背景データと比較したところ(次表;アルカリホスファターゼの背景データとの比較)、5 ppm 群では雌雄ともにほぼ背景データの変動範囲内に含まれており、5 ppm 群の変動は生理学的変動の範囲内と考えられるため、生体にとって悪影響ではないと判断した。

5 ppm 群では、雄のグロブリンが投与 4 週時に有意に増加し、雄のアルブミン/グロブリン比が投与期間を通じて有意に減少した。また、カルシウムが投与 0 及び 8 週時の雄で、ナトリウムが投与 13 週時の雌でそれぞれ有意に減少した。これらの変化はいずれも用量あるいは投与期間との関連がなく、検体投与の影響ではなかった。

(アルカリホスファターゼの経時的推移)

項目	投与週	性及び用量 (ppm)							
		雄				雌			
		0	5	30	300	0	5	30	300
アルカリホスファターゼ (ALP)	0	100	100	100	100	100	100	100	100
	4	86	87	121	267	91	105	139	622
	8	79	80	143	394	79	108	156	715
	13	58	69	130	463	66	91	152	768

表中の数値は 0 週時の値を 100 とした時の相対値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

(アルカリホスファターゼの背景データとの比較)

投与週	雄					雌				
	0 <sup>a</sup>	5	30	300	背景データ	0	5	30	300	背景データ
0	548	349	300	342	135~621 (336)	411	344	337	294	148~554 (340)
	326	480	349	291		327	274	418	373	
	349	375	541	209		279	341	278	440	
	278	443	308	325		320	214	368	346	
4	454	314	314	1246	142~518 (24)	376	311	431	1337	135~470 (24)
	321	427	486	493		298	299	628	2700	
	271	315	605	396		246	401	453	1922	
	246	385	403	981		293	226	430	3277	
8	387	276	336	1748	97~518 (44)	303	321	497	966	116~415 (43)
	288	405	586	977		272	294	655	3047	
	283	287	780	724		223	420	529	3398	
	226	356	442	1149		253	226	503	3202	
13	319	242	244	2132	97~403 (60)	228	260	428	1138	64~428 (56)
	179	370	542	942		247	257	743	3943	
	180	213	749	1098		192	333	403	2513	
	185	319	414	1238		213	212	559	3797	

表中数値；アルカリホスファターゼ活性値（単位：U/L）

個別値を各用量各検査時期にわけて表示

背景データ；平均±3標準偏差の幅を表示。括弧内はN数

a；投与濃度 ppm

尿検査；投与開始前ならびに投与4、8及び13週に、全動物について新鮮尿または24時間採取した尿を用いて以下の項目を検査した。

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

検体投与との関連性があると考えられた項目を次表に示す。

項目	投与週	性及び用量(ppm)							
		雄				雌			
		0	5	30	300	0	5	30	300
検査動物数		4	4	4	4	4	4	4	4
ビリルビン	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	2	0	0	0	2
	8	0	0	0	2	0	0	0	2
	13	0	0	0	2	0	0	0	1

表中の数字は陽性反応を示した個体数（統計検定は実施せず）

300 ppm群では、ビリルビンの陽性反応が投与4及び8週時の検査で雌雄各2頭に、投与13週時の検査では雄の2頭及び雌の1頭に観察され、検体投与の影



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

響と考えられた。

30 ppm 及び 5 ppm 群では、雌雄とも検体投与に関連した異常はなかった。

臓器重量；13 週間投与終了後の全動物について、以下の臓器の重量を測定した（絶対重量）。また、最終体重を用いて比体重値（相対重量）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（胆のうを含む）、腎臓（両側）、脾臓、副腎（両側）、精巣（両側）、精巣上体（両側）、前立腺、卵巣（両側）、子宮

対照群と比較して統計学的に有意差が認められた項目を以下に示した。

項目	性及び用量 (ppm)						
	雄			雌			
	5	30	300	5	30	300	
肝臓	絶対重量	103	116	▲151	108	▲127	▲161
	相対重量	105	114	▲167	119	▲139	▲184
脾臓	絶対重量	95	99	125	85	83	118
	相対重量	92	96	▲136	97	90	↑137

Dunnett の多重比較法：↑↓ P<0.05、▲▼ P<0.01  
表中の数値は対照群を 100 とした時の相対値

300 ppm 群では、雌雄ともに肝臓の絶対及び相対重量が有意に増加し、脾臓の相対重量も有意に増加した。いずれも検体投与に関連した変動と考えられた。

30 ppm 群では、肝臓の絶対及び相対重量が雌で有意に増加し、検体投与に関連した変動と考えられた。

5 ppm 群では、雌雄とも有意な変動は観察されなかった。

肉眼的病理検査；13 週間投与終了後の全動物について、ネンブタール深麻酔下で放血により安楽死させ、剖検を行った。

検体投与との関連性があると考えられた所見を次表に示す。

項目	性及び用量 (ppm)								
	雄				雌				
	0	5	30	300	0	5	30	300	
検査動物数		4	4	4	4	4	4	4	4
全身	削瘦	0	0	0	1	0	0	0	0
脾臓	暗調化	0	0	0	4	0	0	3	4
小腸	濃橙色粘液状物	0	0	0	0	0	0	0	1
肝臓	暗調化	0	0	1	4	0	0	1	3
	腫大	0	0	0	3	0	0	0	4
前立腺	小型化	0	0	0	2				

表中の数値は所見発生数（統計検定は実施せず）

300 ppm 群では、体重の増加抑制を示した 1 頭の雄に削瘦が観察された。また、同群では脾臓の暗調化ならびに肝臓の暗調化及び腫大が雌雄のほぼ全頭に、小腸の濃橙色粘液状物が雌の 1 頭に観察された。いずれも検体投与による影響と考えられた。前立腺の小型化が雄の 2 頭に観察されたが、前立腺の小型化は体重増加抑制及び性成熟の個体差による変化であり、検体投与による一次的な影響ではないと考えられた。

30 ppm 群では、脾臓の暗調化が雌の 3 頭に、肝臓の暗調化が雌雄各 1 頭に認められた。いずれも検体投与による影響と考えられた。

5 ppm 群では、雌雄とも検体投与に関連した異常は認められなかった。

病理組織学的検査；全動物を対象として、以下の臓器・組織についてヘマトキシリン・エオジン染色を施した病理標本を作製し、鏡検した。

脳（大脳、小脳、橋及び延髄）、脊髄（頸部、胸部及び腰部）、坐骨神経（片側、筋肉に近い部分）、下垂体、胸腺、甲状腺（両側）、上皮小体（両側）、副腎（両側）、脾臓（中央部及び尾部）、骨及び骨髄（胸骨、片側大腿骨及び肋骨）、リンパ節（頸部及び腸間膜）、心臓（左室壁、右室壁及び弁膜部を含む心室中隔）、大動脈、咽頭、唾液腺（顎下腺及び耳下腺）、食道、胃（噴門部、胃底部及び幽門部）、肝臓（外側左葉、外側右葉及び肝門部）、胆のう、膵臓、十二指腸、空腸、回腸（パイエル氏板を含む）、盲腸、結腸、直腸、鼻腔、喉頭、気管、肺（主要気管支を含む右葉起始部、左後葉及び右後葉）、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、体部及び頸管部）、膣、眼球（網膜及び視神経を含む、両側）、涙腺（両側）、大腿直筋（片側）、皮膚（腰背部）、乳腺及び肉眼的異常部位

検体投与との関連性があると考えられた所見を次表に示す。

項目		性及び用量 (ppm)							
		雄				雌			
		0	5	30	300	0	5	30	300
	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
骨髄 (胸骨)	造血亢進	0	0	0	3	0	0	0	4
	褐色色素沈着	0	0	0	1	0	0	0	4
骨髄 (肋骨)	造血亢進	0	0	0	2	0	0	0	2
	褐色色素沈着	0	0	0	0	0	0	0	4
骨髄 (大腿骨)	造血亢進	0	0	0	4	0	0	0	4
	褐色色素沈着	0	0	0	2	0	0	0	4
脾臓	うっ血	0	0	1	4	0	0	3	4
	髓外造血亢進	0	0	0	1	0	0	0	2
肝臓	小葉中心性肝細胞好酸性変化	0	0	3	4	0	0	3	4
	くもり硝子様変化	0	0	0	2	0	0	0	4
	硝子体形成	0	0	3	4	0	0	3	3
	クッパー細胞褐色色素沈着	0	0	0	3	0	0	0	4
	肝細胞褐色色素沈着	0	0	0	1	0	0	0	2
	小肉芽腫	0	0	0	0	0	0	0	1
前立腺	萎縮	0	0	0	3				

表中の数値は所見発生数（統計検定は実施せず）

300 ppm 群では、骨髓（胸骨、肋骨ないし大腿骨）の造血亢進が雌雄全頭に観察され、褐色色素の沈着増加が雄の 2 頭及び雌の全頭に観察された。脾臓ではうっ血が雌雄全頭で認められ、髄外造血亢進が雄の 1 及び雌の 2 頭に観察された。肝臓では小葉中心性肝細胞好酸性変化が雌雄全頭に観察された。好酸性変化は細胞質のくもり硝子様変化あるいは硝子体形成からなり、くもり硝子様変化は雄の 2 頭及び雌の全頭に、硝子体形成は雄の全頭及び雌の 3 頭に認められた。クッパー細胞褐色色素沈着が雄の 3 頭及び雌の全頭に観察され、肝細胞褐色色素沈着は雄の 1 頭及び雌の 2 頭に認められた。小肉芽腫が雌の 1 頭に観察された。肝細胞及びクッパー細胞の褐色色素の種類を同定するため、ベルリン青染色及びシュモール反応を実施したところ、肝細胞の褐色色素は大半がシュモール反応陽性であったが、一部、ベルリン青に陽性を示した。クッパー細胞の褐色色素は大半がベルリン青、シュモール反応ともに陽性であった。前者は大部分がリポフスチン、後者は大部分がヘモジデリンと考えられた。また、前述の骨髓の褐色色素は、クッパー細胞と同様の食食細胞における沈着と考えられるため、ヘモジデリンに相当すると判断した。骨髓、脾臓及び肝臓で観察された所見はいずれも検体投与に関連した影響と判断した。その他、前立腺の萎縮が雄の 3 頭に観察され、このうち 2 頭は体重増加抑制を示した個体であった。ビーグル犬の前立腺萎縮は摂餌量及び体重増加量の減少に関連して観察されることがあり、さらに化学物質投与による前立腺の萎縮は精巣及び精巣上体の異常を伴う場合が多い。しかしながら、当該試験では精巣及び精巣上体に異常は観察されなかった。また、ビーグル犬は 35～41 週齢の間に性成熟に達するため、当該試験の剖検時の月齢（8 及び 9 ヶ月齢）を考慮すると副生殖腺の発育に個体差があったことは十分に考えられる。したがって、前立腺の萎縮は体重増加抑制及び性成熟の個体差による変化であり、検体投与による一次的な影響ではないと考えられた。

30 ppm 群においても、脾臓のうっ血が雄の 1 頭及び雌の 3 頭に観察された。また、肝臓でも小葉中心性肝細胞好酸性変化が雌雄各 3 頭に認められ、いずれも細胞質内には硝子体が観察された。これらの所見はいずれも検体投与に関連した影響と判断した。

5 ppm 群では、検体投与に関連付けられる変化は認められなかった。

検体を混餌投与法で 13 週間にわたり投与したところ、300 ppm 群で血中メトヘモグロビン量及び赤血球ハインツ小体の明らかな増加を伴う溶血性貧血（ヘマトクリット値、血色素量ならびに赤血球数の減少、血液及び尿中ビリルビンの増加）が認められた。この溶血性貧血に関連した代償性のあるいは二次的な影響として、臨床症状では口腔粘液の褪色及び濃橙色の粘液便が、血液学的検査では平均赤血球容積及び網赤血球数の増加、平均赤血球血色素量の増加と平均赤血球血色素濃度の減少、好中球数の増加に基づく白血球数の増加及び血小板数の増加が、臓器重量及び病理所見では脾臓の重量増加、暗調化、うっ血及び髄外造血亢進（脾臓の暗調化及びうっ血は 30 ppm 群でも観察された）、

小腸の濃橙色粘液状物、肝臓のクッパー細胞の褐色色素沈着、骨髄の褐色色素沈着及び造血亢進が観察された。また、30 ppm 以上の群において肝臓への影響が認められた。この肝臓への影響として、血液生化学的検査では30 ppm 以上の投与群でアルカリホスファターゼの増加、300 ppm 群でグルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ及びγ-グルタミルトランスペプチターゼの増加、総蛋白、アルブミン、アルブミン/グロブリン比及び総コレステロールの減少が、臓器重量及び病理所見では300 ppm 及び30 ppm 群の肝臓で重量増加、暗調化及び小葉中心性肝細胞好酸性変化（細胞質のくもり硝子様変化あるいは硝子体形成からなる）が、300 ppm 群ではさらに肝臓の腫大、肝細胞にリポフスチンと考えられる褐色色素の沈着及び小肉芽腫が観察された。その他、300 ppm 群で体重増加量の減少、血液生化学検査においてカルシウム及び無機リンの減少が認められた。

したがって、検体のビーグル犬における無毒性量は本試験条件下において雌雄とも5 ppm（雄 0.124 mg/kg 体重/日、雌 0.132 mg/kg 体重/日）であると判断された。

(7) 反復経口投与神経毒性

(資料 12)

本農薬についてはラットを用いた90日間反復経口投与毒性試験を実施したが神経毒性を示す所見は認められなかったことから反復経口投与神経毒性試験は実施しなかった。

以下に90日間反復経口投与毒性試験の概要及び本農薬の反復経口投与神経毒性に対する考察を記す。

ラットにおける90日間反復経口投与毒性試験(毒性資料 10) :

Fischer系ラット雌雄各10匹に検体を0、10、30及び100 ppm(それぞれ雄;0、0.592、1.77及び5.97 mg/kg/日、雌;0、0.664、2.00及び6.69 mg/kg/日)の濃度で90日間混餌投与し、一般症状の観察、行動、自発運動量、握力、感覚反応等の機能観察、眼科学的検査、脳重量及び脳・神経組織の病理組織学的検査を含む検査を実施した。

この結果、何れの投与群においても投与による神経毒性を示す所見は認められなかった。

反復経口投与神経毒性試験に関する考察 :

本農薬の90日間反復経口投与毒性試験の結果、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認められなかったため、本農薬の反復暴露により神経系に重篤な影響を及ぼす可能性は低いものと考えられた。

(8) 28 日間反復投与遅発性神経毒性

(資料 13)

12 生産第3986 号「農薬の登録申請に係る試験成績について」（平成12 年11 月24 日付け12 農産第8147 号農林水産省農産園芸局長通知）の運用についての4. 試験成績の除外について」(2)⑬の規定に基づき下記の理由により試験を省略した。

- ・ 有効成分がリン酸エステル系で、かつ、コリンエステラーゼ阻害性を有する農薬以外の農薬である。