

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

(整理番号) _____

農 薬 抄 録

一般名：マンデストロピン
『殺菌剤』

作成年月日：平成25年3月7日

作成会社：住友化学株式会社

目 次

	頁
I. 開発の経緯	1
II. 物理的・化学的性状	2
III. 生物活性	38
IV. 適用及び使用上の注意	39
V. 残留性	41
VI. 有用動植物等に及ぼす影響	84
VII. 使用時安全上の注意、解毒法等	96
VIII. 毒性	97
A. 原体を用いた試験成績	
1 急性毒性	104
2 皮膚及び眼に対する刺激性	108
3 皮膚感作性	111
4 急性神経毒性	114
5 亜急性毒性	118
6 反復経皮投与毒性	145
7 反復経口投与神経毒性	149
8 慢性毒性及び発がん性	155
9 繁殖性に及ぼす影響及び催奇形性	235
10 変異原性	269
11 生体の機能に及ぼす影響	282
12 補足試験	285
13 反復投与免疫毒性	309
B. 代謝物を用いた試験成績	313
C. 製剤を用いた試験成績	334
IX. 動植物及び土壌等における代謝分解	342
〔附〕 マンデストロピンの開発年表	573

I. 開発の経緯

マンデストロピンは、マンデル酸骨格を持つストロビルリン系化合物であり、塩野義製薬株式会社により発見され、2004年より住友化学株式会社にて各種評価、開発が進められている。

種々社内検討の結果、本化合物は、果樹、野菜類の灰色かび病、灰星病、黒星病等に対し高い防除効果を示すことが確認され、また、各種作物に対し薬害等の悪影響が少ないことが確認されている。

ストロビルリン系化合物には一部の作物で耐性菌の存在が確認されているものの、そのスペクトルは比較的広いため、その使用方法や作用特性を活かし、野菜、果樹等の各分野での普及が進められている。

また、マンデストロピンは従来のストロビルリン系化合物では効果が不十分であった野菜類等の菌核病に対しても高い効果を示すことが確認されており、より幅広い分野での有用性が期待できる。

本化合物は2009年より、40%フロアブル（開発コード：S-2200）として（一社）日本植物防疫協会の新農薬実用化試験を通じて薬効薬害試験が実施されており、現在までにりんご、なし、もも、ぶどうなどの果樹病害および、豆類、トマト、きゅうり、キャベツ、レタスなどの野菜類の菌核病などに対して高い実用性を持つことが確認されている。

今般、上記の薬効薬害試験で確認された実用性に加え、各種の毒性および環境の諸試験が完了し安全性についても確認されたことから、日本において新規農薬登録申請を行うこととなった。

諸外国での開発・登録・使用状況

現時点において、諸外国でのマンデストロピンの農薬登録は取得されていないが、2012年12月に欧州（適用作物：なたね）において農薬登録申請済であり、2013年10月に米国とカナダ（適用作物：ぶどう、いちご、芝等）、その後、オーストラリア（適用作物：豆類、レタス）において農薬登録申請が予定されている。

II. 物理的・化学的性状

1. 有効成分の名称及び化学構造

	和名	英名	
一般名	マンデストロビン	mandestrobin	
商品名	—	—	
試験名	S-2200, S-2167 (S-2200 R体)、S-2354 (S-2200 S体)		
化学名	(<i>RS</i>)-2-メキシ- <i>N</i> -メチル-2-[α -(2,5-キシリロキシ)- <i>o</i> -トリル]アセトアミド (IUPAC) 2-[(2,5-ジメチルフェノキシ)メチル]- α -メキシ- <i>N</i> -メチルベンゼンアセトアミド (CA)	(<i>RS</i>)-2-methoxy- <i>N</i> -methyl-2-[α -(2,5-xylyloxy)- <i>o</i> -tolyl]acetamide (IUPAC) 2-[(2,5-dimethylphenoxy)methyl]- α -methoxy- <i>N</i> -methylbenzeneacetamide (CA)	
構造式	マンデストロビン R体 50% S体 50%	マンデストロビン R体	マンデストロビン S体
CAS No.	173662-97-0	394657-24-0	未登録
分子式	C ₁₉ H ₂₃ NO ₃		
分子量	313.39		

2. 有効成分の物理化学的性状

項目 [住友化学 報告書番号]	測定値 (測定条件)	測定方法/試験機関 /GLP (報告年)
マンデストロビン [ROP-0040]	白色 (色相: マンセル法「N 9.5/」、(23 ~24℃、間接太陽光下)	目視法、OPPTS 830.6302 /Smithers/GLP (2013)
マンデストロビン R体 [ROP-0010]	白色 (色相: マンセル法「N 9.5/」、(23 ~24℃、間接太陽光下)	目視法、OPPTS 830.6302 /Springborn /GLP (2010)
マンデストロビン S体 [ROP-0011]	白色 (色相: マンセル法「N 9.5/」、(23 ~24℃、間接太陽光下)	目視法、OPPTS 830.6302 /Springborn /GLP (2010)

項目 [住友化学 報告書番号]		測定値 (測定条件)	測定方法/試験機関 /GLP (報告年)
形状	マンデストロピン [ROP-0040]	粉末状固体 (20℃)	目視法、OPPTS 830. 6303 /Smithers/GLP (2013)
	マンデストロピン R 体 [ROP-0010]	粉末状固体 (19~20℃)	目視法、OPPTS 830. 6303 /Springborn /GLP (2010)
	マンデストロピン S 体 [ROP-0011]	粉末状固体 (19~20℃)	目視法、OPPTS 830. 6303 /Springborn /GLP (2010)
臭気	マンデストロピン [ROP-0040]	無臭 (20℃)	嗅覚測定法、OPPTS 830. 6304/Smithers/ GLP (2013)
	マンデストロピン R 体 [ROP-0010]	無臭 (19~20℃)	嗅覚測定法、OPPTS 830. 6304/Springborn /GLP (2010)
	マンデストロピン S 体 [ROP-0011]	軽度の硫黄/酸性臭 (19~20℃)	嗅覚測定法、OPPTS 830. 6304/Springborn /GLP (2010)
密度	マンデストロピン [ROP-0040]	1. 24 g/cm ³ (20. 6℃)	比重瓶法、OPPTS 830. 7300/Smithers/ GLP (2013)
	マンデストロピン R 体 [ROP-0010]	1. 23 g/cm ³ (20℃)	比重瓶法、OPPTS 830. 7300/Springborn /GLP (2010)
	マンデストロピン S 体 [ROP-0011]	1. 22 g/cm ³ (20℃)	比重瓶法、OPPTS 830. 7300/Springborn /GLP (2010)
融点	マンデストロピン [ROP-0040]	102℃ (375 K)	キャピラリー法 (油浴法)、 OPPTS 830. 7200/ Smithers/GLP (2013)
	マンデストロピン R 体 [ROP-0010]	107℃ (380 K)	キャピラリー法 (油浴法)、 OPPTS 830. 7200/ Springborn/GLP (2010)
	マンデストロピン S 体 [ROP-0011]	106℃ (379 K)	キャピラリー法 (油浴法)、 OPPTS 830. 7200/ Springborn/GLP (2010)

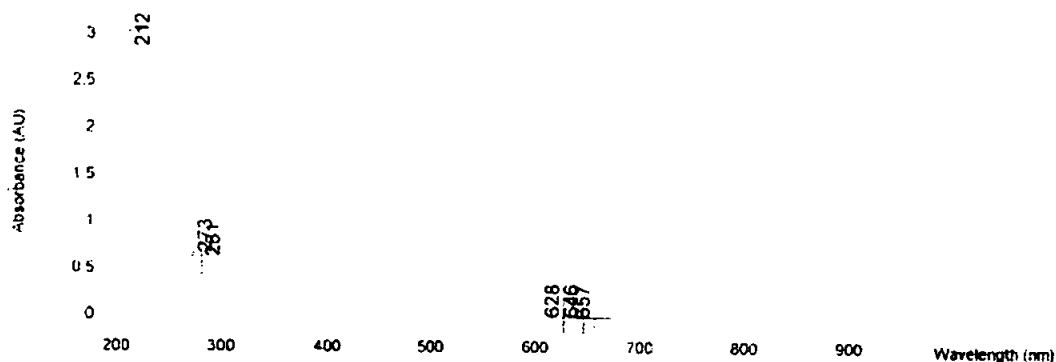
項目 [住友化学 報告書番号]		測定値 (測定条件)	測定方法/試験機関 /GLP (報告年)
沸点	マンデ'ストロピ'ン [ROP-0040]	296℃ (569 K)	キ+ビ'ラリ-法 (油浴法) / OPPTS 830.7220 / Smithers/GLP (2013)
	マンデ'ストロピ'ン R 体 [ROP-0010]	298℃ (571 K)	キ+ビ'ラリ-法 (油浴法) / OPPTS 830.7220 / Springborn/GLP (2010)
	マンデ'ストロピ'ン S 体 [ROP-0011]	292℃ (565 K)	キ+ビ'ラリ-法 (油浴法) / OPPTS 830.7220 / Springborn/GLP (2010)
蒸気圧	マンデ'ストロピ'ン [ROP-0021]	3.36 × 10 ⁻⁸ Pa (20℃、外挿) 9.15 × 10 ⁻⁸ Pa (25℃、外挿)	気体流動法、OECD 104、 OPPTS 830.7950 / Smithers/GLP (2011)
	マンデ'ストロピ'ン R 体 [ROP-0022]	1.53 × 10 ⁻⁶ Pa (20℃、外挿) 2.33 × 10 ⁻⁶ Pa (25℃、外挿)	気体流動法、OECD 104、 OPPTS 830.7950 / Smithers/GLP (2011)
解離定 数 (pKa)	マンデ'ストロピ'ン	UV/VIS スペクトル試験成績より pH 2~ 10 の範囲において顕著なスペクトル変 化認められず、解離性官能基を有さない ため解離しない	試験省略理由書
	マンデ'ストロピ'ン R 体		
	マンデ'ストロピ'ン S 体		
溶解度 水	マンデ'ストロピ'ン [ROP-0001]	15.8 mg/L (20 ± 0.5℃)	フラスコ法、OECD 105、12 農産第 8147 号 (2-9-8)、 OPPTS 830.7840 / Springborn/GLP (2009)
	マンデ'ストロピ'ン R 体 [ROP-0002]	25.8 mg/L (20 ± 0.5℃)	フラスコ法、OECD 105、12 農産第 8147 号 (2-9-8)、 OPPTS 830.7840 / Springborn/GLP (2009)
	マンデ'ストロピ'ン S 体 [ROP-0003]	29.1 mg/L (20 ± 0.5℃)	フラスコ法、OECD 105、12 農産第 8147 号 (2-9-8)、 OPPTS 830.7840 / Springborn/GLP (2009)

項目 [住友化学 報告書番号]		測定値 (測定条件)	測定方法/試験機関 /GLP (報告年)	
溶解度	有機溶媒	マンデ'ストロピ'ン [ROP-0014]	アセトン: 275 g/L ジクロロメタン: 522 g/L 酢酸エチル: 158 g/L ヘキサン: 1.46 g/L メタノール: 169 g/L n-オクタノール: 31.8 g/L トルエン: 114 g/L (20 ± 1.0°C)	フラスコ法、OECD 105、OPPTS 830.7840/Smithers/ GLP (2011)
		マンデ'ストロピ'ン R体 [ROP-0015]	アセトン: 424 g/L ジクロロメタン: 519 g/L 酢酸エチル: 264 g/L ヘキサン: 2.57 g/L メタノール: 352 g/L n-オクタノール: 97.7 g/L トルエン: 227 g/L (20 ± 1.0°C)	フラスコ法、OECD 105、OPPTS 830.7840/Smithers/ GLP (2011)
		マンデ'ストロピ'ン S体 [ROP-0016]	アセトン: 431 g/L ジクロロメタン: 577 g/L 酢酸エチル: 266 g/L ヘキサン: 2.79 g/L メタノール: 387 g/L n-オクタノール: 83.9 g/L トルエン: 216 g/L (20 ± 1.0°C)	フラスコ法、OECD 105、OPPTS 830.7840/Smithers/ GLP (2011)
オクタノール/水 分配係数 (log Pow)		マンデ'ストロピ'ン [ROM-0005]	log Pow = 3.51 (25 ± 1°C)	フラスコ振盪法、12 農産第 8147 号 (2-9-11)、OECD 107、EEC method A8、OPPTS 830.7550/ Springborn/ GLP (2010)
		マンデ'ストロピ'ン R体 [ROM-0004]	log Pow = 3.44 (25 ± 1°C)	フラスコ振盪法、12 農産第 8147 号 (2-9-11)、OECD 107、EEC method A8、OPPTS 830.7550/ Springborn/ GLP (2010)
生物濃縮性 [ROM-0045]		マンデ'ストロピ'ン	ブルーギル BCFss: 25-26	連続流水式、OECD 305、OPPTS 850.1730、12 農産第 8147 号 (2-9-17) / Springborn/ GLP (2010)

項目 [住友化学 報告書番号]		測定値 (測定条件)	測定方法/試験機関 /GLP (報告年)
土壌吸着係数 (K_{Foc}^{ads} , K_p^{ads}) [ROM-0010]	マンデ'ストロピ'ン	K_{Foc}^{ads} : 287~797 K_p^{ads} : 7~18 (mL/g, 25 ± 1°C)	バッチ平衡法, OECD 106, EPA Subdivision N, 12 農産第 8147 号 (2-9-10) /Covance/GLP (2010)
	マンデ'ストロピ'ン R 体	K_{Foc}^{ads} : 274~742 K_p^{ads} : 7~18 (mL/g, 25 ± 1°C)	
	マンデ'ストロピ'ン S 体	K_{Foc}^{ads} : 274~743 K_p^{ads} : 7~18 (mL/g, 25 ± 1°C)	
加水 分解性	マンデ'ストロピ'ン R 体 緩衝液 (滅菌) [ROM-0005]	pH 4, 7 及び 9 において安定 (50 ± 0.5°C, 5 日間)	OECD 111, 12 農産第 8147 号 (2-6-1, 2-9-13), OPPTS 835.2110/ Covance/GLP (2010)
	マンデ'ストロピ'ン S 体 緩衝液 (滅菌) [ROM-0006]	pH 4, 7 及び 9 において安定 (50 ± 0.5°C, 5 日間)	OECD 111, 12 農産第 8147 号 (2-6-1, 2-9-13), OPPTS 835.2110/ Covance/GLP (2010)
水中光 分解性	マンデ'ストロピ'ン R 体 自然水 (pH 7~8, 滅菌) [ROM-0007]	$t_{1/2}$: 3.4~4.1 日 (25 ± 2°C) 波長: 300~400 nm 光強度: 26.7~27.7 W/m ² $t_{1/2}$: 12.1~14.0 日 (東京, 春, 太陽光)	12 農産第 8147 号 (2-6-2) /Covance /GLP (2010)
	マンデ'ストロピ'ン S 体 自然水 (pH 7~8, 滅菌) [ROM-0012]	$t_{1/2}$: 6.4 日 (25 ± 2°C) 波長: 300~400 nm 光強度: 25.1 W/m ² $t_{1/2}$: 20.5 日 (東京, 春, 太陽光)	12 農産第 8147 号 (2-6-2) /Covance /GLP (2010)
	マンデ'ストロピ'ン R 体 緩衝液 (pH 7, 滅菌) [ROM-0013]	$t_{1/2}$: 3.6~5.3 日 (25 ± 1°C) 波長: 300~400 nm 光強度: 23.8~26.1 W/m ² $t_{1/2}$: 11.0~17.8 日 (東京, 春, 太陽光)	OECD 316, 12 農産第 8147 号 (2-6-2), EPA Subdivision N/Covance /GLP (2010)
	マンデ'ストロピ'ン S 体 緩衝液 (pH 7, 滅菌) [ROM-0011]	$t_{1/2}$: 4.6 日 (25 ± 1°C) 波長: 300~400 nm 光強度: 25.1 W/m ² $t_{1/2}$: 14.8 日 (東京, 春, 太陽光)	OECD 316, 12 農産第 8147 号 (2-6-2), EPA Subdivision N/Covance /GLP (2010)

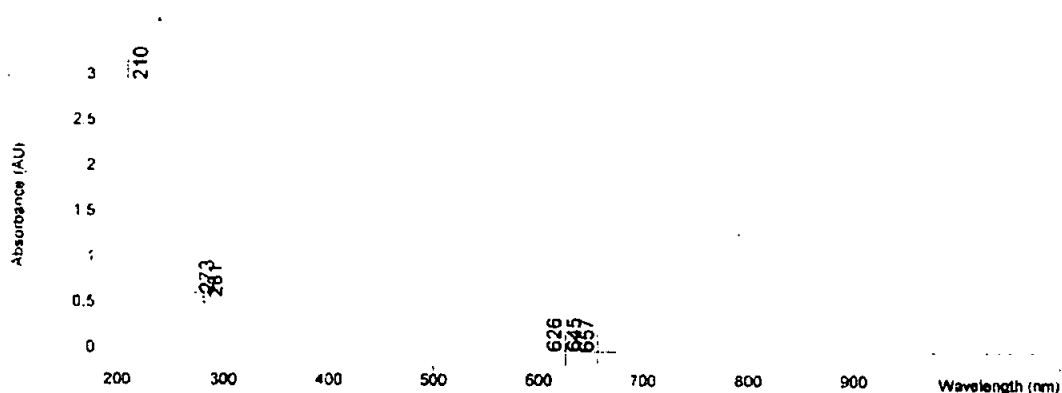
項目 [住友化学 報告書番号]		測定値 (測定条件)	測定方法/試験機関 /GLP (報告年)
熱安定性	マンデ'ストロピ'ン [ROP-0018]	20℃から 500℃まで安定	示差走査熱量測定 (DSC)、 OECD 113、12 農産第 8147 号 (2-9-15) /Smithers/ GLP (2011)
	マンデ'ストロピ'ン R 体 [ROP-0019]	20℃から 500℃まで安定	示差走査熱量測定 (DSC)、 OECD 113、12 農産第 8147 号 (2-9-15) /Smithers/ GLP (2011)
	マンデ'ストロピ'ン S 体 [ROP-0020]	20℃から 500℃まで安定	示差走査熱量測定 (DSC)、 OECD 113、12 農産第 8147 号 (2-9-15) /Smithers/ GLP (2011)
UV/VIS スペクトル	マンデ'ストロピ'ン [ROP-0040]	pH 2、7 及び 10 で測定 (25 ± 1℃) 図 1~4 および表 1、11 参照	分光光度法、OPPTS 830.7050 /Smithers /GLP (2013)
	マンデ'ストロピ'ン R 体 [ROP-0010]	pH 2、7 及び 10 で測定 (25 ± 1℃) 図 5~8 および表 2、11 参照	分光光度法、OPPTS 830.7050 /Springborn / GLP (2010)
	マンデ'ストロピ'ン S 体 [ROP-0011]	pH 2、7 及び 10 で測定 (25 ± 1℃) 図 9~12 および表 3、11 参照	分光光度法、OPPTS 830.7050 /Springborn / GLP (2010)
赤外吸収 スペクトル	マンデ'ストロピ'ン [ROP-0040]	図 13 及び表 11 参照	FTIR 法 /Smithers / GLP (2013)
	マンデ'ストロピ'ン R 体 [ROP-0010]	図 14 及び表 11 参照	FTIR 法 /Springborn /GLP (2010)
	マンデ'ストロピ'ン S 体 [ROP-0011]	図 15 及び表 11 参照	FTIR 法 /Springborn /GLP (2010)
核磁気共 鳴スペク トル (¹ H-NMR、 ¹³ C-NMR)	マンデ'ストロピ'ン [ROP-0040]	図 16、17 及び表 4、5、11 参照	核磁気共鳴スペクトル法 /Smithers /GLP (2013)
	マンデ'ストロピ'ン R 体 [ROP-0010]	図 18、19 及び表 6、7、11 参照	核磁気共鳴スペクトル法 /Springborn /GLP (2010)
	マンデ'ストロピ'ン S 体 [ROP-0011]	図 20、21 及び表 8、9、11 参照	核磁気共鳴スペクトル法 /Springborn /GLP (2010)

項目 [住友化学 報告書番号]		測定値 (測定条件)	測定方法/試験機関 /GLP (報告年)
質量スペクトル	マンデ'ストピ'ン [ROP-0040]	図 22、23 及び表 10、11 参照	エレクトロスプレーイオン化 (ESI) 法 /Smithers/GLP (2013)
	マンデ'ストピ'ン R 体 [ROP-0010]	図 24 及び表 10、11 参照	エレクトロスプレーイオン化 (ESI) 法 /Springborn/GLP (2010)
	マンデ'ストピ'ン S 体 [ROP-0011]	図 25 及び表 10、11 参照	エレクトロスプレーイオン化 (ESI) 法 /Springborn/GLP (2010)



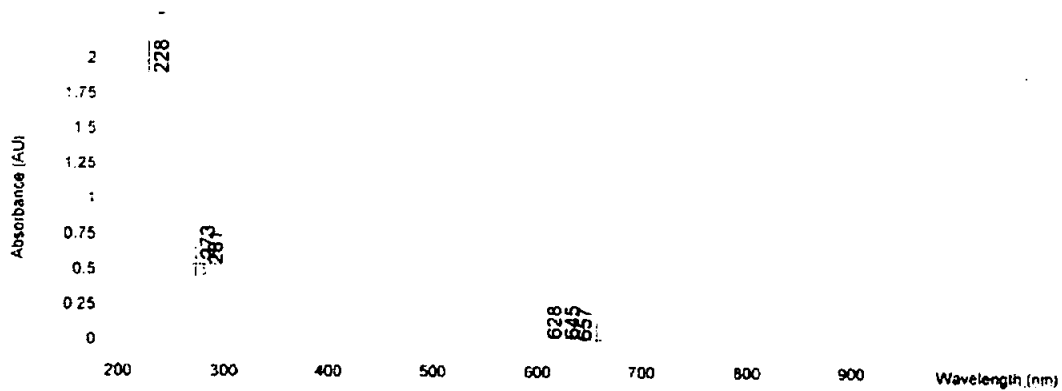
#	Name	Peaks (nm)	Abs (AU)	Valleys (nm)	Abs (AU)
1	136-140-1-1	212.0	3.08470	657.0	2.5226E-3
1		273.0	0.68742	628.0	4.9238E-3
1		281.0	0.64343	646.0	5.3186E-3

図1 メタノール溶液中でのマンデストロピンのUV/VIS吸収スペクトル



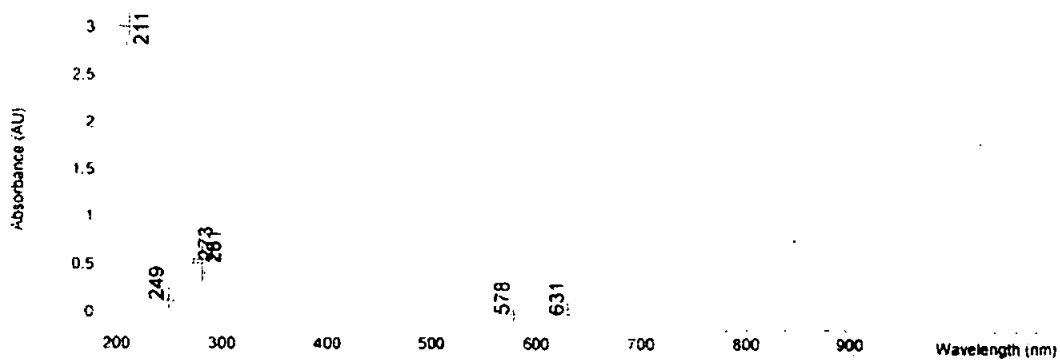
#	Name	Peaks (nm)	Abs (AU)	Valleys (nm)	Abs (AU)
1	136-145-1-1	210.0	3.17090	657.0	-9.7208E-3
1		273.0	0.61730	628.0	5.2395E-3
1		281.0	0.57320	645.0	-4.6065E-3

図2 酸性メタノール溶液中でのマンデストロピンのUV/VIS吸収スペクトル



#	Name	Peaks (nm)	Abs (AU)	Valleys (nm)	Abs (AU)
1	136 197-1-1	228.0	2.04310	657.0	2.0677E-2
1		273.0	0.58822	645.0	3.1556E-2
1		281.0	0.55002	628.0	3.2720E-2

図3 アルカリ性メタノール溶液中でのマンデストロピンのUV/VIS 吸収スペクトル



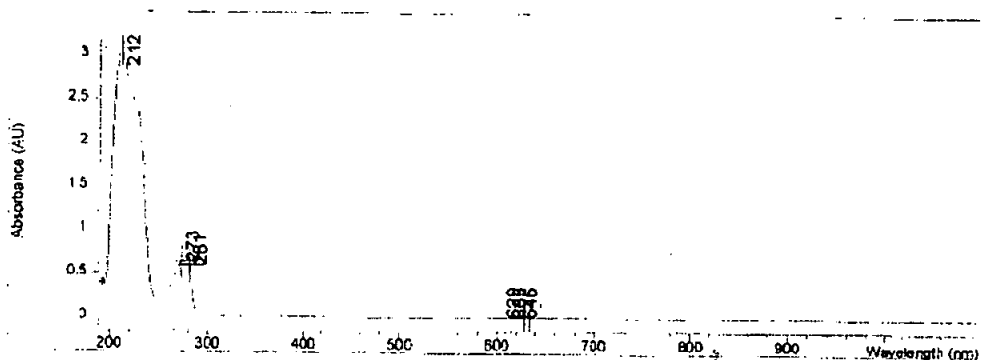
#	Name	Peaks (nm)	Abs (AU)	Valleys (nm)	Abs (AU)
1	136 197-1-4	211.0	3.03210	631.0	-7.8917E-4
1		273.0	0.55999	578.0	-6.3515E-4
1		281.0	0.52762	249.0	0.13961

図4 pH 7 (中性) メタノール溶液中でのマンデストロピンのUV/VIS 吸収スペクトル
(アルカリ性とした後、pH 7に中和)

表1 マンデストロピンの UV/VIS スペクトルの結果

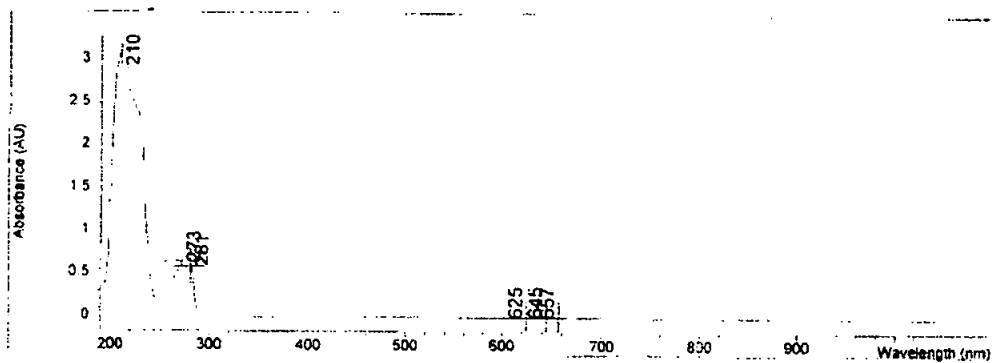
溶媒	pH	極大吸収波長、 nm	モル吸光係数、 $\text{LM}^{-1} \text{cm}^{-1}$	バンド幅 (半値幅)、nm
メタノール		273	2.14×10^3	NA*
10% 1 M HCl 含有メタノール	2	273	1.92×10^3	NA*
10% 1 M NaOH 含有メタノール	10	273	1.88×10^3	NA*
10% 1 M NaOH 含有メタノール (pH 7 に中和)	7	273	1.74×10^3	NA*

* バンド幅は、吸収ピークが極端に非対称であったため、測定できなかった。



#	Name	Peaks (nm)	Abs (AU)	Valleys (nm)	Abs (AU)
1	136-201-1-1	212.0	3.07160	635.0	-5.2595E-4
1		273.0	0.62598	629.0	-5.1880E-4
1		281.0	0.58872	646.0	-5.1689E-4

図5 メタノール溶液中でのマンデストロビン R 体の UV/VIS 吸収スペクトル



#	Name	Peaks (nm)	Abs (AU)	Valleys (nm)	Abs (AU)
1	136-201-1-1	210.0	3.13740	657.0	-1.6408E-3
1		273.0	0.63199	625.0	-7.3957E-4
1		281.0	0.58592	645.0	-3.8815E-4

図6 酸性メタノール溶液中でのマンデストロビン R 体の UV/VIS 吸収スペクトル

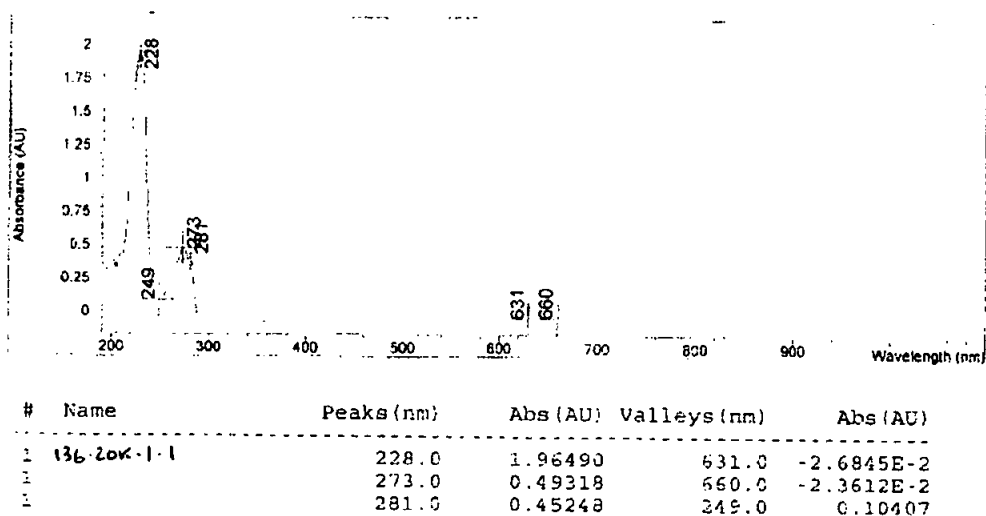


図7 アルカリ性メタノール溶液中でのマンデストロピンR体のUV/VIS吸収スペクトル

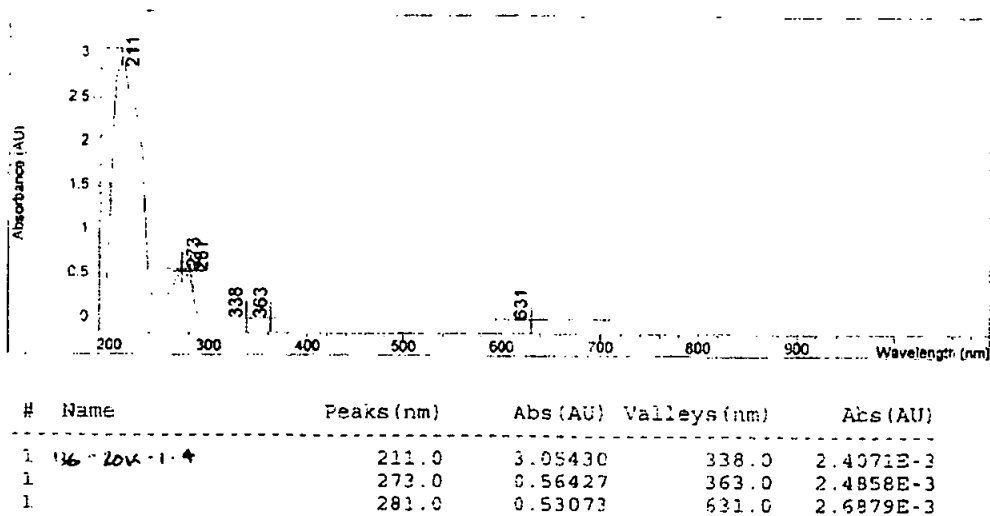
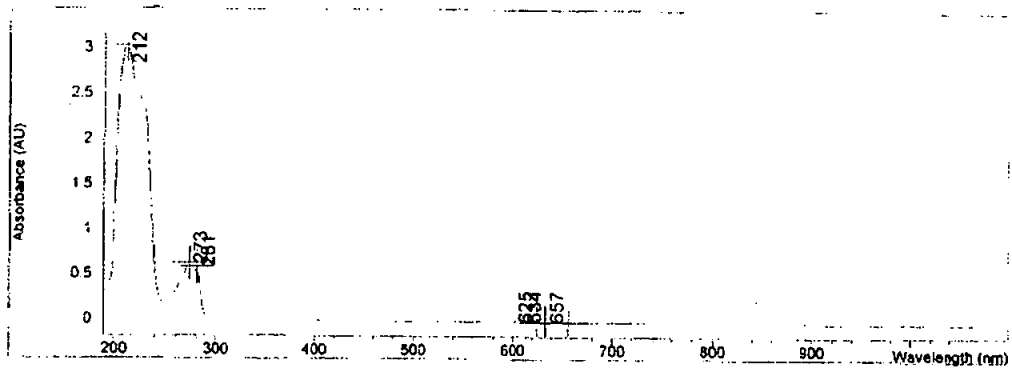


図8 pH 7 (中性) メタノール溶液中でのマンデストロピンR体のUV/VIS吸収スペクトル
(アルカリ性とした後、pH 7に中和)

表2 マンデストロピンR体のUV/VISスペクトルの結果

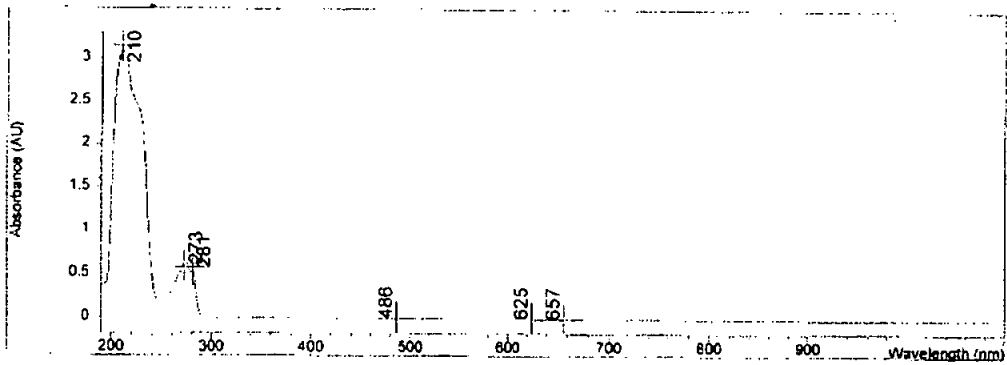
溶媒	pH	極大吸収波長、 nm	モル吸光係数、 LM ⁻¹ cm ⁻¹	バンド幅 (半値幅)、nm
メタノール		273	1.95 × 10 ³	NA*
10% 1 M HCl 含有メタノール	2	273	1.98 × 10 ³	NA*
10% 1 M NaOH 含有メタノール	10	273	1.53 × 10 ³	NA*
10% 1 M NaOH 含有メタノール (pH 7 に中和)	7	273	1.75 × 10 ³	NA*

* バンド幅は、吸収ピークが極端に非対称であったため、測定できなかった。



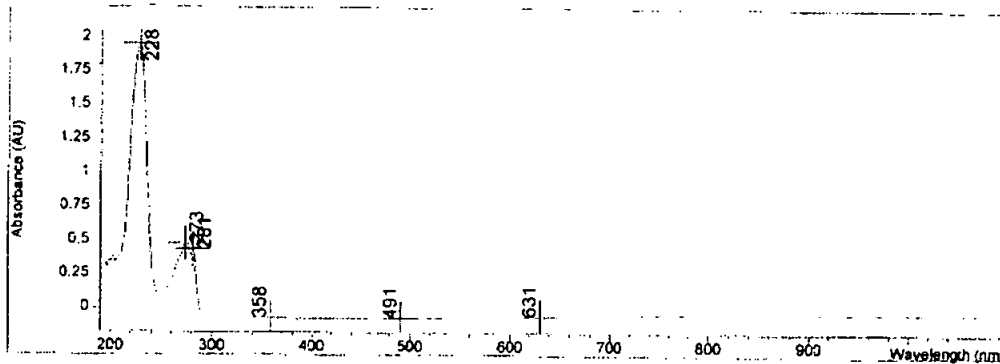
#	Name	Peaks (nm)	Abs (AU)	Valleys (nm)	Abs (AU)
1	136-21W-1-2	212.0	3.04480	657.0	-5.3740E-3
1		273.0	0.63908	625.0	-4.8223E-3
1		281.0	0.60091	634.0	-4.1523E-3

図9 メタノール溶液中でのマンデストロピンS体のUV/VIS吸収スペクトル



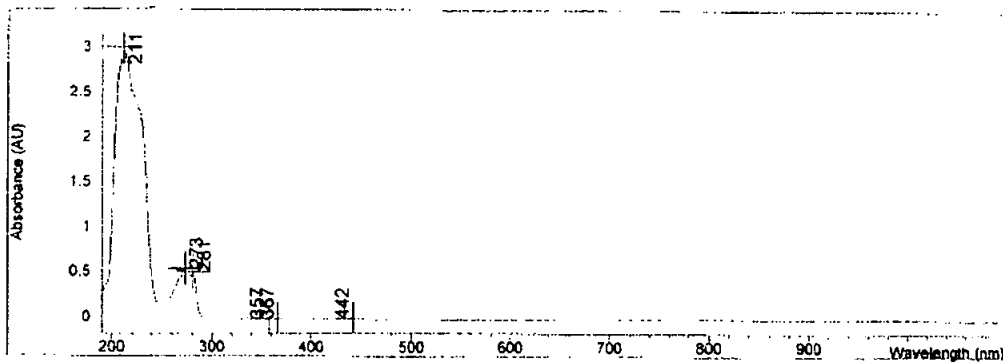
#	Name	Peaks (nm)	Abs (AU)	Valleys (nm)	Abs (AU)
1	136-110-1-2	210.0	3.15970	657.0	-6.3047E-3
1		273.0	0.61279	486.0	-3.9244E-3
1		281.0	0.56808	625.0	-3.2072E-3

図10 酸性メタノール溶液中でのマンデストロピンS体のUV/VIS吸収スペクトル



#	Name	Peaks (nm)	Abs (AU)	Valleys (nm)	Abs (AU)
1	136-21V-1-2	228.0	1.96020	358.0	-7.3018E-2
1		273.0	0.48141	491.0	-7.1796E-2
1		281.0	0.44009	631.0	-5.5501E-2

図 11 アルカリ性メタノール溶液中でのマンデストロピン S 体の UV/VIS 吸収スペクトル



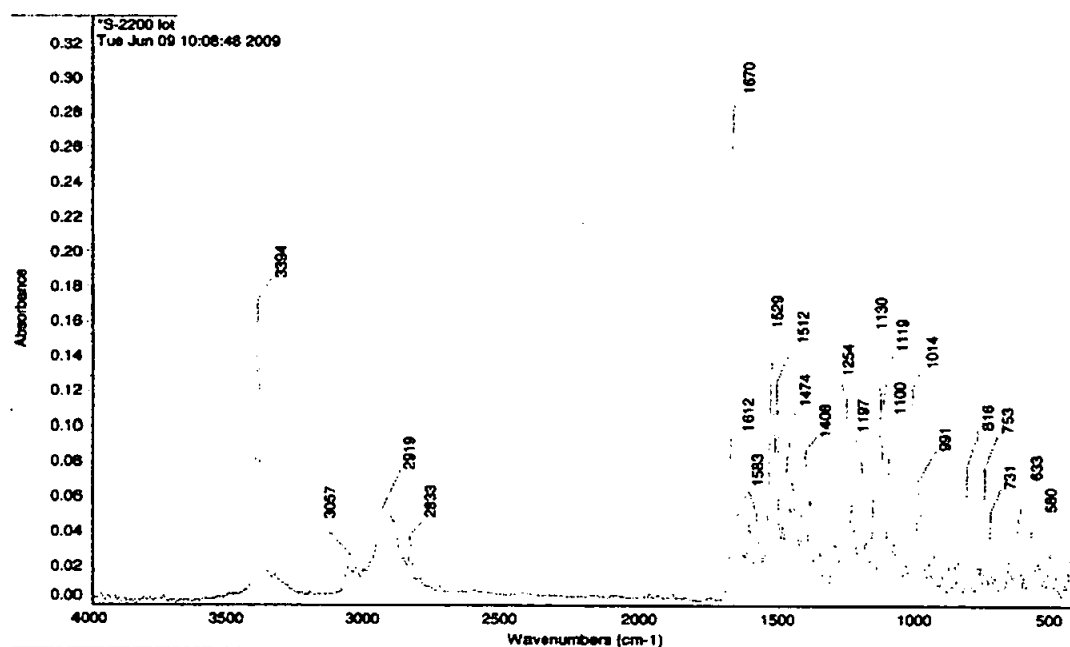
#	Name	Peaks (nm)	Abs (AU)	Valleys (nm)	Abs (AU)
1	136-21V-1-5	211.0	3.02690	357.0	-6.3868E-3
1		273.0	0.54787	367.0	-6.2861E-3
1		281.0	0.51468	442.0	-4.5385E-3

図 12 pH 7 (中性) メタノール溶液中でのマンデストロピン S 体の UV/VIS 吸収スペクトル
(アルカリ性とした後、pH 7 に中和)

表3 マンデストロピンS体のUV/VISスペクトルの結果

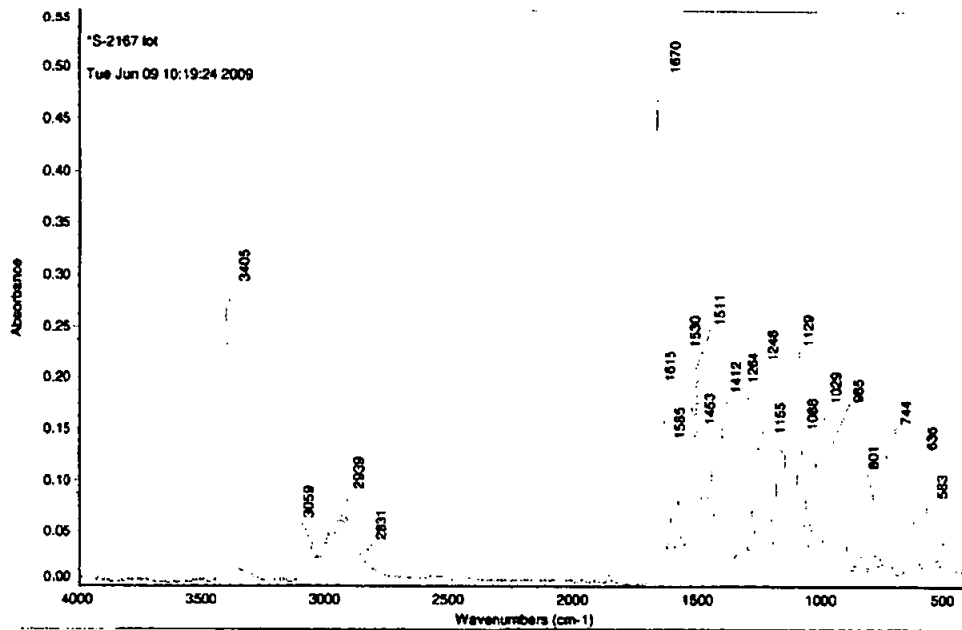
溶媒	pH	極大吸収波長、 nm	モル吸光係数、 $\text{LM}^{-1} \text{cm}^{-1}$	バンド幅 (半値幅)、nm
メタノール		273	1.99×10^3	NA*
10% 1 M HCl 含有メタノール	2	273	1.92×10^3	NA*
10% 1 M NaOH 含有メタノール	10	273	1.51×10^3	NA*
10% 1 M NaOH 含有メタノール (pH 7に中和)	7	273	1.72×10^3	NA*

* バンド幅は、吸収ピークが極端に非対称であったため、測定できなかった。



波数 (cm ⁻¹)	帰属
3394	N-H 伸縮
3057	芳香族 C-H 伸縮
2919, 2833	脂肪族 C-H 伸縮
1670	C=O 伸縮

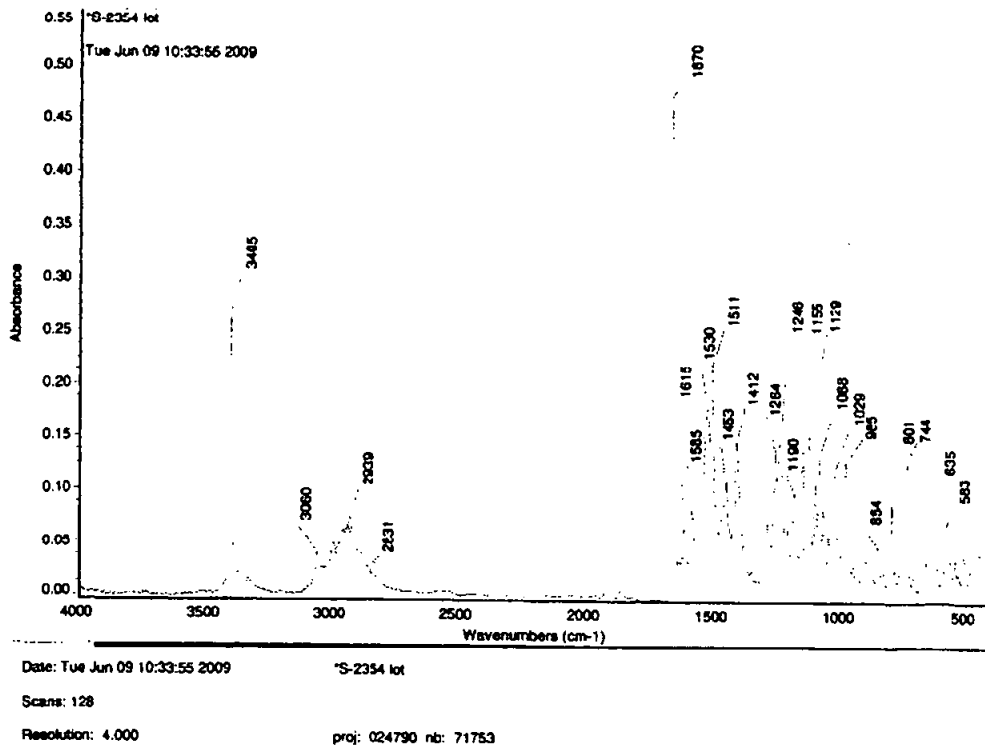
図 13 マンデストロピンの赤外吸収スペクトル及びピークの帰属



Date: Tue Jun 09 10:19:24 2009 *S-2167 lot
 Scans: 128
 Resolution: 4.000 proj: 024791 nb: 71754

振動波数 (cm ⁻¹)	帰属
3405	N-H 伸縮
3059	芳香族 C-H 伸縮
2939, 2831	脂肪族 C-H 伸縮
1670	C=O 伸縮

図 14 マンデストロピン R 体の赤外吸収スペクトル及びピークの帰属



振動波数 (cm ⁻¹)	帰属
3405	N-H 伸縮
3060	芳香族 C-H 伸縮
2939, 2831	脂肪族 C-H 伸縮
1670	C=O 伸縮

図 15 マンデストロピン S 体の赤外吸収スペクトル及びピークの帰属

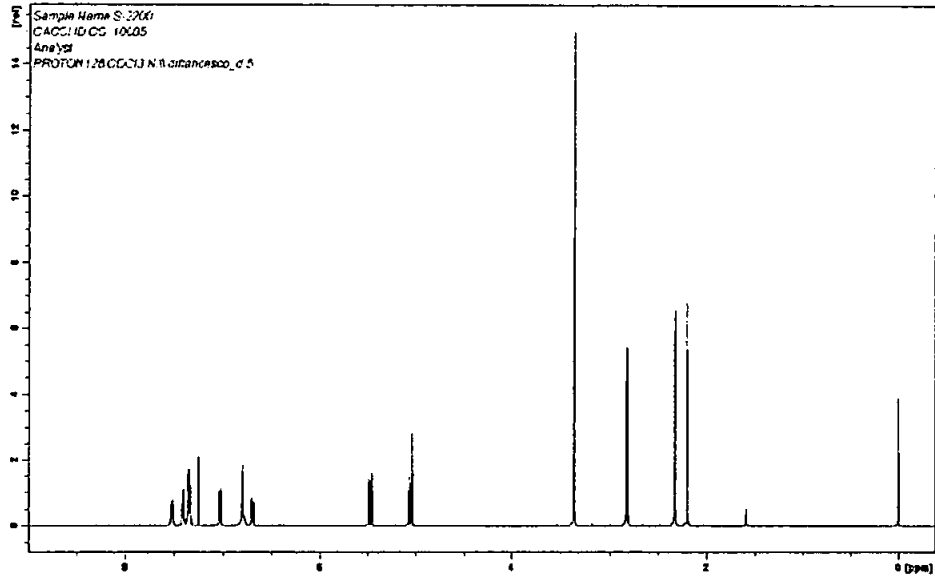
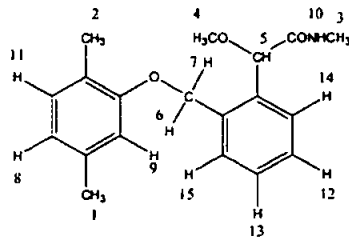


図 16 マンデストロピンの $^1\text{H-NMR}$ スペクトル

表 4 マンデストロピンの $^1\text{H-NMR}$ スペクトルの結果

水素番号	δ , ppm	水素数	多重度
1, 2	2. 1919 2. 3190	6	s, s
3	2. 8206	3	d, $J=5.0016$ Hz
4	3. 3566	3	s
5	5. 0319	1	s
6, 7	5. 0571 5. 4678	1 1	d, $J=11.6838$ Hz d, $J=11.6438$ Hz
8	6. 6936	1	d, $J=7.4424$ Hz
9, 10	6. 7943	2	s (br)
11	7. 0236	1	d, $J=7.4824$
12, 13	7. 31-7. 38	2	m
14, 15	7. 39-7. 43 7. 49-7. 55	1 1	m m



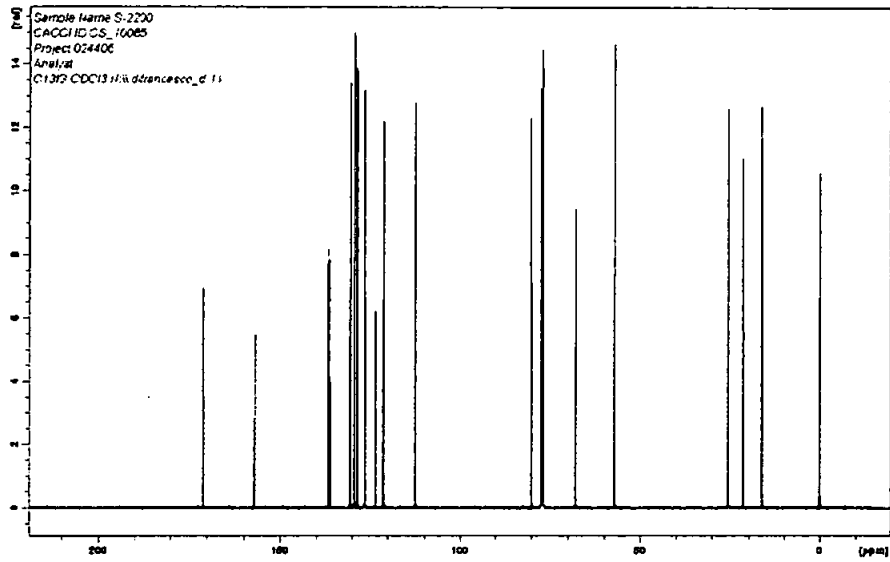
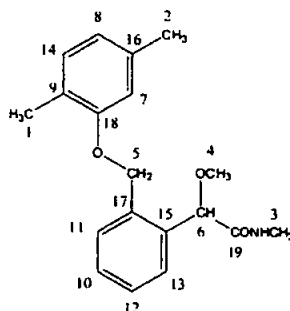


図 17 マンデストロピンの ^{13}C -NMR スペクトル

表5 マンデストロピンの¹³C-NMR スペクトルの結果

炭素番号	δ, ppm	結合水素数*
1	15.9796	奇数
2	21.4091	奇数
3	25.6723	奇数
4	57.1764	奇数
5	67.7902	偶数
6	80.0783	奇数
7	112.3486	奇数
8	121.0967	奇数
9	123.4794	なし
10, 11, 12, 13, 14	126.3800	奇数
	128.2672	奇数
	128.4580	奇数
	129.3604	奇数
	130.4066	奇数
15, 16, 17	135.9028	なし
	136.5201	なし
	136.7161	なし
18	156.7486	なし
19	170.9934	なし

*DEPT135 ¹³C-NMR による。



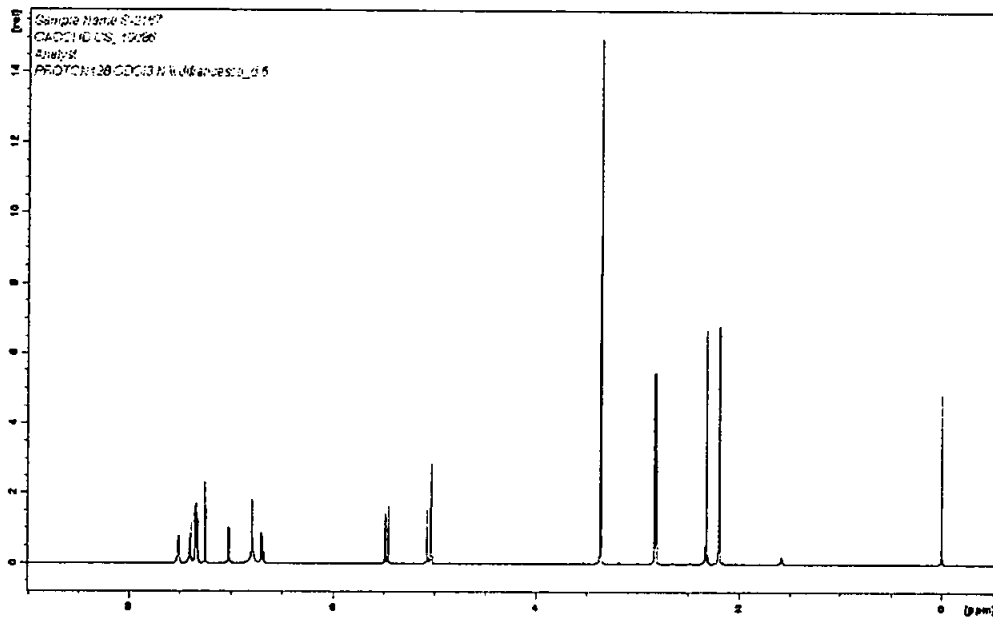
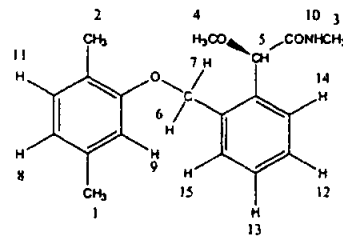


図 18 マンデストロピン R 体の $^1\text{H-NMR}$ スペクトル

表 6 マンデストロピン R 体の $^1\text{H-NMR}$ スペクトルの結果

水素番号	δ , ppm	水素数	多重度
1, 2	2.1920 2.3192	6	s, s
3	2.8212	3	d, $J=5.0016$ Hz
4	3.3570	3	s
5	5.0321	1	s
6, 7	5.0571 5.4678	1 1	d, $J=11.6838$ Hz d, $J=11.6438$ Hz
8	6.6938	1	d, $J=7.4824$ Hz
9, 10	6.7945	2	s (br)
11	7.0239	1	d, $J=7.4824$
12, 13	7.31-7.38	2	m
14, 15	7.39-7.43 7.49-7.55	1 1	m m



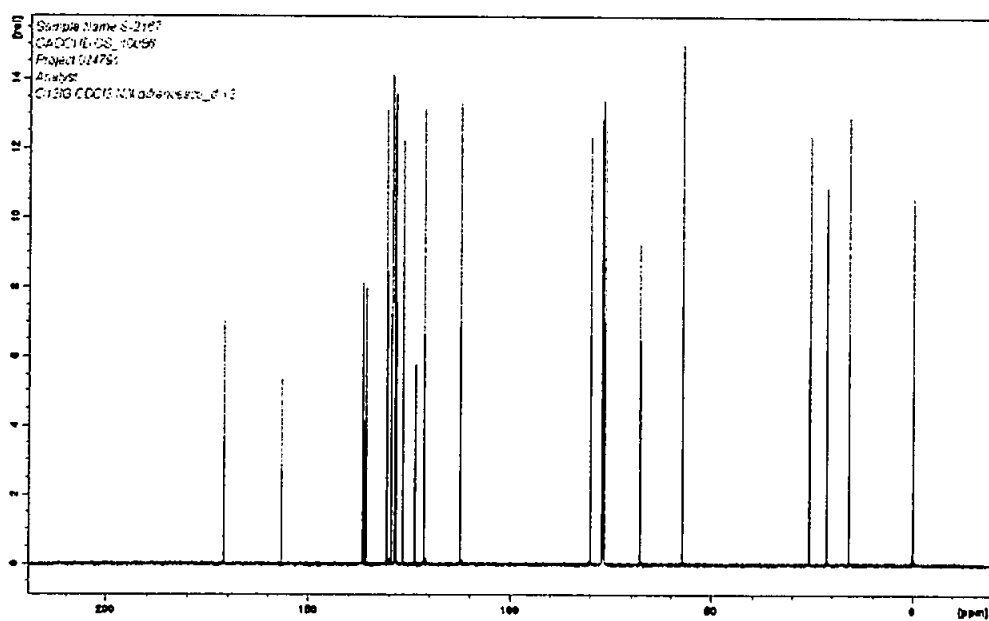
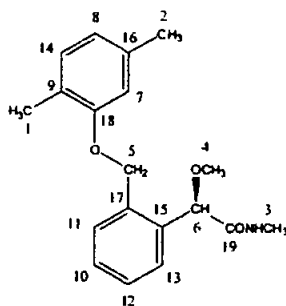


図 19 マンデストロピン R 体の ^{13}C -NMR スペクトル

表7 マンデストロピンR体の¹³C-NMR スペクトルの結果

炭素番号	δ, ppm	結合水素数*
1	15.9794	奇数
2	21.4086	奇数
3	25.6723	奇数
4	57.1766	奇数
5	67.7891	偶数
6	80.0793	奇数
7	112.3488	奇数
8	121.0977	奇数
9	123.4794	なし
10, 11, 12, 13, 14	126.3835	奇数
	128.2665	奇数
	128.4584	奇数
	129.3588	奇数
	130.4076	奇数
15, 16, 17	135.9014	なし
	136.5198	なし
	136.7159	なし
18	156.7480	なし
19	170.9940	なし

*DEPT135 ¹³C-NMR による。



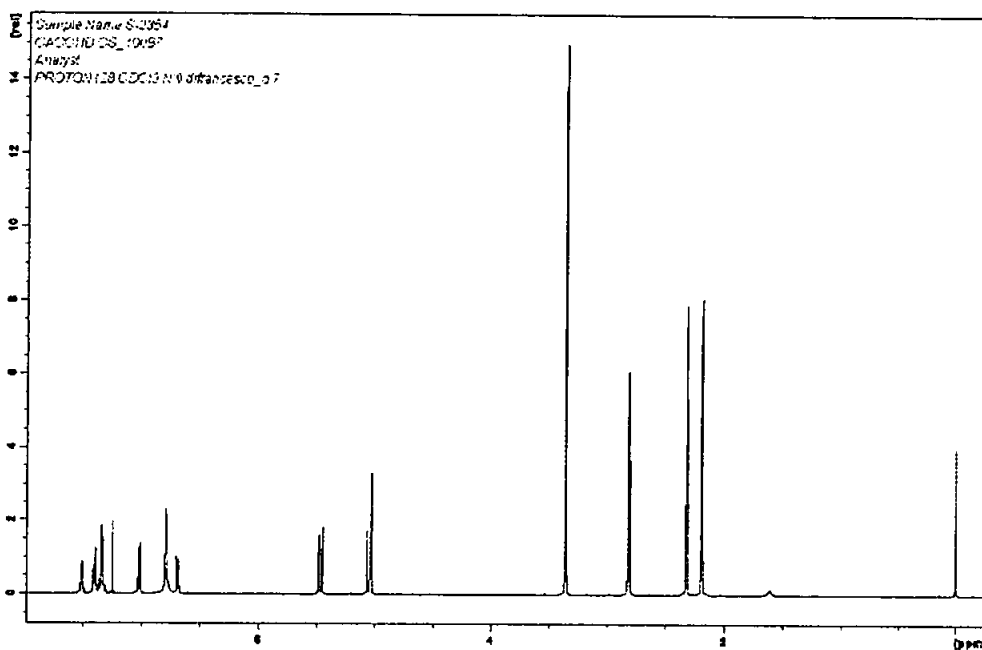
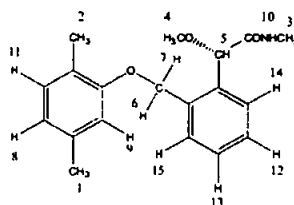


図 20 マンデストロビン S 体の $^1\text{H-NMR}$ スペクトル

表 8 マンデストロビン S 体の $^1\text{H-NMR}$ スペクトルの結果

水素番号	δ , ppm	水素数	多重度
1, 2	2.1920 2.3191	6	s, s
3	2.8208	3	d, $J=5.0016$ Hz
4	3.5666	3	s
5	5.0319	1	s
6, 7	5.0571 5.4677	1 1	d, $J=11.6838$ Hz d, $J=11.6838$ Hz
8	6.6936	1	d, $J=7.4024$ Hz
9, 10	6.7945	2	s (br)
11	7.0238	1	d, $J=7.4424$
12, 13	7.31-7.38	2	m
14, 15	7.39-7.43 7.49-7.55	1 1	m m



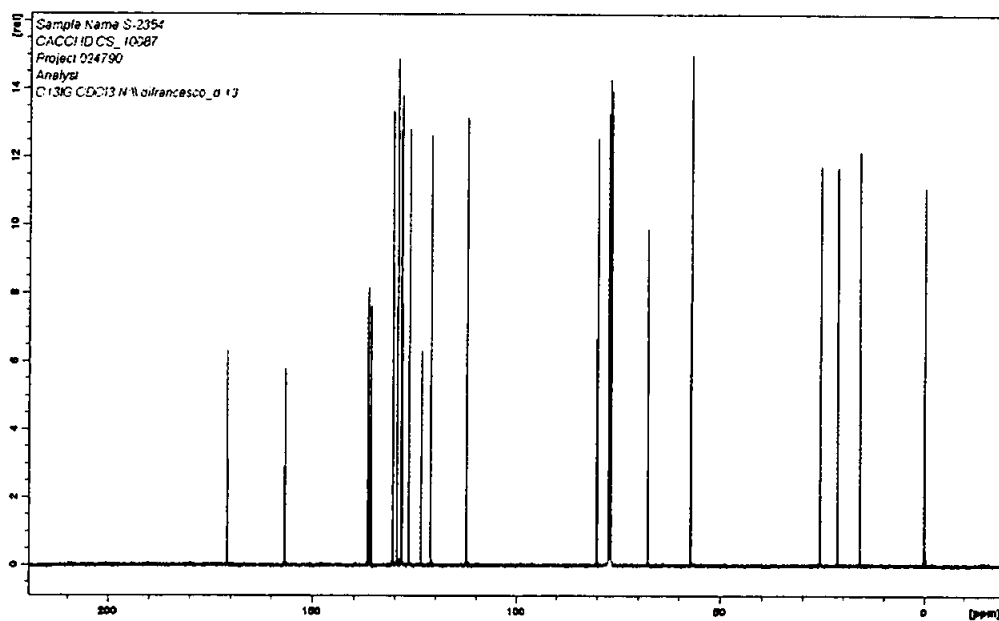
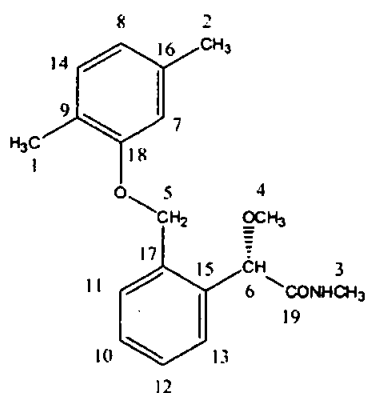


図 21 マンデストロピン S 体の ^{13}C -NMR スペクトル

表9 マンデストロピンS体の¹³C-NMRスペクトルの結果

炭素番号	δ, ppm	結合水素数*
1	15.9800	奇数
2	21.4095	奇数
3	25.6752	奇数
4	57.1782	奇数
5	67.7898	偶数
6	80.0798	奇数
7	112.3501	奇数
8	121.0986	奇数
9	123.4803	なし
10, 11, 12, 13, 14	126.3861	奇数
	128.2683	奇数
	128.4608	奇数
	129.3613	奇数
	130.4078	奇数
15, 16, 17	135.9010	なし
	136.5210	なし
	136.7174	なし
18	156.7489	なし
19	170.9984	なし

*DEPT135 ¹³C-NMR による。



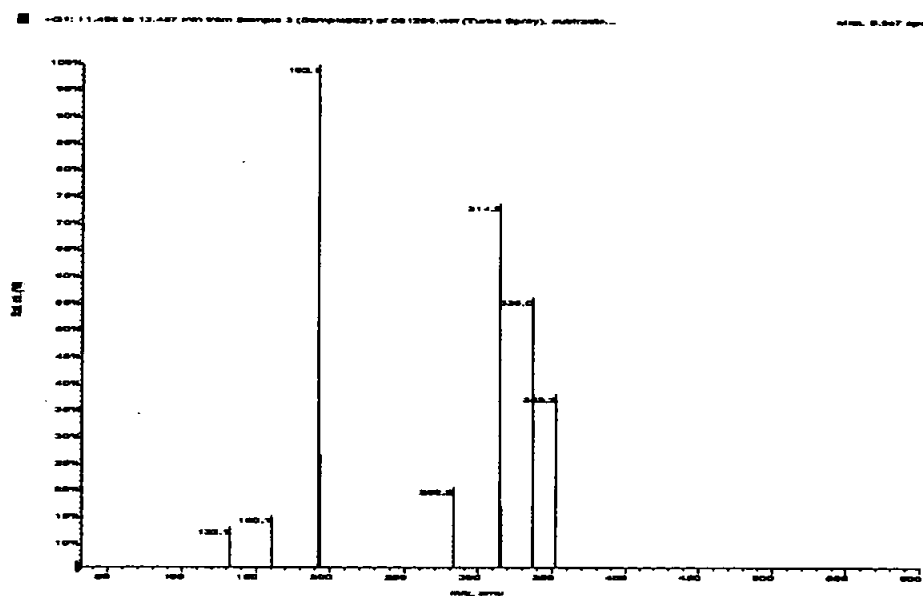


図 22 マンデストロピン PAI 中マンデストロピン R 体と帰属されるピークのマススペクトル

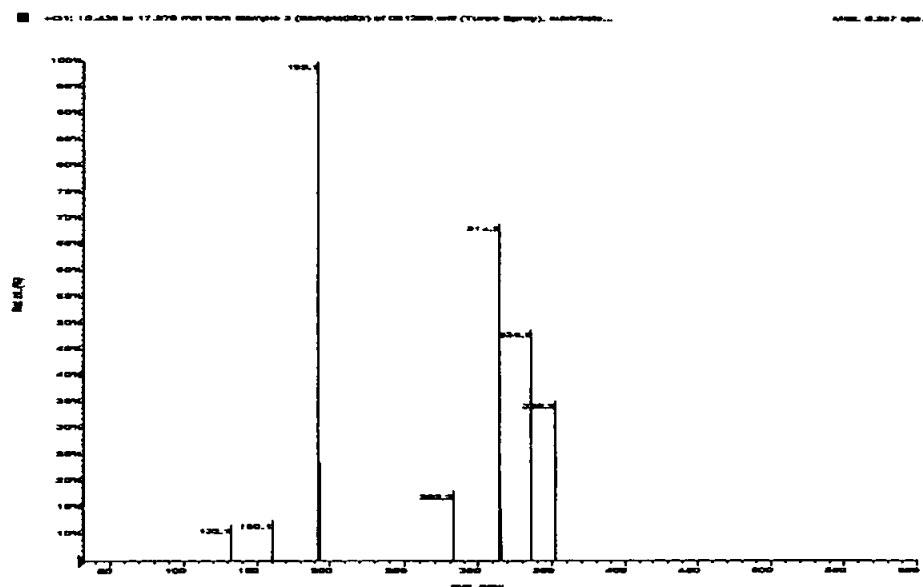


図 23 マンデストロピン PAI 中マンデストロピン S 体と帰属されるピークのマススペクトル

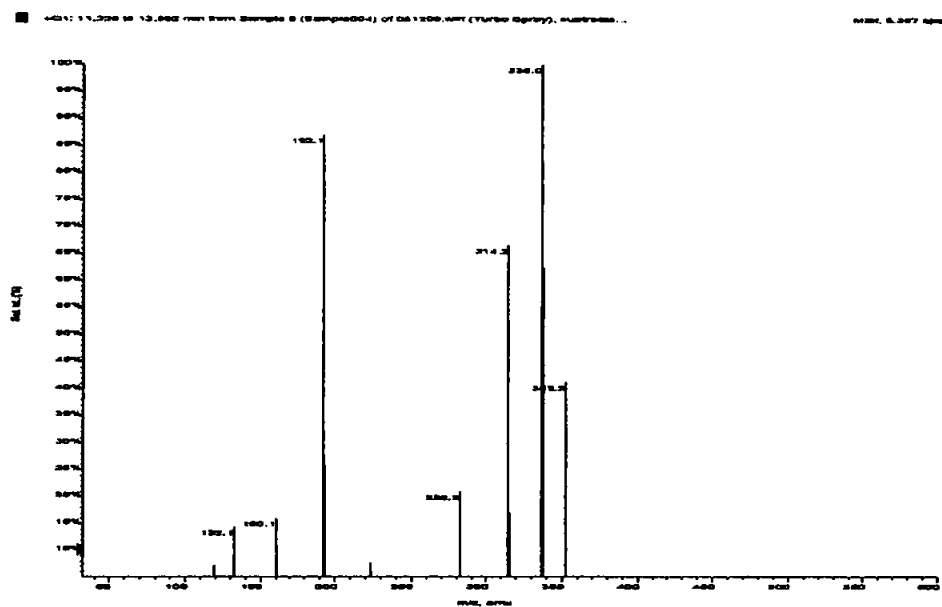


図 24 マンデストロピンR体のマススペクトル

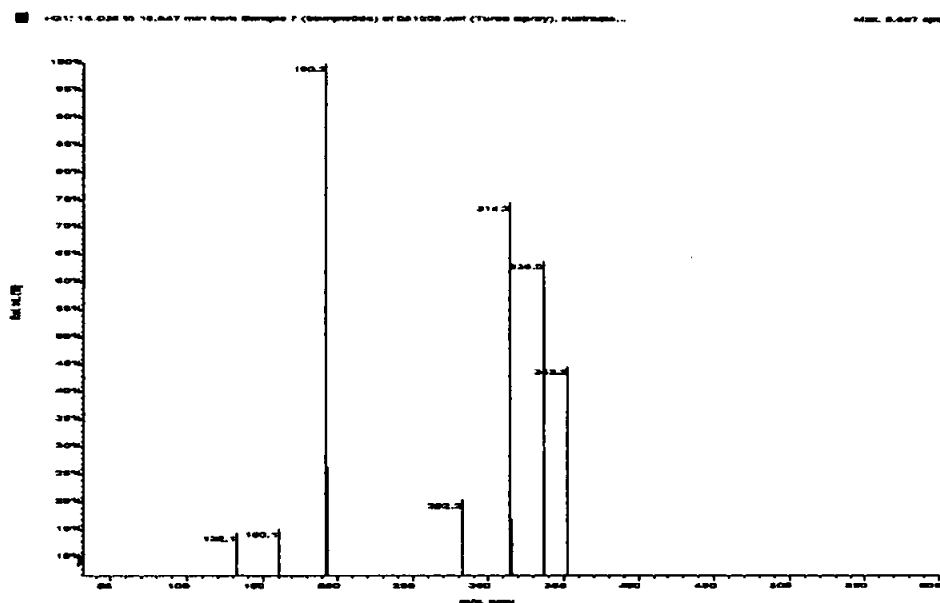


図 25 マンデストロピンS体のマススペクトル

表 10 質量スペクトルにおけるフラグメントイオンの推定構造

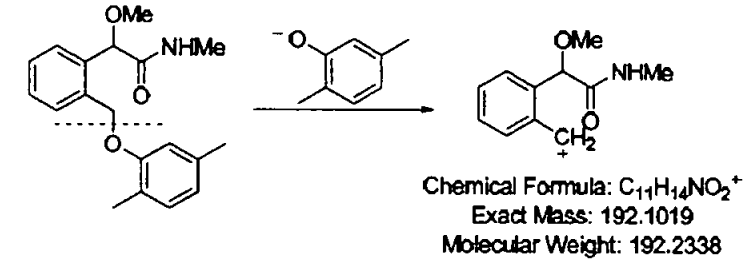
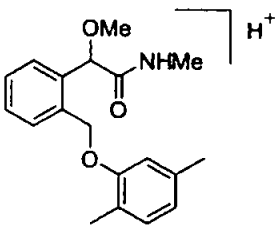
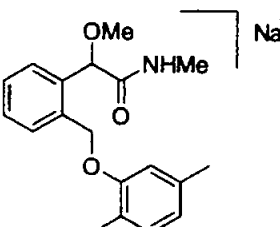
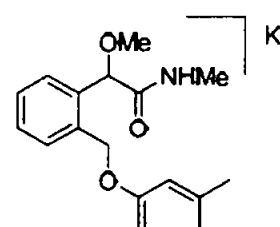
質量	フラグメントイオンの推定構造
192	 <p>Chemical Formula: $C_{11}H_{14}NO_2^+$ Exact Mass: 192.1019 Molecular Weight: 192.2338</p>
314	 <p>Chemical Formula: $C_{19}H_{24}NO_3^+$ Exact Mass: 314.1751 Molecular Weight: 314.3982</p>
336	 <p>Chemical Formula: $C_{19}H_{23}NNaO_3^+$ Exact Mass: 336.1570 Molecular Weight: 336.3800</p>
352	 <p>Chemical Formula: $C_{19}H_{23}KNO_3^+$ Exact Mass: 352.1310 Molecular Weight: 352.4886</p>

表 11 各種スペクトルの測定条件

スペクトル	測定条件
UV/VIS	機器： UV/VIS 分光光度計 (Agilent 製 8453 型) 操作波長測定範囲： 200~800 nm スキャン間隔： 0.1 nm 試料セル： 光路長 1 cm
赤外吸収	機器： フーリエ変換赤外分光光度計 (Nicolet 製 510M-0 型) 測定範囲： 4000~400 cm^{-1} スキャン回数： 128 回 分解能： 4 cm^{-1}
^1H -NMR、 ^{13}C -NMR	機器： 核磁気共鳴装置 (Bruker 製 Avance III 400 型) 観測核： ^1H 及び ^{13}C 観測周波数： 400 MHz (^1H)、100.6 MHz (^{13}C) スペクトルウィンドウ： 8223.7 Hz (^1H)、24,038 Hz (^{13}C) 積算回数： 128 回 (^1H)、5000 回 (^{13}C) パルス幅： 14 μs (^1H)、9.5 μs (^{13}C) 測定溶媒： 重水素化クロロホルム
質量	機器： トリプル四重極質量分析計 (ABI Sciex 製 4000 QTrap) イオン化法式： エレクトロスプレーイオン化法 (ESI) 測定質量範囲： 33~600 m/z 極性： ポジティブ 試料導入： HPLC (Agilent 製 1200 シリーズ HPLC ポンプ) カラム： ダイセル化学製 Chiralpack AD-RH 4.6×150 mm 移動相： 水：アセトニトリル=50：50、0.5 mL/分

3. 原体の成分組成

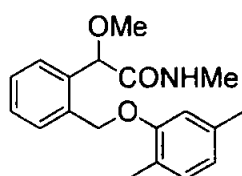
成分	名称		分子式	分子量	含有量 (%)	
	一般名 (あるいは略称)	化学名および構造式			規格値	通常値 またはレンジ
有効成分	マンデストロピン	**	$C_{19}H_{23}NO_3$	313.39		
原体 混在物						

* 乾燥原体中の含量。

** : 化学名、構造式は以下に記載。

マンデストロピン :

(*RS*)-2-methoxy-*N*-methyl-2-[α -(2,5-xyllyloxy)-*o*-tolyl]acetamide



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

4. 製剤の組成

(1) 40%水和剤 (スクレアフロアブル、シバコン)

マンデストロピン	:	40.0%
水、界面活性剤 等	:	60.0%

Ⅲ. 生物活性

1. 活性の範囲

マンデストロピン含有培地を用いた各種植物病原菌に対する抗菌活性試験により、マメ類灰色かび病菌 (*Botrytis cinerea*)、菌核病菌 (*Sclerotinia sclerotiorum*)、カンキツ黒点病菌 (*Diaporthe citri*)、ブドウ黒とう病菌 (*Elsinoe ampelina*)、イネばか苗病菌 (*Gibberella fujikuroi*)、ムギ紅色雪腐病菌 (*Microdochium nivale*)、モモ灰星病菌 (*Monilinia fructicola*)、シバダラースポット病菌 (*Sclerotinia homoeocarpa*)、リンゴ黒星病菌 (*Venturia inaequalis*)、リンゴ斑点落葉病菌 (*Alternaria mali*)、モモホモブシス腐敗病菌 (*Phomopsis* sp.)、オオムギ雲形病菌 (*Rhynchosporium secalis*) に対して特に高い菌糸生育阻害活性を示す事が判明した。

また、その他の植物病原菌として、ラッカセイ褐斑病菌 (*Cercospora arachidicola*)、イネいもち病菌 (*Magnaporthe oryzae*)、コムギ黄斑病菌 (*Pyrenophora tritici-repentis*)、テンサイ褐斑病菌 (*Cercospora beticola*)、マメ類白絹病菌 (*Corticium rolfsii*)、コムギ雪腐褐色小粒菌核病菌 (*Typhula incarnata*)、トウモロコシ黒穂病菌 (*Ustilago maydis*) に対しても広く抗菌活性を示し、抗菌スペクトラムの広い化合物であると考えられた。

2. 作用機構

マンデストロピンは、病原菌のミトコンドリア内チトクローム系に作用し、その電子伝達を阻害する事により細胞の呼吸阻害を引き起こすと考えられる。この特性から病原菌の増殖過程における様々な場面で阻害作用を示すと考えられる。

3. 作用特性と防除上の利点

マンデストロピンは、病原菌のエネルギー生産系に作用し、浸透移行性も有するため、予防的散布により安定した防除効果を発揮するとともに、既に感染した病原菌に対しても拡大抑制効果が期待される。

特に、既存のストロビルリン系殺菌剤と比べると菌核病などに高い活性を示す点、また植物体に対する安全性が高い点などの特徴が見出され、本系統の新たな使用場面での病害防除が期待できる。

IV. 適用および使用上の注意

1. 適用病害虫の範囲および使用方法

(1) スクレアフロアブル (マンデストロビン 40%水和剤)

作物名	適用病害虫名	希釈 倍数	使用液量	使用時期	本剤の 使用回数	使用 方法	マンデストロビン を含む農薬の 総使用回数
なす きゅうり トマト ミニトマト キャベツ レタス 非結球レタス メロン すいか 豆類 (種実、ただし、 だいず、らっかせいを 除く) 豆類 (未成熟)	菌核病	2000倍	100~300 L/10a	収穫前日 まで	3回以内	散布	3回以内
非結球あぶらな科 葉菜類	炭疽病						
だいず	紫斑病 菌核病						
りんご	黒星病 輪紋病	2000~ 3000倍	200~700 L/10a	摘採3日前 まで			
ぶどう	晚腐病 黒とう病 うどんこ病						
おうとう	灰星病						
もも ネクタリン	灰星病 黒星病 ネグシ腐敗病						
かき	落葉病						
なし	黒星病 うどんこ病 輪紋病						
小粒核果類	黒星病						
茶	輪斑病 新梢枯死症 炭疽病 もち病	2000倍	200~400 L/10a	摘採3日前 まで			

(2) シバコン (マンデストロピン 40%水和剤)

作物名	適用病害虫名	希釈 倍数	使用液量	使用時期	本剤の 使用回数	使用 方法	マンデストロピン を含む農薬の 総使用回数
西洋芝 (ペンタグラス)	葉腐病 (ブラウンパッチ)	3000 倍	0.5 L/m ²	発病初期	8 回以内	散布	8 回以内
	炭疽病						
	ダークスポット病						
日本芝	フェアリーリング病	2000 倍					

2. 使用上の注意事項

[スクレアフロアブル]

- (1) 散布液調製後はそのまま放置せず、できるだけすみやかに散布すること。
- (2) 散布量は対象作物の生育段階、栽培形態および散布方法に合わせて調製すること。
- (3) ぶどうに使用する場合、果粉の溶脱を生ずるおそれがあるので注意すること。
- (4) 適用作物群に属する作物又はその新品種に本剤を初めて使用する場合は、使用者の責任において事前に薬害の有無を十分確認してから使用すること。なお、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。
- (5) 本剤の使用に当っては使用量、使用時期、使用方法等を誤らないように注意し、特に初めて使用する場合には、病害虫防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。

[シバコン]

- (1) 散布液調製後はそのまま放置せず、できるだけすみやかに散布すること。
- (2) 本剤の使用に当っては、使用量、使用時期、使用方法を誤らないように注意し、特に初めて使用する場合は、病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. 水産動植物に有害な農薬については、その旨

[スクレアフロアブル]

この登録に関する使用方法では該当がない。

[シバコン]

この登録に関する使用方法では該当がない。

V. 残留性および環境中予測濃度算定関係

1. 作物残留

(1) 分析法の原理と操作概要

試料を含水アセトンで抽出し、多孔性ケイソウ土カラムによる精製またはジクロロメタンによる分配を行い、シリカゲルミニカラムで精製し、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計 (LC-MS/MS) を用いて定量する。

(2) 分析対象の化合物

マンデストロピン R 体 (S-2200 R 体)

化学名 (R)-2-メトキシ-N-メチル-2-[α -(2,5-キシリルオキシ)-*o*-トリル]アセトアミド

分子式 $C_{19}H_{23}NO_3$

分子量 313.4

マンデストロピン S 体 (S-2200 S 体)

化学名 (S)-2-メトキシ-N-メチル-2-[α -(2,5-キシリルオキシ)-*o*-トリル]アセトアミド

分子式 $C_{19}H_{23}NO_3$

分子量 313.4

(3) 残留試験結果 (次頁以降)

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型(有効成分量) 希釈倍数又は 使用量 使用方法	試料調製場所	使用 回数 日数	分析結果 (ppm)																					
				公的分析機関					私的分析機関																
				マデ・ストローク R体		マデ・ストローク S体		合計*	マデ・ストローク R体		マデ・ストローク S体		合計*												
				最高値	平均値	最高値	平均値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	平均値												
				(財) 農研機構研究所 ROR-0015)					住友化学株式会社 ROR-0023)																
だいず (露地) (乾燥子実) 平成23年度 平成22年度	フロアブル(40%) 2000倍 (実地) 193 L/10 a (新高) 180 L/10 a 散布	日領防(実地) (平成23年度)	0	<	0.005	<	0.005	<	0.005	<	0.005	<	0.01	<	0.005	<	0.005	<	0.005	<	0.005	<	0.01		
			3	1	0.024	0.024	0.024	0.024	0.05	0.033	0.032	0.032	0.031	0.03											
			3	3	0.011	0.011	0.011	0.011	0.02	0.014	0.014	0.014	0.014	0.03											
			3	7	0.010	0.010	0.010	0.010	0.02	0.012	0.012	0.012	0.012	0.02											
			3	14	<	0.005	<	0.005	<	0.005	<	0.005	<	0.01	<	0.005	<	0.005	<	0.005	<	0.005	<	0.01	
			3	21	<	0.005	<	0.005	<	0.005	<	0.005	<	0.01	<	0.005	<	0.005	<	0.005	<	0.005	<	0.01	
			3	28	<	0.005	<	0.005	<	0.005	<	0.005	<	0.01	<	0.005	<	0.005	<	0.005	<	0.005	<	0.01	
		新高防 (平成22年度)	0	<	0.005	<	0.005	<	0.005	<	0.005	<	0.01	<	0.005	<	0.005	<	0.005	<	0.005	<	0.005	<	0.01
			3	1	0.010	0.010	0.010	0.010	0.02	0.010	0.010	0.010	0.010	0.02											
			3	3	0.006	0.006	0.006	0.006	0.01	0.005	0.005	0.005	0.005	0.01											
			3	7	0.006	0.006	0.006	0.006	0.01	0.010	0.010	0.010	0.010	0.02											
			3	14	<	0.005	<	0.005	<	0.005	<	0.005	<	0.01	<	0.005	<	0.005	<	0.005	<	0.005	<	0.01	
			3	21	<	0.005	<	0.005	<	0.005	<	0.005	<	0.01	<	0.005	<	0.005	<	0.005	<	0.005	<	0.01	
			3	28	<	0.005	<	0.005	<	0.005	<	0.005	<	0.01	<	0.005	<	0.005	<	0.005	<	0.005	<	0.01	
				(財) 農研機構研究所 ROR-0027)					-																
いんげんまめ (露地) (乾燥子実) 平成22年度	フロアブル(40%) 2000倍 (実地) 200 L/10 a (宮崎) 181 L/10 a 散布	岐阜防	0	<	0.005	<	0.005	<	0.005	<	0.005	<	0.01												
			3	1	0.012	0.012	0.010	0.010	0.02																
			3	3	0.014	0.014	0.012	0.012	0.03																
			3	7	0.006	0.006	<	0.005	<	0.005	<	0.01													
			3	14	<	0.005	<	0.005	<	0.005	<	0.01													
			日領防(宮崎)	0	<	0.005	<	0.005	<	0.005	<	0.005	<	0.01											
				3	1	<	0.005	<	0.005	<	0.005	<	0.01												
		3		3	<	0.005	<	0.005	<	0.005	<	0.01													
		3		7	<	0.005	<	0.005	<	0.005	<	0.01													
		3		14	<	0.005	<	0.005	<	0.005	<	0.01													
						(財) 農研機構研究所 ROR-0031)					住友化学株式会社 ROR-0037)														
		キャベツ (露地) (実地) 平成22年度		フロアブル(40%) 2000倍 (実地) 296 L/10 a (新高) 280 L/10 a 散布	群馬防	0	<	0.005	<	0.005	<	0.005	<	0.01	<	0.005	<	0.005	<	0.005	<	0.005	<	0.005	<
			3			1	0.239	0.238	0.236	0.236	0.47	0.940	0.929	0.995	0.946	1.88									
			3			3	0.164	0.164	0.183	0.163	0.33	0.218	0.210	0.218	0.215	0.43									
3	7		0.118			0.117	0.115	0.114	0.23	0.179	0.176	0.190	0.184	0.36											
3	14		0.031			0.030	0.030	0.030	0.06	0.186	0.183	0.196	0.192	0.38											
3	21		0.014			0.014	0.014	0.014	0.03	0.071	0.071	0.076	0.076	0.15											
3	28		0.012			0.012	0.012	0.012	0.02	0.101	0.100	0.197	0.106	0.21											
日領防(新高)	0		<		0.005	<	0.005	<	0.005	<	0.01	<	0.005	<	0.005	<	0.005	<	0.005	<	0.005	<	0.01		
	3		1		0.440	0.436	0.442	0.432	0.87	1.15	1.14	1.17	1.16	2.30											
	3		3		0.469	0.468	0.483	0.477	0.97	1.10	1.09	1.09	1.08	2.17											
	3		7		0.277	0.277	0.284	0.283	0.56	0.389	0.384	0.399	0.399	0.78											
	3		14		0.015	0.014	0.015	0.014	0.03	0.039	0.038	0.039	0.038	0.03											
	3		21		0.018	0.018	0.018	0.018	0.04	0.016	0.016	0.016	0.016	0.03											
	3		28		<	0.005	<	0.005	<	0.005	<	0.01	<	0.007	<	0.006	<	0.008	<	0.008	<	0.008	<	0.01	
				(財) 農研機構研究所 ROR-0201)					-																
こまつな (露地) (実地) 平成23年度 GLP	フロアブル(40%) 2000倍 (福島) 157 L/10 a (福井) 200 L/10 a 散布	福島防(郡山)	0	<	0.005	<	0.005	<	0.005	<	0.005	<	0.01												
			3	1	13.8	13.7	14.0	14.0	27.7																
			3	3	9.96	9.85	9.95	9.92	19.8																
			3	7	6.37	6.34	6.53	6.52	12.9																
			3	14	1.54	1.53	1.63	1.62	3.15																
			3	21	0.265	0.282	0.280	0.275	0.54																
			福井防	0	<	0.005	<	0.005	<	0.005	<	0.005	<	0.01											
		3		1	4.47	4.39	4.70	4.62	9.01																
		3		3	2.91	2.89	3.14	3.10	5.99																
		3		7	1.46	1.46	1.54	1.54	3.00																
		3		14	0.299	0.297	0.317	0.318	0.61																
		3		21	0.006	0.006	0.007	0.007	0.01																
						(財) 農研機構研究所 ROR-0166)					-														
		みずな (露地) (実地) 平成23年度	フロアブル(40%) 2000倍 (岐阜) 150 L/10 a (和歌山) 180 L/10 a 散布	岐阜防	0	<	0.005	<	0.005	<	0.005	<	0.005	<	0.01										
3	1				8.80	8.72	9.18	9.16	17.9																
3	3				4.67	4.56	5.03	4.94	9.50																
3	7				1.86	1.82	2.14	2.03	3.85																
3	14				0.342	0.340	0.376	0.371	0.71																
3	21				0.055	0.055	0.067	0.066	0.12																
和歌山防	0				<	0.005	<	0.005	<	0.005	<	0.005	<	0.01											
	3			1	5.83	5.66	6.06	5.86	11.5																
	3			3	3.31	3.24	3.43	3.40	6.64																
	3			7	1.33	1.29	1.45	1.40	2.69																
	3			14	0.191	0.189	0.222	0.218	0.41																
	3			21	0.012	0.012	0.021	0.020	0.03																
					(財) 農研機構研究所 ROR-0170)					-															
たかな (露地) (実地) 平成23年度	フロアブル(40%) 2000倍 (新高) 180 L/10 a (宮崎) 181 L/10 a 散布			日領防(新高)	0	<	0.005	<	0.005	<	0.005	<	0.005	<	0.01										
		3	1		14.8	14.8	14.8	14.8	29.6																
		3	3		12.0	12.0	12.5	12.4	24.4																
		3	7		8.21	8.08	8.27	8.22	16.3																
		3	14		3.14	3.12	3.18	3.14	6.28																
		3	21		0.831	0.826	0.830	0.818	1.64																
		日領防(宮崎)	0		<	0.005	<	0.005	<	0.005	<	0.005	<	0.01											
			3	1	7.42	7.38	7.45	7.42	14.8																
			3	3	9.89	9.88	9.81	9.74	19.6																
			3	7	8.98	8.93	9.44	9.28	18.2																
			3	14	4.11	4.10	4.14	4.12	8.22																
			3	21	2.33	2.30	2.31	2.28	4.58																

*合計 = マデ・ストローク R体(平均値) + マデ・ストローク S体(平均値)

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	理型(有効成分) 希釈倍数又は 使用量 使用方法	試料調製場所	使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)										
					公的分析機関					私的分析機関					
					マンダストロンR体		マンダストロンS体		合計*	マンダストロンR体		マンダストロンS体		合計*	
					最高値	平均値	最高値	平均値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	平均値	
(株) 住友化学研究所															
ROR-0041J															
ROR-0045J															
レタス (施設) (葉菜) 平成22年度 散布	フロアブル(40%) 2000倍 300 L/10 a	群馬補防	0	-	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.01	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.01	
			3	1	1.11	1.08	1.10	1.07	2.15	1.48	1.46	1.58	1.54	3.00	
			3	3	1.02	1.02	1.01	1.00	2.02	1.04	1.03	1.08	1.06	2.09	
			3	7	0.873	0.888	0.860	0.854	1.72	1.04	1.02	1.08	1.06	2.08	
			3	14	0.093	0.092	0.099	0.098	0.19	0.333	0.332	0.365	0.359	0.69	
			3	21	0.130	0.128	0.135	0.134	0.26	0.096	0.096	0.108	0.108	0.20	
		3	28	0.016	0.016	0.019	0.019	0.04	0.091	0.088	0.103	0.101	0.19		
		長野補防(松代)	0	-	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.01	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.01
			3	1	2.27	2.26	2.25	2.25	4.51	3.17	3.07	3.22	3.09	6.16	
			3	3	1.98	1.96	1.93	1.92	3.88	1.59	1.56	1.62	1.62	3.18	
			3	7	0.496	0.492	0.500	0.497	0.99	1.34	1.32	1.33	1.33	2.65	
			3	14	0.057	0.057	0.057	0.056	0.11	0.136	0.133	0.140	0.137	0.27	
3	21		0.037	0.038	0.037	0.036	0.07	0.115	0.108	0.117	0.114	0.22			
3	28	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.01	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.01			
(株) 住友化学研究所															
ROR-0178J															
リーフレタス (施設) (葉菜) 平成23年度 散布	フロアブル(40%) 2000倍 (福井) 200 L/10 a (岐阜) 150 L/10 a	福井補防	0	-	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.01						
			3	1	4.28	4.24	4.41	4.38	8.62						
			3	3	2.69	2.66	2.78	2.75	5.41						
			3	7	1.25	1.22	1.29	1.27	2.49						
			3	14	0.038	0.038	0.041	0.040	0.08						
			3	21	0.008	0.008	0.008	0.008	0.02						
		岐阜補防	0	-	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.01						
			3	1	14.8	14.4	15.1	14.7	29.1						
			3	3	13.5	13.1	13.7	13.4	26.5						
			3	7	8.54	8.40	8.78	8.59	17.0						
			3	14	2.11	2.10	2.18	2.18	4.28						
			3	21	0.034	0.034	0.038	0.038	0.07						
(株) 住友化学研究所															
ROR-0174J															
サラダ菜 (施設) (葉菜) 平成23年度 散布	フロアブル(40%) 2000倍 (福井) 200 L/10 a (和歌山) 173.6~187.5 L/10 a	福井補防	0	-	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.01						
			3	1	3.64	3.60	3.68	3.62	7.22						
			3	3	3.10	3.08	3.11	3.10	6.18						
			3	7	2.00	1.98	2.03	2.02	4.00						
			3	14	0.146	0.142	0.147	0.144	0.29						
			3	21	0.012	0.012	0.010	0.010	0.02						
		和歌山補防	0	-	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.01						
			3	1	4.90	4.86	4.90	4.86	9.72						
			3	3	2.63	2.62	2.67	2.65	5.27						
			3	7	3.16	3.08	3.14	3.05	6.16						
			3	14	0.564	0.560	0.555	0.550	1.11						
			3	21	0.017	0.017	0.011	0.011	0.03						
(株) 住友化学研究所															
ROR-0057J															
住友化学株式会社															
ROR-0061J															
ミニトマト (施設) (果実) 平成22年度 散布	フロアブル(40%) 2000倍 (岩手) 200 L/10 a (高知) 260 L/10 a	岩手補防	0	-	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.01	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.01	
			3	1	1.18	1.16	1.18	1.16	2.32	1.60	1.57	1.62	1.58	3.15	
			3	3	0.964	0.956	0.966	0.956	1.91	1.32	1.31	1.33	1.32	2.63	
			3	7	1.08	1.08	1.10	1.08	2.16	1.15	1.12	1.15	1.13	2.25	
			3	14	1.10	1.09	1.09	1.08	2.17	1.41	1.38	1.42	1.40	2.78	
			3	21	0.416	0.402	0.411	0.400	0.80	0.323	0.318	0.317	0.314	0.63	
		高知補防	0	-	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.01	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.01
			3	1	0.659	0.656	0.648	0.640	1.30	0.542	0.539	0.568	0.562	1.10	
			3	3	0.714	0.701	0.692	0.685	1.39	0.468	0.468	0.497	0.478	0.95	
			3	7	0.532	0.530	0.520	0.516	1.05	0.414	0.410	0.417	0.416	0.83	
			3	14	0.391	0.386	0.370	0.368	0.75	0.549	0.545	0.535	0.532	1.08	
			3	21	0.264	0.264	0.250	0.248	0.51	0.297	0.290	0.285	0.280	0.57	
3	28	0.182	0.181	0.176	0.172	0.35	0.196	0.194	0.194	0.190	0.38				
3	42	0.128	0.128	0.120	0.120	0.25	0.175	0.172	0.165	0.164	0.34				
(株) 住友化学研究所															
ROR-0049J															
住友化学株式会社															
ROR-0053J															
なす (施設) (果実) 平成22年度 散布	フロアブル(40%) 2000倍 300 L/10 a	長野補防(南信)	0	-	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.01	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.01	
			3	1	0.290	0.290	0.282	0.282	0.57	0.316	0.305	0.326	0.320	0.63	
			3	3	0.463	0.462	0.468	0.467	0.93	0.328	0.317	0.302	0.296	0.61	
			3	7	0.217	0.217	0.227	0.226	0.44	0.224	0.216	0.234	0.220	0.44	
			3	14	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.01	0.042	0.041	0.045	0.044	0.09	
			3	21	0.079	0.079	0.081	0.081	0.16	0.144	0.142	0.139	0.138	0.28	
		3	28	0.032	0.032	0.032	0.032	0.06	0.017	0.016	0.017	0.017	0.03		
		岐阜補防	0	-	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.01	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.01
			3	1	0.145	0.144	0.130	0.129	0.27	0.152	0.148	0.141	0.136	0.28	
			3	3	0.164	0.163	0.151	0.149	0.31	0.139	0.136	0.121	0.118	0.25	
			3	7	0.075	0.074	0.065	0.064	0.14	0.067	0.066	0.061	0.060	0.13	
			3	14	0.021	0.020	0.019	0.018	0.04	0.021	0.021	0.018	0.018	0.04	
3	21		< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.01	0.007	0.007	0.007	0.006	0.01			
3	28	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.01	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.01				
(株) 住友化学研究所															
ROR-0065J															
住友化学株式会社															
ROR-0194J															
きゅうり (施設) (果実) 平成22年度 散布	フロアブル(40%) 2000倍 (群馬) 300 L/10 a (高知) 275 L/10 a	群馬補防	0	-	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.01	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.01	
			3	1	0.182	0.182	0.145	0.145	0.33	0.195	0.194	0.154	0.152	0.35	
			3	3	0.107	0.106	0.063	0.062	0.17	0.124	0.124	0.074	0.072	0.20	
			3	7	0.019	0.019	< 0.005	< 0.005	0.02	0.028	0.028	0.007	0.007	0.04	
			3	14	0.010	0.010	< 0.005	< 0.005	0.02	0.013	0.012	< 0.005	< 0.005	0.02	
			3	21	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.01	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.01	
		3	28	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.01	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.01		
		高知補防	0	-	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.01	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.01
			3	1	0.246	0.245	0.221	0.220	0.47	0.405	0.405	0.267	0.258	0.54	
			3	3	0.164	0.164	0.138	0.138	0.30	0.182	0.176	0.157	0.151	0.33	
			3	7	0.048	0.048	0.027	0.027	0.08	0.047	0.047	0.030	0.030	0.08	
			3	14	0.014	0.014	0.007	0.007	0.02	0.016	0.016	0.008	0.008	0.02	
3	21		0.007	0.007	< 0.005	< 0.005	0.01	0.008	0.008	0.005	0.005	0.01			
3	28	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.01	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.01				

*合計 = マンダストロンR体(平均値) + マンダストロンS体(平均値)

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	期間(有効成分量) 希釈倍率又は 使用量 使用方法	試料調製場所	使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)																						
					公的分析機関					私的分析機関																	
					マダシロビ>R体		マダシロビ>S体		合計*	マダシロビ>R体		マダシロビ>S体		合計*													
					最高値	平均値	最高値	平均値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	平均値													
(財) 残留農薬研究所 ROR-0073)																											
住友化学株式会社 ROR-0077)																											
すいか (施設) (果肉) 平成22年度 2000倍 (高知) 280 L/10 a (宮崎) 252~254 L/10 a 散布	日橋防(高知)	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-													
															3	1	0.005	0.005	0.005	0.005	0.01	0.005	0.005	0.005	0.01		
																3	0.006	0.006	0.006	0.006	0.01	0.007	0.006	0.006	0.01		
																7	0.010	0.010	0.010	0.010	0.02	0.014	0.014	0.014	0.02		
		3	14	0.012	0.012	0.012	0.012	0.02	0.013	0.013	0.013	0.02															
			0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-											
																	3	1	0.005	0.005	0.005	0.005	0.01	0.005	0.005	0.005	0.01
		3																0.009	0.009	0.009	0.009	0.01	0.010	0.010	0.010	0.02	
		7																0.011	0.011	0.011	0.011	0.02	0.012	0.012	0.012	0.02	
		3	14	0.010	0.010	0.010	0.010	0.02	0.013	0.013	0.013	0.02															
			0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-											
																	3	1	0.005	0.005	0.005	0.005	0.01	0.005	0.005	0.005	0.01
		3																0.009	0.009	0.009	0.009	0.01	0.010	0.010	0.010	0.02	
		7																0.011	0.011	0.011	0.011	0.02	0.012	0.012	0.012	0.02	
3	14	0.010	0.010	0.010	0.010	0.02	0.013	0.013	0.013	0.02																	
	住友化学株式会社 ROR-0081)																										
	すいか (施設) (果肉) 平成22年度 2000倍 (高知) 280 L/10 a (宮崎) 252~254 L/10 a 散布	日橋防(高知)	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-												
3																1	0.005	0.005	0.005	0.005	0.01	0.005	0.005	0.005	0.01		
																3	0.307	0.307	0.307	0.307	0.60	0.310	0.307	0.294	0.290		
																7	0.310	0.307	0.308	0.308	0.71	0.376	0.368	0.353	0.346		
3			14	0.343	0.338	0.332	0.320	0.66	0.343	0.338	0.332	0.320															
			0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-											
																	3	1	0.005	0.005	0.005	0.005	0.01	0.005	0.005	0.005	0.01
3																		0.153	0.152	0.154	0.152	0.30	0.153	0.152	0.154	0.152	
7																		0.194	0.190	0.198	0.192	0.38	0.112	0.110	0.104	0.104	
3			14	0.112	0.110	0.104	0.104	0.21	0.116	0.114	0.119	0.114															
			(財) 残留農薬研究所 ROR-0082)																								
			メロン (施設) (果肉) 平成22年度 2000倍 (石川) 280 L/10 a (宮崎) 254~255 L/10 a 散布	日橋防(高知)	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-										
3																		1	0.005	0.005	0.005	0.005	0.01	0.005	0.005	0.005	0.01
																		3	0.005	0.005	0.005	0.005	0.01	0.005	0.005	0.005	0.01
	7	0.005																0.005	0.005	0.005	0.01	0.005	0.005	0.005	0.01		
3	14	0.005			0.005	0.005	0.005	0.01	0.005	0.005	0.005	0.01															
	0	-			-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-											
																	3	1	0.005	0.005	0.005	0.005	0.01	0.005	0.005	0.005	0.01
3																		0.005	0.005	0.005	0.005	0.01	0.005	0.005	0.005	0.01	
7																		0.005	0.005	0.005	0.005	0.01	0.005	0.005	0.005	0.01	
3	14	0.005			0.005	0.005	0.005	0.01	0.005	0.005	0.005	0.01															
	住友化学株式会社 ROR-0086)																										
	メロン (施設) (果肉) 平成22年度 2000倍 (石川) 280 L/10 a (宮崎) 254~255 L/10 a 散布	日橋防(高知)			0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-										
3																		1	0.005	0.005	0.005	0.005	0.01	0.005	0.005	0.005	0.01
																		3	1.33	1.32	1.41	1.37	2.49	1.33	1.32	1.41	1.37
			7	1.70														1.14	1.26	1.16	2.30	1.07	1.04	1.11	1.08		
3			14	0.807	0.806	0.827	0.816	1.62	0.807	0.806	0.827	0.816															
			0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-											
																	3	1	0.005	0.005	0.005	0.005	0.01	0.005	0.005	0.005	0.01
3																		0.848	0.837	0.842	0.854	1.69	0.848	0.837	0.842	0.854	
7																		0.952	0.922	0.942	0.938	1.86	0.703	0.701	0.770	0.770	
3			14	0.703	0.701	0.770	0.770	1.42	(財) 残留農薬研究所 ROR-0090)																		
			さやえんどう (施設) (さや) 平成23年度 2000倍 (岐阜) 300 L/10 a (鹿児島) 200~242 L/10 a 散布	日橋防(高知)	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-										
																		3	1	0.005	0.005	0.005	0.005	0.01	0.005	0.005	0.005
3																			1.38	1.35	1.36	1.34	2.69	1.38	1.35	1.36	1.34
7																			1.11	1.10	1.11	1.10	2.20	0.746	0.745	0.749	0.744
3	14	0.780			0.772	0.775	0.773	1.55	0.780	0.772	0.775	0.773															
	0	-			-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-											
																	3	1	0.005	0.005	0.005	0.005	0.01	0.005	0.005	0.005	0.01
3																		0.892	0.889	0.891	0.885	1.77	0.892	0.889	0.891	0.885	
7																		0.798	0.789	0.805	0.794	1.58	0.551	0.545	0.557	0.549	
3	14	0.321			0.320	0.319	0.318	0.64	0.321	0.320	0.319	0.318															
	0	-			-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-											
																	3	1	0.005	0.005	0.005	0.005	0.01	0.005	0.005	0.005	0.01
3																		0.856	0.856	0.856	0.856	1.31	0.856	0.856	0.856	0.856	
7																		0.848	0.837	0.842	0.854	1.69	0.952	0.922	0.942	0.938	
3	14	0.703	0.701	0.770	0.770	1.42	(財) 残留農薬研究所 ROR-0187)																				
	さやえんどう (施設) (さや) 平成23年度 2000倍 (茨城) 153, 180 L/10 a (千葉) 171 L/10 a 散布	日橋防(千葉)	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-												
																3	1	0.005	0.005	0.005	0.005	0.01	0.005	0.005	0.005	0.01	
3																	1.77	1.74	1.67	1.66	3.40	1.77	1.74	1.67	1.66		
7																	1.26	1.24	1.20	1.18	2.42	0.792	0.786	0.760	0.754		
3			14	0.661	0.652	0.573	0.566	1.22	0.661	0.652	0.573	0.566															
			0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-											
																	3	1	0.005	0.005	0.005	0.005	0.01	0.005	0.005	0.005	0.01
3																		0.856	0.856	0.856	0.856	1.31	0.856	0.856	0.856	0.856	
7																		0.760	0.756	0.673	0.668	1.42	0.612	0.601	0.515	0.508	
3			14	0.192	0.186	0.124	0.121	0.31	0.192	0.186	0.124	0.121															
			0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-											
																	3	1	0.005	0.005	0.005	0.005	0.01	0.005	0.005	0.005	0.01
3																		0.847	0.844	0.962	0.952	1.80	0.847	0.844	0.962	0.952	
7																		0.724	0.724	0.846	0.842	1.57	0.295	0.285	0.525	0.518	
3	14	0.115	0.114	0.192	0.188	0.30	0.115	0.114	0.192	0.188																	
	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-													
															3	1	0.005	0.005	0.005	0.005	0.01	0.005	0.005	0.005	0.01		
3																0.847	0.844	0.962	0.952	1.80	0.847	0.844	0.962	0.952			
7																0.724	0.724	0.846	0.842	1.57	0.295	0.285	0.525	0.518			
3	14	0.115	0.114	0.192	0.188	0.30	0.115	0.114	0.192	0.188																	
	(財) 残留農薬研究所 ROR-0199)																										
	えだまめ (露地) (さや) 平成23年度 2000倍 150~200 L/10 a 散布	日橋防(千葉)	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-												
3																1	0.005	0.005	0.005	0.005	0.01	0.005	0.005	0.005	0.01		
																3	1.81	1.81	2.06	2.06	3.87	1.81	1.81	2.06	2.06		
																7	1.48	1.44	1.67	1.64	3.08	0.313	0.310	0.559	0.551		
3			14	0.114	0.112	0.791	0.728	0.34	0.114	0.112	0.791	0.728															
			0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-											
																	3	1	0.005	0.005	0.005	0.005	0.01	0.005	0.005	0.005	0.01
3																		0.847	0.844	0.962	0.952	1.80	0.847	0.844	0.962	0.952	
7																		0.724	0.724	0.846	0.842	1.57	0.295	0.285	0.525	0.518	
3			14	0.115	0.114	0.192	0.188	0.30	0.115	0.114	0.192	0.188															

*合計 = マダシロビ>R体(平均値) + マダシロビ>S体(平均値)

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型(有効成分量) 希釈倍率は 使用量 使用方法	試料調製場所	経過 回数	分析結果 (ppm)																				
				公的分析機関					私的分析機関															
				マンダストロ>R体		マンダストロ>S体		合計*	マンダストロ>R体		マンダストロ>S体		合計*											
				最高値	平均値	最高値	平均値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	平均値											
				(株) 残留農薬研究所 ROR-0091J					住友化学株式会社 ROR-0095J															
りんご (露地) (果実) 450 L/10 a 平成22年度	フロアブル(40%) 2000倍 散布	青森産防	0	<	0.005	<	0.005	<	0.005	<	0.01	<	0.005	<	0.005	<	0.005	<	0.005	<	0.01			
			3	1	0.471	0.464	0.473	0.464	0.93	0.601	0.576	0.586	0.573	1.15										
			3	3	0.367	0.365	0.370	0.368	0.73	0.299	0.296	0.304	0.302	0.60										
			3	7	0.352	0.348	0.351	0.351	0.70	0.327	0.324	0.334	0.327	0.65										
			3	14	0.185	0.184	0.186	0.184	0.37	0.260	0.256	0.282	0.260	0.52										
			3	28	0.166	0.164	0.161	0.160	0.32	0.128	0.128	0.130	0.128	0.26										
			3	35	0.040	0.036	0.040	0.035	0.07	0.136	0.133	0.134	0.134	0.27										
			3	42	0.052	0.052	0.051	0.050	0.10	0.063	0.062	0.063	0.062	0.12										
			0	<	0.005	<	0.005	<	0.005	<	0.01	<	0.005	<	0.005	<	0.005	<	0.005	<	0.01			
			3	1	0.827	0.825	0.822	0.818	1.64	0.830	0.829	0.830	0.846	1.68										
			3	3	0.449	0.447	0.448	0.447	0.89	0.372	0.368	0.395	0.390	0.76										
			3	7	0.174	0.174	0.172	0.172	0.35	0.478	0.460	0.502	0.484	0.94										
			3	14	0.204	0.203	0.212	0.212	0.42	0.391	0.386	0.430	0.430	0.82										
			3	28	0.131	0.131	0.154	0.154	0.29	0.094	0.092	0.118	0.116	0.21										
				(株) 残留農薬研究所 ROR-0099J					住友化学株式会社 ROR-0099J															
りんご (露地) (花おち、しん および 果梗の基部) 平成22年度	フロアブル(40%) 2000倍 450 L/10 a 散布	青森産防	0	<	0.005	<	0.005	<	0.005	<	0.005	<	0.005	<	0.005	<	0.005	<	0.005	<	0.01			
			3	1	0.922	0.914	0.951	0.926	1.84															
			3	3	0.331	0.329	0.337	0.334	0.66															
			3	7	0.395	0.392	0.414	0.402	0.79															
			3	14	0.058	0.058	0.060	0.059	0.12															
			3	28	0.157	0.157	0.153	0.152	0.32															
			3	35	0.100	0.099	0.100	0.100	0.20															
			3	42	0.034	0.032	0.034	0.032	0.06															
			0	<	0.005	<	0.005	<	0.005	<	0.005	<	0.005	<	0.005	<	0.005	<	0.005	<	0.01			
			3	1	1.30	1.22	1.39	1.28	2.50															
			3	3	0.614	0.582	0.647	0.615	1.20															
			3	7	0.380	0.374	0.336	0.384	0.76															
			3	14	0.545	0.542	0.577	0.570	1.11															
			3	28	0.192	0.184	0.201	0.196	0.38															
				(株) 残留農薬研究所 ROR-0100J					住友化学株式会社 ROR-0104J															
日本なし (露地) (果実) 400 L/10 a 平成22年度	フロアブル(40%) 2000倍 400 L/10 a 散布	長野産防(南信)	0	<	0.005	<	0.005	<	0.005	<	0.01	<	0.005	<	0.005	<	0.005	<	0.005	<	0.01			
			3	1	0.285	0.284	0.296	0.292	0.58															
			3	3	0.315	0.314	0.320	0.318	0.63															
			3	7	0.272	0.270	0.270	0.270	0.54															
			3	14	0.272	0.268	0.266	0.264	0.53															
			3	28	0.165	0.164	0.162	0.162	0.33															
			3	35	0.102	0.102	0.105	0.104	0.21															
			3	42	0.071	0.071	0.073	0.073	0.14															
			0	<	0.005	<	0.005	<	0.005	<	0.01	<	0.005	<	0.005	<	0.005	<	0.005	<	0.01			
			3	1	0.418	0.418	0.401	0.400	0.82															
			3	3	0.239	0.238	0.229	0.228	0.47															
			3	7	0.297	0.296	0.294	0.284	0.58															
			3	14	0.234	0.234	0.223	0.223	0.46															
			3	28	0.116	0.116	0.112	0.112	0.23															
3	35	0.104	0.104	0.099	0.098	0.20																		
3	42	0.065	0.065	0.063	0.063	0.13																		
				(株) 残留農薬研究所 ROR-0108J					住友化学株式会社 ROR-0108J															
日本なし (露地) (花おち、しん および 果梗の基部)	フロアブル(40%) 2000倍 400 L/10 a 散布	長野産防(南信)	0	<	0.005	<	0.005	<	0.005	<	0.005	<	0.005	<	0.005	<	0.005	<	0.005	<	0.01			
			3	1	0.098	0.098	0.100	0.100	0.20															
			3	3	0.065	0.064	0.064	0.063	0.13															
			3	7	0.064	0.064	0.065	0.065	0.13															
			3	14	0.077	0.076	0.079	0.078	0.15															
			3	28	0.039	0.038	0.040	0.039	0.08															
			3	35	0.012	0.012	0.012	0.012	0.02															
			3	42	0.022	0.022	0.023	0.022	0.04															
			0	<	0.005	<	0.005	<	0.005	<	0.005	<	0.005	<	0.005	<	0.005	<	0.005	<	0.01			
			3	1	0.048	0.046	0.047	0.046	0.09															
			3	3	0.055	0.055	0.055	0.054	0.11															
			3	7	0.046	0.045	0.048	0.048	0.09															
			3	14	0.110	0.110	0.108	0.108	0.22															
			3	28	0.046	0.046	0.046	0.046	0.09															
3	35	0.015	0.015	0.016	0.016	0.03																		
3	42	0.009	0.008	0.009	0.008	0.02																		
				(株) 残留農薬研究所 ROR-0109J					住友化学株式会社 ROR-0113J															
もも (露地) (果肉) 平成22年度	フロアブル(40%) 2000倍 (福岡) 344 L/10 a (新潟) 393 L/10 a 散布	福岡産防	0	<	0.005	<	0.005	<	0.005	<	0.01	<	0.005	<	0.005	<	0.005	<	0.005	<	0.01			
			3	1	0.008	0.008	0.017	0.016	0.02															
			3	3	0.014	0.014	0.025	0.024	0.04															
			3	7	0.012	0.012	0.025	0.025	0.04															
			3	14	0.012	0.012	0.034	0.034	0.05															
			0	<	0.005	<	0.005	<	0.005	<	0.01	<	0.005	<	0.005	<	0.005	<	0.005	<	0.01			
			3	1	0.012	0.012	0.026	0.026	0.04															
			3	3	0.009	0.009	0.021	0.021	0.03															
			3	7	0.011	0.011	0.027	0.027	0.04															
			3	14	0.013	0.013	0.034	0.034	0.05															
							(株) 残留農薬研究所 ROR-0117J					住友化学株式会社 ROR-0121J												
			もも (露地) (果皮) 平成22年度	フロアブル(40%) 2000倍 (福岡) 344 L/10 a (新潟) 393 L/10 a 散布	福岡産防	0	<	0.025	<	0.025	<	0.025	<	0.05	<	0.025	<	0.025	<	0.025	<	0.025	<	0.05
						3	1	1.84	1.86	1.89	1.89	3.75												
						3	3	1.67	1.66	1.78	1.78	3.42												
3	7	1.03				1.02	1.10	1.09	2.11															
3	14	1.26				1.25	1.40	1.38	2.63															
0	<	0.025				<	0.025	<	0.025	<	0.05	<	0.025	<	0.025	<	0.025	<	0.025	<	0.05			
3	1	2.93				2.93	2.91	2.90	5.83															
3	3	2.05				2.02	2.06	2.03	4.05															
3	7	2.05				2.04	2.07	2.07	4.11															
3	14	2.26				2.24	2.32	2.30	4.54															

*合計 = マンダストロ>R体(平均値) + マンダストロ>S体(平均値)

作動名 (栽培形態) (分析部位) 年度	薬剤(有効成分) 希釈倍率又は 使用量 使用方法	試料採取場所	使用回数	経過日数	分析結果 (ppm)																
					公的分析機関					私的分析機関											
					マンダストロン®R体		マンダストロン®S体		合計*	マンダストロン®R体		マンダストロン®S体		合計*							
					最高値	平均値	最高値	平均値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	平均値							
					(財)残留農薬研究所 ROR-01861					-											
ネクタリン (露地) (果実) 平成23年度	フロアブル(40%) 2000倍 (福島) 400 L/10 a (山梨) 381 L/10 a 散布	福島植防	0	-	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.01												
			3	1	0.231	0.228	0.245	0.243	0.47												
			3	3	0.243	0.242	0.263	0.260	0.60												
			3	7	0.147	0.142	0.172	0.167	0.31												
			3	14	0.071	0.070	0.093	0.092	0.16												
			3	28	0.013	0.013	0.021	0.021	0.03												
			0	-	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.01												
			3	1	1.07	1.04	1.10	1.08	2.12												
			3	3	0.819	0.812	0.849	0.842	1.65												
			3	7	0.719	0.718	0.759	0.754	1.47												
3	14	0.301	0.300	0.328	0.324	0.62															
3	28	0.143	0.140	0.173	0.170	0.31															
					(財)残留農薬研究所 ROR-01901					-											
すもも (露地) (果実) 平成23年度	フロアブル(40%) 2000倍 (山梨) 400 L/10 a (長野) 350 L/10 a 散布	日触防(山梨)	0	-	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.01												
			3	1	0.156	0.154	0.160	0.158	0.31												
			3	3	0.181	0.178	0.184	0.180	0.36												
			3	7	0.081	0.081	0.085	0.084	0.17												
			3	14	0.171	0.170	0.172	0.170	0.34												
			3	28	0.072	0.071	0.071	0.070	0.14												
			0	-	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.01												
			3	1	0.410	0.410	0.419	0.415	0.83												
			3	3	0.201	0.195	0.204	0.199	0.39												
			3	7	0.300	0.299	0.302	0.302	0.60												
3	14	0.404	0.398	0.408	0.400	0.80															
3	28	0.286	0.286	0.291	0.290	0.58															
					(財)残留農薬研究所 ROR-01251					住友化学株式会社 ROR-001297											
うめ (露地) (果実) 平成23年度	フロアブル(40%) 2000倍 (長野) 330 L/10 a (和歌山) 357~360 L/10 a 散布	長野植防(南信)	0	-	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.01	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.01							
			3	1	1.48	1.46	1.48	1.47	2.93	1.17	1.17	1.17	1.16	2.33							
			3	3	1.15	1.14	1.14	1.12	2.26	1.40	1.38	1.37	1.34	2.72							
			3	7	0.884	0.872	0.872	0.864	1.74	0.399	0.380	0.374	0.356	1.74							
			3	14	0.497	0.493	0.496	0.492	0.99	0.177	0.170	0.172	0.168	0.94							
			0	-	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.01	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.01							
			3	1	1.35	1.34	1.36	1.36	2.70	1.20	1.19	1.23	1.18	2.37							
			3	3	1.13	1.12	1.13	1.12	2.24	1.04	1.04	1.02	1.02	2.08							
			3	7	0.885	0.884	0.867	0.866	1.75	0.384	0.380	0.386	0.379	1.76							
			3	14	0.505	0.505	0.509	0.507	1.01	0.300	0.281	0.295	0.274	0.96							
					(財)残留農薬研究所 ROR-01331, ROR-01371					-											
おうとう (施設) (果実) 平成22年度	フロアブル(40%) 2000倍 (秋田) 450 L/10 a (長野) 460 L/10 a 散布	日触防(秋田)	0	-	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.01												
			3	1	1.08	1.04	1.13	1.11	2.15												
			3	3	0.941	0.941	1.03	1.03	1.97												
			3	7	1.16	1.16	1.27	1.27	2.43												
			3	14	0.983	0.980	1.05	1.04	2.02												
			3	28	0.155	0.155	0.185	0.184	0.34												
			0	-	< 0.08	< 0.08	< 0.08	< 0.08	< 0.16												
			3	1	1.44	1.42	1.45	1.44	2.86												
			3	3	0.52	0.50	0.54	0.52	1.02												
			3	7	0.76	0.74	0.81	0.79	1.53												
3	14	0.60	0.58	0.64	0.63	1.21															
3	28	0.08	< 0.08	< 0.08	< 0.08	0.16															
					(財)残留農薬研究所 ROR-01411					住友化学株式会社 ROR-01451											
ぶどう (施設) (果実) 平成22年度	フロアブル(40%) 2000倍 300 L/10 a 散布	長野植防(南信) (大粒種:巨峰)	0	-	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.01	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.01							
			3	1	0.926	0.922	0.937	0.935	1.86	1.16	1.12	1.16	1.11	2.23							
			3	3	1.08	1.08	1.09	1.08	2.16	1.10	1.08	1.16	1.13	2.21							
			3	7	0.940	0.938	0.939	0.936	1.87	0.909	0.880	0.921	0.920	1.80							
			3	14	1.14	1.13	1.12	1.12	2.25	1.49	1.47	1.58	1.54	3.01							
			3	28	0.409	0.408	0.420	0.419	0.83	0.758	0.755	0.810	0.808	1.56							
			3	35	0.580	0.578	0.595	0.594	1.17	0.297	0.286	0.314	0.310	0.60							
			3	42	0.269	0.264	0.290	0.286	0.55	0.131	0.117	0.149	0.143	0.26							
			0	-	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.01	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.01							
			3	1	0.991	0.978	0.996	0.972	1.95	1.10	1.08	1.16	1.14	2.22							
3	3	1.46	1.40	1.48	1.41	2.81	1.48	1.38	1.33	1.30	2.68										
3	7	1.54	1.50	1.55	1.52	3.02	1.24	1.21	1.24	1.22	2.43										
3	14	0.961	0.960	0.978	0.966	1.93	0.937	0.907	0.969	0.936	1.84										
3	28	1.24	1.21	1.23	1.20	2.41	1.16	1.14	1.21	1.21	2.35										
					(財)残留農薬研究所 ROR-01491					住友化学株式会社 ROR-01631											
かき (露地) (果実) 平成22年度	フロアブル(40%) 2000倍 (新潟) 500 L/10 a (奈良) 450 L/10 a 散布	新潟農研(佐渡)	0	-	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.01	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.01							
			3	1	0.702	0.700	0.716	0.714	1.41	0.407	0.388	0.450	0.430	0.82							
			3	3	0.621	0.620	0.642	0.640	1.26	0.577	0.572	0.583	0.574	1.15							
			3	7	0.663	0.662	0.689	0.688	1.36	0.443	0.439	0.476	0.476	0.92							
			3	14	0.238	0.236	0.255	0.254	0.49	0.153	0.148	0.157	0.156	0.30							
			3	28	0.125	0.124	0.148	0.147	0.27	0.101	0.098	0.123	0.120	0.22							
			3	35	0.141	0.140	0.162	0.162	0.30	0.138	0.138	0.165	0.162	0.30							
			3	42	0.153	0.152	0.171	0.170	0.32	0.107	0.102	0.128	0.122	0.22							
			0	-	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.01	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.01							
			3	1	0.227	0.216	0.216	0.208	0.42	0.170	0.269	0.277	0.272	0.54							
3	3	0.224	0.222	0.221	0.220	0.44	0.211	0.207	0.218	0.214	0.42										
3	7	0.220	0.216	0.215	0.212	0.43	0.190	0.183	0.194	0.186	0.37										
3	14	0.141	0.138	0.143	0.138	0.28	0.154	0.151	0.160	0.156	0.31										
3	28	0.087	0.084	0.085	0.083	0.17	0.087	0.086	0.085	0.084	0.17										
3	35	0.019	0.016	0.017	0.016	0.03	0.027	0.027	0.027	0.026	0.05										
3	42	0.028	0.023	0.022	0.022	0.05	0.013	0.012	0.013	0.012	0.02										

*合計 = マンダストロン®R体(平均値) + マンダストロン®S体(平均値)

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型(有効成分量) 希釈倍率又は 使用濃度 使用量	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					私的分析機関									
					マンデシロピンR体		マンデシロピンS体		合計*	マンデシロピンR体		マンデシロピンS体		合計*					
					最高値	平均値	最高値	平均値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	平均値					
					(財)農研機構研究所 BOR-0157J					住友化学株式会社 BOR-0161J									
茶 (露地) (あさら茶) 平成22年度	フロアブル(40%) 2000倍 400 L/10 a 散布	奈良茶業振興会	0	-	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.01	< 0.005	< 0.005	< 0.015	< 0.005	< 0.01					
					3	1	29.5	29.4	29.8	29.2	58.6	32.9	32.4	31.8	31.7	64.1			
					3	3	11.3	11.2	11.1	11.0	22.2	13.0	12.8	13.1	13.0	25.8			
					3	7	10.7	10.6	10.9	10.9	21.5	11.8	10.9	12.2	11.2	22.1			
					3	14	4.98	4.82	4.79	4.69	9.51	5.12	4.91	4.89	4.78	9.69			
					3	28	0.047	0.045	0.043	0.042	0.09	0.046	0.046	0.043	0.042	0.09			
					鹿児島農協 (茶葉部)	0	-	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.01	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.01	
								3	1	65.5	64.6	63.9	63.4	128	62.1	61.0	60.4	60.0	121
								3	3	8.81	8.76	8.66	8.64	15.4	10.3	9.67	7.91	7.40	17.1
								3	7	1.92	1.92	0.959	0.954	2.87	1.92	1.90	0.970	0.930	2.83
3	14	0.370	0.370	0.189				0.188	0.56	0.331	0.330	0.159	0.157	0.49					
3	28	0.032	0.032	0.033	0.033	0.07	0.031	0.030	0.031	0.030	0.06								
					住友化学株式会社 BOR-0165J														
茶 (露地) (浸出液) 平成22年度	フロアブル(40%) 2000倍 400 L/10 a 散布	奈良茶業振興会	0	-	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.01	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.01					
					3	1						7.30	7.16	7.43	7.28	14.4			
					3	3						2.64	2.62	2.62	2.54	5.16			
					3	7						3.34	3.20	3.32	3.20	6.40			
					3	14						1.47	1.41	1.43	1.39	2.80			
					3	28						0.013	0.012	0.012	0.011	0.02			
					鹿児島農協 (茶葉部)	0	-	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.01	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.01	
								3	1						22.1	21.9	21.8	21.6	43.5
								3	3						3.17	2.98	2.54	2.40	5.38
								3	7						0.704	0.692	0.390	0.381	1.07
3	14									0.127	0.108	0.061	0.050	0.16					
3	28						0.020	0.017	0.021	0.018	0.04								

*合計 = マンデシロピンR体(平均値) + マンデシロピンS体(平均値)

<参考データ>

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

2. 家畜代謝試験

(1) マンデストロピンの泌乳ヤギにおける代謝試験

試験機関：Covance Laboratories Limited

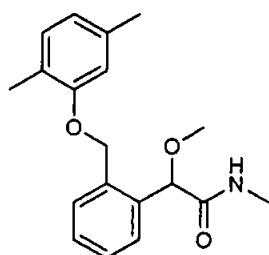
[GLP 対応]

報告書作成年：2012 年

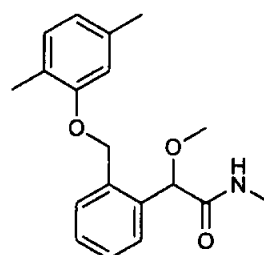
供試標識化合物： [フェノキシ-¹⁴C] マンデストロピン

[ベンジル-¹⁴C] マンデストロピン

構造式：



[フェノキシ-¹⁴C] マンデストロピン



[ベンジル-¹⁴C] マンデストロピン

*：標識位置

化学名： (RS)-2-メキシ-N-メチル-2-[α-(2,5-キシリルオキシ)-o-トリル]アセトアミド

[フェノキシ-¹⁴C]

マンデストロピン

[ベンジル-¹⁴C]

マンデストロピン

標識位置

比放射能

放射化学的純度

供試動物： 雌ヤギ、トッケンブルグ交配種、1群1頭

約2才、体重72 kg、および約4才、体重51 kg

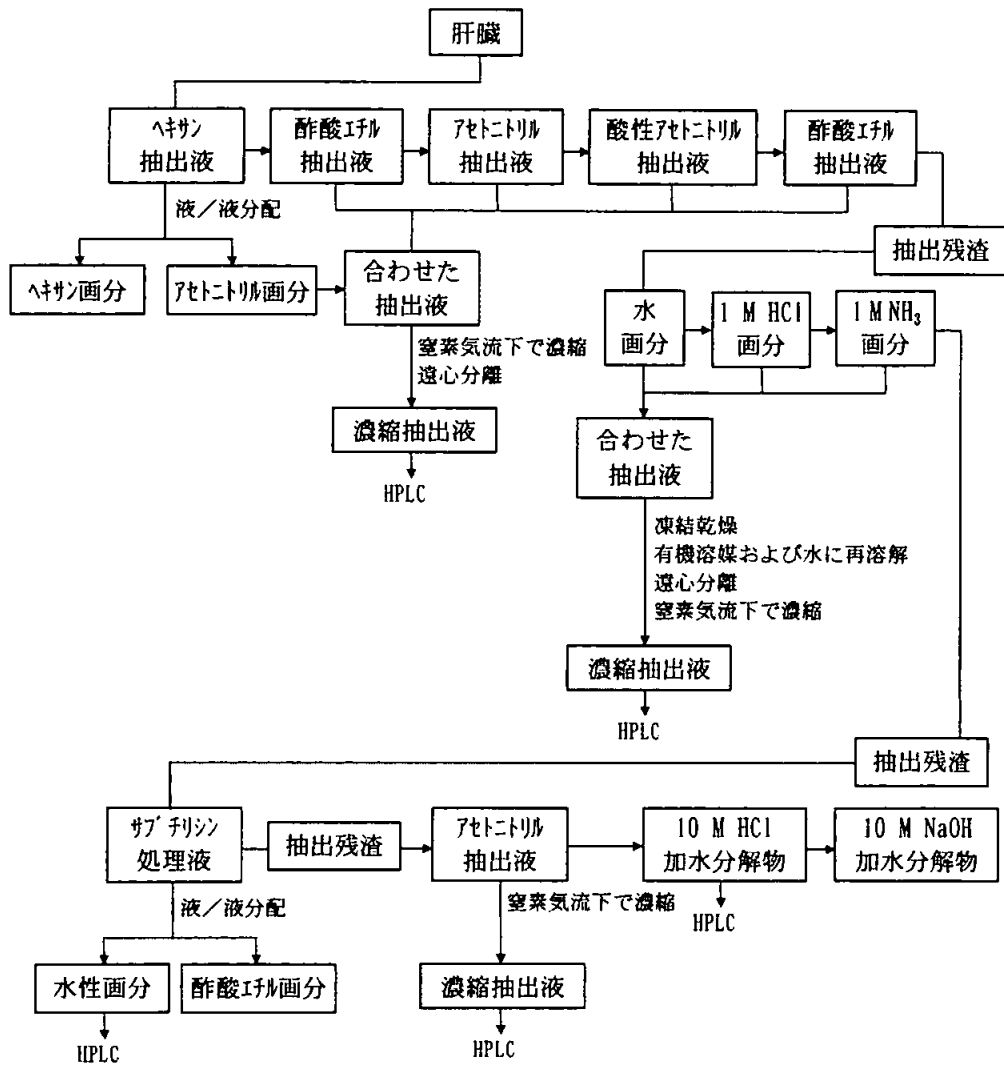
試験方法：

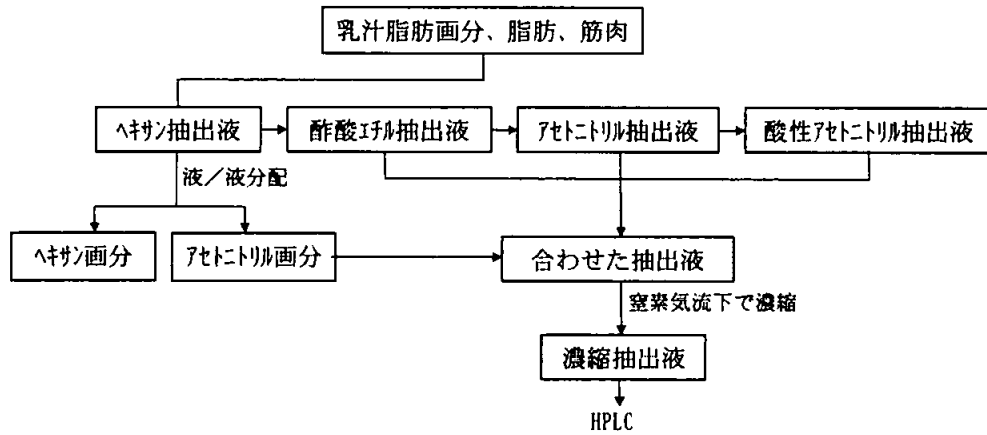
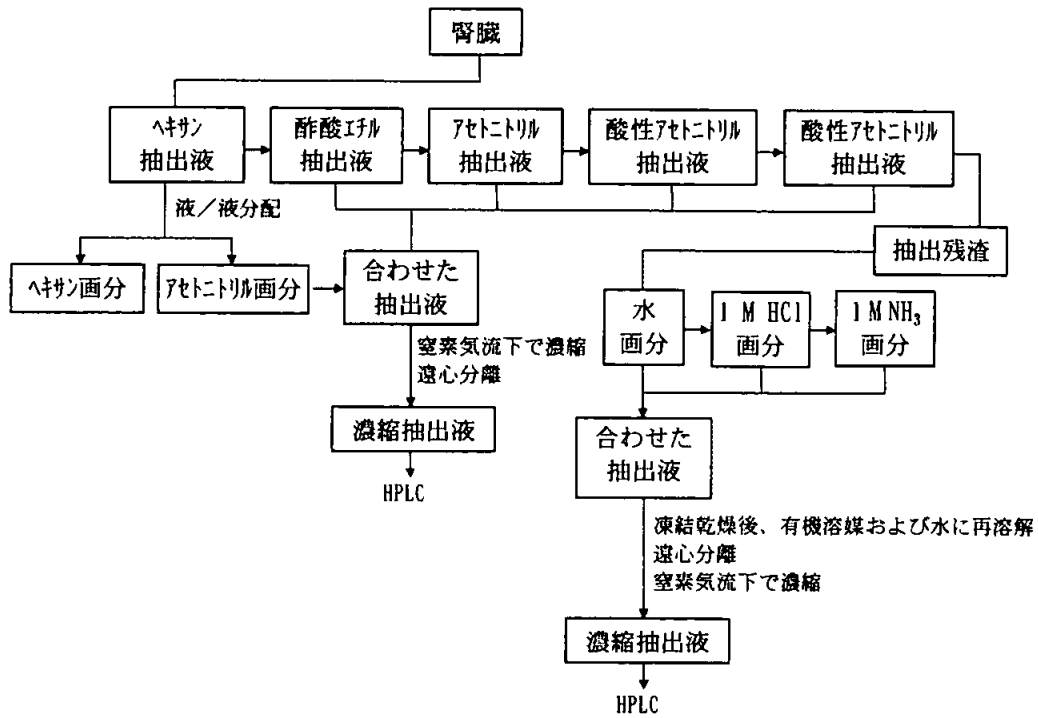
投与液の調製：各¹⁴C マンデストロピンに非標識体を添加して同位体希釈し、アセトニトリルに溶解して投与液を調製した。各投与液の適量を、カルボキシメチルセルロースの入ったゼラチンカプセルに添加し、溶媒を蒸発させた後、カプセルを密封することにより、乾燥飼料中濃度 10 ppm に相当するマンデストロピンを含有する投与用カプセルを調製した。

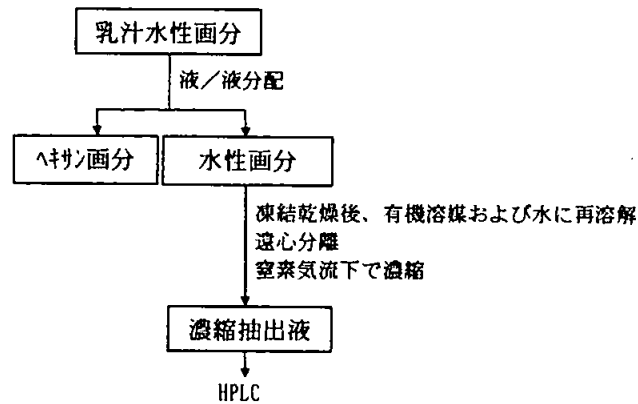
投与方法：上述の投与用カプセル1個を、1日1回（午前の搾乳後に）、連続7日間経口投与した。投与量の平均実測値は、乾燥飼料中濃度として、[フェノキシ-¹⁴C]マンデストロピン投与群で12.65ppm、[ベンジル-¹⁴C]マンデストロピン投与群で14.33 ppmであった。

試料採取：乳汁は1日2回、尿および糞は1日1回採取した。乳汁は遠心分離して、脂肪画分と水性画分に分離した。糞はホモジナイズした。ケージを水（屠殺時にはメタノール）で洗浄して、ケージ洗浄液を採取した。最終投与の6時間後に、動物を屠殺して、血液、肝臓、腎臓、脂肪（大網脂肪、皮下脂肪、および腎脂肪）、および筋肉（脇腹部および腰部）を採取した。血液の一部は遠心分離して、血漿を採取した。

分析方法：各試料の一部を、直接または可溶化後LSCに供するか、または燃焼分析に供して、放射エネルギーを求めた。両標識体の肝臓、腎臓、脂肪（大網脂肪、皮下脂肪、および腎脂肪を混合）、筋肉（脇腹部および腰部を混合）および乳汁脂肪画分と、[ベンジル-¹⁴C]マンデストロピン投与群の乳汁水性画分を下記のスキームのように処理し、HPLC分析に供して、標品との保持時間の比較により、マンデストロピンおよび代謝物のプロファイリングを行った。またLC/MSにより、一部試料中のマンデストロピン、2-CH₂OH-S-2200、5-COOH-S-2200、および4-OH-S-2200グルクロン酸抱合体の同定確認も行った。







試験結果：

排泄： 乳汁中の放射能濃度および回収率を表 1、尿、糞およびケージ洗浄液中の放射能回収率を表 2 に示す。両標識体で、乳汁の水性および脂肪成分の両方において、1 日以内に定常状態に達した。乳汁の水性および脂肪成分中放射能は少量であり、[フェノキシ-¹⁴C] マンデストロピン投与群では、合計でそれぞれ 0.024%TAR (%TAR：投与量に対する割合) および 0.002%TAR、[ベンジル-¹⁴C] マンデストロピン投与群では、合計でそれぞれ 0.073%TAR および 0.005%TAR であった。乳汁の水性および脂肪成分中放射能の最大濃度は、[フェノキシ-¹⁴C] マンデストロピン投与群では、それぞれ、9.706 ppb (6 日目の午後) および 32.74 ppb (7 日目の午後) であり、[ベンジル-¹⁴C] マンデストロピン投与群では、それぞれ 17.85 ppb (3 日目の午後) および 35.17 ppb (5 日目の午後) であった。尿および糞中放射能は、[フェノキシ-¹⁴C] マンデストロピン投与群では、合計でそれぞれ 35.22%TAR および 42.49%TAR、[ベンジル-¹⁴C] マンデストロピン投与群では、合計でそれぞれ 39.73%TAR および 38.07%TAR であり、両標識体ともに、尿と糞中に同程度の放射能が排泄された。最終日を除き、1 日の投与放射能の 67%以上が毎日排泄物から回収されており、蓄積傾向はみられなかった。尿による代謝ケージの汚染に起因すると考えられるケージ洗浄液中放射能は約 1%TAR と少量であった。

組織分布： 各試料中放射能回収率を表 3、組織中の放射能濃度および回収率を表 4 に示す。両標識体ともに、総放射能回収率は約 79%TAR であり、採取した組織中放射能は合計で約 0.3%TAR と極微量であった。肝臓および腎臓においてより高濃度であり、また [ベンジル-¹⁴C] マンデストロピン投与群において、より高濃度であった。血液および血漿中放射能は 0.001%TAR 未満と極微量であった。[フェノキシ-¹⁴C] マンデストロピン投与群の組織中濃度は、肝臓で 319.0 ppb、腎臓で 170.2 ppb、脳腹筋で 12.16 ppb、腰筋で 7.906 ppb、大網脂肪で 11.63 ppb、

腎脂肪で 13.11 ppb、皮下脂肪で 9.660 ppb であった。血中放射能濃度は 28.22 ppb であり、血漿中では 42.20 ppb であった。[ベンジル-¹⁴C] マンデストロピン投与群では、肝臓で 612.6 ppb、腎臓で 411.7 ppb、膈腹筋で 15.57 ppb、腰筋で 14.12 ppb、大網脂肪で 27.68 ppb、腎脂肪で 33.54 ppb、皮下脂肪で 33.40 ppb であった。血中放射能濃度は 75.85 ppb であり、血漿中では 93.35 ppb であった。

代謝： 各動物試料の抽出液中代謝物濃度を表 5 に示す。マンデストロピンは、[フェノキシ-¹⁴C] マンデストロピン投与群では乳汁脂肪画分で 10.7 ppb、肝臓で 10.0 ppb、腎臓で 3.6 ppb、脂肪で 5.7 ppb、および筋肉で 2.3 ppb であり、[ベンジル-¹⁴C] マンデストロピン投与群では乳汁脂肪画分で 12.2 ppb、乳汁水性画分で 0.8 ppb、肝臓で 47.3 ppb、腎臓で 6.5 ppb、脂肪で 7.2 ppb、および筋肉で 2.7 ppb であった。

[フェノキシ-¹⁴C] マンデストロピン投与群における主要代謝物は、5-COOH-S-2200、4-OH-S-2200 グルクロン酸抱合体、2-CH₂OH-S-2200、2-COOH-S-2200 および 5-CA-2-HM-S-2200 であった。5-COOH-S-2200 は、肝臓および腎臓において、それぞれ 64.1 ppb および 42.5 ppb を占めた。4-OH-S-2200 グルクロン酸抱合体、2-CH₂OH-S-2200、2-COOH-S-2200 および 5-CA-2-HM-S-2200 は、それぞれ最大 25.3 ppb (腎臓)、24.9 ppb (肝臓)、13.5 ppb (肝臓)、および 11.0 ppb (肝臓) であった。

[ベンジル-¹⁴C] マンデストロピン投与群における主要代謝物は、5-COOH-S-2200、4-OH-S-2200 グルクロン酸抱合体、De-Xy-S-2200、2-CH₂OH-S-2200、5-CA-2-HM-S-2200-NHM、および 2-COOH-S-2200 であった。5-COOH-S-2200 は、肝臓および腎臓において、それぞれ 65.1 ppb および 83.1 ppb を占めた。4-OH-S-2200 グルクロン酸抱合体は、腎臓で 54.8 ppb であった。De-Xy-S-2200 は、肝臓および腎臓において、それぞれ 49.8 ppb および 18.5 ppb を占めた。2-CH₂OH-S-2200 は、肝臓および腎臓において、それぞれ 38.4 ppb および 14.9 ppb を占めた。5-CA-2-HM-S-2200-NHM は、腎臓で 21.4 ppb であった。2-COOH-S-2200 は、肝臓および腎臓において、それぞれ 10.6 ppb および 11.7 ppb を占めた。

推定代謝経路：推定代謝経路を図 1 に示す。マンデストロピンは広範に代謝された。フェノキシ基 5 位のメチル基のカルボキシル化により 5-COOH-S-2200 が生成し、さらに水酸化を受けて、5-CA-2-HM-S-2200 および 5-CA-2-HM-S-2200-NHM が生成した。また、4 位の水酸化により生成した 4-OH-S-2200 が抱合化されて 4-OH-S-2200 グルクロン酸抱合体が生成した。ほかに、2 位のメチル基の水酸化とこれに続くカルボキシル化により 2-CH₂OH-S-2200 および 2-COOH-S-2200 が生成し、また、フェノキシ基の開裂により、De-Xy-S-2200 が生成した。

表1 乳汁中の放射能濃度および回収率

投与日数	投与量に対する割合 (%)				ppb			
	[フェノキシ- ¹⁴ C]		[ベンジル- ¹⁴ C]		[フェノキシ- ¹⁴ C]		[ベンジル- ¹⁴ C]	
	午前	午後	午前	午後	午前	午後	午前	午後
乳汁水性画分								
1日目	NA	0.001	NA	0.006	NA	6.608	NA	15.97
2日目	0.002	0.002	0.006	0.005	3.697	8.877	6.709	14.98
3日目	0.002	0.002	0.005	0.005	4.342	9.131	5.663	17.85
4日目	0.001	0.002	0.005	0.005	3.947	8.810	6.713	14.12
5日目	0.002	0.002	0.006	0.006	4.177	9.408	7.020	15.42
6日目	0.002	0.002	0.005	0.006	3.950	9.706	6.771	17.74
7日目	0.001	0.002	0.005	0.007	6.222	8.704	6.063	16.44
合計	0.024		0.073					
乳汁脂肪画分								
1日目	NA	<0.001	NA	<0.001	NA	18.88	NA	24.58
2日目	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	7.998	27.68	6.304	28.15
3日目	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	8.329	26.38	7.473	31.49
4日目	<0.001	<0.001	<0.001	0.001	8.400	24.50	8.564	30.25
5日目	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	10.96	25.24	9.618	35.17
6日目	<0.001	<0.001	<0.001	0.001	8.922	22.78	9.099	31.17
7日目	<0.001	<0.001	<0.001	0.001	10.24	32.74	7.747	34.61
合計	0.002		0.005					

NA : 適用せず

表2 尿、糞、およびケージ洗浄液中の放射能回収率

投与日数	投与量に対する割合 (%)					
	[フェノキシ- ¹⁴ C]			[ベンジル- ¹⁴ C]		
	尿	糞	ケージ 洗浄液	尿	糞	ケージ 洗浄液
1日目	NA	NA	NA	NA	NA	NA
2日目	5.027	4.530	0.106	6.160	5.249	0.090
3日目	5.182	6.935	0.073	6.039	5.809	0.038
4日目	6.703	8.449	0.180	6.561	5.794	0.013
5日目	4.977	6.820	0.141	5.964	5.804	0.143
6日目	5.660	7.055	0.101	6.305	7.160	0.061
7日目午前	6.015	6.699	0.172	6.467	7.143	0.079
7日目午後	1.654	2.003	0.415	2.234	1.112	0.256
合計	35.22	42.49	1.187	39.73	38.07	0.680

NA : 適用せず

表3 各試料中放射能回収率

試料	投与量に対する割合 (%)	
	[フェノキシ- ¹⁴ C]	[ベンジル- ¹⁴ C]
尿	35.22	39.73
糞	42.49	38.07
ケージ洗浄液	1.187	0.681
乳汁脂肪画分	0.002	0.005
乳汁水性画分	0.024	0.073
組織	0.267	0.330
合計	79.19	78.89

表4 組織中の放射能濃度および回収率

試料	投与量に対する割合 (%)		ppb	
	[フェノキシ- ¹⁴ C]	[ベンジル- ¹⁴ C]	[フェノキシ- ¹⁴ C]	[ベンジル- ¹⁴ C]
脂肪 (大網)	0.006	0.002	11.63	27.68
脂肪 (腎臓)	0.008	0.004	13.11	33.54
脂肪 (皮下)	0.001	<0.001	9.660	33.40
腎臓	0.022	0.031	170.2	411.7
肝臓	0.225	0.289	319.0	612.6
筋肉 (脇腹部)	0.005	0.003	12.16	15.57
筋肉 (腰部)	0.001	0.001	7.906	14.12
血液	<0.001	<0.001	28.22	75.85
血漿	<0.001	<0.001	42.20	93.35
合計	0.267	0.330		

表5 各動物試料の抽出液中代謝物濃度

代謝物	組織中濃度 (ppb)					
	乳汁脂肪 画分	乳汁水性 画分	肝臓	腎臓	脂肪	筋肉
[7 α /キリン- ¹⁴ C] 総放射能残留量	32.7	NA	319.0	170.2	11.5	10.0
マンデストロピン	10.7	NA	10.0	3.6	5.7	2.3
5-CA-2-HM-MCBX	ND	NA	3.0	ND	ND	ND
5-CA-2-HM-S-2200-NHM	ND	NA	2.8	6.1	ND	ND
5-CA-2-HM-S-2200	ND	NA	11.0	ND	ND	ND
5-CA-MCBX-NDM	1.4	NA	8.8	7.4	ND	ND
2-COOH-S-2200	ND	NA	13.5	3.7	0.8	0.2
2-CH ₂ OH-S-2200	1.9	NA	24.9	5.9	0.3	0.6
4-OH-S-2200	2.0	NA	2.6	2.9	ND	ND
5-CH ₂ OH-S-2200	ND	NA	6.4	1.0	ND	ND
5-CA-S-2200-NHM	ND	NA	0.3	ND	ND	ND
5-CA-S-2200-NDM	1.3	NA	4.9	ND	0.3	ND
5-COOH-S-2200	ND	NA	64.1	42.5	0.4	ND
MCBX	ND	NA	1.6	1.6	ND	ND
4-OH-S-2200 γ グルコ酸抱合体	ND	NA	ND	25.3	ND	ND
合計	17.3	NA	153.9	100.0	7.5	3.1
[ベンジル- ¹⁴ C] 総放射能残留量	34.6	17.7	612.6	411.7	31.5	14.8
マンデストロピン	12.2	0.8	47.3	6.5	7.2	2.7
De-Xy-S-2200	1.7	0.5	49.8	18.5	0.6	0.7
5-CA-2-HM-S-2200-NHM	ND	ND	3.1	21.4	ND	ND
5-CA-2-HM-S-2200	ND	ND	8.1	3.8	ND	ND
5-CA-MCBX-NDM	1.0	0.4	ND	ND	1.5	ND
2-COOH-S-2200	ND	ND	10.6	11.7	0.7	0.5
2-CH ₂ OH-S-2200	1.1	0.5	38.4	14.9	ND	1.5
4-OH-S-2200	ND	0.4	5.0	ND	ND	ND
5-CH ₂ OH-S-2200	0.9	ND	9.1	ND	ND	ND
5-CA-S-2200-NHM	ND	2.6	ND	ND	ND	ND
5-CA-S-2200-NDM	0.9	ND	7.8	ND	0.6	ND
5-COOH-S-2200	ND	ND	65.1	83.1	1.2	ND
MCBX	ND	0.5	4.1	2.4	ND	ND
4-OH-S-2200 γ グルコ酸抱合体	ND	ND	ND	54.8	ND	ND
合計	17.8	5.7	248.4	217.1	11.8	5.4

NA : 分析せず

ND : 検出されず

[ベンジル-¹⁴C] 投与群の脂肪において、1個の領域が10.7 ppbを占めたが同定できなかった。
乳汁脂肪画分は7日目の午後の試料、乳汁水性画分は6日目の午後の試料を使用した。

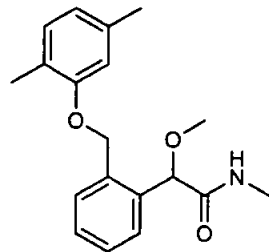
図1 泌乳ヤギにおけるマンデストロピンの推定代謝経路図

(2) マンデストロピンの産卵鶏における代謝試験

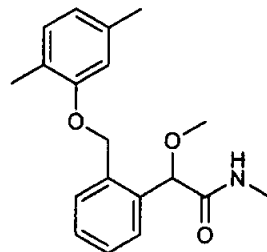
試験機関：Covance Laboratories Limited
[GLP 対応]
報告書作成年：2012 年

供試標識化合物： [フェノキシ-¹⁴C] マンデストロピン
[ベンジル-¹⁴C] マンデストロピン

構造式：



[フェノキシ-¹⁴C] マンデストロピン



[ベンジル-¹⁴C] マンデストロピン

*：標識位置

化学名： (RS)-2-メキシ-N-メチル-2-[α-(2,5-キシリルオキシ)-o-トリル]アセアミド

	[フェノキシ- ¹⁴ C] マンデストロピン	[ベンジル- ¹⁴ C] マンデストロピン
標識位置		
比放射能		
放射化学的純度		

供試動物：雌ニワトリ、ローマンブラウン種、1群 10羽

試験開始時の平均体重：[フェノキシ-¹⁴C] マンデストロピン投与群で 1.73 kg、
[ベンジル-¹⁴C] マンデストロピン投与群で 2.07 kg

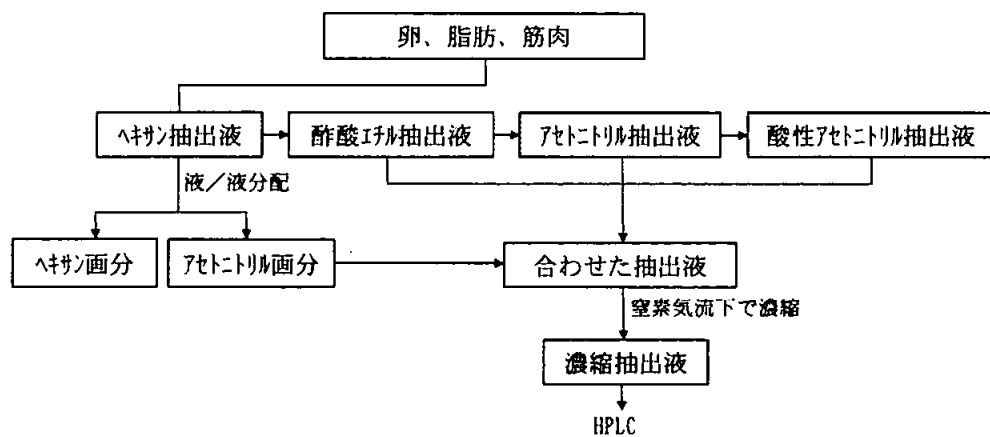
試験方法：

投与液の調製：各 [¹⁴C] マンデストロピンに非標識体を添加して同位体希釈し、アセトニトリルに溶解して投与液を調製した。各投与液の適量を、カルボキシメチルセルロースの入ったゼラチンカプセルに添加し、溶媒を蒸発後、カプセルを密封することにより、乾燥飼料中濃度 10 ppm に相当するマンデストロピンを含有する投与用カプセルを調製した。

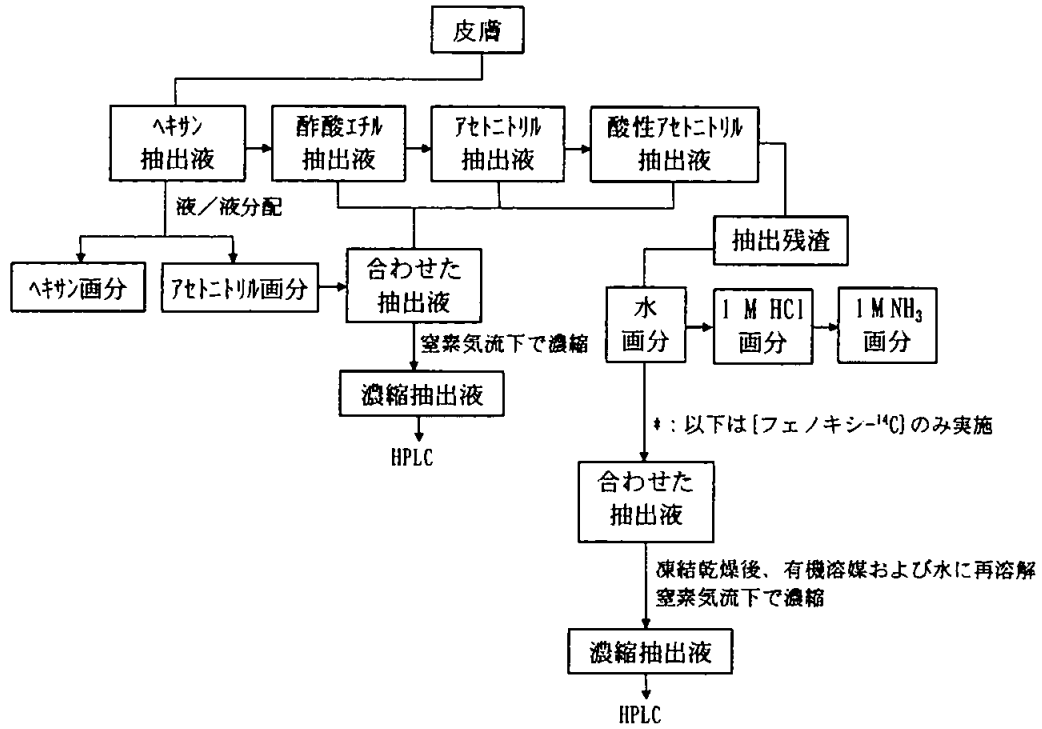
投与方法：上述の投与用カプセル1個を、1日1回（午前の卵採取後に）、連続14日間経口投与した。投与量の平均実測値は、乾燥飼料中濃度として、[フェノキシ-¹⁴C]マンデストロビン投与群で13.37 ppm および[ベンジル-¹⁴C]マンデストロビン投与群で13.15 ppmであった。

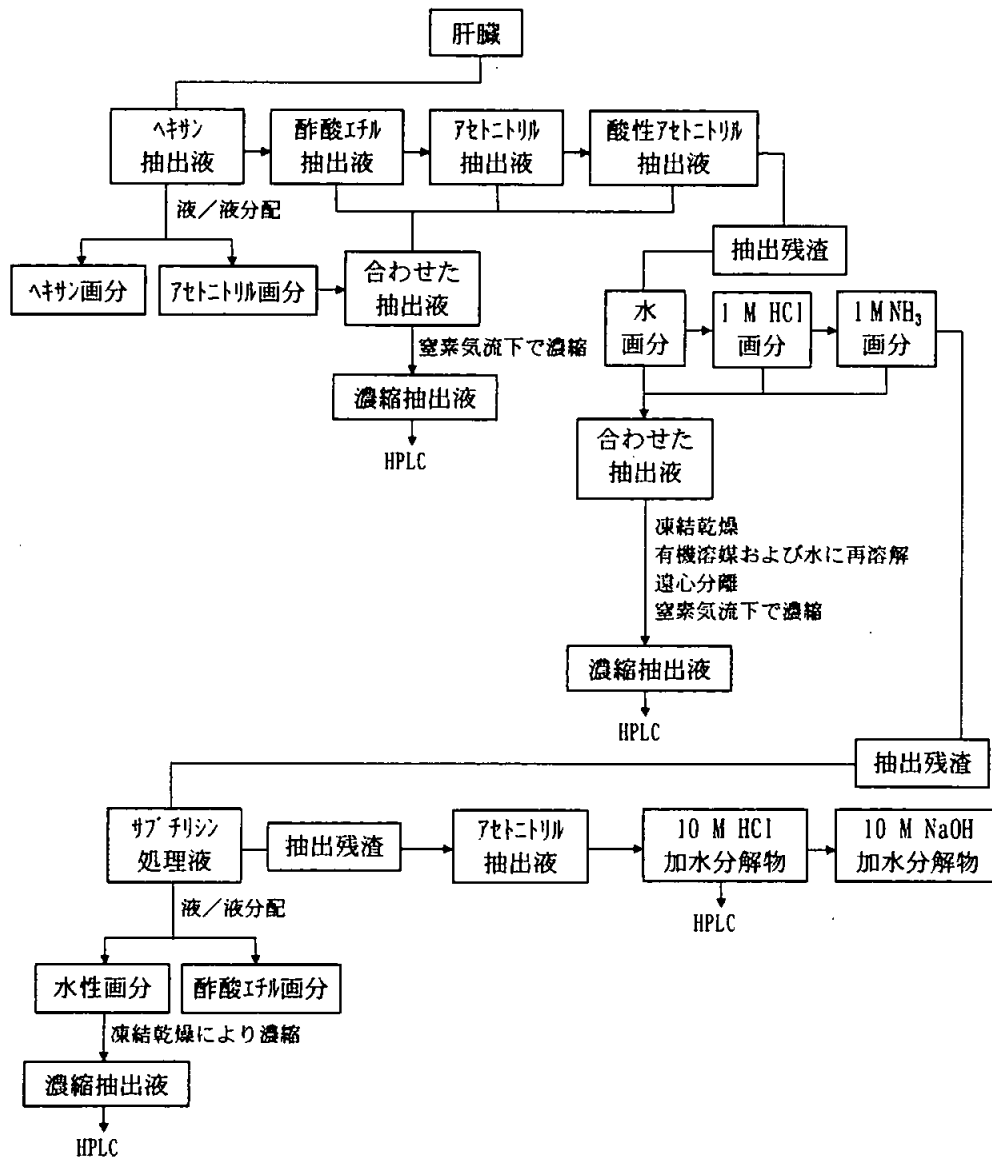
試料採取：卵は1日2回（投与直前と投与5～8時間後）、排泄物は1日1回採取した。排泄物は水を加えて、ホモジナイズした。最終投与の6時間後に、動物を屠殺して、肝臓、筋肉（胸および大腿部）、皮膚（皮下脂肪を含む）、および脂肪（腹膜（腎周囲脂肪は存在せず））を採取した。ケージは水およびメタノールで洗浄して、ケージ洗浄液も採取した。

分析方法：各動物試料の一部を、直接または可溶化後LSCに供して、放射エネルギーを求めた。組織および卵を下記のスキームのように処理し、HPLCに供して、標品との保持時間の比較により、マンデストロビンおよび代謝物のプロファイリングを行った。またLC/MSにより、卵試料中のマンデストロビンの存在確認も行った。



*：[ベンジル-¹⁴C]の卵抽出液は二層に分離したので、個別にHPLC分析に供した





試験結果：

排 泄：各試料中放射能回収率を表 1、排泄物中の放射能回収率を表 2 に示す。排泄物中放射能は、[フェノキシ-¹⁴C] マンデストロピン投与群では 83.37%TAR (%TAR：投与量に対する割合)、[ベンジル-¹⁴C] マンデストロピン投与群では 98.35%TAR であり、大部分が排泄物中に回収された。最終日を除き、1 日の投与放射能の 80%以上が毎日排泄物から回収されており、蓄積傾向はみられなかった。ケージ洗浄液中には両標識体とも約 1%TAR が回収され、少量であった。

組織分布：卵中の放射能濃度および回収率を表 3、組織中の放射能濃度および回収率を表 4 に示す。総放射能回収率は、[フェノキシ-¹⁴C] マンデストロピン投与群では 84.98%TAR であり、[ベンジル-¹⁴C] マンデストロピン投与群では 99.61%TAR であった(表 1)。卵中放射能は、投与 7 日目までに定常状態に達し、[フェノキシ-¹⁴C] マンデストロピン投与群では 11 日目に最大 113.2 ppb、[ベンジル-¹⁴C] マンデストロピン投与群では 7 日目に最大 81.29 ppb となった。卵からの放射能回収率は、[フェノキシ-¹⁴C] マンデストロピンおよび[ベンジル-¹⁴C] マンデストロピン投与群について、それぞれ合計で 0.210%TAR および 0.180%TAR であった。採取した組織中放射能は両標識体とも合計 0.1%TAR 未満と極微量であり、肝臓においてより高濃度であった。

[フェノキシ-¹⁴C] マンデストロピン投与群の組織中濃度は、肝臓で 294.9 ppb、胸筋で 12.69 ppb、大腿筋で 14.35 ppb、皮膚で 47.76 ppb、および腹膜脂肪で 32.50 ppb であった。[ベンジル-¹⁴C] マンデストロピン投与群では、肝臓で 299.1 ppb、胸筋で 25.03 ppb、大腿筋で 23.00 ppb、皮膚で 54.33 ppb、および腹膜脂肪で 32.23 ppb であった。

代謝：各動物試料の抽出液中代謝物濃度を表 5 に示す。マンデストロピンは、[フェノキシ-¹⁴C] マンデストロピン投与群では、卵中で 58.0 ppb、肝臓で 8.7 ppb、筋肉で 0.3 ppb、皮膚で 1.5 ppb、および脂肪で 16.1 ppb であり、[ベンジル-¹⁴C] マンデストロピン投与群では、卵中で 24.9 ppb、肝臓で 6.4 ppb、筋肉で 0.3 ppb、皮膚で 0.8 ppb、および脂肪で 10.9 ppb であった。

[フェノキシ-¹⁴C] マンデストロピン投与群における主要代謝物は 4-OH-S-2200 であり、肝臓において 44.9 ppb を占めた。[ベンジル-¹⁴C] マンデストロピン投与群における主要代謝物は、De-Xy-S-2200 であり、肝臓において 36.2 ppb を占めた。

推定代謝経路：推定代謝経路を図 1 に示す。主として、フェノキシ基 4 位の水酸化により 4-OH-S-2200 が生成し、フェノキシ基の開裂により De-Xy-S-2200 が生成した。また、フェノキシ基の 2 位または 5 位の水酸化やメトキシ基の脱メチル化も起こり、さらに広範に代謝された。

表1 各試料中放射能回収率

試料	投与量に対する割合 (%)	
	[フェノキシ- ¹⁴ C]	[ベンジル- ¹⁴ C]
排泄物	83.37	98.35
卵	0.210	0.180
組織	0.070	0.090
ケージ洗浄液	1.328	0.994
合計	84.98	99.61

数値は10羽の平均値

表2 排泄物中の放射能回収率

投与日数	投与量に対する割合 (%)	
	[フェノキシ- ¹⁴ C]	[ベンジル- ¹⁴ C]
1日目	NA	NA
2日目	5.969	6.683
3日目	5.801	6.876
4日目	5.802	6.919
5日目	5.939	6.758
6日目	6.297	7.625
7日目	6.321	7.876
8日目	6.215	7.226
9日目	5.917	7.730
10日目	6.387	7.306
11日目	6.078	6.968
12日目	5.933	7.525
13日目	6.823	7.256
14日目午前	6.139	7.303
14日目午後	3.747	4.301
合計	83.37	98.35

数値は10羽の平均値 NA:適用なし

表 3 卵中の放射能濃度および回収率

投与日数	投与量に対する割合 (%)		ppb	
	[フェノキシ- ¹⁴ C]	[ベンジル- ¹⁴ C]	[フェノキシ- ¹⁴ C]	[ベンジル- ¹⁴ C]
1日目	NA	NA	NA	NA
2日目	0.010	0.013	50.55	50.43
3日目	0.014	0.014	73.18	62.08
4日目	0.014	0.011	66.26	52.21
5日目	0.013	0.009	68.06	40.27
6日目	0.010	0.010	53.21	51.00
7日目	0.017	0.020	96.43	81.29
8日目	0.014	0.012	87.57	71.86
9日目	0.015	0.015	82.67	77.40
10日目	0.019	0.015	107.2	67.05
11日目	0.022	0.016	113.2	71.65
12日目	0.017	0.018	80.54	75.15
13日目	0.018	0.014	93.59	63.69
14日目	0.019	0.013	98.58	67.59
屠殺時	0.008*	0.001*	84.11	50.83
合計	0.210	0.180		

*：屠殺時ではなく投与開始から15日後の数値
 数値は10羽の平均値 NA：適用せず

表 4 組織中の放射能濃度および回収率

試料	投与量に対する割合 (%)		ppb	
	[フェノキシ- ¹⁴ C]	[ベンジル- ¹⁴ C]	[フェノキシ- ¹⁴ C]	[ベンジル- ¹⁴ C]
脂肪 (腹膜)	0.003	0.005	32.50	32.23
肝臓	0.055	0.063	294.9	299.1
筋肉 (胸部)	0.007	0.014	12.69	25.03
筋肉 (大腿部)	0.003	0.005	14.35	23.00
皮膚	0.003	0.003	47.76	54.33
合計	0.070	0.090		

数値は10羽の平均値

表 5 各動物試料の抽出液中代謝物濃度

代謝物	組織中濃度 (ppb)				
	卵	肝臓	筋肉	皮膚	脂肪
[フェノキシ- ¹⁴ C] 総放射能残留量	113.2	294.9	13.5	47.8	32.5
マンデストロピン	58.0	8.7	0.3	1.5	16.1
5-CA-2-HM-S-2200-NHM	ND	ND	ND	1.4	ND
5-CA-2-HM-S-2200	ND	3.2	ND	2.2	ND
5-CA-MCBX-NDM	ND	ND	ND	0.9	ND
2-COOH-S-2200	0.8	7.0	ND	4.4	ND
2-CH ₂ OH-S-2200	ND	2.8	0.5	1.3	ND
4-OH-S-2200	1.7	44.9	ND	2.9	1.4
5-CA-S-2200-NHM	ND	ND	ND	1.0	0.8
5-COOH-S-2200	ND	ND	ND	0.3	ND
MCBX	1.5	ND	ND	ND	0.9
合計	62.0	66.6	0.8	15.9	19.2
[ベンジル- ¹⁴ C] 総放射能残留量	75.2	299.1	24.0	54.3	32.2
マンデストロピン	24.9	6.4	0.3	0.8	10.9
De-Xy-S-2200	0.3	36.2	ND	1.4	3.1
5-CA-2-HM-MCBX	ND	2.4	ND	ND	ND
5-CA-2-HM-S-2200	ND	ND	ND	0.7	ND
5-CA-MCBX-NDM	ND	2.6	ND	ND	ND
2-CH ₂ OH-S-2200	ND	ND	0.3	ND	ND
4-OH-S-2200	3.3	8.0	0.6	2.6	2.1
5-CA-S-2200-NHM	2.8	ND	ND	ND	ND
5-CA-S-2200-NDM	ND	1.2	ND	ND	ND
MCBX	ND	ND	ND	ND	0.5
合計	31.3	56.8	1.2	5.5	16.6

卵試料は、[フェノキシ-¹⁴C] および [ベンジル-¹⁴C] 投与群について、それぞれ 11 日目および 12 日目の試料を使用した。

ND : 検出されず

図1 産卵鶏におけるマンデストロピンの推定代謝経路図

3. 土壌残留

(1) 分析法の原理と操作概要

試料をアセトン/1M 塩酸水溶液=5/1 (v/v) 混液にて抽出後、5%塩化ナトリウム水溶液およびジクロロメタンを加えて分配する。ジクロロメタン層を分取し脱水後、濃縮する。濃縮残渣を溶解後メンブレンフィルターにてろ過後、液体クロマトグラフ・質量分析計 (LC-MS/MS) を用いて定量する。

(2) 分析対象の化合物

マンデストロピン R 体 (S-2200 R 体)

化学名 (R)-2-メキシ-N-メチル-2-[α -(2,5-キシリルキシ)-*o*-トリル]アセトアミド

分子式 $C_{19}H_{23}NO_3$

分子量 313.4

マンデストロピン S 体 (S-2200 S 体)

化学名 (S)-2-メキシ-N-メチル-2-[α -(2,5-キシリルキシ)-*o*-トリル]アセトアミド

分子式 $C_{19}H_{23}NO_3$

分子量 313.4

2-COOH-S-2200

化学名

分子式

分子量

換算係数:

5-COOH-S-2200

化学名

分子式

分子量

換算係数:

(3) 残留試験結果 (次頁以降)

① 器内試験 (ROR-0204J, ROR-0205J)

推定半減期

親化合物： (一社)日本植物防疫協会 茨城研究所 (火山灰土、壤土) 364 日以上

(一社)日本植物防疫協会 高知試験場 (沖積土、壤土) 243.6 日

[算出モデル; Double-First-Order in Parallel model (DFOP)]

親化合物+代謝物： (一社)日本植物防疫協会 茨城研究所 (火山灰土、壤土) 364 日以上

(一社)日本植物防疫協会 高知試験場 (沖積土、壤土) 279.3 日

[算出モデル; Double-First-Order in Parallel model (DFOP)]

分析機関：住友化学株式会社

試料調製 および 採取場所	被験物質の 処理方法		経過 日数	測定値 (mg/kg)								合計*
	濃度・量	回数		マンデ'ストピ'ンR体		マンデ'ストピ'ンS体		2-COOH-S-2200*		5-COOH-S-2200*		
				最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
(一社)日本植物 防疫協会 茨城研究所 (火山灰土、 壤土) 畑地 平成 23 年度	S-2200 60 µg/ml 7.5%トリメチル 0.2 ml 土壌混和 土壌濃度： 0.6 mg/kg (乾土換算) 25 °C	0	-	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
		1	0	0.286	0.284	0.286	0.284	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.59
		1	3	0.269	0.264	0.270	0.268	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.55
		1	7	0.266	0.266	0.269	0.268	<0.01	<0.01	0.02	0.02	0.56
		1	14	0.243	0.242	0.248	0.246	0.01	0.01	0.01	0.01	0.51
		1	30	0.228	0.224	0.233	0.230	0.01	0.01	0.02	0.02	0.48
		1	59	0.195	0.189	0.202	0.194	0.02	0.02	0.02	0.02	0.42
		1	98	0.216	0.212	0.220	0.218	0.03	0.03	0.03	0.03	0.49
		1	120	0.190	0.190	0.193	0.193	0.03	0.03	0.03	0.03	0.44
		1	183	0.187	0.186	0.190	0.188	0.04	0.04	0.03	0.03	0.44
		1	240	0.178	0.172	0.184	0.178	0.04	0.04	0.04	0.04	0.43
		1	364	0.174	0.171	0.184	0.180	0.04	0.04	0.04	0.04	0.43
		(一社)日本植物 防疫協会 高知試験場 (沖積土、壤土) 畑地 平成 23 年度	0	-	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
1	0		0.284	0.274	0.286	0.277	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.57	
1	3		0.274	0.272	0.277	0.274	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.57	
1	7		0.264	0.264	0.267	0.266	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.55	
1	14		0.259	0.257	0.264	0.262	<0.01	<0.01	0.01	0.01	0.54	
1	29		0.253	0.248	0.259	0.252	<0.01	<0.01	0.01	0.01	0.52	
1	59		0.224	0.220	0.224	0.222	0.01	0.01	0.02	0.02	0.47	
1	97		0.230	0.218	0.241	0.228	0.02	0.02	0.02	0.02	0.49	
1	120		0.211	0.193	0.211	0.194	0.02	0.02	0.02	0.02	0.43	
1	182		0.158	0.156	0.160	0.158	0.03	0.02	0.01	0.01	0.34	
1	239	0.142	0.134	0.141	0.134	0.02	0.02	0.01	0.01	0.30		
1	363	0.103	0.102	0.111	0.110	0.02	0.02	0.01	0.01	0.24		

*代謝物の測定値はマンデ'ストピ'ンに換算した数値である。

*合計=マンデ'ストピ'ンR体 (平均値)+マンデ'ストピ'ンS体 (平均値)+ 2-COOH-S-2200 (平均値)+ 5-COOH-S-2200 (平均値)

②圃場試験 (ROR-0203J, ROR-0206J, ROR-0207J, ROR-0208J, ROR-0209J, ROR-0210J)

推定半減期

親化合物：(一社)日本植物防疫協会 茨城研究所 (火山灰土、壤土)	90.7 日
熊本県農業研究センター生産環境研究所 (火山灰土、埴壤土)	60.7 日
鹿児島県農業環境協会 植物防疫部会 (火山灰砂礫台地土、砂質埴壤土)	43.6 日
埼玉県農林総合研究センター (沖積土、埴壤土)	16.3 日
(一社)日本植物防疫協会 高知試験場 (沖積土、壤土)	13.5 日
(一社)日本植物防疫協会 宮崎試験場 (風積土、砂土)	18.2 日

[算出モデル; Double-First-Order in Parallel model (DFOP)]

親化合物+代謝物：(一社)日本植物防疫協会 茨城研究所 (火山灰土、壤土)	96.5 日
熊本県農業研究センター生産環境研究所 (火山灰土、埴壤土)	66.0 日
鹿児島県農業環境協会 植物防疫部会 (火山灰砂礫台地土、砂質埴壤土)	44.6 日
埼玉県農林総合研究センター (沖積土、埴壤土)	19.3 日
(一社)日本植物防疫協会 高知試験場 (沖積土、壤土)	14.4 日
(一社)日本植物防疫協会 宮崎試験場 (風積土、砂土)	18.9 日

[算出モデル; Double-First-Order in Parallel model (DFOP)]

分析機関：住友化学株式会社

試料調製 および 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		マンデステンR体		マンデステンS体		2-COOH-S-2200*		5-COOH-S-2200*		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	
(一社)日本植物 防疫協会 茨城研究所 (火山灰土、 壤土) 畑地 平成23年度	7077 [†] μ (40%) 2000 倍 300 L/10a 散布 (土壌全面 施用)	0	-	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
		1	-14	0.648	0.644	0.640	0.636	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	1.30
		1	-7	0.587	0.576	0.583	0.572	0.01	0.01	0.02	0.02	1.18
		2	-7	1.30	1.29	1.28	1.28	0.01	0.01	0.03	0.02	2.60
		2	0	1.26	1.20	1.25	1.20	0.03	0.03	0.05	0.05	2.48
		3	0	1.90	1.90	1.89	1.89	0.02	0.02	0.05	0.05	3.86
		3	1	1.56	1.52	1.54	1.50	0.03	0.03	0.05	0.05	3.10
		3	3	1.41	1.38	1.39	1.37	0.04	0.04	0.05	0.05	2.84
		3	7	1.41	1.38	1.41	1.37	0.01	0.01	0.05	0.05	2.81
		3	14	1.26	1.24	1.25	1.24	0.03	0.03	0.06	0.06	2.57
		3	30	1.18	1.16	1.18	1.16	0.02	0.02	0.08	0.08	2.42
		3	62	0.964	0.951	0.973	0.956	0.02	0.02	0.07	0.07	2.00
		3	90	0.922	0.908	0.916	0.908	0.01	0.01	0.06	0.05	1.88
		3	120	0.705	0.702	0.705	0.701	0.01	0.01	0.05	0.05	1.46
		3	180	0.733	0.732	0.735	0.734	0.01	0.01	0.05	0.05	1.53
3	240	0.598	0.578	0.592	0.575	<0.01	<0.01	0.04	0.04	1.20		
3	363	0.480	0.469	0.505	0.491	<0.01	<0.01	0.04	0.04	1.01		

*代謝物の測定値はマンデステンに換算した数値。

#合計=マンデステンR体(平均値)+マンデステンS体(平均値)+2-COOH-S-2200(平均値)+5-COOH-S-2200(平均値)

†薬剤の最終処理日を起点(0日)としたときの経過日数。

試料調製 および 採取場所	被験物質の 処理方法		経過 日数	測定値 (mg/kg)								合計*
	濃度・量	回数		マンデ'ストピ'ンR体		マンデ'ストピ'ンS体		2-COOH-S-2200†		5-COOH-S-2200†		
				最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
熊本県 農業研究センター 生産環境研究所 (火山灰土、 埴埴土) 畑地 平成 23 年度	7077 μ (40%) 2000 倍 300 L/10a 散布 (土壌全面 施用)	0	-	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
		1	-14	0.493	0.480	0.486	0.474	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.97
		1	-7	0.419	0.412	0.409	0.406	0.02	0.02	0.02	0.02	0.86
		2	-7	0.932	0.911	0.926	0.899	0.03	0.03	0.03	0.03	1.87
		2	0	0.636	0.608	0.628	0.600	0.05	0.05	0.05	0.04	1.30
		3	0	1.09	1.06	1.07	1.05	0.05	0.05	0.04	0.04	2.20
		3	1	1.07	1.04	1.05	1.03	0.05	0.05	0.05	0.05	2.17
		3	3	0.898	0.878	0.890	0.870	0.06	0.05	0.05	0.05	1.85
		3	7	1.05	1.04	1.04	1.04	0.05	0.05	0.05	0.05	2.18
		3	14	0.882	0.862	0.878	0.852	0.06	0.06	0.07	0.07	1.84
		3	30	0.645	0.632	0.628	0.614	0.02	0.02	0.05	0.05	1.32
		3	59	0.528	0.526	0.514	0.512	0.02	0.02	0.05	0.05	1.11
		3	91	0.496	0.476	0.482	0.465	0.02	0.02	0.06	0.06	1.02
		3	126	0.442	0.434	0.421	0.414	0.02	0.02	0.06	0.05	0.92
3	182	0.438	0.434	0.421	0.415	0.02	0.02	0.06	0.06	0.93		
3	240	0.369	0.366	0.358	0.352	0.01	0.01	0.05	0.05	0.78		
3	360	0.338	0.332	0.332	0.329	0.01	0.01	0.05	0.05	0.72		
鹿児島県 農業環境協会 植物防疫部会 (火山灰砂礫台 地土、 砂質埴埴土) 畑地 平成 23 年度		0	-	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
		1	-14	0.420	0.420	0.421	0.416	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.86
		1	-6	0.364	0.359	0.354	0.349	0.04	0.04	0.03	0.03	0.78
		2	-6	0.721	0.714	0.698	0.693	0.04	0.04	0.03	0.03	1.48
		2	0	0.725	0.718	0.713	0.712	0.03	0.02	0.05	0.04	1.49
		3	0	0.997	0.980	0.984	0.964	0.04	0.04	0.05	0.04	2.02
		3	1	0.953	0.950	0.943	0.938	0.05	0.04	0.06	0.05	1.98
		3	3	0.937	0.911	0.936	0.904	0.05	0.05	0.06	0.06	1.93
		3	7	0.918	0.891	0.904	0.875	0.05	0.05	0.07	0.07	1.89
		3	14	0.849	0.848	0.834	0.834	0.03	0.02	0.06	0.06	1.76
		3	35	0.491	0.488	0.472	0.470	0.02	0.02	0.05	0.05	1.03
		3	59	0.440	0.438	0.423	0.422	0.02	0.02	0.04	0.04	0.92
		3	90	0.307	0.305	0.299	0.298	<0.01	<0.01	0.02	0.02	0.63
		3	120	0.288	0.276	0.279	0.267	<0.01	<0.01	0.03	0.02	0.57
3	182	0.233	0.229	0.227	0.222	<0.01	<0.01	0.02	0.02	0.48		
3	240	0.226	0.225	0.222	0.221	<0.01	<0.01	0.03	0.02	0.48		
3	360	0.217	0.212	0.224	0.218	<0.01	<0.01	0.02	0.02	0.46		

*代謝物の測定値はマンデ'ストピ'ンに換算した数値。

*合計=マンデ'ストピ'ンR体(平均値)+マンデ'ストピ'ンS体(平均値)+2-COOH-S-2200(平均値)+5-COOH-S-2200(平均値)

†薬剤の最終処理日を起点(0日)としたときの経過日数。

試料調製 および 採取場所	被験物質の 処理方法		経 過 日 数	測定値 (mg/kg)								合計#
	濃度・量	回 数		マンデ'ストピ'ンR体		マンデ'ストピ'ンS体		2-COOH-S-2200*		5-COOH-S-2200*		
				最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
埼玉県 農林総合研究 センター (沖積土、 埴埴土) 畑地 平成 23 年度	7077* (40%) 2000 倍 300 L/10a 散布 (土壌全面 施用)	0	-	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
		1	-14	0.262	0.256	0.254	0.250	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.53
		1	-7	0.158	0.157	0.155	0.154	0.03	0.03	0.02	0.02	0.36
		2	-7	0.388	0.378	0.377	0.368	0.04	0.04	0.01	0.01	0.80
		2	0	0.270	0.268	0.265	0.264	0.05	0.05	0.03	0.03	0.61
		3	0	0.483	0.478	0.479	0.474	0.06	0.06	0.03	0.03	1.04
		3	1	0.511	0.496	0.504	0.490	0.07	0.07	0.05	0.04	1.10
		3	3	0.407	0.400	0.405	0.398	0.05	0.05	0.03	0.03	0.88
		3	7	0.368	0.356	0.361	0.351	0.05	0.05	0.04	0.04	0.80
		3	14	0.238	0.234	0.233	0.230	0.04	0.04	0.03	0.02	0.52
		3	30	0.245	0.237	0.250	0.242	0.04	0.04	0.05	0.05	0.57
		3	59	0.162	0.152	0.164	0.154	0.03	0.03	0.05	0.05	0.39
		3	90	0.141	0.138	0.142	0.139	0.03	0.03	0.05	0.05	0.36
		3	120	0.111	0.108	0.114	0.110	0.02	0.02	0.03	0.03	0.27
3	181	0.071	0.069	0.071	0.070	0.01	0.01	0.02	0.02	0.17		
3	240	0.082	0.081	0.086	0.084	0.01	0.01	0.02	0.02	0.20		
3	364	0.048	0.048	0.051	0.050	<0.01	<0.01	0.02	0.02	0.13		
(一社)日本植物 防疫協会 高知試験場 (沖積土、埴埴土) 畑地 平成 23 年度	0	0	-	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
		1	-13	0.306	0.296	0.301	0.291	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.61
		1	-7	0.173	0.164	0.173	0.164	0.01	0.01	0.01	0.01	0.35
		2	-7	0.460	0.460	0.463	0.458	0.02	0.02	0.02	0.02	0.96
		2	0	0.324	0.304	0.321	0.302	0.02	0.02	0.03	0.03	0.66
		3	0	0.665	0.650	0.657	0.645	0.03	0.03	0.04	0.04	1.37
		3	1	0.554	0.549	0.543	0.543	0.03	0.03	0.04	0.04	1.16
		3	3	0.595	0.577	0.596	0.576	0.04	0.04	0.05	0.04	1.23
		3	7	0.353	0.350	0.355	0.349	0.03	0.03	0.04	0.04	0.77
		3	14	0.360	0.360	0.368	0.367	0.01	0.01	0.04	0.04	0.78
		3	30	0.183	0.183	0.187	0.186	0.01	0.01	0.03	0.03	0.41
		3	59	0.135	0.133	0.139	0.136	<0.01	<0.01	0.03	0.02	0.30
		3	92	0.178	0.176	0.181	0.178	<0.01	<0.01	0.03	0.03	0.39
		3	120	0.066	0.064	0.067	0.065	<0.01	<0.01	0.01	0.01	0.15
3	182	0.044	0.042	0.045	0.043	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.11		
3	240	0.054	0.052	0.055	0.052	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.12		

*代謝物の測定値はマンデ'ストピ'ンに換算した数値。

#合計=マンデ'ストピ'ンR体(平均値)+マンデ'ストピ'ンS体(平均値)+2-COOH-S-2200(平均値)+5-COOH-S-2200(平均値)

†薬剤の最終処理日を起点(0日)としたときの経過日数。

試料調製 および 採取場所	被験物質の 処理方法		経 [†] 過 日 数	測定値 (mg/kg)								合計 [#]
	濃度・量	回 数		マンデ'ストロピ'ンR体		マンデ'ストロピ'ンS体		2-COOH-S-2200*		5-COOH-S-2200*		
				最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
(一社)日本植物 防疫協会 宮崎試験場 (風積土、砂土) 畑地 平成23年度	7077' N (40%) 2000倍 300 L/10a 散布 (土壌全面 施用)	0	-	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
		1	-14	0.279	0.269	0.274	0.265	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.55
		1	-7	0.176	0.168	0.173	0.166	0.02	0.02	0.02	0.02	0.37
		2	-7	0.480	0.479	0.474	0.473	0.02	0.02	0.02	0.02	0.99
		2	0	0.456	0.451	0.458	0.449	0.03	0.03	0.03	0.03	0.96
		3	0	0.651	0.638	0.630	0.622	0.01	0.01	0.02	0.02	1.29
		3	1	0.637	0.636	0.632	0.630	0.03	0.03	0.03	0.03	1.33
		3	3	0.621	0.596	0.614	0.592	0.03	0.03	0.05	0.04	1.26
		3	7	0.537	0.527	0.531	0.524	0.03	0.03	0.04	0.04	1.12
		3	14	0.388	0.372	0.380	0.367	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.76
		3	30	0.209	0.206	0.203	0.199	<0.01	<0.01	0.03	0.03	0.45
		3	59	0.131	0.130	0.123	0.122	<0.01	<0.01	0.03	0.02	0.28
		3	90	0.103	0.102	0.095	0.094	<0.01	<0.01	0.02	0.02	0.23
		3	120	0.076	0.076	0.068	0.068	<0.01	<0.01	0.01	0.01	0.16
3	182	0.065	0.061	0.057	0.054	<0.01	<0.01	0.01	0.01	0.14		
3	240	0.060	0.058	0.052	0.052	<0.01	<0.01	0.01	0.01	0.13		
3	360	0.044	0.044	0.042	0.042	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.11		

*代謝物の測定値はマンデ'ストロピ'ンに換算した数値。

#合計=マンデ'ストロピ'ンR体(平均値)+マンデ'ストロピ'ンS体(平均値)+2-COOH-S-2200(平均値)+5-COOH-S-2200(平均値)

†薬剤の最終処理日を起点(0日)としたときの経過日数。

4. 後作物残留試験

(1) 分析法の原理と操作概要

試料をアセトン/水=4/1 (v/v) 混液にて抽出後、5%塩化ナトリウム水溶液およびジクロロメタンを加えて分配する。ジクロロメタン層を分取し脱水後濃縮する。濃縮残渣をシリカゲルミニカラムで精製し、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計 (LC-MS/MS) を用いて定量する。

(2) 分析対象の化合物

マンデストロピン R 体 (S-2200 R 体)

化学名 (R)-2-メキシル-メチル-2-[α-(2,5-キシリロキシ)-オトリル]アセアミド

分子式 $C_{19}H_{23}NO_3$

分子量 313.4

マンデストロピン S 体 (S-2200 S 体)

化学名 (S)-2-メキシル-メチル-2-[α-(2,5-キシリロキシ)-オトリル]アセアミド

分子式 $C_{19}H_{23}NO_3$

分子量 313.4

(3) 残留試験結果 (次頁)

(前作：トマト)

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型(有効成分量) 希釈倍数又は 使用量 使用方法	試料調製場所	使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)				
					分析機関：住友化学株式会社				
					マンデ'ストピ'ン R体		マンデ'ストピ'ン S体		合計**
最高値	平均値	最高値	平均値	平均値					
					ROR-0211J, ROR-0212J				
かぶ (露地) (根部) 平成23年度 (葉部)	フロアブル(40%) 2000倍 300 L/10 a 散布	日植防(茨城)	0	—	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.01
			3	70	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.01
		日植防(高知)	0	—	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.01
			3	90	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.01
日植防(茨城)	0	—	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.01		
	3	70	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.01		
日植防(高知)	0	—	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.01		
	3	90	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.01		
					ROR-0213J				
ピーマン (露地) (果実) 平成23年度	フロアブル(40%) 2000倍 300 L/10 a 散布	日植防(茨城)	0	—	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.01
		3	91	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.01	
		日植防(高知)	0	—	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.01	
		3	64	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.01	

*：経過日数は前作における最終処理日を基点としている。

**：合計＝マンデ'ストピ'ン R体(平均値)＋マンデ'ストピ'ン S体(平均値)

<参考データ>

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

資料 No.	試験の種類・ 被験物質 [住友 Ref 番号]	供試生物	1群 当りの 供試数	試験 方法	試験 水温 (℃)	LC ₅₀ 又はEC ₅₀ 値 (mg/L)				試験機関 (報告年)	記 載 頁
						24h	48h	72h	96h		
1-1 (GLP)	魚類 急性毒性試験 マンデストロピン原体 [ROW-0012]	コイ	10	止水式	21 ～ 23	1.6	1.4	1.4	1.4	Springborn Smithers Laboratories (2010)	85
1-2 (GLP)	シジコ類 急性遊泳阻害試験 マンデストロピン原体 [ROW-0013]	材シジコ	20	止水式	20 ～ 21	1.7	1.2	-	-	Springborn Smithers Laboratories (2010)	87
1-3 (GLP)	藻類 生長阻害試験 マンデストロピン原体 [ROW-0059]	緑藻	初期 生物量 1x10 ⁴ cells/mL	振盪 培養	22 ～ 23	ErC ₅₀ (0-72h) : 3.4 [NOECr (0-72h) : 0.067]				Smithers Viscient (2010) (2013改訂)	89
製 1-1 (GLP)	魚類 急性毒性試験 マンデストロピン 40%水和剤 (マンデストロピン 40.0%) [ROW-0052J]	コイ	10	止水式	22.1 ～ 22.5	3.8	3.4	3.4	3.2	住化テクノサービス 株式会社 (2012)	91
製 1-2 (GLP)	シジコ類 急性遊泳阻害試験 マンデストロピン 40%水和剤 (マンデストロピン 40.0%) [ROW-0053J]	材シジコ	20	止水式	19.0 ～ 19.9	3.3	3.0	-	-	住化テクノサービス 株式会社 (2012)	92
製 1-3 (GLP)	藻類 生長阻害試験 マンデストロピン 40%水和剤 (マンデストロピン 40.0%) [ROW-0054J]	緑藻	初期 生物量 1x10 ⁴ cells/mL	振盪 培養	21.5 ～ 23.8	ErC ₅₀ (0-72h) : 12.0 [NOECr (0-72h) : 1.0]				住化テクノサービス 株式会社 (2012)	93

(1) マンデストロピン原体の魚類急性毒性試験

(資料 1-1)

試験機関：Springborn Smithers Laboratories
 [GLP 対応]
 報告書作成年：2010 年

被験物質：マンデストロピン原体

供試生物：コイ (学名 *Cyprinus carpio*)

一群 10 匹、全長：3.9~5.0 cm (平均 4.5 cm)、体重：0.66~1.5 g (平均 1.1 g)

方 法：

曝露条件：96 時間、止水式

環境条件：試験にはガラス製水槽 (縦 39 × 横 20 × 高さ 25 cm) を用い、試験液量を 15 L とした。

照明は蛍光灯 (800~910 lux) で、明暗周期は明 16 時間/暗 8 時間であった。

曝露期間中の水質は、pH が 6.7~7.6、溶存酸素濃度は 5.7~8.4 mg/L であった。

試験液の調製方法：

所定量の被験物質を助剤ジメチルホルムアミド (DMF) で定容して試験原液を調製した。この試験原液の所定量を DMF で定容して各試験液調製用原液を調製した。これらの試験液調製用原液の所定量を希釈水 (井水：pH6.4~6.5、導電率 360~370 μ hos/cm、総硬度 (CaCO₃ 換算) 64 mg/L、総アルカリ度 (CaCO₃ 換算) 20 mg/L) で定容して各設定濃度の試験液を調製した。

なお、対照区として希釈水のみが無処理対照区と、希釈水に助剤を加えた助剤対照区 (助剤濃度 0.1 mL/L) を設けた。

試験水温：21~23℃

結 果：

設定試験濃度 ¹⁾ (mg/L)	0.38、0.75、1.5、3.0、6.0	
平均実測濃度 ¹⁾ (mg/L)	0.33、0.68、1.3、2.8、5.7	
LC ₅₀ 値 (mg/L) ²⁾ (95%信頼限界)	24 時間	1.6 (0.68~2.8) ³⁾
	48 時間	1.4 (0.68~2.8) ³⁾
	72 時間	1.4 (0.68~2.8) ³⁾
	96 時間	1.4 (0.68~2.8) ³⁾
NOEC (mg/L) ²⁾	0.68	

1) 有効成分値に基づく値。

2) 平均実測濃度に基づき算出した。

3) 二項確率 (binomial probability) 法により算出した。

試験液中の被験物質の平均実測濃度は設定濃度の 88～94%の範囲であったが、試験結果は平均実測濃度に基づき評価した。

中毒症状については、1.3 mg/L 濃度区において平衡失調および緩慢遊泳が認められた。調製した試験液はすべて無色透明で、目視できる不溶の被験物質は認められなかった。

(2) マンデストロピン原体のミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 1-2)

試験機関：Springborn Smithers Laboratories

[GLP 対応]

報告書作成年：2010 年

被験物質：マンデストロピン原体

供試生物：オオミジンコ (学名 *Daphnia magna*)

一群 20 頭 (5 頭 × 4 連) (生後 24 時間未満の幼体)

方 法：

曝露条件；48 時間、止水式

環境条件；試験には 250 mL 容ガラス製ビーカーを用い、試験液量を 200 mL とした。

照明は蛍光灯 (810~960 lux) で、明暗周期は明 16 時間/暗 8 時間であった。

曝露期間中の水質は、pH が 8.1~8.2、溶存酸素濃度は 8.3~9.0 mg/L であった。

試験液の調製方法；

所定量の被験物質を助剤ジメチルホルムアミド (DMF) で定容して試験原液を調製した。この試験原液の所定量を DMF で定容して各試験液調製用原液を調製した。これらの試験液調製用原液の所定量を希釈水 (硬度調整井水：pH8.0、導電率 600 μ mhos/cm、総硬度 (CaCO₃ 換算) 180 mg/L、総アルカリ度 (CaCO₃ 換算) 80 mg/L) で定容して各設定濃度の試験液を調製した。

なお、対照区として希釈水のみが無処理対照区と、希釈水に助剤を加えた助剤対照区 (助剤濃度 0.1 mL/L) を設けた。

試験水温：20~21℃

結 果：

設定試験濃度 (mg/L) ¹⁾	0.38、0.75、1.5、3.0、6.0	
平均実測濃度 (mg/L) ¹⁾	0.35、0.70、1.4、2.9、6.0	
EC ₅₀ 値 (mg/L) ²⁾ (95%信頼限界)	24 時間	1.7 (1.5~2.1) ³⁾
	48 時間	1.2 (0.70~2.9) ⁴⁾
NOEC (mg/L) ²⁾	0.70	

1) 有効成分値に基づく値。

2) 平均実測濃度に基づき算出した。

3) プロビット (probit) 法により算出した。

4) 二項確率 (binomial probability) 法により算出した。

試験液中の被験物質の平均実測濃度は設定濃度の 93~100%の範囲であったが、試験結果は平均実測濃度に基づき評価した。

中毒症状としては、1.4 および 2.9 mg/L 濃度区で緩慢遊泳が認められた。
調製した試験液はすべて無色透明で、目視できる不溶の被験物質は認められなかった。

(3) マンデストロピン原体の藻類生長阻害試験

(資料 1-3)

試験機関：Smithers Viscient

[GLP 対応]

報告書作成年：2010 年 (2013 年改訂)

被験物質：マンデストロピン原体

供試生物：淡水緑藻 (学名 *Pseudokirchneriella subcapitata*, UTEX1648 株)

初期生物量 1×10^4 cells/mL

方 法：

曝露条件：72 時間、振盪培養

環境条件：試験には 250 mL 容ガラス製三角フラスコを用い、試験液量を 100 mL とし、
連数は 3 連とした (ただし、助剤対照区は 6 連)。

pH は試験開始時 7.0~7.3、曝露 72 時間後 7.4~8.7、

培養器内の照度は 4700~5800 lux で連続照明とし、

振盪速度は 100 rpm であった。

試験液の調製方法：

所定量の被験物質を助剤ジメチルホルムアミド (DMF) で定容して試験原液を調製した。この試験原液の所定量を DMF で定容して各試験液調製用原液を調製した。これらの試験液調製用原液の所定量を Algal Assay Procedure (AAP) 培地で定容して各設定濃度の試験液を調製した。

なお、対照区として希釈水のみは無処理対照区と、AAP 培地に助剤を加えた助剤対照区 (助剤濃度 0.1 mL/L) を設けた。

試験水温：22~23℃

結 果：

設定試験濃度 (mg/L) ¹⁾	0.078、0.17、0.38、0.80、1.8、4.0	
平均実測濃度 (mg/L) ¹⁾	0.067、0.16、0.35、0.77、1.7、3.6	
ErC ₅₀ 値 (mg/L) ²⁾ (95%信頼限界)	0~72 時間	3.4 (3.1~3.6) ³⁾
NOEC _r (mg/L) ²⁾	0~72 時間	0.067 ⁴⁾
Ebc50 値 (mg/L) ²⁾ (95%信頼限界)	0~72 時間	0.67 (0.51~0.92) ³⁾
NOEC _b (mg/L) ²⁾	0~72 時間	0.067 ⁴⁾

1) 有効成分値に基づく値。

2) 平均実測濃度に基づき算出した。

3) Bootstrap 法により算出した。

4) 多重比較検定 (Williams 法) により評価した。

試験液中の被験物質の平均実測濃度は、設定濃度の 86～96%の範囲であったが、試験結果は平均実測濃度に基づき評価した。

試験終了時、すべての曝露区および対照区の細胞は正常であった。

調製した試験液はすべて無色透明で、目視できる不溶の被験物質は認められなかった。

(4) マンデストロピン 40%水和剤の魚類急性毒性試験 (資料 製 1-1)

試験機関：住化テクノサービス (株)

[GLP 対応]

報告書作成年：2012 年

被験物質：40%水和剤

[組成] マンデストロピン 40.0%
水、有機溶剤、界面活性剤等 60.0%

供試生物：コイ (学名 *Cyprinus carpio*)

一群各 10 匹、全長：3.7~4.4 cm (平均 4.0 cm)、

体重：0.54~0.94 g (平均 0.67 g)

方 法：

暴露条件：96 時間、止水式

環境条件：試験には 20 L 容ガラス製水槽 (30 × 30 × 30 H cm) を用い、試験液量を 20 L とした。照明は蛍光灯、明暗周期は明 16 時間/暗 8 時間であった。暴露期間中の水質は、pH 7.5~8.2、溶存酸素濃度 6.2~8.5 mg/L であった。

試験液の調製方法：所定量の被験物質を希釈水 (兵庫県宝塚市の水道水を活性炭処理し、残留塩素等を除去した後、充分通気したもの) で希釈定容して試験原液を調製した。この試験原液の所定量に希釈水を加えて各設定濃度の試験液を調製した。

なお、対照区として希釈水のみが無処理対照区を設けた。

試験水温：22.1~22.5℃

結 果：

設定試験濃度 (mg/L)	1.0、1.8、3.2、5.6、10	
LC ₅₀ 値 (mg/L) ¹⁾ [95%信頼限界]	24 時間	3.8 [3.3~4.4] ²⁾
	48 時間	3.4 [2.8~4.1] ²⁾
	72 時間	3.4 [2.8~4.1] ²⁾
	96 時間	3.2 [2.6~3.9] ²⁾

1) 設定濃度に基づき算出した。

2) Moving average 法により算出した。

死亡以外の中毒症状として、3.2 mg/L 濃度区で異常呼吸、緩慢遊泳、水面浮上、平衡失調のいずれかが観察された。

調製した試験液は、調製時およびいずれの観察時点においても全て透明であった。

(5) マンデストロピン 40%水和剤のミジンコ類急性遊泳阻害試験 (資料 製 1-2)

試験機関：住化テクノサービス (株)
[GLP 対応]

報告書作成年：2012 年

被験物質：40%水和剤

[組成] マンデストロピン 40.0%
水、有機溶剤、界面活性剤等 60.0%

供試生物：オオミジンコ (学名 *Daphnia magna*)

一群各 20 頭 (5 頭 × 4 連) (生後 24 時間以内の幼体)

方 法：

暴露条件：48 時間、止水式

環境条件：試験には 100 mL 容ガラス製ビーカーを用い、試験液量を 100 mL とした。

照明は室内光で、明暗周期は明 16 時間/暗 8 時間であった。暴露期間中の水質は、pH 7.9~8.0、溶存酸素濃度 8.8 mg/L であった。

試験液の調製方法：所定量の被験物質を希釈水 (Elendt M4) で定容後、適宜希釈して試験原液を調製した。この試験原液の所定量に希釈水を加えて各設定濃度の試験液を調製した。

なお、対照区として希釈水のみが無処理対照区を設けた。

試験水温：19.0~19.9℃

結 果：

設定試験濃度 (mg/L)	0.56、1.0、1.8、3.2、5.6、10	
EC ₅₀ 値 (mg/L) ¹⁾	24 時間	3.3 [2.9~3.8] ²⁾
[95%信頼限界]	48 時間	3.0 [2.7~3.4] ²⁾

1) 設定濃度に基づき算出した。

2) Moving average 法により算出した。

遊泳阻害以外の中毒症状として、1.8~3.2 mg/L 濃度区で自発的遊泳減少が観察された。

調製した試験液は、調製時およびいずれの観察時点においても全て透明であった。

(6) マンデストロピン 40%水和剤の藻類生長阻害試験 (資料 製 1-3)

試験機関：住化テクノサービス (株)

[GLP 対応]

報告書作成年：2012 年

被験物質：40%水和剤

[組成] マンデストロピン 40.0%
水、有機溶剤、界面活性剤等 60.0%

供試生物：淡水緑藻 (学名 *Pseudokirchneriella subcapitata*, ATCC22662 株)

初期生物量 1×10^4 cells/mL

方 法：

暴露条件：72 時間、振盪培養

環境条件：試験には 300 mL 容ガラス製フラスコを用い、試験液量を 100 mL とし、対照区 6 連、各暴露区 3 連とした。

pH 暴露開始時 7.6、暴露 72 時間後 7.7~7.9

培養器内の光量子束密度 60~70 $\mu\text{E}/\text{m}^2/\text{s}$ で連続照明

振盪速度 100 rpm

試験液の調製方法：所定量の被験物質を OECD 培地で定容した後、適宜希釈して各試験原液を調製した。これらの各試験原液の所定量を OECD 培地に加えて各設定濃度の試験液を調製した。

なお、対照区として OECD 培地のみの無処理対照区を設けた。

培養温度：21.5~23.8°C

結 果：

設定試験濃度 (mg/L)	0.32、1.0、3.2、10、32	
ErC ₅₀ 値 (mg/L) ¹⁾ [95%信頼限界]	0~72 時間	12.0 [11.5~12.6] ²⁾
NOECr (mg/L) ¹⁾		1.0 ³⁾

1) 設定濃度に基づき算出した。

2) Logit 法により算出した。

3) Dunnett 法により判定した (有意水準 5%)。

暴露終了時、全濃度区で細胞の凝集や形態的な異常は認められなかった。

調製した試験液は、調製時において透明で、暴露期間中も沈殿等は見られなかった。

2. 水産動植物以外の有用生物に対する影響

(1) ミツバチ・蚕・天敵昆虫等に対する影響

資料番号	試験の種類・被験物質	供試生物	1試験区当りの供試虫数	投与方法	投与量*	試験結果	試験機関(報告年)
1 (GLP)	ミツバチ影響試験 急性毒性 マンデーストピノン原体 [ROW-0002]	セイヨウミツバチ (<i>Apis mellifera</i>) (成虫)	1区10頭 5反復	経口投与	110.71 µg/頭	LD ₅₀ (48 hr) : >110.71 µg/頭	eurofins-GAB GmbH (2009年)
			1区10頭 5反復	接触投与 (胸部背面局所施用)	100 µg/頭	LD ₅₀ (48 hr) : >100 µg/頭	
2	蚕影響試験 急性毒性試験 マンデーストピノン 40%水和剤 (マンデーストピノン40%) [ROW-0055]	蚕 (<i>Bombyx mori</i>) 春嶺×鐘月 (4齢幼虫)	1区10頭 5反復	経口投与 (食葉浸漬法)	2000倍 希釈液	死亡率(7日後): 2.0% (無処理区: 4.0%) 発育(4~5齢期間中の経過日数、結繭率、健蛹歩合、繭重、繭層重および繭層歩合)に影響なし。	住化テクノサービス(株) (2012年)
3	天敵昆虫等 影響試験 急性毒性 マンデーストピノン 40%水和剤 (マンデーストピノン40%) [ROW-0058]	アブラムシ食草 (<i>Amblyseius swirskii</i>) (成虫)	1区10頭 5反復	接触投与 (ドライフィルム法)	2000倍 希釈液	苦死虫率(72時間後): 2.0% (無処理区: 2.0%)	住化テクノサービス(株) (2012年)
4	天敵昆虫等 影響試験 急性毒性 マンデーストピノン 40%水和剤 (マンデーストピノン40%) [ROW-0056]	アブラムシ食草 (<i>Orius strigicollis</i>) (成虫)	1区10頭 5反復	接触投与 (ドライフィルム法)	2000倍 希釈液	苦死虫率(72時間後): 2.0% (無処理区: 2.0%)	住化テクノサービス(株) (2012年)
5	天敵昆虫等 影響試験 急性毒性 マンデーストピノン 40%水和剤 (マンデーストピノン40%) [ROW-0057]	アブラムシ食草 (<i>Aphelinus asychis</i>) (成虫)	1区10頭 5反復	接触投与 (ドライフィルム法)	2000倍 希釈液	苦死虫率(72時間後): 4.0% (無処理区: 4.0%)	住化テクノサービス(株) (2012年)

(2) 鳥類に対する影響

資料 番号	試験の種類・ 被験物質	供試生物	1群 当りの 供試数	投与 方法	投与量* (mg/kg)	LD ₅₀ 又は LC ₅₀ および 無影響量*	観察された 影響等	試験機関 (報告年)
1 (GLP)	急性経口 毒性試験 マテ`ストピ`ン原体 [ROW-0001]	コリウス`ラ (<i>Colinus virginianus</i>)	雌雄 各5羽	強制 経口 投与	292、486、 810、1350、 2250	LD ₅₀ : >2250 mg/kg NOEL : 2250 mg/kg	影響なし	Wildlife International. Ltd. (2009年)
2 (GLP)	急性混餌 毒性試験 マテ`ストピ`ン原体 [ROW-0004]	コリウス`ラ (<i>Colinus virginianus</i>)	10羽 (対照群 30羽)	混餌 投与	562、1000、 1780、3160、 5620 ppm	LC ₅₀ : >5620 ppm NOEC : 5620 ppm	影響なし	Wildlife International Ltd. (2009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

[スクレアフロアブル]

通常的使用方法ではその該当がない。

[シバコン]

通常的使用方法ではその該当がない。

2. 製造時、使用時等における事故例

現在までのところ、特に報告例はない。

VIII. 毒性

<毒性一覧表>

A. 原体を用いた毒性試験成績

資料 No.	試験の種類・期間 [住友Ref番号]	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 (NOAEL) (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載 頁
1-1 (GLP)	急性毒性 14日間観察 [ROT-0010]	ラット	♀6	経口	♀:2000	♀:>2000	住友化学(株) (2010)	104
1-2 (GLP)	急性毒性 14日間観察 [ROT-0011]	ラット	♂♀ 各5	経皮	♂♀:2000	♂♀:>2000	住友化学(株) (2010)	105
1-3 (GLP)	急性毒性 14日間観察 [ROT-0020]	ラット	♂♀ 各5	吸入ガス (4時間 鼻部曝露)	♂♀:4964 (mg/m ³)	LC ₅₀ ♂♀: > 4964 (mg/m ³)	住友化学(株) (2010)	106
2-1 (GLP)	皮膚刺激性 72時間観察 [ROT-0015]	ウサギ	♂3	皮膚貼付	0.5 g/皮膚 (2.5cm四方)	刺激性なし	住友化学(株) (2010)	108
2-2 (GLP)	眼刺激性 72時間観察 [ROT-0016]	ウサギ	非洗眼 ♂3 洗眼♂ 3	眼への 適用	0.1 mL容量(0.062g) /眼	軽度の 刺激性あり (洗眼効果あり)	住友化学(株) (2010)	109
3 (GLP)	皮膚感作性 感作開始後 24日間観察 [ROT-0019]	モルモット	♀5~ 20	Maximi- zation法	5%で一次感作(皮内), 25%で二次感作(経 皮), 25%で惹起(経皮)	皮膚感作性なし	住友化学(株) (2010)	111
4 (GLP)	急性神経毒性 [ROT-0037]	ラット	♂♀ 各12	経口	♂♀: 0, 500, 1000, 2000	♂♀:1000	WIL Research Laboratories, LLC. (2011)	114
-	急性遅発性 神経毒性	急性毒性試験等の試験成績から、コリスラテ-ge 阻害性を有さないと考えられるため試験省略						-
5-1 (GLP)	亜急性毒性 90日間 [ROT-0025]	ラット	♂♀ 各12	飼料混入	♂♀:0, 800, 4000, 10000, 20000 ppm (♂:0, 54.0, 282.6, 742.7, 1544.6) (♀:0, 61.6, 320.1, 788.5, 1886.5)	♂:10000 ppm (742.7) ♀:10000 ppm (788.5)	Covance Laboratories Ltd. (2011)	118
5-2 (GLP)	亜急性毒性 90日間 [ROT-0023]	マウス	♂♀ 各12	飼料混入	♂♀:0, 1750, 3500, 7000 ppm (♂:0, 204.1, 404.9, 807.3) (♀:0, 251.8, 529.1, 1111.2)	♂:7000 ppm (807.3) ♀:7000 ppm (1111.2)	Covance Laboratories Ltd. (2011)	128

資料 No.	試験の種類・期間 [住友Ref番号]	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 (NOAEL) (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載 頁
5-3 (GLP)	亜急性毒性 90日間 [ROT-0024]	マウス	♂♀ 各4	飼料混入	♂♀:0.4000, 12000, 40000ppm (♂:0.90.9, 267.8, 933.1) (♀:0.102.7, 304.4, 820.4)	♂:4000 ppm (90.9) ♀:4000 ppm (102.7)	Covance Laboratories Ltd. (2011)	133
-	28日間反復投 与遅発性神経 毒性	急性毒性試験等の試験成績から、コリンエステラーゼ阻害性を有さないと考えられ、急性遅発性神経毒性試験を提出する必要がないため、試験省略						-
6 (GLP)	28日間反復経 皮投与毒性試 験 [ROT-0022]	ラット	♂♀ 各10	皮膚貼付	♂♀:0.100, 300, 1000	1000	三菱化学アイ ズ(2011)	145
7 (GLP)	反復経口投与 神経毒性 [ROT-0050]	ラット	♂♀ 各12	飼料混入	♂♀:0.1500, 5000, 15000ppm (♂:0.99, 338, 1024) (♀:0.122, 415, 1223)	♂:15000 ppm (1024) ♀:15000 ppm (1223) 神経毒性なし 全身毒性: ♂:5000 ppm (338) ♀:15000 ppm (1223)	WIL Research Laboratories, LLC. (2012)	149
8-1 (GLP)	慢性毒性・ 発がん性 2年間 [ROT-0072]	ラット	主群 ♂♀ 各20 衛星群 ♂♀ 各50	飼料混入	♂♀:0.400, 2000, 7000, 15000ppm (♂:0.21.0, 105.1, 375.6, 804.3) (♀:0.26.7, 135.2, 475.0, 1016.2)	♂:2000 ppm (105.1) ♀:400 ppm (26.7) 発がん性なし	Covance Laboratories Ltd. (2012)	155
8-2 (GLP)	発がん性 18ヵ月間 [ROT-0073]	マウス	主群 ♂♀ 各51 衛星群 ♂♀ 各12	飼料混入	♂♀:0.700, 2000, 7000ppm (♂:0.82.5, 238.8, 823.9) (♀:0.99.2, 280.3, 994.0)	♂:7000 ppm (823.9) ♀:7000 ppm (994.0) 発がん性なし	Covance Laboratories Ltd. (2012)	199
8-3 (GLP)	慢性毒性 1年間 [ROT-0071]	マウス	♂♀ 各4	飼料混入	♂♀:0.200, 800, 4000, 8000ppm (♂:0.4.30, 19.2, 92.0, 180.7) (♀:0.4.50, 20.4, 92.0, 225.7)	♂:800ppm (19.2) ♀:4000ppm (92.0)	Covance Laboratories Ltd. (2012)	223

資料 No.	試験の種類・期間 [住友Ref番号]	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 (NOAEL) (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
9-1 (GLP)	繁殖性 [ROT-0064]	ラット	P世代: ♂♀ 各24 F1世 代: ♂♀ 各 24-26	飼料混入	♂♀:0, 1000, 3000, 10000ppm (♂: P:0, 56.15, 166.3, 559.1, F1:0, 84.73, 254.5, 881.2) (♀: P:0, 62.48, 195.3, 628.5, F1:0, 90.11, 274.9, 929.3)	親動物: ♂♀1000 ppm (♂P 56.15) (♂F1 84.73) (♀P 62.48) (♀F1 90.11) 児動物: ♀1000 ppm (♀P 56.15) (♀F1 84.73) 繁殖性: ♂♀10000 ppm (♂P 559.1) (♂F1 881.2) (♀P 628.5) (♀F1 929.3)	三菱化学アイ ズ(2012)	235
9-2 (GLP)	催奇形性 [ROT-0051]	ラット	♀:24	経口	♀:0, 100, 300, 1000	母動物:300 胎児:1000 催奇形性なし	Covance Laboratories Ltd. (2012)	248
9-3 (GLP)	催奇形性 [ROT-0052]	ウサギ	♀:24	経口	♀:0, 100, 300, 1000	母動物:1000 胎児:1000 催奇形性なし	Covance Laboratories Ltd. (2012)	256
10-1 (GLP)	変異原性 (復帰突然変 異) [ROT-0012]	ネisseria菌 (TA98, TA100, TA1535, TA1537株) 大腸菌 (WP2uvrA株)		in vitro (プレート メーション法)	TA100, TA1535, TA1537 株 +S9:39.1~1250 mg/ プレート -S9:9.77~313 mg/プ レート TA98, WP2uvrA株 ±S9:156~5000 mg/プ レート	陰性	住友化学(株) (2010)	269
10-2 (GLP)	変異原性 (染色体異常) [ROT-0013]	チャイニーズハムスター 肺由来細胞: CHL/1U		in vitro	試験I: 6時間処理 -S9:40.0~80.0 mg/mL +S9:100~150 mg/mL 試験II: 24時間処理 -S9:3.91~15.6 mg/mL 6時間処理 +S9:100~150 mg/mL	陰性	住友化学(株) (2010)	273

資料 No.	試験の種類・期間 [住友Ref番号]	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 (NOEL) (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載 頁
10-3 (GLP)	変異原性 (遺伝子 突然変異) [ROT-0021]	チャイニーズハムスター 細胞:V79		in vitro	試験I: 4時間処理 -S9:1.0~10.0 mg/mL +S9:8.0~128.0 mg/mL 試験IA: 4時間処理 +S9:16.0~ 144.0mg/mL 試験II: 24時間処理 -S9:7.5~50.0 mg/mL 4時間処理 +S9:16.0~144.0 mg/mL	陰性	Harlan Cytotest Cell Research GmbH (2010)	275
10-4 (GLP)	変異原性 (小核試験) [ROT-0014]	マウス	♂5	経口 24 及び 48時間	♂:0, 500, 1000, 2000	陰性	住友化学(株) (2010)	280
11 (GLP)	生体の機能に 及ぼす影響 [ROT-0045]	<p>ラットの循環器系に対する作用 血圧、心拍数、心電図(♂6, 経口, 0, 200, 600, 2000):影響なし</p> <p>ラットの呼吸器に対する作用 呼吸数, 1回換気量及び分時換気量(♂8, 経口, 0, 200, 600, 2000):影響なし</p> <p>尚、本検体のラットにおける急性経口毒性試験(資料ROT-0010)の結果、急性毒性は弱い(LD₅₀ > 2000 mg/kg)ことから、ガイドラインの運用に関する通知に従い、最小限の検査項目(呼吸・血圧に対する影響、状態観察)を対象とした。また、状態観察については本剤のラットを用いた急性神経毒性試験(資料ROT-0037)の総合機能観察(FOB)により詳細に評価されていることから、生体機能に及ぼす影響に関する試験において検査対象としなかった。</p>					三菱化学(株) (2011)	282
12-1 補足 試験 (Non- GLP)	肝臓および甲 状腺への 影響検討 [ROT-0067]	ラット	♂♀ 各10	飼料混入 (7, 14日間 投与)	[用量反応性の検討] 0, 400, 2000, 7000, 15000 ppm (7日間投与) [経時的変化の検討] 0, 15000 ppm (14日間投与) [回復性の検討] 0, 15000 ppm (7日間投 与+7日間休業)	薬物代謝酵素誘 導作用あり 甲状腺ホルモン の代謝酵素の誘導、 甲状腺ホルモンの減 少および甲状腺 刺激ホルモンの増加 作用あり いずれの作用も 回復性あり	住友化学(株) (2012)	285
12-2 補足 試験 (Non- GLP)	肝臓への影響 検討 [ROT-0068]	マウス	♂10	飼料混入 (7日間投 与)	0, 7000 ppm	薬物代謝酵素誘 導作用あり	住友化学(株) (2012)	297

資料 No.	試験の種類・期間 [住友Ref番号]	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 (NOEL) (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載 頁
12-3 補足 試験 (Non- GLP)	エストロゲン合成 抑制の検討 [ROT-0065]	ヒト副腎由来細 胞株H295R細胞		in vitro(48 時間処理)	(検討1) 10 nM, 100 nM, 1 μM, 10 μM, 100 μM (検討2) 300 nM, 1 μM, 3 μM, 10 μM, 30 μM (検討3) 300 nM, 1 μM, 3 μM, 10 μM, 30 μM (検討4) 3 μM, 10 μM, 30 μM	エストロゲンおよび アンドロゲン合成系 への影響なし	住友化学(株) (2012)	301
12-4 補足 試験 (Non- GLP)	エストロゲンレプタ ー/アンドロゲンレ プター (ER/AR) レポータージーン アッセイ [ROT-0066]	ERα; HeLa9903 細胞 (ヒトERα, ER応 答レポーター導入 安定形質転換 細胞) AR; 4-11細胞 (ヒトAR, AR応答レ ポーター導入安定 形質転換細胞)		in vitro (ERα: 24 時間処理, AR: 48時間 処理)	(原体) ERα: 0, 100pM, 1nM, 10nM, 100nM, 1 μM, 10 μM, 100 μM AR: 0, 100pM, 1nM, 10nM, 100nM, 1 μM, 10 μM, 100 μM (追加試験) ERα: 0, 1 μM, 2 μM, 4 μM, 6 μM, 8 μM, 10 μM (代謝物) ERα: 0, 100pM, 1nM, 10nM, 100nM, 1 μM, 10 μM, 100 μM AR: 0, 100pM, 1nM, 10nM, 100nM, 1 μM, 10 μM, 100 μM	ER/ARへの影響 なし	住友化学(株) (2012)	304
13 (GLP)	反復投与免疫 毒性 [ROT-0039]	ラット	♀10	飼料混入	♀: 0, 1500, 5000, 15000 (ppm) (♀: 0, 147, 471, 1419) 陽性対照群: シクロホスファミド水和物 (CPS) を50mg/kgの投 与量で投与24日から4 日間連続で腹腔内投 与(投与液量10mL/kg)	♀: 15000ppm (1419) 免疫毒性なし	WIL Research Laboratories, LLC. (2011)	309

B. 原体混在物と代謝物を用いた毒性試験成績

資料 No.	試験の種類・期間 [住友Ref番号]	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 (NOAEL) (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載 頁
混1-1 (Non- GLP)	急性毒性 14日間観察 [ROT-0063J]	ラット	♀5	経口	♀:300, 2000	♀:300<LD ₅₀ ≤ 2000	住友化学 (株) (2012)	313
混1-2 (Non- GLP)	急性毒性 14日間観察 [ROT-0062J]	ラット	♀5	経口	♀:300, 2000	♀:>2000	住友化学 (株) (2012)	314
混2-1 (Non- GLP)	変異原性 (復帰突然変異) [ROT-0056J]	ネisseria菌: TA98, TA100, TA 1535, TA1537 大腸菌: WP2uvrA		in vitro (ブレンキュ ベーション法)	±S9:TA100, TA1535 +S9:TA1537 78.1~2500 μg/プレート ±S9:TA98, WP2uvrA -S9:TA1537 156~5000 μg/プレート	陰性	住友化学 (株) (2012)	315
混2-2 (Non- GLP)	変異原性 (復帰突然変異) [ROT-0055J]	ネisseria菌: TA98, TA100, TA1535, TA1537 大腸菌: WP2uvrA		in vitro (ブレンキュ ベーション法)	±S9:TA98, TA100, TA1535, TA1537 15.6~500 μg/プレート ±S9:WP2uvrA 156~5000 μg/プレート	陰性	住友化学 (株) (2012)	319
代1-1 (GLP)	急性毒性 (De-Xy-S-2200) 14日間観察 [ROT-0031]	ラット	♀6	経口	♀:2000	♀:>2000	住友化学 (株) (2011)	322
代1-2 (GLP)	急性毒性 (2-CH ₂ OH-S-2200) 14日間観察 [ROT-0053]	ラット	♀6	経口	♀:2000	♀:>2000	住友化学 (株) (2012)	323
代1-3 (GLP)	急性毒性 (4-OH-S-2200) 14日間観察 [ROT-0054]	ラット	♀6	経口	♀:2000	♀:>2000	住友化学 (株) (2012)	324
代2-1 (GLP)	変異原性 (De-Xy-S-2200) (復帰突然変異) [ROT-0038]	ネisseria菌: TA98, TA100, TA 1535, TA1537 大腸菌: WP2uvrA		in vitro (ブレンキュ ベーション法)	±S9:156~5000 μg/ プレート	陰性	住友化学 (株) (2011)	325
代2-2 (GLP)	変異原性 (2-CH ₂ OH-S-2200) (復帰突然変異) [ROT-0048]	ネisseria菌: TA98, TA100, TA 1535, TA1537 大腸菌: WP2uvrA		in vitro (ブレンキュ ベーション法)	±S9:156~5000 μg/ プレート	陰性	住友化学 (株) (2012)	328
代2-3 (GLP)	変異原性 (4-OH-S-2200) (復帰突然変異) [ROT-0049]	ネisseria菌: TA98, TA100, TA 1535, TA1537 大腸菌: WP2uvrA		in vitro (ブレンキュ ベーション法)	±S9:156~5000 μg/ プレート	陰性	住友化学 (株) (2012)	331

C. 製剤を用いた毒性試験成績

資料 No.	試験の種類・期間 [住友Ref番号]	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 (NOEL) (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載 頁
製1-1 (GLP)	急性毒性 (40%7077'ル) 14日間観察 [ROT-0057]	ラット	♀6	経口	♀:2000	♀:>2000	(株)ボツ リサーチセンター (2012)	334
製1-2 (GLP)	急性毒性 (40%7077'ル) 14日間観察 [ROT-0058]	ラット	♂♀ 各5	経皮	♂♀:2000	♂♀:>2000	(株)ボツ リサーチセンター (2012)	335
製1-3 (GLP)	皮膚刺激性 (40%7077'ル) 72時間観察 [ROT-0060]	ウサギ	♀3	皮膚貼付	0.5mL/皮膚	刺激性なし	(株)ボツ リサーチセンター (2012)	336
製1-4 (GLP)	眼刺激性 (40%7077'ル) 72時間観察 [ROT-0059]	ウサギ	非洗眼 ♀3 洗眼 ♀3	点眼	0.1mL/眼	實際上 刺激性なし (洗眼効果なし)	(株)ボツ リサーチセンター (2012)	338
製1-5 (GLP)	皮膚感作性 (40%7077'ル) 感作開始後 30日間観察 [ROT-0061]	モルモット	♀10 および 20	Buehler法	感作:原液0.2mL 貼付6時間×3回 惹起:原液0.2mL 貼付6時間	皮膚感作性なし	(株)ボツ リサーチセンター (2012)	340

A. 原体を用いた試験成績

1. 急性毒性

(1) マンデストロビン原体のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 1-1)

試験機関：住友化学株式会社

[GLP 対応]

報告書作成年：2010 年

検体：マンデストロビン原体

検体純度：

供試動物：Slc:WistarHannover/Rcc 雌ラット、8 週齢、体重 149~165 g、1 群 6 匹 (1 回 3 匹投与を 2 回実施、計 6 匹)

観察期間：14 日間

試験方法：毒性等級法を用いて実施した。1 回目投与は 2000 mg/kg の用量で投与し、死亡がみられなかったため、2 回目投与も 2000 mg/kg で投与した。

投与方法：検体を 0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し、カテーテルを用いて胃内に単回強制経口投与した。投与液量は 10 mL/kg とした。投与前約 20 時間および投与後 4 時間絶食させた。

観察・検査項目：中毒症状および生死を 14 日間観察した。体重は投与日、投与後 7 および 14 日に測定した。試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を実施した。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	2000
LD ₅₀ (mg/kg)	> 2000
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし
症状発現時間 および消失時間	投与後 4 時間から発現 投与後 1 日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	< 2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000

中毒症状としては、肛門周囲の汚れおよび白色物質を含む液状便が認められた。体重および剖検では検体投与による影響は認められなかった。

(2) マンデストロビン原体のラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 1-2)

試験機関：住友化学株式会社

[GLP 対応]

報告書作成年：2010 年

検体：マンデストロビン原体

検体純度：

供試動物：Slc:WistarHannover/Rcc ラット、8 週齢、体重；雄 259～268 g、雌 170～183 g、
1 群雌雄各 5 匹

観察期間：14 日間

投与方法：検体を注射用水で湿らせたガーゼシートに展延し、剃毛した動物の背部（約 4 × 5 cm²）に貼付して、不透性のシートおよびサージカルテープで覆った。貼付 24 時間後に被覆物を除去し、適用部位を水道水に浸した脱脂綿で拭き取った。

観察・検査項目：中毒症状および生死を 14 日間観察した。体重は投与日、投与後 7 および 14 日に測定した。試験終了時の全生存動物について組織の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 ₅₀ (mg/kg)	雄雌共 > 2000
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし
症状発現時間 および消失時間	症状発現なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄雌共 2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄雌共 2000

中毒症状および死亡は認められなかった。

体重および剖検では検体投与による影響は認められなかった。

(3) マンデストロビン原体のラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 1-3)

試験機関：住友化学株式会社

[GLP 対応]

報告書作成年：2010 年

検体：マンデストロビン原体

検体純度：

供試動物：Slc:WistarHannover/Rcc ラット、8 週齢、体重；雄 270～281 g、雌 175～189 g、
1 群雌雄各 5 匹

観察期間：14 日間

曝露方法：篩別した検体をライトダストフィーダーを用いて噴射し、発生したダスト中に
動物を 4 時間鼻部曝露させた。

曝露空気をエアースンプラーを用いてガラスフィルター (GF-75) に捕集し、重
量分析法により実際濃度を求めた。また、空気対照群を設け、空気のみを曝露
させた。

曝露条件；

設定濃度 (mg/m ³)	5000
実際濃度 (mg/m ³)	4964
粒子径分布 (%) ¹⁾	
> 14.9 (μm)	7.3
8.9～14.9	9.6
5.1～8.9	24.6
2.1～5.1	31.6
1.55～2.1	11.9
0.75～1.55	7.7
< 0.75	7.3
空気力学的質量中位径 (μm)	3.80
呼吸可能な粒子 (<5.1 μm) の割合 (%)	58.5
チャンバー容積 (L)	30
チャンパー内通気量 (L/分)	30
曝露条件	ダスト4時間鼻部曝露

1) マイクロカスケードインパクター (Marple model 296) を用いて 2 回測定した平均

観察・検査項目：曝露中および曝露後 14 日間、中毒症状および生死を観察した。体重を曝
露直前、曝露後 1、3、7 および 14 日に測定した。観察期間終了時の全生存動物

について肉眼的病理検査を実施した。

結 果：

投与方法	吸 入
曝露濃度 (実際濃度 (mg/m ³))	4964
LC ₅₀ (mg/m ³)	雄雌共 > 4964
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし
症状発現時間 および消失時間	曝露終了直後から発現 曝露後2時間に消失
毒性兆候の認められなかった 最高曝露濃度 (mg/m ³)	雄雌共 4964
死亡例の認められなかった 最高曝露濃度 (mg/m ³)	雄雌共 4964

中毒症状としては、曝露終了直後から被毛の湿潤および鼻部周囲の汚れが認められたが、これらは保定に起因したものであり、検体曝露による影響とは考えられなかった。

体重および剖検では検体曝露に関連する変化は認められなかった。

2. 皮膚および眼に対する刺激性

(1) マンデストロビン原体のウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 2-1)

試験機関：住友化学株式会社

[GLP 対応]

報告書作成年：2010 年

検 体：マンデストロビン原体

検体純度：

供試動物：ニュージーランドホワイト種雄性ウサギ、14 週齢、体重 2578.5～2765.6 g、
1 群 3 匹

観察期間：検体除去後 72 時間

投与方法：動物の背部を剃毛し、検体 0.5 g をコーンオイル 0.4 mL で湿らせてリント布
(2.5 × 2.5 cm) 上に展延したものを適用し、半閉塞貼付した。曝露時間は 4
時間とし、貼付除去後、適用部位に残った検体を、アセトンを含ませた脱脂綿
で拭き取った。

観察項目：検体除去の 1、24、48 および 72 時間後に適用部分の刺激性変化（紅斑、痂皮、
浮腫）の有無等を観察して、Draize 法に従って採点し、一次刺激性指数を求め
て評価した。また、一般状態を毎日観察した。

結 果：刺激性変化の採点は次表のとおりであった。

観察期間を通して、紅斑、浮腫および痂皮形成等の刺激性変化は認められなかつた。また、一般症状に異常は認められなかった。

以上の結果から、本試験条件下において、マンデストロビン原体はウサギの皮膚に対して刺激性なしと判定した。

動物 番号	項 目	最高 評点	被験物質除去後の経過時間			
			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

(2) マンデストロビン原体のウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 2-2)

試験機関：住友化学株式会社

[GLP 対応]

報告書作成年：2010 年

検体：マンデストロビン原体

検体純度：

供試動物：ニュージーランドホワイト種雄性ウサギ、15～16 週齢、体重 2577.5～3116.6 g、
1 群 3 匹

観察期間：72 時間

投与方法：検体 0.1 mL (0.062 g) を右眼に適用し、左眼は対照とした。洗眼群は適用 30 秒後に 180～200 mL の生理食塩水で 30 秒間洗眼した。非洗眼群については洗眼しなかった。

観察項目：適用 1、24、48 および 72 時間後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察した。観察は Draize の判定基準に従って点数化して記録した。刺激性の評価は Kay and Calandra の方法で行った。また、一般状態を毎日観察した。

結果：観察した刺激性変化の採点は次頁の表のとおりである。

非洗眼群では、適用 1 時間後には結膜発赤 (評点 1)、結膜浮腫 (評点 1) および眼脂分泌 (評点 1) が 3 例全例に、虹彩充血 (評点 1) が 3 例中 2 例に認められた。適用 24 時間後には角膜混濁 (評点：強さ 1、広さ 1) および結膜発赤 (評点 1) が 3 例全例に、結膜浮腫 (評点 1) および眼脂分泌 (評点 1～2) が 3 例中 2 例で認められた。適用 48 時間後には角膜混濁 (評点：強さ 1、広さ 1) が 3 例中 1 例で認められた。これらの局所反応は適用 72 時間後には全て消失した。刺激性反応の平均合計点の最大値 (MMTS) は適用 24 時間後の 10.3 であった。洗眼群では、適用 1 時間後には結膜発赤 (評点 1) および結膜浮腫 (評点 1) が 3 例全例に認められた。適用 24 時間後には結膜発赤 (評点 1) が 3 例全例に、結膜浮腫 (評点 1) が 3 例中 1 例に認められた。これらの局所反応は適用 48 時間後には全て消失した。刺激性反応の平均合計点の最大値 (MMTS) は適用 1 時間後の 4.0 であった。

非洗眼群、洗眼群とも一般症状に異常は認められなかった。

以上の結果から、マンデストロビン原体はウサギの眼に対して軽度の刺激性ありと判定した。また、洗眼効果が認められた。

表 マンデストロピン原体のウサギの眼に対する局所反応の強さ

項 目			最高 評点*	適用後の経過時間					
				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	1	1	0	
			面積	4	0	1	1	0	
		虹 彩			2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	1	0	0	
			浮腫	4	1	1	0	0	
			眼脂	3	1	2	0	0	
	動物 番号 2	角膜混濁	程度	4	0	1	0	0	
			面積	4	0	1	0	0	
		虹 彩			2	1	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	1	0	0	
			浮腫	4	1	1	0	0	
			眼脂	3	1	1	0	0	
	動物 番号 3	角膜混濁	程度	4	0	1	0	0	
			面積	4	0	1	0	0	
		虹 彩			2	1	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	1	0	0	
			浮腫	4	1	0	0	0	
			眼脂	3	1	0	0	0	
	3匹の合計点 *			330	28	31	5	0	
	平均合計点 (MTS) *			110	9.3	10.3	1.7	0	
	洗眼群 (3匹平均)	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	1	0	0		
		浮腫	4	1	0.3	0	0		
		眼脂	3	0	0	0	0		
平均合計点 (MTS) *			110	4	2.7	0	0		

: 判定基準の最高評点、: Draize 法による点数 (最高110点/匹)

3. 皮膚感作性

(1) マンデストロビン原体のモルモットを用いた皮膚感作性試験 (資料3)

試験機関：住友化学株式会社

[GLP 対応]

報告書作成年：2010年

検体：マンデストロビン原体

検体純度：

供試動物：Hartley 系雌性モルモット、投与開始時 6 週齢、
体重 313.4~390.5 g、1 群 5~20 匹

観察期間：感作開始後 24 日間

試験操作：[Maximization 法]

用量設定根拠：

感作；一次感作（皮内）

動物の肩甲骨上を刈毛し、正中線の両側にそれぞれ以下に示す 3 対の皮内注射
(0.1 mL/箇所) を行った。

上 部：Freund's complete adjuvant (FCA) と蒸留水の 1:1 (V/V) 混合物

中央部：検体の 5%コーンオイル液、あるいは陽性対照 α -ヘキシルシンナムアル
デヒド (HCA) の 5%コーンオイル液

下 部：検体を 5%で含む FCA と蒸留水の 1:1 (V/V) 混合物、あるいは HCA を
5%で含む FCA と蒸留水の 1:1 (V/V) 混合物

対照群には検体あるいは HCA を除いて上記と同様に処置した。

二次感作（経皮）

一次感作の 6 日後、10%ラウリル硫酸ナトリウムワセリン軟膏 0.5 mL を全動物
に塗布した。その翌日、検体の 25%アセトン液 0.4 mL あるいは HCA 原液 0.4 mL
をいずれもリント布 (2 × 4 cm) に含ませたものを肩甲骨上に 48 時間閉塞貼付
した。

対照群には検体あるいは HCA を除いて同様に処置した。

惹起；二次感作の 2 週間後、刈毛した右側腹部に、検体の 25%アセトン液 0.2 mL あるいは HCA の 10%アセトン液 0.2 mL を含ませたリント布 (2 × 2 cm) を 24 時間閉塞貼付した。

対照群には検体あるいは HCA を感作群と同様に処置した。

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

評点	判定基準
0	変化なし
1	軽度な反応 (境界不明瞭)
2	中等度な反応 (境界明瞭)
3	強度な反応

陽性反応 (評点 1~3) を示した動物の比率 (感作率) から Magnusson and Kligman の判定基準に従って皮膚感作性の強さを評価した。

その他、全動物について一般症状を毎日観察し、体重を投与開始時および最終観察終了時に測定した。

結果：観察時に皮膚反応が認められた動物数およびその評点を次頁の表に示した。

検体感作群、検体対照群ともに、惹起後 24 時間および 48 時間の観察において、紅斑、浮腫等の局所反応は認められなかった。

一方、陽性対照感作群では惹起後 24 時間および 48 時間の観察において軽度~中等度の紅斑および浮腫を 5 例全例に認めたが、陽性対照非感作群では皮膚反応を認めなかった。

一般症状および体重では異常は認められなかった。

以上の結果から、マンデストロビン原体は本試験条件下で皮膚感作性陰性と判定した。

群	感作	惹起	供試動物数	皮膚反応	感作反応動物数								感作率 (%)				
					24 時間				計	48 時間				計	24 時間	48 時間	総合
					皮膚反応 評点					皮膚反応 評点							
					0	1	2	3	0	1	2	3					
検体	皮内： 5%検体 経皮： 25%検体	25%検体	20	紅斑	20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	0	0	0
				浮腫	20	0	0	0		20	0	0	0				
	皮内： コーンオイル 経皮： アトロン	25%検体	10	紅斑	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0	0
				浮腫	10	0	0	0		10	0	0	0				
陽性対照	皮内： 5% HCA 経皮： HCA 原液	10% HCA	5	紅斑	0	2	3	0	5/5	0	4	1	0	5/5	100	100	100
				浮腫	0	4	1	0		0	4	1	0				
	皮内： コーンオイル 経皮： —	10% HCA	5	紅斑	5	0	0	0	0/5	5	0	0	0	0/5	0	0	0
				浮腫	5	0	0	0		5	0	0	0				

検体：マンデストロピン原体

HCA：α-ヘキシルシンナムアルデヒド

4. 急性神経毒性

マンデストロビン原体のラットを用いた急性経口投与神経毒性試験 (資料4)

試験機関：WIL Research Laboratories, LLC.

[GLP 対応]

報告書作成年：2011 年

検体：マンデストロビン原体

検体純度：

供試動物：CrI:WI(Han)ラット、1群雌雄各12匹、投与時週齢；約6週齢

観察期間：14日間（2011年3月7-10日～2011年3月21-24日）

投与方法：検体を0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁して、0、500、1000および2000 mg/kgの投与量で単回強制経口投与した。投与液量は5 mL/kgとした。

投与量設定根拠；

観察・検査項目および結果：

死亡率；生死を1日2回観察した。

死亡動物は認められなかった。

一般症状；全動物について外観、行動および運動活性などについての一般症状観察を1日1回行った。検体投与による遅延性の影響を評価するために詳細な症状観察を投与後24時間に実施した。

検体投与に関連した症状所見は認められなかった。

体重変化；全動物について、投与の1週間前から計画殺した日までの間、週1回以上の頻度で測定した。

体重変化に検体投与の影響は認められなかった。

総合機能観察；全動物について、投与開始前、試験0日（投与日）の最大影響発現時点（投与後8時間）ならびに試験7および14日に、以下の項目について検査を実施した。

ホームケージ内観察：姿勢、噛み付き、痙攣／振戦、眼瞼閉鎖、便の硬さ

保定観察：ケージからの取り出し易さ、動物の取り扱いやすさ、流涙／色素涙、流涎、立毛、被毛外観、眼瞼閉鎖、呼吸数／状態、眼球

突出、粘膜/眼/皮膚の色、赤色/痂皮様付着物、筋緊張
オープンフィールド観察: 運動性、歩行、立ち上がり、覚醒、痙攣/振戦、
 排尿/排便、毛づくろい、歩行スコア、異常行動/常同行動、
 後ずさり、動き出しまでの時間
感覚機能観察: 接近反応、接触反応、驚愕反応、テイルピンチ反応、瞳孔反
 応、瞬目反応、前肢伸展、後肢伸展、空中正向反射、嗅覚機能評
 価
神経筋観察: 後肢伸展力、握力-前肢および後肢、後肢開脚幅、ローターロ
 ッド検査
生理学的観察: カタレプシー、体重、体温

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示した。

投与量 (mg/kg)		0			500			1000			2000		
検査時期 (日)		0	7	14	0	7	14	0	7	14	0	7	14
ホームケージ内観察													
雌	通常認められる	6	8	5	6	4	7	4	↓2	9	2	4	8
	座位/立位												
オープンフィールド観察													
雌	立ち上がり回数	100	100	100	64	81	98	75	76	89	72	↓72	99

対照群との有意差検定は、正常な座位/立位は Fisher の直接確率検定、立ち上がり回数は Dunnett' s 検定を用いて行った (↑ ↓: P < 0.05)。

表中の数値は、正常な座位/立位は所見を有する動物数あるいは立ち上がり回数の変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示す。

試験 7 日の 1000 mg/kg 群の雌のホームケージ内観察において、対照群と比較して通常認められる座位または立位を示す動物数が少なかった。この変化は対照群と比較して有意差を認めたが、2000 mg/kg 群ではこの正常なホームケージ内行動の減少は認められなかった。従って、この行動を示した雌の減少は、検体投与に起因するものではなかった。

オープンフィールド観察において、試験 7 日に、2000 mg/kg 群の雌で、立ち上がり回数の低値が認められた。この低値は、同群の測定中に一度も立ち上がらなかった雌 1 例に起因したものであり、2000 mg/kg 群の他の雌は対照群と同程度であった。この雌 1 例の立ち上がり回数は、試験 0 日および 14 日では対照群の動物と同程度であった。従って、2000 mg/kg 群の雌で認められた立ち上がり回数の低値は検体投与に起因しないと考えられた。

自発運動量; 全動物について、投与開始前、試験 0 日 (投与日) の最大影響発現時点

(投与後 8 時間) ならびに試験 7 および 14 日に、自発運動量を 60 分間測定した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示した。

用量 (mg/kg)		500			1000			2000		
検査時期 (日)		0	7	14	0	7	14	0	7	14
雄	総運動量カウント数									
	測定開始 11~20 分	100	107	109	↓ 66	99	117	↓ 52	99	111
	合計 (60 分間)	100	106	114	85	113	117	↓ 76	99	102
	移動運動量カウント数									
	測定開始 11~20 分	83	122	126	↓ 40	120	153	↓ 26	115	128
	合計 (60 分間)	95	115	120	81	119	128	↓ 66	100	105
雌	移動運動量カウント数									
	合計 (60 分間)	114	93	102	94	104	96	↓ 77	112	96

対照群との有意差検定は、線形モデル傾向分析を用いて行った (↓: P < 0.05)。表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値。

試験 0 日の最大影響発現時点において 2000 mg/kg 群の雄では、小区間 (測定開始 11~20 分) および 60 分間の合計総運動量ならびに移動運動量カウント数の低値、2000 mg/kg 群の雌においては、60 分間の合計移動運動量カウント数の低値が認められた。他の検査項目において関連する変化が認められていないことから、これらの低値は明確ではないものの典型的な神経毒性作用ではなく、一過性の全身毒性に起因したものと考えられた。1000 mg/kg 群の雄では、小区間 (測定開始 11~20 分) の総運動量および移動運動量カウント数の低値が認められた。1000 mg/kg 群の雄の他の小区間においては有意な変動は認められていないことから、同群のハビチュエーションの早期化に起因していると考えられた。従って、1000 mg/kg 群の雄において認められた小区間のみの運動量カウント数の低値は、検体投与に起因しないものと考えられた。1000 mg/kg 群の雄に認められたハビチュエーションの早期化を除き、いずれの検体投与群においてもハビチュエーションパターンの変化は認められなかった。

肉眼的病理検査; 試験 15 日に、全動物をペントバルビタールナトリウム投与による麻酔下で、4.0%パラホルムアルデヒドを含む 0.1 M リン酸緩衝液を用いて灌流固定した。脳および脊髄の変色または病変などの肉眼的変化について検査した。

いずれの投与群にも異常は認められなかった。

脳重量およびサイズ；全動物の脳について、固定後の重量およびサイズ（長さおよび幅）（嗅球を除く）を測定した。

脳重量ならびにそのサイズ（長さおよび幅）に検体投与の影響は認められなかった。

病理組織学的検査；対照群および2000 mg/kg 群の雌雄各6匹から下記の神経組織を採取した。中枢神経系はパラフィン包埋、末梢神経はプラスチック包埋し、薄切後、ヘマトキシリンおよびエオジンで染色を施した。

脳（嗅球、大脳皮質、海馬、基底核、視床、視床下部、中脳、小脳、橋および延髄）、脊髄（頸膨大部 C₃~C₇ および腰膨大部 T₁₃~L₄）、三叉神経節/神経、腰部後根神経節 T₁₃~L₄、腰部後根線維 T₁₃~L₄、腰部前根線維 T₁₃~L₄、頸部後根神経節 C₃~C₇、頸部後根線維 C₃~C₇、頸部前根線維 C₃~C₇、頸部脊髄神経、腰部脊髄神経、坐骨神経（大腿部中央、坐骨切痕部）、腓腹神経、脛骨神経、腓骨神経、視神経、眼球、骨格筋（腓腹筋）

認められた主要な病理組織学的所見を次表に示した。

性別	雄		雌	
	0	2000	0	2000
投与量 (mg/kg)	0	2000	0	2000
所見\検査動物数	6	6	6	6
坐骨神経軸索変性 軽微	1	0	3	3
脛骨神経軸索変性 軽微	0	0	1	0
腓骨神経軸索変性 軽微	0	1	2	1

対照群との有意差検定は、Fisher の直接確率検定を用いて行った。

表中の数値は所見を有する動物数を示す。

投与に関連した組織学的変化は認められなかった。

2000 mg/kg 群において末梢神経の軸索変性が認められたが、対照群でも認められるきわめて軽微な変化であり、検体投与に起因するものではないと考えられた。

以上の結果から、マンデストロビン原体のラット急性経口投与神経毒性試験における影響として、総自発運動量（総運動量および/あるいは移動運動量）が試験0日の最大影響発現時点の2000 mg/kg 群の雌雄における低値が認められた。したがって、マンデストロビン原体の本試験における無毒性量 (NOAEL) は雌雄とも1000 mg/kg と考えられた。