

農 薬 抄 録

マンジプロパミド

(殺菌剤)

(改訂年月日) 平成 29 年 1 月 10 日

(作成会社名) シンジェンタ ジャパン株式会社

(作成責任者名・所属)

--

目 次

I. 開発の経緯	g-1
II. 物理的・化学的性状	g-5
III. 生物活性	g-20
IV. 適用および使用上の注意	g-22
V. 残留性および水質汚濁性	g-24
VI. 有用動植物等に及ぼす影響	g-38
VII. 使用時安全上の注意、解毒法等	g-47
VIII. 毒性	
<毒性試験一覧表>	t-1
1. 原体	
(1) 急性毒性	t-6
(2) 皮膚および眼に対する刺激性	t-10
(3) 皮膚感作性	t-13
(4) 急性神経毒性	t-18
(5) 急性遅発性神経毒性	t-23
(6) 90日間反復経口投与毒性	t-24
(7) 21日間反復経皮投与毒性	t-49
(8) 90日間反復吸入毒性	t-50
(9) 反復経口投与神経毒性	t-51
(10) 28日間反復経口投与遅発性神経毒性	t-57
(11) 1年間反復経口投与毒性および発がん性	t-58
(12) 繁殖毒性および催奇形性	t-105
(13) 変異原性	t-133
(14) 生体の機能に及ぼす影響	t-149
(15)	t-152
(16) その他	t-186
2. 代謝物	t-190
3. 製剤	f-1
IX. 動植物および土壌等における代謝分解	
<代謝分解試験一覧表>	m-1
マンジプロパミドの代謝物一覧表	m-6
1. 動物体内代謝に関する試験	m-10
2. 植物体内代謝に関する試験	m-31
3. 土壌中動態に関する試験	m-67
4. 水中動態に関する試験	m-86
5. 土壌吸着試験	m-95
6. 生物濃縮性試験	m-100
7. 代謝のまとめ	m-101
8. 推定代謝経路図	m-104
9. 代謝分解の概要	m-105
付. マンジプロパミドの開発年表	a-1

I. 開発の経緯

1. 開発の経緯

マンジプロパミドは、スイスのノバルティス社（現・シンジェンタ社）において開発された化合物で、基礎試験において卵菌類に対する高い活性が認められ、マンデルアミド系（またはマンデリック酸アミド系）化合物として最初に実用化された殺菌剤である。

本剤は、卵菌綱に含まれる *Phytophthora* 属菌（トマト、ばれいしょの疫病、なすの褐色腐敗病等）、*Peronospora* 属菌（はくさいのべと病等）による茎葉部の病害に高い活性を示す。

シンジェンタ社の開発計画に基づき、世界各国での温室試験および圃場試験において、主要作物について殺菌剤としての適用性を検討した。

日本では、社内試験において、ばれいしょ疫病等に対する効果を評価する事により希釈倍率及び製剤の最適化を図った。

その後、フロアブル剤（有効成分量 23.3%）の日本国内における登録取得を狙い、一般社団法人 日本植物防疫協会（旧・社団法人 日本植物防疫協会）を通じ委託試験を開始した。

結果、各道府県の各試験場において実用的な効果が確認され登録を申請する運びとなり、2009年6月4日に新規登録を取得した。2014年10月現在、ばれいしょ・トマトの疫病、ぶどう・はくさい・ブロッコリー・レタス・ねぎ・ほうれんそうのべと病等、合計15を超える作物で登録を取得している。

2. 国内における過去の評価

マンジプロパミドは、2007年に農薬登録申請（大豆、ばれいしょ、ぶどう等への基準値設定）がなされた後、2008年2月15日に食品安全委員会 第19回農薬専門調査会総合評価第二部会にて審議され、ADIはイヌ1年間反復経口投与毒性試験から得られた無毒性量5 mg/kg/日をもとに、安全係数100を用い、0.05 mg/kg/日が食品安全委員会幹事会に提案された。最終的に本結果は、食品安全委員会（2008年7月17日）にて了承され、ADIが答申された。

3. 諸外国での評価および登録状況

マンジプロパミドは JMPR、EU、オーストラリア、カナダおよび米国において安全性が評価されており、その評価結果の概要を次表に示す。

(1) ADI

評価機関／評価国 (報告年)	ADI (mg/kg/日)	ADI 設定根拠
JMPR (2008 年)	0.2	ラットを用いる 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験 NOAEL: 15.2 mg/kg/日 (安全係数 100)
EU (2012 年)	0.15	ラットを用いる 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験 NOAEL: 15.2 mg/kg/日 (安全係数 100)
オーストラリア (2010 年)	0.05	イヌを用いる 1 年間慢性毒性試験 NOEL: 5 mg/kg/日 (安全係数 100)
カナダ(2009 年)	0.05	イヌを用いる 1 年間慢性毒性試験 NOAEL: 5 mg/kg/日 (安全係数 100)
米国(2007 年)	0.05 (CRfD)	イヌを用いる 1 年間慢性毒性試験 NOAEL: 5 mg/kg/日 (安全係数 100)

(2) ARfD

評価機関／評価国 (報告年)	ARfD (mg/kg/日)	ARfD 設定根拠
JMPR (2008 年)	設定不要	単回／短期投与による毒性が低く、神経毒性および発生 毒性が認められないため。
EU (2012 年)	設定不要	本剤の毒性学的特徴上、不要と判断したため。
オーストラリア (2010 年)	設定不要	単回／短期投与による毒性が低いため。
カナダ(2009 年)	設定不要	本剤の毒性学的特徴上、不要と判断したため。
米国(2007 年)	設定不要	本剤の毒性学的特徴上、不要と判断したため。

マンジプロパミドの主要国における登録および申請の状況を下表に示す。

(2014年10月現在)

国名	商品名	適用作物
オーストリア	REVUS	きゅうり、エンダイブ、ハーブ類、ばれいしよ、トマト
	PERGADO	ぶどう
ベルギー	REVUS	ねぎ、レタス、パセリ、ルッコラ、ナス、ばれいしよ
チェコ	PERGADO F	ぶどう、ホップ
	REVUS	ばれいしよ
フランス	REVUS	ばれいしよ
	REGUANCE F PEPITE	ぶどう
ドイツ	REVUS	ナス、カリフラワー、きゅうり、エンダイブ、ガーキン、ホップ、レタス、メロン、ばれいしよ、かぼちゃ、ルッコラ、トマト、ズッキーニ
	PERGADO	ぶどう
英国	REVUS	ハーブ類、レタス類、ばれいしよ
ギリシャ	REVUS 250SC	ぶどう、レタス、メロン、トマト
	PERGADO MZ	ぶどう類、レタス、メロン、トマト類
オランダ	REVUS	レタス、ばれいしよ
イタリア	PERGADO SC	ぶどう、ハーブ類、レタス、メロン、ばれいしよ、トマト、ズッキーニ
ポルトガル	REVUS	ばれいしよ、トマト
スペイン	REVUS	きゅうり、ぶどう、レタス、メロン、ばれいしよ、トマト
ルーマニア	PERGADO	きゅうり、ぶどう、ばれいしよ、トマト
	REVUS	ばれいしよ
スイス	REVUS	あぶらな科葉菜類、レタス、たまねぎ、ばれいしよ、ルッコラ
	PERGADO	ぶどう
韓国	REVUS	ピーマン、はくさい、とうがらし、朝鮮にんじん、メロン、ぶどう、たまねぎ、ばれいしよ、トマト、すいか
台湾	REVUS OPTI 44 SC	あぶらな科野菜
	PERGADO MZ 65 WG	ぶどう
	REVUS 250 SC	トマト

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

国名	商品名	適用作物
オーストラリア	REVUS	ぶどう
ニュージーランド	REVUS	にんにく、たまねぎ、ばれいしょ
米国	REVUS	あぶらな科野菜、うり科野菜、果菜類(うり科野菜を除く)、ぶどう、ホップ、葉菜類(あぶらな科野菜を除く)、たまねぎ、ねぎ、塊茎野菜およびトウモロコシ、タバコ、トマト
	REVUS TOP	あぶらな科野菜、鱗茎野菜、うり科野菜、果菜類(うり科野菜を除く)、ぶどう、ピーマン、ばれいしょ、塊茎野菜およびトウモロコシ(ばれいしょを除く)、トマト、
	REVUS OPTI	ブロッコリー、キャベツ、はくさい、カンタロープ、カリフラワー、きゅうり、メロン、マスクメロン、たまねぎ、ねぎ、ばれいしょ、かぼちゃ、トマト、スイカ
カナダ	REVUS	あぶらな科野菜、うり科野菜、果菜類(うり科野菜を除く)、ぶどう、葉菜類(あぶらな科野菜を除く)、たまねぎ、ねぎ、塊茎野菜、ピーマン、トマト、ばれいしょ

II. 物理的・化学的性状

1. 名称および化学的構造

1) 有効成分の一般名

マンジプロパミド

Mandipropamid (ISO 1750 approved)

2) 別名

商品名：レーバスフロアブル

試験名：SYJ-446フロアブル

3) 化学名

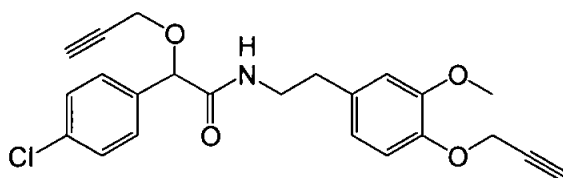
2-(4-クロロフェニル)-N-[3-メトキシ-4-(プロパ-2-イニルオキシ)フェネチル]-2-(プロパ-2-イニルオキシ)アセトアミド

2-(4-chlorophenyl)-N-[3-methoxy-4-(prop-2-ynyloxy) phenethyl]-2-(prop-2-ynyloxy) acetamide (IUPAC名)

4-クロロ-N-[2-[3-メトキシ-4-(2-プロピニルオキシ)フェニル]エチル]-α-(2-プロピニルオキシ)ベンゼンアセトアミド

4-chloro-N-[2-[3-methoxy-4-(2-propynyloxy) phenyl] ethyl]-α-(2-propynyloxy) benzeneacetamide (CA名)

4) 構造式



5) 分子式

C₂₃H₂₂ClNO₄

6) 分子量

411.88

7) CAS No.

374726-62-2

2. 有効成分の物理的・化学的性状

資料番号	項目	測定値 (測定条件)		測定方法	試験機関 (報告年)	
PC-01 [GLP]	色調	淡褐色 (25℃)		目視	(, 2002年)	
	形状	粉末 (25℃)		目視		
	臭気	無臭 (25℃)		官能法		
PC-02 [GLP]	密度	1.24 g/cm ³ (22℃)		OECD 109 (空気比較比重法)	(, 2003年)	
PC-03 [GLP]	融点	96.4~97.3℃		OECD 102 (毛細管法)	(, 2002年)	
PC-04 [GLP]	沸点	200℃で分解のため測定不能		OECD 103 (Siwoloboff法)	(, 2003年)	
PC-05 [GLP]	蒸気圧	< 9.4 × 10 ⁻⁷ Pa (20℃) < 9.4 × 10 ⁻⁷ Pa (25℃) < 9.4 × 10 ⁻⁷ Pa (50℃)		OECD 104 (気体流動法)	(, 2003年)	
PC-06 [GLP]	解離定数	解離せず (pH1.0~12.0)		OECD 112 (分光光度法)	(, 2003年)	
PC-07 [GLP]	溶解度	水	4.2mg/L (25℃)	OECD 105 (フラスコ法)	(, 2003年)	
PC-08 [GLP]		有機溶媒	アセトン	300 g/L (25℃)	CIPAC の MT157.3 (水溶解度) に類似の試験方法 有機溶媒溶解度は、原体を用いて試験を実施した	(, 2005年)
		ジクロロメタン	400 g/L (25℃)			
		酢酸エチル	120 g/L (25℃)			
		ヘキサン	42 g/L (25℃)			
		メタノール	66 g/L (25℃)			
		オクタノール	4.8 g/L (25℃)			
トルエン		29 g/L (25℃)				
PC-09 [GLP]	オクタノール/ 水分配係数	log Pow = 3.2 (25℃)		OECD 107 (フラスコ振とう法)	(, 2003年)	
PC-10 (M-19) [GLP]	生物濃縮性	① 水中濃度 3.2ppb BCF=35 (魚全体)、320 (脂質中) ② 水中濃度 32ppb BCF=48 (魚全体)、440 (脂質中)		OECD 305	(, 2003年)	
PC-11 (M-17) [GLP]	土壌吸着係数	K = 20.3、12.9、12.6、53.2 Koc = 782、1294、1067、1064 (20.3℃)		OECD 106	(, 2003年)	
PC-12 (M-18) [GLP]	土壌吸着係数	火山灰土 K = 20.3 Koc = 535 (25.1℃)		OECD 106	(, 2005年)	
PC-13 (M-14) [GLP]	加水分解性	50℃、pH 4、5、7、9 および 25℃、pH 5、7、9 で分解せず。		OECD 111	(, 2002年)	
PC-14 (M-15) [GLP]	水中光分解性	東京の春季太陽光換算で緩衝液中 (pH7) の半減期 5.4 日		欧州委員会勧告 94/37/EC および 95/36/EC EPA-540/9-82-021	(, 2003年)	
PC-15 (M-16) [GLP]	水中光分解性	東京の春季太陽光換算で滅菌自然水中の半減期 5 日		12 農産 8147 号	(, 2003年)	
PC-16 [GLP]	熱安定性	省略理由あり				

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

資料番号	項目	測定値(測定条件)	測定方法	試験機関(報告年)
PC-17 [GLP]	スペクトル	結果および測定条件は下頁に示す。		(,2004年)

15) スペクトル

① UV/VIS スペクトル

測定条件

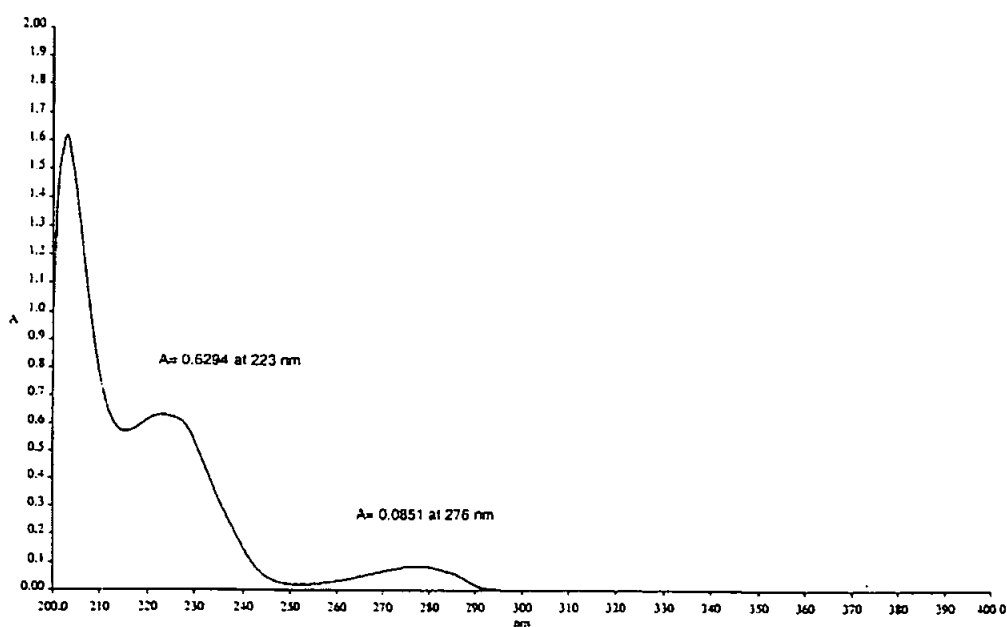
中性溶液	1.287mg/100mL メタノール
酸性溶液	1.287 mg/100mL メタノール 90mL + 1N-HCl 10mL
塩基性溶液	1.287 mg/100mL メタノール 90mL + 1N-NaOH 10mL
光路幅	10 mm (石英セル)
スリット幅	2 mm
測定温度	24°C

帰属

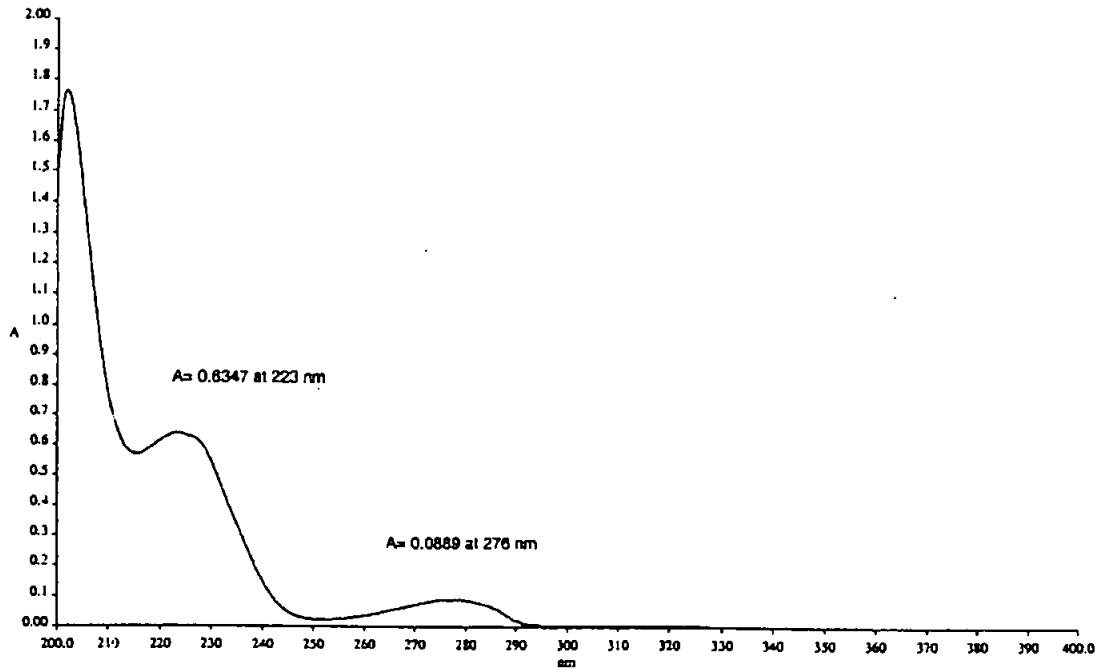
試験溶液	最大吸収波長 (nm)	吸光度	モル吸収係数 (L/mol・cm)
中性溶液*	223	0.6294	20144
	276	0.0851	2724
酸性溶液*	223	0.6347	20313
	276	0.0889	2845
塩基性溶液*	223	0.6066	19414
	276	0.0895	2864

* 350~750nm において最大吸収は認められなかった。

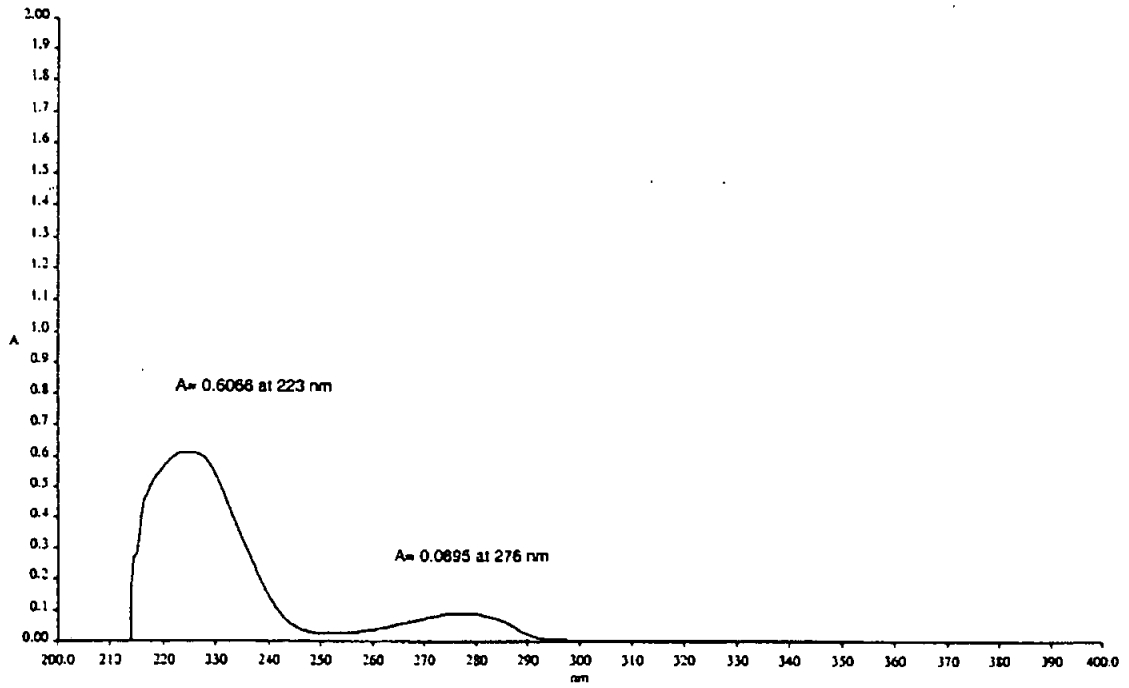
中性条件



酸性条件



塩基性条件



② IR スペクトル

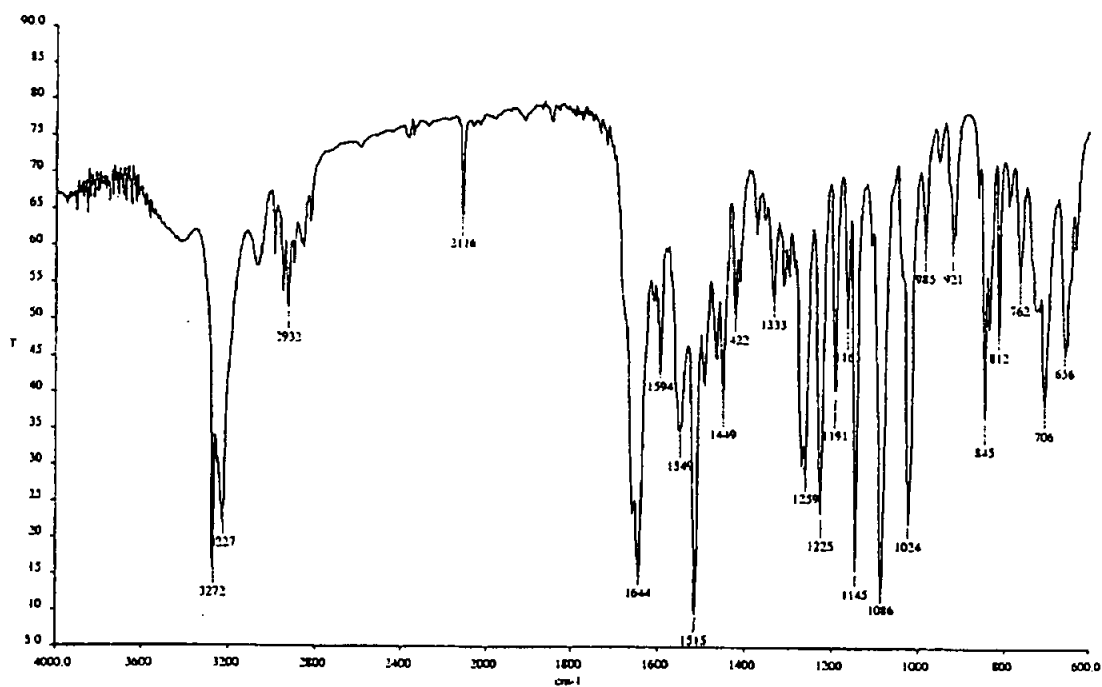
測定条件

KBr 錠剤法

帰属

波長 (cm ⁻¹)	帰属
3272	≡C-H
3227	N-H
2932	C-H
2116	C≡C
1644	C=O
1515	N-C=O
1024, 1086, 1145	C-O

スペクトル



③ MS スペクトル

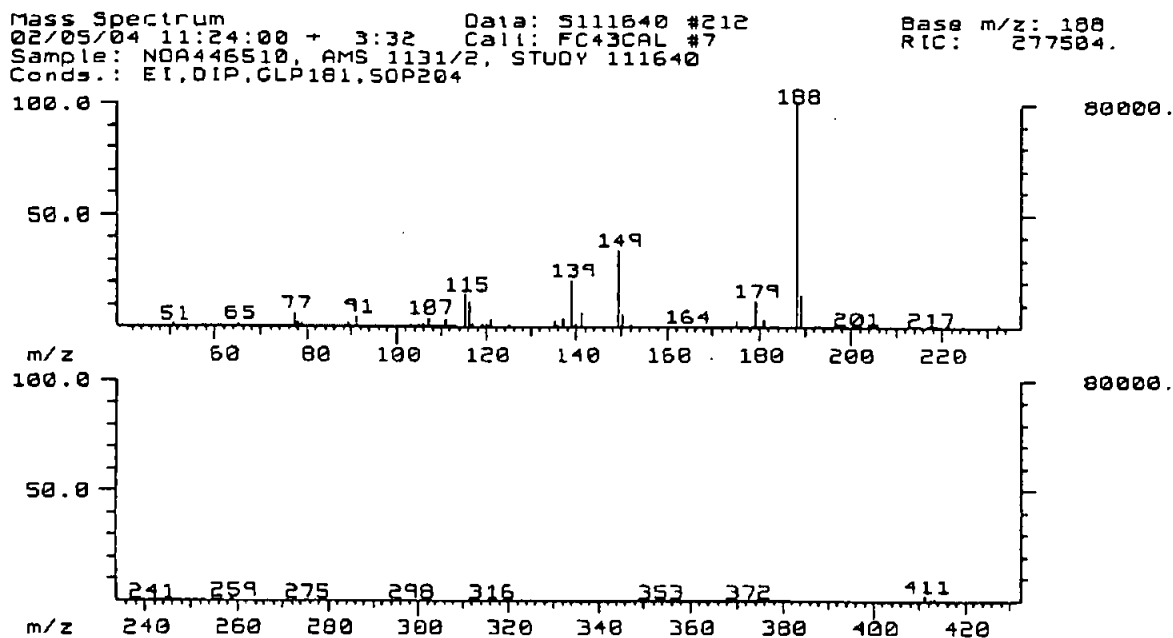
測定条件

分析機器の種類	四重極
イオン化モード	電子衝突
検出器	スキャンモード
イオン化エネルギー	70eV

帰属

分子量	フラグメントイオン
411	M ⁺ 分子イオン
188	<chem>CC1=CC(OC)=C(OCC#C)C1</chem>
179	<chem>ClC1=CC=C(C=C1)COCC#C</chem>
149	188 - C ₃ H ₃
139	<chem>ClC1=CC=C(C=C1)C=O</chem>

スペクトル

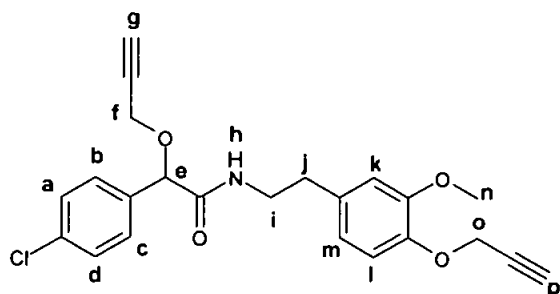


④ ¹H-NMR スペクトル

測定条件

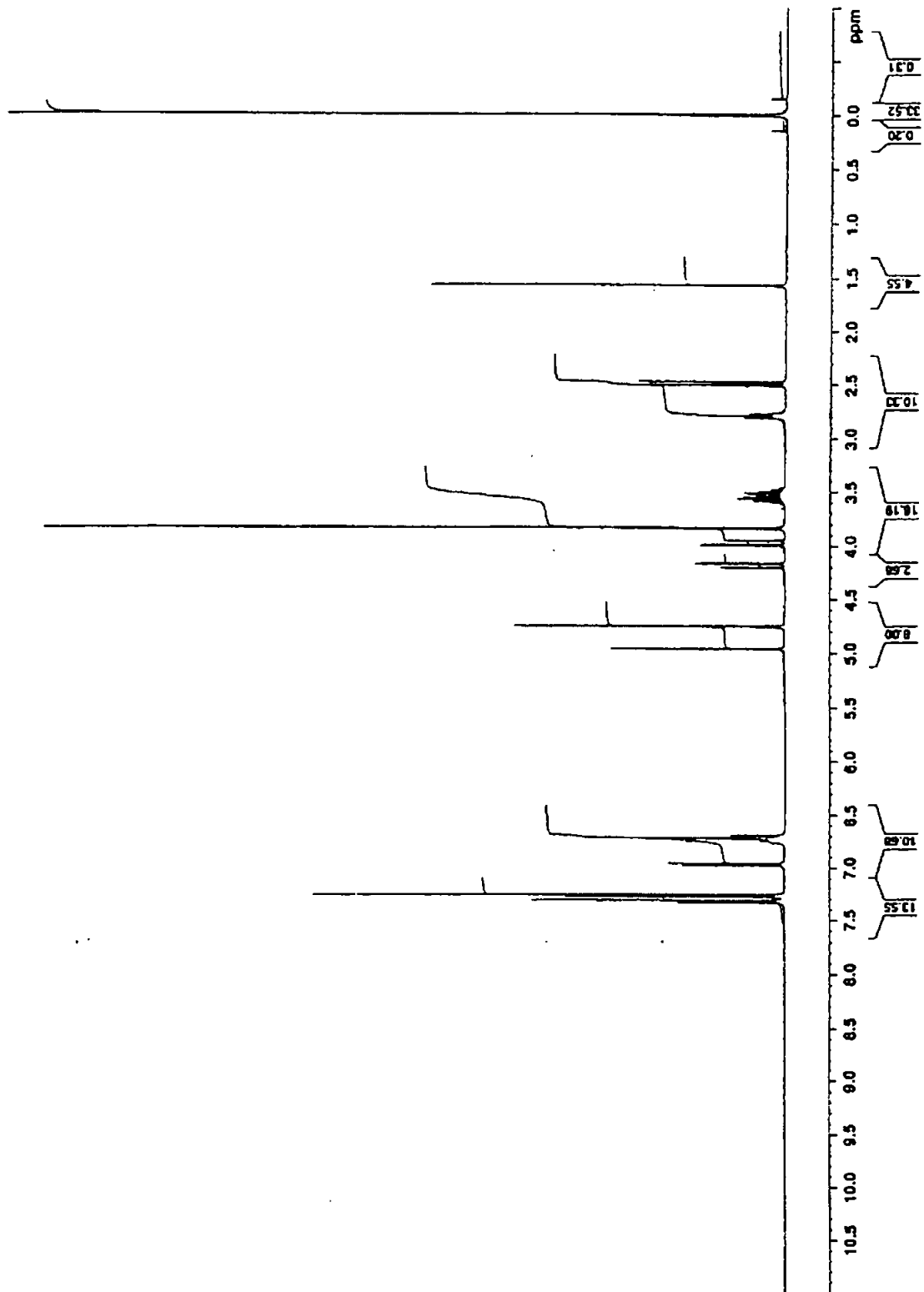
核	¹ H (400MHz)
溶媒	重クロロホルム (CDCl ₃) 溶液

帰属



化学シフト (ppm)	帰属	プロトン数
2.4 - 2.5	g, p	2 (各 1)
2.7 - 2.8	j	2
3.4 - 3.7	i	2
3.8	n	3
3.9 - 4.3	f	2
4.75	o	2
4.95	e	1
6.6 - 7.4	a, b, c, d, k, l, m, h	8

スペクトル



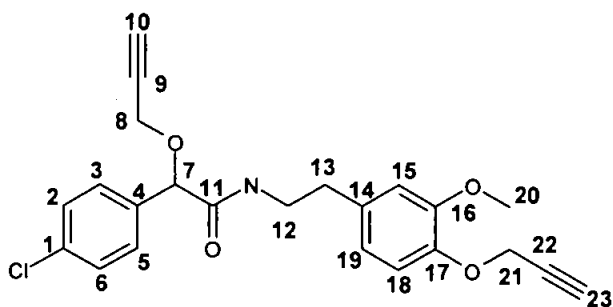
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

⑤ ^{13}C -NMR スペクトル

測定条件

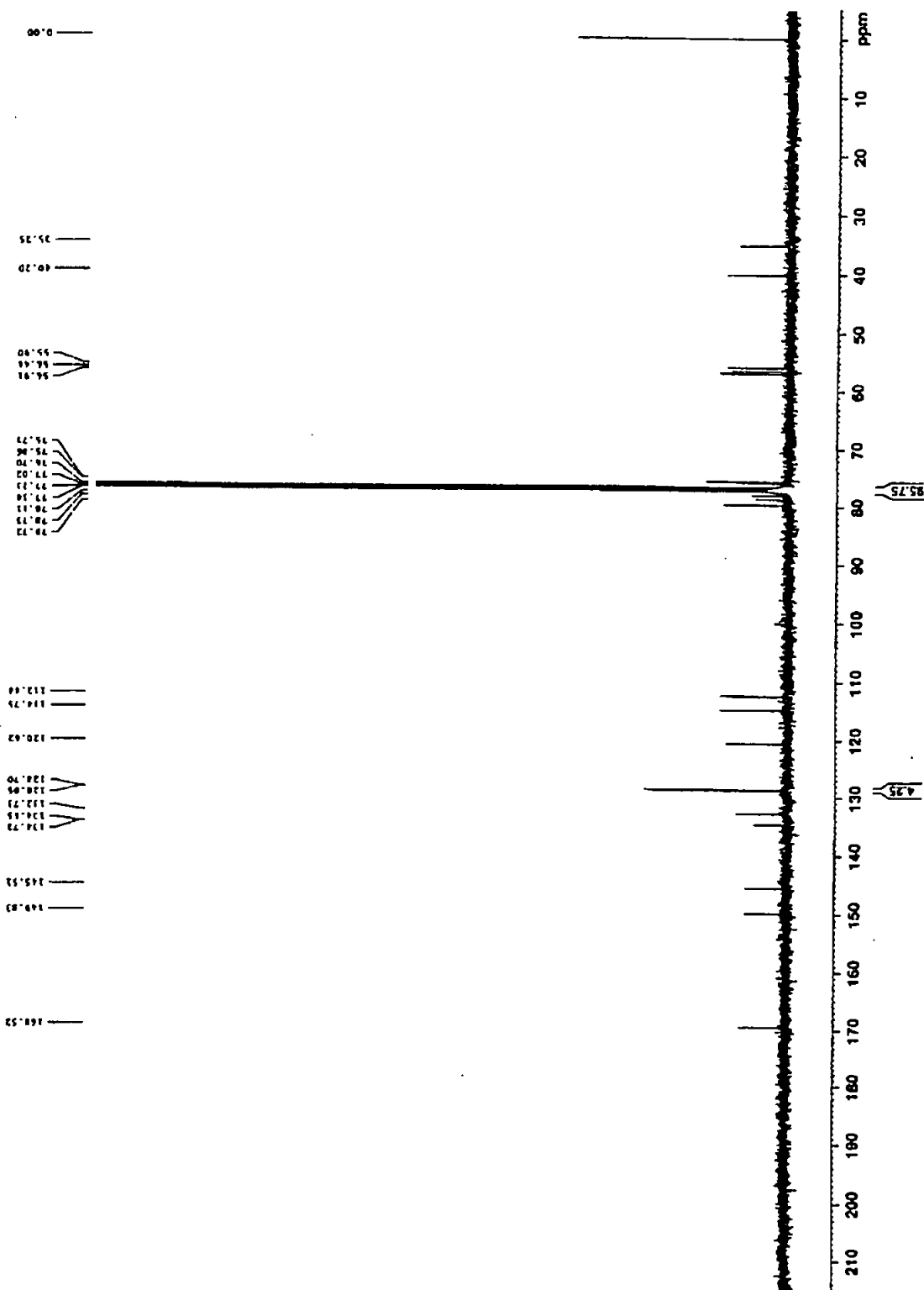
核	^{13}C (100MHz)
溶媒	重クロロホルム (CDCl_3) 溶液

帰 属

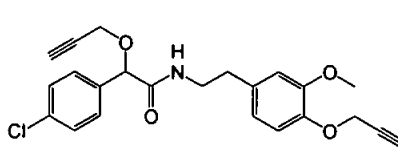


化学シフト (ppm)	帰 属	
35.2	13	
40.2	12	
55.9	8, 20, 21	
56.4		
56.9	10, 23	
75.7		
75.9	7, 9, 22	
78.1		
78.7		
79.2		
112.4	芳香環 C 1, 2, 3, 4, 5, 6 および 14, 15, 16, 17, 18, 19	
114.8		
120.6		
128.7, 128.8		
132.7		
134.6, 134.7		
145.5		
149.8		
169.5		11

スペクトル



3. 原体の成分組成

	名称	構造式	分子式	分子量	含有量
有効成分	[一般名] マンジプロパミド [コード名] [化学名] 2-(4-クロフェニル)-N-[3-メキシ-4-(7 ^{ロハ} -2-イメキシ)フェチル]-2-(7 ^{ロハ} -2-イメキシ)アセアミド		C ₂₃ H ₂₂ ClNO ₄	411.88	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

名 称	構 造 式	分 子 式	分 子 量	含 有 量

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

名 称	構 造 式	分 子 式	分 子 量	含 有 量

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

名 称	構 造 式	分 子 式	分 子 量	含 有 量

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

4. 製剤の組成

種類：23.3%水和剤

名称：レーバスフロアブル

- | | |
|---------------|--------|
| 1) マンジプロパミド | 23.3 % |
| 2) 水および界面活性剤等 | 76.7 % |

Ⅲ. 生物活性

マンジプロパミドは、殺菌剤として初めて実用化されたマンデルアミド系（またはマンデリック酸アミド系）の化合物であり、卵菌綱による植物体の茎葉部の病害防除に高い効果を示す。

1. 活性の範囲

マンジプロパミドは、卵菌綱ツユカビ目に含まれる *Phytophthora* 属菌（トマト、ばれいしょの疫病、なすの褐色腐敗病等）、*Peronospora* 属菌（はくさいのべと病等）等に対して高い活性を示す。

2. 作用機作・作用点

1) 病原菌生活環における作用性

ばれいしょの疫病菌およびぶどうのべと病菌を用いた試験から得られた知見等から、マンジプロパミドは、被嚢孢子からの発芽管伸長、または孢子嚢からの直接的な発芽管伸長を強く阻害し、病原菌の菌糸伸長および孢子形成も抑制することが明らかとなっている。

2) 生化学的作用点

作用点は完全には明らかにされていないが、リン脂質合成と細胞壁の沈着に影響することが示唆されている。

3. 作用特性と防除上の注意点

マンジプロパミドが茎葉部の病害に高い効果を示す要因として、植物体表面のワックス層への速やかな吸収、さらにワックス層から植物体への持続的な浸達が寄与しており、ばれいしょの疫病菌を用いた試験で明らかにされている。一方、マンジプロパミドと同様の作用機作の化合物は、CAA (carboxylic acid amides カルボン酸アミド) 殺菌剤と総称される。この系統の殺菌剤は、マンデルアミド系薬剤以外にシンナミック酸アミド系薬剤、バリナミドカーバメート系薬剤が含まれる。これら薬剤は、他系統薬剤の効果が低下した病原菌に対しても安定した高い効果を示す一方、同系統の薬剤においては、ぶどうのべと病菌における薬剤感受性検定の結果、薬剤間で高い相関を示し、薬剤間で耐性が交差することが知られている。そのためマンジプロパミドおよび同系統薬剤の連用によっては病原菌の感受性低下の懸念があり、以下のような防除上の注意点が挙げられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

1) 予防的散布

マンジプロパミドは、実用的な治療効果も併せ持つが、予防的散布において高い効果を発揮する。また病原菌の薬剤耐性の発達を抑制するためにも予防的な散布が望ましい。

2) 他系統剤とのローテーション散布

同一剤の連続使用は病原菌の感受性低下の可能性を高めるため、同一系統の薬剤の連用は避け、他系統薬剤とのローテーション防除を行う。

3) 使用回数を守る

使用回数と病原菌の感受性の低下には相関があるため、登録された使用回数を守る。

以上のように、マンジプロパミドは、各種作物に生じる疫病およびべと病等に対して高い予防・治療効果を示すとともに、植物体表面のワックス層への速やかな吸収により高い耐雨性を保持し、持続的な植物体への浸達により茎葉部の病害に安定した効果を示す。

IV. 適用および使用上の注意

種 類：マンジプロパミド水和剤

名 称：レーバスフロアブル

1. 適用病害虫の範囲および使用方法

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	マンジプロパミドを含む農薬の総使用回数
かんきつ	褐色腐敗病	2000 倍	200～700L/10a	収穫前日まで	3 回以内	散布	3 回以内
ぶどう	べと病	2000～3000 倍					
ばれいしょ	疫病	375～500 倍	25L/10a	収穫 7 日前まで	2 回以内		3 回以内
		1500～2000 倍					
だいず	べと病	1500～3000 倍	60～200L/10a				
あずき	茎疫病	1500～2000 倍					
キャベツ はくさい	べと病	2000 倍	100～300L/10a	収穫 3 日前まで	2 回以内		2 回以内
ブロッコリー				収穫 7 日前まで	3 回以内		3 回以内
ほうれんそう				収穫前日まで	3 回以内		3 回以内
レタス 非結球レタス				2 回以内	2 回以内		
ねぎ	白色疫病 べと病	1500～2000 倍	100～300L/10a	収穫前日まで	3 回以内		2 回以内
たまねぎ	褐色腐敗病						
すいか なす							
トマト	疫病	2000 倍	100～300L/10a	育苗期 生育期、 但し収穫 前日まで	2 回以内		4 回以内（育苗 期は 2 回以内、 生育期は 2 回以 内）
ミニトマト							
ピーマン							
いちご							
いちじく	褐色腐敗病	1500～2000 倍	200～700L/10a	収穫前日まで	3 回以内		3 回以内
たばこ							
ホップ	べと病	2000 倍	200～700L/10a	収穫 14 日前まで	3 回以内		3 回以内
えだまめ	べと病	1500～3000 倍	60～200L/10a	収穫 7 日前まで			
	茎疫病	1500～2000 倍					
バジル	べと病	2000 倍	100～300L/10a	収穫 3 日前まで	2 回以内	2 回以内	

2. 使用上の注意事項

- 1) 使用量に合わせ薬液を調製し、使いきること。
- 2) 使用前に容器をよく振ってから本剤の所要量を所定量の水にうすめ、よくかき混ぜてから散布すること。
- 3) 散布量は対象作物の生育段階、栽培形態及び散布方法に合わせ調節すること。
- 4) ばれいしょに対して希釈倍数 375～500 倍で散布する場合は、少量散布に適合したノズルを装着した乗用型の地上液剤散布装置を使用すること。
- 5) 耐性菌の出現を防ぐため、連用を避けて作用性の異なる薬剤と組み合わせ輪番で使用する
こと。
- 6) 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。
- 7) 適用作物群に属する作物又はその新品種に本剤をはじ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。

3. 水産動植物に有毒な農薬については、その旨

この登録に係る使用方法では該当がない。

V. 残留性および環境中予測濃度算定関係

1. 作物残留性試験

(1) 分析法の原理と操作概要

試料をアセトニトリルまたはアセトニトリル・水混液で振とう抽出し、抽出液を C₁₈ または GC/SAX/PSA ミニカラムで精製後、高速液体クロマトグラフ/質量分析計 (LC-MS、LC-MS/MS) で定量する。

(2) 分析対象化合物

分析対象化合物	化合物名	分子式	分子量	代謝経路 図上での 記号
マンジプロパミド	2-(4-クロロフェニル)-N-[3-メチル-4-(7'-ロハ'-2-イメオキシ)フェニル]-2-(7'-ロハ'-2-イメオキシ)アセトアミド	C ₂₃ H ₂₂ ClNO ₄	411.88	[A]

(3) 残留試験結果

① マンジプロパミド

作物名 (栽培形態) [分析部位] 年度	剤 型 (有効成分量) 希釈倍数ま たは使用量 使用方法	試料調 製場所	使用 回数	経過 日数	分析値 (ppm)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
だいず (露地) [乾燥子実] 2005年 (CR-2)	マンジプロパミド フロアブル 250g/L (23.3% w/w) 1500倍 北海道: 150 L/10a 石川: 200 L/10a 散布	北海道 植防協会	0	-	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	7	0.021	0.020	0.016	0.016
			3	14	0.028	0.028	0.021	0.021
			3	21	0.010	0.010	0.008	0.008
		石川県 植防協会	0	-	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	7	0.031	0.030	0.027	0.027
			3	14	0.014	0.014	0.014	0.014
			3	21	0.006	0.006	0.009	0.008
あずき (露地) [乾燥子実] 2005年 (CR-3)	マンジプロパミド フロアブル 250g/L (23.3% w/w) 1500倍 北海道: 150 L/10a 滋賀: 100 L/10a 散布	北海道 植防協会	0	-	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	7	0.014	0.014	0.012	0.012
			3	14	0.013	0.013	0.010	0.010
			3	21	0.010	0.010	0.006	0.006
		滋賀県 植防協会	0	-	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	7	0.019	0.018	0.016	0.016
			3	14	0.011	0.010	0.009	0.009
			3	21	0.005	0.005	<0.005	<0.005
ばれいしょ (露地) [塊茎] 2005年 (CR-1)	マンジプロパミド フロアブル 250g/L (23.3% w/w) 1500倍 北海道: 200 L/10a 長崎: 300 L/10a 散布	北海道 植防協会	0	-	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	7	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	21	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		長崎県 総合農試	0	-	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	7	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	21	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
ばれいしょ (露地) [塊茎] 2007年 (CR-7)	マンジプロパミド フロアブル 250g/L (23.3% w/w) 375倍 25 L/10a 散布	北海道 植防協会	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		日植防研 牛久	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

作物名 (栽培形態) [分析部位] 年度	剤 型 (有効成分量) 希釈倍数ま たは使用量 使用方法	試料調 製場所	使用 回数	経過 日数	分析値 (ppm)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
はくさい (露地) [茎葉] 2005年 (CR-5)	マンジプロパミド フロアブル 250g/L (23.3% w/w) 1500倍 岩手: 250~280 L/10a 長野: 300 L/10a 散布	岩手県 植防協会	0	-	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	7	2.49	2.49	1.975	1.960
			3	14	0.707	0.706	0.454	0.452
			3	21	0.255	0.253	0.165	0.161
		長野県 植防協会 南信	0	-	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	7	0.407	0.406	0.792	0.741
			3	14	0.440	0.434	0.282	0.278
			3	21	0.104	0.103	0.036	0.036
キャベツ (露地) [葉球] 2004年 (CR-11)	マンジプロパミド フロアブル 250g/L (23.3% w/w) 1500倍 兵庫: 300 L/10a 宮崎: 206.6 L/10a 散布	兵庫県 植防協会	0	-	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	7	0.278	0.275	0.275	0.272
			3	14	0.208	0.206	0.073	0.072
			3	21	0.087	0.084	0.006	0.006
		日植防研 宮崎	0	-	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	7	0.067	0.066	0.081	0.078
			3	14	0.035	0.034	0.083	0.077
			3	21	0.010	0.010	0.005	0.005
ブロッコリー (露地) [花蕾] 2007~ 2008年 (CR-8)	マンジプロパミド フロアブル (23.3% w/w) 2000倍 250 L/10a 散布	日植防研 牛久	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	7	2.50	2.46	1.96	1.94
			2	14	1.00	1.00	0.73	0.72
			2	21	0.49	0.48	0.42	0.42
			2	28	0.12	0.12	0.10	0.10
		徳島県 植防協会	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	7	0.78	0.78	0.67	0.66
			2	14	0.37	0.36	0.55	0.54
			2	21	0.29	0.29	0.15	0.15
			2	28	0.17	0.17	0.11	0.10
レタス (施設) [茎葉] 2005~ 2006年 (CR-10)	マンジプロパミド フロアブル 250g/L (23.3% w/w) 2000倍 200 L/10a 散布	岩手県 植防協会	0	-	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	7	2.70	2.64	0.565	0.552
			3	14	0.155	0.154	0.125	0.120
			3	21	0.014	0.013	<0.005	<0.005
		岐阜県 植防協会	0	-	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	7	3.99	3.90	3.19	3.16
			3	14	1.90	1.86	2.11	2.10
			3	21	0.364	0.362	0.228	0.222

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

作物名 (栽培形態) [分析部位] 年度	剤 型 (有効成分量) 希釈倍数ま たは使用量 使用方法	試料調 製場所	使用 回数	経過 日数	分 析 値 (ppm)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
リーフレタス (施設) [茎葉] 2010年 (CR-18)	マンジプロパミド フロアブル 250g/L (23.3% w/w) 2000倍 福井: 200 L/10a 三重: 193.3 L/10a 散布	福井県 植防	0	-	<0.01	<0.01		
			3	3	5.94	5.92		
			3	7	3.44	3.36		
			3	14	0.20	0.20		
		三重県 植防	0	-	<0.01	<0.01		
			3	3	14.9	14.7		
			3	7	10.0	9.92		
			3	14	1.87	1.86		
サラダ菜 (施設) [茎葉] 2010年 (CR-19)	マンジプロパミド フロアブル 250g/L (23.3% w/w) 2000倍 福井: 150 L/10a 三重: 193.3 L/10a 散布	福井県 植防	0	-	<0.01	<0.01		
			3	3	9.29	8.92		
			3	7	2.68	2.65		
			3	14	0.35	0.34		
		三重県 植防	0	-	<0.01	<0.01		
			3	3	17.1	16.9		
			3	7	8.67	8.55		
			3	14	1.61	1.60		
たまねぎ (露地) [鱗茎] 2007~ 2008年 (CR-13)	マンジプロパミド フロアブル (23.3% w/w) 2000倍 牛久: 200 L/10a 愛知: 167 L/10a 散布	日植防研 牛久	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		愛知県 植防協会	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
ねぎ (露地) [茎葉] 2007年 (CR-9)	マンジプロパミド フロアブル (23.3% w/w) 2000倍 200 L/10a 散布	兵庫県 植防協会	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	7	0.50	0.50	0.28	0.28
			2	14	0.03	0.03	0.05	0.05
			2	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		鳥取園試	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	7	0.13	0.13	0.10	0.10
			2	14	0.07	0.07	0.06	0.06
			2	21	0.03	0.03	0.02	0.02

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

作物名 (栽培形態) [分析部位] 年度	剤 型 (有効成分量) 希釈倍数ま たは使用量 使用方法	試料調 製場所	使用 回数	経過 日数	分析値 (ppm)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
トマト (施設) [果実] 2005年 (CR-6)	マンジプロパミド フロアブル 250g/L (23.3% w/w) 1500倍 群馬: 200 L/10a 石川: 300 L/10a 散 布	群馬県 植防協会	0	-	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005
			3	1	0.308	0.306	0.325	0.324
			3	7	0.242	0.236	0.396	0.390
			3	14	0.294	0.280	0.160	0.153
		石川県 植防協会	0	0	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005
			3	1	0.425	0.410	0.656	0.655
			3	7	0.497	0.477	0.367	0.364
ミニトマト (施設) [果実] 2006年 (CR-15)	マンジプロパミド フロアブル 250g/L (23.3% w/w) 2000倍 岩手: 300 L/10a 高知: 200 L/10a 散 布	岩手県 植防協会	0	-	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
			3	1	0.38	0.38	0.39	0.38
			3	7	0.32	0.32	0.47	0.47
			3	14	0.23	0.22	0.37	0.37
		日植防研 高知	0	-	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
			3	1	0.38	0.38	0.27	0.27
			3	7	0.31	0.30	0.25	0.24
ピーマン (施設) [果実] 2007年 (CR-16)	マンジプロパミド フロアブル 250g/L (23.3% w/w) 2000倍 岩手: 200 L/10a 高知: 300 L/10a 散 布	岩手県 植防協会	0	-	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
			2	1	0.81	0.81	0.90	0.90
			2	7	0.33	0.32	0.39	0.38
			2	21	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
		日植防研 高知	0	-	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
			2	1	0.68	0.66	0.64	0.62
			2	7	0.43	0.43	0.40	0.40
なす (施設) [果実] 2006年 (CR-17)	マンジプロパミド フロアブル 250g/L (23.3% w/w) 2000倍 300 L/10a 散 布	日植防研 牛久	0	-	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
			3	1	0.79	0.78	0.82	0.81
			3	7	0.21	0.21	0.27	0.26
			3	14	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
		群馬県 植防協会	0	-	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
			3	1	0.30	0.30	0.28	0.28
			3	7	0.04	0.04	0.10	0.09
3	14	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01			

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

作物名 (栽培形態) [分析部位] 年度	剤 型 (有効成分量) 希釈倍数ま たは使用量 使用方法	試料調 製場所	使用 回数	経過 日数	分析値 (ppm)				
					公的分析機関		社内分析機関		
					最高値	平均値	最高値	平均値	
すいか (施設) [果肉] 2007年 (CR-14)	マンジプロパミド フロアブル (23.3% w/w) 2000倍 300 L/10a 散布	石川県 植防協会	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			2	1	<0.01	<0.01	0.03	0.03	
			2	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			2	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
		日植防研 宮崎	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			2	7	<0.01	<0.01	0.01	0.01	
			2	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
ほうれんそう (施設) [茎葉] 2008年 (CR-12)	マンジプロパミド フロアブル (23.3% w/w) 2000倍 福島:150 L/10a 岐阜:200 L/10a 散布	福島県 植防協会 郡山	0	-	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	
			2	3	13.9	13.9	12.2	12.2	
			2	7	7.77	7.74	9.54	9.40	
			2	14	2.43	2.40	2.67	2.58	
		岐阜県 植防協会	0	-	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	
			2	3	14.9	14.9	16.8	16.6	
			2	7	10.9	10.9	12.0	12.0	
			2	14	7.54	7.48	5.20	5.19	
えだまめ (露地) [さや] 2013年 (GLP) (CR-26)	マンジプロパミド フロアブル 250g/L (23.3% w/w) 1500倍 岩手:162 L/10a 福井:190 L/10a 千葉:178-189 L/10a 散布	岩手植防	0	-	<0.01	<0.01			
			3	7	1.01	1.00			
			3	14	0.58	0.58			
			3	21	0.34	0.33			
		福井植防	0	-	<0.01	<0.01			
			3	7	0.16	0.16			
			3	14	0.14	0.14			
			3	21	0.05	0.05			
		日植防 千葉	0	-	<0.01	<0.01			
			3	7	0.51	0.50			
			3	14	0.36	0.36			
			3	21	0.22	0.22			

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

作物名 (栽培形態) [分析部位] 年度	剤 型 (有効成分量) 希釈倍数ま たは使用量 使用方法	試料調 製場所	使用 回数	経過 日数	分析値 (ppm)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
温州みかん (施設) [果肉] 2010年 (CR-20)	マンジプロバミド フロアブル 250g/L (23.3% w/w) 2000倍 667 L/10a 散布	日植防研 高知	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	1	0.05	0.04	0.05	0.05
			3	3	0.04	0.04	0.10	0.10
			3	7	0.01	0.01	0.07	0.06
		大分県肥 料植防	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	1	0.05	0.05	0.02	0.02
			3	3	0.06	0.06	0.03	0.02
温州みかん (施設) [果皮] 2010年 (CR-20)	マンジプロバミド フロアブル 250g/L (23.3% w/w) 2000倍 667 L/10a 散布	日植防研 高知	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	1	2.98	2.94	3.35	3.28
			3	3	2.89	2.88	2.95	2.91
		大分県肥 料植防	3	7	2.79	2.74	2.34	2.30
			0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	1	4.38	4.36	2.43	2.42
			3	3	3.53	3.49	3.04	3.03
3	7	3.59	3.58	2.83	2.81			
なつみかん (露地) [果実] 2012年 [GLP] (CR-21)	マンジプロバミド フロアブル 250g/L (23.3% w/w) 2000倍 616、625 L/10a 散布	三重県 植物協会	0	-			<0.01	<0.01
			3	1			1.13	1.12
			3	3			0.73	0.72
			3	7			0.81	0.80
			3	14			0.85	0.84
		和歌山県 植防協会	0	-			<0.01	<0.01
			3	1			1.08	1.07
			3	3			1.06	1.04
			3	7			0.80	0.79
			3	14			0.74	0.74
すだち (露地、無袋) [果実] 2011年 (CR-22)	マンジプロバミド フロアブル 250g/L (23.3% w/w) 2000倍 500 L/10a 散布	徳島県 植防	0	-			<0.01	<0.01
			3	1			0.41	0.41
			3	3			0.36	0.36
			3	7			0.28	0.28
かぼす (露地、無袋) [果実] 2011年 (CR-22)	マンジプロバミド フロアブル 250g/L (23.3% w/w) 2000倍 666 L/10a 散布	大分県肥 料植防	0	-			<0.01	<0.01
			3	1			0.23	0.22
			3	3			0.28	0.28
			3	7			0.27	0.27

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

作物名 (栽培形態) [分析部位] 年度	剤 型 (有効成分量) 希釈倍数ま たは使用量 使用方法	試料調 製場所	使用 回数	経過 日数	分析値 (ppm)					
					公的分析機関		社内分析機関			
					最高値	平均値	最高値	平均値		
いちご (施設) [果実] 2007~ 2009年 (CR-23)	マンジプロパミド フロアブル 250g/L (23.3% w/w) ① 育苗期: 2000倍 50m L/株 ② 育苗期: 2000倍 50m L/株 生育期: 2000倍 300 L/10a 散布	日植防研 牛久①	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
			2	151	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
			2	157	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
			2	164	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
		日植防研 牛久②	4	1	2.00	1.92	1.57	1.53		
			4	7	1.16	1.14	1.21	1.20		
			4	14	0.45	0.44	0.38	0.38		
			4	21	0.13	0.12	0.20	0.20		
		日植防研 宮崎①	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
			2	78	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
			2	84	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
		日植防研 宮崎②	2	91	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
			4	1	0.49	0.49	0.54	0.53		
			4	7	0.19	0.19	0.21	0.21		
					4	14	0.13	0.12	0.13	0.12
					4	21	0.05	0.05	0.05	0.05
4	21				0.05	0.05	0.05	0.05		
大粒種ぶどう (施設) [果実] 2005年 (CR-4)	マンジプロパミド フロアブル 250g/L (23.3% w/w) 2000倍	石川県 植防協会	0	-	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005		
			3	7	0.529	0.516	0.488	0.472		
			3	14	0.455	0.452	0.445	0.440		
			3	21	0.338	0.334	0.384	0.370		
小粒種ぶどう (施設) [果実] 2005年 (CR-4)	石川: 300 L/10a 滋賀: 250 L/10a 散布	滋賀県 農技振興 センター	0	-	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005		
			3	7	1.27	1.24	1.16	1.13		
			3	14	0.921	0.888	0.728	0.704		
			3	21	0.746	0.716	0.534	0.522		
いちじく (露地) [果実] 2012年 (CR-24)	マンジプロパミド フロアブル 250g/L (23.3% w/w) 2000倍 愛知: 397 L/10a 福岡: 357 L/10a 散布	愛知農試	0	-			<0.01	<0.01		
			3	1			1.24	1.21		
			3	3			1.01	1.01		
			3	7			0.67	0.66		
			3	14			0.42	0.42		
		福岡農試 豊前	0	-			<0.01	<0.01		
			3	1			0.76	0.76		
			3	3			0.82	0.82		
			3	7			0.43	0.43		
			3	14			0.28	0.28		

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

作物名 (栽培形態) [分析部位] 年度	剤 型 (有効成分量) 希釈倍数ま たは使用量 使用方法	試料調 製場所	使用 回数	経過 日数	分析値 (ppm)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
ホップ (露地) [乾花] 2013年 (CR-25)	マンジプロパミド フロアブル 250g/L (23.3% w/w) 2000倍 岩手：500-600 L/10a 山形：400-500 L/10a 散布	岩手植防	0	-	<0.01	<0.01		
			3	14	52.6	52.2		
			3	21	42.0	41.6		
			3	28	8.57	8.54		
		山形農 総研	0	-	<0.01	<0.01		
			3	14	53.5	52.8		
			3	21	23.2	22.8		
			3	29	13.2	13.1		
バジル (施設) [茎葉] 2015年 (CR-27)	マンジプロパミド フロアブル 250g/L (23.3% w/w) 2000倍 200L/10a 散布	愛知県 農総試 (豊川)	0	-	<0.01	<0.01		
			2	3	20.6	19.8		
			2	7	12.8	12.8		
			2	14	3.65	3.63		
		愛知県 農総試 (豊橋)	0	-	<0.01	<0.01		
			2	3	16.3	16.2		
			2	7	4.97	4.97		
			2	14	0.72	0.72		

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

2. 土壌残留性試験成績

(1) 分析法の原理と操作概要

試料をアセトニトリル/水で抽出し、C₁₈ ミニカラムで精製後、高速液体クロマトグラフィー/質量分析計 (LC-MS) を用いて定量する。

(2) 分析対象化合物

分析対象化合物	化合物名	分子式	分子量	代謝経路図上での記号
マンジプロパミド	2-(4-クロロフェニル)-N-[3-メトキシ-4-(7 ^o ロハ ^o -2-イニルオキシ)フェネチル]-2-(7 ^o ロハ ^o -2-イニルオキシ)アセトアミド	C ₂₃ H ₂₂ ClNO ₄	411.88	[A]

(3) 土壌残留試験結果

① 圃場試験結果 (畑地状態)

分析機関：シンジェンタ ジャパン (株)

(資料 No.) 供試薬剤濃度 および 散布量	試料調製 および 採取場所 年度	使 用 回 数	経 過 日 数	分析値 (ppm)		推 定 半減期
				マンジプロパミド		
				最高値	平均値	
(SR-01) マンジプロパミド フロアブル 250g/L (23.3%w/w) 1000 倍 400L/10a	日植防研究所 (牛久) 火山灰土壌 (軽埴土) 2004 年	0	-	<0.01	<0.01	親化合物 約101日
		3	0	2.84	2.70	
		3	3	2.40	2.40	
		3	7	1.62	1.54	
		3	14	2.48	2.32	
		3	21	1.19	1.14	
		3	30	2.33	2.26	
		3	60	1.90	1.82	
		3	90	1.77	1.75	
		3	120	0.67	0.66	
	3	180	0.80	0.79		
	3	240	0.57	0.56		
	3	360	0.59	0.58		
	0	-	<0.01	<0.01	親化合物 約27日	
	3	0	4.12	4.11		
	3	3	3.47	3.23		
	3	7	2.91	2.86		
	3	14	2.15	2.01		
	3	21	2.57	2.56		
	3	30	1.90	1.77		
3	58	0.62	0.60			
3	91	0.39	0.39			
3	121	0.25	0.24			
3	181	0.22	0.20			
3	240	0.30	0.30			
3	359	0.24	0.24			

② 容器内試験結果 (畑地状態)

分析機関：シンジェンタ ジャパン (株)

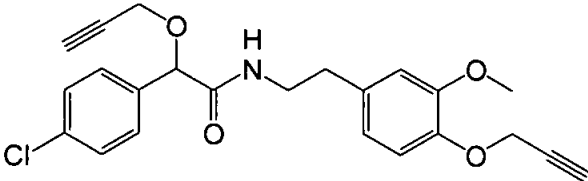
供試薬剤濃度 および 散布量	試料調製 および 採取場所 年度	使用 回数	経過 日数	分析値 (ppm)		推定 半減期	
				マンジプロパミド			
				最高値	平均値		
(SR-02) マンジプロパミド 純品 (%) 1.0 ppm (20µg/20g 乾土)	日植防研究所 (牛久)	0	-	<0.01	<0.01	親化合物 約78日	
		1	0	0.83	0.83		
		1	3	0.78	0.76		
		1	7	0.71	0.70		
		1	14	0.56	0.56		
		1	21	0.51	0.50		
		火山灰土壌 (軽埴土)	1	31	0.50		0.50
			1	56	0.45		0.44
			1	90	0.42		0.40
			1	119	0.36		0.35
	1		180	0.24	0.22		
	1		241	0.28	0.28		
	2004年	1	360	0.23	0.22		
		0	-	<0.01	<0.01	親化合物 約219日	
		1	0	0.83	0.83		
		1	3	0.81	0.79		
		日植防研究所 (高知)	1	7	0.78		0.77
			1	14	0.75		0.74
			1	21	0.72		0.72
			沖積土壌 (埴壌土)	1	31		0.66
1				56	0.65		0.64
1		90		0.57	0.57		
1	119	0.56		0.56			
1	180	0.47		0.46			
2004年	1	241	0.42	0.39			
	1	360	0.31	0.30			

3. 後作物残留性試験

(1) 分析法の原理と操作概要

試料をアセトニトリル/水で抽出し、C₁₈ ミニカラムで精製後、高速液体クロマトグラフィー/質量分析計 (LC-MS) を用いて定量する。

(2) 分析対象化合物

分析対象化合物	化合物名	分子式	分子量	代謝経路図上での記号
マンジプロパミド	2-(4-クロロフェニル)-N-[3-メチル-4-(プロパ-2-イニオキシ)フェニル]-2-(プロパ-2-イニオキシ)アセトアミド	C ₂₃ H ₂₂ ClNO ₄	411.88	[A]
				

(3) 残留試験結果

(資料 No.) 作物名 (栽培形態) [分析部位] 年度	剤 型 (有効成分量) 希釈倍数または 使用量、使用方法	試料調製場所	使用 回数	経過 日数	分析値 (ppm)	
					マンジプロパミド	
					最高値	平均値
(SCR-01) かぶ (施設) [葉 部] 2005 年度	マンジプロパミド フロアブル 250g/L (23.3% w/w) 1500 倍 400 L/10a 前作物トマト に茎葉散布し、 収穫後の圃場で 左記の各作物を 栽培した。	シンジェンタ ジャパン ㈱ 中央研究所 神座試験場	0	-	<0.01	<0.01
			3	50	<0.01	<0.01
(SCR-01) かぶ (施設) [根 部] 2005 年度			0	-	<0.01	<0.01
			3	50	<0.01	<0.01
(SCR-02) ほうれんそう (施設) [茎 葉] 2005 年度			0	-	<0.01	<0.01
			3	50	<0.01	<0.01

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

(1) 原体

資料 No.	試験の種類 被験物質	供試生物	1群当り 供試数	試験 方法	試験 水温 (°C)	LC ₅₀ 、EC ₅₀ または NOEC (mg/L)				試験機関 報告年
						24h	48h	72h	96h	
A-01 GLP	魚類急性毒性 試験 原体	コイ (<i>Cyprinus carpio</i>)	10	半止 水	22.5～ 22.8°C	LC ₅₀ =11.3	LC ₅₀ =10.3	LC ₅₀ =9.38	LC ₅₀ =8.63	2005年
A-02 GLP	ミジンコ類 急性遊泳阻害 試験 原体	オオミジンコ (<i>Daphnia magna</i>)	20	止水	20.0～ 20.2°C	EC ₅₀ >10	EC ₅₀ =7.1			2004年
A-03 GLP	藻類生長阻害 試験 原体	緑藻 (<i>Selenastrum capricornutum</i> *)	10303 個細胞/mL	振 とう 培養	22±1°C			EbC ₅₀ >24.2 ErC ₅₀ >24.2		2001年
A-04 GLP	ミジンコ類 繁殖試験 原体	オオミジンコ (<i>Daphnia magna</i>)	12	半止 水	20.1～ 21.2°C	21日間暴露 EC ₅₀ = 1.64 NOEC = 0.87 LOEC = 0.87				2003年

* : 新学名 *Pesudokirchneriella subcapitata*

(2) 製剤 (23.3%フロアブル)

資料 No.	試験の種類 被験物質	供試生物	1群当り 供試数	試験 方法	試験水温 (°C)	LC ₅₀ 、EC ₅₀ または NOEC (mg/L)				試験機関 報告年
						24h	48h	72h	96h	
A-01 GLP	魚類急性毒性 試験 23.3% フロアブル	コイ (<i>Cyprinus carpio</i>)	10	止水	22±1°C	LC ₅₀ >100	LC ₅₀ >100	LC ₅₀ >100	LC ₅₀ >100	2004年
A-02 GLP	ミジンコ類 急性遊泳阻害 試験 23.3% フロアブル	オオミジンコ (<i>Daphnia magna</i>)	20	止水	20±1°C	EC ₅₀ >100	EC ₅₀ >100			2004年
A-03 GLP	藻類生長阻害 試験 23.3% フロアブル	緑藻 (<i>Selenastrum capricornutum</i> *)	10500 個細胞/mL	振 とう 培養	24±2°C			EbC ₅₀ =15.3 ErC ₅₀ >100	EbC ₅₀ =40.5 ErC ₅₀ >100	2004年

* : 新学名 *Pesudokirchneriella subcapitata*

水産動植物への影響に関する試験

1. 原体

1) 魚類急性毒性試験

コイ (*Cyprinus carpio*) を用いた急性毒性試験

(資料 No.A-01)

試験機関:

報告書作成年: 2005 年 [GLP 対応]

被験物質 : マンジプロパミド原体 (純度 %)

供試生物 : コイ (*Cyprinus carpio*)

1 群各 10 匹、体長: 5.1±0.18 cm、体重: 1.4±0.16g

方法 : 蓋付きの 50L 容のガラス製水槽を試験に用い、暴露開始 48 時間後に試験液の全量を交換する半止水式とし、暴露期間中、溶存酸素濃度が飽和濃度の 60% 以上を保つように試験溶液を緩やかに曝気した。試験系は、16 時間の明条件および 8 時間の暗黒条件サイクルとした。設定試験濃度は予備試験結果に基づいて、13.0、10.0、7.67、5.92 および 4.55mg/L (公比約 1.3) とした。被験物質の所定量をジメチルホルムアミド (DMF) に溶解させて各濃度区の 10⁴ 倍の濃度の試験原液を調製した。なお、試験原液調製時は、被験物質の純度 (%) による補正を行った。試験容器に入れた試験用水を攪拌機で攪拌しながら必要量の試験原液を添加して各設定濃度の試験溶液を調製した。

その他に被験物質を含まない試験用水のみの対照区および試験区と同量の DMF のみを試験用水に添加した溶媒対照区を設けた。

試験溶液 pH : 7.4~7.7

溶存酸素濃度 : 7.8~8.7 mg/L (飽和濃度の 60% 以上)

試験水温 : 22.5~22.8°C

結果:

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	4.55、5.92、7.67、10.0、13.0	
	実測濃度 ^{*1}	4.29、5.54、7.16、9.30、12.0	
LC ₅₀ (mg/L) ^{*2}	24 h	11.3	
	48 h	10.3	
	72 h	9.38	
	96 h	8.63	
NOEC (mg/L) ^{*2}	5.54		
死亡例の認められなかった最高濃度 (mg/L) ^{*2}	5.54		

^{*1}: 暴露開始時、48 時間後および暴露終了時の平均値

^{*2}: 設定濃度に基づく値 (試験溶液の調製時に純度補正しているため、純度換算値は記載せず)

暴露による影響として、表層集中、完全平衡喪失、嗜眠状態、軽度平衡喪失および活動度の低下が認められた。試験溶液中の被験物質濃度は、設定濃度に対して 89.1~97.4% であった。

2) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

オオミジンコ (*Daphnia magna*)を用いた急性遊泳阻害試験

(資料 No.A-02)

試験機関:

報告書作成年: 2004年 [GLP 対応]

被験物質: マンジプロパミド原体 (純度 %)

供試生物: オオミジンコ (*Daphnia magna*)、各群 20 頭 (生後 24 時間以内の個体)

方法: 250mL 容のガラス製ビーカーを試験に用いた。各容器に 200mL の試験溶液を加えガラス製の蓋で覆った。試験系は 16 時間の明条件および 8 時間の暗黒条件サイクルとし、試験期間中の曝気は行わなかった。

設定試験濃度は 0.63、1.3、2.5、5.0 および 10mg/L とした。被験物質の所定量をジメチルホルムアミド (DMF) に溶解させて試験原液を調製して試験用水に攪拌しながら添加し、各設定濃度の試験溶液を調製した。その他に被験物質を含まない試験用水のみの対照区および試験区と同量の DMF のみを試験用水に添加した溶媒対照区を設けた。

試験溶液 pH : 7.93~8.07

溶存酸素濃度 : 9.0mg/L (飽和濃度の 99%)

試験液硬度 : 226 CaCO₃ mg/L

試験水温 : 20.0~20.2°C

結果:

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0.63、1.3、2.5、5.0、10	
	実測濃度 ^{*1}	0.65、1.3、2.5、4.9、11	
EC ₅₀ (mg/L) ^{*2}	24 h	>10 (>9.7) ^{*3}	
	48 h	7.1 (6.9) ^{*3}	
NOEC (mg/L) ^{*2}	5.0 (4.8) ^{*3}		

^{*1}: 曝露開始時および終了時の平均値

^{*2}: 設定濃度に基づく値

^{*3}: 純度換算値

試験溶液中の被験物質濃度は、設定濃度に対して 86~120% であった。

3) 藻類成長阻害試験

単細胞緑藻(*Pesudokirchneriella subcapitata*)を用いた成長阻害試験

(資料 No.A-03)

試験機関:

報告書作成年: 2001年 [GLP 対応]

被験物質: マンジプロパミド原体 (純度 %)

供試生物: 単細胞緑藻 (*Selenastrum capricornutum*, 新学名: *Pesudokirchneriella subcapitata*)、
初期細胞濃度 10303 cells/ml

方法: 被験物質の所定量をジメチルホルムアミド (DMF) に溶解させて試験原液を調製した。
試験原液の所定量を DMF で希釈し、保存溶液を調製した。この保存溶液の 3 μ L を 30ml の試験液に加えて各設定濃度の試験液を調製した。
用量設定試験に基づき、設定試験濃度を 1.25、2.5、5.0、10、20 および 40 mg/L とした。
その他に被験物質を含まない試験用水のみの対照区および試験区と同量の DMF のみを試験用水に添加した溶媒対照区を設けた。100mL 容のフラスコに 30mL の試験液を加え、緑藻を添加して綿栓を付けた後、振とう培養器で培養した。試験期間中は、約 8000 ルクス of 白色蛍光灯を連続照射した。

試験溶液 pH : 暴露開始時 7.9~8.1、 暴露終了時 8.5~9.1

試験水温 : 22 \pm 1 $^{\circ}$ C

結果:

試験濃度 (mg/L)	設定濃度		1.25、2.5、5.0、10、20、40
	実測濃度	0 h	1.2、2.2、4.3、9.8、17.8、24.2
		72 h	1.1、2.0、4.0、7.1、17.9、31.4
EbC ₅₀ (mg/L) ^{*1}			(0 h~72 h) > 40 (>24.2) ^{*2}
ErC ₅₀ (mg/L) ^{*1}			(0 h~72 h) > 40 (>24.2) ^{*2}
NOEC (mg/L) ^{*1}			40 (24.2) ^{*2}

*1: 設定濃度に基づく値

*2: 実測濃度に基づく値

試験溶液中の被験物質濃度は、設定濃度に対して 60.5~98.0%であった。

一部の実測濃度が設定濃度に対して 80%を下回った理由として、被験物質の水溶解度が低いために助剤を用いたが、結果として試験溶液の濃度が不均一となったことが原因と考えられる。

4) ミジンコ類繁殖試験

オオミジンコ (*Daphnia magna*)を用いた繁殖試験

(資料 No.A-04)

試験機関:

報告書作成年: 2003年 [GLP 対応]

被験物質: マンジプロパミド原体 (純度 %)

供試生物: ミジンコ (*Daphnia magna*), 1群各1頭×12反復 (生後24時間以内の個体)

方法: 100mL容のガラス製ビーカーを試験に用いた。各容器に50mLの試験溶液を加えガラス製の蓋で覆った。試験系は、16時間の明条件および8時間の暗黒条件サイクルとした。被験物質の所定量をジメチルホルムアミド (DMF) に溶解させて試験原液を調製し、試験原液の所定量をDMFで希釈し、保存溶液を調製した。この保存溶液の0.1mLを1000mLの試験用水で希釈し試験液を調製した。設定試験濃度は、0.033、0.10、0.30、0.90および2.7mg/Lとした。その他に被験物質を含まない試験用水のみの対照区および試験区と同量のDMFのみを試験用水に添加した溶媒対照区を設けた。試験液は、試験開始2、5、7、9、12、14、16および19日後に交換した。

試験溶液 pH: 7.8~8.6

溶存酸素濃度: 飽和濃度の90%以上

試験液硬度: 244~298 CaCO₃ mg/L

試験水温: 20.1~21.2°C

結果:

設定試験濃度 (mg/L)	対照群	溶媒対照群	0.033	0.10	0.30	0.90	2.7	
平均実測濃度 (mg/L)	—	—	0.023	0.085	0.28	0.87	2.64	
動物数	12							
親	一般状態	異常なし						
	死亡数	0	0	0	0	0	0	0
	死亡率%	0	0	0	0	0	0	0
	繁殖率%	100	100	100	100	100	100	47
	一頭当り平均累積産仔数	113	100	100	107	96	91	34.4
	最初の産仔までの日数	8.5	8.4	8.1	8.3	8.3	8.3	11.0
仔	生存数 (21日後)	113	100	100	107	96	91	16
	死亡数 (21日後)	0	0	0	0	0	0	18.4
EC ₅₀ (mg/L) (95%信頼限界)*	1.64							
LOEC (mg/L)*	0.87							
NOEC (mg/L)*	0.87							

: 実測濃度に基づく値

試験溶液中の被験物質濃度は、設定濃度に対して69.7~97.8%であった。

製 剤

魚類急性毒性試験

(資料 No.A-01)

試 験 機 関 :

報告書作成年 : 2004 年 [GLP 対応]

被験物質 : レーバスフロアブル (マンジプロパミド 23.3% w/w)

供試生物 : コイ (*Cyprinus carpio*)

1 群各 10 匹、体長 : 3.3~4.0 cm (平均 3.7cm) 、体重 : 0.99~1.70g (平均 1.36g)

方 法 : 蓋付きの 20L 容のガラス製水槽を試験に用い、試験方法は止水式とし、暴露期間中は試験溶液を緩やかに曝気した。試験系は、16 時間の明条件および 8 時間の暗黒条件サイクルとした。試験溶液は、所定量の製剤を試験水に直接添加し、均一に分散するまで攪拌して調製した。設定製剤濃度は 100mg/L のみとした。

試験溶液 pH : 7.41~7.81

溶存酸素濃度 : 飽和濃度の 95~100%

試験液硬度 : 46.7 CaCO₃ mg/L

試験水温 : 21.6~22.2°C

結 果 :

設定濃度 (mg/L)	100	
実測濃度 (mg/L) ^{*1}	24	
LC ₅₀ (mg/L) ^{*2}	24 h	> 100
	48 h	> 100
	72 h	> 100
	96 h	> 100
NOEC (mg/L) ^{*2}	100	
死亡例の認められなかった 最高濃度 (mg/L) ^{*2}	100	

^{*1} : 有効成分の実測値

^{*2} : 設定濃度に基づく値

ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 No.A-02)

試験機関：

報告書作成年：2004年 [GLP 対応]

被験物質：レーバスフロアブル (マンジプロパミド 23.3% w/w)

供試生物：ミジンコ (*Daphnia magna*)、1群各 20 頭 (生後 24 時間以内の個体)

方法：250mL 容のガラス製ビーカーに 200mL の試験溶液を加えてガラス製の蓋で覆った。

試験系は、16 時間の明条件および 8 時間の暗黒条件サイクルとした。

試験期間中の曝気は行わなかった。

試験溶液は、所定量の製剤を試験水に直接添加し、均一に分散するまで攪拌して調製した。

設定製剤濃度は 100mg/L のみとした。

試験溶液 pH : 7.97~8.02

溶存酸素濃度 : 飽和濃度の 99~103%

試験液硬度 : 238.7 CaCO₃ mg/L

試験水温 : 20.2~20.4°C

結果：

設定濃度 (mg/L)	100	
実測濃度 (mg/L) *1	22	
EC ₅₀ (mg/L) *2	24 h	> 100
	48 h	> 100
NOEC (mg/L) *2	100	

*1 : 有効成分の実測値

*2 : 設定濃度に基づく値

藻類成長阻害試験

(資料 No.A-03)

試験機関：

報告書作成年：2004年 [GLP 対応]

被験物質：レーバスフロアブル (マンジプロパミド 23% w/w)

供試生物：緑藻 (*Selenastrum capricornutum*、新学名：*Pesudokirchneriella subcapitata*)、
初期細胞濃度 10500 cells/ml

方法：250ml 容のフラスコに 100ml の試験溶液を加え、緑藻および試験溶液を添加し、振とう培養器で培養した。設定製剤濃度は、0.78、1.6、3.1、6.3、13、25、50 および 100mg/L とした。試験期間中の光強度は、4360 ルクスであった。

試験溶液 pH：暴露開始時 7.37~7.45、暴露終了時 7.78~9.70

試験水温：24±2℃

結果：

設定濃度 (mg/L)	0.78、1.6、3.1、6.3、13、25、50、100
実測濃度 (mg/L) ^{*1}	0.17、0.33、0.51、0.89、1.8、3.5、6.5、13
EbC ₅₀ (mg/L) ^{*2}	0~72 h : 15.3 0~96 h : 40.5
ErC ₅₀ (mg/L) ^{*2}	0~72 h : > 100 0~96 h : > 100
NOEC (mg/L) ^{*2}	速度法および面積法ともに 0~72 h : 3.1 0~96 h : 3.1

^{*1}：有効成分の実測値で試験開始時および終了時 (96 時間) の平均値

^{*2}：設定濃度に基づく値

2. 水産動植物以外の有用生物に対する影響

2-1、2、3. 蚕、ミツバチおよび天敵等に対する影響

資料 No.	試験の種類 被験物質	供試生物	1群当り 供試数	試験結果	試験機関 報告年
B-01	急性毒性試験 原体	カイコ (<i>Bombyx mori</i>) 錦秋×鐘和 4 齢起蚕時	20 頭 (3 反復)	試験区：200 mg/L 溶液を桑葉に処理 対照区：DMSO の 100 倍希釈液を桑葉に処理 対照区、処理区とも風乾後に給餌 死虫率：試験区 11.7%、対照区 10.0% 結繭数：試験区 88.0%、対照区 90.0% 対照区、処理区とも試験結果に差は認められ ず、蚕への影響はないと考えられる。	2005 年
B-02 GLP	急性毒性試験 原体	ミツバチ (<i>Apis mellifera</i>)	10 匹 (6 反復)	LD ₅₀ : > 200µg/匹 (接触) LD ₅₀ : > 200µg/匹 (経口投与)	2003 年
B-03 GLP	急性毒性試験 23.3% 7077' N	カメムシ (<i>Orius laevigatus</i>)	5 匹 (10 反復)	有効成分換算で 0、75、250、750、2250 およ び 4500ppm 各溶液をガラス板に塗布、乾燥 後、飼育容器内に設置し 10 日間観察した。 NOEC は 4500ppm であった。	2004 年
B-04 GLP	急性毒性試験 23.3% 7077' N	寄生蜂 (<i>Aphidius rhopalosiphi</i>)	10 匹 (4 反復)	有効成分換算で 0、150、1500、3000、2250 および 4500ppm 各溶液をガラス板に塗布、乾 燥後、飼育容器内に設置し 48 時間観察した。 LC ₅₀ は、約 4100ppm であった。	2004 年
B-05 GLP	急性毒性試験 23.3% 7077' N	捕食性ダニ (<i>Typhlodromus pyri</i>)	20 匹 (4 反復)	有効成分換算で 0、45、450、2250 およ び 4500ppm 各溶液をガラス板に塗布、乾燥後、 飼育容器内に設置し 7 日間観察した。 NOEC は 4500ppm であった。	2004 年

2-4. 鳥類に対する影響

資料 No.	試験の種類 被験物質	供試生物	1群当り 供試数	試験結果	試験機関 報告年
V-01 GLP	急性毒性試験 原体	コリンウズラ (<i>Colinus virginianus</i>)	雌雄 各 5 羽	強制経口投与 (14 日間観察) LD ₅₀ : >2250 mg/kg NOEL : 2250 mg/kg	2002 年
V-02 GLP	混餌投与毒性試験 原体	コリンウズラ (<i>Colinus virginianus</i>)	雌雄 各 5 羽	混餌投与 (8 日間観察) LD ₅₀ : >5620ppm (>2141 mg/kg/day) NOEL : 3160ppm (1448 mg/kg/day)	2002 年
V-03 GLP	急性毒性試験 原体	マガモ (<i>Anas platyrhynchos</i>)	雌雄 各 5 羽	強制経口投与 (14 日間観察) LD ₅₀ : >1000 mg/kg NOEL : 1000 mg/kg	2002 年
V-04 GLP	混餌投与毒性試験 原体	マガモ (<i>Anas platyrhynchos</i>)	雌雄 各 5 羽	混餌投与 (8 日間観察) LD ₅₀ : >5620ppm (>2856 mg/kg/day) NOEL : 3160ppm (1222 mg/kg/day)	2002 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

種類：マンジプロパミド 23.3%水和剤

名称：レーバスフロアブル

2. 人畜に有毒な農薬については、その旨及び解毒方法 通常の使用方法ではその該当がない。

3. 製造時、使用時等における事故例 報告例なし。

VIII. 毒 性

(毒性試験一覧表)

1. 原体を用いた試験成績

資料 番号	試験の種類 ・期間	供試 生物	1群当り 供試数		投与方法	投与量 (mg/kg)		LD ₅₀ 値又は 無毒性量(mg/kg)		試験 機関 (報告年)	記 載 頁
			♂	♀		♂	♀	♂	♀		
T-01 [GLP]	急性毒性 上げ下げ法 (14日間観察)	ラット	♀3		経口	5000		> 5000			t-6
T-02 [GLP]	急性毒性 (14日間観察)	ラット	5	5	経皮	2000		> 2000			t-7
T-03 [GLP]	急性毒性 (14日間観察)	ラット	5	5	吸入 (ダスト)	5.19 mg/L		>5.19mg/L			t-8
T-04 [GLP]	皮膚刺激性 (7日間観察)	ウサギ	3		貼付	500mg		軽度の刺激性あり			t-10
T-05 [GLP]	眼刺激性 (7日間観察)	ウサギ	非洗眼 3		点眼	100mg		軽度の刺激性あり			t-11
T-06 [GLP]	皮膚感作性 (3日間適用) 局所リハ節試験法	マウス	4		適用 (耳背部)	10%、25%、50%w/v 調製液：25μL/耳		感作性なし			t-13
T-32 [GLP]	皮膚感作性 (3日間適用) 局所リハ節試験法	マウス	5		適用 (耳背部)	10%、25%、50%w/v 調製液：25μL/耳		感作性なし			t-15
T-07 [GLP]	皮膚感作性 48時間観察 Maximization 法	モル モット	10	20	感作(皮内投与): 0.3%コン油溶液 0.05~0.1mL 感作(経皮投与): 66%(w/v)コン油溶液 200~300mg 惹起(経皮投与): 66%(w/v)と 50%(w/v)コン油溶液		感作性なし			t-16	
T-08 [GLP]	急性神経毒性 14日間観察	ラット	10	10	経口	0、200、600、2000		2000 神経毒性なし			t-18
T-09 省略	急性遅発性 神経毒性	遅発性神経毒性を有する既知の化学物質との化学構造上の相関性からみて、 遅発性神経毒性を有するおそれがないと認められることから試験省略									t-23
T-10 [GLP]	90日間 反復経口投与毒性	ラット	10	10	混餌	0、100、500、 3000、5000 ppm 0、8.2、 41.1、260、 435		500 ppm 41.1		44.7	t-24

資料番号にアンダーラインを付した試験は、

、食品安全委員会で評価済みである。

資料 番号	試験の種類 ・期間	供試 生物	1群当り 供試数		投与方法	投与量 (mg/kg)		LD ₅₀ 値又は 無毒性量(mg/kg)		試験 機関 (報告年)	記 載 頁	
			♂	♀		♂	♀	♂	♀			
T-11 [GLP]	90日間 反復経口投与毒性	マウス	10	10	混餌	0、300、800、 2000、5000 ppm	0、37.2、 98.0、248、 624	0、47.3、 128、316、 801	800ppm	98.0	128	t-35
T-12 [GLP]	90日間 反復経口投与毒性	イヌ	4	4	経口	0、5、25、100、400			25			t-41
T-13 省略	21日間 反復経皮投与毒性	急性経皮毒性試験の結果から、強い経皮毒性を有するおそれがないと認められることから試験省略										t-49
T-14 省略	90日間 反復吸入毒性	急性吸入毒性試験の結果から、強い吸入毒性を有するおそれがないと認められることから試験省略										t-50
T-15 [GLP]	90日間反復経口 投与神経毒性	ラット	12	12	混餌	0、100、500、2500ppm	0、7.4、 37.3、193	0、8.4、 41、207	一般毒性：500ppm 37.3 41 神経毒性:2500ppm 193 207 神経毒性なし			t-51
T-16 省略	28日間反復経口 投与遅発性神経 毒性	遅発性神経毒性を有する既知の化学物質との化学構造上の相関等からみて、遅発性神経毒性を有するおそれがないと認められることから試験省略										t-57
T-17 [GLP]	1年間 反復経口投与毒性	イヌ	4	4	経口	0、5、40、400			5	5		t-58
T-18 [GLP]	反復経口投与毒性 /発がん性併合 (24か月投与)	ラット	64	64	混餌	0、50、250、1000 ppm	0、3.0、 15.2、61.3	0、3.5、 17.6、69.7	250 ppm 15.2 17.6 発がん性なし			t-65
T-19 [GLP]	発がん性 (80週間投与)	マウス	50	50	混餌	0、100、500、2000ppm	0、10.6、 55.2、223	0、13.2、 67.8、285	500 ppm 55.2 67.8 発がん性なし			t-92
T-20 [GLP]	繁殖毒性 2世代	ラット	26	26	混餌	0、50、250、1500 ppm (F0世代) 0、4.4、 21.8、139 (F1世代) 0、4.9、 23.9、154	(F0世代) 0、4.7、 23.4、140 (F1世代) 0、5.2、 25.6、156	親動物：1500 ppm F0: 139 F0: 140 F1: 154 F1: 156 児動物：1500 ppm 繁殖毒性なし			t-105	
T-21 [GLP]	催奇形性	ラット	♀24		経口	0、50、200、1000			母動物：1000 児動物：1000 催奇形性なし			t-122

資料番号にアンダーラインを付した試験は、

、食品安全委員会で評価済みである。

資料番号	試験の種類・期間		供試生物	1群当り供試数		投与方法	投与量 (mg/kg)		LD ₅₀ 値又は無毒性量 (mg/kg)		試験機関 (報告年)	記載頁
				♂	♀		♂	♀	♂	♀		
<u>T-22</u> [GLP]	催奇形性		ウサギ	♀24		経口	0、50、250、1000		母動物：1000 児動物：1000 催奇形性なし			t-127
<u>T-23</u> [GLP]	変異原性 復帰突然変異		<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537) <i>Escherichia coli</i> (WP2P, WP2uvrA)		<i>in vitro</i>	(+S9 mix、-S9 mix) 100、200、500、1000、 2500、5000 µg/plate		陰性 (S9 mix 存在下および非存在下)			t-133	
<u>T-24</u> [GLP]	変異原性 突然変異		マウス リンホーマ L5178Y TK ⁺		<i>in vitro</i>	1-2 回目試験： (+S9 mix、-S9 mix) 257、515、1030、2060、 4119 µg/mL 3 回目試験： (+S9 mix、-S9 mix) 1、10、50、100、250、 500 µg/mL		陰性 (S9 mix 存在下および非存在下)			t-139	
<u>T-25</u> [GLP]	変異原性 染色体異常		ヒト培養 リンパ球		<i>in vitro</i>	試験 1 (3h 暴露) (+S9 mix、-S9 mix) 10、50、100 µg/mL 試験 2： (+S9 mix) 3h 暴露 5、25、50 µg/mL (-S9 mix) 20h 暴露 2.5、10、25 µg/mL		陰性 (S9 mix 存在下および非存在下)			t-142	
<u>T-26</u> [GLP]	変異原性 小核		ラット骨髓細胞		経口	2000		陰性			t-145	
<u>T-27</u> [GLP]	<i>in vivo</i> 不定期 DNA 合成		ラット肝		経口	2000		陰性			t-147	
<u>T-28</u> [GLP]	生体機能に及ぼす影響	中枢神経系	一般状態	ラット Irwin	♂5	経口	0、200、600、2000		2000			t-149
		体温	ラット	♂5	経口	0、200、600、2000		2000				
		呼吸器系	呼吸数 換気量 分時排出量	ラット	♂6	経口	0、200、600、2000		2000			
		循環器系	血圧 心拍数 心電図	イヌ	♂4	経口	0、200、600、2000		2000			
		腎機能	尿量・比重 尿中電解質排泄能	ラット	♂6	経口	0、200、600、2000		2000			

資料番号にアンダーラインを付した試験は、

、食品安全委員会で評価済みである。

資料 番号	試験の種類 ・期間	供試 生物	1 群当 り 供試数		投与方法	投与量 (mg/kg)		LD ₅₀ 値又は 無毒性量(mg/kg)		試験 機関 (報告年)	記 載 頁
			♂	♀		♂	♀	♂	♀		
<u>T-29</u>											t-152
<u>T-30</u>											t-170
<u>T-31</u>											t-175
T-35 [GLP]											t-186

資料番号にアンダーラインを付した試験は、
、食品安全委員会で評価済みである。

2. 代謝物を用いた試験成績

資料 番号	試験の種類 ・期間	供試 生物	1 群当 り 供試数		投与方法	投与量 (mg/kg)		LD ₅₀ 値又は 無毒性量(mg/kg)		試験機関 (報告年)	記 載 頁
			♂	♀		♂	♀	♂	♀		
<u>T-33</u> [GLP]	急性毒性 [上げ下げ法] 14 日間観察	ラット		♀ 11	経口	550、2000		1049			t-191
<u>T-34</u> [GLP]	変異原性 復帰突然変異	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537) <i>Escherichia coli</i> (WP2P、WP2uvrA)		<i>in vitro</i>	(+S9 mix、-S9 mix) 100、200、500、1000、 2500、5000 µg/plate		陰性 (S9 mix 存在下お よび非存在下)			t-193	

資料番号にアンダーラインを付した試験は、
、食品安全委員会で評価済みである。

資料 番号	試験の種類 ・期間	供試 生物	1群当り 供試数		投与方法	投与量 (mg/kg)		LD ₅₀ 値又は 無毒性量(mg/kg)		試験機関 (報告年)	記 載 頁
			♂	♀		♂	♀	♂	♀		
T-36 [GLP]	変異原性 突然変異	マウス リンホーマ L5178Y TK ⁺			<i>in vitro</i>	1回目試験： (+S9 mix、-S9 mix) 140.4、280.8、561.5、 1123、2246 µg/mL 2回目試験： (+S9 mix、-S9 mix) 280.8、561.5、1123、 1684.5、2246 µg/mL		陰性 (S9 mix 存在下お よび非存在下)			t-198
T-37 [GLP]	変異原性 染色体異常	ヒト培養 リンパ球			<i>in vitro</i>	試験1 (4h 暴露) (+S9 mix、-S9 mix) 734.2、1285.7、2250 µg/mL 試験2 (+S9 mix) (4h 暴露) 734.2、1285.7、 2250 µg/mL (-S9 mix) (22h 暴 露) 419.8、734.2、 1285.7、2250 µg/mL		陽性 (S9 mix 非存在下)			t-201
T-38 [GLP]	変異原性 小核	マウス骨髄細胞			経口	500、1000、2000		陰性			t-204

3. 製剤を用いた試験成績

資料 番号	試験の種類 ・期間	供試 生物	1群当り 供試数		投与方法	投与量 (mg/kg)		LD ₅₀ 値又は 無毒性量(mg/kg)		試験機関 (報告年)	記 載 頁	
			♂	♀		♂	♀	♂	♀			
TF-01 [GLP]	急性毒性 [上げ下げ法] 14日間観察 23.3%7077 ^μ ル	ラット		♀3	経口	5000		>5000			f-1	
TF-02 [GLP]	急性毒性 14日間観察 23.3%7077 ^μ ル	ラット	♂5、	♀5	経皮	5000		>5000			f-2	
TF-03 [GLP]	皮膚刺激性 3日間観察 23.3%7077 ^μ ル	ウサギ		♀3	貼付	0.5mL		ごく軽度の 刺激性			f-3	
TF-04 [GLP]	眼刺激性 4日間観察 23.3%7077 ^μ ル	ウサギ		♀3	点眼	0.1mL/眼		軽度の刺激性			f-4	
TF-05 [GLP]	皮膚感作性 [Buehler 法] 23.3%7077 ^μ ル	モルモット	20/10		誘導(貼付) 0.5mL 未希釈検体 惹起(貼付) 0.5mL 50%、25%溶液				感作性なし			f-6

1. 原体

(1) 急性毒性

1) 急性経口毒性

ラットを用いた急性経口毒性試験

(資料 No.T-01)

試験機関：

報告書作成年：2004年 [GLP 対応]

検体の純度：

試験動物：Sprague-Dawley 系ラット、雌 3 匹

試験開始時 9 週齢、体重 173～188g

試験期間：14 日間観察

試験方法：上げ下げ法

投与方法：検体をコーン油に溶解し、35% (w/w) 懸濁液として胃管を用いて 5000mg/kg の用量を強制経口投与した。投与液量が多いため (14.33mL/kg)、半量を 2 時間間隔で 2 回投与した。「上げ下げ法」に従って、最初の 1 例について 5000 mg/kg を投与して観察を行い、死亡が認められなかったため、残りの 2 例について 5000mg/kg を投与した。

試験項目：一般状態の観察は、投与後数時間および投与後 14 日間は 1 日 1 回行った。

体重は、投与前 (試験 0 日)、投与 7 および 14 日後に測定した。

肉眼的病理検査は、観察期間終了後に全動物について実施した。

結果：

投与方法	経口
性別	雌
投与量 (mg/kg)	5000
LD ₅₀ 値 (mg/kg)	>5000
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし
症状発現時期 および消失時期	発現時間：投与後 5 時間 消失時間：投与 1 日後
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	5000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	5000

死亡例は認められなかった。

一般状態の変化として、1 例で肛門生殖器部位の汚れが観察されたのみであった。体重変化および肉眼的病理検査には異常所見は認められなかった。

2) 急性経皮毒性

ラットを用いた急性経皮毒性試験

(資料 No.T-02)

試験機関：

報告書作成年：2004年 [GLP 対応]

検体の純度：

試験動物：Wister系ラット (Alpk:AP₁SD)、1群雌雄各5匹

試験開始時 8~12 週齢、体重 雄 347~379g、雌 246~277g

試験期間：14 日間観察

投与方法：検体を少量の水でペースト状にして剃毛した背部皮膚に適用し、24 時間にわたり半閉塞投与した。投与後、塗布部を温水で洗浄した。

試験項目：中毒症状および生死を 14 日間観察した。

投与前 (試験 1 日)、試験 8 および 15 日に体重を測定し、試験終了時に全動物について肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経皮	
	雄	雌
性別		
投与量 (mg/kg)	2000	
LD ₅₀ (mg/kg)	> 2000	> 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	発現時間：投与 1 日後 消失時間：投与 11 日後	
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000	2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000	2000

死亡例および中毒症状は認められなかった。

雄 1 例および雌 3 例で皮膚刺激性が認められたが、試験 12 日までに回復した。

体重変化および肉眼的病理検査では異常所見は認められなかった。

3) 急性吸入毒性

ラットを用いた急性吸入毒性試験

(資料 No.T-03)

試験機関:

報告書作成年: 2003年 [GLP 対応]

検体の純度:

試験動物: Wister系ラット(Alpk:AP_rSD)、1群雌雄各5匹

開始時体重 雄 328.6±12.8g、雌 193.4~203.5g

試験期間: 14日間観察

試験方法: 粉塵発生装置を用いて発生させた試験気体を暴露チャンバー内に導入し、動物に4時間鼻部暴露させた。試験気体をフィルターで捕集し、重量分析法で実際濃度を暴露中に8回測定した。また、粒子径分布および空気力学的質量中位径分布を暴露中に2回測定した。

暴露条件:

設定濃度 (mg/L)	5	
実際濃度 (mg/L)	5.19	
粒子径分布 (%)	暴露開始 43分	暴露開始 3時間
> 9.8 μm	1.9	0.3
9.8~6.0 μm	29.6	8.6
6.0~3.5 μm	36.1	48.5
3.5~1.55 μm	26.9	34.7
1.55~0.93 μm	2.9	6.2
0.93~0.52 μm	1.3	0.9
< 0.52 μm	1.3	0.8
空気力学的質量中位径 (μm)	3.54	2.72
吸入可能な粒子 (< 3.5 μm) の割合%	32.4	42.6
チャンバー容積 (L)	27.6	
チャンバー内通気量 (L/分)	25	
暴露条件	チャンバー内で4時間鼻部暴露	

試験項目: 暴露中および暴露後14日間、中毒症状および生死を観察した。試験1日、8日および15日の屠殺前に各動物の体重を測定した。観察期間終了時に全ての動物について肉眼的病理検査を行った。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

試験結果 :

投与方法	吸入	
	雄	雌
性別		
投与量 (mg/L)	5.19	
LC ₅₀ (mg/L)	> 5.19	> 5.19
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	暴露期間中に開始 試験4日までに消失	暴露期間中に開始 試験2日までに消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/L)	5.19	5.19

死亡は認められなかった。

一部の雌雄で軽度の流涎が認められ、全動物で上部気道に軽度の刺激性徴候が認められたが、試験4日までにすべて回復した。

体重変化および肉眼的病理検査では特記すべき異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

(2) 皮膚および眼に対する刺激性

1) ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 No.T-04)

試験機関:

報告書作成年: 2004 年

[GLP 対応]

検体の純度:

試験動物: ニュージーランドホワイトウサギ、雄 2 匹および雌 1 匹

試験開始時 体重 2424~2912g

試験期間: 7 日間観察

試験方法: 検体 500 mg を 1mL の脱イオン水で湿らせて、剃毛した動物の左側腹部 (2.5×2.5cm) に処理し、ガーゼ (2.5×2.5cm) および外科用テープで固定した。処置期間は、約 4 時間とした。

観察項目: 検体除去約 1 時間後、1、2 および 3 日後に貼付部位の皮膚反応の程度を Draize の評価基準に従って評価した。3 日後に反応が消失しなかった 1 動物については 7 日後まで観察を行った。

結果: 観察した刺激性の評価を以下に示す。

動物番号	項目	最高評点	投与後時間					
			1 時間	1 日	2 日	3 日	4 日	7 日
33M	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	—	—
	浮腫	4	0	0	0	0	—	—
34M	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	—	—
	浮腫	4	0	0	0	0	—	—
12F	紅斑・痂皮	4	1	1	1	1	1	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	12	1	1	1	1	1	0
	浮腫	12	0	0	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0

—: 採点せず。

1 動物で 4 日間にわたりごく軽度の紅斑および落屑が認められたが、7 日以内に完全に消失した。

以上の結果より、検体は、ウサギの皮膚にごく軽度の刺激性を有すると判断された。

2) ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 No.T-05)

試験機関:

報告書作成年: 2004年 [GLP 対応]

検体の純度:

試験動物: ニュージーランドホワイトウサギ、雄2匹および雌1匹

試験開始時 体重 2305~2978g

試験期間: 7日間観察

試験方法: 検体約100mgを左眼に適用した。右眼は無処置(対照)とした。

観察項目: 適用約1時間後、1、2、3および7日後に Draize の評価基準に従って眼反応を採点し、Kay and Calandra (1962) の方法で刺激性を評価した。

なお、刺激が消失した動物についてはそれ以降の観察は実施しなかった。

結果: 刺激性変化の評価を下表に示した。

項目	最高 評点	適用後時間								
		1時間	1日	2日	3日	4日	7日			
非洗眼群	動物 番号 13F	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0	0	0
		虹 彩		2	1	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	1	1	1	1	0
			浮腫	4	1	1	1	1	1	0
		分泌物	3	1	0	0	0	0	0	
		合計	110	11	4	4	4	4	0	
	動物 番号 25M	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	—	—
			面積	4	0	0	0	0	—	—
		虹 彩		2	1	0	0	0	—	—
結膜		発赤	3	2	1	1	0	—	—	
		浮腫	4	2	0	0	0	—	—	
	分泌物	3	1	0	0	0	—	—		
	合計	110	15	2	2	0	—	—		
動物 番号 26M	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	—	
		面積	4	0	0	0	0	0	—	
	虹 彩		2	0	0	0	0	0	—	
	結膜	発赤	3	1	1	1	1	0	—	
		浮腫	4	1	1	1	1	0	—	
	分泌物	3	1	0	0	0	0	—		
	合計	110	6	4	4	4	0	—		
合計			330	32	10	10	8	4	0	
平均			110	10.7	3.3	3.3	2.7	1.3	0	

—: 採点せず。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

2 動物について適用約 1 時間後にごく軽度の虹彩炎が認められた。また、全動物に角膜において、軽度または中等度の発赤および結膜浮腫および軽度の分泌物が認められた。その他に眼周囲の皮膚における分泌物が認められた。これらの刺激性反応は、適用後 7 日以内に全て消失した。

これらの結果から、検体はウサギの眼に対して軽度の刺激性を有するものと判断された。

(3) 皮膚感作性

1) マウスを用いた皮膚感作性試験（局所リンパ節試験法）

(資料 No.T-06)

試験機関:

報告書作成年:2005年

[GLP 対応]

検体の純度:

試験動物 : マウス(CBA/Ca/Ola/Hsd)、若齢成獣、各群雄 4 匹

試験期間 : 6 日間 (3 日間塗布、最終塗布 3 日後に標識チミジン投与)

試験方法 : 局所リンパ節試験法を用いた。

検体の 10%、25%および 50% (w/v) の *N,N*-ジメチルホルムアミド (DMF) 調製液約 25 μ L/耳を各動物の両側の耳の背部表面に 3 日連続で毎日 1 回適用した。溶媒対照群には DMF のみを同様に適用した。

陽性対照群については、ヘキシルシンナムアルデヒドの 1%、3%および 10% (w/v) アセトン調製液約 25 μ L を同様に適用した。

最終塗布 3 日後、全動物に対して比放射能 2.0 Ci/mmol の ³H-メチルチミジン約 20 μ Ci を尾静脈から投与した。約 5 時間後に各動物を安楽死させて両側耳介リンパ節を摘出し、リンパ節懸濁液を調製した。リンパ節懸濁液に含まれる放射能を液体シンチレーションカウンターで測定した。

[結果の評価方法および判定基準]

結果は、各群リンパ節当たり 1 分間のカウント(cpm)として示し、さらに各試験群の活性を溶媒対照群の活性で除し、各濃度について試験群と対照群比を求めた。

被験物質の 1 つ以上の濃度において、溶媒対照群と比較して放射能の取り込み量が 3 倍以上に増加した場合を陽性とした。

結果 : 表に放射能計数および対照群比を示した。

検体投与群では、3 濃度の全てにおいて放射能の取り込みは 3 倍未満であった。

陽性対照群では、3 および 10%濃度において放射能の取り込みが 3 倍以上に増加し、試験方法の妥当性が確認された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表 検査結果

	試験濃度 (% w/v)	検査した リンパ節数	放射能の計数 (cpm/分)	リンパ節当り cpm 値	溶媒対照 との比率**
試験群	溶媒対照	8	1703	213	—
	10	8	1134	142	0.67
	25	8	1883	235	1.10
	50	8	1260	158	0.74
陽性 対照	溶媒対照	8	985	860	—
	1	8	1694	212	2.47
	3	8	2533	317	3.69
	10	8	5536	692	8.05

* : ヘキシルシンナムアルデヒド

** : 各試験群の活性を溶媒対照群の活性で除した値

以上より、本試験条件下において、検体には皮膚感作性がないものと判断された。

マウスを用いた皮膚感作性試験（局所リンパ節試験法）

（資料 No.T-32）

試験機関：

報告書作成年：2007年 [GLP 対応]

検体の純度：

試験動物：マウス(CBA/J)、各群雌 5 匹、試験開始時 22.0～25.1g

試験期間：6 日間（3 日間塗布、最終塗布 3 日後に標識チミジン投与）

試験方法：局所リンパ節試験法を用いた。

アセトン／オリーブ油（80：20）を溶媒として、検体 10%、25%および 50%（w/v）の試験溶液を調製した。各試験動物の両耳の背部表面に試験溶液 25 μ L を毎日 1 回、3 日間連続で適用した。また、検体を含まない溶媒対照区を設け、同様に適用した。陽性対照群については、アセトン／オリーブ油（80：20）を溶媒として、 α -ヘキシルシンナムアルデヒドの 85%（v/v）溶液を調製し、25 μ L を同様に適用した。最終塗布 3 日後、全動物に対して 20 μ Ci の 3 H-メチルチミジンを含む 0.01M リン酸緩衝液 250 μ L を尾静脈から投与した。5 時間後に各動物を安楽死させて両側耳介リンパ節を摘出し、リンパ節懸濁液を調製した。リンパ節懸濁液に含まれる放射能を液体シンチレーションカウンターで測定し、各群のマウス当たりの放射活性の平均カウント(DPM) を求め、各試験群の DPM を溶媒対照群の DPM で除し、各試験群と対照群比を求めた。全試験群で溶媒対照群と比較して放射活性が 3 倍以上に増加した場合（刺激性の指標 3 以上の場合）を感作性物質と見なした。

結果：次表に放射能計数および対照群比を示した。

試験群では、3 濃度の全てにおいて刺激性の指標は 3 未満であった。

陽性対照群では、刺激性の指標が 10 となり、試験方法の妥当性が確認された。

表 検査結果

群	群当り動物数	動物当りの放射能の計数 (cpm/分)	溶媒対照との比率**
溶媒対照群	5	2514	—
試験群	検体 10% (w/v)	5	3625
	検体 25% (w/v)	5	2150
	検体 50% (w/v)	5	2611
陽性対照群*	5	25158	10.0

*： α -ヘキシルシンナムアルデヒド

**：各試験群の活性を溶媒対照群の活性で除した値

以上より、本試験条件下において、検体には皮膚感作性がないものと判断された。

3) モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法)

(資料 No.T-07)

試験機関:

報告書作成年 : 2004 年 [GLP 対応]

試験実施年 : 2001 年

検体の純度 :

試験動物 : Dunkin Hartley 系モルモット、検体処理群 雌 20 匹、対照群 雄 10 匹
開始時体重 316~381g

試験期間 : 48 時間観察

試験方法 : Magnusson および Kligman の Maximization 法を用いた。
[投与量設定根拠]

感作誘導 (皮内投与) ;

各動物の剃毛した肩甲部の 3 か所に同時に 0.05~0.1 mL ずつ皮内注射した。

溶媒対照群の動物にはコーン油のみを処置した。

- ① アジュバント/コーン油 (1:1) 溶液
- ② 検体 0.3 % (w/v) コーン油溶液
- ③ 検体 0.3 % (w/v) アジュバント/コーン油 (1:1) 溶液

感作誘導 (経皮投与) ;

皮内投与 1 週間後に、検体 66 % (w/v) コーン油溶液 200~300mg を濾紙に適用し肩甲骨部位に 48 時間閉塞貼付した。

溶媒対照群の動物には、コーン油を浸込ませた濾紙を肩甲骨部に 48 時間貼付した。

惹起 (経皮投与) ;

経皮感作 2 週間後に全動物の両側腹部の約 15×5cm を剃毛した。

検体 66 % (w/v) コーン油溶液を濾紙に適用し左側腹部に 24 時間閉塞貼付した。

検体 50 % (w/v) コーン油溶液を濾紙に適用し右側腹部に 24 時間閉塞貼付した。

溶媒対照群の動物にも同様の処理をした。

観 察：

貼付除去 24 および 48 時間後に以下の評価基準に従って紅斑反応を評価した。

- 0- 反応なし
- 1- 軽度の散在性発赤
- 2- 中程度のびまん性発赤
- 3- 強い発赤および腫脹

結 果：

群	感 作		惹 起	動物数	感作反応動物数										陽性率	
					24 時 間 後					48 時 間 後					24 時間	48 時間
					皮膚反応評点				計	皮膚反応評点				計		
					皮 内	経 皮	0	1		2	3	0	1		2	3
検 体	0.3%溶液	66%溶液	66%溶液	20	19	1	0	0	1/20	20	0	0	0	0/20	5	0
			50%溶液		17	3	0	0	3/20	17	3	0	0	3/20	15	15
溶媒 対照	コーン 油溶液	コーン油 溶液	66%溶液	10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0
			50%溶液		10	3	0	0	3/10	10	1	0	0	1/10	30	10
陽性 ^a	感作群		10%溶液	10	7	3	0	0	3/10	9	1	0	0	1/10	30	10
対照	非感作		10%溶液	5	5	0	0	0	0/5	5	0	0	0	0/5	0	0

*：陽性対照物質はヘキシルシンナムアルデヒドを用いた
陽性対照は 2001 年 10 月 23 日～11 月 17 日に実施した結果を示す

検体処置群では、検体 66% (w/v) コーン油溶液で惹起した場合、1/20 例に皮膚反応がみられ、陽性率は 5%であった。検体 50% (w/v) コーン油溶液で惹起した場合、3/20 例で皮膚反応がみられ、陽性率は 30%であった。

溶媒対照群では、検体 66% (w/v) コーン油溶液で惹起した場合、皮膚反応はみられなかった。検体 50% (w/v) コーン油溶液で惹起した場合、3/10 例に皮膚反応がみられ、陽性率は 30%であった。

検体処置群で陽性率 15%であったが、溶媒対照群でも陽性動物（陽性率 30%）が観察されたため、本検体の感作性は陰性と判断した。

陽性対照試験では試験系における感受性が認められた。

以上の結果から、検体は皮膚感作性物質ではないと考えられる。

(4) 急性神経毒性試験

ラットを用いた急性神経毒性試験

(資料 No.T-08)

試験機関:

報告書作成年 : 2005 年

[GLP 対応]

検体の純度 :

供試動物 : Wistar 系ラット(Alpk:AP₁SD)、約 7 週齢、1 群雌雄各 10 匹
開始時体重 雄 ; 167~217 g、雌 ; 145~183 g

観察期間 : 14 日間

投与方法 : 検体を 0.5% (w/v) カルボキシメチルセルローズ水溶液に溶解して、0、200、600 および 2000 mg/kg の投与量で単回経口投与した。投与前に一夜絶食した。

<用量設定根拠>

観察・検査項目および結果 :

死亡率 ; 全動物について生死を毎日観察した。
試験期間を通して雌雄とも死亡例は認められなかった。

一般状態の観察 ; 全動物について一般状態を毎日観察した。
投与に関連した症状は認められなかった。

体重変化 ; 投与日 (試験 1 日) の投与前と投与 2~4 時間後 (ピーク影響時)、試験 8 および 15 日にすべての動物の体重を測定した。
いずれの投与群とも体重あるいは体重増加量への影響は認められなかった。

200 および 600 mg/kg 群雌では、試験 1 日の投与後に体重が高値を示したが、一貫した用量反応または 2000 mg/kg 群で体重あるいは体重増加量に影響がみられていないことから、偶発的なものと判断された (表 1)。

表 1. 体重変化

性 別	雄			雌		
	200	600	2000	200	600	2000
投与量 (mg/kg)						
体重						
試験 1 日 (投与後)				102↑	102↑↑	
体重増加量						
試験 1 日 (投与後)				128↑	138↑↑	

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

統計解析：Student's t-test、↑:p<0.05, ↑↑:p<0.01.

摂餌量 ; 摂餌量は各ケージの平均値 (g/ラット/日) として 1 週間間隔で算出した。

投与による影響は認められなかった。

詳細な症状観察 ; 試験 1 日 (ピーク影響時と考えられる投与約 2~4 時間後)、8 日および 15 日に全動物を対象として、以下の項目の測定を行った。

ホームケージ内観察 : 異常行動 (旋回、頭を振る、上方探索、後方歩行、横転、肢を振る)、異常発声

ケージからの取り出し時の観察 : 接近反応、接触反応、異常発声

アリーナ内観察 : 活動性、昏睡、衰弱、円背位、異常行動 (旋回、頭を振る、上方探索、後方歩行、横転、肢を振る)、痙攣 (強直性、間代性)、異常発声、運動失調、振戦、安定性の低下、歩行異常、開脚歩行、つま先歩行、肢機能の低下 (前肢、後肢)、脊椎の上方湾曲、脊椎の下方湾曲、立毛、削瘦、身づくろいされていない外観 (粗毛)、尿失禁、下痢

動物を手にとっての観察 : 接触反応、痙攣、異常発声、振戦、立毛、皮膚の色 (蒼白化、充血、チアノーゼ)、身づくろいされていない外観 (粗毛)、体温上昇、体温下降、色素涙、流涙、眼瞼下垂、眼球陥没、眼球突出、縮瞳、散瞳、口周囲の汚れ、鼻周囲の汚れ、流涎、呼吸異常 (呼吸数、呼吸深大、強制呼吸、喘ぎ呼吸、不規則呼吸、呻軋音、喘鳴、ラッセル音)、痩せ、脱水、腹部緊張、尿失禁、下痢

反射試験 : 正向反射、音に対する反応、開脚反応、視覚性置き直し反応、瞳孔反射、眼瞼反射、角膜反射 (眼瞼反射がみられない場合のみ)、耳介反射、屈曲反射 (後肢撤去反射)

その他に観察される全ての症状

詳細な症状観察に投与と関連した所見は認められなかった。

機能検査；投与開始前、試験 1 日（ピーク影響時と考えられる投与約 2～4 時間後）、8 および 15 日に全動物を対象として、以下の検査を実施した。

着地開脚幅測定、tail flick 潜時（刺激からの尾回避時間）、握力測定（前肢および後肢）

表 2 に対照群と比べ有意差のみられた項目を示した。

着地開脚幅測定、tail flick 潜時および握力測定に投与の影響は認められなかった。

tail flick 潜時の統計学的に有意な延長が 200 mg/kg 群雄で試験 1 日に認められたが、2000 および 600 mg/kg 群では影響がみられていないことから、投与に関連した変化ではないと考えられる。

前肢握力の統計学的有意差が 200 mg/kg 群雌雄で試験 1 日に認められたが、2000 または 600 mg/kg 群では同様の差は明白でないため、投与に関連した変化ではないと考えられる。

後肢握力値は、投与群すべての雌で試験 1 日に対照群より低値であった。一貫した用量反応関係は認められず、群平均値は背景データの範囲内にあることから、投与に関連しないと判断された。

後肢握力の高値が雄の 600 mg/kg 群で試験 1 日に認められたが、2000 mg/kg 群で同様の影響がみられていないことから投与に関連した変化ではないと考えられる。

表 2. 機能検査

性 別	雄			雌		
	200	600	2000	200	600	2000
tail flick 潜時						
試験 1 日	207↑					
前肢握力						
試験 1 日	90↓			113↑		
後肢握力						
試験 1 日		138↑		67↓↓	65↓↓	61↓↓

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

統計解析：Student's t-test、↑ ↓:p<0.05, ↓↓:p<0.01.

自発運動量測定；投与開始前、試験 1 日（ピーク影響時と考えられる投与約 2～4 時間後）、8 および 15 日に全動物を対象として、自動測定装置を用いて自発運動量（5 分単位で 50 分）を測定した。

表 3 に対照群と比べ有意差のみられた項目を示した。

自発運動量に投与の影響は認められなかった。

2000 mg/kg 群雌での第 15 日に自発運動量が高値を示したが、他の機能検査あるい

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

は病理組織所見に影響がなく、さらに、全体運動量の群平均値は背景データの範囲内であったことから、投与の影響ではないと考えられる。

600 mg/kg 群雌で第 15 日の 41~45 分の間に自発運動量の高値がみられたが、全体運動量に影響がなかったため、投与に関連しない変化と考えられた。

表 3. 自発運動量測定

性 別		雄			雌		
投与量 (mg/kg)		200	600	2000	200	600	2000
第 1 日	41-45 分						224↑
第 8 日	11-45 分		155↑				
	26-30 分				179↑		
	31-35 分				180↑		
第 15 日	26-30 分						194↑
	41-45 分					163↑	165↑
	1-50 分 (全体運動量)						132↑

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

Student's t-test、↑↓：有意水準 5% ↑↑↓↓：有意水準 1%

臓器重量；試験終了時に各群雌雄各 5 匹を対象に、灌流固定後、脳重量を測定した。脳重量体重比および体重補正重量も算出したが、脳重量体重比については統計解析を行わなかった。

雌雄とも脳重量への影響は認められなかった。

病理組織学的検査；灌流固定した対照群および 2000 mg/kg 群の雌雄各 5 匹について、以下の如く組織標本を作製し検鏡した。

脳（7 水平面）、腓腹筋、視神経と網膜を含む眼球、脊髄の背根神経節および脊髄神経根（神経線維の背側及び腹側根を含む）の横断面、ならびに脊髄（頸膨大および腰膨大）の横断面と縦断面についてはパラフィン包埋後 H/E 染色を、近位の坐骨神経、近位と遠位の脛骨神経（脛骨神経腓腹筋分岐部を含む）の横断面と縦断面についてはエポキシ樹脂包埋後、トルイジンブルー染色を施した。

表 4 に認められた病理組織所見を示した。

2000mg/kg 群の雌雄における中枢および末梢神経の病理組織学的検査で、投与の影響は認められなかった。

2000mg/kg 群の雌雄で脛骨神経、坐骨神経および脊髄に脱髄がみられたが、この変化は対照群でもみられているものであることから投与の影響ではないと考えられた。

好酸球浸潤が 2000 mg/kg 群の雌 1 例の脳で認められた。浸潤は中脳（視床）の小領

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

域に限定し、かつ片側性であった。組織学的に同一の視床の好酸球浸潤は、この系のラットでの自然発生所見として観察されている。所見の片側性および、以前報告された自然発生所見と同一の発生であることから、偶発的なものと考えられる。

なお、高用量群の雌雄において投与に関連した神経病理学的変化が認められなかったことから、低、中用量の神経病理組織学的検査は実施しなかった。

表 4. 神経病理組織学的所見

性 別	雄				雌			
	投 与 量 (mg/kg)	0	200	600	2000	0	200	600
検 査 動 物 数	(5)	(-)	(-)	(5)	(5)	(-)	(-)	(5)
脳：血管周囲の好酸球浸潤（軽微）	0	-	-	0	0	-	-	1
遠位脛骨神経：脱髄（軽微）	0	-	-	1	1	-	-	0
近位脛骨神経：脱髄（軽微）	3	-	-	2	2	-	-	2
近位坐骨神経：脱髄（軽微）	3	-	-	3	3	-	-	3
脱髄（軽度）	0	-	-	0	1	-	-	0
脊髄（頸部）：脱髄（軽度）	1	-	-	0	0	-	-	0

統計解析：Fisher's exact test で有意差なし

以上の結果、本剤をラットに 200、600 および 2000 mg/kg の用量で単回経口投与したが、体重、摂餌量および一般状態に投与の影響は認められなかった。

神経毒性に関する機能観察総合検査ならびに中枢および末梢神経系の病理組織学的検査では、雌雄とも最高投与の 2000mg/kg 群においても影響は認められなかった。

このことから、本剤を単回経口投与した場合の神経毒性に対する無毒性量は雌雄とも 2000mg/kg であると判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

(5) 急性遅発性神経毒性

急性遅発性神経毒性試験

(資料 No.T-09)

試験成績提出の除外

遅発性神経毒性を有する既知の化学物質との化学構造上の相関等からみて、遅発性神経毒性を有するおそれがないと認められることから試験を省略した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

(6) 90日間反復経口投与毒性

1) ラットを用いた飼料混入投与による90日間反復経口投与毒性試験

(資料 No.T-10)

試験機関：

報告書作成年：2005年 [GLP 対応]

検体の純度：

試験動物： Wistar系ラット(Alpk:AP_rSD)、約5週齢、1群雌雄各10匹
開始時体重 雄：170～208g、雌：137～179g

試験期間： 投与期間(90日間) 2003年5月14日から90日間投与

投与方法： 検体を飼料中に0、100、500、3000および5000ppmの濃度で混和し、90日間にわたって投与した。

<用量設定根拠>

試験項目および結果：

死亡率；全動物について生死を毎日観察した。

試験期間を通して雌雄とも死亡例は認められなかった。

一般状態の観察；全動物について一般状態および行動の変化(ケージ脇からの観察も含む)を1日2回観察し、詳細な症状観察を毎週1回実施した。

投与に関連した一般状態の変化は認められなかった。

体重変化；全動物の体重を毎週1回測定した。

3000 および 5000ppm 群の雄では、投与期間を通して有意な体重増加抑制がみられ、投与の影響と考えられた。14 週時の体重は対照群に比して 3000ppm 群で 11%、5000ppm 群で 8%低く、体重増加量は対照群に比して 3000ppm 群で 16%、5000ppm 群で 11%の低下を示した。

雄の 100 および 500ppm 群ならびに雌の投与群では、投与に関連した体重への影響は認められなかった。

表 1-a. 体重変化

性 別		雄				雌			
投与量 (ppm)		100	500	3000	5000	100	500	3000	5000
体重	2 週	98 ↓↓	99	98 ↓↓	97 ↓↓	100	100	98	100
	6 週	97	96	91 ↓↓	95	99	99	96	97
	10 週	98	96	91 ↓↓	94	99	101	97	99
	14 週	97	96	89 ↓↓	92 ↓	101	102	102	100

体重変化は対照群に対する変動率 (%、5 捨 6 入) で示した
統計解析：Student's t-test、↓:p<0.05, ↓↓p<0.01

表 1-b. 累積体重増加量

性 別		雄				雌			
投与量 (ppm)		100	500	3000	5000	100	500	3000	5000
1~2 週		91 ↓↓	97	94 ↓	90 ↓↓	101	98	86	97
1~6 週		94	93	85 ↓↓	91	97	97	90	92
1~10 週		96	93	86 ↓↓	90	97	102	94	97
1~14 週		96	93	84 ↓	89	103	104	97	100

累積体重増加量は対照群に対する変動率 (%、5 捨 6 入) で示した
統計解析：Student's t-test、↓:p<0.05, ↓↓p<0.01

摂餌量および食餌効率；摂餌量は試験期間中連続してケージ毎に測定し、1 週間隔で 1 匹あたりの摂餌量 (g/日) を算定した。また食餌効率 (飼料 100g あたりの体重増加量) を算出した。

摂餌量については、雌雄とも投与に関連した影響は認められなかった。

食餌効率については、3000 および 5000ppm 群の雄で投与期間を通して有意な減少がみられ、投与に関連した変化であった (表 2)。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表 2. 摂餌量および食餌効率

性 別		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	100	500	3000	5000	0	100	500	3000	5000
摂餌量	1 週	100	101	101	108 ↓	109 ↓	100	94	100	92	102
	7 週	100	98	95	98	99	100	94	93	90	90
	13 週	100	100	96	99	100	100	102	99	96	97
食餌効率 (1-4 週) (g growth/100g food)		22.13 (100)	20.44 (92)	20.39 (92)	18.63 ↓ (84)	18.64 ↓ (84)	12.53 (100)	13.10 (104)	12.21 (97)	12.56 (100)	11.43 (91)
	(1-13 週)	11.80 (100)	11.54 (98)	11.37 (96)	9.99 ↓↓ (85)	10.38 ↓↓ (88)	5.99 (100)	6.56 (108)	6.38 (106)	6.32 (105)	6.28 (105)

摂餌量は対照群に対する変動率(%、5捨6入)で示し、飼料効率は実数と変動率(%、5捨6入)で示した。統計解析: Student's t-test、↓: p<0.05、↓↓: p<0.01

検体摂取量; 投与期間中の平均検体摂取量は、表 3 のとおりであった。

表 3. 検体摂取量

投与量(ppm)		100	500	3000	5000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	8.2	41.1	260.3	435.4
	雌	8.9	44.7	260.4	443.5

眼科学的検査; 投与開始前に全動物、および試験第 13 週時には対照群および 5000ppm 群を対象に眼科学的検査を実施した。

投与に関連した変化は認められなかった。

機能観察総合検査 (詳細な症状観察および定量的検査); 試験 13 週時に全動物を対象として、以下の項目の測定を行った。

ホームケージ内観察: 異常行動 (旋回、頭を振る、上方探索、後方歩行、横転、肢を振る)、異常発声

ケージからの取り出し時の観察: 接近反応、接触反応、異常発声

アリーナ内観察: 活動性、昏睡、衰弱、円背位、異常行動 (旋回、頭を振る、上方探索、後方歩行、横転、肢を振る)、痙攣 (強直性、間代性)、異常発声、運動失調、振戦、安定性の低下、歩行異常、開脚歩行、つま先歩行、肢機能の低下 (前肢、後肢)、脊椎の上方湾曲、脊椎の下方湾曲、立毛、横腹のくびれ、身づくろいされていない外観、尿失禁、下痢

動物を手にとっての観察: 接触反応、痙攣、異常発声、振戦、立毛、皮膚の色 (蒼白、充血、チアノーゼ)、身づくろいされていない外観、体温上昇、体温下降、色素涙、流涙、眼瞼下垂、眼球陥没、眼球突出、縮瞳、散瞳、口周囲の汚れ、鼻周囲の汚れ、流涎、呼吸異常 (呼吸数、呼吸深大、強制呼吸、喘ぎ呼吸、不規則呼吸、呻軋音、喘鳴、ラッセル音)、痩せ、横腹のくびれ、脱水、腹部緊張、尿失禁、下痢

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

反射試験：正向反射、音に対する反応、開脚反応、視覚性置き直し反応、瞳孔反射、
眼瞼反射、角膜反射（眼瞼反射がみられない場合のみ）、耳介反射、屈曲反
射（後足撤去反射）

定量的検査：握力測定（前肢および後肢）、着地開脚幅測定、tail flick 潜時（刺激か
らの尾回避時間）

その他に観察される全ての症状

表 4 に対照群と比べ有意差のみられた項目を示した。

機能観察総合検査（詳細な症状観察および定量的検査）に投与に関連した所見は認
められなかった。

前肢握力の有意な高値が 5000ppm 群の雌でみられた。しかし、5000ppm 群雌の前
肢握力の個別別値の大多数は、対照群の値の範囲内にあり、かつ背景データの範囲
内にあった。また、他の機能観察項目に投与に関連した変化がみられなかった。従
って、5000ppm 群の雌でみられた変化には毒性学的意義はないと考えられた。

表 4-a. 機能検査

性 別	雄				雌			
	100	500	3000	5000	100	500	3000	5000
投与量 (ppm)								
前肢握力								112 ↑

表中の値は対照群に対する変動率(%、5捨6入)で示した
統計解析：Student's t-test、↑：p<0.05

表 4-b 前肢握力測定(g)－雌

握力測定	前 肢				
投与量(ppm)	0	100	500	3000	5000
平均値	1398	1430	1258	1430	1568 ↑
標準偏差	154	203	183	126	193
個別別値 最小	1200	1100	900	1250	1325
個別別値 最大	1700	1750	1450	1625	1825
背景データ（2002-2004年に試験を開始した10試験）n=117					
平均値の最小-最大値	706 ± 142 — 1488 ± 357				
個別別値の範囲	500 — 2000				

統計解析：Student's t-test、↑：p<0.05

自発運動量；試験 13 週時に全動物を対象として、自動測定装置を用いて自発運動量（5 分単位
で 50 分間）を測定した。

自発運動量に投与の影響は認められなかった。

5000ppm 群雌雄では、自発運動量測定の間接時において対照群に比して有意差がみ
られたが、孤立性の変化であったことから偶発的なものと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表 5. 自発運動量

性 別		雄				雌			
投与量 (ppm)		100	500	3000	5000	100	500	3000	5000
自発運動量	26-30 分				11 ↓				
	31-35 分								196 ↑

表中の値は対照群に対する変動率(%、5 捨 6 入)で示した
統計解析：Student's t-test、 ↑ ↓ : p<0.05.

血液学的検査；投与終了時に全生存動物を対象として、心穿刺により血液を採取し、以下の項目を測定した。

血球数測定用には EDTA を、凝固検査用には 0.11M クエン酸ナトリウムを抗凝固剤として用いた。

赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球ヘモグロビン量 (MCH)、平均赤血球ヘモグロビン濃度 (MCHC)、総白血球数、白血球分類 (絶対数)、血小板数、赤血球形態、プロトロンビン時間 (PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)

表 6 に対照群と比べ有意差のみられた項目を示した。

3000 および 5000ppm 群の雌雄では、赤血球関連項目に投与の影響がみられ、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、MCV、MCH および MCHC が減少した。

500ppm 群雌では、対照群に比して MCV の減少がみられた。

好中球数および単球数の有意な減少が 5000ppm 群の雄でみられたが、総白血球数あるいは他の白血球型に投与の影響がなかったことから、毒性学的意義はないと判断した。LUC (分類不能な細胞) 数の増加が雌の 5000ppm 群にみられたが、これは 1 例の LUC 値が高値であり、この値を除外すると対照群と差がなかったため、投与に関連した変化ではないと判断した。

PT および APTT に統計学的有意差がみられたが、一貫した用量相関性がみられないことから、投与に関連した変化とは考えられなかった。

その他にも統計学的に有意な変化が認められたが、孤立性のものであったことから投与に関連した変化とは考えられなかった。

[申請者注]：

表 6-a. 血液学的検査結果

検査 時期	性 別	雄				雌				
		投与量(ppm)	100	500	3000	5000	100	500	3000	5000
14 週 時	赤血球数			104 ↑						
	ヘモグロビン濃度				96 ↓			95 ↓↓	93 ↓↓	
	ヘマトクリット値							96 ↓↓	94 ↓↓	
	MCV			97 ↓↓	95 ↓↓		98 ↓	96 ↓↓	96 ↓↓	
	MCH			96 ↓↓	94 ↓↓			95 ↓↓	95 ↓↓	
	MCHC			99 ↓	98 ↓			98 ↓	99 ↓	
	好中球数				71 ↓↓					
	単球数				67 ↓↓	66 ↓				
	LUC 数								156 ↑	
	血小板数							112 ↑		
	PT					97 ↓			104 ↑↑	
	APTT			89 ↓		88 ↓			87 ↓↓	90 ↓

表中の数値は対照群に対する変動率 (%、5 捨 6 入) を示す

統計解析: Student's t-test, ↑ ↓: p<0.05, ↑↑↓↓ p<0.01

LUC: 分類不能な細胞

表 6-b. 雌の LUC 値

項 目	0 ppm	100 ppm	500 ppm	3000 ppm	5000 ppm	
	10	10	10	10	10	9a
LUC	0.043	0.038	0.034	0.056	0.067 ↑	0.050
(×10 ⁹ /L)	0.02-0.08	0.01-0.07	0.02-0.07	0.03-0.08	0.02-0.22	0.02-0.07

上段は動物数、中段は平均値、下段は個体値の範囲

統計解析: Student's t-test, ↑: p<0.01

a: 1 例の高値を除いて計算

血液生化学的検査; 投与終了時 (心穿刺) に得られた血漿 (抗凝固剤としてヘパリンを使用) を用いて以下の項目について検査した。

尿素、クレアチニン、グルコース、アルブミン、総タンパク、コレステロール、トリグリセリド、総ビリルビン、アルカリホスファターゼ (ALP)、γ-グルタミルトランスフェラーゼ (GGT)、アスパラギン酸トランスアミナーゼ (AST)、アラニントランスアミナーゼ (ALT)、クレアチンキナーゼ、カルシウム、リン、ナトリウム、カリウム、クロール

表 7 に対照群と比べ、統計学的に有意差のみられた項目を示した。

投与の影響として、雌雄の 3000 および 5000ppm 群でアルブミンおよび総タンパク (雌は 5000ppm 群のみ) の増加、雌の 3000 および 5000ppm 群でコレステロールおよび GGT の増加が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

ALP は 500ppm 以上の投与群の雌雄で有意な低下がみられた。雄における統計学的有意な低下は、対照群の 3 例が高い値であったことによるものであった。対照群の高値を除外して解析をおこなったところ有意差はなかった。

[申請者注] :

ALT は雄の投与群で対照群に比べて有意な低下がみられた。これは対照群の 1 例で異常な高値を示したことによるものであり、この高値を除外して解析をおこなったところ、3000 および 5000ppm 群で統計学的に有意な低下がみられた。しかし、500ppm 以下の投与群では有意差はみられなかった。

AST は 3000 および 5000ppm 群の雌雄で対照群に比べて有意な低下を示した。雄の 100 および 500ppm 群でも統計学的有意差がみられたが、これらの群における個別別値は背景データの範囲内にあったことから、投与に関連したものではないと判断された。

雄では 100ppm 群のアルブミン、500ppm 群のクレアチンキナーゼに統計学的有意差がみられたが、変化の程度が小さいこと、あるいは用量との関連性がみられなかったことから、投与に関連した変化ではないと考えられた。

表 7. 血液生化学的検査結果

検査 時期	性 別	雄				雌			
	投与量(ppm)	100	500	3000	5000	100	500	3000	5000
14 週	アルブミン	103 ↑		108 ↑↑	106 ↑↑			104 ↑	107 ↑↑
	総タンパク			105 ↑↑	104 ↑				104 ↑
	コレステロール							116 ↑	112 ↑
	GGT							158 ↑↑	205 ↑↑
	ALP		90 ↓	82 ↓↓	89 ↓		83 ↓	78 ↓↓	79 ↓↓
	除外後						87 ↓	82 ↓↓	83 ↓↓
	ALT	78 ↓↓	79 ↓↓	60 ↓↓	65 ↓↓				
	除外後			65 ↓↓	71 ↓↓				
AST	76 ↓↓	75 ↓↓	51 ↓↓	56 ↓↓			71 ↓↓	72 ↓	
クレアチンキナーゼ			55 ↓						

表中の数値は対照群に対する変動率(%, 5捨6入)を示す
統計解析: Student's t-test, ↑↓: p<0.05, ↑↑↓↓: p<0.01

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表 7-b. ALP および ALT

性別	項目	0 ppm	100 ppm	500 ppm	3000 ppm	5000 ppm
雄	ALP (IU/L)	10	10	10	10	10
		193±44	184±23	173±18 ↓	158±10 ↓↓	171±18 ↓
	除外後	7	9	10	10	10
		168±15	179±16	173±18	158±10	171±18
	ALT (IU/L)	10	10	10	10	10
		114.4±36.6	89.6±23.5 ↓↓	90.4±18.9 ↓↓	68.3±8.5 ↓↓	74.6±15.8 ↓↓
除外後		9	10	10	10	10
		105.3±24.1	89.6±23.5	90.4±18.9	68.3±8.5 ↓↓	74.6±15.8 ↓↓
雌	ALP (IU/L)	10	10	10	10	10
		133±27	121±15	110±18 ↓	104±15 ↓↓	105±18 ↓↓
	除外後	9	10	10	10	10
		126±18	121±15	110±18 ↓	104±15 ↓↓	105±18 ↓↓

上段は動物数、下段は平均値±標準偏差
統計解析：Student's t-test、↓: p<0.05, ↓↓: p<0.01.

表 7-c. 雄の AST (IU/L)

項目	0 ppm	100 ppm	500 ppm	3000 ppm	5000 ppm
平均値±SD	113.8±44.8	86.1±20.1 ↓↓	85.5±17.5 ↓↓	57.9±4.8 ↓↓	63.3±15.2 ↓↓
個体別値	最小	74	53	63	51
	最大	231	120	111	68
背景データ (2000-2003年に試験を開始した10試験) n=120					
平均値の最小-最大値	73.1±6.7 - 103±28				
個体別値の範囲	59 - 169				

統計解析：Student's t-test、↓↓: p<0.01.

尿検査 ; 試験 13 週時に全生存動物を対象として、一夜尿 (約 16-18 時間) を採取し、色調、尿量、外観、比重、pH、糖、ケトン体、蛋白、ビリルビン、潜血を検査した。

投与に関連した影響は認められなかった。

臓器重量 ; 投与終了時の全生存動物を対象として、以下の臓器重量を測定した。

副腎、脳、心臓、脾臓、腎臓、肝臓、精巣上体、精巣、卵巣、子宮 (頸部を含む)、胸腺、

表 8 に対照群と比べ統計学的に有意差のみられた項目を示した。

投与の影響として、3000 および 5000ppm 群の雌雄で肝臓重量の増加がみられた。

雄では 3000ppm 群で 27%、5000ppm 群で 36%、雌では 3000ppm 群で 15%、5000ppm 群で約 30%の増加を示した。

雄の 500ppm 群でも 8%の肝臓重量増加がみられた。

腎臓重量の増加が雄の 3000 および 5000ppm 群で認められた。

脳重量（雄）、副腎重量（雌）および心臓体重比（雄）に統計学的有意差がみられたが、用量に依存した変化ではなかったこと、有意差がみられた投与量より高用量では影響がみられなかったことから投与に関連したものではないと考えられた。

精巣および精巣上体の体重比の増加が雄の 3000 および 5000ppm 群で認められたが実重量および補正重量に差はなかった。これは、雄の 3000 および 5000ppm 群でみられた体重増加抑制に起因する変化と考えられた。

〔申請者注〕：

表 8. 臓器重量

性 別	雄				雌			
投与量(ppm)	100	500	3000	5000	100	500	3000	5000
最終体重	97	95	90	93	101	102	99	101
脳	実重量	97 ↓	97 ↓↓					
	補正重量	97 ↓	97 ↓					
	体重比		102	110 ↑				
腎臓	実重量		98	104				
	補正重量		106 ↑	109 ↑↑				
	体重比		111 ↑↑	112 ↑↑				
肝臓	実重量	102	114 ↑	126 ↑↑			114 ↑↑	131 ↑↑
	補正重量	108 ↑	127 ↑↑	136 ↑↑			115 ↑↑	129 ↑↑
	体重比	105 ↑	124 ↑↑	135 ↑↑			116 ↑↑	130 ↑↑
脾臓	実重量		86 ↓↓	87 ↓				
	補正重量		93	93				
	体重比		96	95				
副腎	実重量					82 ↓		
	補正重量					80 ↓		
	体重比					80 ↓		
心臓	実重量		96					
	補正重量		104					
	体重比		108 ↑					
精巣	実重量		103	103	—	—	—	—
	補正重量		104	104	—	—	—	—
	体重比		116 ↑↑	110 ↑	—	—	—	—
精巣上体	実重量		100	103	—	—	—	—
	補正重量		102	105	—	—	—	—
	体重比		113 ↑	111 ↑	—	—	—	—

統計解析：Student's t-test、 ↑ ↓ : p<0.05, ↑↑ ↓↓ : p<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率（%、5 捨 6 入）を示す

補正重量：最終体重値を共変量として調整した平均値

—：検査せず

肉眼的病理検査；投与終了時の全生存動物を対象として実施した。

投与に関連した肉眼的病理所見は認められなかった。

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

対照群および 5000ppm 群については、脾臓、骨髓（大腿骨）、頸部リンパ節、腸間膜リンパ節、胸骨、気管、肺、心臓、大動脈、唾液腺、膵臓、肝臓、咽頭、喉頭、食道、胃、十二指腸、回腸、空腸、盲腸、結腸、直腸、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、精嚢、子宮（頸部を含む）、膈、卵巣、卵管、下垂体、甲状腺、上皮小体、副腎、胸腺、脳（大脳、小脳、脳幹）、脊髄、坐骨神経、眼（網膜、視神経）、皮膚、乳腺（雌）、鼻/鼻腔、随意筋および肉眼的病変部を検査した。

さらに、100、500 および 3000ppm 群については、肝臓および腎臓を検査した。

投与に関連した病理組織学的変化は、肝臓（雌雄）および腎臓（雄）に認められた。

肝臓（表 9-a）：門脈周囲の肝細胞に細胞質の好酸性変化亢進をともなう細胞肥大の発現頻度の増加が 3000ppm 群の雌および 5000ppm 群雌雄にみられ、統計学的に有意であった。雌の 5000ppm 群では肝細胞の変化がより明確であった。

腎臓（表 9-b）：雄の 5000ppm 群では、尿細管（両側）の好塩基性変化が高頻度で発現したが、統計学的に有意ではなかった。両側および片側の尿細管における好塩基性変化の発現頻度を合計すると、投与群全群で雄の発現頻度がより高くなったが、しかし、背景データの最大発現率は 83% で、雄の 5000ppm 群における尿細管好塩基性変化の発現率は、背景データよりも高いことから投与の影響と判断した。

雌における尿細管好塩基性変化の発現頻度は、背景データの最大発現率内にあり、両側病変の発現頻度に統計学的に有意差はなく、用量相関性もないことから、投与に関連した変化ではないと判断した。

その他観察された病理組織学的所見には投与との関連性は認められなかった。

表 9-a. 肝臓－肝細胞質好酸性変化亢進を伴う肝細胞肥大（門脈周囲）

性 別	雄					雌				
	0	100	500	3000	5000	0	100	500	3000	5000
投与量(ppm)	0	100	500	3000	5000	0	100	500	3000	5000
検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
門脈の肝細胞肥大／好酸性変化亢進										
発現頻度	0	0	0	0	8**	0	0	0	10**	10**
軽微					3				8	4
軽度					5				2	6

統計解析：Mann-whitney U test、**：P < 0.01

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表 9-b. 腎臓－尿細管好塩基性変化

性別	雄					雌				
	0	100	500	3000	5000	0	100	500	3000	5000
投与量(ppm)	0	100	500	3000	5000	0	100	500	3000	5000
検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
尿細管好塩基性変化										
両側	1	2	4	4	6	1	2	1	1	3
片側	3	4	3	4	3	0	2	3	4	2
合計	4	6	7	8	9	1	4	4	5	5
(%)	(40)	(60)	(70)	(80)	(90)	(10)	(40)	(40)	(50)	(50)
背景データ ^a 発現率(%)	4/12－10/12 (33%－83%)					0/12－9/12 (0%－75%)				

a : 2002年4月から2004年7月までに試験を開始した11試験

統計解析 : Mann-whitney U test で有意差なし

以上の結果から、本剤を90日間飼料混入投与した影響として、3000および5000ppm群の雄で、体重、体重増加量および食餌効率の低下がみられた。

3000および5000ppm群の雌雄では、赤血球関連項目の低下（ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、MCV、MCHおよびMCHC）がみられた。これらの用量群では、アルブミン、総タンパク、コレステロールおよびGGTの増加がみられ、肝臓重量が増加した。病理組織学的所見として、門脈周囲の肝細胞に好酸性変化の充進をともなう細胞肥大がみられた。

雄では3000および5000ppm群で腎臓重量の増加がみられ、組織学的変化として尿細管の好塩基性変化が5000ppm群でみられた。

500ppm群の雄で肝臓重量が増加した。しかし、500ppm群の肝臓には投与に関連した病理組織学的変化が認められなかったことから、この群の肝臓重量増加には毒性学的意義はないと考えられた。

これらのことから、無毒性量は500ppm（雄：41.1mg/kg/day、雌：44.7mg/kg/day）であると判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

2) マウスを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験

(資料 No.T-11)

試験機関：

報告書作成年：2005 年 [GLP 対応]

検体の純度：

試験動物：C57BL/10J₁CD-1 マウス、6 週齢、1 群雌雄各 10 匹

開始時体重 雄：18.9～24.4g、雌：17.3～20.5g

試験期間：投与期間（90 日間）2002 年 6 月 18 日から 90 日間投与

投与方法：検体を飼料中に 0、300、800、2000 および 5000 ppm の濃度で混和し、90 日間にわたって摂食させた。

<用量設定根拠>

試験項目および結果：

死亡率；全動物について生死を毎日観察した。

試験期間を通して、雌雄とも投与に関連した死亡例は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

一般状態および詳細な症状観察;全動物について一般状態および行動の変化を1日1回観察し、
詳細な症状観察を毎週1回実施した。

雌雄とも投与に関連した一般状態の変化は観察されなかった。

体重変化;全動物の体重を毎週1回測定した。

雄では、5000ppm群で試験3週から体重減少がみられ、試験終了時には対照群に比べ体重は6%、体重増加量は22%の低下であった。2000ppm群でも同様のパターンが認められ、試験終了時には体重増加量が対照群に比べ17%低下した。これらは投与の影響と考えられた。

雄の300ppm群では体重および体重増加量に有意な低値を示したが、800ppm群では有意な差がみられていないことから投与に関連した変化ではないと考えられる。

雌では、2000および5000ppm群で初期体重が減少した。試験終了時の5000ppm群では対照群値に対して、体重は5%、体重増加量は23%低下し、2000ppm群では、試験終了時には体重増加量が対照群に比べ7%低下した。これらは投与の影響と考えられた。

雌のその他の群では、体重変化は対照群値と同等であり、投与に関連した変化は認められなかった。

表 1-a. 体重変化

性 別 投与量 (ppm)	雄				雌			
	300	800	2000	5000	300	800	2000	5000
2 日	100	100	100	98 ↓↓	100	99	98 ↓	98 ↓↓
1 週	99	100	99	100	100	100	99	100
3 週	96 ↓↓	98	98	97 ↓	102	102	101	102
6 週	93 ↓↓	98	96	95 ↓	101	99	98	98
10 週	94 ↓↓	97	96	94 ↓↓	100	99	97	98
14 週	92 ↓↓	96	95	94 ↓↓	101	100	99	95 ↓↓

体重変化は対照群に対する変動率 (%、5 捨 6 入) で示した
統計解析: Student's t-test, ↓: p<0.05, ↓↓ p<0.01

表 1-b. 累積重増加量

性 別 投与量 (ppm)	雄				雌			
	300	800	2000	5000	300	800	2000	5000
2 日	100	133	133	-67 ↓↓	0	-200	-400 ↓↓	-500 ↓↓
1 週	67	108	100	92	75	75	0	50
3 週	52 ↓↓	83	78	61 ↓	117	133	117	117
6 週	63 ↓↓	88	79	73 ↓	94	87	78	81
10 週	74 ↓↓	88	84	77 ↓↓	95	91	79 ↓	89
14 週	73 ↓↓	88	83	79 ↓↓	100	95	93	77 ↓↓

体重変化は対照群に対する変動率 (%、5 捨 6 入) で示した
統計解析: Student's t-test, ↓: p<0.05, ↓↓ p<0.01

摂餌量および食餌効率；摂餌量は試験期間中連続してケージ毎に測定し、1匹あたりの摂餌量 (g/日) を算定した。また食餌効率 (飼料 100g あたりの体重増加量) を算出した。摂餌量については、5000ppm 群の雌雄および 2000ppm 群の雄で、試験 13 週時に対照群と比べて有意な低下がみられた。その他の投与群では、摂餌量に投与に関連した変動は認められなかった。食餌効率については、雄の投与群では食餌効率が低値を示したが、用量相関性は認められなかった。雌の食餌効率に投与に起因した変動は認められなかった。

表 2. 摂餌量および食餌効率

性 別		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	300	800	2000	5000	0	300	800	2000	5000
摂餌量	1 週	100	100	92 ↓	97	100	100	103 ↑	94 ↓	100	100
	4 週	100	80	85	75	82	100	97	106	97	100
	7 週	100	107	110	113	107	100	97	126	120	97
	13 週	100	97	97	94 ↓	92 ↓	100	92	92	95	84 ↓
食餌効率 (g growth/100g food)											
1-4 週 (%)		3.90 (100)	2.97 ↓ (74)	4.01 (103)	3.84 (98)	3.58 (92)	2.66 (100)	2.27 (85)	2.74 (103)	2.27 (85)	2.25 (85)
1-13 週 (%)		3.11 (100)	2.40 ↓ (77)	2.81 (90)	2.64 (85)	2.53 (81)	1.89 (100)	1.95 (103)	1.82 (96)	1.87 (99)	1.52 (80)

摂餌量は対照群に対する変動率(%、5 捨 6 入)で示した
食餌効率は実数と変動率で示した
統計解析：Student's t-test、↑↓: p<0.05, ↑↑↓↓ p<0.01

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は、表 3 の通りであった。

表 3. 検体摂取量

投与量(ppm)		300	800	2000	5000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	37.2	98.0	247.6	624.3
	雌	47.3	128.0	315.8	800.5

血液学的検査；投与終了時に各群 10 匹の動物を対象として、心穿刺により血液を採取し、以下の項目を測定した。血球数測定用には EDTA を抗凝固剤として用いた。

赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球ヘモグロビン量 (MCH)、平均赤血球ヘモグロビン濃度 (MCHC)、赤血球粒度分布幅 (RDW)、総白血球数、白血球分類 (絶対数)、血小板数

表 4 に対照群と比べ有意差のみられた項目を示した。

2000ppm 群の雌、5000ppm 群の雌雄では、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、MCV および MCH が対照群に比べて有意な低値がみられ、また、赤血球粒度分布幅の増加を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

雄の 2000ppm 群、雌の 300 および 800ppm 群では、MCV および MCH の有意な低値がみられたが、その他の赤血球関連項目に影響がみられていないことから、MCV および MCH の変化の毒性学的意義は不明確であり、投与の影響ではないとみなした。その他にみられた統計学的に有意な変化は、用量相関性が認められないことから投与に関連した変化とは考えられなかった。

表 4. 血液学的検査結果

性 別	雄				雌			
	300	800	2000	5000	300	800	2000	5000
ヘモグロビン濃度				95 ↓↓			94 ↓↓	95 ↓↓
ヘマトクリット値				96 ↓↓			95 ↓↓	96 ↓↓
MCV			98 ↓↓	98 ↓↓	98 ↓	96 ↓↓	96 ↓↓	95 ↓↓
MCH			98 ↓↓	97 ↓↓	97 ↓↓	96 ↓↓	95 ↓↓	95 ↓↓
MCHC					99 ↓		98 ↓	
RDW		102 ↑		102 ↑			103 ↑↑	104 ↑↑
血小板数						119 ↑		
好中球数		174 ↑↑						

表中の数値は対照群に対する変動率（%、5 捨 6 入）を示す
統計解析； Student's t-test、 ↑ ↓ : p<0.05, ↑↑↓↓: p<0.01

臓器重量；雌雄各群 10 匹を対象として、以下の臓器重量を測定した。

副腎、脳、心臓、脾臓、腎臓、肝臓、精巣、精巣上体、卵巣および子宮（子宮頸部含む）

表 5 に対照群と比べ統計学的に有意差のみられた項目を示した。

800、2000 および 5000ppm 群の雌雄で肝臓の補正重量（最終体重をもとに補正した）および体重比の増加、2000 および 5000ppm 群の雌雄で肝臓実重量の増加が認められた。

雌では、800ppm 以上の投与群で脾臓重量に有意な低値がみられたが、対照群 1 例が異常な高値であったため、この対照群の値を除外して統計解析を実施した。その結果、2000 および 5000ppm 群で有意な低値を示し、800ppm 群では有意差はみられなかった。

雄では、腎臓および心臓で補正重量および体重比の増加がみられ、精巣上体では体重比の増加がみられたが、300 あるいは 800ppm 群のみの変化であり、これ以上高用量では影響がないことから投与に関連したものではないと考えられた。

5000ppm 群の雌雄では、脳の体重比の増加がみられたが、実重量および補正重量に差はなく、この群の体重増加抑制に関連した変化であった。

300ppm 群の雄では、脳の体重比に増加がみられたが、800 および 2000ppm 群で影響がみられていないことから、投与に関連した変化ではないと考えられた。

表 5. 臓器重量

性 別		雄				雌			
投与量(ppm)		300	800	2000	5000	300	800	2000	5000
最終体重		93	97	95	94	102	100	100	96
脳	実重量	99			102				99
	補正重量	101			101				101
	体重比	106 ↑			106 ↑				104 ↑
心臓	実重量		108						
	補正重量		111 ↑						
	体重比		111 ↑						
腎臓	実重量	103	105						
	補正重量	110 ↑↑	109 ↑↑						
	体重比	110 ↑↑	108 ↑↑						
肝臓	実重量		104	115 ↑↑	127 ↑↑		110	116 ↑↑	123 ↑↑
	補正重量		109 ↑	123 ↑↑	138 ↑↑		109 ↑	115 ↑↑	131 ↑↑
	体重比		107 ↑	120 ↑↑	134 ↑↑		109 ↑	116 ↑↑	128 ↑↑
精巣 上体	実重量	111				—	—	—	—
	補正重量	116				—	—	—	—
	体重比	119 ↑				—	—	—	—
脾臓	実重量					91	88 ↓	84 ↓↓	80 ↓↓
	N=9a					99	95	91 ↓	86 ↓↓
	補正重量					89	89 ↓	84 ↓↓	82 ↓↓
	N=9a					97	94	91 ↓↓	90 ↓↓
体重比						89 ↓	88 ↓	84 ↓↓	83 ↓↓
	N=9a					95	95	90 ↓↓	90 ↓↓

統計解析：Student's t-test、↑↓：p<0.05、↑↑↓↓：p<0.01 表中の数値は対照群に対する変動率（%、5捨6入）を示す

補正重量：最終体重値を共変量として調整した平均値

—：検査せず

肉眼的病理検査；雌雄各群 10 匹を対象として、詳細な肉眼的病理検査を実施した。

雌雄とも検体投与に関連した肉眼的病理所見は認められなかった。

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

対照群および最高投与量の 5000ppm 群については、脾臓、骨髄（胸骨）、頸部リンパ節、腸間膜リンパ節、大腿骨（膝関節含む）、胸骨、喉頭、咽頭、気管、肺、心臓、大動脈、唾液腺、肝臓、胆嚢、膵臓、食道、胃、十二指腸、回腸、空腸、盲腸、

結腸、直腸、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、精囊、包皮腺、子宮（頸部を含む）、膣、卵巣および卵管、下垂体、甲状腺、上皮小体、副腎、胸腺、脳（大脳、小脳、脳幹）、脊髄（頸髄、胸髄、腰髄）、坐骨神経、眼、ハーダー腺、皮膚、随意筋、乳腺（雌）、鼻腔および肉眼的病変部を検査した。

肝臓については、全群の動物を検査した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表 6 に肝臓に観察された病理組織所見を示した。

投与の影響として、雌の 2000 および 5000ppm 群の大部分の動物、雄の 5000ppm 群の 5/10 例で、門脈周囲の肝細胞に好酸性変化亢進の有意な増加が認められた。

その他観察された病理組織学的所見には投与との関連は認められなかった。

表 6. 肝臓にみられた組織所見

性 別	雄					雌					
	投与量(ppm)	0	300	800	2000	5000	0	300	800	2000	5000
検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
門脈周囲の肝細胞に好酸性変化亢進											
発現頻度	0	0	0	0	5*	0	0	0	8**	9**	
軽微					5				7	7	
軽度									1	2	
混合型炎症性細胞浸潤											
発現頻度	7	7	5	8	6	8	9	10	10	9	
軽微	7	7	5	8	6	8	9	9	10	9	
軽度								1			

統計解析：Mann-whitney U test、*：P<0.05、**：P<0.01

以上の結果から、本剤をマウスに 90 日間飼料混入投与した影響として、5000ppm 群の雌雄で体重減少および摂餌量の低下、赤血球パラメータ（ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、MCV および MCH）の低値および赤血球粒度分布幅の増加、肝臓重量の増加が認められた。

2000ppm 群では、雄で体重減少および摂餌量の低下、雌で体重減少、赤血球パラメータの低値および赤血球粒度分布幅の増加、肝臓重量の増加が認められた。

病理組織学的所見として門脈周囲の肝細胞に好酸性変化亢進が 5000ppm 群雌雄および 2000ppm 群の雌で認められた。

2000 および 5000ppm 群雌で脾臓重量の増加、5000ppm 群雌雄で脳の体重比の増加、800ppm 群雌雄で肝臓重量の増加がみられたが、病理組織学的検査で脾臓、脳あるいは肝臓に投与に関連した所見が認められていないことから、脾臓重量、脳の体重比あるいは肝臓重量の増加に毒性学的意義はないものと考えられる。

したがって、無毒性量は、800 ppm（雄：98.0mg/kg/day、雌：128.0mg/kg/day）であると判断された。

3) ビーグル犬を用いた 90 日反復経口投与毒性試験

(資料 No.T-12)

試験機関:

報告書作成年: 2005 年 [GLP 対応]

検体の純度:

試験動物: ビーグル犬 (雄雌 21~24 週齢)、1 群雌雄各 4 匹

開始時体重 雄; 6.7~9.5 kg 雌; 5.5~8.3 kg

試験期間: 投与期間 (90 日間) 2003 年 6 月 12 日から 90 日間投与

投与方法: 検体を 0、5、25、100 および 400 mg/kg をゼラチンカプセルで 1 日 1 回、90 日間経口投与した。飼料は、標準飼料を 1 匹あたり 1 日雄には 350g、雌には 300g の定量を与えた。飲料水は自動給水装置より水道水を自由に摂取させた。

<用量設定根拠>

試験項目および結果:

死亡率; 毎日 (1 日 3 回) 観察した。

投与期間中に死亡例は認められなかった。

一般状態および詳細な症状観察;

全動物について一般状態および行動の異常の観察を 1 日 3 回実施し、獣医師による詳細な観察を週 1 回実施した。また、糞便の硬さについて毎日投与後 5 時間までは個体ごとに行い、その後は群ごとに観察した。心および肺の聴診を試験開始前と終了時に全動物を対象に実施した。

一般状態の観察、獣医師による詳細な観察では、投与に関連した変化は認められなかった。

眼科学的検査；投与開始前、投与 13 週時に間接検眼鏡検査を実施した。

結膜、強膜、角膜、虹彩、水晶体、眼底および瞳孔反射の検査の結果、投与に関連した異常は認められなかった。

体重変化；試験 1 日、その後は週 1 回および試験終了時に全動物について体重を測定した。

投与に関連した体重変化は認められなかった。

表 1. 体重変化

性別		雄					雌				
投与量 (mg/kg)		0	5	25	100	400	0	5	25	100	400
補正体重 (kg)	2 週時	8.45	8.45	8.56	8.45	8.34	7.29	7.33	7.34	7.34	7.31
	変動率(%)	100	100	101	100	99	100	100	101	101	100
	7 週時	9.72	9.68	9.93	9.88	9.52	8.38	8.34	8.32	8.39	8.12
	変動率(%)	100	100	102	102	98	100	99	99	100	97
	14 週時	11.05	10.95	11.04	11.0	10.61	9.24	9.11	9.36	9.04	9.04
	変動率(%)	100	99	100	99	96	100	99	101	98	98

補正体重：1 週時の体重をもとに補正したもの

統計解析は補正体重について実施した (Student's t-test、有意差なし)

変動率 (%) は 5 捨 6 入とした

摂餌量；摂餌量を毎日測定し、週ごとに個体別平均値として算出した。

いずれの投与群においても摂餌量に投与に関連した変化は認められなかった。

血液学的検査；投与開始前、投与 4、8 および 13 週時に一晩絶食した動物の頸静脈から採取した血液を用いて以下の項目を測定した。

赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球ヘモグロビン量 (MCH)、平均赤血球ヘモグロビン濃度 (MCHC)、総白血球数、白血球分類 (絶対数)、血小板数、網状赤血球数、プロトロンビン時間および活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)

表 2 に対照群と比べ有意差のみられた項目を示した。

総白血球数および好中球数の低下がみられた。雌の 400mg/kg 群 (投与 8 および 13 週時) および 100mg/kg 群 (投与 13 週時) では対照群に比較して白血球数が低値であり、400mg/kg 群 (投与 13 週時) では好中球数が低値であった。しかしこれは雌の対照群 1 例で白血球数および好中球数に高値がみられたことに起因したものであった。

高値であった対照群雌 1 例の値を除外して解析すると、雌では統計学的有意差はなくなったものの、雄では 400mg/kg 群 (13 週時) で対照群に比較して総白血球数および好中球数に有意差がみられた。

その他の白血球パラメータに統計学的有意差がみられたが、その変化には、用量相関性がみられないこと、一貫した経時的変化がみられないこと、関連する検査項目に変動がみられなかったことから、投与による変化ではないと判断した。

網状赤血球数の低値が雄の 5 および 400mg/kg 群 (13 週時) にみられたが、雄の対照群 1 例の値が極めて高値であったことによるものであり、この値を除外して解析すると対照群と同等であり有意差もみられなかった。したがって、投与に関連した変化ではないと考えられた。

その他に認められた統計学的に有意な差は、用量相関性がみられないこと、一貫した経時的変化がみられないこと、関連する検査項目に変動がみられなかったことから、投与による変化とは考えられなかった。

表 2. 血液学的検査

検査時期	性 別 投与量 (mg/kg)	雄				雌			
		5	25	100	400	5	25	100	400
4 週時	MCV					98 ↓			
	好酸球数							60 ↓	59 ↓
	LUC 数			150 ↑	156 ↑				
8 週時	MCHC				98 ↓				
	総白血球数		118 ↑						86 ↓
	好中球数		118 ↑						
	LUC 数		242 ↑↑	220 ↑	215 ↑				
13 週時	網状赤血球数* n=4 ♂n=3	60 ↓			56 ↓				
		有意差なし			有意差なし				
	総白血球数* n=4 ♀n=3				80 ↓			68 ↓	69 ↓
								有意差なし	有意差なし
	好中球数* n=4 ♀n=3				75 ↓				65 ↓↓
									有意差なし
	単球数							60 ↓	
	好酸球数	57 ↓	53 ↓		59 ↓			51 ↓	
好塩基球数		160 ↑					60 ↓	64 ↓	
LUC 数		148 ↑							
APTT		87 ↓↓							

表中の数値は対照群に対する変動率 (%、5 捨 6 入) を示す

LUC 数：分類不能な細胞

統計解析：各項目とも投与前の測定値をもとにした補正值について実施した。

Student's t-test, ↑ ↓ ; p<0.05, ↑↑↓↓; p<0.01.

*：網状赤血球数は雄対照群 1 例で高値、総白血球数および好中球数は雌対照群 1 例で高値であったため、それぞれの値を除いて (n=3)、統計解析をおこなった。

血液生化学的検査；投与開始前、投与 4、8 および 13 週時に一晩絶食した動物の頸静脈から血液を採取し、その血漿を用いて以下の項目を測定した。

尿素、クレアチニン、グルコース、総タンパク、アルブミン、総ビリルビン、コレステロール、トリグリセリド、アルカリホスファターゼ (ALP)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、γ-グルタミルトランスフェラーゼ (GGT)、クレアチンキナーゼ、ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム、リン

表 4 に対照群と比べ有意差がみられた項目を示した。

投与の影響として ALP および ALT の増加が認められた。

ALP は 100mg/kg 群の雄では 4 週と 13 週、雌では 13 週、400mg/kg 群の雌雄では試験期間を通して対照群に比較して有意であった。

ALT は、400mg/kg 群の雄で 8 週および 13 週、雌では試験期間を通して統計学的に有意であった。

AST は、雄の 100 および 400mg/kg 群で試験期間を通して、雌の 400mg/kg 群で 13 週時に有意な低値を示した。コレステロールは、400mg/kg 群雌雄で試験期間をとおして、100mg/kg 群では雄で 4 および 13 週、雌で 13 週時に有意な高値を示した。

雌の 100mg/kg 群では 8 週時に AST の有意な低下がみられたが、一過性的な変化であったことから投与に関連した変化ではないと判断された。

雌の投与群では 13 週時にクレアチニンが有意に低下したが、用量相関性はみられなかった。また 400mg/kg 群の 4 週時にもクレアチニンに有意な低下がみられたが 8 週または雄で影響がみられていないことから投与に関連した変化ではないと考えられた。

クレアチニンキナーゼの低下が 13 週に雌の全投与群でみられたが、用量相関性がなく、対照群値が高かったことによるものであったため、投与に関連した変化ではないと考えられた。

トリグリセライドの増加が 13 週時に 25mg/kg 以上の投与の雄でみられたが、一貫した用量相関性がなかったことから投与に関連した変化ではないと考えられた。

その他に認められた統計学的に有意な差は、散発的な変化であり、用量相関性がみられないこと、変化の程度が小さいこと、関連項目に変動がみられていないことから投与に関連したものではないと考えられた。

表 4. 血液生化学的検査

検査 時期	性 別 投与量 (mg/kg)	雄				雌			
		5	25	100	400	5	25	100	400
4 週 時	クレアチニン								89 ↓
	総タンパク								106 ↑
	コレステロール			140 ↑↑	149 ↑↑				127 ↑
	トリグリセライド			163 ↑	176 ↑				
	ALP			122 ↑	137 ↑↑				164 ↑↑
	ALT								259 ↑↑
	AST			73 ↓	71 ↓				
8 週 時	アルブミン						104 ↑		
	コレステロール				144 ↑↑		126 ↑		142 ↑↑
	ALP				172 ↑↑				176 ↑↑
	ALT				198 ↑				327 ↑↑
	AST			62 ↓↓	67 ↓↓			76 ↓	
13 週 時	クレアチニン					90 ↓		91 ↓	91 ↓
	アルブミン						104 ↑	104 ↑↑	
	コレステロール			127 ↑	148 ↑↑			127 ↑	140 ↑↑
	トリグリセライド		133 ↑	171 ↑↑	152 ↑↑				
	ALP			153 ↑	213 ↑↑			135 ↑	195 ↑↑
	ALT				241 ↑↑				338 ↑↑
	AST			58 ↓↓	66 ↓↓				69 ↓↓
	クレアチンキナーゼ					72 ↓	66 ↓	67 ↓	70 ↓
	ナトリウム					98 ↓			

表中の数値は対照群に対する変動率(%, 5捨6入)を示す。
統計解析: 各項目とも投与前の測定値をもとにして補正した値で実施した。
Student's t-test, ↑ ↓ ; p<0.05, ↑↑ ↓↓ ; p<0.01

尿 検 査 ; 投与開始前、投与 6 および 13 週時に一晚絶食した動物からカテーテルを用いて採取した尿について、以下の項目を測定した。

尿量、色調、外観、尿比重、pH、蛋白、糖、ケトン体、ビリルビン、潜血および尿沈渣

有意差の認められた結果を表 5 に示すが、検体投与に起因したと考えられる変化は認められなかった。

表 5. 尿検査

検査 時期	性 別 投与量 (mg/kg)	雄				雌			
		5	25	100	400	5	25	100	400
13 週 時	尿量						44 ↓↓		
	尿比重								101 ↑

表中の数値は対照群に対する変動率(%, 5捨6入)を示す
統計解析: Student's t-test, ↑ ↓ ; p<0.05, ↓↓ p<0.01.

臓器重量；投与期間終了時の全生存動物について以下の臓器重量を測定し、相対重量（体重比）も算出した。

脳、心臓、脾臓、肝臓（胆嚢含む）、腎臓、副腎、精巣、精巣上体、卵巣、子宮（子宮頸部を含む）、胸腺および甲状腺（上皮小体を含む）

表6に対照群と比べ有意差のみられた項目を示した。

肝臓重量（補正重量および体重比）の増加が400 mg/kg 群の雌雄および100 mg/kg 群の雄でみられ、対照群に比べて400mg/kg 群の補正重量は、雄で16%、雌で17%、体重比は、雄で16%、100mg/kg 群の補正重量は、雄で19%、体重比は雄で18%の高値を示した。

精巣重量（実重量、補正重量および体重比）の低値が400mg/kg 群でみられた。

その他の臓器重量には投与に関連した影響はみられなかった。

脳重量および甲状腺重量に統計学的有意差がみられたが、用量に依存した変化ではなかったことから投与の関連したものではないと考えられた。子宮重量が5mg/kg 群で高値を示したが、臨床観察で外陰部腫脹がみられた1例に起因したものであった。

表6. 臓器重量

性別		雄				雌			
投与量 (mg/kg)		5	25	100	400	5	25	100	400
最終体重		98	100	100	95	96	101	97	97
肝臓	実重量			118	110				113
	補正重量			119 ↑	116 ↑				117 ↑
	体重比			118 ↑	116 ↑				116
脳	実重量			91 ↓↓				108 ↑	
	補正重量			91 ↓↓				108	
	体重比			90				111	
甲状腺	実重量					134			
	補正重量					137 ↑			
	体重比					136 ↑			
精巣	実重量				69 ↓	—	—	—	—
	補正重量				72 ↓	—	—	—	—
	体重比				71 ↓	—	—	—	—
子宮	実重量	—	—	—	—	252 ↑			
	補正重量	—	—	—	—	238 ↑			
	体重比	—	—	—	—	277 ↑			

統計解析：Student's t-test、↑ ↓: p<0.05, ↑↓↓ ↓p<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率（%、5捨6入）を示す

補正重量：最終体重値を共変量として調整した平均値

—：検査せず

肉眼的病理検査；投与期間終了時の全生存動物を対象として剖検を実施した。

投与に関連した変化は認められなかった。

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

皮膚（大腿側部）、乳腺（雌のみ）、脾臓、リンパ節（腸間膜、頸部）、胸骨、骨髄（胸骨）、随意筋、喉頭、気管、肺、心臓、大動脈（腹部）、唾液腺（顎下、舌下、耳下）、胆嚢、肝臓、膵臓、食道、胃、小腸（十二指腸、回腸、空腸）、大腸（盲腸、直腸、結腸）、パイエル板、腎臓、膀胱、精巣、前立腺、精巣上体、

子宮、子宮頸部、膈、卵巣、卵管、下垂体、副腎、甲状腺および上皮小体、胸腺、坐骨神経、脳（大脳、小脳、延髄／橋）、脊髄（頸部、胸部腰部）、眼（網膜、視神経）および肉眼的病変部

また、選択した肝臓切片について組織化学的染色を施し、ヘモジデリンおよびリポスチンの有無を調べた。HE染色した肝臓標本を偏光下で観察し、ポルフィリンと一致する屈折を有する色素を確認した。

表7に肝臓にみられた病理組織学的所見を示した。

投与に関連した病理組織学的変化は、肝臓（雌雄）に認められた。

肝臓：小葉中心性の肝細胞およびクッパー細胞に褐色色素沈着が400mg/kg群では雌雄とも全例、100mg/kg群では雄1例および雌2例に認められた。この色素は、偏光下での観察で複屈折がみられ、ポルフィリンであった。なお、ヘモジデリンおよびリポスチンに対する組織化学的染色では同定されなかった。

小葉中心性の肝細胞空胞化の発現頻度増加が400mg/kg群の雌で認められた。

その他に観察された病理組織学的所見は、この齢のビーグル犬に認められる自然発生的な変化であり、またその発現頻度、分布および形態学的特徴から投与に関連するものではなかった。

表7. 肝臓にみられた病理組織学的所見

性 別	雄					雌				
	0	5	25	100	400	0	5	25	100	400
投与量 (mg/kg)										
検査動物数	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)
肝細胞空胞化－小葉中心性	0	0	0	1	0	0	0	0	1	3
肝細胞色素沈着	0	0	0	1	4*	0	0	0	2	4*
クッパー細胞色素沈着	0	0	0	1	4*	0	0	0	2	4*
混合型炎症性細胞浸潤	0	0	1	1	0	0	1	0	0	3
単核細胞浸潤	1	2	0	3	1	0	1	2	0	0

統計解析：Mann-whitney U test, * : P < 0.05.

以上の結果、本剤を90日間ビーグル犬にゼラチンカプセルで経口投与した場合、100および400 mg/kg 群の雌雄で肝臓重量増加、ALP および ALT の顕著増加、肝細胞およびクッパー細胞への色素沈着（ポルフィリン）がみられ、肝毒性が示された。

総白血球数および好中球数の低下（400mg/kg 群雌）、血漿コレステロールの増加（100 および 400 mg/kg 群雌雄）、AST 低下（400mg/kg 群雌雄および 100mg/kg 群雄）が認められたが、これらの変化は変動の程度が小さい、あるいは意義のある肝毒性を示した用量で発現したことから毒性学的意義は不明確であった。

400mg/kg 群雄で精巣重量の増加がみられたが、病理組織学的所見が認められなかったため、毒性学的意義はないと考えられた。

これらのことから、無毒性量は雌雄ともに 25 mg/kg/day であると判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

(7) 21 日間反復経皮投与毒性

21 日間反復経皮投与毒性試験
試験成績提出の除外

(資料 No.T-13)

急性経皮毒性試験の結果から、他の暴露経路による急性毒性に比べて、著しく強い経皮毒性が認められないことから試験を省略した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

(8) 90 日間反復吸入毒性

マンジプロパミドの 90 日間反復吸入毒性試験

(資料 No.T-14)

試験成績提出の除外

急性吸入毒性試験の結果から、他の暴露経路による急性毒性に比べて、著しく強い吸入毒性が認められないことから試験を省略した。

(9) 反復経口投与神経毒性

ラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与神経毒性試験

(資料 No.T-15)

試験機関:

報告書作成年: 2005 年

[GLP 対応]

検体純度:

供試動物 : Wistar 系ラット (Alpk:AP₅SD)、約 7 週齢、1 群雌雄各 12 匹

開始時体重 雄 ; 222~268 g、雌 ; 159~198 g

投与期間 : 90 日間 (2003 年 8 月 5 日~7 日に投与開始し、少なくとも連続 90 日間)

投与方法 : 検体を飼料中に 0、100、500 および 2500 ppm の濃度で混和し、90 日間にわたり摂食させた。

<用量設定根拠> ;

観察・検査項目および結果:

死亡率 ; 全動物について生死を毎日観察した。

試験期間を通して雌雄とも死亡例は認められなかった。

一般状態の観察 ; 全動物について一般状態を毎日観察した。

投与に関連した臨床的観察所見は認められなかった。

体重変化 ; 試験 1 日 (試験飼料の給餌開始直前) および、その後は毎週 1 回すべての動物の体重を測定した。

2500 ppm 群の雄では、体重および体重増加量が試験期間を通して対照群に比して低値であった (試験 14 週には体重は 4%低値、体重増加量は 10%低値)。

2500ppm 群の雌、100 および 500ppm 群の雌雄では、体重変化に投与の影響はなかった。

100 ppm 群雌の体重は、第 3~13 週まで対照群より高値であった。500 および 2000ppm 群で同様の変化がみられていないことから、偶発的なものと考えられた。

表 1. 体重変化および体重増加量

性別	雄			雌		
投与量 (ppm)	100	500	2500	100	500	2500
体重						
3 週				105↑		
7 週				105↑		
10 週				106↑↑		
13 週				105↑		
体重増加量						
3 週				129↑		
7 週				118↑		
10 週			90↓	117↑		
13 週			89↓	115↑		
14 週			90↓			

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) で示した

統計解析 : Student's t-test、↑ ↓ : p<0.05, ↑↑ : p<0.01

摂餌量および食餌効率 ; 摂餌量は試験期間中連続してケージ毎に測定し、1 週間隔で 1 匹あたりの摂餌量 (g/日) を算定した。また食餌効率 (飼料 100g あたりの体重増加量) を算出した。

摂餌量への検体投与の影響は認められなかった。

2500 ppm 投与群雄での食餌効率は試験を通じて対照群より低値を示し、第 5~8 週には対照群より統計学的に有意に低値であった。

100 および 2500 ppm 投与群雌で第 1~4 週に食餌効率が対照群より高値であった。一貫した用量反応が認められないので、偶発的なものと考えられた。

表 2. 食餌効率

性別	雄			雌		
投与量 (ppm)	100	500	2500	100	500	2500
食餌効率						
第 1~4 週				123↑↑		119↑↑
第 5~8 週			84↓			

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) で示した

統計解析 : Student's t-test、↓ : p<0.05, ↑↑ : p<0.01

検体摂取量 ; 投与期間中の平均検体摂取量は以下の通りであった。

投与量 (ppm)		100	500	2500
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	7.4	37.3	192.5
	雌	8.4	41.0	206.7

詳細な状態の観察；投与開始前、試験 2、5、9 および 14 週に全動物を対象として、以下の項目の測定を行った。

ホームケージ内観察：異常行動（旋回、頭を振る、上方探索、後方歩行、横転、肢を振る）、異常発声

ケージからの取り出し時の観察：接近反応、接触反応、異常発声

アリーナ内観察：活動性、昏睡、衰弱、円背位、異常行動（旋回、頭を振る、上方探索、後方歩行、横転、肢を振る）、痙攣（強直性、間代性）、異常発声、運動失調、振戦、安定性の低下、歩行異常、開脚歩行、つま先歩行、肢機能の低下（前肢、後肢）、脊椎の上方湾曲、脊椎の下方湾曲、立毛、横腹のくびれ、身づくろいされていない外観、尿失禁、下痢

動物を手に持った観察：接触反応、痙攣、異常発声、振戦、立毛、皮膚の色（蒼白、充血、チアノーゼ）、身づくろいされていない外観、体温上昇、体温下降、色素涙、流涙、眼瞼下垂、眼球陥没、眼球突出、縮瞳、散瞳、口周囲の汚れ、鼻周囲の汚れ、流涎、呼吸異常（呼吸数、呼吸深大、強制呼吸、喘ぎ呼吸、不規則呼吸、呻軋音、喘鳴、ラッセル音）、痩せ、横腹のくびれ、脱水、腹部緊張、尿失禁、下痢
反射試験：正向反射、音に対する反応、開脚反応、視覚性置き直し反応、瞳孔反射、眼瞼反射、角膜反射（眼瞼反射がみられない場合のみ）、耳介反射、屈曲反射（後足撤去反射）

その他に観察される全ての症状

詳細な症状観察に投与と関連した所見は認められなかった

機能検査；投与開始前、試験 2、5、9 および 14 週に全動物を対象として、以下の検査を実施した。
着地開脚幅測定、tail flick 潜時（刺激からの尾回避時間）、握力測定（前肢および後肢）

表 3 に対照群と比べ有意差のみられた項目を示した。

着地開脚幅測定、tail flick 潜時および握力測定に投与の影響は認められなかった。

100 ppm 群雌で試験 2 週に後肢握力が対照群より高値であった。高用量には影響が認められないので、偶発的なものと考えられた。試験 9 週にすべての投与群雌で後肢握力が対照群より低値であったが、一貫した用量反応または経時的な影響がみられないことから、雌の後肢握力の変化は偶発的なものと考えられた。

2500 ppm 群雄では、試験 9 週にのみ前肢握力が対照群より低値を示したが、経時的な影響が認められないので偶発的なものと考えられた。

表 3. 機能検査

性別	雄			雌		
	100	500	2500	100	500	2500
後肢握力						
2 週				159↑		
9 週				78↓	71↓↓	73↓
前肢握力						
9 週			82↓			

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) で示した

統計解析 : Student's t-test、↑ ↓ : p<0.05, ↓↓ : p<0.01

自発運動量測定 ; 投与開始前、試験 2、5、9 および 14 週に全動物を対象として、自動測定装置を用いて自発運動量 (5 分単位で 50 分) を測定した。

表 4 に対照群と比べ有意差のみられた項目を示した。

自発運動量に投与の影響は認められなかった。

各群において散発的に統計学的有意差が認められたが、一貫した用量相関性、継続的な各群において散発的に統計学的有意差が認められたが、一貫した用量相関性、継続的な影響がみられていないことから偶発的なものと考えられた。

表 4. 自発運動量測定

性別	雄			雌		
	100	500	2500	100	500	2500
自発運動量						
2 週						
6-10 分						79↓
11-15 分		82↓				
36-40 分				62↓		
5 週						
26-30 分	46↓					
36-40 分		41↓				
41-45 分	10↓↓					
46-50 分	32↓	34↓				
9 週						
41-45 分	182↑			154↑		
14 週						
6-10 分		84↓				

表中の数値は対照群に対する変動率で示した

統計解析 : Student's t-test、↑ ↓ : p<0.05, ↓↓ : p<0.01

臓器重量 ; 試験終了時に各群雌雄各 5 匹を対象に、灌流固定後、肝臓および脳重量を測定した。残りの各群雌雄 7 匹については放血致死後、肝臓重量を測定した。対体重比および体重補正重量も算出した。

表 5 に対照群と比べ有意差のみられた項目を示した。

肝臓重量は、2500 ppm 群で対照群と比較して有意に高値を示し、非灌流の補正重量では雄および雌でそれぞれ 19% および 23% 増であった。500 ppm 群雄では非灌流の肝臓体重比が高値を示した。

脳体重比 (灌流固定) は、2500 ppm 群の雄で有意に高値を示し、4% 増であった。

表 5. 臓器重量

性 別		雄			雌		
投与量 (ppm)		100	500	2500	100	500	2500
脳	<灌流固定>						
	実重量			104			
	補正重量			110			
	体重比			104 ↑			
肝	<非灌流固定>						
	実重量		111	113 ↑			126 ↑↑
	補正重量		107	119 ↑↑			123 ↑↑
	体重比		108 ↑	118 ↑↑			124 ↑↑
臓	<灌流固定>						
	重量			108			112
	補正重量			117 ↑↑*			116 ↑
	体重比			117 ↑↑			118 ↑

統計解析：Student's t-test、↑↓: p<0.05, ↑↑↓↓: p<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率(%, 5捨6入)を示す

補正重量：最終体重値を共変量として調整した平均値

*肝重量が異常に高値であった500 ppm 投与群雄1匹を除いて統計解析した場合

病理組織学的検査；非灌流および灌流固定した動物から肝臓を採取し、保存した。組織検査は行わなかった。灌流固定した対照群および2500ppm群の雌雄各5匹について、以下の組織標本を作製し検鏡した。

脳(7水平面)、腓腹筋、視神経と網膜を含む眼球、脊髄の背根神経節および脊髄神経根(神経線維の背側及び腹側根を含む)の横断面、ならびに脊髄(頸膨大および腰膨大)の横断面と縦断面についてはパラフィン包埋後H/E染色を、近位の坐骨神経、近位と遠位の脛骨神経(脛骨神経腓腹筋分岐部を含む)の横断面と縦断面についてはエポキシ樹脂包埋後、トルイジンブルー染色を施した。

表6に認められた病理組織所見を示した。

2500ppm群雌雄における中枢および末梢神経の病理組織学的検査で、投与の影響は認められなかった。

2500ppm群で脛骨神経および坐骨神経に脱髄がみられたが、この変化は対照群にもみられている変化であることから投与の影響ではないと考えられた。

なお、高用量群の雌雄において投与に関連した神経病理学的変化が認められなかったことから、低、中用量の神経病理組織学的検査は実施しなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表 6. 神経病理組織学的所見

性 別	雄				雌			
	投 与 量 (ppm)	0	100	500	2500	0	100	500
病理組織検査動物数	(5)	(-)	(-)	(5)	(5)	(-)	(-)	(5)
遠位脛骨神経：脱髄 (軽微)	3	-	-	4	0	-	-	0
近位脛骨神経：脱髄 (軽微)	5	-	-	3	3	-	-	3
近位坐骨神経：脱髄 (軽度)	4	-	-	2	2	-	-	1
ハーダー腺：混合型炎症性細胞浸潤 (軽度)	1	-	-	0	0	-	-	0
ポルフィリン沈着 (軽度)	1	-	-	0	0	-	-	0

統計解析：Mann-whitney U test で有意差なし

-：検査せず

以上の結果から、本剤のラットに対する 90 日間反復経口投与の影響として、2500 ppm 群雄での体重、体重増加量および食餌効率の低下、ならびに雄で脳重量比の増加および雌雄で肝臓重量の増加が認められた。500 ppm 群雄で肝臓の体重比の増加がみられた。

2500 ppm 群雄で脳重量比が増加したが、この群の脳には病理組織学的変化が認められなかったことから、この群の脳重量比の増加には、毒性学的意義はないものと考えられる。

神経毒性に関する機能観察総合検査ならびに中枢および末梢神経系の神経病理学的検査では、最高投与量の 2500 ppm においても投与の影響は認められなかった。

これらのことから、本剤の神経毒性に対する無毒性量は雌雄とも 2500 ppm (雄：192.5mg/kg/day, 雌：206.7mg/kg/day) であると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

(10) 28 日間反復経口投与遅発性神経毒性

反復投与遅発性神経毒性試験

(資料 No.T-16)

試験成績提出の除外

遅発性神経毒性を有する既知の化学物質との化学構造上の相関等からみて、遅発性神経毒性を有するおそれがないと認められることから試験を省略した。

(11) 1年間反復経口投与毒性および発がん性試験

1) ビーグル犬を用いた1年間反復経口投与試験

(資料 No.T-17)

試験機関:

報告書作成年: 2005年 [GLP 対応]

検体の純度:

試験動物: ビーグル犬、1群雌雄各4匹、試験開始時 雄雌 23~25週齢

試験開始時体重 雄; 8.2~10.3 kg 雌; 6.0~9.5 kg

投与期間 : 52週間

投与方法: 検体を0、5、40および400 mg/kgをゼラチンカプセルで1日1回、52週間投与した。飼料は、標準飼料を1匹あたり1日雄には350g、雌には300gの定量を与えた。

飲料水は自動給水装置より水道水を自由に摂取させた。

試験開始後2日間は過誤により、5および40mg/kg群にそれぞれ10および50mg/kgを投与した。

<用量設定根拠>

試験項目および結果:

死亡率; 毎日(1日3回)観察した。

投与期間中に死亡例は認められなかった。

一般状態および詳細な症状観察;

全動物について一般状態および行動の異常の観察を1日3回実施し、獣医師による詳細な観察を週1回実施した。また、糞便の硬さについて毎日投与後5時間までは個体ごとに行い、その後は群ごとに観察した。心および肺の聴診を試験開始前と終了時に全動物を対象に実施した。

一般状態の観察、獣医師による詳細な観察では、投与に関連した変化は認められなかった。

眼科学的検査；投与開始前および試験終了時に間接検眼鏡検査を実施した。

結膜、強膜、角膜、虹彩、水晶体、眼底および瞳孔反射の検査の結果、投与に関連した異常は認められなかった。

体重変化；試験1日、その後は週1回および試験終了時に全動物について体重を測定した。

400mg/kg 群の雄では、試験4週に対照群と比較して体重の有意な低値がみられ、対照群との最大差は6%で、試験終了時まで3~5%の低値を示した。400mg/kg 群の雌では、試験11~18週に対照群と比較して体重の有意な低値がみられ、この間の最大差は8%であった。400mg/kg 群の雌動物2例が発育不良であったため、53週時の体重は対照群に比べて12%の低値を示した(表1)。

5および40mg/kg 群の雌雄では、投与に関連した体重変化は認められなかった。

表1. 体重変化

性 別		雄				雌			
投与量 (mg/kg)		0	5	40	400	0	5	40	400
補正体重 (kg)	4週時	9.94	9.85	9.71	9.57 ↓	8.34	8.30	8.24	8.23
	変動率(%)	100	99	98	96	100	99	100	99
	7週時	10.47	10.35	10.24	9.84 ↓	8.59	8.68	8.59	8.22
	変動率(%)	100	99	98	94	100	101	100	96
14週時	11.42	11.52	10.99	10.97	9.36	9.43	9.26	8.72	
	変動率(%)	100	101	96	96	100	101	99	93
53週時	12.6	13.02	11.68	12.06	10.51	10.78	10.39	9.22	
	変動率(%)	100	103	93	96	100	103	99	88
累積体重増加量(kg)									
1-53週		3.43	3.80	2.67	2.90	2.60	2.82	2.55	1.42
変動率(%)		100	111	78	85	100	109	98	55

- ・補正体重は各群の1週時の体重とその後の各検査時期の体重について共分散分析を用いて統計的に補正平均体重として算出した
- ・体重増加量は個体別データより申請者が計算した
- ・統計解析は補正体重について実施した (Student's t-test, ↓: p<0.05)
変動率 (%) は5捨6入し示した

摂餌量；摂餌量を毎日測定し、週ごとに個体別平均値として算出した。

いずれの投与群においても摂餌量に投与と関連した変化は認められなかった。

血液学的検査；投与開始前、投与13、26および52週時に一晩絶食した動物の頸静脈から採取した血液について、以下の項目を測定した

赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球ヘモグロビン量 (MCH)、平均赤血球ヘモグロビン濃度 (MCHC)、総白血球数、白血球分類 (絶対数)、血小板数、網状赤血球数、プロトロンビン時間および活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)

表 2 に対照群と比べ有意差のみられた項目を示した。

MCV および MCH の有意な低値が 400mg/kg 群雄（26 週時）および雌（26 および 52 週時）、血小板数の増加が雄の 400mg/kg 群と 40mg/kg 群（26 週時）でみられた。また、APTT の短縮が雄の 400mg/kg 群で 26 および 52 週時にみられた。しかしながらプロトロンビン時間に差がなかった。

これら MCV、MCH、血小板および APTT の変動は、高用量群で試験終了時近くに認められたため投与との関連性を否定することはできないが毒性学的意義は小さいと考えられた。

5 および 40mg/kg 群の雄では、52 週時に赤血球数、ヘモグロビン濃度およびヘマトクリット値の低下がみられたが、高用量の 400mg/kg 群に影響がみられなかったため偶発的変化と判断した。

5mg/kg 群雄および 40mg/kg 群の雌雄では、26 週時に APTT の短縮がみられたが、52 週時では 5 および 40mg/kg 群で影響がなかったことから投与に関連した変化ではないと考えられた。

〔申請者注〕：

表 2. 血液学的検査

検査 時期	性 別 投与量 (mg/kg)	雄			雌		
		5	40	400	5	40	400
13 週 時	血小板数			128 ↑			
	総白血球数		77 ↓				80 ↓
	単球数		52 ↓↓				
	好酸球数			184 ↑			
26 週 時	ヘモグロビン濃度	93 ↓					
	MCV			97 ↓			96 ↓
	MCH			96 ↓			96 ↓↓
	血小板数		128 ↑				
	好塩基球数	158 ↑					
	APTT	89 ↓↓	91 ↓↓	83 ↓↓		90 ↓↓	88 ↓↓
52 週 時	赤血球数	90 ↓	91 ↓↓				
	ヘモグロビン濃度	91 ↓	88 ↓↓				
	ヘマトクリット値	90 ↓	88 ↓↓				
	MCV						95 ↓
	MCH						95 ↓↓
	血小板数			138 ↑			
	好酸球数				48 ↓		
	好塩基球数			40 ↓			200 ↑
	LUC 数			648 ↑			
APTT			86 ↓				

表中の数値は対照群に対する変動率(%, 5捨6入)を示す

LUC 数: 分類不能な細胞

統計解析: 各項目とも投与前の測定値をもとにした補正值について実施した。

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

血液生化学的検査; 投与開始前、投与 13、26 および 52 週時に一晩絶食した動物の頸静脈から血液を採取し、その血漿を用いて以下の項目を測定した。

尿素、クレアチニン、グルコース、総タンパク、アルブミン、総ビリルビン、コレステロール、トリグリセリド、アルカリホスファターゼ (ALP)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、γ-グルタミルトランスフェラーゼ (GGT)、クレアチンキナーゼ、ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム、リン

表 3 に対照群と比べ有意差のみられた項目を示した。

投与の影響として ALP および ALT の増加が認められ、ALP は、40mg/kg 群の雄および 400mg/kg 群雌雄で試験期間を通して統計学的に有意であった。

ALT は、400mg/kg 群の雌雄で試験期間を通して高値を示した。雄では 2 例、雌では 3 例で ALT の値が特に高く、動物個体間で変動がみられた。また、40mg/kg 群雄では統計学的有意差はなかったが、2 例で試験期間を通して ALT 値が高値であった。

400mg/kg 群では、13 週時にトリグリセリド（雌雄）、26 週時に総ビリルビン（雄）が有意な高値を示したが、その後の検査時に影響がみられず一過性の変化であったため、投与に関連した変化ではないと考えられた。

〔申請者注〕：

その他に認められた統計学的に有意な差は、散発的变化であり、用量相関性がみられないこと、変化の程度が小さいこと、関連項目に変動がみられていないことから投与に関連したものではないと考えられた。

表 3. 血液生化学的検査

検査 時期	性 別 投与量 (mg/kg)	雄			雌		
		5	40	400	5	40	400
13 週 時	トリグリセリド			192 ↑↑			168 ↑↑
	ALP		157 ↑	219 ↑↑			237 ↑↑
	ALT		(189)	415 ↑			(282)
	AST		415 ↑↑			62 ↓	
	カルシウム						92 ↓
26 週 時	グルコース				92 ↓	92 ↓	
	総ビリルビン			138 ↑			
	ALP		220 ↑	274 ↑↑		185 ↑	317 ↑↑
	ALT		(233)	509 ↑			(323)
	クロール				102 ↑		
	カルシウム リン						93 ↓↓
52 週 時	ALP		206 ↑	273 ↑↑		216 ↑	373 ↑↑
	ALT		(250)	545 ↑↑			452 ↑↑

表中の数値は対照群に対する変動率（%、5 捨 6 入）を示す。

統計解析：各項目とも投与前の測定値をもとにして補正した値で実施した。

Student's t-test, ↑ ↓ ; p<0.05, ↑↑↓↓; p<0.01

() 内の数値：統計学的有意差は認められなかったが、対照群に比べて高値を示し、投与による影響と考えられるため、記載した。

尿 検 査；投与開始前、投与 26 および 52 週時に一晚絶食した動物からカテーテルを用いて採取した尿について、以下の項目を測定した。

尿量、色調、外観、尿比重、pH、蛋白、糖、ケトン体、ビリルビン、潜血および尿沈渣

尿検査結果には投与と関連した変化は認められなかった。

臓器重量；投与期間終了時の全生存動物について以下の臓器重量を測定し、相対重量（体重比）および補正重量を算出した。

脳、心臓、脾臓、肝臓（胆嚢を含む）、腎臓、副腎、精巣、精巣上体、卵巣、子宮（子宮頸部を含む）、胸腺および甲状腺（上皮小体を含む）

表4に対照群と比べ有意差のみられた項目を示した。

400mg/kg 群の雄では、肝臓重量（補正重量）および脳重量（体重比）が対照群に比べて有意な高値を示し、いずれも約20%の増加であった。雌では、肝臓重量（体重比）が対照群に比べて有意な高値を示し、27%の増加であった。

40mg/kg 群の雄では、肝臓重量（体重比）が対照群に比べて有意な高値を示し、10%の増加であった。

その他の臓器重量には投与に関連した影響はみられなかった。

心臓あるいは卵巣重量に5 mg/kg 群のみで統計学的有意差がみられたが、これ以上の投与量に影響が認められなかったことから、投与に関連したものではないと考えられた。

表4. 臓器重量

性別		雄			雌		
投与量 (mg/kg)		5	40	400	5	40	400
最終体重		104	91	96	103	98	87
脳	実重量			103			
	補正重量			106			
	体重比			121 ↑			
肝臓	実重量		100	115			107
	補正重量		109	119 ↑↑			116
	体重比		110 ↑	120 ↑↑			127 ↑
心臓	実重量	88					
	補正重量	84 ↓					
	体重比	83 ↓					
卵巣	実重量	—	—	—	152 ↑		
	補正重量	—	—	—	151 ↑		
	体重比	—	—	—	155		

統計解析：Student's t-test、↑↓：p<0.05、↑↑↓↓：p<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率（%、5捨6入）を示す

補正重量：最終体重値を共変量として調整した平均値

—：検査せず

肉眼的病理検査；投与期間終了時の全生存動物を対象として剖検を実施した。

投与に関連した変化は認められなかった。

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

皮膚（大腿側部）、乳腺（雌のみ）、脾臓、リンパ節（腸間膜、頸部）、胸骨、骨髄（胸骨）、随意筋、気管、肺、心臓、大動脈（腹部）、唾液腺（顎下、舌下、耳下）、胆嚢、肝臓、膵臓、食道、胃、小腸（十二指腸、回腸、空腸）、大腸（盲腸、直腸、結腸）、パイエル板、腎臓、膀胱、精巣、前立腺、精巣上体、子宮、子宮頸部、膣、卵巣、卵管、下垂体、副腎、甲状腺および上皮小体、胸腺、坐骨神経、脳（大脳、小脳、延髄／橋）、脊髄（頸部、胸部、腰部）、眼（網膜、視神経）および肉眼的病変部

表 5 に肝臓にみられた病理組織学的所見を示した。

投与に関連した病理組織所見として、400mg/kg 群の雌雄各 3 例の肝臓に、ごく軽度から中等度の色素沈着（ポルフィリン）が認められ、40mg/kg 群の雄 2 例および雌 1 例にもごく軽度の色素沈着が認められた。

肝臓にその他投与に関連した変化は認められなかった。

その他に観察された病理組織学的所見は、この齢のビーグル犬に認められる自然発生的な変化であり、またその発現頻度、分布および形態学的特徴から投与に関連するものではなかった。

表 5. 肝臓にみられた病理組織学的所見

性 別	雄				雌			
	0	5	40	400	0	5	40	400
投与量(ppm)								
検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
色素沈着増加（ポルフィリン）	0	0	2	3	0	0	1	3
うっ血	1	0	0	0	0	0	0	0
混合型炎症性細胞浸潤	4	3	4	4	3	2	4	3

統計解析：Mann-whitney U test で有意差なし

以上の結果、本剤を 1 年間ビーグル犬にゼラチンカプセルで経口投与した場合、肝毒性が示され、400mg/kg 群の雌雄で体重低下、ALP および ALT の増加、肝臓および脳重量増加（雄）および肝臓への色素沈着（ポルフィリン）が認められた。40mg/kg 群雌雄では ALP および ALT の増加、雄で肝臓の体重比の増加が認められた。

これらのことから、無毒性量は雌雄ともに 5 mg/kg/day であると判断された。