

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。

No. \_\_\_\_\_

# 農 薬 抄 録

一般名：MDBAカリウム塩

(除草剤)

平成 21 年 8 月 3 日改訂

(作成会社名)

シンジェンタ ジャパン株式会社

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

## 目次

I. 開発の経緯	g-1
II. 物理的・化学的性状	g-3
III. 生物活性	g-18
IV. 適用および使用上の注意	g-19
V. 残留性および環境中予測濃度算定関係	g-23
VI. 有用動植物等に及ぼす影響	g-30
VII. 使用時安全上の注意、解毒方法	g-44
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-20
(3) 皮膚感作性	t-29
(4) 急性神経毒性	t-31
(5) 90日間反復経口投与毒性	t-39
(6) 反復経口投与神経毒性	t-64
(7) 1年間反復経口投与毒性および発がん性	t-70
(8) 繁殖毒性および催奇形性	t-107
(9) 変異原性	t-121
(10) 生体機能影響	t-137
2. 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
<代謝分解物一覧表>	m-5
1. 動物体内運命に関する試験	m-6
2. 土壌中運命に関する試験	m-38
3. 水中運命に関する試験	m-43
4. 土壌吸着性試験	m-51
5. 代謝分解のまとめ	m-53
6. MDBAの動物等における想定代謝分解経路図	m-56
7. 代謝分解の概要	m-57
[附]MDBAの開発年表	i-1

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。

## I. 開発の経緯

本剤の遊離酸であるMDBAは 年に米国ベルシコール ケミカル コーポレーションで見出され、農業分野では米国内をはじめカナダ、オーストラリア、ソ連(現ロシア連邦)等の小麦、とうもろこし、ソルガム畑の雑草防除剤として開発普及された。また、非農耕地分野では林地内灌木枯殺用として、または鉄道、高圧線下、高速道路のり面などへ適用が拡大され、多くの場面で使用されている。

日本では 年( 年)から4年間開発適用試験がなされ、1966年(昭和41年)農薬登録された。その後、1986年に米国ベルシコール ケミカル コーポレーションがスイス国サンド社に吸収・合併されたことにより、サンド社(Sandoz Crop Protection、現シンジェンタ社)が開発に携わっていた。さらに、スイス国サンド社が日本国内において、(株)エス・ディー・エス バイオテックへ資本参加したことにより、昭和61年に(株)エス・ディー・エス・バイオテックが開発に携わり、その後サンド社とチパガイギー社との合併によりノバルティス社へ移行し、更にノバルティス社とゼネカ社との合併を経て現在はシンジェンタ社に至っている。

MDBAは安息香酸系のホルモン型除草剤でイネ科植物と広葉植物との選択性除草剤である。同じホルモン型除草剤として2,4-DあるいはMCPA等があるが、これらの除草剤とMDBAの相違は特に牧草地内の問題雑草であるギンギン類に対し有効である点である。

諸外国での登録状況は次の通りである。(2008年7月現在)

国名	登録時期	作物
米国	1997年	大麦、グラスシード、とうもろこし、非農耕地、えん麦、牧草地、ソルガム、大豆、小麦、牧草、放牧地、休耕地、芝
カナダ	1976年	非農耕地、とうもろこし
メキシコ	1989年	とうもろこし、ソルガム、さとうきび、小麦、アスパラガス、大麦、牧草地
オーストラリア	1971年	大麦、とうもろこし、えん麦、ライ麦、小麦、モントレーマツ、牧草地、芝、ばれいしょ、稲類、ライ小麦、ソルガム、さとうきび、豆、穀類、綿、休耕地、菜種、紅花、ひまわり、そば
スイス	1996年	大麦、休耕地、とうもろこし、小麦
ノルウェー	1992年	牧草地
トルコ	1988年	麦類、牧草地、総合雑草防除

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。

英国	1995年	牧草地、大麦、えん麦、小麦
ドイツ	1996年	穀類、牧草地、とうもろこし、大麦、えん麦、ライ麦、ライ小麦、芝
フランス	1968年	全作物(全体処理)、休耕地、とうもろこし、芝、ライグラス、大麦、えん麦、ライ麦、小麦、牧草地
イタリア	1973年	アスパラガス、大麦、とうもろこし、えん麦、芝、ライ麦、ソルガム、小麦、デュラム小麦
オランダ	1993年	とうもろこし
ベルギー	1989年	休耕地、とうもろこし、牧草地
オーストリア	1965年	穀類、芝、とうもろこし、大麦、えん麦、ライ麦、ライ小麦、小麦
デンマーク	1992年	穀類
スペイン	1974年	大麦、草類、えん麦、ライ麦、小麦
ポルトガル	2002年	とうもろこし、大麦、ライ小麦、小麦
ギリシャ	1997年	とうもろこし、大麦、小麦
アイルランド	1997年	大麦、牧草、えん麦、小麦
チェコ	1997年	穀類、とうもろこし、グラスシード
ハンガリー	1994年	大麦、とうもろこし、牧草地、ソルガム、穀類、小麦、非農耕地
ポーランド	1994年	大麦、休耕地、とうもろこし、ライ麦、ライ小麦、小麦、えん麦、穀類
スロバキア	1990年	穀類、とうもろこし、大麦、小麦
ロシア	2004年	大麦、えん麦、芝、小麦(春、冬)、とうもろこし、ライ麦

国内においては、平成9年5月12日、食品衛生調査会にて下記の通り設定された。

無毒性量 40mg/kg/日

動物種 ラット

投与量/投与経路 500ppm/混餌

試験期間 2世代

試験の種類 繁殖試験

安全係数 100

ADI 0.4mg/kg/日

尚、JMPR等の国際評価は受けていない。

## II. 物理的・化学的性状

### 1. 有効成分の名称および化学構造

#### (1) 一般名

MDBA カリウム塩

dicamba potassium (ISO 名)

#### (2) 別名

商品名：ダブルクラッチ液剤(グリホサートカリウム塩・MDBA カリウム塩液剤)

試験名：SYJ-193

#### (3) 化学名

IUPAC 名

3,6-ジクロロ-*o*-アニス酸カリウム

potassium 3,6-dichloro-*o*-anisate

CA 名

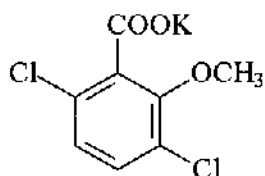
3,6-ジクロロ-2-メトキシ安息香酸カリウム

potassium 3,6-dichloro-2-methoxybenzoate

MAFF 名

2-メトキシ-3,6-ジクロロ安息香酸カリウム

#### (4) 構造式



#### (5) 分子式

$C_8H_5Cl_2KO_3$

#### (6) 分子量

259.1

#### (7) CAS No.

10007-85-9

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. 有効成分の物理的・化学的性状(MDBA のデータを記載)

項目	測定値 (測定条件)	測定方法	試験機関 (報告年)		
1.色調	白色	JIS Z 8723	ノバルティス アグロ(1998年)		
1.形状	固体(粉末)	官能法	ノバルティス アグロ(1998年)		
1.臭気	僅かに刺激のある芳香	官能法	ノバルティス アグロ(1998年)		
2.密度	1.484g/cm <sup>3</sup> (25℃)	EPA D No.63-7 (比重瓶法)	Sandoz <sup>1)</sup> (米国) (1993年)(GLP)		
3.融点	114~116℃	OECD102(毛細管法)	Sandoz <sup>1)</sup> (米国) (1993年)(GLP)		
4.沸点	測定不能 (約 230℃で熱分解)	OECD103(DSC 法)	Novartis <sup>2)</sup> (スイス国) (1999年)		
5.蒸気圧	1.666×10 <sup>-3</sup> Pa (25℃)	EPA D No.63-9(ガス飽和法)	Sandoz <sup>1)</sup> (米国) (1994年)(GLP)		
6.溶解度	水	6.069g/L(25℃、pH6.49)	EPA D No.63-8(フラスコ法)	Sandoz <sup>3)</sup> (米国) (1987年)(GLP)	
	有機溶媒	ヘキサン	3.75g/L (25℃)	EPA D No.63-8(フラスコ法)	Sandoz <sup>1)</sup> (米国) (1993年)(GLP)
		キシレン	202g/L (25℃)		
		アセトン	1260g/L (25℃)		
		メタノール	1370g/L (25℃)		
		1-オクタノール	680g/L (25℃)		
		テトラヒドロフラン	1390g/L (25℃)		
		クロロホルム	516g/L (25℃)		
		二硫化炭素	127g/L (25℃)		
	酢酸エチル	>500g/L (25℃)	CIPAC MT157.3(フラスコ法)	Syngenta <sup>4)</sup> (スイス国) (2001年)(GLP)	
7.解離定数(pKa)	1.83 (25℃)	EPA D No.63-10(分光光度法)	Sandoz <sup>1)</sup> (米国) (1993年)(GLP)		
8.オクタノール/水分配係数(log Pow)	-1.8 (25℃、pH6.8)	OECD107(フラスコ振とう法)	Novartis <sup>5)</sup> (スイス国) (1999年)(GLP)		
9.土壌吸着係数(K <sub>F</sub> <sup>ads</sup> 、K <sub>F</sub> <sup>ads oc</sup> )	K <sub>F</sub> <sup>ads</sup> =0.2839、0.3733、 0.4724、0.3344 K <sub>F</sub> <sup>ads oc</sup> =29.57、33.63、 34.48、21.44(25℃)	OECD106	エス・ティ・イー・エス・パ・イテック (1991年)		
10.加水分解性	t <sub>1/2</sub> >1年 (pH4、5、7、9 25℃)	OECD111	Novartis <sup>2)</sup> (スイス国) (2000年)(GLP)		

1) : Sandoz Agro、2) : Novartis Crop Protection、3) : Sandoz Crop Protection

4) : Syngenta Crop Protection Munchwilen、5) : Novartis Crop Protection Munchwilen

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。

(MDBA のデータを記載)

項	日	測定値 (測定条件)	測定方法	試験機関 (報告年)
11.水中光分解性	緩衝液(滅菌)	照射下: $t_{1/2}$ = 38.1 日(東京 春季太陽光換算 296.9 日) 遮光下: 安定 25±1℃ 照度 770.4W/m <sup>2</sup> (300 ~ 800nm) キセノンランプ	EPA N No.161-2	Sandoz <sup>1)</sup> (米国) (1993 年)(GLP)
	自然水	照射下: $t_{1/2}$ = 10.8 日(東京 春季太陽光換算 46.1 日) 遮光下: 安定 25±1℃ 照度 33.2W/m <sup>2</sup> (300 ~ 400nm) キセノンランプ	EPA N No.161-2 および 12 農 産 8147、2-6-2	Syngenta <sup>6)</sup> (米国) (2005 年)(GLP)
12.安定性	熱安定性	150℃で安定	OECD113(示差熱分析法)	ISS <sup>7)</sup> (スイス国) (1999 年)(GLP)
13.スペクトル		g-6~14 頁参照	UV/VIS、IR、MS、 <sup>1</sup> H-NMR、 <sup>13</sup> C-NMR	Novartis <sup>5)</sup> (スイス国) (1999 年)(GLP)

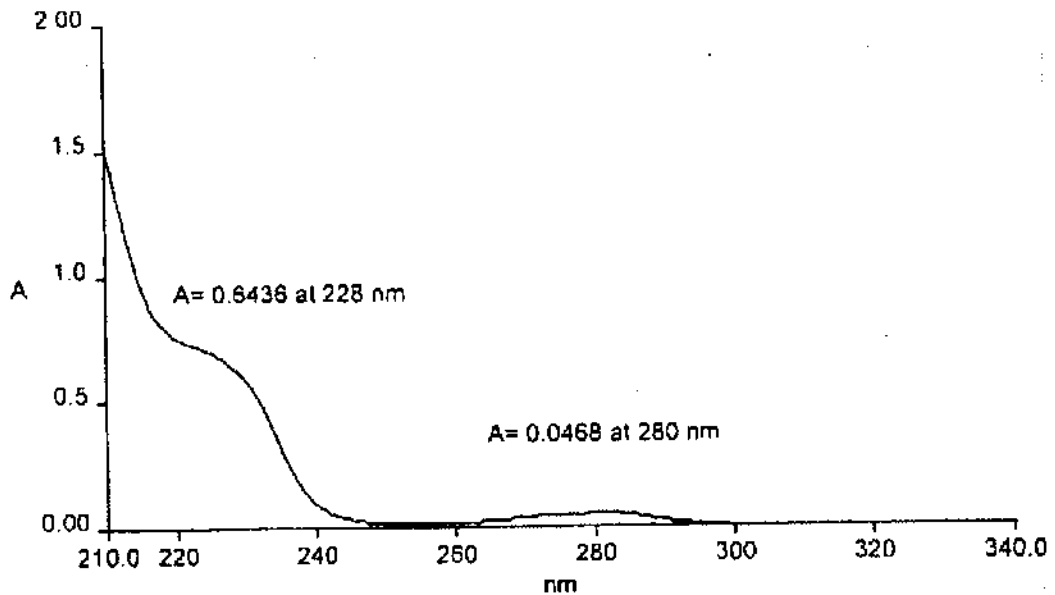
1) : Sandoz Agro、5) : Novartis Crop Protection Munchwilen、6) : Syngenta Crop Protection、

7) : Institute of Safety & Security

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。

13. UV/VIS スペクトル、IR スペクトル、MS スペクトル、NMR スペクトル  
(Novartis Crop Protection Munchwilen(1999年、GLP 対応))

UV/VIS スペクトル(中性条件)



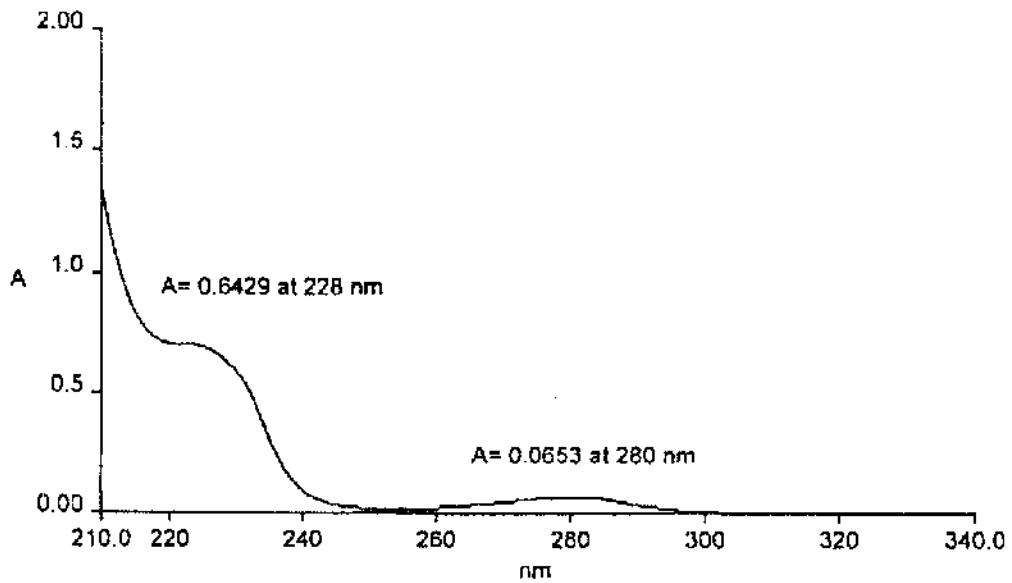
分析条件

濃 度	メタノール100mL中に1.4044mg
光路幅	10 mm(石英セル)

波長[nm]	吸収	モル吸光係数[L/mol・cm]
228	0.6436	10130
280	0.0468	737



UV/VIS スペクトル(酸性条件)



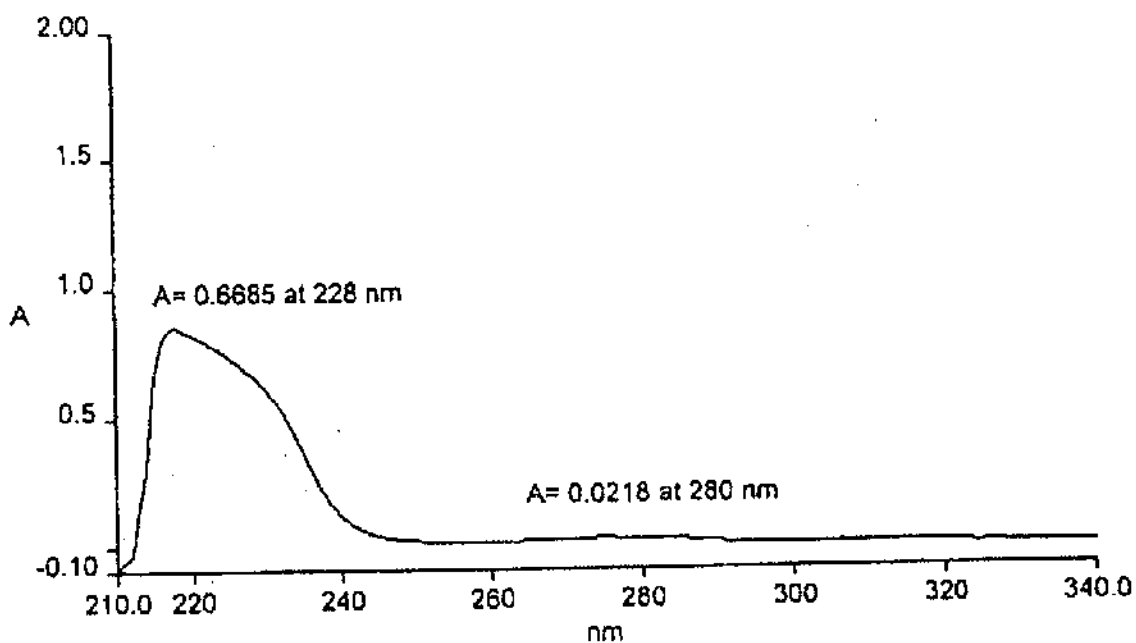
分析条件

濃 度	メタノール/1N HCl(91+1)100mL中に1.4044mg
光路幅	10 mm(石英セル)

波長[nm]	吸収	モル吸光係数[L/mol・cm]
228	0.6429	10119
280	0.0653	1028

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。

UV/VIS スペクトル(塩基性条件)



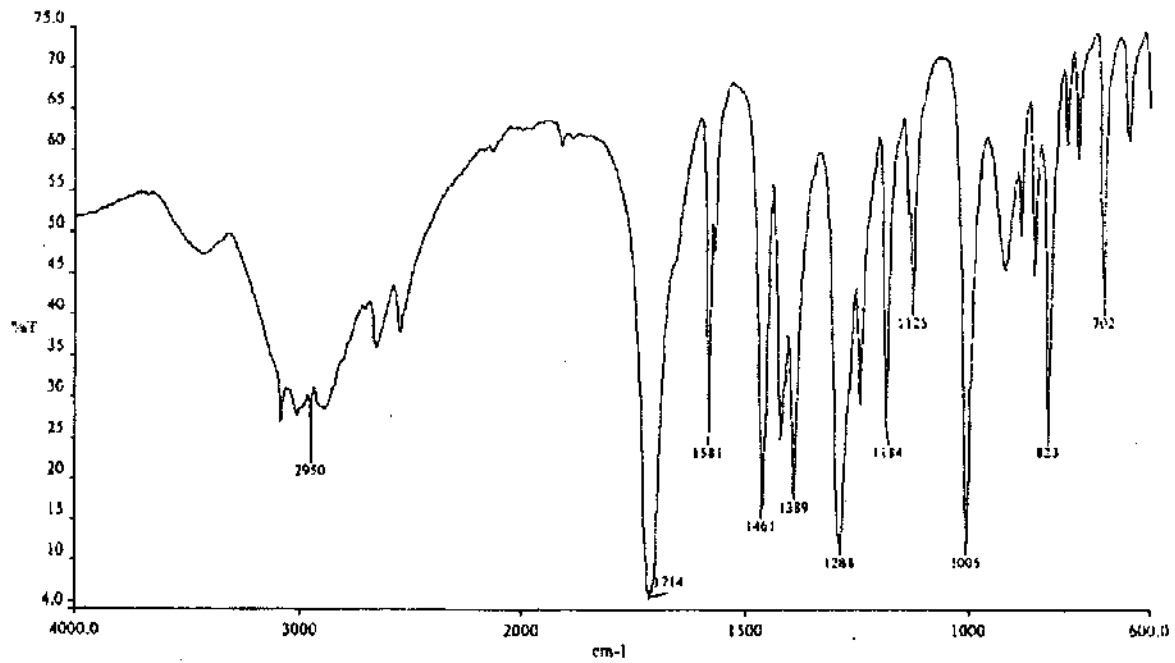
分析条件

濃 度	メタノール/1N NaOH(91+9)100mL中に1.4044mg
光路幅	10mm(石英セル)

波長[nm]	吸収	モル吸光係数[L/mol・cm]
228	0.6685	10522
280	0.0218	343

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。

### IR スペクトル



### 分析条件

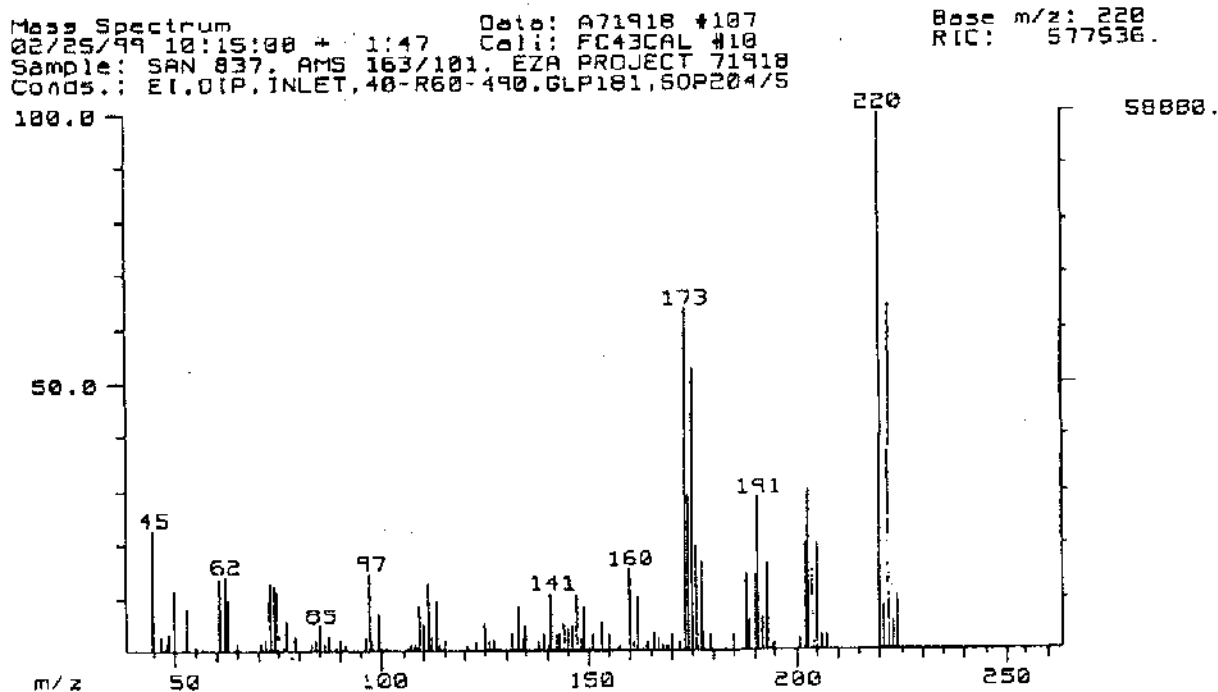
試料調製	臭化カリウム、ペレット状
------	--------------

### 帰 属

波数 (cm <sup>-1</sup> )	部位
3300~2500	COO-H 伸縮、水素結合
1714	C=O 伸縮
1581、1461	芳香族 C-C
1288	芳香族 C-OCH <sub>3</sub> 非対称伸縮
1005	芳香族 C-OCH <sub>3</sub> 対称伸縮

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。

### MS スペクトル



### 分析条件

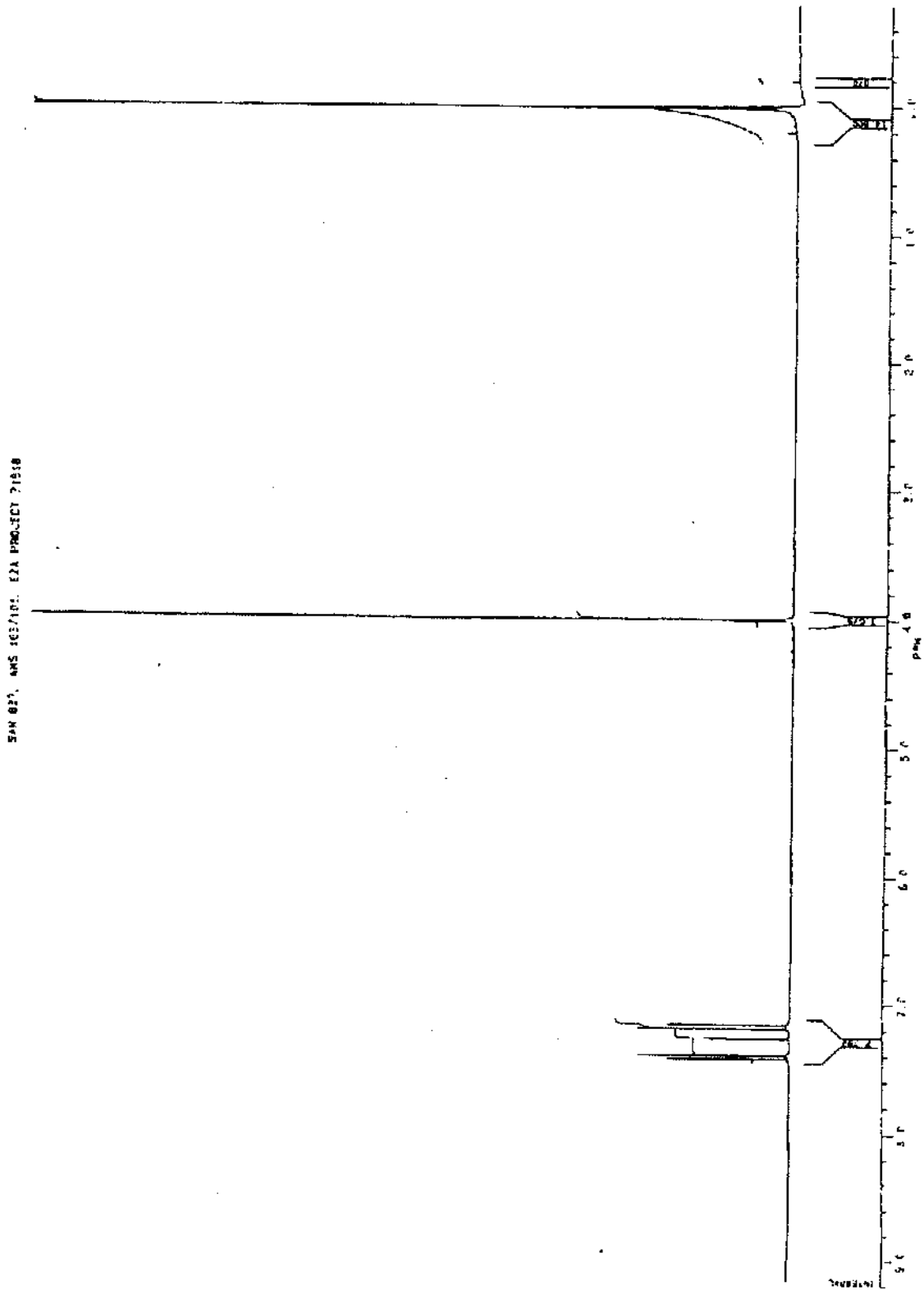
イオン化モード	電子衝突
イオン化エネルギー	70eV

### 帰 属

m/z	フラグメントイオン
220	分子イオン、M <sup>+</sup> (2つの塩素原子に起因する m/z222 と m/z224 の同位体パターンを持つ)
203	M <sup>+</sup> - OH
191	M <sup>+</sup> - COH
175	m/z 203 - CO
173	m/z 203 - OCH <sub>2</sub>
160	m/z 191 - OCH <sub>3</sub>
45	COOH

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。

$^1\text{H-NMR}$  スペクトル

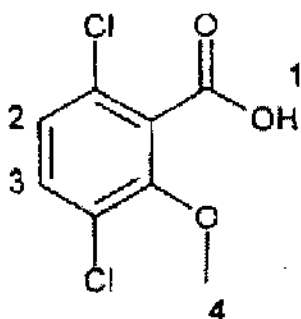


本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

### 分析条件

核	$^1\text{H}$ (300MHz)
溶媒	$\text{CDCl}_3$
内部標準	TMS

### 構造式

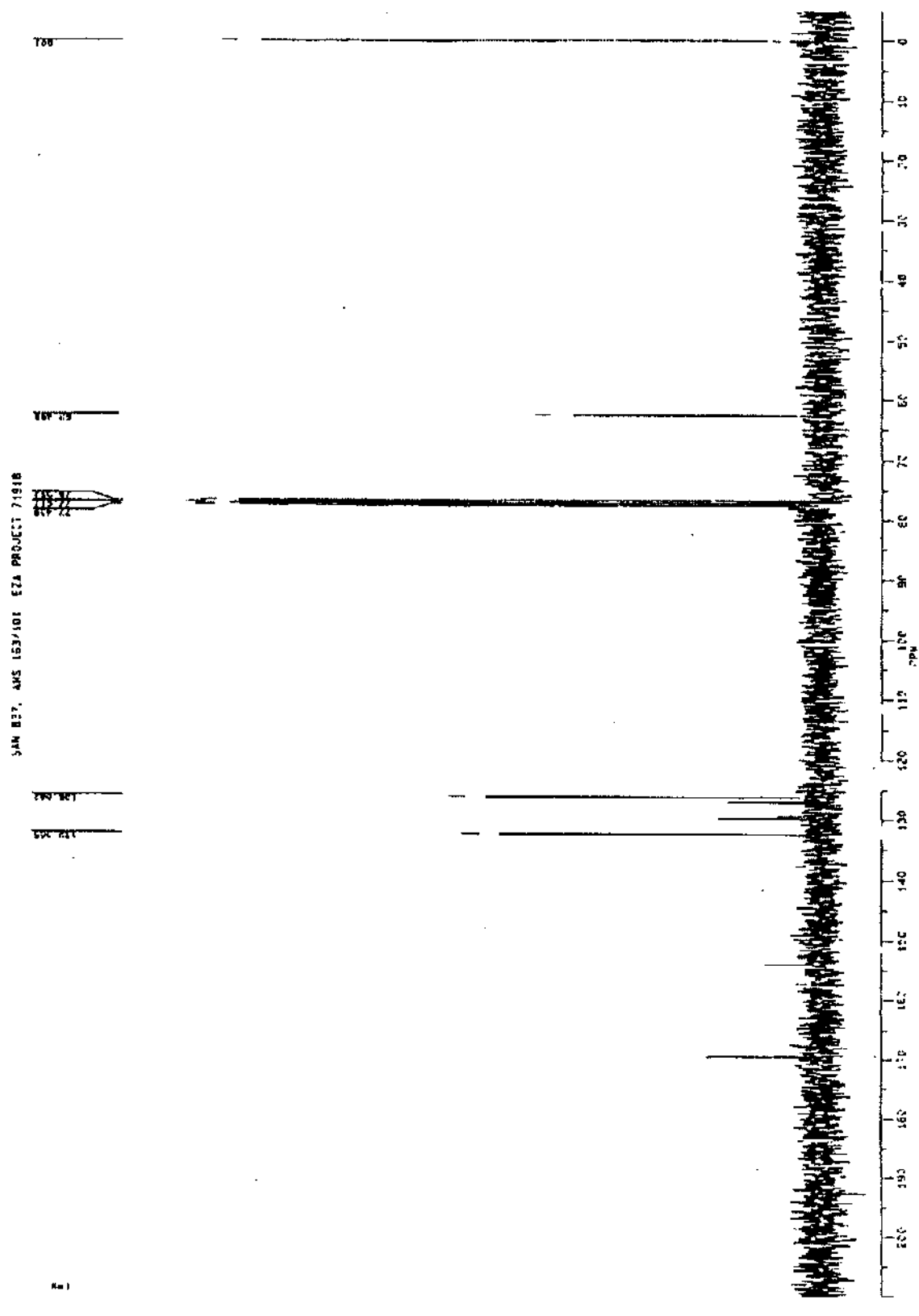


### 帰 属

化学シフト(ppm)	位置	陽子数
4.0	4	3
7.2、7.4	2、3	各1
7.3	溶媒( $\text{CHCl}_3$ )	
未検出 (交換可能な陽子)	1	

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。

### <sup>13</sup>C-NMR スペクトル

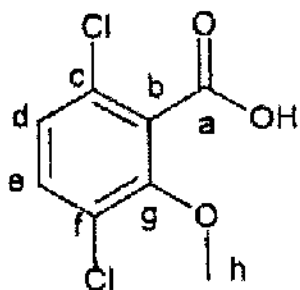


本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

### 分析条件

核	$^{13}\text{C}$ (75MHz)
溶 媒	$\text{CDCl}_3$
内部標準	TMS

### 構造式



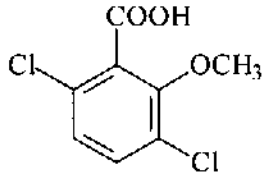
### 帰 属

化学シフト(ppm)	位置
62	h
125~133	b、c、d、e、f
154	g
170	a



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。

3. 原体の成分組成(MDBA のデータを記載)

区分	名称		構造式	分子式	分子量	含有量(%)	
	一般名	化学名				規格値	通常値
有効成分	MDBA	2-メチル-3,6-ジクロ安息香酸		$C_8H_6Cl_2O_3$	221.04		
原体混在物							

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。

区分	名称		構造式	分子式	分子量	含有量(%)	
	一般名	化学名				規格値	通常値
原体混在物							

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

(1) 種類：25.0% グリホサートカリウム塩・25.0% MDBA カリウム塩液剤

名称：ダブルクラッチ液剤

グリホサートカリウム .....	25.0%
MDBA カリウム .....	25.0%
界面活性剤、水等 .....	50.0%

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

### III. 生物活性

#### 1. 活性の範囲

MDBA は、広葉雑草、特にタデ科とアカザ科の雑草に卓効を示す、いわゆるホルモン型の芳香族カルボン酸系の選択性除草剤であり、茎葉、土壌いずれの処理においても高い効果を示す。

#### 2. 作用機構

茎葉に散布された MDBA は短時間のうちに吸収され、木質部および篩部を経て植物体内を移動する。また土壌に処理された MDBA は根部から吸収され茎を通り、葉先に移行する。すなわち植物体内に吸収された MDBA は上下に移動して植物全体に分布し、特に成長点および根の先端の様な分生組織に作用する。MDBA の主たる生理活性は植物対中にオーキシシン(植物ホルモンの一種)作用物質が過剰に存在する状態を引き起こし、その強力な植物ホルモン活性により細胞分裂組織に阻害作用を示し、正常な生育を抑制する。それによって葉の縮葉、節の肥大、茎の肥厚、偏上性、根部の奇形を示し、最終的には成長を停止させることによって、枯死に至ると考えられている。

#### 3. 作用特性と防除の利点等

吸収部位 : 本剤の吸収部位は主に根部、基部、茎葉部である。

効果発現 : 広葉植物は感受性が高く、MDBA 散布後 1~2 日で症状が発現し始め、更に植物体内をゆっくり移行し、7-14 H 程度を要して枯死に至る。宿根性、または多年生広葉雑草を完全に枯死させるには 14 日以上の日を要する。イネ科植物には作用が少ない。また、本剤の除草効果は低温でもそれほど低下しない特徴がある。

残効性 : 植物体中および環境中で比較的安定なため長い残効性を有し、一回の処理で長期間対象雑草を抑制する。

土壌中の移動性 : 土壌中の下方移動は比較的大きいので、既発生および宿根性の雑草の根部から薬剤が吸収されて、安定した除草効果を発揮する。

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

#### IV. 適用および使用上の注意

##### 1. 適用雑草の範囲および使用方法

###### (1) 25.0%グリホサートカリウム塩・25.0%MDBAカリウム塩液剤；ダブルクラッチ液剤

作物名	適用場所	適用雑草名	使用時期	使用量		本剤の使用回数	使用方法	グリホサートを含む農薬の総使用回数	MDBAを含む農薬の総使用回数
				粟量	希釈水量				
樹木等	公園、庭園、堤とう、駐車場、道路、鉄道、運動場、宅地、のり面、鉄道等	一年生雑草 多年生雑草	雑草生育期	1000～2000 mL/10a	100 L/10a	3回以内	植栽地を除く樹木等の周辺地に雑草茎葉散布	3回以内	3回以内

###### (2) 1.0%グリホサートカリウム塩・1.0%MDBAカリウム塩液剤；除草王シャワーS

作物名	適用場所	適用雑草名	使用時期	使用量	本剤の使用回数	使用方法	グリホサートを含む農薬の総使用回数	MDBAを含む農薬の総使用回数
樹木等	公園、庭園、堤とう、駐車場、道路、鉄道、運動場、宅地、のり面、鉄道等	一年生雑草 多年生雑草	雑草生育期 (草丈 30cm 以下)	25～50mL/m <sup>2</sup> (原液散布)	3回以内	※	3回以内	3回以内

※植栽地を除く樹木等の周辺地に雑草茎葉散布

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. 使用上の注意事項

### (1) 25.0%グリホサートカリウム塩・25.0%MDBAカリウム塩液剤；ダブルクラッチ液剤

- 1) 本剤はグリホサート及びMDBAを含む農薬であるので、他のグリホサートまたはMDBAを含む農薬の使用回数と合わせ、総使用回数の範囲内で使用すること。
- 2) 本剤は貯蔵中に分離することがあるので、使用に際しては容器をよく振ること。
- 3) 本剤は展着剤加用の必要はない。また、他の農薬や肥料と混用しないこと。
- 4) 防除しようとする雑草の種類や、大きさ、発生密度によって適正な薬量が異なるので、その程度に応じて適用範囲内で適宜薬量を増減すること。
- 5) 散布後、効果の発現までに5～7日を要するので、この間に対象とする雑草を刈り取らないこと。
- 6) スギナの防除の際は、スギナが他雑草に埋没している条件での散布は効果が劣ることがあるので、適期に注意して散布すること。
- 7) 土壌が流亡したり、くずれたりする恐れのある所では使用しないこと。
- 8) 激しい降雨が予想される場合は使用をさけること。
- 9) 農作物や有用植物に本剤がかかると激しい薬害を生ずるので、使用の際には風向きなどに十分注意して散布すること。
- 10) 散布液を調製した容器及び器具は使用后石けん水等で十分洗浄すること。
- 11) 散布器具、容器の洗浄水及び使用残りの薬剤は河川等に流さず、空容器等は環境に影響を与えないよう適切に処理すること。
- 12) 雨水が直接河川、かんがい水、農耕地に流れ込むような場所、特に傾斜地では大雨の予想される場合は散布を避けること。
- 13) 水源池、養殖池等に本剤が飛散・流入しないように十分注意すること。
- 14) 散布薬液の飛散によって自動車やカラータンの塗装等へ影響を与えないよう、散布地域の選定に注意し、散布区域内の諸物件に十分注意すること。
- 15) 本剤の使用に当っては使用量、使用時期、使用方法等を誤らないように注意し、特に初めて使用する場合は、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。

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) 1.0%グリホサートカリウム塩・1.0%MDBAカリウム塩液剤；除草王シャワーS

- 1) 本剤はグリホサート及びMDBAを含む農薬であるので、他のグリホサートまたはMDBAを含む農薬の使用回数と合わせ、総使用回数の範囲内で使用すること。
- 2) 激しい降雨が予想される場合は使用をさけること。
- 3) 本剤は通常数日～2週間で効果が発現し、効果完成までさらに日数を要するので、誤って再散布しないこと。
- 4) 本剤は、植物に薬液が付着すると薬害が生じるので、散布液が付近の農作物、樹木の茎葉に飛散しないよう散布すること。
- 5) スギナを防除する場合は、スギナの生育を過ぎた時期での散布は効果が劣ることがあるので、適期に散布するように留意すること。
- 6) 容器の洗浄水及び残りの薬液は河川等に流さず、空容器等は環境に影響を与えないよう適切に処理すること。
- 7) 飲食物、自動車、家具等にかからないようにすること。

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

3. 水産動植物に有毒な農薬については、その旨

(1) 25.0%グリホサートカリウム塩・25.0%MDBAカリウム塩液剤；ダブルクラッチ液剤  
この登録に係る使用方法では該当がない。(整備予定)

(2) 1.0%グリホサートカリウム塩・1.0%MDBAカリウム塩液剤；除草王シャワーS  
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

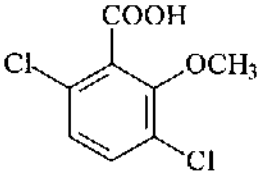
### 1. 作物残留性試験

#### (1) 分析法の原理と操作概要

試料に10%硫酸を加えアセトン抽出する。濃縮後エチルエーテル抽出する。

2%炭酸水素ナトリウム溶液で抽出し、濃硫酸を加え酸性とし、クロロホルムで抽出する。ジアゾメタンでメチルエステル化し、フロリジルカラムクロマトグラフで精製の後、ECD付ガスクロマトグラフィーで定量する。

#### (2) 分析対象の化合物

分析対象 化合物	化合物名	分子式	分子量	親化合物への換算係数
MDBA [A]	2-メトキシ-3,6-ジクロロ安息香酸	$C_8H_6Cl_2O_3$	221.04	—
				

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。

(3) 残留分析結果

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剂型 (有効成分量) 希釈倍数 又は使用量 使用方法	試料調製 場所	使用 回数	分 析 値 (ppm)																			
				中央大学 理工学部 工業化学科					北海道三共株式会社														
				MDDA		経過 日数	合計		MDDA		経過 日数	合計											
				最高値	平均値		最高値	平均値	最高値	平均値		最高値	平均値										
いね科 牧草 (茎葉) 昭和50年度	液 剂 (50%) 300mL/100L/10a	北海道 農業 試験場	0	0.016	0.015																		
			1	—	—																		
		那須 草地 試験場	1	2.21	2.13																		
			1	0.082	0.062																		
			0	0.011	0.011																		
		昭和50年度	液 剂 (50%) 300mL/100L/10a	那須 草地 試験場	1	51.2	48.7																
					1	4.38	4.24																
昭和50年度	液 剂 (50%) 300mL/100L/10a	那須 草地 試験場	1	1.62	1.48																		
			1	0.878	0.764																		

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剂型 (有効成分量) 希釈倍数 又は使用量 使用方法	試料調製 場所	使用 回数	分 析 値 (ppm)																	
				財団法人 日本食品分析センター					(株)エス・デノバー・エス パイオテック												
				MDDA		経過 日数	合計		MDDA		経過 日数	合計									
				最高値	平均値		最高値	平均値	最高値	平均値		最高値	平均値								
牧草 オキナゴトグサ (茎葉) 平成元年度	液 剂 (50%) 300mL/100L/10a 雑草茎葉処理	岩手畜産 試験場	0	<0.01	<0.01																
			1	0.02	0.02																
		大分畜産 試験場	0	<0.01	<0.01																
1	<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。

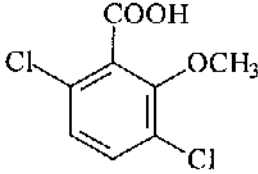
## 2. 土壌残留性試験

### (1)分析法の原理と操作概要

①資料番号 1：試料を水酸化ナトリウム溶液で抽出し、クロロホルムで洗浄する。水層に濃塩酸を加えて酸性化して、クロロホルムで抽出した後、ジアゾメタンでメチル化する。フロリジルカラムで精製の後、ECD 付ガスクロマトグラフィーで定量する。

②資料番号 2、3：試料を水酸化ナトリウム溶液で抽出した。硫酸を加えて酸性化して、クロロホルムで抽出した後、フロリジルカラムで精製の後、ECD 付ガスクロマトグラフィーで定量する。

### (2)分析対象の化合物

分析対象化合物	化合物名	分子式	分子量	親化合物への換算係数
MDBA [A]	2-メトキシ-3,6-ジクロロ安息香酸	$C_8H_6Cl_2O_3$	221.04	—
				

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。

(3)残留試験結果

1) 圃場試験(畑地)

推定半減期： 親化合物 火山灰土壌・壤土 約7~9日 (11~12日)\*\*

\*\* ; ( )内は一次反応式から算定した値(申請者注)

資料 番号	試料調製 および 採取場所 年度	被験物質の 処理方法		経過 日数	分析値(mg/kg)				総 MDBA の 推定半減期	
		濃度・量	使用 回数		MDBA		最高値	平均値		総 MDBA
					最高値	平均値				
分析機関 北海三共株式会社										
1	那須草地試験場 (火山灰土壌・ 壤土)  畑地 昭和 50 年度	液剤 (50%)  300mL/100L/10a		-	-	<0.01	<0.01	/	/	約 日
				1	0	1.42	1.40			
				1	2	1.07	1.04			
				1	5	0.82	0.80			
				1	10	0.60	0.59			
				1	20	0.19	0.18			
				1	40	0.09	0.08			
				1	61	0.05	0.04			
	北海道農試 (火山灰土壌・ 壤土)  畑地 昭和 50 年度	液剤 (50%)  300mL/100L/10a		-	-	<0.01	<0.01	/	/	約 日
				1	0	1.69	1.64			
				1	2	1.36	1.32			
				1	5	1.05	1.02			
				1	14	0.65	0.64			
				1	20	0.27	0.26			
1	43	0.09	0.08							
1	61	0.06	0.06							
分析機関 (株)エス・ディー・エス バイオテック										
2	埼玉林業試験場 (火山灰土壌・ 壤土)  畑地 昭和 63 年度	液剤 (50%)  1L/100L/10a		-	-	<0.05	<0.05	/	/	約 日
				1	直後	6.93	6.54			
				1	2	4.14	3.97			
				1	5	3.66	3.62			
				1	14	3.94	3.86			
				1	21	3.60	3.56			
				1	42	0.28	0.27			
				1	66	0.06	0.06			
1	92	<0.05	<0.05							

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

資料 番号	試料調製 および 採取場所 年度	被験物質の 処理方法		経過 日数	分析値(mg/kg)				総 MDBA	総 MDBA の 推定半減期
		濃度・量	使用 回数		MDBA		最高値	平均値		
					最高値	平均値				
				分析機関 (株)エス・ディー・エス バイオテック						
2	林業試験場 関西支場  (沖積土壌・ 埴壤土)  畑地 昭和 63 年度	液剤 (50%)  1L/100L/10a		-	-	<0.05	<0.05			約 日
				1	直後	3.44	3.38			
				1	2	2.13	1.92			
				1	5	1.20	1.18			
				1	14	1.06	1.05			
				1	21	0.25	0.24			
				1	43	<0.05	<0.05			
				1	63	<0.05	<0.05			
				1	91	<0.05	<0.05			
				分析機関 (株)エス・ディー・エス バイオテック						
3	北海道中央農試  (沖積土壌・ 埴壤土)  畑地 平成 5 年度	液剤 (50%)  300mL/100L/10a		-	-	<0.01	<0.01			約 日
				1	直前	<0.01	<0.01			
				1	直後	1.04	1.00			
				1	3	≤0.01	≤0.01			
				1	6	0.08	0.08			
				1	13	≤0.01	≤0.01			
				1	31	≤0.01	≤0.01			
				1	194	≤0.01	≤0.01			
				1	241	≤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。

2)容器内試験(畑地)

推定半減期： 親化合物 火山灰土壌・壤土 約4~5日 (7日)\*\*

\*\* ; ( )内は一次反応式から算定した値(申請者注)

資料 番号	試料調製 および 採取場所 年度	被験物質の 処理方法		経過 日数	分析値(mg/kg)				総MDBA	MDBAの 推定半減期	
		濃度・量	使用 回数		MDBA		最高値	平均値			
					最高値	平均値					
分析機関 北海三共株式会社											
1	草地試験場 (火山灰土壌・ 壤土)  畑地 昭和50年度	純品60µg/ 乾土30g (2ppm相当) 30°C		-	-	<0.01	<0.01	/	/	/	約 日
				1	0	1.88	1.86				
				1	3	1.31	1.24				
				1	7	0.69	0.59				
				1	14	0.38	0.36				
				1	21	0.22	0.20				
				1	28	0.14	0.13				
1	北海道農試 (火山灰土壌・ 壤土)  畑地 昭和50年度	純品60µg/ 乾土30g (2ppm相当) 30°C		-	-	<0.01	<0.01	/	/	/	約 日
				1	0	1.94	1.91				
				1	3	1.38	1.34				
				1	7	0.57	0.54				
				1	14	0.33	0.32				
				1	21	0.18	0.16				
				1	28	0.20	0.18				
分析機関 (株)エス・ディー・エス バイオテック											
2	埼玉林業試験場 (火山灰土壌・ 壤土)  畑地 昭和63年度	純品 (240ppm 標準溶液) 1mL/容器 内土壌50g (4.8ppm相当) 28+0.3°C		-	-	<0.05	<0.05	/	/	/	約 日
				1	直後	4.70	4.64				
				1	2	4.06	4.01				
				1	4	4.48	4.45				
				1	7	4.14	4.08				
				1	14	4.00	3.62				
				1	21	2.39	2.08				
				1	42	0.49	0.38				
				1	60	0.12	0.08				
				1	91	<0.05	<0.05				

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

資料 番号	試料調製 および 採取場所 年度	被験物質の 処理方法		経過 日数	分析値(mg/kg)				MDBA の 推定半減期	
		濃度・量	使用 回数		MDBA		最高値	平均値		総 MDBA
					最高値	平均値				
				分析機関 (株)エス・ディー・エス バイオテック						
2	林業試験場 関西支場  (沖積土壌・ 埴壤土)  畑地 昭和 63 年度	純品 (240ppm 標準溶液) 1mL/容器 内土壌50g (4.8ppm相当) 28±0.3℃	-	-	<0.05	<0.05				約 日
			1	直後	4.53	4.44				
			1	2	3.96	3.94				
			1	4	4.04	3.98				
			1	7	3.42	3.35				
			1	14	2.34	2.32				
			1	21	1.19	1.18				
			1	42	<0.05	<0.05				
			1	60	<0.05	<0.05				
			1	91	<0.05	<0.05				
				分析機関 (株)エス・ディー・エス バイオテック						
3	北海道中央農試  (沖積土壌・ 埴壤土)  畑地 平成 5 年度	純品 (74ppm 標準溶液) 1mL/容器 内土壌50g (1.48ppm相当) 28±0.3℃	-	-	<0.01	<0.01				約 日
			1	直後	1.39	1.37				
			1	7	1.07	1.04				
			1	14	0.88	0.74				
			1	30	0.23	0.18				
			1	60	<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

No.	試験の種類 被験物質	供試生物	1群当り の供試数	試験 方法	試験 水温	LC <sub>50</sub> またはEC <sub>50</sub> (mg/L) ( )内は有効成分換算値				試験機関 報告年	頁
						24h	48h	72h	96h		
A-01 GLP	魚類急性毒性 MDBA 原体 ( %)	コイ ( <i>Cyprinus carpio</i> )	7	止水	22 ~ 23°C	>100 ( )	>100 ( )	>100 ( )	>100 ( )	RCC (スイス国、 2004年)	g-31
A-02 GLP	ミジンコ類 急性遊泳阻害 MDBA 原体 ( %)	オオミジンコ ( <i>Daphnia magna</i> )	40	半止水	21°C	>100 ( )	>100 ( )	—	—	Huntingdon Research Centre (英国、1993年)	g-33
A-03 GLP	藻類生長阻害 MDBA 原体 ( %)	緑藻 ( <i>Pseudokirc hneriella subcapitata</i> )	初期濃度 1×10 <sup>4</sup> 細胞/mL	攪拌 培養	20 ~ 26°C	ErC <sub>50</sub> (72時間) : 269 ( ) EbC <sub>50</sub> (72時間) : 265 ( )				Inveresk Research International (英国、1989年)	g-35

#### (2) 製剤

・25.0%グリホサートカリウム塩・25.0%MDBAカリウム塩液剤

No.	試験の種類 被験物質	供試生物	1群当り の供試数	試験 方法	試験 水温	LC <sub>50</sub> またはEC <sub>50</sub> (mg/L)				試験機関 (報告年)	頁
						24h	48h	72h	96h		
AF-01 GLP	魚類急性毒性 液剤	コイ ( <i>Cyprinus carpio</i> )	10	止水	22.4~ 22.5°C	55.6	38.1	36.3	36.3	化学物質評価 研究機構 (2007年)	g-36
AF-02 GLP	ミジンコ類 急性遊泳阻害 液剤	オオミジンコ ( <i>Daphnia magna</i> )	20	止水	20.2~ 20.4°C	86.3	61.3	—	—	化学物質評価 研究機構 (2007年)	g-38
AF-03 GLP	藻類生長阻害 液剤	緑藻 ( <i>Pseudokirchn eriella subcapitata</i> )	初期濃度 1.0×10 <sup>4</sup> 細胞/mL	振と う培 養法	22.8~ 23.4°C	EbC <sub>50</sub> (0-72時間) 6.42 ErC <sub>50</sub> (24-72時間) 10.1				化学物質評価 研究機構 (2007年)	g-40



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

(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：RCC (スイス国)

報告書作成年：2004 年 [GLP 対応]

被験物質 : MDBA 原体 (純度 %)

供試生物 : コイ (*Cyprinus carpio*)

一群各 7 匹

平均体長 (試験開始時) : 4.7±0.3cm、平均体重 (試験開始時) : 1.4±0.2g

方 法 : 暴露条件 ; 止水式 (暴露時間 : 96 時間、1 匹/18L 試験液)

試験濃度 ; 100mg/L (設定濃度)

希釈水 ; 総硬度を低下させるため、水道水と脱イオン水を混合した (水硬度 : 216mg CaCO<sub>3</sub>/L)。

試験液の調製方法 ; 被験物質 2001mg を希釈水 4L に添加し、500mg/L のストック液を調製した。3600mL ストック液を希釈水に加え、水槽中で 18L とし、設定濃度 100mg/L の試験液を得た。

試験容器は、ガラス製水槽とし、18L の試験液を入れた。試験期間中は、試験液および対照溶液を僅かに曝気し、試験系は、明期 16 時間および暗期 8 時間の周期とした。試験期間を通して、試験魚の死亡の有無および毒性症状を観察した。

試験液 pH : 8.0~8.7

溶存酸素濃度 : 7.9~8.5mg/L

試験水温 : 22~23℃

結 果 :

試験濃度 (mg/L)	設定濃度		100	
	実測濃度	試験開始時		111
		96 時間後		112
LC50 (mg/L) * ( ) 内は有効成分換算値	3h	>100 ( )		
	24h	>100 ( )		
	48h	>100 ( )		
	72h	>100 ( )		
	96h	>100 ( )		
NOEC (mg/L) *			>100 ( )	
死亡例の認められなかった最高濃度 (mg/L)			100 ( )	

\*設定濃度に基づく値

96 時間の暴露期間にわたりコイに死亡および毒性症状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。

設定濃度 100 mg/L の試験開始時および試験終了時の試験液中の有効成分の実測濃度は、それぞれ設定濃度の 110～111%および 111～113%であった。試験条件下において、被験物質は 96 時間の試験期間中を通して安定していた。

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

2) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 No. A-02)

試験機関：Huntingdon Research Centre (英国)

報告書作成年：1993年

[GLP 対応]

被験物質：MDBA 原体 (純度 %)

供試生物：オオミジンコ (*Daphnia magna*)、一群各 40 頭 (10 頭 4 反復)

試験開始時の齢：24 時間齢以内

方法：暴露条件；半止水式 (暴露時間：21 日間、10 頭/400ml 試験液)

試験濃度；1.0、3.2、10、32 および 100mg/L (設定濃度)

試験液の調製方法；被験物質を ElendtM7 培地に溶解し、100 および 32mg/L の初期ストック溶液を調製した。このストック溶液を ElendtM7 培地で連続希釈し、各設定濃度の試験溶液を調製した。

試験容器はガラス製フラスコとし、試験液 400ml およびミジンコを入れた。試験系は、明期 16 時間および暗期 8 時間の周期とした。

生死について毎日に観察を行った。なお、緩やかな攪拌後 15 秒間遊泳を示さなかった個体を死亡とみなした。

試験液の pH：6.6~8.8

溶存酸素濃度：8.2~8.7mg/L

試験水温：21°C

結果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度		1.0、3.2、10、32、100	
	実測濃度	試験開始時	0.908、3.180、10.07、32.39、101.5	
			72 時間後	0.874、2.983、9.383、29.95、98.89
EC50 (mg/L) <sup>a)</sup>			24h	>100 ( )
( ) 内は有効成分換算値			48h	>100 ( )
NOEC (mg/L) <sup>a) b)</sup>			>100 ( )	
( ) 内は有効成分換算値				

<sup>a)</sup> 設定濃度に基づく値 (申請者注；報告書では実測濃度で記載されているが、すべての測定濃度が設定濃度の 80%以上であることから、設定濃度で表示した。)

<sup>b)</sup> 申請者が 48 時間後の死亡率に基づき判断した

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。

試験開始時および72時間後の試験液中の有効成分の実測濃度は、それぞれ設定濃度の90.8～101%および87.4～98.9%であった。試験開始時から48時間後においてはいずれの試験区にも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。

3) 藻類生長阻害試験

(資料 No. A-03)

試験機関：Inveresk Research International (英国)

報告書作成年：1989年

[GLP 対応]

被験物質：MDBA 原体 (純度 )

供試生物：単細胞緑藻 (*Pseudokirchneriella subcapitata* = 旧名 *Selenastrum capricornutum*)  
初期濃度  $1 \times 10^4$  cells/ml

方法：暴露条件；止水式、連続攪拌 (暴露時間：96 時間)  
試験濃度；62.5、125、250、500、1000 mg/L (設定濃度)

試験培地の調製方法；超音波浴槽内に配した容量フラスコに秤量した被験物質と培養培地を加え、ストック液を得た。このストック液を培地で希釈し、各試験液を調整した。

試験容器は、250mL 容の円形平底フラスコとし、試験培地 100mL に緑藻を入れ、連続蛍光灯 (照度範囲 8500~9400 ルクス) 照明下で培養した。なお培地は連続的に攪拌し、懸濁状態を保った。

各試験容器中の細胞濃度を暴露開始後 24 時間間隔で暴露終了時まで測定し、各濃度での生長阻害率を求めた。

試験培地の pH：7.3~2.9

培養温度：20~26°C

結果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度		62.5、125、250、500、1000	
	実測濃度	試験開始時		55.8、116、242、485、961
			96 時間後	
ErC50 (mg/L) <sup>1)</sup>			0~72h	269 ( )
EbC50 (mg/L) <sup>1) 2)</sup> [95%信頼限界]			0~72h	265[250~500]
NOErC (mg/L) <sup>1)</sup>			250 ( )	

<sup>1)</sup> 設定濃度に基づく値 <sup>2)</sup> 申請者が算出した値 ( ) 内は有効成分換算値

試験開始時および試験終了時の試験液中の有効成分の実測濃度は、それぞれ設定濃度の 89~97%および 91~100%であった。

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

## (2) 製 剤

### 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.AF-01)

試験機関：財団法人 化学物質評価研究機構

報告書作成年：2007年 [GLP 対応]

被験物質：25%グリホサートカリウム塩・25%MDBA カリウム塩液剤

供試生物：コイ (*Cyprinus carpio*)、1群各 10 匹

体長；平均 5.0 ±0.16cm、 体重；平均 1.8±0.17g

[陽性対照試験]；硫酸銅(II)五水和物を用いた試験により毒性感受性の有効性が確認されている。LC<sub>50</sub>=0.214mg/L

方 法：暴露条件；止水式（暴露時間 96 時間、10 匹/50L 試験液）

試験濃度；24.5、31.9、41.4、53.8 および 70.0mg/L（設定濃度）

希釈水；脱塩素水道水を用いた（水硬度 41.9 mg CaCO<sub>3</sub> /L）。

試験液の調製方法；所定量の被験物質と希釈水を混合・攪拌して各設定濃度の試験液を調製した。

試験容器は、蓋付きの 50L 容ガラス製水槽とし、50L の試験液を入れた。試験期間中は、溶存酸素濃度が飽和濃度の 60%以上を保つように試験液をエアレーションし、試験系は明期 16 時間および暗期 8 時間の周期とした。

試験魚の死亡の有無および毒性症状を、暴露開始 3、24、48、72 および 96 時間後に観察した。観察可能な動き（吻、鰓蓋の動き等）がなく、ガラス棒で尾柄部に軽く触れても反応がない個体を死亡とみなした。

試験液の pH：7.3～7.8

試験液の水温：22.4～22.5℃

溶存酸素濃度：7.0～8.8mg/L

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。

結 果：

設定試験濃度 (mg/L)	24.5、31.9、41.4、53.8、70.0	
LC50 (mg/L) <sup>1</sup> [95%信頼限界]	24h	55.6 <sup>2</sup>
	48h	38.1 <sup>2</sup>
	72h	36.3 [33.1~39.9] <sup>3</sup>
	96h	36.3 [33.1~39.9] <sup>3</sup>
NOEC (mg/L) <sup>1</sup>	24.5mg/L	
死亡の認められなかった最高濃度 (mg/L) <sup>1</sup>	24.5mg/L	

<sup>1</sup> 設定濃度に基づく値

<sup>2</sup> Binomial 法による

<sup>3</sup> Probit 法による

96 時間の暴露期間にわたって設定濃度 24.5mg/L の試験液ではコイに死亡例も毒性症状も認められなかった。31.9mg/L の濃度区では 10%、41.4mg/L の濃度区では 90%の死亡率であり、設定濃度 53.8mg/L 以上の試験液では 48 時間後に全例が死亡した。暴露期間中に観測された症状は、平衡喪失の他に嗜眠状態、活動度の低下であった。

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

2) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 No. AF -02)

試験機関：財団法人 化学物質評価研究機構

報告書作成年：2007年 [GLP 対応]

被験物質：25%グリホサートカリウム塩・25%MDBA カリウム塩液剤

供試生物：オオミジンコ (*Daphnia magna*)、1群各 20 頭

試験開始時の齢：24 時間齢以内、

[陽性対照試験]；ニクロム酸カリウムを用いた試験により毒性感受性の有効性が確認されている。EC<sub>50</sub>=0.283mg/L

方法：暴露条件；止水式（暴露時間 48 時間、5 頭/100mL 試験液）

試験濃度；8.54、18.8、41.3、90.9 および 200mg/L（設定濃度）

希釈水；脱塩素水道水を用いた（水硬度 41.9 mg CaCO<sub>3</sub>/L）。

試験液の調製方法；所定量の被験物質と希釈水を混合、攪拌して 10000mg/L のストック液を調製した。このストック液の所定量を希釈水と混合、攪拌して各設定濃度の試験液を調製した。

試験容器は 100mL ガラスビーカーとし、試験液 100mL およびミジンコを入れた。暴露期間中エアレーションは行わず、試験系は明期 16 時間および暗期 8 時間の周期とした。

遊泳阻害の有無および症状を暴露開始 24 および 48 時間後に観察した。なお、試験容器を緩やかに動かした後、15 秒間泳げない場合を遊泳阻害されたとみなした。

試験液の pH：6.3～7.9

試験液の水溫：20.2～20.4℃

溶存酸素濃度：8.3～8.5mg/L



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。

結 果：

設定試験濃度 (mg/L)	8.54、18.8、41.3、90.9、200	
EC50 (mg/L) <sup>1</sup>	24h	86.3 <sup>2</sup>
	48h	61.3 <sup>2</sup>
NOEC (mg/L) <sup>1</sup>	8.54	

<sup>1</sup>設定濃度に基づく値

<sup>2</sup>Binomial法による

48 時間の暴露期間にわたって 41.3mg/L 以下の濃度区では遊泳阻害は認められなかった。90.9mg/L 濃度区では 24 時間暴露で 55%に遊泳阻害が、200mg/L の濃度区では 24 時間暴露で 75%に遊泳阻害がみられ、90.9mg/L 以上の濃度区では 48 時間暴露で 100%に遊泳阻害がみられた。

暴露期間中に観察された症状は、遊泳阻害の他に嗜眠状態、活動度の低下であった。18.8mg/L 以上の濃度区で活動性の低下が認められたため、NOEC は 8.54mg/L であった。

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

### 3) 藻類生長阻害試験

(資料 No.AF-03)

試験機関：財団法人 化学物質評価研究機構  
報告書作成年：2007年 [GLP 対応]

被験物質：25%グリホサートカリウム塩・25%MDBA カリウム塩液剤

供試生物：単細胞緑藻 (*Pseudokirchneriella subcapitata* (旧名 *Selenastrum capricornutum*)、ATCC22662 株)

[陽性対照試験]；ニクロム酸カリウムを用いた試験により毒性感受性の有効性が確認されている。 $E_bC_{50}=0.510\text{mg/L}$ 、 $E_rC_{50}=0.990\text{mg/L}$

初期濃度  $1 \times 10^4 \text{cells/mL}$

方法：暴露条件；振とう培養法 (暴露時間：72 時間)

試験濃度；0.391、1.56、6.25、25.0 および 100mg/L (設定濃度)

[用量設定根拠]；

試験液の調製方法；所定量の被験物質と培地を混合、攪拌して 1000mg/L のストック液を調製し、またこのストック液を培地と混合、攪拌して 100mg/L のストック液を調製した。これらのストック液の所定量を攪拌しながら分取りし、試験容器に入れた培地に添加後、攪拌して各設定濃度の試験液を調製した。試験開始時に藻類培養液 1mL を接種した。

試験容器は、500mL 容ガラス製三角フラスコとし、緑藻を 100mL 試験液に入れ、蛍光灯 ( $89 \sim 91 \mu\text{E}/\text{m}^2/\text{s}$ ) 連続照明下、振とう培養した。

各試験容器中の細胞濃度を暴露開始後 24 時間間隔で暴露終了時まで測定し、各濃度での生長阻害率を求めた。また、暴露終了時に細胞の状態を生物顕微鏡で観察した。

試験液の pH：7.2～8.0

試験液の水温：22.8～23.4℃

結果：

設定試験濃度 (mg/L)	0.391、1.56、6.25、25.0、100	
$E_bC_{50}$ (mg/L) <sup>1</sup>	0-72h	6.42
$E_rC_{50}$ (mg/L) <sup>1</sup>	24-72h	10.1
$NOE_bC$ (mg/L) <sup>1</sup>	1.56	
$NOE_rC$ (mg/L) <sup>1</sup>	1.56	

<sup>1</sup> 設定濃度に基づく値

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

細胞観察では、6.25mg/L以上の濃度区において多くの細胞が膨張し、少しの細胞が丸く変形していた。1.56 および 0.391mg/L 濃度区の細胞は対照群と同様であった。24-78 時間生長速度は 6.25mg/L 濃度区で有意差が検出されなかったものの、細胞観察で形態学的影響がみられ、生長阻害率が 31.7、28.7 および 15.0%（平均 25.1%）と高値であったことから影響があると判断した。

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。

## 2. 水産動植物以外の有用生物に対する影響

### 2-1、2-2、2-3 蚕、ミツバチおよび天敵等に対する影響

No.	試験の種類 被験物質	供試生物	試験区当り の 供試数	試験方法	試験結果	試験機関 報告年
B-01 GLP	MDBA原体 (%), 40.3%液剤**	セイヨウ ミツバチ ( <i>Apis mellifera carnica</i> )	60頭 (20頭×3反復)	経口毒性(混餌):0.4mLの試験飼料(平均20μL/頭)を給餌 MDBA 原体: 100、50、25μg a.i./頭 40.3%液剤: 100、50、25μg a.i./頭	MDBA 原体および 40.3%液剤ともに経口 LD <sub>50</sub> (48時間)は>100 μg a.i./頭であった	Sandoz* (スイス国、 1993年)
B-02 GLP	MDBA原体 (%), 48%液剤**	セイヨウ ミツバチ ( <i>Apis mellifera carnica</i> )	30頭 (10頭×3反復)	接触毒性:原体希釈液を虫 体に滴下 MDBA 原体: 100、50、25μg a.i./頭 48%液剤: 100、50、25μg a.i./頭	MDBA 原体および 48%液剤ともに接触 LD <sub>50</sub> (72時間)は >100 μg a.i./頭であった	Sandoz* (スイス国、 1993年)
B-03	MDBA原体 (%)	蚕 ( <i>Bombyx mori</i> )	60頭 (20頭×3反復)	原体を 1.117 mg/g 人工飼料に混練し、給餌さ せる	蚕の生育に影響なし	エスコ (2004年)
B-04	MDBA原体 (%)	クモ目:ハリゲコ モリグモ成虫 ( <i>Pardosa laura</i> )	20頭 (反復なし)	2000mg/Lの試験液を用い た虫体浸漬法にて、9日間観 察	ハリゲコモリグモ成 虫に暴露の影響はみ られなかった。	エスコ (2004年)
B-05	MDBA原体 (%)	脈翅目:クモンク サカゲロウ幼虫 ( <i>Chrysopa formosa</i> )	20頭 (反復なし)	2000mg/Lの試験液を用い た虫体浸漬法にて、15日間 観察	クモンクサカゲロウ 幼虫に成育に暴露の 影響はみられなかつ た。	エスコ (2004年)
B-06	MDBA原体 (%)	コレマンアブラ バチ マミー ( <i>Aphidius colemani</i> )	90頭 (反復なし)	2000mg/Lの試験液を用い た虫体浸漬法にて、7日間観 察	コレマンアブラバチ のマミーの羽化に暴 露の影響はみられな かった。	エスコ (2004年)

\*Sandoz Agro

\*\*MDBA ジメチルアミン液剤

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。

2-4 鳥類に対する影響

No.	試験の種類 被験物質	供試生物	一群 当りの 供試数	投与 方法	投与量	LD <sub>50</sub> 又はLC <sub>50</sub> および無影響量	試験機関 報告年
						観察された影響等	
V-01 GLP	MDBA原体 (%)	マガモ ( <i>Anas platyrhynchos</i> )	雌雄各 5羽	経口 投与	175、292、486、 810、1350、 2250mg/kg	LD <sub>50</sub> : 1373 mg/kg 1350、2250 mg/kg 投与群で死 亡例が認められた。	Wildlife International (米国、1993年)
V-02 GLP	MDBA原体 (%)	コリンウズラ ( <i>Colinus virginianus</i> )	雌雄各 5羽	経口 投与	15.6、31.2、 62.5、125、 250、500、1000 mg/kg	LD <sub>50</sub> : 216 mg/kg 125、250、500、1000 mg/kg 投与群で死亡例が認められ た。	Wildlife International (米国、1993年)
V-03	MDBA原体 (%)	マガモ(幼鳥) ( <i>Anas platyrhynchos</i> )	10羽	混餌 投与	464、1000、 2150、4640、 10000 ppm	LC <sub>50</sub> : >10000 ppm 死亡例なし。10000 ppm 投与 群において下肢の弱体化お よび協調失調が認められた。	Wildlife International (米国、1977年)
V-04	MDBA原体 (%)	コリンウズラ (幼鳥) ( <i>Colinus virginianus</i> )	10羽	混餌 投与	464、1000、 2150、4640、 10000 ppm	LC <sub>50</sub> : >10000 ppm 死亡例なし。10000 ppm 投与 群において下肢の弱体化、協 調失調、翼の脱力および全身 が毛羽立った外観が認めら れた。	Wildlife International (米国、1977年)

## VII. 使用時安全上の注意、解毒法等

### 1. 使用時安全上の注意事項

#### (1) 25.0%グリホサートカリウム塩・25.0%MDBAカリウム塩液剤；ダブルクラッチ液剤

- 1) 誤飲などのないよう注意すること。
- 2) 本剤は眼に対して刺激性があるので眼に入らないよう注意すること。  
眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。
- 3) 散布の際は防護マスク、手袋、不浸透性防除衣などを着用すること。  
作業後は手足、顔などを石けんでよく洗い、うがいをするとともに洗眼すること。
- 4) かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。
- 5) 公園、堤とう等で使用する場合は、散布中及び散布後（少なくとも散布当日）に小児や散布に関係のない者が散布区域に立ち入らないよう縄囲いや立て札を立てるなど配慮し、人畜等に被害を及ぼさないよう注意を払うこと。
- 6) 使用残りの薬剤は必ず安全な場所に保管すること。

#### (2) 1.0%グリホサートカリウム塩・1.0%MDBAカリウム塩液剤；除草工シャワーS

- 1) 誤飲などのないよう注意すること。
- 2) 本剤は眼に対して刺激性があるので眼に入らないよう注意すること。  
眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。
- 3) 使用の際は防護マスク、手袋、不浸透性防除衣などを着用すること。  
作業後は手足、顔などを石けんでよく洗い、うがいをするとともに洗眼すること。
- 4) かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。
- 5) 公園、堤とう等で使用する場合は、散布中及び散布後(少なくとも散布当日)に小児や散布に関係のない者が散布区域に立ち入らないよう縄囲いや立て札を立てるなど配慮し、人畜等に被害を及ぼさないよう注意を払うこと。
- 6) 使用残りの薬剤は必ず安全な場所に保管すること。
- 7) 人に向かって散布しないこと。

### 2. 解毒法および治療法

本剤に特有の解毒法および治療法は確立されていない。

### 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(MDBA のデータを記載)

資料 No.	試験の種類 期 間	動物種	1群当り 動物数		投与 方法	投与量 (mg/kg)		LD <sub>50</sub> 又は 無毒性量(mg/kg)		試験機関 (報告年)	頁
			雄	雌		雄	雌	雄	雌		
T-01	急性毒性 14日間観察	ラット	10	10	経口	2500、3500、4900、 6860、9600		5276	4567	動物繁殖研究所 (1978年)	t-6
T-02	急性毒性 14日間観察	ラット	5	5	経口	500、794、1250、 1984、3150、5000		1879	1581	IRDC <sup>1)</sup> (米国、1974年)	t-7
T-03	急性毒性 14日間観察	マウス	10	10	経口	1000、1400、1960、 2740、3840、5380		2900.3	2773.7	動物繁殖研究所 (1978年)	t-8
T-04	急性毒性 14日間観察	ラット	10	10	経皮	3000		>3000	>3000	動物繁殖研究所 (1978年)	t-9
T-05	急性毒性 14日間観察	マウス	10	10	経皮	3000		>3000	>3000	動物繁殖研究所 (1978年)	t-101
T-06	急性毒性 14日間観察	ウサギ	2	2	経皮	2000		>2000	>2000	IRDC <sup>1)</sup> (米国、1974年)	t-11
T-07	急性毒性 14日間観察	ラット	5	5	吸入	9600mg/m <sup>3</sup>		>9600mg/m <sup>3</sup>		IRDC <sup>1)</sup> (米国、1974年)	t-12
T-08 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	5	5	吸入	2030、3050、 3520mg/m <sup>3</sup>		3300 mg/m <sup>3</sup>	3500 mg/m <sup>3</sup>	HRC <sup>2)</sup> (英国、1994年)	t-14
T-09	急性毒性 14日間観察	ラット	10	10	皮下	2500、3000、3600、 4320、5180		3786	3731	動物繁殖研究所 (1978年)	t-16
T-10	急性毒性 14日間観察	マウス	10	10	皮下	500、700、980、 1370、1920、2690		1329.8	1161.2	動物繁殖研究所 (1978年)	t-17
T-11	急性毒性 14日間観察	ラット	10	10	腹腔 内	250、400、640、 1020、1640、2620		816	707	動物繁殖研究所 (1978年)	t-18
T-12	急性毒性 14日間観察	マウス	10	10	腹腔 内	700、980、 1370、 1920、 2690	500、700、 980、 1370、 1920、 2690	1318.4	1302.4	動物繁殖研究所 (1978年)	t-19
T-13	皮膚刺激性 72時間観察	ウサギ	3	3	塗布	500mg		弱い刺激性あり		IRDC <sup>1)</sup> (米国、1974年)	t-20
T-14	皮膚刺激性 14日間観察	ウサギ	3	3	塗布	500mg		軽度の刺激性あり		IRDC <sup>1)</sup> (米国、1978年)	t-22
T-15	眼刺激性 21日間観察	ウサギ	4	4	点眼	0.1mL(約47mg)		強い刺激性および 腐蝕性あり		IRDC <sup>1)</sup> (米国、1974年)	t-24

1) : International Research and Development Corporation, 2) : Huntingdon Research Centre

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 No.	試験の種類 期 間	動物数	1群当り 動物数		投与 方法	投与量 (mg/kg)		LD <sub>50</sub> 又は 無毒性量 (mg/kg)		試験機関 (報告年)	頁
			雄	雌		雄	雌	雄	雌		
T-16 (GLP)	眼刺激性 21 日間観察	ウサギ	5	4	点眼	0.1g		中等度の刺激性 あり		WIL Research Laboratories (米国、1984年)	t-26
T-17 (GLP)	皮膚感作性 48 時間観察 Maximization 法	モル モット	—	—	感作 群 20 非感 作群 10	一次感作 (皮内投与) : 5% 二次感作 (経皮投与) : 25% 惹起 (経皮投与) : 10%		皮膚感作性なし		RCC (スイス国、1991年)	t-29
T-18 (GLP)	急性神経毒性 14 日間観察	ラット	10	10	経口	0、300、600、1200		一般毒性 : 600 神経毒性 : <300 神経毒性あり		Hazleton Washington (米国、1993年)	t-31
—	急性遅発性神 経毒性	遅発性神経毒性を有する既知の化学物質との化学構造上の相関等からみて、 遅発性神経毒性を有するおそれがないことから試験省略									
T-19 (GLP)	90 日間 反復経口 投与毒性	ラット	20	20	混餌	0、1000、5000、 10000 ppm 0、69.4、0、79.5、 342、682、392、751		5000 ppm 342 392		IRDC <sup>1)</sup> (米国、1980年)	t-39
T-20 (GLP)	90 日間 反復経口 投与毒性	ラット	10	10	混餌	0、500、3000、6000、 12000 ppm 0、40.1、0、43.2、 238.7、266.4、 479.3、535.6、 1000.0 1065.3		6000 ppm 479.3 535.6		Novartis <sup>3)</sup> 、 ProPath UK および Preclinical Safety Consultant (英国、1997年)	t-45
T-21 (GLP)	90 日間 反復経口 投与毒性	イヌ	4	4	経口	0、10、50、300		50		RCC (スイス国、2003年)	t-53
—	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ことから試験省略									
—	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ことから試験省略									
T-22 (GLP)	反復経口投与 神経毒性	ラット	10	10	混餌	0、3000、6000、 12000 ppm 0、197.1、0、253.4、 401.5、472.0、 767.9 1028.9		一般毒性 : 6000 ppm 神経毒性 : 6000 ppm 401.5 472.0 神経毒性あり		Hazleton Washington (米国、1994年)	t-64
—	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ことから試験省略									

1) : International Research and Development Corporation

3) : Novartis Crop Protection



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 No.	試験の種類 期 間	動物数	1群当り 動物数		投与 方法	投与量 (mg/kg)		LD <sub>50</sub> 又は 無毒性量(mg/kg)		試験機関 (報告年)	頁
			雄	雌		雄	雌	雄	雌		
T-23	慢性毒性 (2年間投与)	イヌ	3	3	混餌	0、5、25、50 ppm		50 ppm		University of Cincinnati (米国、1962年)	t-70
T-37 (GLP)	1年間反復経口 投与毒性	イヌ	4	4	混餌	0、100、500、 2500ppm 0、2.03、 11.2、58.5		2500ppm 58.5 52.2		IRDC <sup>1)</sup> (米国、1986年)	t-72
T-24	慢性毒性/ 発がん性併合 (2年間投与)	ラット	32	32	混餌	0、5、50、100、250、 500 ppm		500 ppm 発がん性なし		University of Cincinnati (米国、1962年)	t-74
T-25 (GLP)	慢性毒性/ 発がん性併合 (雄26か月間、 雌27か月間投与)	ラット	60	60	混餌	0、50、250、 2500 ppm 0、2、11、107 0、3、13、 127		2500 ppm 107 127 発がん性なし		IRDC <sup>1)</sup> (米国、1985年)	t-79
T-38 (GLP)	発がん性 (雄89週間、 雌104週間投与)	マウス	52	52	混餌	0、50、150、1000、 3000 ppm 0、5.5、17.2、 108、358 0、5.8、18.8、 121、364		3000ppm 1000ppm 358 121 発がん性なし		HRC <sup>2)</sup> (英国、1994年)	t-96
T-26	繁殖毒性 (3世代)	ラット	10	20	混餌	0、50、125、250、 500 ppm		500 ppm 繁殖毒性なし		University of Cincinnati (米国、1966年)	t-99
T-39 (GLP)	繁殖毒性 (2世代)	ラット	32 / 28	32 / 28	混餌	0、500、1500、 5000ppm (F0世代) (F0世代) 0、35.1、0、41.1、 105、347 125、390 (F1世代) (F1世代) 0、40.6、0、44.2、 121、432 135、458		親動物：5000ppm F0：35.1 F0：41.1 F1：40.6 F1：44.2 児動物：500ppm 繁殖毒性なし		HRC <sup>2)</sup> (英国、1993年)	t-107
T-27 (GLP)	催奇形性試験	ラット	—	25	経口	0、64、160、400		母動物：160 胎児動物：400 催奇形性なし		ToxiGenics (米国、1981年)	t-112
T-28	催奇形性試験	ウサギ	—	31 ~ 35	経口	1.0、3.0、10.0		母動物：3.0 胎児動物：10.0 催奇形性なし		IRDC <sup>1)</sup> (米国、1978年)	t-114
T-29 (GLP)	催奇形性試験	ウサギ	—	20	経口	0、30、150、300		母動物：30 胎児動物：300 催奇形性なし		Argus Research Laboratories (米国、1992年)	t-117
T-30	変異原性 復帰変異	サルモネラ菌： TA98、TA100			<i>in vitro</i>	1、5、10、50、100、 500、1000、5000 µg/plate		陰性		残留農業研究所 (1978年)	t-121
T-31 (GLP)	変異原性 復帰変異	サルモネラ菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 TA102			<i>in vitro</i>	8、40、200、1000、 5000µg/plate		陰性		Corning Hazleton (英国、1996年)	t-123

1) : International Research and Development Corporation

2) : Huntingdon Research Centre

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 No.	試験の種類 期 間	動物数	群当り 供試数		投 与 方 法	投与量 (mg/kg)		LD <sub>50</sub> 又は 無毒性量(mg/kg)		試験機関 (報告年)	頁	
			雄	雌		雄	雌	雄	雌			
T-32 (GLP)	変異原性 遺伝子突然変異	マウス リンホーマ細胞 L5178Y TK <sup>+</sup>			<i>in vitro</i>	250、500、1000、 1500、2000、2210 µg/mL		陰性		CTL <sup>4)</sup> (英国、2001年)	t-128	
T-33	変異原性 DNA 修復	枯草菌：M-45、 H-17			<i>in vitro</i>	20、100、200、500、 1000、2000 µg/disc		陰性		残留農薬研究所 (1978年)	t-130	
T-34 (GLP)	変異原性 染色体異常	チャイニーズハム スター卵巣細胞			<i>in vitro</i>	300、590、1170、 2330µg/mL		陰性		Microbiological Associates (米国、1986年)	t-131	
T-35 (GLP)	変異原性 小核	マウス (骨髄)	5	5	経口	1300		陰性		Corning Hazleton (英国、1996年)	t-133	
T-40 参考	変異原性 復帰変異	サルモネラ菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 TA1538 大腸菌：Wp2uvrA			<i>in vitro</i>	1～5000 µg/plate (S-9 mix 非存在 下および存在下)		陰性	US EPA Health Effects Research Laboratory (米国、1979年)	t-135		
	突然変異	酵母 D3 株				0.1～1.0%w/v (S-9 mix 非存在 下および存在下)		陰性				
	DNA 修復	枯草菌： M-45、H-17 大腸菌： W3110、p3478				0.01～5.0 mg/disc		陽性				
	UDS	ヒト線維芽細胞 WI-38 細胞				0.1～2000µg/mL		陰性				
T-36 (GLP)	生体機能影響	中枢神経系に 対する作用	一般症状	マウス	4	—	経口	0、50、150、 500、1500	—	—	HRC <sup>2)</sup> (英国、1989年)	t-137
		血液凝固に 対する作用	血液凝固	ラット	8	—	経口	0、20、100、500	—	—		
		呼吸、循環器系 に対する作用	血圧、心拍数、 呼吸数	ラット	2	—	静脈内	0、4、20、100、500	—	—		
		骨格筋に 対する作用	筋弛緩作用	マウス	5	—	経口	0、20、100、500	100	—		

2) : Huntingdon Research Centre

4) : Syngenta Central Toxicology Laboratory

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. 製剤を用いた試験成績

(1) 25.0%カプリホートカリウム塩・25.0%MDBAカリウム塩液剤

資料 No.	試験の 種類期間	動物種	1群当り 動物数		投与 方法	投与量 (mg/kg)		LD <sub>50</sub> 又は 無毒性量 (mg/kg)		試験機関 報告年	頁
			雄	雌		雄	雌	雄	雌		
FT-01 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	—	3	経口	—	2000	—	>2000	パナファーム・ ラボラトリーズ (2007年)	f-1
FT-02 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	5	5	経皮	2000		>2000		パナファーム・ ラボラトリーズ (2007年)	f-3
FT-03 (GLP)	皮膚刺激性 72時間観察	ウサギ	3	—	貼付	0.5mL		刺激性なし		パナファーム・ ラボラトリーズ (2007年)	f-4
FT-04 (GLP)	眼刺激性 7日間観察	ウサギ	3	—	点眼	0.1mL		極く軽度の 刺激性あり		パナファーム・ ラボラトリーズ (2007年)	f-6
FT-05 (GLP)	皮膚感作性 48時間観察 Buehler法	モル モット	—	感作群 20 非感作群 10	経皮感作：0.5mL 経皮惹起：0.1mL		皮膚感作性なし		パナファーム・ ラボラトリーズ (2007年)	f-9	

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. 原体

### (1) 急性毒性

#### 1) 急性経口毒性

##### ① ラットにおける急性経口毒性試験

(資料No.T-01)

試験機関：動物繁殖研究所

報告書作成年：1978年

検体の純度：

試験動物：Wistar Imamichi ラット、1群雌雄各10匹、試験開始時体重182～212g

試験期間：14日間観察

試験方法：検体を0.5%トラガント水溶液に懸濁し、10ml/kgを胃管にて投与した。

試験項目：中毒症状および生死を14日間観察した。死亡動物および試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行なった。

結果：

投与方法	経口	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	2500、3500、4900、6860、9600	
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限度)	5276 (4369～6543)	4567 (3850～5418)
死亡開始時間 および終了時間	投与後2日から開始 投与後3日に終了	
症状発現時間 および消失時間	投与直後から発現	

中毒症状として、自発運動の抑制、軽度の流涎および自発運動の回復期にふらつき歩行が認められた。そのほか腹臥姿勢および呼吸数の減少、運動の静止が観察された。

肉眼的病理検査では、死亡例、生存例ともに特記するような変化は認められなかった。

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

②ラットにおける急性経口毒性試験

(資料No.T-02)

試験機関：International Research and Development  
Corporation (米国)

報告書作成年：1974年

検体の純度：

試験動物：Spartan (Sprague-Dawley) ラット、1群雌雄各5匹、  
試験開始時体重 200～248 g

試験期間：14日間観察

試験方法：検体をコーン油に懸濁させ、各投与濃度の容量を10mL/kgとなるように調製して投与した。5000mg/kgのみは、投与容量を20mL/kgとした。

試験項目：投与後4時間は頻繁に、その後は14日間にわたり1日1回生死を確認した。  
試験開始時および投与後14日目に体重を測定した。

結果：

投与方法	経口	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	500、794、1250、1984、3150、5000	
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限度)	1879 (1305～2704)	1581 (1150～2174)
死亡開始時間 および終了時間	投与後1日から開始 投与後2日に終了	

死亡は投与後1日に発現し、5000mg/kg投与群の雄1例のみが投与後2日に死亡した。

体重推移に投与に関連した変化は認められなかった。

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

③マウスにおける急性経口毒性試験

(資料No.T-03)

試験機関：動物繁殖研究所

報告書作成年：1978年

検体の純度：

試験動物：ICR マウス、1群雌雄各10匹、開始時平均体重；雄31g、雌24g

試験期間：14日間観察

試験方法：検体を0.5%トラガント水溶液に懸濁し、10mL/kgを胃管にて投与した。

試験項目：中毒症状および生死を14日間観察した。死亡動物および試験終了時の生存動物について肉眼的病理検査を行なった。

結果：

投与方法	経口	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	1000、1400、1960、2740、3840、5380	
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限度)	2900.3 (2306.3~3668.4)	2773.7 (2321.4~3330.8)
死亡開始時間 および終了時間	投与後3時間から開始 投与後6時間に終了	
症状発現時間 および消失時間	投与直後から発現	

中毒症状として、自発運動の抑制、腹臥姿勢の他、呼吸数の減少および運動の静止がみられ、少数の個体ではふらつき歩行が観察された。

死亡は、各投与群において投与後3~6時間に認められた。

肉眼的病理検査では、死亡例および生存例とも特記するような変化は認められなかった。

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

## 2)急性経皮毒性

### ①ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料No.T-04)

試験機関：動物繁殖研究所

報告書作成年：1978年

検体の純度：

試験動物：Wistar Imamichi ラット、1群雌雄各10匹、試験開始時体重182～212g

試験期間：14日間観察

試験方法：検体を0.5%トラガント水溶液に懸濁し、剃毛後の頸背部に懸濁液10mL/kgを塗布した。

試験項目：中毒症状および生死を14日間観察した。全例を対象として適用部位の皮膚を含む肉眼的病理検査を行なった。体重および摂餌量は試験期間中2日に1回測定した。

結果：

投与方法	経皮	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	3000	
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限度)	>3000	
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし	
症状発現時間 および消失時間	症状発現なし	

中毒症状は認められず、体重推移、摂餌量および肉眼的病理検査にも投与に関連した変化は認められなかった。

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

②マウスにおける急性経皮毒性試験

(資料No.T-05)

試験機関：動物繁殖研究所

報告書作成年：1978年

検体の純度：

試験動物：ICR マウス、1群雌雄各10匹、試験開始時体重(平均) 雄31g、雌24g

試験期間：14日間観察

試験方法：検体を0.5%トラガント水溶液に懸濁し、剃毛後の頸背部に懸濁液10mL/kgを塗布した。

試験項目：中毒症状および生死を14日間観察した。全例を対象として適用部位の皮膚を含む肉眼的病理検査を行なった。体重は試験期間中2日に1回測定した。

結果：

投与方法	経皮	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	3000	
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限度)	>3000	
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし	
症状発現時間 および消失時間	症状発現なし	

中毒症状は認められず、体重推移および肉眼的病理検査にも投与に関連した変化は認められなかった。



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

③ウサギにおける急性経皮毒性試験

(資料No.T-06)

試験機関：International Research and Development  
Corporation (米国)

報告書作成年：1974年

検体の純度：

試験動物：ニュージーランドホワイト種ウサギ、雌雄各2匹、開始時体重2324～2454g

試験期間：14日間観察

試験方法：4匹のウサギの背部を電気バリカンで剃毛し、雌雄各1匹はそのまま、他の雌雄各1匹は外科用小刀で剃毛部に擦過傷を作り、検体を2000mg/kgの用量で処置した。処置後、ガーゼ帯にて包帯し、さらにサランラップで覆った。24時間後に包帯を除去し、処置部を微温湯で洗浄した。

観察項目：処置後14日間、死亡の有無について観察した。試験開始時および投与後14日に体重を測定した。

結果：

投与方法	経皮	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	2000	
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限度)	>2000	
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし	
症状発現時間 および消失時間	症状発現なし	

すべての動物で中毒症状は認められず、体重推移にも投与に関連した変化は認められなかった。

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

### 3)急性吸入毒性

#### ①ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料No.T-07)

試験機関：International Research and Development  
Corporation (米国)

報告書作成年：1974年

検体の純度：

試験動物：Spartan (Sprague-Dawley) ラット、1群雌雄各5匹、  
試験開始時体重 206～245 g

試験期間：14日間観察

試験方法：ラットをガラスチャンバーに收容し、被験物質のダストを含有する試験気体に4時間、全身暴露させた。気中濃度はWright Dust Feederにて調節した。

暴露条件：

設定濃度 (mg/m <sup>3</sup> )	9600
実際濃度 (mg/m <sup>3</sup> )	不明
粒子径分布 (%)	不明
呼吸可能な粒子(<7μm)の割合 (%)	不明
チャンバー容積 (L)	59.1
チャンバー内通気量 (L/分)	不明
暴露条件	ダスト4時間 全身暴露

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。

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。

結 果：

投 与 方 法	吸 入	
	雄	雌
投与量 (mg/m <sup>3</sup> )	9600mg/m <sup>3</sup>	
LC <sub>50</sub> (mg/ m <sup>3</sup> ) (95%信頼限度)	>9600mg/m <sup>3</sup>	
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	暴露中から発現 消失せず	

中毒症状として、暴露中から暴露後に自発運動の亢進とそれに続く低下および鼻の赤色分泌物が認められた。投与後13～14日に2～3例で角膜の混濁がみられた。

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。

②ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料No.T-08)

試験機関：Huntingdon Research  
Centre (英国)

報告書作成年：1994年 [GLP対応]

検体の純度：

試験動物：Sprague-Dawley系ラット、雄6週齢、雌8週齢、開始時体重；雌雄とも約200g、  
1群雌雄各5匹

試験期間：14日間観察

試験方法：粉砕機 (Micron Mill) で微粉砕した検体をWright粉じん発生装置を用いてダ  
ストを発生させ、4時間全身暴露させた。

設定濃度；群1-、群2 11500mg/m<sup>3</sup>、群3 5500mg/m<sup>3</sup>、群4 9400mg/m<sup>3</sup>

実際濃度；群1-、群2 3520mg/m<sup>3</sup>、群3 2030mg/m<sup>3</sup>、群4 3050mg/m<sup>3</sup>

暴露空気をガラスフィルターを用いて捕集し、重量測定法により実際濃度を  
求めた。

暴露条件；

設定濃度 (mg/m <sup>3</sup> )	5500	9400	11500
実際濃度 (mg/m <sup>3</sup> )	2030	3050	3520
粒子径分布 (%)			
>9.8 (μm)	3.5	3.8	2.2
6.0~9.8	8.8	8.3	16.3
3.5~6.0	48.6	44.5	42.9
1.55~3.5	25.1	29.8	27.8
0.93~1.55	8.4	8.5	6.3
0.52~0.93	4.8	3.0	2.8
<0.52	0.8	2.1	1.7
呼吸可能な粒子(<7μm) の割合 (%)	88.0	87.5	87.0
チャンバー容積 (L)	約120		
チャンバー内通気量 (L/分)	25		
暴露条件	ダスト4時間 全身暴露		

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。死亡動物および試験終了時の全生存動物について、肉眼的病理検査を行い、肺重量を測定した。

結果：

投与方法	吸入	
	雄	雌
投与量 (mg/m <sup>3</sup> )	2030、3050、3520	
LC <sub>50</sub> (mg/m <sup>3</sup> ) (95%信頼限度)	3300 (2400~4100)	3500 (3100~3800)
死亡開始時間 および終了時間	暴露中から開始 暴露終了後20分に終了	
症状発現時間 および消失時間	暴露中から発現 暴露後3日に消失	

中毒症状としては、暴露中に雌雄に関係なく全例で半閉眼、頻呼吸および喘ぎが認められ、その後の観察期間中に全例で喘ぎ、頻呼吸、被毛への検体の付着、口および顎の周囲の褐色汚染が認められた。

肉眼的病理検査では、雌雄に関係なく大分部の死亡動物に、肺のうっ血、胃のガスによる膨満、気管内に白色泡状液体の存在が認められた。

肺重量の増加により、肺の体重比が死亡動物で大きくなったことから、肺に対する顕著な刺激の影響が示唆された。

#### 4)急性皮下毒性

##### ①ラットにおける急性皮下毒性試験

(資料No.T-09)

試験機関：動物繁殖研究所

報告書作成年：1978年

検体の純度：

試験動物：Wistar Imamichi ラット、1群雌雄各10匹、試験開始時体重182～212g

試験期間：14日間観察

試験方法：検体を0.5%トラガント水溶液に懸濁し、10mL/kgの液量で皮下投与した。

試験項目：中毒症状および生死を14日間観察した。死亡動物および試験終了時の全生存動物について適用部位を含む肉眼的病理検査を行なった。

結果：

投与方法	皮下	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	0、2500、3000、3600、4320、5180	
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限度)	3786 (3468～4178)	3731 (3390～4185)
死亡開始時間 および終了時間	投与後3日から開始 投与後5日に終了	
症状発現時間 および消失時間	投与直後から発現	

中毒症状として、自発運動の抑制が認められた。

肉眼的病理検査では、死亡例、生存例ともに主要な組織器官に特記するような変化は認められなかった。

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

②マウスにおける急性皮下毒性試験

(資料No.T-10)

試験機関：動物繁殖研究所

報告書作成年：1978年

検体の純度：

試験動物：ICR マウス、1群雌雄各10匹、開始時平均体重；雄31g、雌24g

試験期間：14日間観察

試験方法：検体を0.5%トラガント水溶液に懸濁し、10mL/kgの液量で皮下投与した。

試験項目：中毒症状および生死を14日間観察した。死亡動物および試験終了時の生存動物について適用部位を含む肉眼的病理検査を行なった。

結果：

投与方法	皮下	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	500、700、980、1370、1920、2690	
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限度)	1329.8 (1143.4~1547.0)	1161.2 (951.8~1422.6)
死亡開始時間 および終了時間	投与後6時間から発現 投与後24時間に終了	
症状発現時間 および消失時間	投与直後から発現	

中毒症状として、980mg/kg以上の投与群において投与直後に一過性の自発運動の抑制がみられたが、生存例では1~2時間で回復した。

肉眼的病理検査では、死亡例および生存例とも主要臓器に特記するような変化は認められなかった。

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

## 5)急性腹腔内毒性

### ①ラットにおける急性腹腔内毒性試験

(資料No.T-11)

試験機関：動物繁殖研究所

報告書作成年：1978年

検体の純度：

試験動物：Wistar Imamichi ラット、1群雌雄各10匹、試験開始時体重182～212g

試験期間：14日間観察

試験方法：検体を0.5%トラガント水溶液に懸濁し、10mL/kgの液量で皮下投与した。

試験項目：中毒症状および生死を14日間観察した。死亡動物および試験終了時の全生存動物について適用部位を含む肉眼的病理検査を行なった。

結果：

投与方法	腹腔内	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	250、400、640、1020、1640、2620	
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限度)	816 (631～1053)	707 (525～968)
死亡開始時間 および終了時間	投与後6時間から開始 投与後24時間に終了	
症状発現時間 および消失時間	投与直後から	

中毒症状として、1020mg/kg以上の投与群において、投与直後より腹臥姿勢をとり、呼吸数が増加したが、その後は徐々に減少し、死亡した。640mg/kg以下の投与群では投与直後一過性の自発運動の抑制および後肢の強直性伸長による歩行障害が観察されたが、いずれも投与2～3時間で回復した。肉眼的病理検査では、生存例において肝葉の癒着および軽度の変形、腫脹が認められたが、用量との相関性は無く、他の臓器に異常は観察されなかった。



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

②マウスにおける急性腹腔内毒性試験

(資料No.T-12)

試験機関：動物繁殖研究所

報告書作成年：1978年

検体の純度：

試験動物：ICR マウス、1群雌雄各10匹、開始時平均体重；雄31g、雌24g

試験期間：14日間観察

試験方法：検体を0.5%トラガント水溶液に懸濁し、10mL/kgを注射器にて投与した。

試験項目：中毒症状および生死を14日間観察した。死亡動物および試験終了時の生存動物について適用部位を含む肉眼的病理検査を行なった。

結果：

投与方法	腹腔内	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	700、980、1370、1920、 2690	500、700、980、1370、 1920、2690
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限度)	1318.4 (1116.9~1545.5)	1302.4 (1048.1~1675.0)
死亡開始時間 および終了時間	投与後6時間から開始 投与後24時間に終了	
症状発現時間 および消失時間	投与直後から発現	

中毒症状として、自発運動の抑制、腹臥姿勢が認められた。

肉眼的病理検査では、生存例において肝葉の軽度癒着および腫脹が認められたが、用量との相関性は無く、他の臓器に異常は観察されなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は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)皮膚刺激性

①ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験

(資料 No.1-13)

試験機関：International Research and Development Corporation (米国)

報告書作成年：1974年

検体の純度：

試験動物数：ニュージーランドホワイト種ウサギ、雌雄各 3 匹、1 群 3 匹、試験開始時体重  
2102～2549 g

試験期間：72 時間観察

試験方法：電気バリカンで動物の背部を剃毛し、3 匹は無傷、他の 3 匹は外科用小刀で  
擦過傷を作り、各々の剃毛部に検体 500mg を処置してガーゼ包帯で包んだ。4  
時間後、包帯を除去し、微温水で洗浄した。

観察項目：検体処置終了時（4 時間後）、並びに 24 および 72 時間後に検体処置部の刺激  
性変化を観察し、Title 49, Transportation, Chapter 1, Classification of Corrosive  
Hazards (米国) に従って採点し評価した。

結果：観察した刺激性変化の採点は以下の表の通りである。

	項目	最高値	パッチ除去後時間		
			4 時間	24 時間	72 時間
無傷皮膚	紅斑・痂皮	4	1.0	1.3	0.7
	浮腫	4	0.7	0.0	0.0
	合計	8	1.7	1.3	0.7
有傷皮膚	紅斑・痂皮	4	1.0	1.0	1.0
	浮腫	4	1.0	0.3	0.0
	合計	8	2.0	1.3	1.0

注) 表中の評点は 3 匹の平均値。

以上の結果、本剤はウサギの皮膚に対して、弱い刺激性があるが腐食性なしと判断された。

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ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料No.T-14)

試験機関：International Research and Development Corporation (米国)

報告書作成年：1978年

検体の純度：

供試動物：ニュージーランドホワイト種ウサギ、雌雄各3匹

試験開始時体重；2327～3430g

観察期間：14日間

投与方法：動物の背部(体表の20～30%)を刈毛し、背部の皮膚2か所には擦過傷を与えた。  
有傷および無傷各2か所(それぞれ2.5cm四方)計4か所に、検体500mgを適用し、0.9%生理食塩水で湿らせたガーゼパッチで被覆した。暴露時間は24時間とし、暴露後、皮膚に付着した検体を拭き取った。

観察項目：適用24時間後(暴露終了直後)、72時間、7日および14日後に適用部位の刺激性変化(紅斑、痂皮、浮腫)の有無を観察し、Principles and procedures For Evaluating the Toxicity of Household Substances, National Academy of Science, 1977, page 122に従って採点した。

結果：観察した刺激性変化の採点は表1-1および表1-2のとおりである。  
一次刺激指数(無傷および有傷の紅斑・痂皮の平均評点と浮腫の平均評点の合計)は1.2で検体の刺激性は軽度であった。

以上の結果から、検体はウサギの皮膚に対して軽度の刺激性があるものと判断される。

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。

表 1-1. 皮膚刺激性結果(1)

皮膚 状態	動物 番号	適用 部位	項 目	最高 評点	暴露開始後時間			
					24 時間 <sup>a)</sup>	72 時間 <sup>a)</sup>	7 日	14 日
正 常 皮 膚	35793 (雄)	1	紅斑・痂皮	4	1.0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	
		2	紅斑・痂皮	4	1.0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	
	35801 (雄)	1	紅斑・痂皮	4	1.0	0	0	0
			浮腫	4	1.0	0	0	
		2	紅斑・痂皮	4	1.0	1.0	0	0
			浮腫	4	1.0	1.0	0	0
	35817 (雄)	1	紅斑・痂皮	4	1.0	0	0.5	0
			浮腫	4	1.0	0	0	0
		2	紅斑・痂皮	4	1.5	1.0	1.0	0
			浮腫	4	1.5	0	0	0
	35698 (雌)	1	紅斑・痂皮	4	1.5	1.0	0	0
			浮腫	4	1.0	0	0	0
		2	紅斑・痂皮	4	1.5	1.0	0	0
			浮腫	4	1.0	0	0	0
	35740 (雌)	1	紅斑・痂皮	4	1.0	1.0	0	0
			浮腫	4	1.0	0	0	0
		2	紅斑・痂皮	4	1.0	1.0	0	0
			浮腫	4	1.0	1.0	0	0
	35804 (雌)	1	紅斑・痂皮	4	1.0	1.0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
		2	紅斑・痂皮	4	1.0	1.0	0.5	0
			浮腫	4	0	0	0	0
小 計 (6 匹)		紅斑・痂皮	48	13.5	8.0	2.0	0	
		浮腫	48	8.5	2.0	0	0	
平 均 (6 匹)		紅斑・痂皮	4	1.13	0.67	0.17	0	
		浮腫	4	0.71	0.17	0	0	

a) : 一次刺激指数の算出に用いた観察時間

表 1-2. 皮膚刺激性結果(2)

皮膚 状態	動物 番号	適用 部位	項 目	最高 評点	暴露開始後時間			
					24時間 <sup>a)</sup>	72時間 <sup>a)</sup>	7日	14日
有 傷 皮 膚	35793 (雄)	1	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
		2	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
	35801 (雄)	1	紅斑・痂皮	4	1.0	0	0	0
			浮腫	4	1.0	0	0	0
		2	紅斑・痂皮	4	1.0	0	0	0
			浮腫	4	1.0	0	0	0
	35817 (雄)	1	紅斑・痂皮	4	1.5	0	0	0
			浮腫	4	1.0	0	0	0
		2	紅斑・痂皮	4	1.5	1.0	1.0	0
			浮腫	4	1.5	0	0	0
	35698 (雌)	1	紅斑・痂皮	4	1.5	1.0	0	0
			浮腫	4	1.0	0.5	0	0
		2	紅斑・痂皮	4	1.5	1.0	1.0	0
			浮腫	4	1.0	0	0	0
	35740 (雌)	1	紅斑・痂皮	4	0.5	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
		2	紅斑・痂皮	4	1.5	1.0	0	0
			浮腫	4	1.0	0.5	0	0
	35804 (雌)	1	紅斑・痂皮	4	1.0	1.0	0.5	0
			浮腫	4	0	0	0	0
		2	紅斑・痂皮	4	1.0	1.0	0	0
			浮腫	4	0	0	0.5	0
小計 (6匹)		紅斑・痂皮	48	12.0	6.0	2.5	0	
		浮腫	48	7.5	1.0	0.5	0	
平均 (6匹)		紅斑・痂皮	4	1.0	0.5	0.21	0	
		浮腫	4	0.63	0.08	0.04	0	
合計 <sup>b)</sup> (6匹)		紅斑・痂皮	96	25.5	14.0	4.5	0	
		浮腫	96	16.0	3.0	0.5	0	
平均 <sup>b)</sup> (6匹)		紅斑・痂皮	4	1.06	0.58	0.19	0	
		浮腫	4	0.67	0.13	0.02	0	

a) : 一次刺激指数の算出に用いた観察時間

b) : 正常皮膚と有傷皮膚を合わせた合計および平均

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)眼刺激性

### ①ウサギを用いた眼一次刺激性試験

(資料 No.T-15)

試験機関：International Research and Development  
Corporation (米国)

報告書作成年：1974年

検体の純度：

試験動物数：ニュージーランドホワイト種ウサギ、試験開始時体重 2097～2822 g  
5分後の洗眼群 5匹、24時間後の洗眼群 3匹

試験期間：21日間観察

試験方法：検体を右眼の結膜囊のくぼみに 0.1mL (約 47mg) 投与し、1秒間眼瞼を軽く閉じた。5匹は5分後、3匹は24時間後(24時間目の観察後)に洗眼した。左眼は無処置対照とした。

観察項目：投与後 1、24、48 および 72 時間と 7、14 および 21 日目に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、21 CFR Part 191, Hazardous Substances Test for Eye Irritants (米国 FDA) に従って採点し、評価した。

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。

結果：観察した刺激性変化の採点は以下の表の通りである。

5 分後の洗眼群(5 匹平均)

項 目	最高 評点	投与後時間および評点							
		1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	7 日	14 日	21 日	
角膜混濁	4	1.2	2.6	2.8	4.0	2.6	0.8	1.3	
虹 彩	2	0.8	1.0	1.0	0.8	0.8	0.0	0.0	
結膜	紅 斑	3	0.2	1.6	1.6	1.6	1.2	0.4	0.3
	浮 腫	4	2.4	3.2	2.6	3.2	2.2	2.0	1.7
合 計	13	4.6	8.4	8.0	9.6	6.8	3.2	3.3	

24 時間後の洗眼群(3 匹平均)

項 目	最高 評点	投与後時間および評点							
		1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	7 日	14 日	21 日	
角膜混濁	4	2.3	3.0	3.3	4.0	2.3	1.7	2.5	
虹 彩	2	1.0	1.0	1.0	1.3	1.3	0.3	0.5	
結膜	紅 斑	3	1.0	1.0	1.7	2.0	1.7	0.7	0.0
	浮 腫	4	2.7	4.0	3.0	3.7	2.7	2.3	2.5
合 計	13	7.0	9.0	9.0	11.0	8.0	5.0	5.5	

注) 21 日目の数値は 5 分後洗眼群では 3 匹の、また 24 時間後洗眼群は 2 匹の平均値

5 分後洗眼群および 24 時間後洗眼群ともに 14 日後まで反応が持続し、5 分後洗眼群の 3 匹および 24 時間後洗眼群の 2 匹では 21 日後にも反応が消失しなかった。

以上の結果から、本剤はウサギの眼に対して強い刺激性および腐蝕性があると判断された。

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ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料No.T-16)

試験機関：WIL Research Laboratories (米国)

報告書作成年：1984年 [GLP対応]

検体の純度：

供試動物：ニュージーランドホホワイト種ウサギ、洗眼群 6 匹、非洗眼群 3 匹

試験開始時体重 2.887～3.467kg

観察期間：21 日間

投与方法：検体を 0.1g 片眼に点眼し、適用後検体のこぼれを防ぐため約 1 秒間閉眼させた。  
洗眼群については適用約 30 秒後に 120mL 微温水で洗浄し、検体を除去した。

観察項目：投与24、48、72および96時間、並びに7、14および21日後に適用部位の損傷および刺激性をDraize法に従って評価した。角膜損傷を明らかにするため、フルオレセインナトリウムおよび紫外線を用いた。



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

結果： 観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

項目	最高 評点	適用後時間および評点								
		24 時間	48 時間	72 時間	96 時間	7 日	14 日	21 日		
動物 番号 30816 雄	角膜 混濁	程度	4	3	4	4	4	4	3	3
		面積	4	2	1	1	1	1	1	1
	虹彩		2	1	1	1	1	1	0	0
	結膜	発赤	3	1	3	3	2	2	1	1
		浮腫	4	4	3	3	3	2	1	0
		分泌物	3	2	2	1	1	2	1	0
	動物 番号 30769 雄	角膜 混濁	程度	4	3	3	4	4	4	3
面積			4	1	1	1	1	1	1	1
虹彩		2	1	1	1	1	1	0	0	
結膜		発赤	3	1	3	3	3	2	1	0
		浮腫	4	3	3	3	3	3	1	0
		分泌物	3	3	3	2	2	1	1	0
動物 番号 30779 雄		角膜 混濁	程度	4	2	2	2	2	1	0
	面積		4	1	1	1	1	1	0	0
	虹彩		2	1	1	1	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	3	2	2	2	1	1	0
		浮腫	4	2	2	1	1	0	0	0
		分泌物	3	3	2	1	1	0	0	0
	動物 番号 30853 雌	角膜 混濁	程度	4	3	3	4	4	4	4
面積			4	1	3	2	2	1	1	1
虹彩		2	1	1	1	1	1	1	1	
結膜		発赤	3	1	3	3	2	2	1	1
		浮腫	4	3	3	3	3	3	2	0
		分泌物	3	3	3	3	2	1	1	0
動物 番号 30793 雌		角膜 混濁	程度	4	4	3	3	3	2	2
	面積		4	1	2	1	1	1	1	1
	虹彩		2	1	1	1	1	1	0	0
	結膜	発赤	3	2	3	2	2	2	1	0
		浮腫	4	3	3	3	3	2	1	0
		分泌物	3	2	2	2	2	1	1	2
	動物 番号 30839 雌	角膜 混濁	程度	4	4	4	4	4	4	4
面積			4	1	1	1	1	1	1	1
虹彩		2	1	1	1	1	1	0	0	
結膜		発赤	3	2	3	3	3	2	1	1
		浮腫	4	3	3	3	3	3	1	0
		分泌物	3	2	3	2	2	1	1	1
合計		660	226	268	241	230	180	119	102	
総合評点*		110	37.67	44.67	40.17	38.33	30.00	19.83	17.00	

\*総合評点：以下の式で算出した各個体値を平均した値

個体値＝角膜混濁程度×混濁範囲×5＋虹彩異常×5＋(発赤＋浮腫＋分泌物)×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。

項目		最高 評点	適用後時間および評点							
			24 時間	48 時間	72 時間	96 時間	7 日	14 日	21 日	
洗眼群 (3 匹平均)	角膜 混濁	程度	4	1.7	2.0	2.7	2.0	1.3	1.0	0.7
		面積	4	1.3	1.0	1.0	0.7	0.7	0.7	0.3
	虹彩		2	1.0	0.3	0.3	0.3	0.3	0	0
	結膜	発赤	3	1.3	2.0	2.0	1.7	1.3	0.7	0.3
		浮腫	4	2.0	1.7	1.0	1.0	1.0	0.7	0.7
		分泌物	3	1.7	1.3	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7
	総合評点*		110	26.67	21.67	22.33	18.33	14.33	9.00	6.67

\*総合評点：以下の式で算出した各個体値を平均した値  

$$\text{個体値} = \text{角膜混濁程度} \times \text{混濁範囲} \times 5 + \text{虹彩異常} \times 5 + (\text{発赤} + \text{浮腫} + \text{分泌物}) \times 2$$

洗眼群および非洗眼群ともの角膜混濁、虹彩の炎症および結膜に対する刺激性が全例に認められた。

従って、本剤はウサギの眼に対して中等度の刺激性があるものと判断された。洗眼効果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。

### (3)皮膚感作性

モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法)

(資料 No.T-17)

試験機関：RCC (スイス国)

報告書作成年：1991年「GLP 対応」

検体の純度：

試験動物：Himalayan Spotted (GOHI)系モルモット

感作群は雌 20 匹、溶媒対照群は雌 10 匹

試験開始時体重：297g～455g

試験期間：48 時間観察

試験方法：Magnusson & Kligman の Maximization 法を用いた。

投与量設定根拠；

一次感作(皮内投与)；動物の剃毛した肩甲骨部の左右に各溶液 0.1mL づつを皮内注射した。

① アジュバント／生理食塩水混合液 (1:1)

② 検体の 5.0%エタノール混合液

③ 検体を 5.0%の割合でアジュバント／生理食塩水 (1:1) とエタノール等量溶液に乳濁した混合液

溶媒対照群には①アジュバントと生理食塩水の等量混合液、②エタノール、③エタノールとアジュバント／生理食塩水の等量混合液を皮内投与した。

二次感作(経皮投与)；皮内投与の 7 日後に、検体の 25%白色ワセリン混合液をろ紙(2x4cm)

に塗布し、肩甲骨部に 48 時間閉塞貼付した。

溶媒対照群では白色ワセリンを経皮投与した。

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。

惹起（経皮投与）；経皮感作の14日後に、動物の両わき腹（5cm×5cm）を剃毛し、検体10%白色ワセリン混合液（左わき腹）および白色ワセリン（右わき腹）をろ紙（2x2cm）に塗布し、24時間閉塞貼付した。

溶媒対照群には検体の10%ワセリン混合液および白色ワセリンを同様に経皮投与した。

陽性対照としてホルムアルデヒド溶液（37%）を用い、20%蒸留水溶液を皮内投与し、15%蒸留水溶液を経皮投与した。

観察；惹起の閉塞除去24及び48時間後に、Draize法により皮膚反応を評価し、Magnusson & Kligmanの基準およびEECの分類基準に従って感作能を分類した。試験開始時及び終了時に体重を測定した。

結 果：

試験群	動物数	陽性反応 動物数	平均皮膚反応評点				陽性率 (%)	
			紅 斑		浮 腫			
			24時間	48時間	24時間	48時間		
感作群	10%(w/w) ワセリン	20	0	0	0	0	0	0
	10%(w/w) ワセリン	10	0	0	0	0	0	0
陽性対照群	10%(w/w)	10	7	0.7	0.3	0	0	70

陽性対照試験：ホルムアルデヒド溶液を用いて、1990年4月23日～5月24日に実施した。

感作群および溶媒対照群ともに陽性皮膚反応は認められなかった。

体重への影響は認められなかった。

一方、陽性対照群では24時間後の観察において7例に陽性反応が認められ、陽性率は70%であった。

以上の結果、本剤は本試験条件下においてモルモットに対して皮膚感作性がないものと判断された。

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。

#### (4)急性神経毒性

ラットを用いた急性神経毒性試験

(資料 No.T-18)

試験機関：Hazleton Washington (米国)

報告書作成年：1993年[GLP対応]

検体純度：

供試動物：Crl: CD BR ラット、1群雌雄各10匹、投与時7週齢

投与時の体重 雄 216～263 g、雌 159～208 g

観察期間：14日間

投与方法：検体を粉末にしてコーン油に懸濁させ0、300、600および1200mg/kgの用量で、胃管を用いて単回強制経口投与した。投与液量は5mL/kgとした。

陽性対照群の動物には0.9%塩化ナトリウム液に溶解したアクリルアミドを、1日1回、50 mg/kgの用量で連続して7日間、腹腔内投与した。投与液量は1mL/kgとした。

<用量設定根拠>；

観察・検査項目および結果：

死亡率；生死について毎日2回観察した。

1200 mg/kg群の雄1例が検体投与の翌日に死亡した。その他に死亡例はなかった。

一般状態；毎日1回ケージ内の動物を観察し、認められた毒性徴候を記録した。

検体投与に関連する臨床症状は観察されなかった。

体重変化；投与前、投与7日および14日後に体重を測定した。

表1に体重および体重増加量を示す。

1200 mg/kg群の雄では、試験7日および14日の体重が対照群と比較して有意な低値であり、0～7日の体重増加量も有意な低値を示した。

1200mg/kg群の雌、300および600mg/kg群の雌雄では体重に投与の影響はなかった。陽性対照（アクリルアミド）では、雌雄とも体重および体重増加量が有意な低値であった。

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

表 1. 群平均体重(g)、平均体重増加量(g)

性 別	雄					雌					
	投与量(mg/kg)	0	300	600	1200	陽性対照	0	300	600	1200	陽性対照
体 重											
投与直前	240.2	231.2	233.3	229.3	235.7	180.7	181.0	174.3	182.2	175.2	
7 日	296.9	282.7	282.1	271.3**	254.1**	202.8	204.2	193.4	203.2	175.0**	
14 日	348.6	334.6	339.1	323.7*	312.6**	224.2	230.3	217.9	232.2	198.4**	
体重増加量											
0～7 日	56.7	51.5	48.8	43.3**	18.4**	22.1	23.2	19.1	21.0	-0.2**	
0～14 日	108.4	103.4	105.8	95.7	76.9**	43.5	49.3	43.6	50.0	23.2**	

陽性対照：アクリルアミド 統計解析；\*：p<0.05、\*\*：p<0.01(Dunnett)

摂餌量；週1回摂餌量を測定した。

表2に週あたりの摂餌量を示す。

1200 mg/kg 群の雄では、対照群と比較して摂餌量が低く、0～7日の摂餌量に統計学的有意差が認められた。

1200mg/kgの雌、300および600mg/kg群雌雄では摂餌量に影響はなかった。

陽性対照（アクリルアミド）の摂餌量は、雌雄とも対照群に比べて低値であった。

表 2. 摂餌量(週あたり、g)

性 別	雄					雌					
	投与量(mg/kg)	0	300	600	1200	陽性対照	0	300	600	1200	陽性対照
摂餌量											
0～7 日	184.3	173.8	174.7	160.7**	141.8**	135.0	130.6	127.0	127.0	96.2**	
7～14 日	198.4	190.0	193.5	182.9	199.9	149.5	149.9	141.4	146.6	137.8	

陽性対照：アクリルアミド 統計解析；\*\*：p<0.01(Dunnett)

詳細な状態観察および機能検査；投与直前、投与後最も強く影響が発現することが予想される時間(投与1.5時間後)、投与7日および14日後に全ての動物について以下の観察および検査を実施した。

飼育ケージ内での観察：取り出し易さ、動物の取扱易さ/筋緊張、眼瞼閉鎖、流涙、涙の色調および眼周囲の付着物、呼吸、流涎、被毛の状態、痙攣/振戦、立毛、身もだえ、過剰な発声、眼球突出、その他の徴候

アリーナ内観察：姿勢、歩行、覚醒、旋回、常同行動、痙攣、振戦、踏み出し時間、立ち上がり回数、排尿/排糞回数、多尿症および下痢の有無、その他の徴候

反応観察：接近に対する反応、接触に対する反応、聴覚反応、カタレプシー時間、嗅覚反応（アンモニア臭からの忌避行動）、瞳孔反応、正向反射

機能検査：握力(前肢、後肢)、着地開脚幅、体温(直腸温)、Tail-Flick 潜時（尾刺激

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。

から行動まで)

聴覚（音響）驚愕反応：自動装置(San Diego Instruments, Model SR Screening system)を用いて音響刺激の前後における筋肉の収縮反応を電圧で測定した。また音響刺激を与えてから、筋肉反応が最大となるまでの時間を測定した。

自発運動量測定：自動モニタリング装置を用い、1 分間に光線を遮断する回数を記録し、5 分間ずつまとめて合計 40 分間測定した

表 3 に投与に関連した詳細な状態観察、並びに統計学的有意差の認められた項目を表 4（機能検査所見）、表 5（聴覚驚愕反応）、および表 6（自発運動量）に示す。投与の影響として、1200mg/kg 群では、投与 1.5 時間後に動物の取扱い時に筋緊張（硬直）、接触反応(筋緊張および強度の反応)、呼吸障害、過度の開脚姿勢、歩行異常、覚醒低下（敏捷性低下）、立ち上がり回数減少、正向反射の消失、Tail-Flick 潜時（尾刺激回避時間）の延長、前肢および後肢の握力低下、聴覚驚愕反応の減衰、自発運動量の減少が認められた。投与後 7 日の検査では握力の低下および聴覚驚愕反応の減衰がみられた。

投与後 14 日の検査結果は、溶媒対照群とほぼ同様であった。

600mg/kg 群でも投与 1.5 時間後に 1200mg/kg 群と同様の所見が認められた。300mg/kg 群では、投与 1.5 時間後に接触反応(筋緊張および強度の反応)、呼吸障害（軽度）、過度の開脚姿勢、軽度の歩行異常、覚醒低下（敏捷性低下）、立ち上がり回数減少、正向反射の消失、前肢の握力低下、聴覚驚愕反応の減衰が認められた。300 および 600mg/kg 群では投与 7 および 14 日の検査結果は、溶媒対照とほぼ同様であった。

これら被験物質投与で認められた神経行動学的作用は、刺激誘発性またはストレス誘発性の筋緊張（硬直）であり、用量依存性に認められた。また、投与 1.5 時間後にみられた所見は 7 日あるいは 14 日までには全て回復した。

これに対して、陽性対照（アクリルアミド）の動物では投与後 7 日および 14 日の検査で、着地開脚幅の増大および歩行障害が認められた。

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。

表 3-1. 投与に関連した詳細な状態観察所見 (動物数)

性別		雄					雌						
投与量(mg/kg)		0	300	600	1200	AC	0	300	600	1200	AC		
取扱い易さ／筋緊張	1.5時間後	正常	9	9	2	1	7	6	5	2	0	8	
		筋緊張低下	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	
		活発	1	0	0	0	3	4	0	0	0	2	
		筋緊張(硬直)	0	0	8	8	0	0	5	8	10	0	
	取り扱い困難	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	7日	正常	10	10	9	9	7	7	10	10	10	6	
		筋緊張低下	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		活発	0	0	1	0	3	3	0	0	0	4	
		筋緊張(硬直)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	取り扱い困難	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	14日	正常	10	10	10	7	6	8	9	8	10	7	
		筋緊張低下	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
活発		0	0	0	2	4	2	1	2	0	3		
筋緊張(硬直)		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
取り扱い困難	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
接触反応	1.5時間後	萎縮する	10	9	3	6	9	8	6	4	4	10	
		避ける	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
		反応なし	0	0	2	0	0	2	2	0	0	0	
		筋緊張、強度	0	1	5	4	0	0	2	6	6	0	
	14日	萎縮する	10	10	10	9	10	10	9	10	10	10	
		避ける	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		反応なし	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
		筋緊張、強度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	呼吸	1.5時間後	正常	10	9	8	6	10	10	10	9	5	10
			軽度異常	0	1	2	3	0	0	0	1	5	0
			中等度異常	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		7日	正常	10	10	10	9	4	10	10	10	10	6
軽度異常			0	0	0	0	6	0	0	0	0	4	
中等度異常			0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
14日		正常	10	10	10	9	7	10	10	10	10	8	
		軽度異常	0	0	0	0	3	0	0	0	0	2	
		中等度異常	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
姿勢		1.5時間後	正常	10	10	4	4	10	10	8	3	4	10
			腹ばい	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
			過度の開脚	0	0	5	5	0	0	2	6	6	0
	うずくまり		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	傾斜	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0		
	7日	正常	10	10	10	9	10	10	10	10	10	8	
		腹ばい	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
		過度の開脚	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
		うずくまり	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	傾斜	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	14日	正常	10	10	10	9	10	10	10	10	10	9	
		腹ばい	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
過度の開脚		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1		
うずくまり		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
傾斜	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
歩行	1.5時間後	正常	10	1	0	0	10	10	0	0	0	10	
		軽度異常	0	9	3	1	0	0	10	6	1	0	
		中等度異常	0	0	7	9	0	0	0	4	9	0	
	7日	正常	10	10	10	9	0	10	10	10	10	0	
		軽度異常	0	0	0	0	10	0	0	0	0	9	
		中等度異常	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
	14日	正常	10	10	10	9	0	10	10	10	10	0	
		軽度異常	0	0	0	0	10	0	0	0	0	7	
		中等度異常	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	

AC: 陽性対照アクリルアミド



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

表 3-2. 投与に関連した詳細な状態観察所見（動物数）

性 別		雄					雌					
投与量(mg/kg)		0	300	600	1200	AC	0	300	600	1200	AC	
覚 醒	1.5 時間 後	正常	10	8	6	3	9	8	8	7	10	9
		機敏性低下	0	2	4	7	1	1	2	2	0	0
		過剰な反応	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1
	7 日	正常	9	6	8	9	10	9	10	9	9	9
		機敏性低下	1	4	2	0	0	0	0	0	1	1
		過剰な反応	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0
	14 日	正常	7	7	8	7	10	8	10	7	10	9
		機敏性低下	3	3	2	2	0	1	0	1	0	1
		過剰な反応	0	0	0	0	0	1	0	2	0	0
正 向 反 射	1.5 時間 後	正常	8	3	0	1	7	10	2	1	0	10
		調整不能	2	4	7	1	3	0	6	1	1	0
		体側面着地	0	2	3	7	0	0	0	6	6	0
		背面着地	0	1	0	1	0	0	2	2	3	0
	7 日	正常	9	10	8	9	9	10	10	9	10	10
		調整不能	1	0	2	0	1	0	0	0	0	0
		体側面着地	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		背面着地	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	14 日	正常	10	9	10	9	10	10	10	10	10	10
		調整不能	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		体側面着地	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		背面着地	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
立ち上 がり回 数/秒	1.5 時間後	4.4	2.1*	1.7*	0.7*	3.1	5.0	3.2	2.7	2.0	4.0	
	7 日	1.6	1.1	1.3	2.1	0.6	7.2	4.6	5.7	4.8	0.4*	
	14 日	1.8	1.5	2.5	3.1	1.0	5.9	6.2	7.3	6.4	2.2	

AC：陽性対照アクリルアミド、 統計解析； \*：p<0.05(Dunnett)

表 4. 機能検査結果（統計学的有意差のみられた項目を示す）

性 別		雄					雌				
投与量(mg/kg)		0	300	600	1200	AC	0	300	600	1200	AC
Tail-flick 潜時 (秒)	1.5 時間後	11.1	13.7	17.1*	20.7*	13.2	14.6	14.8	14.7	15.0	11.0
	7 日	13.3	14.7	12.7	14.8	12.9	13.1	12.4	14.7	12.7	12.1
	14 日	15.5	13.8	14.1	14.1	14.2	13.5	10.8	12.7	12.6	13.0
前肢 握力(g)	1.5 時間後	986.2	836.2*	802.5*	697.5*	900.0	835.0	828.8	847.5	746.2	796.2
	7 日	1227.5	1111.2	1203.8	1043.1*	1061.2*	1091.2	1087.5	1067.5	1000.0	806.2
	14 日	1238.8	1190.0	1268.8	1183.3	1110.0	908.8	938.8	942.5	996.2	868.8
後肢 握力(g)	1.5 時間後	553.8	583.8	515.0	436.2	482.5	566.2	550.0	588.8	505.0	526.2
	7 日後	812.5	746.2	728.8	706.9	668.8	726.2	716.2	787.5	746.2	512.5*
	14 日後	938.8	913.8	878.8	831.9	735.0	866.2	816.2	865.0	873.8	588.8*
着地開 脚幅 (mm)	1.5 時間後	71.8	85.9	72.8	85.7	68.85	65.2	72.2	71.8	76.0	58.0
	7 日後	63.8	73.4	68.1	72.4	90.1*	57.7	57.1	57.3	56.2	84.4*
	14 日後	65.3	66.2	63.2	63.3	93.6*	53.9	56.7	54.3	55.5	84.6*

AC：陽性対照アクリルアミド、 統計解析； \*：p<0.05(Dunnett)

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. 聴覚驚愕反応の結果（統計学的有意差のみられた項目を示す）

性 別		雄					雌				
投与量(mg/kg)		0	300	600	1200	AC	0	300	600	1200	AC
1.5 時 間 後	MXIC(mV)	33.4	19.1	19.1	11.1*	14.0	25.5	14.8	18.2	11.9	12.8
	MXITC(msec)	50.9	51.1	34.9	37.4	57.0	46.5	40.3	55.4	51.8	52.3
	AVIC(mV)	7.6	6.3	4.4	2.1*	3.8	5.4	4.6	4.7	2.0*	3.1
	MXIS(mV)	608.6	789.6	770.3	352.2	728.9	1286.0	810.0	937.8	366.2*	1008.4
	MXITS(msec)	24.3	20.1	28.0	36.9	22.3	9.2	24.1	14.4	17.1	17.8
	AVIS(mV)	127.1	160.4	129.7	63.4	123.5	157.2	151.3	155.1	80.3*	129.5
7 日	MXIC(mV)	25.5	21.9	19.8	12.0	11.3	42.1	19.5*	26.8	20.4	8.4*
	XITC(msec)	51.6	37.9	52.4	25.7	48.5	43.5	46.1	41.4	55.6	29.6
	AVIC(mV)	6.6	6.1	5.6	2.4	2.7	9.2	5.8	8.1	4.0	1.6*
	MXIS(mV)	1524.8	1518.7	1492.0	623.6*	821.1	1048.7	981.0	1653.0	710.4	1040.8
	MXITS(msec)	7.5	6.5	5.8	34.7*	24.1	25.2	14.2	14.1	23.5	30.3
	AVIS(mV)	234.7	252.9	261.9	109.2*	149.3	161.3	157.3	198.3	109.6	148.7
14 日	MXIC(mV)	23.5	21.9	17.3	13.2	8.3*	22.6	28.1	20.5	17.8	7.8*
	XITC(msec)	37.6	59.1	47.9	49.0	49.7	37.7	50.5	71.9	47.7	48.3
	AVIC(mV)	5.3	6.5	4.8	2.8	2.2*	5.5	8.6	6.3	5.2	1.6
	MXIS(mV)	1439.3	1318.1	1683.5	925.7	377.8*	1242.8	1380.9	1280.1	669.9	463.8*
	MXITS(msec)	9.2	9.1	15.9	10.3	16.2	29.0	8.0	24.2	23.8	38.4
	AVIS(mV)	198.6	214.4	285.5	161.8	110.6	157.5	181.4	193.0	112.9	95.2

AC：陽性対照アクリルアミド、統計解析；\*：p<0.05 (Dunnett)

MXIC：音響刺激前、筋肉反応(mV)最大値

MXITC：音響刺激前に筋肉反応が最大となるまでの時間

AVIC：音響刺激前の筋肉反応(mV)、100msec間の平均値

MXIS：音響刺激後、筋肉反応(mV)最大値

MXITS：音響刺激後に筋肉反応が最大となるまでの時間

AVIS：音響刺激後の筋肉反応(mV)、100msec間の平均値

表 6. 自発運動量の測定結果（統計学的有意差のみられた項目を示す）

性 別		雄					雌					
投与量(mg/kg)		0	300	600	1200	AC	0	300	600	1200	AC	
1.5 時 間 後	測 定 時 間 帯 (分)	1～5	386.4	230.5	101.0*	48.2*	344.4	446.9	404.8	321.1*	166.9*	454.5
		6～10	238.9	153.9	45.2*	13.6*	159.0	276.8	204.0	138.5*	29.2*	286.1
		11～15	122.1	122.1	34.1	12.2*	142.7	180.9	160.5	83.0	20.8*	213.1
		16～20	64.0	52.5	20.2	11.3	73.9	110.6	97.9	70.1	16.0*	108.3
		21～25	41.3	23.4	24.4	4.8	16.4	54.3	67.3	50.8	12.0	64.8
		26～30	18.7	16.4	16.7	24.2	19.6	58.2	40.9	34.6	10.6	10.3
		31～35	9.1	36.4	23.0	10.5	17.3	36.4	20.7	34.5	18.0	46.1
		36～40	25.4	3.1	2.9	27.0	12.1	31.8	43.2	45.8	25.7	55.1

AC：陽性対照アクリルアミド、統計解析；\*：p<0.05 (Dunnett)

肉眼的病理検査；観察期間中に死亡した 1200 mg/kg 群の雄 1 例および全生存動物について肉眼的病理検査を実施した。各群雌雄各 6 匹について全身灌流し、残りの雌雄各 4 匹は放血屠殺した。

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。

全ての開口部、頸部組織および臓器、頭蓋腔、体表面、脳外表面(剖検時)、鼻腔および副鼻腔、胸腔、腹腔、骨盤腔およびそれらの内部臓器、カーカス、さらに、病理組織学的検査の対象とした動物については、標本作製の前に、脊髄の外部表面、脳および脊髄の切断面を検査した。

死亡動物および観察期間終了時の屠殺動物に特記すべき所見はなかった。

病理組織学的検査；灌流処理した高用量 1200mg/kg 群、対照群および陽性対照群の雌雄各 6 匹について、以下の組織の病理組織標本を作製し、鏡検した。

脳領域—前脳、大脳中央、中脳、小脳、橋、延髄

脊髄領域 頸部脊髄および腰部脊髄膨大部(C3-C6、L1-L4)、ガッセル神経節、背部神経節、頸部と腰部の後根および前根線維(C3-C6、L1-L4)についてはヘマトキシリン-エオジン染色を施した。

近位坐骨神経、腓腹神経および脛骨神経については、横断面をトルイジンブルーOで、縦断面をルクソール・ファスト・ブルーで染色した。

表 6 に認められた病理組織所見を示した。

高投与量の 1200mg/kg 群の中樞および末梢神経組織に投与の影響は認められなかった。

対照群および 1200mg/kg 群に末梢神経組織の軽度病変(軸索変性)が観察されたが、所見の程度はいずれも軽度で投与に関連したものではないと考えられた。

陽性対照(アクリルアミド)では、脛骨神経および腓骨神経の縦断面の観察で軸索変性の発現頻度が増加した。

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。

表 6. 神経病理組織学的所見

性 別	投 与 量 (mg/kg)	雄				雌				
		0	300	600	1200	AC	0	300	600	1200
検 査 動 物 数	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
坐骨神経 : 軸索変性	1	—	—	1	1	1	—	—	1	1
腓腹神経 : 軸索変性	0	—	—	0	5	0	—	—	1	6
脛骨神経 : 軸索変性	0	—	—	2	4	0	—	—	0	6

—：検査せず

AC：陽性対照アクリルアミド

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

以上の結果から、本剤のラットを用いた急性神経毒性試験において、300～1200mg/kg の単回経口投与により、1200mg/kg 群では雄で1例が死亡し、体重、体重増加量および摂餌量が低値を示した。

神経行動学的検査では、300、600 および 1200mg/kg 群で投与 1.5 時間後に刺激誘発性またはストレス誘発性の筋緊張（硬直）が用量依存性に認められた。これらの所見は投与 7 日あるいは 14 後には全て回復し、持続的影響はなかった。

中枢および末梢神経系の病理組織学的検査では、投与の影響と考えられる所見は認められなかった。

一方、陽性対照群では持続性の神経行動学的影響および病理組織学的所見が認められ、末梢神経障害がみられた。

したがって、本剤の一般毒性に対する無毒性量は雌雄とも 600mg/kg/day であり、急性神経毒性に対する無毒性量は、雌雄とも <300mg/kg/day であった。

〔申請者注〕：

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) 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亜急性毒性試験

(資料 No.T-19)

試験機関 : International Research and Development Corporation (米国)

報告書作成年 : 1980年[GLP対応]

検体の純度 :

試験動物 : Charles River CD ラット、1群雌雄各20匹、開始時5週齢

投与期間 : 1979年12月17日~1980年3月17~18日

投与方法 : 検体を0、1000、5000および10000ppmの用量となるように飼料に混和し、13週間随時採取させた。

試験項目および結果 :

生死 : 生死を毎日観察した。

検体投与に関連する死亡はなかった。

対照群の雌1例が投与6週、5000ppm投与群の雌1例が投与2週、および10000ppm投与群の雌1例が投与13週に死亡した。死因は不明であったが、検体投与とは無関係とみなした。

一般状態 : 全例の一般状態を毎日観察した。

検体投与に関連する変化はみられなかった。

体重 : 投与期間を通じて週1回、全例の体重を測定した。

投与終了時の体重値を表1に示した。

検体投与に関連する変化として、10000ppm投与群の雌雄で投与13週に体重の低下(対照群に対して雄7.5%、雌6.3%の低下)が認められ、雄では有意差が認められた。

表1. 体重

投与群(ppm)		0	1000	5000	10000
投与13週の体重値(g)	雄	506	508	487	468↓
	雌	284	291	292	266

統計処理法 : t検定(↓ : p<0.05)

摂餌量 : 投与期間を通じて個体別摂餌量を毎週記録した。

検体投与に関連する変化として、10000ppm投与群の雌雄で摂餌量の低下が認められ、投

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

与 13 週の値は、対照群に対し雄 9.4%、雌 11.1%低かった。

検体摂取量；摂餌量と同時期に検体摂取量を個体別に測定した。

投与期間中の平均検体摂取量を表 2 に示した。

表 2. 平均検体摂取量

投与群(ppm)		1000	5000	10000
平均検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	69.4	342	682
	雌	79.5	392	751

血液学的検査；投与開始前、並びに投与開始後 6 および 13 週に各群雌雄各 10 匹を対象として眼窩静脈叢より血液を採取し、以下の項目を測定した。

ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、赤血球数、白血球数、白血球分類、血小板数、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、網状赤血球数

統計学的有意差が認められた項目を表 3 に示した。

検体投与に関連する変化はみられなかった。

表 3. 血液学的検査結果

測定項目	検査時期(週)	雄(ppm)			雌(ppm)		
		1000	5000	10000	1000	5000	10000
ヘモグロビン濃度	6			95↓↓	106↑		
	13	95↓		95↓			
ヘマトクリット値	6			93↓↓			
白血球数	6				142↑		
	13						187↑
血小板数	6				89↓↓	92↓	85↓↓

表中の数字は、対照群に対する割合 (%) を示す。

統計処理法：t検定 (↑↓：p<0.05、↑↑↓↓：p<0.01)

[申請者注]

血液生化学的検査；血液学的検査と同時期に採取した血液から血清を分取し、以下の項目を測定した。

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。

GOT、GPT、ALP、LDH、グルコース、BUN、クレアチニン、総タンパク、アルブミン、グロブリン、コレステロール、総ビリルビン、カルシウム、ナトリウム、カリウム、クロール、無機リン

統計学的有意差が認められた項目を表4に示した。

検体投与に関連する変化は認められなかった。

[申請者注]

表4. 血液生化学的検査結果

測定項目	検査 時期 (週)	雄(ppm)			雌(ppm)		
		1000	5000	10000	1000	5000	10000
グルコース	6			89↓↓		86↓	90↓
	13			84↓	77↓↓	75↓↓	75↓↓
BUN	6	126↑					
	13						
GOT	6				84↓		
	13		81↓				
ALP	6			127↑			141↑↑
	13			146↑			212↑↑
アルブミン	6						
	13		112↑↑	115↑↑		105↑	
グロブリン	6			81↓↓			
	13	87↓↓		80↓			
総タンパク	6			91↓↓			
	13	91↓↓					
カルシウム	6			94↓↓	94↓↓	95↓	94↓↓
	13		105↑			108↑↑	
コレステロール	6						
	13	71↓↓				75↓	
総ビリルビン	6	100*	50↓↓	100↓	100↓	50↓↓	100↓
	13	50↓	50↓↓	50↓↓	100↓	50↓↓	50↓↓
LDH	6				48↓↓	132↑	
	13						71↓↓
ナトリウム	6		102↑↑				102↑
	13			102↑		101↑	103↑
カリウム	6		112↑↑				
	13			109↑			
無機リン	6						
	13					123↑↑	126↑↑

表中の数字は、対照群に対する割合 (%) を示す。

統計処理法：t検定 (↑↓：p<0.05、↑↑↓↓：p<0.01)

\*有意差はないが参考値として示す。

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

尿検査；血液学的検査と同時期に、動物を代謝ケージに収容して一夜尿を採取し、以下の項目を検査した。

尿量、比重、色調、外観、蛋白、pH、糖、潜血、ウロビリノーゲン、ビリルビン、ケトン体、沈渣、亜硝酸塩

検体投与に関連する変化は認められなかった。

臓器重量；投与終了時の生存動物を対象として、以下の臓器の重量を測定し、体重比を算出した。

脳、肝臓、心臓、腎臓、精巣、卵巣

統計学的有意差が認められた項目を表5に示した。

表5. 臓器重量

測定項目	雄(ppm)			雌(ppm)		
	1000	5000	10000	1000	5000	10000
最終体重	102	97	95	97	98	91
腎臓	絶対重量		92↓			
	体重比			107↑		
肝臓	体重比					111↑↑

表中の数字は、対照群に対する割合(%)を示す。

統計処理法：t検定(↑↓：p<0.05、↑↑↓↓：p<0.01)

検体投与に関連する変化はなかった。

雌では、1000ppm投与群で腎臓の体重比増加、10000ppm投与群で肝臓の体重比増加がみられたが、いずれも絶対重量の変動がないことから、最終体重の低値を反映するものとみなした。

雄では、10000ppm投与群で腎臓の絶対重量低下がみられたが、体重比に変動はなく、腎臓に病理組織学的変化が認められなかったことから、体重の低値を反映する変動とみなした。

肉眼的病理検査；途中死亡動物および投与終了時の全動物を対象として検査を実施した。

検体投与に関連する変化は認められなかった。

病理組織学的検査；途中死亡動物および投与終了時の全動物を対象として、臓器・組織の病理組織標本を作製した。

・対照群および10000ppm投与群については、以下の臓器・組織を検査した。

副腎、眼、気管、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、肝臓、脾臓、膀胱、精巣、卵巣、膵臓、脳、心臓、肺、下垂体、甲状腺、上皮小体、胸腺、腸間膜リンパ



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。

節、胸骨骨髓、脊髄、下顎腺、大腿筋、腎臓、前立腺、子宮頸、坐骨神経、肉眼的病変部

・ 1000ppm および 5000ppm 投与群については、以下の臓器・組織を検査した。

腎臓、肝臓、心臓、肉眼的病変部

結果を表 6 に示した。

検体投与に関連する所見として、10000ppm 投与群の雌雄で肝細胞空胞化の発現動物が減少した。

それ以外には、投与に関連する変化はなかった。

以上の結果から、本剤のラットを用いた混餌投与による 13 週間反復投与試験における影響として、10000ppm 投与群の雌雄で体重および摂餌量の低下、血液生化学的変化（グルコースの低下および ALP の増加）、並びに肝細胞空胞化の発現動物数の減少がみられた。

したがって、本試験の無毒性量（NOAEL）は雌雄ともに 5000ppm（雄 342mg/kg/day、雌 392mg/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。

表 6. 主な病理組織学的検査結果

臓器	性別 病変 用量(ppm) 転帰	雄				雌							
		0	1000	5000	10000	0		1000		5000		10000	
		A				A	B	A	B	A	B	A	B
肺	肺胞気腫	19/20			20/20	19/19						19/19	
	肺胞内出血	11/20			8/20	19/19						10/19	
	間質性肺炎	3/20			2/20	2/19						1/19	
心臓	心内膜増殖(心筋層)	1/20	0/20	0/20	0/20								
	心筋炎	1/20	0/20	0/20	0/20								
	心外膜炎	0/20	0/20	0/20	2/20								
肝臓	肝細胞細胞質空胞化	17/20	16/20	16/20	1/20**	17/19		11/20	9/19			1/19**	
	門脈周囲単核細胞浸潤	4/20	1/20	1/20	1/20	0/19		0/20	0/19			1/19	
	門脈充血	0/20	0/20	1/20	0/20	0/19		0/20	0/19			0/19	
	胆管線維化	0/20	0/20	0/20	1/20	0/19		0/20	0/19			0/19	
	肝細胞脂肪性空胞化	0/20	0/20	0/20	1/20	0/19		0/20	0/19			0/19	
腎臓	慢性腎炎	3/20	0/20	3/20	2/20	1/19	0/1	0/20	1/19	0/1	0/19	0/1	
	血管周囲リンパ球浸潤	1/20	2/20	3/20	1/20	0/19	0/1	0/20	0/19	0/1	0/19	0/1	
	微小石灰化	1/20	0/20	0/20	0/20	1/19	0/1	1/20	0/19	0/1	3/19	0/1	
	腎盂腎炎/腎盂炎	1/20	0/20	0/20	0/20	0/19	0/1	0/20	0/19	1/1	1/19	1/1	
	腎盂拡張	0/20	1/20	0/20	0/20	1/19	0/1	0/20	0/19	0/1	0/19	0/1	
	化膿性肉芽腫	0/20	1/20	0/20	0/20	0/19	0/1	0/20	0/19	0/1	0/19	0/1	
	静脈うっ血	0/20	0/20	0/20	0/20	0/19	1/1	0/20	0/19	0/1	0/19	0/1	
	水腎症	0/20	0/20	1/20	0/20	0/19	0/1	0/20	1/19	0/1	0/19	0/1	

表中の数値は発生動物数/検査動物数を示す。

A: 計画屠殺 B: 途中死亡

統計解析: Fisher's exact test, \*p<0.05, \*\*p<0.01 (申請者が実施)

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)ラットを用いた 13 週間混餌投与による亜急性毒性試験および 4 週間回復性試験

(資料 No.T-20)

試験機関：Novartis Crop Protection (スイス国)  
ProPath UK および Preclinical Safety  
Consultant (英国)  
報告書作成年：1997 年[GLP 対応]

検体の純度：

試験動物：Wistar 系ラット (HanIbm:WIST)、1 群雌雄各 10 匹、開始時 6 週齢  
体重；雄 122~161g、雌 108~134g  
群構成：13 週間投与群；1 群雌雄各 10 匹  
4 週間回復群；1 群雌雄各 10 匹 (対照群および最高用量群のみ)

試験期間：13 週間投与および 4 週間回復(1996 年 10 月 31 日~1997 年 3 月 4 日)

投与方法：検体を 0、500、3000、6000 および 12000ppm の濃度で粉末飼料に混和し、13 週間にわたり随時摂取させた。回復期間中は基礎飼料のみを投与した。

用量設定根拠：

試験項目および結果：

一般状態および死亡率；一般状態および生死を毎日 2 回観察した。触診を含む詳細な検査を毎週 1 回行った。

試験期間中に死亡はみられなかった。

検体投与に関連する変化として、12000ppm 投与群の雌雄で活動性低下、動作緩慢および体温低下が認められた。

6000ppm 以下の投与群では、検体投与に関連する変化はなかった。

体重変化；週 1 回、全動物の体重を測定した。

投与期間中および回復期間中の体重増加量を表 1 に示す。

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

表 1. 体重増加量

性 別	雄				雌			
	500	3000	6000	12000	500	3000	6000	12000
投与量(ppm)								
投与期間(0~13 週)				72↓↓				60↓↓
回復期間(13~17 週)	-	-	-	182↑↑	-	-	-	187↑↑

表中の数字は対照群に対する割合 (%) を示す。

統計処理法: Dunnett 又は Mann-Whitney U 検定: ↑↑↓↓ ≤ 0.01

検体投与に関連する変化として、12000ppm 投与群の雌雄で投与期間中を通じて有意な体重低下（雌雄とも最大約 20%）が認められ、体重増加量の有意な低下がみられた。同群では、回復期間中に有意な体重増加がみられたものの、平均体重は回復終了時まで対照群より有意に低かった（雌雄とも約 10%）。

6000ppm 以下の投与群では、検体投与に関連する変化はなかった。

摂餌量および食餌効率；摂餌量を週 1 回測定し、食餌効率を算出した。

検体投与に関連する変化として、12000ppm 投与群の雌雄で投与期間中に摂餌量の有意な低下（雄 87%、雌 87%）がみられ、食餌効率も減少した。同群の雌雄では、回復期間中に対照群を上回る食餌効率の増加がみられた。

6000ppm 以下の投与群では、検体投与に関連する変化はなかった。

検体摂取量；摂餌量と同時期に検体摂取量を算出した。

投与期間中の平均検体摂取量を表 2 に示す。

表 2. 検体摂取量

投与量(ppm)		500	3000	6000	12000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	40.1	238.7	479.3	1000.0
	雌	43.2	266.4	535.6	1065.3

眼科学的検査；雄については投与開始前に全例、試験 12 週に対照群および 12000ppm 投与群を対象として検査を実施した。雌については、投与開始前、試験 12 週および試験 17 週に全例を対象として検査を実施した。

雄では検体投与に関連する変化は認められなかった。

雌では検体投与に関連する変化として、試験 12 週に 12000ppm 投与群の 8/20 例で網膜血管の菲薄化が認められ、対照群の発現頻度 (2/20 例) を上回った。回復期間終了時には同様の変化はみられず、回復性が示された。

6000ppm 以下の投与群の雌では検体投与に関連する変化は認められなかった。

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

血液学的検査；試験 12 週に全群の全例、試験 17 週に回復群の全例を対象として静脈血を採取し、以下の項目の測定を行った。

ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、赤血球数、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球色素量 (MCH)、平均赤血球色素濃度 (MCHC)、血小板数、白血球数、白血球分類、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)、赤血球形態

対照群と比較して統計学的に有意な差がみられた検査項目を表 3 に示した。

表 3. 血液学的検査結果

測定項目	検査時期 (週)*	雄 (ppm)				雌 (ppm)			
		500	3000	6000	12000	500	3000	6000	12000
ヘモグロビン濃度	12								96↓
赤血球数	12								96↓
MCHC	12	99↓		99↓				99↓	99↓
白血球数	12								128↑
好中球数(%)	12						147↑↑		
リンパ球数(%)	12				105↑↑		91↓↓		
リンパ球数	12								133↑
単球(%)	12				78↓↓				
	17	—	—		87↓↓	—	—		
血小板数	12				89↓↓				88↓↓
APTT	12				93↓↓				94↓↓

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示す。

統計処理法：Dunnnett 又は Mann-Whitney の U 検定：↑↓； $p \leq 0.05$  ↑↑↓↓； $p \leq 0.01$

\*12 週：投与期間終了時、17 週：回復期間終了時

—：検査せず

検体投与に関連する変化として、試験 12 週に 12000ppm 投与群の雌雄で血小板数および APTT の有意な減少、リンパ球数の有意な増加がみられ、同群の雌のみでヘモグロビン濃度、赤血球数および MCHC の有意な低下並びに白血球数の有意な増加がみられた。いずれの変化も回復期間後には認められなかった。

それ以外に、500 および 6000ppm 投与群の雄並びに 3000 および 6000ppm 投与群の雌で有意な変動がみられたが、いずれも用量相関性がなく、偶発的な所見とみなした。

血液生化学的検査；血液学的検査と同時期に採取した血液から血漿を分取し、以下の項目の測定を行った。

アラニントランスアミナーゼ(ALT)、アスパラギン酸トランスアミナーゼ(AST)、 $\gamma$ -GTP、アルカリホスファターゼ(ALP)、乳酸脱水素酵素(LDH)、クレアチンキナーゼ(CK)、総タンパク、アルブミン、グロブリン、グルコース、コレステロール、トリグリセリド、総ビリルビン、尿素窒素、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム、無機リン

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を表 4 に示す。

表 4. 血液生化学的検査結果

測定項目	検査 時期 (週)*	雄 (ppm)				雌 (ppm)			
		500	3000	6000	12000	500	3000	6000	12000
ALP	12				162↑↑				176↑↑
	17	—	—	—			—	—	139↑↑
ALT	12			129↑	159↑↑				166↑↑
	17	—	—	—	78↓	—	—	—	
AST	12				129↑↑				129↑↑
γ-GTP	12				50↓				236↑
	17	—	—	—	141↑	—	—	—	
総タンパク	12				85↓↓				90↓↓
グロブリン	12				74↓↓		107↑		84↓↓
トリグリセリド	12				52↓↓				162↑↑
総コレステロール	12				74↓↓				132↑↑
クレアチニン	12								115↑↑
グルコース	12				86↓↓				
	17	—	—	—		—	—	—	88↓↓
尿素窒素	12				120↑				
カルシウム	12				96↓↓		103↑↑		
	17	—	—	—			—	—	97↓
ナトリウム	12				98↓↓				
無機リン	12								120↑↑
	17	—	—	—		—	—	—	134↑↑
カリウム	12							116↑	

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示す。

統計処理法：Dunnett 又は Mann-Whitney の U 検定：↑↓； $p \leq 0.05$  ↑↑↓↓； $p \leq 0.01$

\*12 週：投与期間終了時、17 週：回復期間終了時

—：検査せず

検体投与に関連する変化として、12000ppm 投与群の雌雄で試験 12 週に ALP、ALT および AST の有意な増加、総タンパクおよびグロブリンの有意な低下、並びに試験 17 週に γ-GTP の有意な増加が認められ、雌のみでトリグリセリド、総コレステロール、クレアチニンおよび無機リンの有意な増加がみられた。また、同群の雄のみで、トリグリセリド、総コレステロールおよびグルコースの有意な低下、並びに尿素窒素の有意な増加がみられた。以上の変化は、回復期間後の試験 17 週にほぼ消失したが、12000ppm 投与群の雌で ALP および無機リンの有意な増加がみられた。

それ以外に、6000 および 12000ppm 投与群の雄、並びに 3000 および 12000ppm 投与群の雌でみられた有意な変化は、いずれも用量相関性がないか、または試験 12 週と 17 週の変動が一致しないなどから、検体投与とは無関係とみなした。

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。

[申請者注]

尿検査；血液学的検査と同時期に採取した一夜尿について、以下の項目を検査した。

色調、外観、尿量、比重、pH、蛋白、グルコース、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノーゲン、潜血、沈渣、白血球、亜硝酸塩

検体投与に関連する変化として、12000ppm 投与群の雄で試験 12 週に三リン酸塩結晶の増加が多く動物で認められ、発現例数は対照群が 7/20 例に対し、12000ppm 投与群では 15/20 例であった。12000ppm 投与群の雌では、尿酸結晶の増加が多く動物で認められ、発現例数は対照群が 1/20 例に対し、12000ppm 投与群では 12/20 例であった。これらの変化は、回復期間後には変化は消失した。

6000ppm 以下の投与群では、検体投与に関連する変化はなかった。

臓器重量；投与期間終了時および回復期間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、体重比および脳重量比を算出した。

肝臓、腎臓、副腎、精巣、卵巣、脾臓、心臓、脳

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を表 5 に示す。

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

表 5. 臓器重量

検査 時期 (週)*	性 別		雄				雌			
	投与量(ppm)		500	3000	6000	12000	500	3000	6000	12000
13	心臓	絶対重量				81↓↓				80↓↓
		体重比							88↓	
		脳重量比				83↓↓				83↓
	脾臓	絶対重量				80↓↓				82↓
		脳重量比				82↓↓				
	副腎	絶対重量								70↓↓
		脳重量比								74↓↓
	腎臓	絶対重量				83↓↓				83↓↓
		脳重量比				86↓↓				86↓↓
	肝臓	体重比				123↑↑				120↑↑
	精巣	体重比				128↑↑				
	卵巣	絶対重量	/	/	/	/	/	/	/	75↓
脳重量比		/	/	/	/	/	/	87↓	78↓	
脳	体重比				121↑↑				121↑↑	
下垂体	絶対重量								75↓	
	脳重量比								78↓	
17	心臓	体重比	-	-	-		-	-	-	108↑
	脾臓	体重比	-	-	-		-	-	-	116↑↑
	脳	体重比	-	-	-		-	-	-	112↑↑
	下垂体	絶対重量	-	-	-		-	-	-	82↓
脳重量比		-	-	-		-	-	-	82↓↓	

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示す。

統計処理法：Dunnett 又は Mann-Whitney の U 検定：↑↓；p≤0.05 ↑↑↓↓；p≤0.01

\*13 週：投与期間終了時、17 週：回復期間終了時

-：検査せず

検体投与に関連する変化として、12000ppm 投与群の雌雄で 13 週間の投与終了時に肝臓重量の有意な増加が認められたが、回復期間後には同様の変動はみられなかった。

それ以外の変化として 12000ppm 投与群の雄で投与期間終了時に心臓、脾臓および腎臓重量の低下、並びに精巣および脳重量の増加がみられ、雌で投与期間終了時に心臓、脾臓、副腎および腎臓重量の低下、並びに脳重量の増加がみられたが、いずれも低体重の二次的な影響と考えられた。同群で回復期間終了時にみられた心臓、脾臓および脳重量の増加と下垂体重量の低下は、回復期間中の体重増加を反映する変化とみなした。

6000ppm 投与群の雌で心臓の体重比の低下および卵巣の脳重量比の低下がみられたが、用量相関性のない偶発的な変化とみなした。

肉眼的病理検査：投与終了時および回復期間終了時の全例を対象として詳細な肉眼的病理検査を実施した。

検体投与に関連する所見として、12000ppm 投与群の雌雄で投与終了時に脂肪組織の減少が認められ、体重減少に関連する変化と考えられた。

6000ppm 以下の投与群では、検体投与に関連する変化はなかった。



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

回復期間終了時には投与に関連する所見はみられなかった。

病理組織学的検査；対照群および 12000ppm 投与群の全例を対照として以下の組織について病理組織標本を作製し、鏡検した。500～6000ppm 投与群については、肺、肝臓、腎臓および全ての肉眼的病変部の鏡検を実施した。

乳腺、皮膚、リンパ節(頸部、腸間膜)、大動脈、唾液腺、大腿骨(膝関節を含む)、胸骨(骨髄を含む)、胸腺、気管、肺、心臓、甲状腺、上皮小体、舌、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、肝臓、膵臓、脾臓、腎臓、副腎、膀胱、精囊、前立腺、精巣、精巣上体、卵巣、子宮および子宮頸、陰、脳、下垂体、坐骨神経、骨格筋、脊髄、眼球(視神経を含む)、涙腺、頭骨および耳、肉眼的病変部

認められた主要な病変を表 6 に示す。

検体投与に関連する変化として、12000ppm 投与群の雌で投与終了時に肝臓の肝細胞色素沈着および小葉中心性肝細胞肥大の有意な増加が認められたが、回復期間終了時には同様の所見はみられなかった。

それ以外の変化として、回復期間終了時に 12000ppm 投与群の雌雄で肺の泡沫細胞巢の発現例数が有意差はないものの増加したが、個体別にみると、所見の程度は 1～2 (1～5 の 5 段階評価) であり、対照群と差がないことから、投与の影響とはみなさなかった。

以上の結果から、本剤のラットを用いた混餌投与による 13 週間反復投与および 4 週間回復試験における影響として、12000ppm 投与群の雌雄で一般状態の変化、体重および摂餌量の低下、血液学的変化、血液生化学的変化、肝臓重量増加、並びに肝臓の病理組織学的変化がみられた。また同群の雄のみで尿中三リン酸塩結晶の増加、雌のみで尿中尿酸結晶の増加および網膜血管の菲薄化がみられた。4 週間の回復期間後にはこれらの変化は概ね消失した。

したがって、本試験の無毒性量 (NOAEL) は雌雄ともに 6000ppm (雄 479.3mg/kg/day、雌 535.6mg/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。

表 6. 主な病理組織学的所見

時期	所 見	雄					雌				
		0	500	3000	6000	12000	0	500	3000	6000	12000
13週	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	肺 炎症	1	1	7	7	2	2	2	3	5	1
	泡沫細胞巣	7	9	6	4	7	9	2	3	4	10
	リンパ球浸潤	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	肉芽腫	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	骨様病巣	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	血管石灰化	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	肝臓 髓外造血	4	7	8	4	6	9	8	7	9	9
	小葉中心性肝細胞空胞化	8	10	10	9	6	1	2	2	1	0
	リンパ球巣	8	10	10	10	10	9	9	8	9	10
	feathery vacuolation	0	3	3	0	0	6	3	6	1	0
	限局性壊死	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0
	うっ血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	肝細胞色素沈着	0	0	0	0	0	0	0	1	0	5**
	小葉中心性肝細胞肥大	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4*
	組織球色素沈着	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1
	炎症	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	腎臓 皮髄境界部石灰化	0	0	0	0	2	9	10	10	9	10
	水腎症	1	1	1	2	1	1	0	1	1	1
	好塩基性尿細管	0	4	3	1	1	0	0	2	0	0
	尿細管拡張	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0
	炎症	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	腎盂石灰化	0	0	0	0	0	1	0	3	0	0
	腎盂炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	尿路上皮増生	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	尿細管変性	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	嚢胞	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
検査動物数		10	0	0	0	10	10	0	0	0	10
17週	肺 炎症	4	0	0	0	3	3	0	0	0	1
	泡沫細胞巣	5	0	0	0	7	5	0	0	0	9
	髓外造血	4	0	0	0	1	3	0	0	0	0
	小葉中心性肝細胞空胞化	7	0	0	0	7	2	0	0	0	0
	リンパ球巣	9	0	0	0	9	10	0	0	0	6
	海綿状変化	6	0	0	0	5	1	0	0	0	6
	門脈硬化	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	皮髄境界部石灰化	0	0	0	0	1	9	0	0	0	10
	水腎症	1	0	0	0	1	0	0	0	0	3
	好塩基性尿細管	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
	炎症	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	腎盂石灰化	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	腎盂炎	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	尿路上皮増生	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0

統計処理法：傾向検定および対比較法 (\*p<0.01, \*\*p<0.001)