

目 次

	頁
I. 開発の経緯	1
II. 物理的・化学的性状	2
III. 生物活性	12
IV. 適用及び使用上の注意	13
V. 残留性及び水質汚濁性	14
VI. 有用動植物等に及ぼす影響	16
VII. 使用時安全上の注意、解毒法等	29
VIII. 毒性	30
1. 原体	
(1) 急性毒性	34
(2) 皮膚感作性	41
(3) 急性神経毒性	43
(4) 急性遅発性神経毒性	44
(5) 90日間反復経口投与毒性/神経毒性	45
(6) 21日間反復経皮投与毒性	52
(7) 90日間反復吸入毒性	53
(8) 28日間反復投与遅発性神経毒性	54
(9) 1年間反復経口投与毒性	55
(10) 発がん性試験	56
(11) 繁殖毒性試験	57
(12) 催奇形性	58
(13) 変異原性	66
(14) 生体機能影響	77
2-1. 製剤	
(1) 急性毒性	81
(2) 眼刺激性	85
(3) 皮膚刺激性	87
(4) 皮膚感作性	89
2-2. 製剤	
(1) 急性毒性	91
(2) 皮膚刺激性	93
(3) 眼刺激性	94
(4) 皮膚感作性	96
IX. 動植物及び土壌等における代謝分解	98
[附] ヌプロップ P の開発年表	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

1. 開発の経緯

1. 開発の経緯

本剤はすでに日本でも登録、販売をされているメコプロップ (MCP) の光学異性体を分離し、活性の本体であるメコプロップ P を単離したものである。

日本では、メコプロップ (MCP) は広葉雑草に高い殺草活性を示し、イネ科植物に対する影響が小さい茎葉処理型の除草剤として、芝の広葉雑草の生育期に全面茎葉処理して防除する剤として好評を得ている。しかしながら、本剤はメコプロップ (MCP) より 2 倍高い生物活性を有しているため、使用時の投下薬量を半減し、環境への負荷を低減することが可能となる。現在、メコプロップ P カリウム塩 52% 液剤が、芝分野及び樹木等の緑化管理薬剤として登録され普及している。

今回、メコプロップ P カリウム塩をイソプロピルアミン塩に変更し、土壌処理型のウレア系除草剤で光合成阻害作用を有するイソウロン及び茎葉処理剤の有機リン系除草剤でアミノ酸合成阻害作用を有するグリホサートイソプロピルアミン塩との 3 種混合剤を開発した。本剤は、3 種原体の作用特性が有効に発揮されるように配慮した配合となっており、一年生および多年生のイネ科及び広葉雑草、スギナ、雑かん木類等の広範な植物を枯殺するとともに長期抑草する効果を示す。従って、日本カーリット (株) との共同開発を進め、2005 年 (平成 17 年) より試験番号 J C - 0501 顆粒水和剤として (財) 日本植物調節剤研究協会を通じ緑地管理関係除草剤として委託試験を開始し、一年生及び多年生のイネ科及び広葉雑草、スギナに対し高い効力を示すことが確認された。

2. 諸外国での登録状況

参考に、メコプロップ P 酸、メコプロップ P カリウム塩及びメコプロップ P ジメチルアミン塩は、海外では既にヨーロッパ等で麦類に登録され実用化されている。

各国の登録年はイギリス 1985 年 11 月、ドイツ 1986 年 2 月、ベルギー 1986 年 10 月、フランス 1986 年 12 月、オランダ 1987 年 1 月、アイルランド 1987 年、オーストリア 1988 年 3 月、スイス 1989 年 11 月、スペイン 1986 年 10 月、ニュージーランド 1993 年 8 月、スウェーデン 1994 年 5 月である。

3. 国際的評価

メコプロップ P 酸の国際的評価は、EC 委員会にて 2003 年 4 月 14 日に評価書が発行され ADI は 0.01 mg/kg・体重 / 日と決定され、さらに米国 EPA においてメコプロップ P 酸、メコプロップ P カリウム塩及びメコプロップ P ジメチルアミン塩が再評価され、2007 年 8 月 29 日に RED が発行されている。

II. 物理化学的性状

1. 名称及び化学の構造

1) 有効成分の一般名

メコプロップPイソプロピルアミン塩
mecoprop-P-isopropylammonium(ISO名)

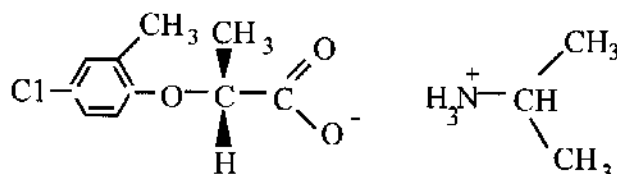
2) 別名

商 品 名：シャルウィードPro顆粒水和剤
試 験 名：JC-0501

3) 化学名

和名 (R)-2-(4-クロロ-*o*-トリルオキシ)プロピオン酸イソプロピルアミン塩
英名 isopropylammonium (R)-2-(4-chloro-*o*-tolylloxy)propionate

4) 構造式



5) 分子式

$C_{13}H_{20}ClNO_3$

6) 分子量

273.76

7) CAS No. -

2. 有効成分の物理化学的性状

2. 1 メコプロップPイソプロピルアミン塩

1) 外観・臭気 類白色粉末、ごくわずかなアミン臭(日本カーリット、2007年)

2. 2 メコプロップP酸

1) 外観・臭気 白色固体、弱い特有の臭気
(BASF研究所、1994年、GLP)

2) 密度 (D_4^{20}) 1.31 g/cm^3 (OECDガイドライン No. 109)、測定温度(20℃)、
ガス比較比重瓶法、(NOTOX、1994年、GLP)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

- 3) 融点 94.6~96.2°C (OECDガイドライン No.102)、毛細管法
(BASF研究所、1994年、GLP)
- 4) 沸点 280°C で分解、示差熱分析法
(BASF研究所、1994年、GLP)
- 5) 蒸気圧 6.4×10^{-4} Pa (25°C)、気体流動法
(OECDガイドラインNo.104) (Rhone-Poulenc 研究所、1994年、GLP)
- 6) 溶解度 (水及び有機溶媒)
水 (pH3.1) 0.86g/L (20°C) ジクロロメタン **968g/L**,
アセトン >1000g/L, キシレン 314g/L (20°C)、アセトニトリル
758g/L, メタノール >1000g/L, 酢酸エチル >1000g/L,
n-オクタノール 710g/L (20°C),
n-ヘプタン 8.65g/L (20°C)、2-プロパノール >1000 g/L

フラスコ法、(OECDガイドラインNo.105) (NOTOX、1994年、GLP)
- 7) 解離定数 $pK_a=3.68$ (20°C) (OECDガイドラインNo.112)
(BASF研究所、1991年、GLP)
- 8) 分配係数 (n-オクタール/水)
pH 5 : 26.86 (log Pow = 1.43)
pH 7 : 1.05 (log Pow = 0.02)
pH 9 : 0.66 (log Pow = -0.18) (20°C)
フラスコ振とう法、(OECDガイドラインNo.107)
(NOTOX、1994年、GLP)
- 9) 土壌吸着係数
9農産第5089号にしたがって実施
Kd:0.394-2.266, K_{oc}:31.8-92.5, KF:0.659-3.033, Koc:48.9-123.8
(株)日曹分析センター、2000年、GLP
- 10) 加水分解性 (OECDガイドラインNo.111)
水中加水分解性: pH4 (9.87 μ g/ml), pH7 (9.87 μ g/ml), pH9 (9.87 μ g/ml) の
各緩衝液中で安定であった。
(日曹分析センター、2000年、GLP)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

1 1) 水中光分解

緩衝液 (EPA ガイドライン: 環境中運命 § 161-2 光分解試験に準じ実施)

pH 5, 7, 9緩衝溶液 (高圧蒸気滅菌)、キセノンランプ光源 (ランプからの距離15cmで
83.0-88.4W/m², 26cm で61.0-81.7W/m²: 測定波長領域 250-700nm)、温度約25°C

半減期は、pH5: 4.91 日、pH7: 7.16 日、pH9: 6.93 日

(Springborn Laboratories Inc., 1996 年、GLP)

滅菌河川水 (12 農産第8147号農産園芸局長通知 - 一部改正13農産第1739号)

キセノンランプ光源 (600W/m²: 測定波長領域 290-800nm)、温度 25.0-25.2°C

半減期は、5.9 時間であった。

(日本曹達小田原研究所、2002年、GLP)

1 2) 熱安定性 (OECDガイドライン No. 113/ 示差熱天秤法)

示差熱天秤によりTG-DTA測定を行い、重量変化と示差熱変化を測定。

約 100°C 付近で融点による吸熱反応が観測された。

280°C に強い発熱ピークが観測され、このピークは分解によるものと説明される。

(BASF研究所、1994年、GLP)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

13) 各種スペクトル

① 紫外線吸収スペクトル (OECDガイドライン No. 101)

・ 中性溶液 (メタノール)

λ_{\max} 229.0 nm ($\epsilon = 9.8 \times 10^3$) 203nm ($\epsilon = 2.1 \times 10^4$)

(BASF社, 1994年, GLP)

② 赤外線吸収スペクトル (KBr)

3400-2400 cm^{-1} (OH of COOH), 1716.3 cm^{-1} (C=O), 1499.1 cm^{-1} (C=C),

1255.6 cm^{-1} (C=O), 814.6 cm^{-1} (C-H)

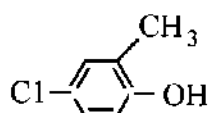
(BASF社, 1994年, GLP)

③ 質量スペクトル (直接導入, EI 70eV)

M/Z

214[M⁺ (Cl=35)], 169[(M-COOH)⁺], 142, 125, 107, 77

m/z 142 +



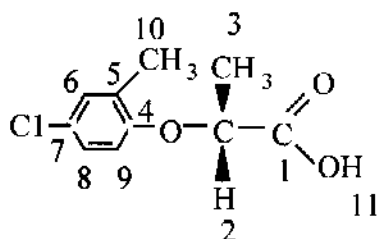
(BASF社, 1994年, GLP)

④ 核磁気共鳴スペクトル、Proton (δ , CDCl₃)

1.67 ppm(d, 3H, H3), 2.24 ppm(s, 3H, H10), 4.74 ppm(q, 1H, H2),

6.63 ppm(d, 1H, H19), 7.06 ppm(dd, 1H, H8), 7.13 ppm(d, 1H, H6),

10.50 ppm(broad s, 1H, H11)

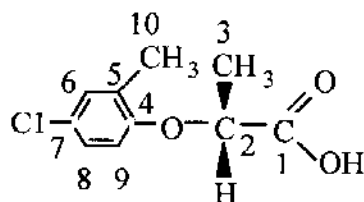


(BASF社, 1994年, GLP)

⑤ 核磁気共鳴スペクトル、Carbon (δ , CDCl₃)

16.14 ppm(C10), 18.46 ppm(C3), 72.52(C2), 112.98(C9), 126.22(C5)

126.30ppm(C8), 129.47 ppm(C7), 130.83(C6), 154.18(C4), 177.77(C1)



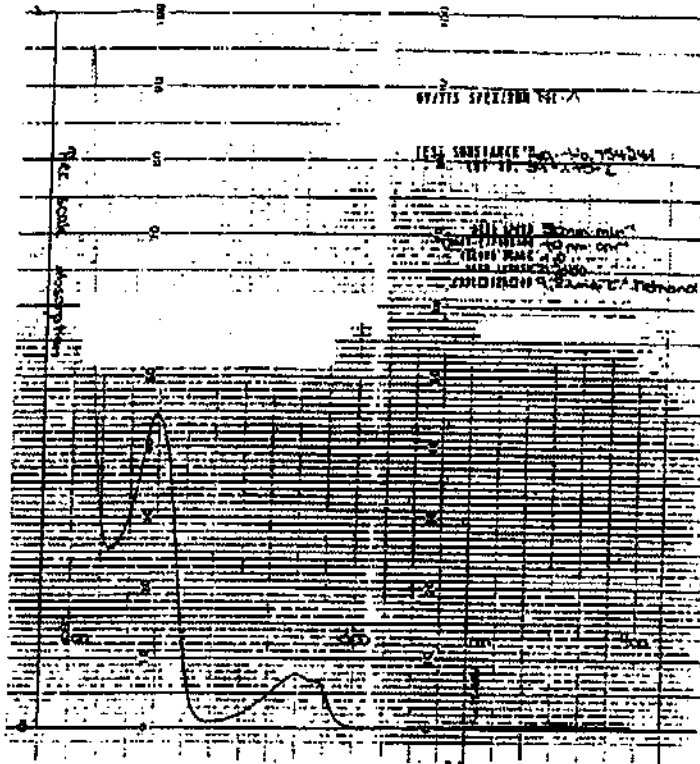
(株)日曹分析センター、2001年、GLP

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

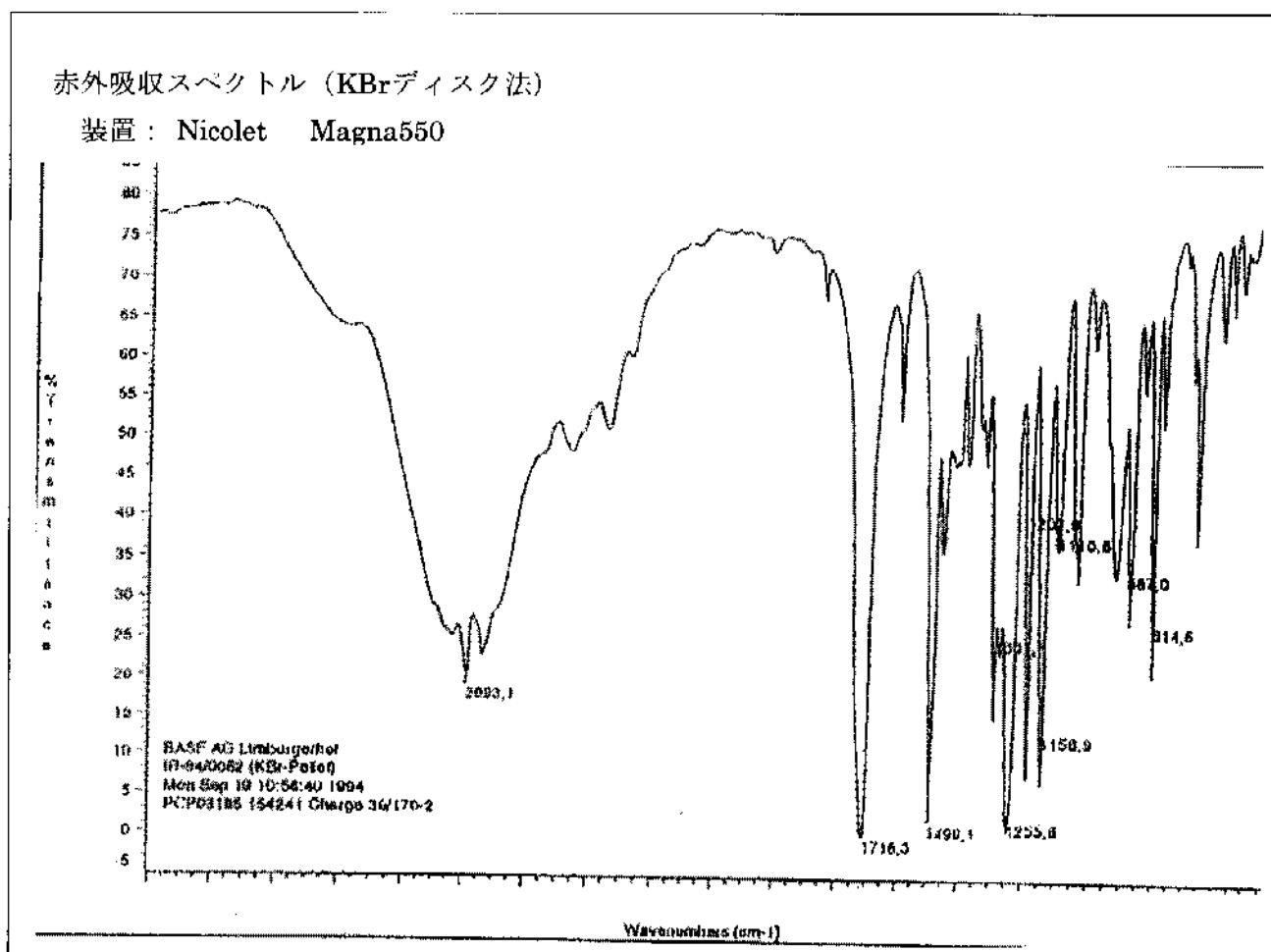
紫外スペクトル

装置：Kontron製 UVIKON 型

溶媒：中性溶液（メタノール）、濃度：9.81 μ g/ml



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。



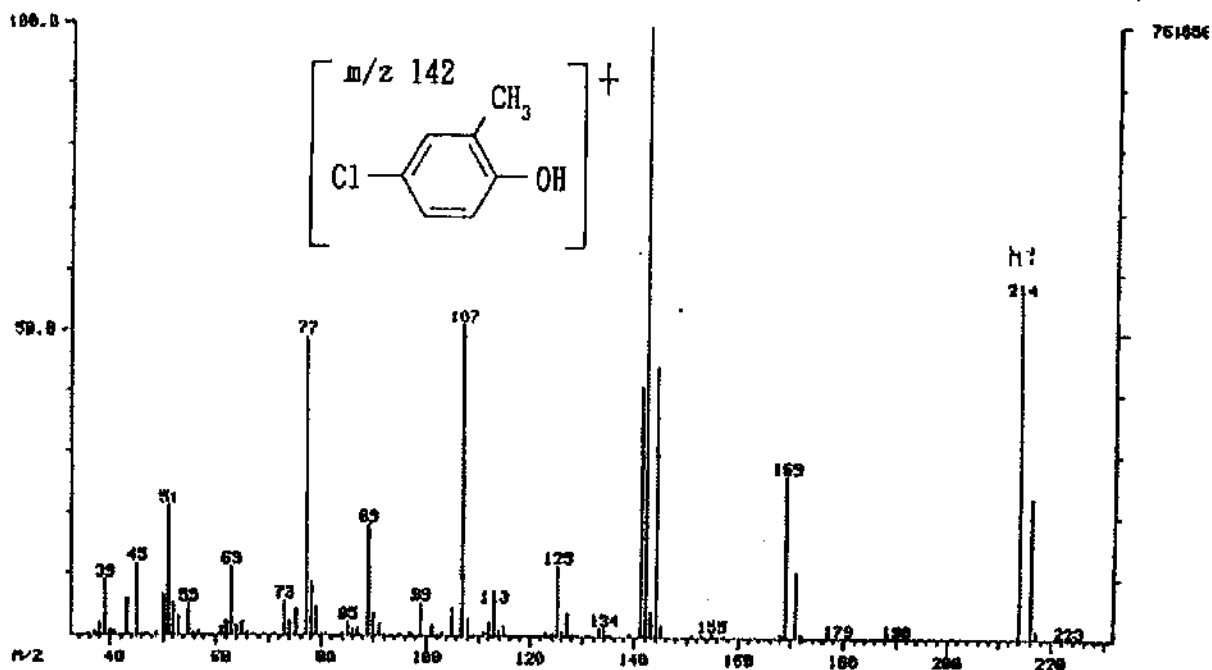
質量スペクトル 装置: Finnigan4600

直接導入法 : EI

10/25/94 14:27:00 + 1
SAMPLE: 154241 CHARGE
CONDG.: +/EI/4600 MASS
GC TEMP: 201 DEC. C

JOCHIM004
C45802500

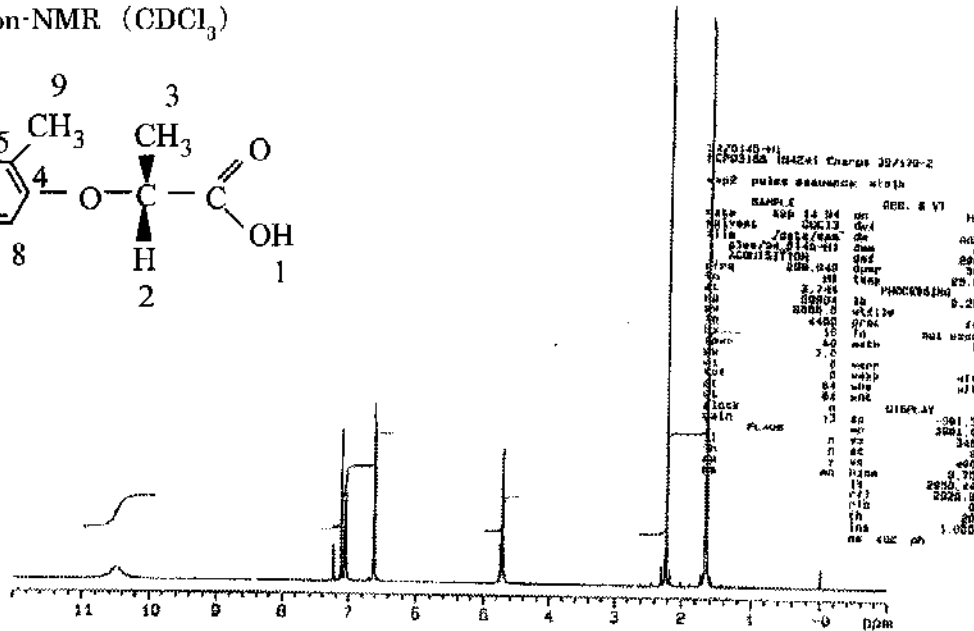
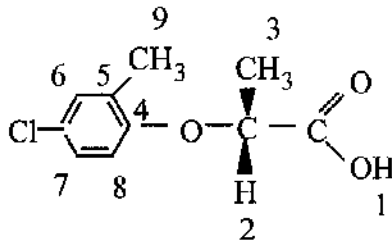
BASE M/Z: 142
RIC: 4636678.



磁気共鳴スペクトル

装置： Varian 製 U300

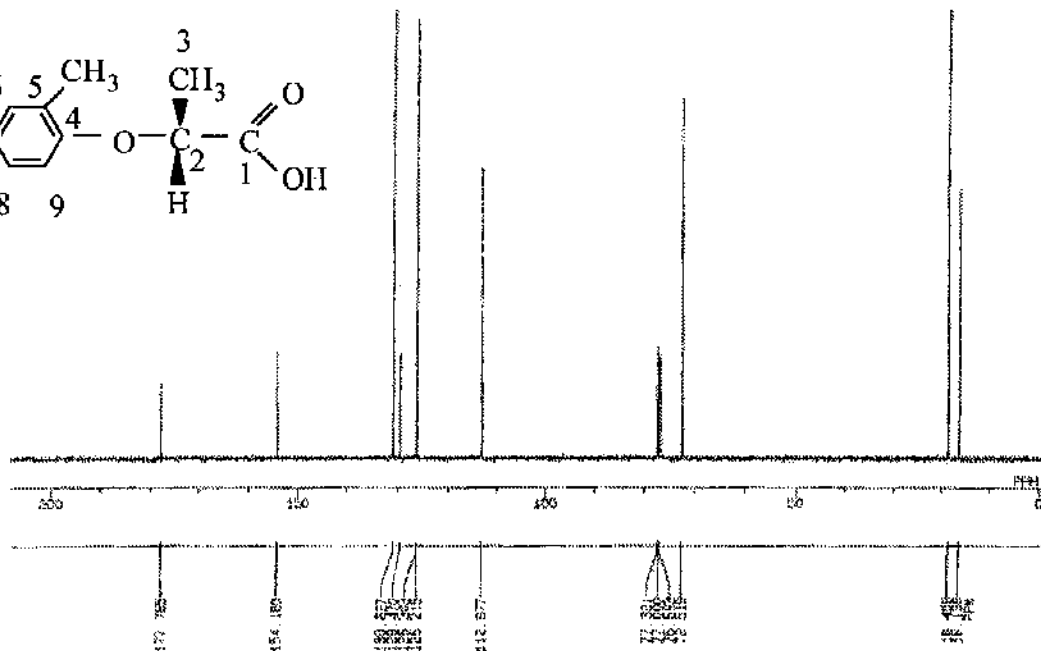
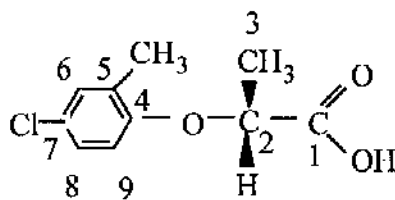
Proton-NMR (CDCl₃)



磁気共鳴スペクトル

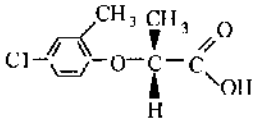
装置： 日本電子製 GSX-400

¹³C-NMR (CDCl₃)



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

2. 原体の成分組成

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	メコプロップ・P	(R)-2-(4-クロロ- トリルオキシ) =プロピオン酸		$C_{10}H_{11}ClO_3$	214.7		
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ニューファム株式会社にある。

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							

4. 製剤の組成 (シャルウィード Pro 顆粒水和剤)

イソウロン	25%
グリホサートイソプロピルアミン塩	40%
メコプロップPイソプロピルアミン塩	5%
界面活性剤、鉱物質微粉等	30%

Ⅲ. 生物活性

1. 活性の範囲

本剤は広葉雑草及びスギナに高い殺草活性を示し、イネ科植物に対する影響が小さい莖葉処理型の除草剤である。この特異的な性質を利用し、芝の広葉雑草の生育期に全面莖葉処理して防除することが可能である。

2. 作用の機構

本剤の作用機構は 2,4-D や MCP 等のフェノキシ系除草剤と同様なホルモン型（オーキシシン型）吸収移行性である。

現在までに解明されている点は次の通りである。

- 1) 雑草に莖葉処理された本剤はその莖葉部より速やかに植物体内に吸収される。
- 2) 吸収された本剤は地上部や根部へ植物体内を上下移行し、細胞分裂の盛んな組織に集まる。
- 3) 内生ホルモン（オーキシシン）の正常な働きを攪乱し、異常分裂伸長を引き起こす。その結果、葉が黄化して光合成能力が低下し、衰弱して枯死に至る。

3. 作用特性と防除上の利点

本剤は一年生及び多年生の広葉雑草を枯殺するが、イネ科植物に対する影響が小さいため、芝生育期の全面莖葉散布により広葉雑草を枯殺する特性を有する。また、従来の 2,4-D や MCP よりも植物体内の移行性が大きく、生育の進んだ雑草に卓効を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

IV. 適用及び使用上の注意

1. 適用病害虫の範囲及び使用方法（シャルウィード Pro 顆粒水和剤）

イソロン 25%・グリホサートイソプロピルアミン塩 40%・メコプロップイソプロピルアミン塩 5%）

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	イソロンを含む農薬の総使用回数	グリホサートを含む農薬の総使用回数	メコプロップPを含む農薬の総使用回数
				薬量	希釈水量					
樹木等	公園 駐車場 道路 運動場 宅地 鉄道軌道内	一年生雑草 多年生雑草 スギナ	生育期 (草丈 50cm以下)	1000～ 3000 g/10a	100～ 200 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	3回以内

(使用上の注意事項)

- 1) 本剤の所定量を所要量の水にうすめ、よく攪拌してから散布すること。
散布液調製後できるだけ速やかに散布すること。泥などで濁った水は効果を低下させるので用いないこと。
- 2) 使用後6時間以内の降雨は効果を低下させることがあるので、天候を見極めてから散布すること。
- 3) 散布薬液の飛散、あるいは本剤の流出によって有用植物に薬害が生じることのないよう十分に注意して散布すること。
- 4) 水源池等に本剤が飛散・流入しないように十分注意すること。又、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では、降雨前の使用はさけること。
- 5) 樹木等の周辺（最低、樹木等の根の広がっている場所）及び農作物等の植栽予定地には使用しないこと。
- 6) 使用量に合わせ薬液を調製し、使い切ること。散布器具、容器の洗浄水及び残りの薬液は河川等に流さず、空袋等は環境に影響を与えないよう適切に処理すること。
- 7) 本剤散布に用いた器具類は、使用後できるだけ早く水で十分洗っておき、他の用途に使用する場合薬害の原因にならぬよう注意すること。
- 8) 本剤の使用に当たっては使用量、使用時期、使用方法などを誤らないように注意し、特に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。

2. 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. 農薬残留量

1. 土壌残留

1) 分析法の原理と操作概要

土壌代謝試験における検討で、実施期間中に生成した代謝物は最高で処理量の 35 % であり、又、未抽出残渣も最高で50%まで増加したが、いずれも最終的には二酸化炭素に代謝された。この結果から、メコプロップPの芝地上壤での半減期を調べるために、親化合物であるメコプロップPを分析対象化合物とする分析法を検討し、確立した。

土壌中のメコプロップPは、アセトン・水・塩酸の混合溶媒により抽出後、アセトンを留去、水酸化ナトリウムを加えてトルエンで洗浄する。水層に酢酸を加えて酸性にした後、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水洗後、脱水、減圧乾固する。この残渣に三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体含有エチレンクロロヒドリンを加え、130℃でクロロエチルエステル化反応をする。反応液に水を加えた後、ヘキサンで抽出し、脱水後減圧乾固する。この残渣をパックドカラム精製後、ECD付きガスクロマトグラフで定量する。

2) 分析対象化合物

・メコプロップP : (R) - 2 - (4 - クロロ - o - トリロキシ) プロピオニックアシッド
 $C_{10}H_{11}ClO_3$ M. W. 214.7

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

3) 残留試験結果

(1) 圃場試験

推定半減期 : 洪積火山灰・軽埴土 約2日
 造成・砂壌土 約3.5日

分析機関 : 日曹分析センター

試料調製及び採取場所・年度	供試薬剤の濃度・量・回数	経過日数	分析値(ppm)		
			最大値	回数	平均値
日植調研・茨城 (洪積火山灰・軽埴土) 芝地 平成9年度	無処理	—	<0.02	2	<0.02
	液剤(52%) 500ml/10a (400倍・200L/10a) 2回散布	0	3.25	2	3.12
		3	1.51	2	1.46
		7	0.37	2	0.36
		15	0.11	2	0.11
		30	0.05	2	0.04
62	<0.02	2	<0.02		
大阪農技セ (造成・砂壌土) 芝地 平成9年度	無処理	—	<0.02	2	<0.02
	液剤(52%) 500ml/10a (400倍・200L/10a) 2回散布	0	5.54	2	5.52
		3	3.90	2	3.88
		7	1.24	2	1.20
		15	0.45	2	0.44
		30	0.08	2	0.08
60	0.04	2	0.04		

(2) 容器内試験

推定半減期 : 洪積火山灰・軽埴土 約3日
 造成・砂壌土 約2.5日

分析機関 : 日曹分析センター

試料調製及び採取場所・年度	供試薬剤の濃度・量・回数	経過日数	分析値(ppm)		
			最大値	回数	平均値
日植調研・茨城 (洪積火山灰・軽埴土) 芝地 平成9年度	無処理	—	<0.02	2	<0.02
	標準品(99.8%) 53 μ g/25g (2.12ppm)	0	1.67	2	1.63
		3	1.06	2	1.01
		7	0.41	2	0.40
		15	0.06	2	0.06
		30	0.03	2	0.03
60	<0.02	2	<0.02		
大阪農技セ (造成・砂壌土) 芝地 平成9年度	無処理	—	<0.02	2	<0.02
	標準品(99.8%) 53 μ g/25g (2.12ppm)	0	1.75	2	1.74
		3	1.21	2	1.17
		7	0.48	2	0.48
		15	0.03	2	0.03
		30	<0.02	2	<0.02
60	<0.02	2	<0.02		

VI. 有用動植物等に及ぼす影響

1. 水産動植物への影響試験

(1) 水産動植物に対する急性毒性

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	LC50 又は EC50 値 (mg/l) ¹⁾				試験機関 (報告年)	頁
						24 時間	48 時間	72 時間	96 時間		
1 GLP	魚毒急性毒性試験 メコプロップP酸 原体 (95.2%)	コイ	10	半止水式	24 ℃	>100 (95.2)	>100 (95.2)	>100 (95.2)	>100 (95.2)	三菱化学 安全化学研究所 (2006)	17
2 GLP	ミジンコ類急性遊泳 阻害試験 メコプロップP酸原体 (89.7%)	オオミジンコ	20	止水式	22℃	>81.6*	>81.6*	/	/	Huntingdon Research Centre Ltd. (1994)	18
3 GLP	藻類生長阻害試験 メコプロップP酸原体 (92.2%)	緑藻 pseudokirch- neriella subcapitata	初期濃度 10 ⁴ cells/ml	振盪培 養法	23 ℃	EbC ₅₀ 270 ErC ₅₀ >729				BASF 毒性研究所 (1993)	19
4 GLP	魚毒急性毒性試験 メコプロップPカリウム 52%液剤	コイ	10	半止水式	22 ℃	>1000	>1000	>1000	>1000	食品農医薬品 安全性評価センター (2000)	20
5 GLP	ミジンコ類急性遊泳 阻害試験 メコプロップPカリウム 52%液剤	オオミジンコ	10	止水式	20 ℃	>1000	>1000	/	/	食品農医薬品 安全性評価センター (2000)	21
6 GLP	藻類生長阻害試験 メコプロップPカリウム 52%液剤	緑藻 pseudokirch- neriella subcapitata	初期濃度 10 ⁴ cells/ml	振盪培 養法	23 ℃	EbC ₅₀ 384 ErC ₅₀ >1000				食品農医薬品 安全性評価センター (2000)	23

¹⁾ 原体の試験では設定値で表示している、液剤の試験では、製剤そのものとしての設定値である。

* 有効成分換算値を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

シャルウィード Pro 顆粒水和剤

(イソウロン 25% + グリホサートイソプロピルアミン塩 40% + メコプロップPイソプロピルアミン塩 5%)

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	LC50 又は EC50 値(mg/L) [0内は有効成分換算値]				試験機関 (報告年)	頁
						24h	48h	72h	96h		
7 GLP	魚毒急性毒性試験 顆粒水和剤 *	コイ	10	止水式	23±1℃	35.8	32.4	32.4	32.4	(財) 化学物質 評価研究機構 (2006)	24
8 GLP	シジロ類急性遊泳 阻害試験 顆粒水和剤 *	オオシジロ	20	止水式	20±1℃	83.6	61.7			(財) 化学物質 評価研究機構 (2006)	25
9 GLP	藻類生長阻害試験 顆粒水和剤 *	緑藻 pseudokirch-neriella subcapitata	初期濃度 10 ⁴ cells/ml	振盪培養法	23±2℃	EC ₅₀ (24-48hr) 0.280 EC ₅₀ (24-72hr) 0.317 EC ₅₀ (0-72hr) 0.00987				(財) 化学物質 評価研究機構 (2006)	26

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

水産動植物への影響に関する試験

1) 魚類急性毒性試験

コイを用いた急性毒性試験

(資料 1)

試験機関: (株)三菱化学安全科学研究所

[GLP 対応]

報告書作成年 2000年

被験物質: メコプロップ P 酸原体(純度 95.2%)

供試生物: コイ(Cyprinus carpio)

一群 10 匹、平均体長:5.78cm(5.35-5.98cm), 平均体重:2.99g(2.06-4.76g)

方 法: 50リットル容のガラス製容器中の試験液に 10 尾のコイ入れ、16 時間明/8 時間暗とし、96 時間維持した。
所定量(5000mg)の被験物質を 5L の脱塩素水に溶解(80℃に加熱)・定容し、試験液を調製した。

試験水温: 24±2℃

結 果:

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	100
	実測濃度(平均)	95.4
LC50(mg/L)*	24h	100(95.2) 以上
	48h	100(95.2) 以上
	72h	100(95.2) 以上
	96h	100(95.2) 以上
NOEC(mg/L)*		100(95.2)
死亡例の認められなかった 最高濃度(mg/L)*		100(95.2)

注: *設定濃度を示す。

()内は有効成分換算値を示す。

試験液中の被験物質濃度の測定結果は、試験開始時は 96.3mg/l(設定濃度の 96%)、試験終了時は 94.2mg/l(設定濃度の 94%)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ニューファム株式会社にある。

水産動植物への影響に関する試験

2) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 2)

試験機関: ハンチングドン リサーチ センター
[GLP 対応]
報告書作成年 1994年

被験物質: メコプロップ P 酸原体(純度 89.7%)

供試生物: オオミジンコ(Daphnia magna), 一群各 10 匹(約 24 時間齢)

方法: 試験溶液 200ml を入れたガラス容器にミジンコを各 10 頭入れた。16 時間明/8 時間暗とし、水温 22 度で 48 時間維持した。

被験物質を調製水(Elendt, M7)に分散後、2 時間攪拌し、100mg/L の試験溶液を作製した。

試験水温: 22°C

結果:

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	1.0, 2.2, 4.6, 10, 22, 46 及び 100	
	補正濃度(平均)	0.83, 2.0, 3.9, 9.0, 20.1, 42 及び 91	
EC ₅₀ (mg/L) (95%信頼限界)		24h	91 以上
		48h	91 以上
NOEC(mg/L)		91	

補正濃度(純度で補正) = 実測濃度 x 100/89.7

試験液中の被験物質濃度の測定結果は、試験開始時は設定濃度の 85-92%, 試験終了時は設定濃度の 81-90%であったので、EC₅₀は補正濃度で試算した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

水産動植物への影響に関する試験
3) 藻類生長阻害試験

(資料 3)

試験機関: BASF 研究所
[GLP 対応]
報告書作成年 2006年

被験物質: メコプロップ P 酸原体(純度 92.2%)

供試生物: 緑藻(*Pseudokirchneriella subcapitata*)
初期濃度 約 3×10^4 cells/ml

方法: 100ml容の三角フラスコに被験物質 0, 3, 9, 27, 81, 243,及び 729mg/L の試験溶液を入れた。温度は $23 \pm 1^\circ\text{C}$ の温度範囲に維持し、白色蛍光灯の一定連続照明(約 8000 ルックス)をおこなった。試験区は 5 連、対照区は 10 連とした。

試験水温: $23 \pm 1^\circ\text{C}$

結果:

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0, 3, 9, 27, 81, 243,及び 729
	実測濃度(平均)	3.1, 80.1, 739.4
ErC ₅₀ (mg/L)		(0-72h) 729 以上
EbC ₅₀ (mg/L)		(0-72h) 270
NOEC(mg/L)		27

試験液中の被験物質濃度の測定結果は、試験開始時は 3.16、81.2、748.1mg/l(設定濃度の 102.7%)、試験終了時は 3.07、78.9、730.6mg/l(設定濃度の 99.9%)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ニューファム株式会社にある。

水産動植物への影響に関する試験

4) コイを用いた急性毒性試験

(資料 4)

試験機関: (財) 食品農医薬品安全性評価センター
[GLP 対応]

報告書作成年 2000 年

被験物質 :メコプロップ P52%液剤
メコプロップ P カリウム塩 52%
水 等 48%

供試生物 :コイ(Cyprinus carpio)

一群各 10 匹、体長:平均 5.4cm(5.0-5.8cm)、体重:平均 3.0g(2.3-4.1g)

方 法 :試験水量が 50L 入るガラス製水槽に希釈液 50L を入れ被験物質が 10、30、100、及び 1000mg/L となるように調製し、供試魚を 10 尾入れた。温度制御された室内で $23 \pm 2^\circ\text{C}$ の半止水条件下で 96 時間維持した。なお、照明は 13 時間明(午前 6 時—午後 7 時)とした。

試験水温 : $23 \pm 2^\circ\text{C}$

結 果 :

試験濃度* (mg/l)	10, 30, 100, 300, 1000	
LC ₅₀ (mg/l)	24 h	1000 以上
	48 h	1000 以上
	72 h	1000 以上
	96 h	1000 以上
NOEC(mg/l)	1000 以上	
死亡例の認められなかった最 高濃度(mg/l)	1000 以上	

*:設定濃度を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

水産動植物への影響に関する試験

5) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 5)

試験機関: (財) 食品農医薬品安全性評価センター
「GLP 対応」

報告書作成年 2000 年

被験物質 : メコプロップ P52% 液剤

メコプロップ P カリウム塩 52%

水 等 48%

供試生物 : ミジンコ (*Daphnia magna*)

一群各 20 頭 (生後 24 時間以内の個体)

方 法 : ガラス製容器に試験溶液を 100ml 入れ、更にミジンコ成体 5 頭をいれ 1 連とし各 4 連とした。照明は、13 時間明 (午前 6 時 - 午後 7 時) とし、温度制御された室内で $20 \pm 1^\circ\text{C}$ の止水条件下で 48 時間維持した。なお、試験液は、10, 30, 100, 300 及び 1000mg/l の試験濃度に調製した。

試験水温 : $20 \pm 1^\circ\text{C}$

結 果 :

試験濃度* (mg/l)	10, 30, 100, 300, 1000	
EC ₅₀ (mg/l) (95%信頼限界)	3 h	1000 以上
	24 h	1000 以上
	48 h	1000 以上
NOEC(mg/l)	1000 以上	

*: 設定濃度を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

6) 藻類生長阻害試験

(資料 6)

試験機関: (財) 食品農医薬品安全性評価センター

[GLP 対応]

報告書作成年 2000 年

被験物質 : メコプロップ P52% 液剤

メコプロップ P カリウム塩 52%

水等 48%

供試生物 : 緑藻 (*Selenastrum capricornutum*)

初期濃度 10^4 cells/ml

方法 : 200ml の三角フラスコに 100ml の調製液をいれ、試験開始時の設定細胞濃度は 10^4 cells/ml とし、連続照明 (4000-5000 ルックス) および約 100rpm の連続振とう条件下で温度 $23 \pm 2^\circ\text{C}$ で 72 時間培養した。

24, 48 及び 72 時間目に試料を採取し、細胞濃度を測定した。

なお、試験液は、12, 29, 70, 171, 413 及び 1000mg/l の試験濃度に調製した。

培養温度 : $23 \pm 2^\circ\text{C}$

結果 :

試験濃度* (mg/l)	12, 29, 70, 171, 413, 1000
E h C ₅₀ (mg/l)	(0 ~ 72h) 384 (95%信頼区間: 345-429)
E r C ₅₀ (mg/l)	(24 ~ 48h) 1000 以上 (24 ~ 72h) 1000 以上
NOEC (mg/l)	70

*: 設定濃度を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

7) コイを用いた急性毒性試験

(資料 7)

試験機関:(財)化学物質評価研究機構

久留米事業所

[GLP 対応]

報告書作成年 2007 年

被験物質 : シャルウィード Pro 顆粒水和剤

イソウロン	25%
グリホサートイソプロピルアミン塩	40%
メコプロップ P イソプロピルアミン塩	5%
界面活性剤、鋳物質微粉等	30%

供試生物 : コイ (Cyprinus carpio)

一群各 10 匹、体長: 平均 5.3cm(sd=0.2)、体重: 平均 1.77g(sd= 0.16)

方 法 : 50リットル容のガラス製容器に 10 匹のコイを入れ、温度制御された室内で 23℃の止水条件下で 96 時間維持した。なお、試験液は、14.9, 20.8, 29.2, 40.8, 57.1 及び 80.0mg/l の試験濃度に調製した。

試験水温 : 23±1℃

結 果 :

試験濃度* (mg/l)	14.9, 20.8, 29.2, 40.8, 57.1 及び 80.0	
LC ₅₀ (mg/l) (95%信頼限界)	24 h	35.8
	48 h	32.4
	72 h	32.4
	96 h	32.4
NOEC(mg/l)	20.8	
死亡例の認められなかった 最高濃度(mg/l)	20.8	

*: 設定濃度を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

8) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 8)

試験機関:(財)化学物質評価研究機構
久留米事業所
[GLP 対応]
報告書作成年 2006 年

被験物質 :シャルウィード Pro 顆粒水和剤
イソウロン 25%
グリホサートイソプロピルアミン塩 40%
メコプロップ P イソプロピルアミン塩 5%
界面活性剤、鉍物質微粉等 30%

供試生物 :ミジンコ (*Daphnia magna*)
一群各 20 頭(生後 24 時間以内の個体)

方 法 :2リットル容のプラスチック製容器にミジンコ成体 10 頭を入れ、照明周期を 20 分間の夜明け及び夕暮れ移行期間を 16 時間/8 時間暗とし、温度制御された室内で 20℃の止水条件下で96時間維持した。
なお、試験液は、9.38, 18.8, 37.5, 75.0 及び 150mg/l の試験濃度に調製した。

試験水温 :20.7-20.9℃

結 果 :

試験濃度 * (mg/l)	9.38, 18.8, 37.5, 75.0 及び 150	
EC ₅₀ (mg/l) (95%信頼限界)	24 h	83.6 (70.1-99.8)
	48 h	61.7 (50.2-76.0)
NOEC(mg/l)	9.38	

*:設定濃度を示す。

9) 藻類生長阻害試験

(資料 9)

試験機関 (財)化学物質評価研究機構
久留米事業所
[GLP 対応]
報告書作成年 2006 年

被験物質 : シャルウィード Pro 顆粒水和剤

イソウロン	25%
グリホサートイソプロピルアミン塩	40%
メコプロップ P イソプロピルアミン塩	5%
界面活性剤、鉍物質微粉等	30%

供試生物 : 緑藻 (*Pseudokirchneriella subcapitata*)

初期濃度 10⁴ cells/ml

方 法 : 250ml の三角フラスコに 100ml の調製液をいれ、試験開始時の設定細胞濃度は約 10⁴ cells/ml としフラスコに通気性のシリコン栓をし、蛍光灯による連続照明 (液面付近での光 60~120 μE/m²/s) および 100 回/分の連続振とう条件下で温度 23±2℃で 72 時間培養した。

0, 24, 48 及び 72 時間日に試料を採取し、細胞濃度を測定した。

なお、試験液は、0.00391, 0.0156, 0.0625, 0.25 及び 1mg/l の試験濃度に調製した。

培養温度 : 23±2 °C

結 果 :

試験濃度* (mg/l)	0.00391, 0.0156, 0.0625 及び 1
E b C ₅₀ (mg/l) (95%信頼限界)	(0 ~ 72h) 0.0987 算出不可
E r C ₅₀ (mg/l) (95%信頼限界)	(24 ~ 72h) 0.317 算出不可
NOEC (mg/l)	(24~48h 及び 24~72h) 0.0156

*: 設定濃度を示す。

2. 水産動植物以外の有用生物に対する影響

2-1 蚕

供試薬剤	供試生物	1群当りの供試数	試験方法	試験濃度	試験結果	試験機関 (報告年)
一本締液剤 (メコプロ ップPカリ ウム塩 52% 液剤)	カイコ (春嶺 x 鐘月) (3齢)	25頭 2 反復	農薬塗布 人工飼料 法	50, 100, 200, 400, 1000, 2000 倍希釈液	薬剤の影響 と思われる 中毒症状な く発育も均 一	福島県蚕業 試験場 (2000)

2-2 ミツバチ

検体：メコプロップPシメチルアミン塩 (765.7g/L)

生物種	試験方法	試験結果	試験期間 (報告年)
セイヨウミツバチ (Apis mellifera)	急性接触/経口毒性試験 急性接触毒性：被験物質を界面活性剤を 添加した水で調整し、ハチの胸部 に1頭あたり1μl滴下した。 急性経口毒性：被験物質をショ糖 水溶液で調整し、25時間絶食した ハチに10頭あたり0.2ml/ショ糖水溶 液与えた。 いずれの投与方法においても死亡 及び異常は1, 2, 4, 24, 48 時間日に 記録した。	5 投与群 (6, 25, 12.5, 25, 50, 100μg a. i./頭) とし、溶媒対照群の計6群を設 け、各群30頭(10頭X3反復)と した。 その結果、いずれの観察時間においても 50μg a. i./頭以下の投与量では24時間日 及び48時間日に別々の個体で各1頭症状 がみられたのみで、被験物質による死亡 は認められなかった。急性経口毒性試験の100μg a. i./頭では 死亡が30頭中12頭みられた。 接触、経口ともにLC50 : >100μg a. i./頭	Covance (英国) (1999)

2-3 天敵

検体：一本締液剤 (メコプロップPカリウム塩 52% 液剤)

分類	生物種	試験方法	試験結果	試験期間 (報告年)
天敵	ククメリスカブリダニ (Amblyseius cucumeiris)	供試数(15頭 2 反復) インゲンリーフディスクを用 い、虫体直接散布法なら びに散布後接種法で検討 した。本天敵放飼前およ び放飼直後に 650, 975, 1733ppm 溶液をそ れぞれ散布し、散布48時 間後まで生息する本天敵 を計数した。	インゲンリーフディスクにおける本天敵に対する影響 本剤 1733ppm 処理 (一本締液剤 300 倍相当) における放飼48時 間後の補正殺虫率は直接散布 法、散布後接種法でそれぞれ 13%、8%であり、影響はほと んど認められなかった。	日本曹達 小田原研 究所 (2001)

検体：一本縮液剤（メコブロップPカリウム塩 52% 液剤）

分類	生物種	試験方法	試験結果	試験期間 (報告年)
天敵	タイリクヒメハナ カメムシ (<i>Orius strigicollis</i>)	供試数(5頭 2 反復) 氷冷麻酔を施した成虫に蓄圧式ハンドスプレーにて検体を処理し、処理 1 日後および 3 日後に生死虫数を調査した。	虫体散布法における本天敵に対する影響 一本縮液剤は 1733ppm 処理区（一本縮液剤 300 倍相当）でタイリクヒメハナカメムシ成虫に影響はみられなかった。	日本曹達 榛原農業 研究部 (2001)

検体：一本縮液剤（メコブロップPカリウム塩 52% 液剤）

分類	生物種	試験方法	試験結果	試験期間 (報告年)
天敵	ナミヒメハナカメムシ (<i>Orius sauterri</i>)	供試数(5頭 2 反復) 直径 4cm のガラスシャーレに薬液を満たし廃液・風乾後、餌のコナジラミ成虫とナミヒメハナカメムシを投入・密閉した。処理 1 日後および 3 日後に生死虫数を調査した。	ドライフィルム法における本天敵に対する影響 一本縮液剤は 1733ppm 処理区（一本縮液剤 300 倍相当）の処理 3 日後の補正死亡率は 17% であり、ナミヒメハナカメムシ成虫への影響は小さいと考えられた。	日本曹達 榛原農業 研究部 (2001)

2-1 鳥類

供試薬剤	試験の種類	供試生物	1 群当りの供試数	投与方法	投与量	LD ₅₀ 値 (NOEL)	試験期間 (報告年)
原体 (92.3%)	急性経口 毒性試験 (14日間観察)	ウズラ (Bobwhite Quail) (約 5ヶ月齢)	♂♀ 各 5	経口	0, 62.5, 125, 500, 1000 mg/kg	♂約 600 ♀約 500(125) mg/kg	BASF 毒性研究所 (ドイツ) (1987)

死亡は 500 および 1000mg/kg 群において認められた。中毒症状としては 250mg/kg 以上の群において反応性低下、うずくまり、側臥位、立毛、歩行失調、下痢、軟便が認められた。

3. その他

特記事項なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

Ⅶ. 使用時安全上の注意、解毒方法等

1. 人畜に有毒な農薬については、その旨及び解毒方法

- 1) 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。
- 2) 散布の際は、農薬用マスク、手袋、長ズボン・長袖の作業衣などを着用すること。
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。
- 3) 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。
- 4) 使用残りの薬剤は必ず安全な場所に保管すること。

2. 製造時、使用時等における事故例

現在まで、製造時あるいは試験期間中における事故例はない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

Ⅷ. 毒性 (毒性一覧)

1. メコプロップP原体を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類期間	供試動物	1群当りの動物数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 又は無毒性量(mg/kg)	試験期間 (報告年)	記載ページ
1-1 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀各5	経口	560,728, 947,1231, 1600	♂ 972 ♀ 875	三菱化学 安全化学研究所 (2000)	34
1-2 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀各5	経皮	2000	♂ >2000 ♀ >2000	Rhone-Poulenc 毒性研究所 D (1994)	35
1-3 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀各5	吸入 (ダスト)	5600 (mg/ m ³)	♂ >5600 ♀ >5600 (mg/ m ³)	BASF社 毒性研究所 (1986)	36
1-4 (GLP)	眼刺激性 (21日間観察)	ウサギ	♀ 6	点眼	80mg	重度の刺激性 あり	三菱化学 安全化学研究所 (2000)	38
1-5 (GLP)	皮膚刺激性 (7日間観察)	ウサギ	♀ 3	塗布	0.5g	中程度 刺激性あり	三菱化学 安全化学研究所 (2000)	40
1-6 (GLP)	皮膚感作性 (2日間観察)	モルモット	♀ 20	Maximization法		皮膚感作性 なし	BASF社 毒性研究所 (1985)	41
1-7	急性神経毒性 試験						提出除外理由書	43
1-8	急性遅発性 神経毒性試験						提出除外理由書	44
1-9 (GLP)	亜急性毒性及 び神経毒性 (3ヶ月間投与)	ラット	♂♀ 各 15	飼料 中 混入	0,75,500,2500(♂) 3000(♀)ppm ♂ : 5, 35, 289 ♀ : 6, 41, 240	♂ : 75ppm ♀ : 75ppm ♂ : 5 ♀ : 6	BASF社 毒性研究所 (1995)	45
1-10	21日間反復経 皮投与毒性						提出除外理由書	52
1-11	90日間反復吸 入毒性試験						提出除外理由書	53
1-12	28日間反復投 与遅発神経毒 性試験						提出除外理由書	54
1-13	1年間反復経 口投与毒性試 験						提出除外理由書	55
1-14	発がん性試験						提出除外理由書	56
1-15	繁殖毒性試験						提出除外理由書	57

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

1-16 (GLP)	催奇形性 (妊娠6日から15日 まで10H投与)	ラット	♀ 25	経口	0,20,50,100	母動物：50 胎児：50 催奇性なし	BASF社 毒性研究所 (1993)	58		
1-17 (GLP)	催奇形性 (妊娠7日から19日 目まで18E間投与)	ウサギ	♀ 15	経口	0, 5, 20, 50	母動物：50 胎児：50 催奇性なし	BASF社 毒性研究所 (1993)	62		
1-18 (GLP)	変異原性 復帰変異性 (Ames試験)	サルモネ ラ菌 TA98、 TA100、 TA1535、 TA1537		In vitro	プレインキュベーション 法：50~5,000 µg/プレート	陰性	Huntingdon R eserch Centre ²⁾ (1993)	66		
1-19 (GLP)	変異原性 復帰変異性 (Ames試験)	大腸菌 WP2uvrA		In vitro	プレインキュベーション 法：5~5,000/ µg/プレート	陰性	日本油料 検定協会 (2000)	69		
1-20 (GLP)	変異原性 染色体異常	ヒト リンパ球		In vitro	直接法(S9非共存下): 100, 300, 600µg/ml 代謝活性化法: 300, 1000, 2000µg/ml	陰性	CCR ³⁾ (1994)	71		
1-21 (GLP)	変異原性 染色体異常 (小核試験)	マウス	♂ 5	経口	0,100,200,400 (24時間隔： 2回投与)	陰性	糖化合物安全性 研究所(2000)	75		
1-22 (GLP)	生体の 機能に 及ぼす 影響	中枢 神経系	毒性徴候 (用量 設定)	マウス	♂ 3	経口	0, 500, 700, 1000, 1400, 2000	700 抑制性の徴候	糖) 三菱化学 安全化学 研究所 (2000)	77
			ラット	♂ 3	経口	0, 500, 700, 1000, 1400, 2000	700 抑制性の徴候			
		毒性徴候 Irwin	マウス	♂ 3	経口	0, 200, 400, 800	200 抑制性の徴候			
		自発運動	マウス	♂ 18	経口	0, 50, 100, 200, 400, 800	100 有意な低下あり			
		痙攣誘発	マウス	♂ 10	経口	0, 200, 400, 800	800 影響なし			
		呼吸・ 循環系	ウサギ	♂ 3	十二指 腸	0, 10, 50, 250	250 影響なし			
		消化器系	マウス	♂ 8	腹腔内	0, 200, 400, 800	400 腸管輸送能の抑制			
腎機能	ラット	♂ 6	経口	0, 250, 500, 1000	500 量、電解質、 非電量の低下					

1) CIT : Center International de Toxicologic, Miserey, 27005, Evareux, France

2) Huntingdon Reserch centre(現在の Huntingdon LifeScience Ltd.)

P.O.Box2, Huntingdon, Cambridgeshire, PE18 6ES

3) CCR: Cytotest Cell Reserch GMBH&Co.KG, D-64380, Roßdorf, F.R.G.

2. スコリテック液剤を用いた試験成績 (メコプロップPカリウム 52%)

資料No.	試験の種類期間	供試動物	1群当りの動物数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 又は無毒性量(mg/kg)	試験期間 (報告年)	記載ページ
2-1-1 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂ ♀ 各 5	経口	200, 500, 2000	♂ 500-2000 ♀ 500-2000	BASF社 毒性研究所 (1994)	81
2-1-2 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂ ♀ 各 5	経皮	2000, 3000 4000	♂ 約4000 ♀ >4000	BASF社 毒性研究所 (1994)	82
2-1-3 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂ ♀ 各 5	吸入 (ミスト)	5400 (mg/ m ³)	♂ >5400 ♀ >5400 (mg/ m ³)	BASF社 毒性研究所 (1994)	83
2-1-4 (GLP)	眼刺激性 (15日間観察)	ウサギ	♀ 1 (非洗浄)	点眼	0.1ml	強い刺激性あり	BASF社 毒性研究所 (1994)	85
2-1-5 (GLP)	眼刺激性 400倍希釈液 (3日間観察)	ウサギ	♀ 3 (非洗浄)	点眼	0.1ml	刺激性なし	(財)食品農 医薬品安全評 価センター (2000)	86
2-1-6 (GLP)	皮膚刺激性 (15日間観察)	ウサギ	♂ 5 ♀ 3	塗布	0.5ml	刺激性あり	BASF社 毒性研究所 (1994)	87
2-1-7 (GLP)	皮膚刺激性 400倍希釈液 (3日間観察)	ウサギ	♀ 3 (非洗浄)	塗布	0.5ml	刺激性なし	(財)食品農 医薬品安全評 価センター (2000)	88
2-1-7 (GLP)	皮膚感作性 (2日間観察)	モルモ ット	♂ ♀ 各 10匹	Buehler法		皮膚感作性なし	CTT (1994)	89

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

3. シャルウィード Pro 製剤を用いた試験成績

(イソワロン 25%、クアリホサートイソプロピルアミン塩 40%、
メコプロップ P イソプロピルアミン塩 5%)

資料 No.	試験の種類 期 間	供試動物	1 群当り 供試数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD50 値又は 無毒性量 (mg/kg)	試 験 機 関 (報 告 年)	頁
2-2-1 (GLP)	急性毒性 (14 日間観察)	ラット	♀ 3 匹	経口	♀ 2000	♀ >2500	セーフファーム ラボラトリー ス (2007)	91
2-2-2 (GLP)		ラット	♂♀各 5 匹	経皮	♂♀ 2000	♂♀ >2000		92
2-2-3 (GLP)	皮膚刺激性 (72 時間観察)	ウサギ	3 匹	貼布	0.5 ml	刺激性なし	セーフファーム ラボラトリー ス (2007)	93
2-2-4-1 (GLP)	眼刺激性 (21 日間観察)	ウサギ	非洗眼 1 匹	点眼	0.1 ml	中等度の刺激性	セーフファーム ラボラトリー ス (2007)	94
2-2-4-2 (GLP)	眼刺激性 33.3 倍希釈液 (4 日間観察)	ウサギ	非洗眼 3 匹	点眼	0.1 ml	刺激性なし	(株) バイオトクステ ック (2007)	95
2-2-5 (GLP)	皮膚感作性 Maximization 法	モルモット	♀ 15 匹 (対 照 10 匹)	貼布	感作： 惹起：	感作性なし	セーフファーム ラボラトリー ス (2007)	96

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

1. 原体を用いた試験成績

1. 急性毒性

(1) ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 1-1)

試験実施機関：(株)三菱化学安全科学研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：2000 年

検体の純度：メコプロップP酸
試験動物：Crj:CD(SD)系ラット、5週齢
体重 雄129～147g 雌102～126g 一群雌雄各5匹

試験期間：14日間観察

試験方法：検体を0.1%のTween80を添加した0.5%カルボキシルメチルセルロースNa水溶液に懸濁し、ラット用胃ゾルデを用いて強制経口投与した。投与前日の夕方から投与後3時間は絶食させた。

試験項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。投与直前、投与後3、7および14日に全生存動物の体重を測定した。試験終了時の全動物を解剖し、肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雄雌共に 560, 728, 947, 1231, 1600
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 972 (857 - 1102) 雌 875 (695 - 1101)
死亡開始および終了時間	投与後6時間に開始 投与後6日に終了
症状発現および消失時期	投与後60分に発現 投与後6日に消失
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 728 雌 < 560

中毒症状としては、自発運動の低下、歩行失調、呼吸暖除、体温低下、横たわり、腹ばい姿勢、立毛、うずくまり、流涎、流涙、あえぎ呼吸がみられた。体重では、減少あるいは増加抑制が認められた。

剖検所見では、死亡動物において胃の変化（粘膜剥離、局限性出血巣、粘膜充血、びらん）、肺鬱血、膀胱内に着色尿の貯留が認められたが、生存動物に異常は見られなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

(2) ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 1-2)

試験実施機関：Rhône-Poulenc 社毒性研究所（フランス）

[GLP対応]

報告書作成年：1994 年

検体の純度：メコプロップP酸
試験動物：Sprague-Dawley系ラット、9週齢
体重 雄339～391g 雌212～237g 群雌雄各5匹
試験期間：14日間観察
試験方法：検体を1mLの水で湿らせ、剃毛した背部に24時間塗布した。
試験項目：皮膚反応、中毒症状および生死を14日間観察した。投与後、1、7および14日目に全生存動物の体重を測定した。試験終了時に全動物を解剖し、肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雄雌共に 2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄 >2000 雌 >2000
死亡開始および終了時間	死亡例なし
症状発現および消失時期	症状発現なし
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 2000 雌 2000

中毒症状は認められなかった。
投与部位の皮膚に異常はみられなかった。
体重に異常は認められなかった。
剖検所見では、いずれの動物にも異常は認められなかった。

(3) ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 1-3)

試験実施機関：BASF 毒性研究所（ドイツ）
 「GLP 対応」
 報告書作成年：1986 年

検体の純度：メコプロップP酸
 試験動物：Wistar（Bhbb：THOM）系ラット、8-9 週齢
 体重：雄 270 ± 10g、雌 179 ± 3g 一群雌雄各 5 匹

試験期間：14 日間観察

方法：一定の粒径を保つために検体を粉碎後、粉塵発生装置を用いてダストとし、4 時間鼻部暴露した。

名目濃度：11500mg/ m³

実際濃度：5600 mg/ m³

暴露空気をカスケードインパクターを用いて採集し、重量測定法により実際濃度を求めた。

暴露濃度；

名目濃度 (mg/ m ³)	11500
実際濃度 (mg/ m ³) ¹⁾	5600
粒子径分布 (%)	
>29.5 (μm)	8.4
18.2-29.5	8.7
8.5-18.2	30.1
5.5-8.5	23.7
2.8-5.5	16.4
1.2-2.8	5.7
<1.2	7.0
空気力学的質量中位径 (μm)	7.6
呼吸可能な粒子 (< 5.5 μm) の割合 (%)	53
チャンバー容積 (リットル)	55
チャンバー内通気量 (リットル/分)	25
暴露条件	ダスト 4 時間 鼻部暴露

1) 1 時間に 1 回 (合計 4 回) 測定した平均値

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。暴露前後、暴露後 7 日および観察終了日に全生存動物の体重を測定した。試験終了時に全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結果：

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

投 与 方 法	吸 入
暴露濃度 (mg/m ³)	雄雌共に 5600
LD ₅₀ (mg/m ³)	雄 >5600 雌 >5600
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	暴露開始後 1 時間から開始 暴露終了 7 日後に消失
死亡例が認められなかった 最高濃度 (mg/m ³)	雌雄共に 5600

中毒症状としては、暴露中に雌雄ともに逃避行動が、暴露後に呼吸音、鼻周辺部の赤色痂皮が観察された。

体重には異常な変化は認められなかった。

肉眼的病理検査では、いずれの動物にも特記すべき変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

(4) ウサギを用いた眼一次刺激性試験

(資料 1-4)

試験実施機関：(株)三菱化学安全科学研究所
[GLP 対応]

報告書作成年：2000 年

検体の純度	：メコプロップP酸
試験動物	：日本白色種ウサギ、雌 11 週齢 体重 2.2 ~ 2.5kg、雌 6 匹
試験期間	：21 日間観察
試験方法	：検体0.08 g の右眼に投与した。洗眼群は投与約 30 秒後から精製水を用いて 30 秒間洗眼を行った。
試験項目	：投与後 0.5,1,4,24,48,72 時間および4,7,10,14,18,21日に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察した。OECDガイドライン(No.404)および Darize の分類に従って評点し、Kayおよび Calandra の方法により刺激性の程度を分類した。
結果	：観察した刺激性変化の平均スコアは次項の表のとおりである。

非洗眼群では、重度の角膜混濁、虹彩の充血、発赤、浮腫および分泌物が認められた。投与後 21 日においても症状の消失はみられなかった。また、角膜上皮の欠損、角膜血管の新生、パンヌス形成、結膜の白色化および変形が認められた。洗眼群では軽度の角膜混濁、結膜の発赤、浮腫および分泌物が認められが、投与後、21 日までにはすべて消失した。その他軽度の角膜血管の新生がみられた。洗眼群の症状は、非洗眼群に比べて軽度であり、明らかな洗眼効果が認められた。非洗眼群の平均評点の最大値は 97 であり、“Maximally irritating(最大の刺激)”に分類された。
一般状態および体重に異常はみられなかった。

以上の結果から、本剤はウサギの眼粘膜に対して重度の刺激性を有するものと考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

平均評点

項 目			最 高 評 点	投与後の時間									
				1	24	48	72時間	4	7	10	14	18	21日
非 洗 淨 群	角膜 混濁	程 度	4	3	4	4	4	4	2.7	2.7	2.7	2.3	2.3
		面 積	4	4	4	4	4	4	4	2.7	3.3	3	2.7
	虹 彩		2	0.7	1	1	1	0.7	0.7	0	0	0	0
	結 膜	発 赤	3	1	1.7	1.7	1.7	1.3	1	1	1	1	1
		浮 腫	4	2	2	1.7	1.7	1	1	0.7	0	0	0
		分 泌 物	3	2.7	3	2.6	1.3	1.3	1	0.7	0	0	0
	合 計			13.4	15.7	15.0	13.7	12.3	10.4	7.8	7.0	6.3	6.0
洗 淨 群	角膜 混濁	程 度	4	1	1	1	1	0.7	0.3	0.3	1	1	0
		面 積	4	1.3	1.3	1.3	1.3	1	0.3	0.3	1	1	0
	虹 彩		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	結 膜	発 赤	3	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0
		浮 腫	4	1	1	1	1	0.3	0	0	0	0	0
		分 泌 物	3	0	0.3	0.3	0	0	0	0	0	0	0
	合 計			4.3	4.6	4.6	4.3	3.0	1.6	0.6	2.0	2.0	0.0

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

(5) ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験

(資料 1-5)

試験実施機関：(株)三菱化学安全科学研究所
[GLP 対応]

報告書作成年：2000年

検体の純度：メコプロップP酸
試験動物：日本白色種ウサギ、11週齢
体重：2.2～2.3kg 雌3匹

試験期間：7日間観察

試験方法：検体(0.5g)を、刈毛した動物の背中の皮膚(2.5×2.5cm)に塗布した。塗布時間は4時間とし、暴露終了後皮膚に残った検体は微温水で洗い流した。

試験項目：塗布終了後、1、24、48、72時間および7日に塗布部分の刺激性変化(紅斑、痂皮、浮腫)の有無等を観察し、OECDガイドライン(No.404)の方法に従って評点した。

結果：観察した刺激性変化の平均スコアは以下の表のとおりである。

項目	最高 評点	投与後の時間				
		1	24	48	72	7日
紅斑・痂皮	4	1	2.3	1	0.3	0
浮腫	4	3.7	2	0.7	0	0

パッチ除去後24時間までに評点2～3の紅斑、3～4の痂皮が全般に認められた。

これらの症状はその後軽減し、7日で全例が消失した。その他、鱗屑が全例にみられた。P.C.I.は3.6と算出され、皮膚刺激性は、“Moderately Irritant(中程度の刺激)”に分類された。

一般状態および体重には異常はみられなかった。

以上の結果から、検体はウサギの皮膚に対して中程度の刺激性を有す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ニューファム株式会社にある。

(6) モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 1-6)

試験実施機関：BASF社毒性研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：1995 年

検体の純度：メコプロップP酸

試験動物：ハートレイ系モルモット（雌）、若齢成獣、
体重 310～360g、試験群 20 匹、対照群 10 匹

試験期間：誘発後 48 時間観察

試験方法：[Maximization 法]

投与量設定根拠；皮内注射（投与可能な最大濃度である 5% w/w）および閉鎖塗布（1～75% w/w）での刺激性を観察した予備試験の結果、皮内注射では 5% の濃度で、閉鎖塗布では 5% 濃度以上で顕著な刺激性が認められた。したがって、皮内注射および閉鎖塗布による感作とも顕著な刺激性がみとめられた 5% を除いた。

また、陽性対照群は設けなかったが、1-chloro-2,4-dinitrobenzene を用いて別途（年に 2 回）実施している。

感作；感作は 2 段階で行なった。

第 1 段階は皮内注射、第 2 段階は塗布によった。

① 皮内注射による感作

背部を刈毛し、

A) Freund の complete adjuvant(以下 FA と略す) と 0.9% NaCl 水溶液の 1:1 混合液

B) 検体調整液（生理食塩水中に 5% の濃度）

C) 検体を含む生理食塩水と FA との等量混合液

以上の各 0.1ml を 2ヶ所ずつ皮内注射した。

② 閉鎖塗布による感作

皮内注射の 7 日後、被験物質の 5% (w/w) 溶液 0.3g をろ紙 (2×4cm) に塗り、48 時間閉鎖塗布した。

誘発；皮内感作後 21 日目に、被験物質の 1% (w/w) 懸濁液 0.15% をろ紙 (2×2cm) に塗り、24 時間閉鎖塗布した。

試験項目：誘発終了後、24 および 48 時間目に適用部位の紅斑および浮腫の有無を Magnusson, Klingman の方法に従って評点した。

陽性対照：本試験には陽性対照群を含めなかったが、陽性対照物質

(0.5% 2,4 dinitrochlorobenzene) のみの試験を 1 年に 2 回実施している。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

最近の結果を以下に示す。

	1 回目の惹起		2 回目の惹起	
	エタノール中 0.5% の被験物質調整液	エタノール	エタノール中 0.5% の被験物質調整液	エタノール
対照第 1 群	0/10	0/10	5/10 *	0/10
対照第 2 群	被験物質の適用なし	0/10	0/10	0/10
試験群	15/20	0/20	19/20	0/20

X/y: 陽性反応数 / 試験動物数 ; パッチ除去後 24 時間目の観察

* : 極くわずかな紅斑

結果 : 各観察時間における感作変化が認められた動物数は以下の表のとおりである。

群	供試動物数	検体濃度 (%)		感作反応動物数								平均評点		陽性動物数
		感作時	誘発時	24時間				48時間				24時間	48時間	
				皮膚反応評点				皮膚反応評点						
				0	1	2	3	0	1	2	3			
感作群	20	5	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
陰性対照群	10	-	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

検体処理の誘発部位には、皮膚感作性は認められなかった。一方、別途行なった陽性対照群試験では明瞭な反応がみられた。

以上の結果から、検体の皮膚感作性は陰性であると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

4. 急性神経毒性試験

(資料 1-7)

試験成績除外理由

13 生産第 3986 号の 4 の (2) の⑧のアの条文により本剤の亜急性毒性及び神経毒性試験 (資料 1-9) の結果より神経毒性が認められないため。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

5. 急性遅発性神経毒性試験

(資料 1-8)

試験成績除外理由

13生産第 3986 号の 4 の (2) の⑧のアの条文により本剤の亜急性毒性及び神経毒性試験 (資料 1-9)の結果より神経毒性が認められないため。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

(9) ラットを用いた亜急性毒性 / 神経毒性試験

(資料 1-9)

試験実施機関：BASF 毒性研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：1995 年

検体の純度：メコプロップP酸
試験動物：Wistar 系ラット、一群雌雄各 15 匹、開始時 6 週齢（個別飼育）
試験期間：3 ヶ月（1994 年 5 月 16 日～1994 年 8 月 23 日）
投与方法：検体の溶媒を用いずに、0、75、500 および 2500ppm（雄のみ）、3000ppm（雌のみ）の濃度で飼育に混入し、3 ヶ月間にわたって随時摂食させた。

投与量設定根拠：投与用量は既の実施した Wistar 系ラットを用いた 3 試験をもとに設定した。以下にそれらの概要を示す。

7 週間反復投与試験：ラセミ体およびメコプロップPで、飼料中濃度 0ppm、50ppm、400ppm で投与した。メコプロップPの 400ppm で、雌雄でコレステロール値の減少、雌で尿素およびクレアチニンの減少、雄雌で腎臓絶対重量の増加が認められた。これに対しラセミ体は雌でコレステロール値の減少、雄で尿素的増加、雌でカルシウム濃度の減少を誘発した。メコプロップPおよびラセミ体とも、50ppm では被験物質に関連した所見は認められなかった。

3 ヶ月間反復投与試験：ラセミ体を飼料中濃度 0ppm, 50ppm, 150ppm, 450ppm で投与した。450ppm では以下の被験物質に関連した所見が認められた。雌でクレアチニンの増加、雌雄で腎臓の絶対および相対重量の増加。150ppm では腎臓の絶対重量（雄）および相対重量（雌雄）の増加が見られた。50ppm では被験物質に関連した所見は認められなかった。

用量設定試験：メコプロップPを飼料中濃 0ppm, 500ppm, 2000ppm, 3000ppm, 4000ppm で 4 週間投与した。摂餌量および体重を 1 週間に 1 回測定した。ラットの一般健康状態を 1 日に 1 回以上確認した。投与期間の終了時には、機能検査（FOB）を実施した。2000ppm, 3000ppm および 4000ppm 群では摂餌量および体重が明らかに減少した。4000ppm 群の雌雄で尿の変色が見られた。神経毒性症状は認められなかった。

これらの成績から上記の投与量を設定した。

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少なくとも毎日 1 回観察した。また、週に 1 回詳細な観察を行なうとともに触診した。投与に関連した症状および死亡は認められなかった。

機能検査（FOB）：各群雌雄各 10 匹の動物について、投与 7, 22, 50 および 85 日に、ケージ内での観察、オープンフィールド観察、感覚・反射検査および自発運動量測定を行なった。

飼育ケージ内の観察：いずれの群にも他に異常は見られなかった。

オープンフィールド観察：いずれの群にも他に異常は見られなかった。

感覚運動検査 / 反射：投与に関連した影響は認められなかった。

用量 - 反応観察：高用量群雌で、投与 85 日に立ち上がり回数が有意に減少し

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

たが、用量-反応の関係が見られないこと、雌動物のみに認められたことから、投与との関連はないと考えられた。

低用量群雄動物では、投与 85 日後肢の握力がわずかではあるが有意に減少したが、用量-反応の関係が見られなかったこと、および雄のみにみられたことから、投与との関連はないと考えられた。

自発運動量：いずれの投与群にも有意な変化は認められなかった。

体重変化：投与開始時（投与 0 日目）およびその後は 1 週間に 1 回すべての動物の体重を測定した。

高用量群の雌雄で、ほとんどの測定日に体重の統計学的に有意な減少が認められた。

投与 91 日に、対照群と比べて雄で 18 %、雌では 14 %の減少が認められた。これに対応する体重増加率は、対照群と比べて雄では 28 %、雌では 29 %であった。

中用量群および低用量群では雌雄ともに被験物質に関連した影響は認められなかった。

投与 4 週（28日目）と終了時（91日目）における雌雄の平均体重を次項に示す。

投与量 (ppm)		75	500	2500	3000
平均 体重	雄 (28 日)	99	99	↓ 86	-
	(91 日)	99	99	↓ 82	-
	雌 (28 日)	99	100	-	↓ 90
	(91 日)	101	103	-	↓ 86

数値は対照群に対する変動率%

多重比較法 (Dunnet's test) ↓: $p < 0.01$

摂水量： 21日目以降週 1 回すべての動物の摂水量を測定した。

高用量群の雌雄では有意な増加（対照群と比べて雄が 13-55 %、雌 47-87 %）、中用量群の雌でも摂水量の増加傾向（対照群と比べて 4-20%）が認められた。中用量群の雄および低用量群の雌雄では、統計学的あるいは生物学的に意義のある偏差は見られなかった。

摂餌量および摂餌効率：週 1 回すべての動物の摂餌量を測定し、摂餌効率を計算した。

高用量群の雌雄で摂餌量の有意な減少（減少率は雄で約 4-19%、雌では約 6-19%）がみられた。中用量群および低用量群に投与と関連した変化はみられなかった。食餌効率の統計学的に有意な低下が高投与量群に認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

検体摂取量：投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量 (ppm)		75	500	2500	3000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	5	35	189	
	雌	6	41		240
	雌雄	6	38	189	240

血液学的検査：投与92日目に各群各性10匹ずつ対象として、絶食は行わず、ネンブ
タール™麻酔下で眼窩後部静脈叢から血液を採取し、以下の項目の測定を行っ
た。

白血球数、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)、平均赤血球血色素(MCH)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、血小
板数、白血球百分比、血液凝固検査(プロトロンビン時間)

性別	雄			雌		
	75	500	2500	75	500	3000
投与量 (ppm)						
赤血球数		↓ 93	↓ 80			↓ 86
ヘモグロビン濃度		↓ 96	↓ 82			↓ 86
ヘマトクリット値		↓ 95	↓ 81			↓ 84

多重比較法 (Dunnett) ↑ ↓ : p < 0.05, ↑ ↓ : p < 0.01

表中の数値は群平均値の対照群に対する変動率 (%)

高用量群の雌雄および中用量群の雄に、赤血球数、ヘモグロビン濃度および
ヘマトクリット値の有意な減少が認められた。

血液生化学検査：投与92日目に各群各性10匹ずつを対象として、絶食は行わず、
ネンブタール™麻酔下で眼窩後部静脈叢から血液を採取し、以下の項目につい
て血清分析を行った。

性別	雄			雌		
	75	500	2500	75	500	3000
投与量 (ppm)						
ALT						↑ 155
ALP			↑ 173			↑ 198
塩素						↓ 98
カルシウム			↓ 93			↓ 96
尿素			↑ 116			↑ 127
クレアチニン			↑ 112			
総タンパク			↓ 90			↓ 93
グロブリン			↓ 78			↓ 86
トリグリセリド		↓ 66	↓ 19			↓ 44
総コレステロール		↓ 81	↓ 52			↓ 70

多重比較法 (Dunnett) ↑ ↓ : p < 0.05, ↑ ↓ : p < 0.01

表中の数値は群平均値の対照群に対する変動率 (%)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

グルコース、尿素、クレアチニン、総コレステロール、トリグリセリド、総ビリルビン、総タンパク、アルブミン、グロブリン、ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム、無機リン、マグネシウム、ALP、ALT、AST、GGT

高用量群の雌雄で、血清中カルシウム、総タンパク、グロブリン、トリグリセリドおよびコレステロール濃度の統計学的に有意な減少が認められた。

中用量群の雄動物でも、トリグリセリドおよびコレステロール濃度が減少していた。さらに高用量群では雌雄とも尿素の統計学的に有意な増加、および雄動物ではクレアチニン濃度の増加が認められた。高用量群雌では血清中の塩素がわずかに減少していた。

高用量群動物では、血清中アルカリフォスファターゼ活性の統計学的に有意な上昇が認められた。さらに高用量群雌では、アラニンアミノトランスフェラーゼ活性の統計学的に有意な上昇が認められた。

尿検査：投与87日目（雄）および89日目（雌）に、全動物を給水、絶食下で24時間尿を摂取し、以下の項目について分析した。

色調、尿量、濁度、硝酸塩、比重、pH、タンパク、糖、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲン値、沈査

高用量群の雄の尿中における移行性表皮細胞の排泄量が有意に増加した。投与群では雌雄とも、被験物質に関連した変化は他には認められなかった。

眼科学的検査：試験開始前および終了時（雄 90 日目、雌 88 日目）に対照群および高投与群の雌雄各 10 匹について検査を行った。
検体投与に関連した異常は認められなかった。

肉眼病理検査：投与 96-97 日目に全動物、神経病理検査用各群雌雄各 5 例、病理検査用各群雌雄各 10 例ともに剖検を行った。

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	75	500	2500	0	75	500	3000
臓器	所見、動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
腺胃腸管	糜爛/潰瘍			1					
	内容物退色			2					
肝臓	変色巣		1						1
	変形						1		
腎臓	退縮			1					
卵巣	嚢胞						1		
副腎	退色				9				10

雌雄の高投与群に副腎の退色が認められた。その他に検体投与に関連した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ニューファム株式会社にある。

臓器重量：各群雌雄それぞれ 10 例（病理検査用動物）を対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。ただし、脳については神経病理用各群雌雄各 5 例についても重量を測定した。

脳、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次の表に示す。

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		75	500	2500	75	500	3000
肝臓	重量			↑ 115			↑ 115
	体重比			↑ 141			↑ 189
腎臓	重量		↑ 114			↑ 119	
	体重比		↑ 116	↑ 113		↑ 113	↑ 122
精巣	重量						
	体重比			↑ 126			
脳	重量						
	体重比			↑ 121			↑ 118
副腎	重量			↓ 81			↓ 82
	体重比						

多重比較法 (Dunnett) ↑ ↓ : p<0.05、↑ ↓ : p <0.01

表中の数値は群平均値の対照群に対する変動率 (%)

高投与群の雌雄の肝臓重量および体重比に有意な増加がみられた。高投与群の雌雄の副腎重量の減少は、体重減少に起因すると考えられる。中用量群の腎臓が重量の増加がみられたが、高用量群では増加がみられないこと、組織学的に変化がみられないことから、検体投与による影響とは考えられなかった。腎臓、脳、精巣における相対重量の増加は、いずれも体重低下に起因するものと考えられる。

神経病理組織学的検査：各群雌雄それぞれ 5 例を対象として、以下に示した組織について病理標本（中性緩衝ホルマリンによる灌流固定、トルイジンブルー染色）を作製し、対照群と高投与群について鏡検した。

前脳、海馬を含む大脳中心部、中脳、小脳、橋、延髄、視神経と網膜を含む眼球、脊髄の頸膨大と腰膨大、脊髄神経節、神経繊維の前根および後根、近位の坐骨神経、近位の脛骨神経（膝部）、脛骨神経の腓腹筋分岐部、骨格筋。

検体投与に関連した異常は認められなかった。

病理組織学的検査：各群雌雄それぞれ 10 例を対象として、以下に示した組織について病理標本（ヘマトキシリン・エオジン染色）を作製し、鏡検した。なお、対照群と高投与群は下記の全臓器を観察し、他の群は副腎、腎臓、肺、および肉眼病変部位を観察した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

脳、下垂体、眼球（視神経を含む）、唾液腺（顎下腺、舌下腺）、顎下リンパ節、甲状腺 / 上皮小体、胸骨（骨髄）、胸腺、気管、肺（気管支）、心臓、大動脈、肝臓、脾臓、腎臓、膀胱、副腎、精巣、精巣上体、前立腺、精嚢、卵巣、子宮頸、子宮、膣、皮膚、食道、胃、十二指腸、脾臓、空腸、回腸、盲腸、結腸、腸間膜リンパ節、直腸、乳腺（雌のみ）、坐骨神経、骨格筋、大腿骨（骨髄および膝関節）、脊髄（頸、胸、腰）および肉眼病変部位

最終屠殺動物に認められた全所見を以下に示す。

臓器	性別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	0	75	500	2500	0	75	500	3000
肝臓	脂質沈着 平均グレード	6 (1.2)	7 (1.8)	2 (1.0)		3 (1.3)	1 (1.0)	2 (1.0)	
	胆管増殖				4				3
	小葉中心性肝細胞肥大				2				
	好酸性細胞質				10				10
	顆粒状細胞質				10				10
副腎	局所性脂質沈着	1							
	脂質沈着（微細脂質 空胞化）				8	1			10

空欄は所見なしを示す

高用量群の雌雄で、肝臓に被験物質に関連した所見（細胞質のエオジン好性および細胞質顆粒を伴った肝細胞の変化、雄で小葉中心葉性肝細胞肥大が認められた。さらに、雄8匹および雌10匹で、副腎皮質に被験物質に関連した所見（脂質沈着）が認められた。これら以外に肺、腎臓、卵巣、精巣、腺胃およびリンパ節に所見が認められたが、いずれも偶発所見であると考えられた。

以上のように、メコプロップPをラットに3ヶ月間飼料混入投与したときの検体の影響としては以下の所見が認められた。

3000ppmでは：

雌雄の摂餌量減少、雌雄の摂水量減少、体重増加・体重増加抑制、食餌効率低下、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、カルシウム、総タンパク、グロブリン、トリグリセリド、およびコレステロール値の減少、塩化物の減少、アルカリフォスファターゼ活性および尿素値の増加、血清クレアチニンおよび尿中移行性表皮細胞の増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ値の増加、肝臓の絶対重量および相対重量の増加、細胞質のエオジン好性および顆粒細胞質を伴った肝細胞の変化、小葉中心性肝細胞肥大、副腎皮質における脂質沈着

500ppmでは：

雌の摂水量増加、雄の赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、トリグリセリドおよびコレステロール値の減少

75ppmでは：

被験物質に関連した所見はなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

以上のことから、メコプロップPの飼料中濃度 3000ppm（雌）、2500ppm（雄）、500ppm（雌雄）の経口投与では、毒性症状が認められた。標的臓器は肝臓および副腎であった。さらに貧血および軽度の腎臓機能障害が毒性所見として認められた。脂質減少も雌雄とともに認められた。神経毒性の徴候はなかった。従って神経毒性の無影響量は、雌では3000ppm、雄では2500ppmであった。全身毒性の無毒性量（NOAEL）は75ppm（雄5、雌6mg/kg/day）である。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

7. 21 日間反復経皮投与毒性試験

(資料1-10)

試験成績除外理由

13生産第3986号の4の(2)の⑩のイの条文により本剤の急性経皮毒性試験(資料1-2)の結果より他の曝露経路による急性毒性にくらべ著しく強い経皮毒性が認められないため。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

8. 90日間反復吸入毒性試験

(資料1-11)

試験成績除外理由

13生産第3986号の4の(2)の⑩のイの条文により本剤の急性吸入毒性試験(資料1-3)の結果より他の曝露経路による急性毒性にくらべ著しく強い吸入毒性が認められないため。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

9. 28 日間反復投与遅発性神経毒性試験

(資料1-12)

試験成績除外理由

13生産第3986号の4の(2)の⑬の条文により本剤の急性遅発性神経毒性試験成績(資料1-6)を提出する必要がないと認められるため。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

10. 1年間反復経口投与投与毒性試験

(資料1-13)

試験成績除外理由

13生産第3986号の4の(2)の⑭のアの条文により、食品の用に供される農作物以外に使用されるため。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

11 . 発がん性試験

(資料1-14)

試験成績除外理由

13生産第 3986 号の 4 の (2) の⑭のアの条文により、食品の用に供される農作物以外に使用されるため。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

12 . 繁殖毒性試験

(資料1-15)

試験成績除外理由

13生産第 3986 号の 4 の (2) の⑭のアの条文により、食品の用に供される農作物以外に使用されるため。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

13. 催奇形性

(16) ラットにおける催奇形性試験

(資料1-16)

試験実施機関：BASF 毒性研究所 (ドイツ)

[GLP 対応]

報告書作成年：1993 年

検体の純度：メコプロップP酸
試験動物：Wister系 (Chbb：THOM(SPF)妊娠ラット (7週齢)、一群 25 匹
試験期間：器官形成期間 10 日間投与
(1991 年 7 月 9 日実施開始～7 月 31 日解剖終了)
投与方法：検体を 0.5% カルボキシメチルセルロース水溶液に懸濁させ、
0,20,50,100mg/kg/day の投与レベルで、妊娠 6 日から 15 日目 (膈内に
精子を確認した日を妊娠 0 日) までの 10 日間、毎日 1 回経口投与した。
なお、対照群には 0.5% カルボキシメチルセルロース水溶液のみを同様に
して投与した。
試験を開始する前に、使用した被験物質懸濁液分析を行い、室温での 24
時間の安定性および懸濁液中での均一性を確認した。
投与量設定の根拠：当試験の前に実施した 3 試験の結果に基づいて設定した。
メコプロップ (ラセミ化合物) の催奇形性試験：Sprague-Dawley ラット
(1 群 28-38 匹) に 0、20、50 および 125mg/kg を妊娠 6-15 日に投与
した。その結果、主に高投与群において、摂餌量の減少、群母動物の体重
増加量の軽度の減少、着床後胚損失の増加、平均胎児重量の減少および胎
児体長の短縮が認められたが、何れの群でもメコプロップによる催奇形性
はみられなかった。
ラセミ化合物およびメコプロップPの催奇形性試験：妊娠ラット (10 匹 /
群) に 0、50、100 および 150mg/kg B.W./day をの容量で、p.c.6-15
日の期間に強制経口投与した (メコプロップPの試験における平均値およ
び個体別値については、Volume III (添付資料) の表 RF/M 001-RF/M
022 および RF/I 001-RF/I 077 に記載されている)。その結果、両試験と
もほぼ同様の結果が得られた。
100 および 150mg/kg/day 群では、摂餌量の低下、体重減少、妊娠子宮重
量の減少、血液検査値の異常 (赤血球数の低下など)、血液生化学検査値
の異常 (ALP の増加など)、肝臓の絶対および相対重量の増加、腎臓相
対重量の増加、早期および後期吸収胚数の増加による着床後胚損失の増
加、生存胎児数および平均胎児重量の減少がみられた。
50mg/kg/day 群では、摂餌量の僅かな減少、補正体重増加量の僅かな減
少、ヘモグロビン数、ヘマトクリット値の低下、コレステロール値の統計
学的有意な減少がみられた。

以上の結果から、明らかな母獣毒性が現れ、胎児所見も予測される量として
最高用量を 100mg/kg、無毒性量として 20mg/kg、中間量として
50mg/kg とした。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

試験項目

親動物：一般症状および生死を毎日観察し、妊娠0,1,3,6,8,10,13,15,17,20日に体重を測定した。摂餌量は、妊娠0日を除いて体重測定と同日に測定した。妊娠20日目に屠殺して帝王切開し、妊娠子宮、黄体数、着床数、生存および死亡・吸収胎児数を記録した。

生存胎児：性別の判定、体重測定および外表異常の観察を行なった。各同腹仔群の約1/2の生存胎児については骨格標本を作製し、骨格の異常の有無を検査し、残りの胎児については内臓異常の有無を検査した。

結果： 概要を次ページ以降に示した。

高用量群（100mg/kg/day）で、対照群に比べ母獣の明らかな体重増加抑制がみられたが、その他の群では異常は見られなかった。いずれの群においても着床所見に有意な検体投与による影響は認められなかった。

胎児観察においては、外表奇形として対照群で1例の全身水腫が観察されたが、試験実施施設の背景データ内であった。内臓観察で、検体投与と関連する所見はみられなかった。また、骨格変異として、100mg/kg/day群において頸肋骨の有意な増加が認められたが、予備試験の150mg/kgで胚毒性（着床後損失率約30%、母体当り生存胎児数減少）が認められていることから、母獣の非特異的ストレスが原因で胚毒性が発現したことによるものであり催奇形性によるものではないと考えられる。また、胸骨分節の未骨化が、100mg/kg/day群において胸骨で観察されたが、母動物当りの生存胎児和の増加による偶発的なものであり、生物学的な意味はないものと判断される。

以上の結果から、母獣および胎児に対する無毒性量（NOAEL）は、ともに50mg/kg/dayである。また、最高投与量の100mg/kg/dayでも催奇形性はないと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

投与群 (mg/kg/day)		0	20	50	100	
1 群当たりの動物数		25	25	25	25	
親動物	一般状態					
	死亡数 (率)					
	体重変化 (g)	0-6日	31.4	30.6	29.1	29.3
		6-15日	49.6	48.3	45.5	40.7 ↓
		15-20日	71.8	75.6	71.6	74.8
		0-20日	152.7	154.5	146.2	144.8
	摂餌量	26.1	25.5	25.3	24.6	
	妊娠数 (%)	24 (96)	20(80)	23(92)	20(80)	
	剖検所見 (%)	肺:浮腫	1(4.0)	1(4.0)		2(8.0)
		肝:出血	1(4.0)			
子宮留水症			1(4.0)			
着床所見	検査動物数	24	20	23	20	
	平均黄体数	15.8	16.0	15.9	16.3	
	平均生存胎児数 (%)	12.8(93.0)	13.8(91.9)	13.1(95.4)	13.9(91.9)	
	平均吸収胚数 (%)	1.0(7.0)	1.1(8.1)	0.7(4.6)	1.1(8.5)	
	平均着床前胚死亡率%	14.1	6.8	13.1	7.7	
	平均着床後胚死亡率%	7.0	8.1	4.6	8.1	
胎仔動物	平均胎児重量 (g) §					
	♂	4.1	4.1	4.1	4.0	
	♀	3.9	3.9	3.8	3.8	
	平均胎盤重量 §	0.49	0.49	0.49	0.49	
性比% (♂)	49.7	49.8	51.5	52.0		
外表所見	検査胎児数	306	275	301	277	
	全身浮腫	1(0.3)				
内臓所見	胎盤の癒合			1(0.3)	1(0.4)	
	検査胎児数	148	134	146	133	
	[奇形]					
	[変異]					
	腎盂の拡張	18(12)	13(9.7)	20(14)	22(17)	
	水尿管	6(4.1)	4(3.0)	5(3.4)	9(6.8)	
《総変異胎児数》 †	18(12)	13(9.7)	20(14)	22(17)		

§ Dunnett-test, ↓ : p < 0.05, ↓↓ : p < 0.01、胎児異常はFisher's exact test
空欄は正常あるいは該当する動物なしを意味する。()内の数値は全体数に対する%

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

投与群 (mg/kg/day)		0	20	50	100
1群当たりの母動物数		24	20	23	20
胎仔動物 骨格所見	検査胎児数	158	141	155	144
	[奇形]				
	胸椎椎体亜鈴型 (非対称性)	9(5.7)	7(5.0)	6(3.9)	2(1.4)
	胸椎椎体の分離 (非対称性)		1(0.7)		1(0.7)
	腰椎椎骨欠損				1(0.7)
	胸骨分節の分離、変位	1(0.6)		2(1.3)	
	《総骨格奇形胎児数》	10(6.3)	8(5.7)	7(4.5)	4(2.8)
	《総骨格奇形母獣数》	8(33)	6(30)	6(26)	3(15)
	[変異]				
	胸骨分節の変形	66(42)	59(42)	63(41)	52(36)
	胸骨分節の分離	5(3.2)	3(2.1)	4(2.6)	3(2.1)
	胸骨分節の過剰			3(1.9)	3(2.1)
	13肋骨の短小	6(3.8)	13(9.2)	5(3.2)	13(9.0)
	痕跡頸肋骨	6(3.8)	5(3.5)	9(5.8)	26(18.0) ↑
	過剰14肋骨		1(0.7)	3(1.9)	1(0.7)
	波状肋骨	1(0.6)			
	《総骨格変異胎児数》	76(48)	72(51)	76(49)	73(51)
	[化骨遅延]				
	舌骨の未化骨	1(0.6)			2(1.4)
	舌骨の不完全化骨	1(0.6)			1(0.7)
	頭蓋骨の不完全化骨	2(1.3)			
	胸椎々体のダンベル状	11(7.0)	13(9.2)	10(6.5)	10(6.9)
	胸椎々体の未化骨	1(0.6)		2(1.3)	1(0.7)
	腰椎々体の不完全化骨		1(0.7)	1(0.6)	1(0.7)
	胸骨分節の未化骨	6(3.8)	12(8.5)	8(5.2)	24(17) ↑
	《総化骨遅延胎児数》	43(27)	44(31)	56(36)	68(47) ↑

Fisher's exact test, ↑ : p < 0.05, ↑↑ : p < 0.01

空欄は該当する動物なしを意味する。()内の数値は全体数に対する%

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

(17) ウサギにおける催奇形性試験

(資料1-17)

試験実施機関：BASF 毒性研究所（ドイツ）

[GLP 対応]

報告書作成年：1993 年

検体の純度：メコプロップP酸
試験動物：Himalayan系(Chbb-HM(交雑系)妊娠ウサギ(21から26週齢)、
一群15匹
試験期間：器官形成期間13日間投与
(1991年7月15日実施開始～8月27日解剖終了)
投与方法：検体を0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液に懸濁させ、0、5、
20、50mg/kg/dayの投与レベルで、妊娠7日から19日目(人工授精の
日を妊娠0日)までの13日間、毎日1回経口投与した。なお、対照群に
は0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液のみを同様にして投与した。
投与容量は妊娠7日目の体重を基に10ml/kgとし、投与期間にわたり一定
量を投与した。

投与量設定の根拠：既に実施した以下の2試験に基づいて設定した。
メコプロップ(ラセミ化合物)の催奇形性試験では、をメチルセルロー水
溶液で調整し、10mL/kgB.W.の容量で、妊娠ウサギ(一群15-30匹)に
0、12、30および75mg/kgB.W./dayをp.i.6-18日に投与した。その
結果、何れの投与量でもメコプロップによる催奇形性は無いと結論され
た。

メコプロップPの投与量設定予備試験(試験番号:20R0342/90033)では、
各群5匹の未経産の妊娠Himalayanウサギに授精後(p.i.)6-19日の間、
被験物質を懸濁水溶液として0、40、80および120mg/kgB.W./dayの
投与量で胃管を用いて経口投与した。母動物は被験物質の最終投与翌日
(p.i.20日)に屠殺した。120mg/kgB.W./day投与で、2/5例の母動物が
死亡した。120および80mg/kgB.W./day投与では、投与期間中、体重と
摂餌量の明らかな減少が見られた。40mg/kgB.W./day投与でも同様に体
重の減少と僅かに摂餌量の低下が見られた。

上記の2試験の結果を検討して、メコプロップPのウサギにおける本胎児期毒性試験で
の投与量は以下のように設定した。

5mg/kg：無毒性量(NOEL)を想定した量

20mg/kg：母動物および/または胎児に軽微な毒性影響が予想される量

50mg/kg：母体毒性と胎児毒性がともに発現すると予想される量

試験項目：

親動物：一般症状および生死を毎日観察し、妊娠0、2、4、7、9、11、14、
16、19、21、23、25、29日に体重を測定した。摂餌量は、全試験期間を通して
毎日測定した。妊娠29日目にペントバルビタールの静脈内注射により屠殺して
帝王切開を行い、黄体数、着床数、生存および死亡・吸収胎児数を記録した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

生存胎児：剖検時に、体重を測定し外表異常の観察を行なった。同時に胎盤、臍帯、胎膜、羊水の状態を観察するとともに胎盤重量を測定した。全生存胎児についてCO₂により屠殺後、腹腔・胸腔における臓器の形態的異常の観察と性別の判定を行なった。エタノール固定後脳を観察を行い、更に、骨格染色を施し骨格異常の有無を検査した。

結果：概要を次ページ以降の表に示した。

母獣の平均体重では、対照群と投与群の間に統計学的有意差は認められなかった。摂餌量では、被験物質の影響は見られなかった。50mg/kg群 27-28日（投与期間終了後）に統計学的に有意な摂餌量の増加、5及び20mg/kg投与群でp.i.0-7日に統計学的に有意な摂餌量の減少がみられたが、これらの差はすべて自然発生的なもので生物学的意義はないと考えられた。母獣の剖検および帝王切開時の観察において、検体投与に関連する異常所見はいずれの投与群にも観察されなかった。生存胎児数/死亡胎児数、黄体数、平均着床前（後）胚死亡率など検体投与に起因する影響は認められなかった。

平均胎児重量、胎盤重量および性比に各試験群間で有意な差はみられなかった。胎児の外表観察で、外表変異として50mg/kg以外の群において外表変異（偽関節強直）が見られたが、投与とは関係のないものと考えられる。また、内臓観察においても、対照群および高用量群の各1例に軟組織奇形が、対照群の胎児では胆嚢発育不全が認められ、高用量群の胎児では中隔欠損が認められた。後者は大動脈弓拡張および下行大動脈拡張を伴っていた。これらの軟組織奇形は、背景対照データでも低い頻度で現れており、自然発生的なものと考えられる。その外に外表および内臓の変異が多数観察されたが、いずれの異常の発生率も検体投与で増加することはなかった。胎児の骨格観察では、対照群の胎児 97 匹中 2 例（14 腹中 1 腹）、中間用量の胎児 96 匹中 1 例（15 腹中 1 腹）に見られた。これらの奇形は脊柱（頸椎/胸椎（1個または複数）癒合および/または不定形）および肋骨（癒合）に認められた。

変異としては、頭蓋（頭蓋骨分裂、鼻骨と前頭骨間の縫合骨）、肋骨（第 13 副肋骨（1個または複数）および頸部肋骨の痕跡（1個または複数）、脊柱（副胸椎）および胸骨（胸骨分節の不定形（1個または複数）、胸骨分節の癒合または副分節）に見られた。これらの骨格変異には、用量反応関係が見られず、生物学的関連性、群間の統計学的有意差が認められなかったが、20mg/kg群では、胸骨分節の癒合または不定形の発現率が高く、そのため全体の骨格変異の発現率も明らかに高くなった。これら2つの所見は、背景対照のデータにも極めて高い頻度で見られるものであり、用量反応関係も見られなかったことから、中間用量群における骨格変異を伴う胎児数の増加は、自然発生的なものであると判断された。すべての群で、遅延（頭蓋骨、脊柱および胸骨分節（1個または複数）の骨化不全または未化骨）みられたが、これらの遅延は、いずれも統計学的な有意差はなく生物学的な変動の範囲内であった。したがって、観察された全ての胎児異常は、検体投与とは関連しない自然発生的なものと考えられる。

以上の結果から、母獣および胎児に対する無毒性量（NOAEL）はともに50mg/kg/dayである。また、最高投与量の50mg/kg/dayでも催奇形性はないと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

投与群 (mg/kg/day)		0	5	20	50	
1群当たりの動物数		15	15	15	15	
親動物	一般状態					
	死亡数 (率)		1(6.7)			
	体重変化 (g)	0—7日	57.5	42.9	18.6	57.1
		7—19日	7.7	26.4	31.2	40.1
		19—29日	188.5	198.6	172.2	171
		0—29日	253.6	271.1	222.0	268.2
	摂餌量		0-7日で減少	0-7日で減少		
	妊娠数 (%)	15(100)	15(100)	15(100)	14(93)	
	剖検所見 (%)	喉頭部の皮膚病変				2(13)
		肺分葉の出血巣		1(6.7)		
		肺：浮腫	2(13)			2(13)
		肺周辺の気腫	1(6.7)			
		胆嚢の發育不全	1(6.7)			
		着床物の特殊所見		1(6.7)		
		子宮角の盲端				1(6.7)
\$ 着床所見	検査動物数	15	14	15	14	
	平均黄体数	7.9	7.8	8.1	7.9	
	平均生存胎児数 (%)	6.9(92.8)	6.5(92.8)	6.4(94.8)	5.9(86.9)	
	平均吸収胚数 (%)	0.8(13.4)	0.6(7.2)	0.4(5.2)	1.0(13.1)	
	平均着床前胚死亡率%	8.2	9.5	14.7	13.7	
	平均着床後胚死亡率%	13.4	7.2	5.2	13.1	
胎仔動物	平均胎児重量 (g)\$	♂	40.4	40.6	39.8	41.0
		♀	40.1	39.8	39.3	40.3
	平均胎盤重量 \$	4.3	4.4	4.4	4.4	
	性比% (♂)	42.3	47.3	50.0	41.5	
	検査胎児数	97	91	96	82	
	外表	[奇形]				
		[変異] 偽関節強直	2(2.1)	4(4.4)	1(1.0)	
	内臓所見	[奇形] 大動脈弓および下行大動脈の拡張				1(1.2)
		心室中隔欠損				1(1.2)
		胆嚢の發育不全	1(1.0)			
		[変異]				
		頸動脈起始異常	14(14)	8(8.8)	12(13)	17(21)
		心室間孔の痕跡/中隔膜	18(19)	9(9.9)	8(8.3)	8(9.8)
		胆嚢の低形成		1(1.1)	1(1.0)	
腎盂の拡張				1(1.0)		
肝の懐死数	1(1.0)					
《総変異胎児数》		29(30)	18(20)	20(21)	21(26)	

\$ Dunnett-testで有意差なし、胎児異常はFisher's exact testで有意差なし
空欄は正常あるいは該当する動物なしを意味する。()内の数値は全体数に対する%

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

投与群 (mg/kg/day)		0	5	20	50	
1 群当たりの母獣数		15	15	15	15	
胎 仔 動 物	骨 格 所 見	検査胎児数	97	91	96	82
		[奇形]				
		頸椎椎骨の癒合・不定形			1(1.0)	
		肋骨の癒合	2(2.1)			
		胸椎椎骨の癒合・不定形	1(1.0)			
		《総骨格奇形胎児数》	2(2.1)		1(1.0)	
		[変異]				
		鼻骨と前頭骨間の過剰骨		1(1.1)	4(4.2)	1(1.2)
		頭蓋骨の分離	2(2.1)	1(1.1)	5(5.2)	1(1.2)
		胸椎椎骨の過剰			1(1.0)	
		胸骨分節の癒合		2(2.2)	13(14) ↑	3(3.7)
		胸骨分節の不定形	1(1.0)	3(3.3)	9(9.4) ↑	2(2.4)
		過剰胸骨分節			1(1.0)	
		過剰13肋骨	1(1.0)		2(2.1)	1(1.2)
		痕跡頸肋			1(1.0)	
		《総骨格変異胎児数》	4(4.1)	6(6.6)	26(27) ↑	8(9.8)
		[化骨遅延]				
		頭蓋骨の不完全化骨	4(4.1)	2(2.2)	2(2.1)	1(1.2)
		前泉門の肥大	1(1.0)			
		頸椎椎体の不完全化骨			1(1.0)	
胸骨分節の未化骨	19(20)	20(22)	24(25)	24(29)		
胸骨分節の不完全化骨 または矮小化	28(29)	30(33)	23(24)	30(37)		
《総化骨遅延胎児数》	50(52)	50(55)	49(51)	54(66)		

Fisher's exact test, ↑ : p < 0.05, ↑↑ : p < 0.01、

空欄は該当する動物なしを意味する。()内の数値は全体数に対する%

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

14 変異原性

(18) 細菌 (サルモネラ菌) を用いた復帰変異性試験

(資料1-18)

試験実施機関：Huntingdon Research Center (イギリス)

[GLP 対応]

報告書作成年：1993 年

検体の純度	：	メコプロップP酸
試験方法	：	ヒスチジン要求性サルモネラ菌 <i>Salmonella thphimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537) を用い、 ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在下および非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。試験は、プレート法で行ない、検体はエタノールに溶解し、濃度設定試験、本試験ともに50~5000 μ g / プレートの5用量で3連とした。陽性対照としては、ENNG(N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン)、9AC(9-アミノアクリジン)、NF (2-ニトロフルオレン) および $\Delta\Delta$ (2-アミノアントラセン) を用いた。
判定基準	：	復帰コロニー数が溶媒対照の比べて統計学的に有意に増加し、その結果が再現される場合を陽性とした。
試験結果	：	結果を次項以降の表に示した。両試験ともS-9 Mixの有無にかかわらず、菌株の生育阻害を起さない最高用量において、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数を増加させなかった。 一方、陽性対照として用いた物質では、すべての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、検体は本試験条件下で復帰変異誘発性は有しないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

濃度設定試験 (表中の数値は3反復の平均値)

薬物	濃度 (μ g/プレート)	S9-Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート			
			塩基対置換型		フレームシフト型	
			TA100	TA1535	TA98	TA1537
対照 (エタノール)	-	-	105	15	25	14
メコプロップ P	0	-	114	16	21	12
	50	-	104	12	23	12
	150	-	108	10	24	16
	500	-	99	14	23	13
	1500	-	100	12	21	14
	5000	-	74	12	18	10
対照 (エタノール)	-	+	112	16	26	15
メコプロップ P	0	+	125	17	25	14
	50	+	104	12	25	11
	150	+	109	15	23	15
	500	+	93	15	25	11
	1500	+	78	17	27	12
	5000	+	87	14	25	12
陽性 対照	9AC	80	-			>1500 *
	ENNG	5.0	-		179 *	
		3.0	-	350 *		
	NF	1.0	-			224 *
	AA	2.0	+		157 *	
		2.0	+			98 *
		0.5	+			259 *
1.0		+	538 *			

ENNG : N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン

9AC : 9-アミノアクリジン

NF : 2-ニトロフルオレン

AA : 2-アミノアントラセン

* : P < 0.05 (Dunnett's test)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

本試験（表中の数値は3反復の平均値）

薬物	濃度 (μ g/プレート)	S9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基対置換型		フレームシフト型		
			TA100	TA1535	TA98	TA1537	
対照 (エタノール)	-	-	98	11	22	17	
	0	-	109	10	21	12	
	メコプロップ P	50	-	99	11	25	14
		150	-	103	12	24	13
		500	-	100	12	20	14
		1500	-	98	12	23	13
		5000	-	96	9	23	13
対照 (エタノール)	-	+	107	13	24	16	
メコプロップ P	0	+	114	12	24	16	
	50	+	112	15	25	12	
	150	+	113	12	31 *	14	
	500	+	104	15	27	15	
	1500	+	108	10	26	14	
	5000	+	107	10	27	12	
陽性 対照	9AC	80				>1500 *	
	ENNG	5.0	-		256 *		
		3.0	-	354 *			
	NF	1.0	-			186 *	
	AA	2.0	+		237 *		
		2.0	+			113 *	
		0.5	+			348 *	
1.0		+	602 *				

ENNG : N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン

9AC : 9-アミノアクリジン

NF : 2-ニトロフルオレン

AA : 2-アミノアントラセン

* : P < 0.05 (Dunnett's test)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

(19) 細菌 (大腸菌) を用いた復帰変異性試験

(資料1-19)

試験実施機関：(社) 日本油料検定協会

[GLP 対応]

報告書作成年：2000 年

- 検体の純度：メコプロップP酸
- 試験方法：トリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* (WP2uvrA 株) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在下および非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。試験は、プレインキュベーション法で行ない、検体はエタノールに溶解し、濃度設定試験では50~5000 μ g / プレートの6用量で2連とし、本試験では156 ~ 5000 μ g / プレートの6用量で2連とした。陽性対照としては、*N*-エチル-*N*-ニトロ-*N*-ニトログアニジン (ENNG) および 2-AA (2-アミノアントラセン) を用いた。
- 判定基準：復帰コロニー数が溶媒対照の2倍を超え、かつ用量反応関係が認められる結果が再現される場合を陽性とした。
- 試験結果：結果を次項以降の表に示した。両試験ともS-9 Mixの有無にかかわらず、菌株の生育阻害を起さない最高用量において、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数を増加させなかった。一方、陽性対照として用いた ENNG および 2-AA では、すべての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以下の結果より、検体は本試験条件下で復帰変異誘発性は有しないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

試験結果 (表中の数値は2反復の平均値)

検体	濃度設定試験			本試験		
	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S9-Mix の有無	復帰変異 コロニー 数 / プレ ート	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S9 Mix の有無	復帰変異 コロニー 数 / プレ ート
対照 (エタノール)	-	-	21	-	-	20
メコプロップ P	5	-	21	156	-	19
	20	-	14	313	-	19
	78	-	21	625	-	22
	313	-	17	1250	-	21
	1250	-	19	2500	-	23
	5000	-	* 18	5000	-	* 15
対照 (エタノール)	-	+	24	-	+	19
メコプロップ P	5	+	25	156	+	26
	20	+	26	313	+	19
	78	+	24	625	+	32
	313	+	25	1250	+	27
	1250	+	24	2500	+	33
	5000	+	* 15	5000	+	* 22
陽性 対照	ENNG		515		2	419
	2-AA	+	567	+	10	571

ENNG : *N*-ニチル-*N'*-ニトロ-*N*-ニトロソグアニジン

2-AA : 2-アミノアントラセン

* : 生育阻害が観察された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

(20) ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験

(資料1-20)

試験実施機関：Cytotest Cell Research (ドイツ)

[GLP 対応]

報告書作成年：1994 年

検体の純度：メコプロップP酸
試験方法：ヒトリンパ球を用い、直接法（S9 非共存下、20 および 44 時間処理）および代謝活性化法（S9 共存下、4 時間処理）によって染色体異常誘発性を検定した。
検体はエタノールに溶解して用いた。細胞増殖率等から本試験の濃度を求めるための濃度設定試験を 3 ～ 2000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度範囲において実施した。処理濃度は、S9 非共存下で 100、300、600 $\mu\text{g}/\text{ml}$ および 300.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、S9 共存下で 300、1000 および 2000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ とした。1 濃度あたり 100 個の分裂中期像を 2 連で観察した。陽性対照としては、直接法では Ethylmethanesulfonate (EMS)、代謝活性化法では Cyclophosphamide (CPA) を用いた。実験は 2 回繰り返した（実験 I および II）。

試験結果：結果を次項以降の表に示した。
直接法（S9 非共存下）では 1 回目の試験（実験 I）において構造的異常出現頻度に有意差が認められたが、2 回目（実験 II）では増加は認められなかった。
代謝活性化法（S9 共存下）では実験 II において、1000 および 2000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の染色体構造異常指数に対照群と比較して統計学的有意差が認められたが、これは溶媒対照群の非常に低い染色体異常指数を反映したものと考えられた。その他の濃度では、陰性・溶媒両対照群と比較し、染色体構造異常指数に生物学的関連のある増加は認められず、いずれの観察時期においても同様の結果が得られた。
一方、陽性対照では明らかな染色体異常細胞の増加が認められた。

以上の結果より、検体は本試験条件下における S9 共存下で染色体異常誘発性は有しないものと判断される。S9 非共存下における染色体異常誘発性についての判定は困難であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューフーム株式会社にある。

表 1 実験 I

薬物	濃度 μg/ml	処理 時間	固定 時期	観察 細胞 数	S9mix	倍 数 体 細胞 平均	分裂 指数 (%)	観察された異常の種類												異常細胞 (%)					
								gap			染色分体型			染色体型						その他		+gap	-gap	交換	
								g	ig	ex	d	f	b	ib	if	id	cx	ma	cd	その他					
陰性対照	-	20	20	200	-	0.0	100.0	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.5	1.5	0.0
溶媒対照	1.0 %	20	20	200	-	0.0	100.0	1	0	3	0	0	0	1	0	0	2	0	0	0	0	0	3.5	3.0	0.0
陽性対照	330	20	20	200	-	0.0	55.9	6	1	15	3	0	6	0	3	0	0	1	0	0	0	13.5	11.0**	2.5	
被験物質	100	20	20	200	-	0.0	96.4	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1.5	1.0	0.0
"	300	20	20	200	-	0.5	81.9	2	0	7	3	0	0	0	5	0	0	2	0	0	0	8.5	8.0*	0.0	
"	600	20	20	200	-	0.0	43.0	10	1	10	2	0	0	1	1	0	0	3	0	0	0	13.5	8.5*	0.0	
陰性対照		4	20	200	+	0.0	100.0	4	0	1	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	4.0	2.0	0.0	
溶媒対照	1.0 %	4	20	200	+	0.0	100.0	5	1	1	3	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	5.0	2.5	0.0	
陽性対照	26.7	4	20	200	+	0.0	40.1	10	0	12	6	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	13.0	9.0**	0.0	
被験物質	300	4	20	200	+	0.0	182.8	5	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	4.0	1.5	0.0	
"	1000	4	20	200	+	0.0	117.2	3	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	3.0	1.5	0.0	
"	2000	4	20	200	+	0.0	131.1	3	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	3.0	1.5	0.0	
溶媒対照	1.0 %	44	44	200	-	1.0	100.0	1	0	3	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	3.0	2.5	0.0	
被験物質	300	44	44	200	-	0.5	37.7	17	0	7	5	0	1	0	7	0	0	0	0	0	0	12.0	7.0*	0.5	
溶媒対照	1.0 %	4	44	200	--	0.5	100.0	4	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2.5	1.5	0.0	
被験物質	2000	4	44	200	-	0.0	67.1	6	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4.5	1.5	0.0	

* : P<0.01, ** : P<0.05 (χ² 検定)

g = ギャップ; ig = イソギャップ; ex = 染色体構成要素の転位がない染色体系または染色体系の非染色性損傷と定義する。

b = 切断; ib = イソ切断; f = 断片化; d = 欠失; id = イソ欠失; ma = 多発性異常 (1細胞当り4つ以上の異常が認められる (ギャップは含めない)) ; この種の異常細胞には交換のみを追加記述する。ex = 染色体分体型交換; cx = 染色体分体型崩壊 (粉末化)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファーム株式会社にある。

表 2 実験 II

薬物	濃度 μg/ml	処理 時間	固定 時期	観察 細胞 数	S9mix	倍 数 体 細胞 平均	分裂指数 (%)	観察された異常の種類											異常細胞 (%)									
								染色体型			染色体型			その他		染色体型			その他		+gap	-gap	交換					
								g	ig	gap	f	b	d	ex	ib	if	id	cx	ma	cd				+	-			
陰性対照	-	20	20	200		0.0	100.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.0	1.0	0.0				
溶媒対照	1.0 %	20	20	200	-	0.0	100.0	5	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4.5	2.0	0.0	
陽性対照	330	20	20	200	-	0.0	64.7	19	0	16	5	0	1	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	18.0	11.0**	0.5	
被験物質	100	20	20	200	-	0.0	71.9	3	0	5	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5.0	3.5	0.0	
"	300	20	20	200	-	0.0	66.4	3	0	2	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4.0	2.5	0.0	
"	600	20	20	200	-	0.0	42.5	2	0	5	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	4.0	3.5	0.0	
陰性対照		4	20	200	+	0.0	100.0	5	0	2	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5.0	2.5	0.0
溶媒対照	1.0 %	4	20	200	+	0.0	100.0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.0	0.0	0.0
陽性対照	26.7	4	20	200	+	0.0	29.1	10	1	13	2	0	0	2	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	13.5	10.5**	0.0
被験物質	300	4	20	200	+	0.0	115.5	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.0	0.5	0.0
"	1000	4	20	200	+	0.0	85.1	1	0	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3.5	3.0*	0.0
"	2000	4	20	200	+	0.0	85.8	1	1	5	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4.0	3.0*	0.0
溶媒対照	1.0 %	44	44	200	-	0.0	100.0	1	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2.0	1.5	0.0
被験物質	300	44	44	200	-	0.5	26.1	2	0	6	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5.0	4.0	0.0
溶媒対照	1.0 %	4	44	200	+	0.0	100.0	1	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2.5	2.0	0.0
被験物質	2000	4	44	200	+	1.0	99.0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.5	0.0	0.0

* : P<0.01, ** : P<0.05 (χ² 検定)

g = ギャップ; ig = インギャップ; gap = インギャップ; f = 断片化; d = 欠失; id = イン欠失; ma = 多発性異常 (1細胞当たり4つ以上の異常が認められる (ギャップは含まない)) ; この種の傷と定義する。

b = 切断; ib = イン切断; f = 断片化; d = 欠失; id = イン欠失; ma = 多発性異常 (1細胞当たり4つ以上の異常が認められる (ギャップは含まない)) ; この種の異常細胞には交換のみを追加記述する。ex = 染色体型交換; cx = 染色体型交換; cd = 染色体型交換 (粉末化)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

(21) マウスを用いた小核試験

(資料1-21)

試験実施機関：㈱化合物安全性研究所
[GLP 対応]
報告書作成年： 2000 年

検体の純度：メコプロップP酸

試験動物：Crj：CD-1 (ICR) 系マウス、体重 26 ~ 31g、7 週齢、
一群雄 5 匹

試験方法：検体を 0.5 %カルメロースナトリウム (CMC) 水溶液に懸濁し、
100,200 および 400mg/kg 投与用量を、24 時間間隔で 2 回経口投与
した。陰性対照群には 0.5 % CMC 水溶液のみを、陽性対照群にはマ
イトマイシン C を単回腹腔内投与した。最終投与後 24 時間に動物を
屠殺し、各動物から大腿骨の骨髓を採取してスライドガラス上に風乾
固定後、アクリジンオレンジで染色し、骨髓標本を作製した。陽性対
照群は 24 時間後に動物を屠殺した。各動物につき 2000 個の多染性
赤血球から、小核を有する多染性赤血球の出現率を求めた。また、各
動物につき 200 個の赤血球から、多染性赤血球の比率を求めた。

用量設定根拠：4 用量(300,600,900 および 1200mg/kg の 2 回投与、1 群雄 3 匹) を
用いた予備試験の結果、900 および 1200mg/kg 投与群で全動物の死
亡、600mg/kg では 1 例の死亡が観察されたが、300mg/kg では死
亡、症状とも認められなかった。

試験結果：骨髓標本の観察結果を次項の表に示した。

いずれの投与群においても死亡はみられなかった。

投与後の一般状態、体重変化では 100 および 200mg/kg 群に異常はみ
られなかった。400mg/kg 群では、2 回目の投与後約 24 時間におい
て、1 例に立毛および腹部膨満が観察され、2 例に体重減少が認めら
れた。

いずれの投与群においても多染性赤血球の比率および小核を有する多
染性赤血球の出現率に、対照群と比較して統計学的に有意な増加は認
められなかった。陽性対照群では、小核を有する多染性赤血球の出現
頻度に対照群と比較して統計学的に有意な増加が認められた。

以上の結果より、検体は本試験条件下において骨髓染色性赤血球に小核を誘発せず、染色体異常
誘発性は陰性を判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

観察結果表

採取時間	群	投与量 1)	性	観察 動物数	MNPCE % (平均値±SD)	PCE % (平均値±SD)
24 ²⁾	溶媒対照	—	雄	5	0.14 ± 0.11	54.3 ± 1.0
	メコプロップ	100	雄	5	0.06 ± 0.05	59.4 ± 5.8
		200	雄	5	0.10 ± 0.07	54.8 ± 5.2
		400	雄	5	0.14 ± 0.09	50.3 ± 3.0
	陽性対照	1	雄	5	2.00 ± 0.35**	56.8 ± 8.6

溶媒対照 : 0.5% CMC 水溶液

陽性対照 : Mitomycin C

MNPCE : 小核を有する多染性赤血球の割合

PCE : 赤血球中の多染性赤血球数の割合

** : Kastenbaum and Bowman検定 (p < 0.01)

1) : 24時間間隔で2回投与

2) : 最終投与後24時間

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

15. 生体の機能に及ぼす影響

メコプロップP原体における薬理試験

(資料1-22)

試験実施機関：(株)三菱化学安全科学研究所

報告書作成年：2000年

検体の純度：メコプロップP酸

1) マウス、ラットにおける用量設定試験（毒性徴候観察）

① マウスにおける毒性徴候

供試動物：ICR系マウス、5週齢、体重 26～31g、一群雄3匹

方法：検体を0.5% CMC水溶液に懸濁して、500,700,1000,1400および2000mg/kgを強制経口投与し、急性毒性徴候および死亡の有無を確認した。観察は、投与直前、投与0.5,1,2,4,6,8,時間後および1,2,3,4,5,6,7日後に行なった。

結果：500および700mg/kgでは、毒性徴候および死亡は認められなかった。1000mg/kg以上では、投与2時間以降に自発運動の減少、歩行失調、横臥、振戦、呼吸数と体温の低下がみられ、死亡は1日後以降に認められた。

② ラットにおける用量設定試験（毒性徴候観察）

供試動物：Sprague-Dawley系ラット、5週齢、体重 雄143～165g、一群雄3匹

方法：検体を0.5% CMC水溶液に懸濁して、500,700,1000,1400および2000mg/kgを強制経口投与し、急性毒性徴候および死亡の有無を確認した。観察は、投与直前、投与0.5,1,2,4,6,8,時間後および1,2,3,4,5,6,7日後に行なった。

結果：500および700mg/kgでは、毒性徴候および死亡は認められなかった。1000mg/kg以上では、死亡は認められず、投与2時間以降に自発運動の減少、呼吸抑制が認められたが、2日後には回復した。1400mg/kg以上では、投与2時間以降に自発運動の減少、歩行失調、横臥、呼吸数と体温の低下がみられ、死亡は1日後以降に認められた。

2) マウス、ラットの中樞神経系に対する作用

① マウスにおける一般症状観察および行動に及ぼす影響

供試動物：ICR系マウス、5週齢、体重 26～32g、一群雄3匹

方法：検体を0.5% CMC水溶液に懸濁して、200,400および800mg/kgを強制経口投与し、行動をIrwinの多元観察法に従って確認した。観察は、投与直前、投与0.5,1,2,4,6,8,時間後および1,2,3,4,5,6,7日後に行なった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

結果 : 200mg/kgでは、一般身体状態および行動に影響は認められなかった。400 mg/kgでは、投与2時間後に探索行動と自発運動の軽度な低下が認められた。800mg/kgでは、1時間後から48時間後にかけて警戒性・探索行動・自発運動・触反応・立ち直り反射の抑制、体姿勢の異常、受動性の抑制、縮瞳、体温低下、疼痛反応・握力・耳介反射・角膜反射・同側屈筋反射・呼吸の抑制、閉眼が認められた。死亡は800mg/kgにおいて3例中2例が48時間後にみられた。

② マウスにおける自発運動に及ぼす影響

供試動物 : ICR系マウス、5週齢、体重 雄 25 ~ 33g、一群雄 18 匹

方法 : 検体を0.5% CMC水溶液に懸濁して、50,100,200,400および800mg/kgを強制経口投与し、2時間後に3例ずつケージに収容し、8時間後まで自発運動量を測定した。

結果 : 50 および 100mg/kg では影響は認められなかった。200mg/kg 以上では、投与2~3時間後まで有意な低下が認められた。

③ マウスにおける痙攣誘発作用

供試動物 : ICR系マウス、5週齢、体重 雄 27 ~ 32g、一群雄 10 匹

方法 : 検体を0.5% CMC水溶液に懸濁して、200,400および800mg/kgを強制経口投与し、2時間後に閾値下最大電流を通電し、強直性屈曲痙攣および強直性伸展痙攣が発現するかどうか観察した。

結果 : いずれの投与量においても痙攣は誘発されなかった。

3) ウサギの呼吸、循環器系（血圧・心拍数）に対する作用

供試動物 : 日本白色ウサギ、15-18週齢、体重 雄 3.0 ~ 3.5kg、一群雄 3 匹

方法 : ウレタン投与による麻酔後、検体を0.5% CMC水溶液に懸濁して、10,50, および 250mg/kgを十二指腸内に投与した。呼吸数、血圧および心拍数の測定は投与前、投与1,2,3 および4時間後に行なった。

結果 : 10 および50mg/kg投与では投与の影響はみられなかった。250mg/kg投与では投与1時間後から呼吸数に減少傾向がみられ、投与3又は4時間後に心拍数の軽度な低下がみられた。500および1000mg/kg投与ではそれぞれ投与2.5時間あるいは1.25時間後に死亡した。

4) マウスの消化管（小腸炭末輸送能）に対する作用

供試動物 : ICR系マウス、6週齢、体重 雄 22 ~ 27g、一群雄 8 匹

方法 : 検体を0.5% CMC水溶液に懸濁して、200,400,および800mg/kgを腹腔投与し、2時間後に炭末懸濁液を経口投与し、その30分後に小腸を摘出し、炭末到達距離を測定した。

結果 : 200および400mg/kgでは明確な変化は認められなかった。800mg/kgでは輸送率は対照群に比べ有意ではなかったが約1/2に抑制された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

5) ラットの腎機能に対する作用

- 供試動物： Sprague-Dawley系ラット、5週齢、体重 雄148～180g、一群雄6匹
方法： 検体を0.5% CMC水溶液に懸濁して、0（溶媒対照）250,500,および1000mg/kg を経口投与し、生理食塩水を負荷した後6時間採尿し、尿量、尿中電解質、浸透圧を測定した。
結果： 250および500mg/kgでは影響は認められなかった。1000mg/kgにおいては、尿量、尿中Na,K,Cl排泄量の有意な減少が認められた。

以上の結果より、検体は生体機能に対して、経口投与した場合、一般身体状態および行動、腸管輸送能、尿量および電解質排泄に対し抑制的な作用を有すると考えられる。また、麻酔ウサギの呼吸、循環器系への明らかな影響はなく、痙攣誘発作用は有しないと考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

「生体の機能に及ぼす影響に関する試験」の総括表

試験項目 (試験動物)	投与経路 (溶媒)	投与量 (mg/kg)	動物数 / 群	作用量 (mg/kg)	無作用量 (mg/kg)	結果の概要
中枢神経系 一般状態 [Irwin 法] (マウス)	経口投与 (0.5% CMC 懸濁液)	0 200 400 800	♂ 3	400	200	抑制性の徴候が1時間以降 に認められたが、3日以内に 消失した。 死亡： 800mg/kg 2/3 400mg/kg 以下死亡なし
中枢神経系 自発運動に 対する作用 (マウス)	経口投与 (0.5% CMC 懸濁液)	0 50 100 200 400 800	♂ 18	200	100	投与2.5～3時間後まで有意 な低下が認められた。
中枢神経系 痙攣誘発 作用 (マウス)	経口投与 (0.5% CMC 懸濁液)	0 200 400 800	♂ 10	—	800	誘発作用は認められなかった
呼吸・ 循環器系 血圧および 心拍数 (ウサギ)	十二指腸 投与 (0.5% CMC 懸濁液)	0 10 50 250	♂ 3	—	250	影響はみられなかった。
消化器系 腸管輸送能 測定 (マウス)	腹腔内 投与 (0.5% CMC 懸濁液)	0 200 400 800	♂ 8	800	400	輸送能の抑制が認められた。
腎機能 (ラット)	経口投与 (0.5% CMC 懸濁液)	0 250 500 1000	♂ 6	1000	500	尿量、尿中電解質排出量、 の低下が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

2-1 製剤を用いた試験成績

(1) ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 2-1-1)

試験実施機関：BASF 毒性研究所（ドイツ）

[GLP 対応]

報告書作成年：1994 年

検体の純度：スコリテック液剤（メコプロップPカリウム 52%）
 組成：メコプロップP 44.1%
 （製剤中にはカリウム塩として 52%存在）
 水酸化カリウム水溶液 55.9%

試験動物：Wistar（Chbb：THOM）系ラット、若齢成獣
 体重：雄 175～194g、雌 175～187g 群雌雄各5匹

試験期間：14日間観察

試験項目：中毒症状および生死を14日間観察した。投与前、投与後7および14日目に全生存動物の体重を測定した。試験終了時に全動物を解剖し、肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雄雌共に 200, 500, 2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄 500 - 2000 雌 500 2000
死亡開始および終了時間	投与後3時間に開始 投与後3日に消失
症状発現および消失時間	投与後1時間に発現 投与後2日に消失
徴候の認められない最大投与量 (mg/kg)	雄 200 雌 200
死亡例が認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雄 500 雌 500

中毒症状としては、一般状態の悪化または低下、呼吸困難、反応性低下、腹臥位または側臥位、歩行失調、筋弛緩、不全麻痺、麻酔様状態、疼痛反射または角膜反射の欠如、振戦、筋攣縮および脱水状態がみられた。

体重に投与による影響はみとめられなかった。

剖検所見では、死亡個体に鬱血が認められたが、生存動物に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ニューファム株式会社にある。

(2) ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 2-1-2)

試験実施機関：BASF 毒性研究所（ドイツ）

[GLP 対応]

報告書作成年：1994 年

検体の純度：スコリテック液剤（メコプロップPカリウム 52%）
組成：メコプロップP 44.1%
（製剤中にはカリウム塩として 52%存在）
水酸化カリウム水溶液 55.9%

試験動物：Wistar（CHBB：THOM）系ラット、若齢成獣
体重：雄 266～284g、雌 230～251g 一群雌雄各 5 匹

試験期間：14 日間観察

試験項目：中毒症状および生死とを 14 日間観察した。投与直前、投与後 7 および 14 日目に全動物の体重を測定した。試験終了時に全動物を解剖し、肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	雄雌共に 2000, 3000, 4000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄 約 4000 雌 > 4000
死亡開始および終了時間	投与 1 日後に発現 投与 2 日後に終了
症状発現および消失時期	投与 3 時間後に発現 投与 5 日後に終了
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 3000 雌 3000

中毒症状としては、一般状態の悪化、呼吸困難、反応性の低下、腹臥位・側臥位、歩行失調、麻痺、振戦、筋攣縮が認められた。

体重に異常は認められなかった。

剖検所見では、死亡動物に死戦期鬱血がみられたが、生存動物に異常は認められなかった。

また、投与部位に皮膚に、紅斑、浮腫が認められ、7 および 14 日後には鱗屑および痂皮が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

3) ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 2-1-3)

試験実施機関：BASF 毒性研究所 (ドイツ)

[GLP 対応]

報告書作成年：1994 年

検体の純度：スコリテック液剤 (メコプロップPカリウム 52%)

組成：メコプロップP 44.1%

(製剤中にはカリウム塩として 52% 存在)

水酸化カリウム水溶液 55.9%

試験動物：Wistar (Chbb：THOM) 系ラット、8-9 週齢

体重：雄 277 ± 7g、雌 196 ± 5g、一群雌雄各 5 匹

試験期間：14 日間観察

試験方法：検体はそのままアトマイザーによりエアゾルとし、4 時間鼻部暴露させた。

設定濃度：5000mg/m³

実際濃度：5400 mg/m³

粒子を金属製ディスク上に捕集し、HPLCにより実際濃度を求めた。

暴露濃度：

設定濃度 (mg/m ³)	5000
実際濃度 (mg/m ³)	5400
粒子径分布 (%)	
>29.5 (μm)	1.0
18.2-29.5	0.6
8.5-18.2	0.4
5.5-8.5	0.8
2.8-5.5	6.6
1.2-2.8	40.3
<1.2	50.3
空気力学的質量中位径 (μm)	0.57
呼吸可能な粒子 (<3μm) の割合 (%)	86.4
チャンバー容積 (リットル)	55
チャンパー内通気量 (リットル/分)	25
暴露条件	ミスト 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。暴露直前、投与後 7 および 14 日目に全生存動物の体重を測定した。試験終了時に全生存動物につき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ニューファム株式会社にある。

結 果 :

投 与 方 法	吸 入
暴露濃度 (mg/m ³)	雄雌ともに 5400
L D ₅₀ (mg/m ³)	雄 >5400 雌 >5400
死亡開始時間および終了時間	死亡例なし
症状発現および消失時間	暴露開始後 0.5 時間から発現 暴露終了後 1 日に消失
死亡例が認められなかった 最高濃度 (mg/m ³)	雌雄共 5400

中毒症状としては、不規則呼吸および呼吸数の増加がみられた。これらの症状は、1 日後には消失した。

異常な体重変化はみられなかった。

肉眼的病理検査では、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ニューファム株式会社にある。

4) ウサギを用いた眼一次刺激性試験

(資料 2-1-4)

試験実施機関：BASF 毒性研究所 (ドイツ)

[GLP 対応]

報告書作成年：1994 年

検体の純度：スコリテツク液剤 (メコプロップPカリウム塩 52%)
 組成：メコプロップP 44.1%
 (製剤中にはカリウム塩として 52%存在)
 水酸化カリウム水溶液 55.9%

試験動物：ウサギ/WHITE VIENNA、若齢成獣
 体重：3.88kg 雌 1

試験期間：15日間観察

試験方法：1匹の動物に対し、0.1mlの検体(そのまま)を右眼に投与し、眼の刺激性変化を観察した(非洗浄)。左眼は対照とした。

試験項目：処理後、1、24、48 および 72 時間後、さらに 8 日および 15 日後に、角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、OECDガイドライン 405 および EECL383AB5 の方法により評点した。

結果：観察した刺激性変化の評点(スコア)は以下の表のとおりである。

項目		投与後時間					
		1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	8 日	15 日
角膜	程度	1	1	1	2	3	4
	混濁面積	3	4	4	—	3	1
虹彩		0	1	1	1	1	1
結膜	発赤	2	2	2	3	2	2
	浮腫	2	2	3	3	3	2
	分泌物	3	3	2	2	2	1
合計		11	13	13	11	14	11

—：症状がみられたため所見を読み取れなかった。

角膜、虹彩、結膜のいずれにも刺激性変化が認められた。刺激性の平均評価点(24 から 72 時間)は、角膜混濁 1.3、虹彩に対し 1.0、結膜発赤 2.3、結膜浮腫 2.7 であった。観察所見から回復性がないと判断したので、試験は 15 日で終了した。

以上の結果から、本剤はウサギの眼に対して強い刺激性を有す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ニューファム株式会社にある。

5) ウサギを用いた眼一次刺激性試験

(資料 2-1-5)

試験実施機関：(財)食品農医薬品安全性評価センター
 [GLP 対応]
 報告書作成年：2000年

- 検体の純度：スコリテック液剤(メコプロップPカリウム 52%)
 組成：メコプロップP 44.1%
 (製剤中にはカリウム塩として52%存在)
 水酸化カリウム水溶液 55.9%
 スコリテック液剤を蒸留水で400倍に希釈したものを検体とした。
- 試験動物：ニュージーランド白色種ウサギ 11週齢
 体重：2.18～2.38kg、雌 3匹
- 試験期間：3日間観察
- 試験方法：6匹の動物に対し、0.1mlの検体を右眼に投与し、眼の刺激性変化を観察した(非洗浄)。左眼は対照とした。
- 試験項目：処理後、1、24、48および72時間後まで、角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察した。
- 結果：観察した刺激性変化の評点(平均スコア)は以下の表のとおりである。

項目		投与後時間				
		1時間	24時間	48時間	72時間	
非 洗 浄 群	角膜	0	0	0	0	
	混濁	0	0	0	0	
	虹彩	0	0	0	0	
	結膜	発赤	0	0	0	0
		浮腫	0	0	0	0
		分泌物	0	0	0	0
	全合計スコア*		0	0	0	0
群平均スコア		0.0	0.0	0.0	0.0	

いかなる刺激性変化も認められなかった。

以上の結果から、本剤の400倍希釈液はウサギの眼に対して刺激性はないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

6) ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験

(資料 2-1-6)

試験実施機関：BASF 毒性研究所 (ドイツ)

[GLP 対応]

報告書作成年：1994 年

検体の純度：スコリテック液剤 (メコプロップPカリウム 52%)
組成：メコプロップP 44.1%
(製剤中にはカリウム塩として 52%存在)
水酸化カリウム水溶液 55.9%

試験動物：ウサギ/WHITE VIENNA、若齢成獣
体重：3.03～3.42kg、6匹 (雄5匹、雌1匹)

試験期間：15日間観察

試験方法：検体0.5mlを2.5×2.5cmのテストパッチに塗り、刈毛した動物の背中の皮膚に4時間塗布した。皮膚に残った検体は界面活性剤/水(1/1)を用いて除去した。

試験項目：塗布終了後、1、24、48および72時間目に、その後は8日と15日に塗布部分の刺激性変化(紅斑、痂皮、浮腫)の有無等を観察し、Draizeの方法に従って採点した。

結果：観察した刺激性変化の採点(4時間塗布の平均スコア)は以下の表のとおりである。

項目	最高 評点	投与後時間					
		1時間	24時間	48時間	72時間	8日	15日
紅斑・痂皮	4	1.8	2.8	2.8	2.5	1.5	1.2
浮腫	4	0.3	0.3	0	0	0	0

刺激性の平均評点(24から72時間)は、紅斑が2.7、浮腫が0.1であった。皮膚反応は、1匹においてはパッチ除去15日後に回復した。他の動物ではいくつかの所見が試験終了時(15日)まで継続して観察された。

以上の結果から、本剤はウサギの皮膚に対して刺激性を有す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ニューファム株式会社にある。

7) ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験

(資料 2-1-7)

試験実施機関：(財)食品農医薬品安全性評価センター
[GLP 対応]

報告書作成年：2000年

- 検体の純度：スコリテック液剤（メコプロップPカリウム 52%）
組成：メコプロップP 44.1%
（製剤中にはカリウム塩として 52%存在）
水酸化カリウム水溶液 55.9%
スコリテック液剤を蒸留水で400倍に希釈したものを検体とした。
- 試験動物：ニュージーランドホワイト種ウサギ、雌 18 週齢
体重 3.42～3.89kg 雌 3匹
- 試験期間：3日間観察
- 試験方法：検体0.5mlを2.5×2.5cmのテストパッチに塗り、刈毛した動物の背中の皮膚に4時間塗布した。暴露後皮膚に残った検体は蒸留水を用いて除去した。
- 試験項目：塗布終了後、1、24、48および72時間目に、塗布部分の刺激性変化（紅斑、痂皮、浮腫）の有無等を観察した。
- 結果：観察した刺激性変化の採点（4時間塗布の平均スコア）は以下の表のとおりである。

項目	最高 評点	投与後時間			
		1時間	24時間	48時間	72時間
紅斑・痂皮	1	0	0	0	0
浮腫	1	0	0	0	0

いずれの動物にも皮膚に異常は認められなかった。

また、一般状態にも異常はみられなかった。

以上の結果から、検体はウサギの皮膚に対して刺激性の有しないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

8) モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 2-1-8)

試験実施機関： Centre International de Toxicologic (フランス)

[GLP 対応]

報告書作成年： 1994 年

検体の純度： スコリテック液剤 (メコプロップPカリウム 52%)

組成：メコプロップP 44.1%

(製剤中にはカリウム塩として 52%存在)

水酸化カリウム水溶液 55.9%

試験動物： ハートレイ系モルモット (雌雄)、1~3月齢

体重 雄 322 ± 17g、雌 331 ± 13g

試験群： 20 匹 (雌雄各 10 匹)、対照群： 10 匹 (雌雄各 5 匹)

試験期間： 誘発後 24 及び 48 時間後に観察

試験方法： [Buehler法]

投与量設定根拠：軽度から中程度の刺激性反応が認められる濃度 (検体をそのまま、および 75% (w/w) 希釈液を用いた。

感作：検体をそのまま (0.5ml) を 1 日および 3 日に、濃度 75% (水溶液)

8,10,12,15,17,19日に刈毛した左腹側部に 6 時間閉鎖貼付した。合計 9 回の感作処置を施した。

誘発：10 日間の休止期間 (19 日から 28 日まで) 後、29 日に右腹側部に蒸留水で希釈した 75%(w/w) 液を 6 時間貼付した。さらに 38 日にも 50%(w/w) 液を同様に第 2 回目の誘発を行った。

試験項目：誘発暴露終了後、24 および 48 時間日に適用部位の紅斑および浮腫の有無を観察し、皮膚反応の強さを、紅斑および浮腫ともに 5 段階 (0~4) に評点した。

陽性対照：陽性対照群は設けなかったが、別途 0.05% 2,4 -dinitrochlorobenzene を用いて誘発したモルモットで感受性を確認している。結果を以下に示す。

性	動物番号	24時間日				48時間日				結論	
		紅斑		浮腫		紅斑		浮腫			
		LF	RF	LF	RF	LF	RF	LF	RF	LF	RF
雌	71	2	0	0	0	2	0	0	0	+	-
	72	2	0	0	0	2	0	0	0	+	-
	73	2	0	0	0	2	0	0	0	+	-
	74	1	0	0	0	0	0	0	0	+/-	-
	75	2	0	0	0	1	0	0	0	+	-

- : 陰性、+ 高感作反応、+/- : 境界域

LF : 左腹側 (0.5% で惹起)、RF : 右腹側 (0.1% で惹起)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

結果： 誘発処理後の観察において、皮膚反応が認められた動物数を以下に示す。

群	供試動物数	感作濃度 (%)	誘発回数	誘発濃度 (%)	皮膚反応	感作反応動物数 *						陽性動物数	
						24時間			48時間				
						皮膚反応評点			皮膚反応評点				
0	1	2	0	1	2								
検体	感作群	19	75	1回目	75	紅斑	19	0	0	18	2	0	0
						浮腫	19	0	0	20	0	0	
				2回目	50	紅斑	11	5	2	13	4	2	
						浮腫	19	0	0	20	0	0	
検体	対照群	10	-	1回目	75	紅斑	10	0	0	9	1	0	0
						浮腫	10	0	0	10	0	0	
				2回目	50	紅斑	8	1	1	9	0	1	
						浮腫	10	0	0	10	0	0	

* 1回目の感作後では72時間目にも皮膚反応を観察したが、いずれの個体にも反応は認められなかった。

検体処理の誘発部位には、少数の個体に軽度の皮膚反応が散見されたが、対照群との差は認められなかった。

以上の結果から、検体の皮膚感作性は陰性であると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

2-2 製剤を用いた試験成績

(1) ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 2-2-1)

試験実施機関：セーフファーム ラボラトリーズ リミテッド
[GLP 対応]

報告書作成年：2007 年

検体の純度：製剤 ハイジョソー Pro 顆粒水和剤
組成 イソウロン 25%
グリホサートイソプロピルアミン塩 40%
メコプロップ P イソプロピルアミン塩 5%
界面活性剤，鉍物質微粉等 30%

試験動物：Sprague-Dawley 系ラット、8-12 週齢、
体重：雌 193~240 g 群雌各 3 匹

試験期間：14 日間観察

試験方法：毒性等級法

投与方法：検体を蒸留水懸濁して経口投与した（投与量 2000mg/kg）、動物は投与前に 1 夜絶食させた。

観察・検査項目：中毒症状および生死を 14 日間観察した。体重は 0、7 及び 14 日目（投与当日を 0 日目として）に測定した。試験終了時に全動物を解剖し、肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	2000
LD ₅₀ (mg/kg)	>2500
死亡開始および終了時間	死亡は認められなかった。
症状発現および消失時間	異常は認められなかった。
毒性徴候の認められない 最高投与量 (mg/kg)	2000
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000

中毒症状は認められなかった。体重推移及び剖検において検体の影響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ニューファム株式会社にある。

(2) ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 2-2-2)

試験実施機関：セーフファーム ラボラトリーズ リミテッド
[GLP 対応]

報告書作成年：2007 年

- 検体の純度 : 製剤 ハイジョソー Pro 顆粒水和剤
組成 イソウロン 25%
グリホサートイソプロピルアミン塩 40%
メコプロップPイソプロピルアミン塩 5%
界面活性剤, 鉱物質微粉等 30%
- 供試動物 : Sprague-Dawley 系ラット、8-12 週齢、
体重：雄 347~398g、雌 243~282g 一群雌雄各 5 匹
- 試験期間 : 14 日間観察
- 投与方法 : 蒸留水にて湿らせた被験物質の計算量を刈毛した背部皮膚（相対表面積の約 10%）均一に塗布し、手術用ガーゼで覆い、自己接着包帯で半閉塞とした。
24 時間後に包帯を除去し、蒸留水で湿らせたコットンウールで拭き取った。
- 観察・検査項目 : 皮膚反応を含む中毒症状および生死を、1/2, 1, 2 及び 4 時間後に、その後は 1 日 1 回 14 日間観察した。体重は 0, 7 及び 14 日目（投与当日を 0 日目として）に測定した。試験終了時に全動物について処理部位を含む肉眼的病理検査を実施した。

結 果 :

投 与 方 法	経 皮
投与量 (mg/kg)	2000
LD ₅₀ (mg/kg)	>2000
死亡開始時間および終了時間	死亡は認められなかった。
症状発現時間および消失時期	異常は認められなかった。
無毒性量 (mg/kg)	>2000
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	>2000

一般状態、体重推移及び剖検において検体の影響は認められなかった。また、処理部位の皮膚に、刺激性変化及びその他の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ニューファム株式会社にある。

3) ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験

(資料 2-2-3)

試験機関： セーフファーム ラボラトリーズ リミテッド
 英国 [GLP 対応]
 報告書作成年 2007 年

検体の純度 : JC - 0501 顆粒水和剤

組成：イソウロン 25%
 グリホサートイソプロピルアミン塩 40%
 メコプロップPイソプロピルアミン塩 5%
 界面活性剤，鉍物質微粉等 30%

供試動物 : ニュージーランド白色種ウサギ、約12~20週齢、体重 2.0~3.0kg、一群3匹

観察期間 : 72 時間

投与方法 : 検体の0.5mlを刈毛した動物の背部皮膚に適用し、ガーゼ(25x25mm)で覆い閉塞貼付した。貼付時間は4時間とし、貼付終了後に皮膚に残った検体を蒸留水を綿に含ませた脱脂綿で拭き取った。

観察項目 : 貼付終了後、1時間後、24、48及び72時間まで処理部位の刺激性変化(紅斑、痂皮、浮腫)の有無を観察し、Draize法に従って採点した。

結果 : 観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

項目	最高 評点	投 与 後 時 間			
		1 時間	24時間	48時間	72時間
紅斑、痂皮	4	0	0	0	0
浮腫	4	0	0	0	0
合計	8	0	0	0	0
24及び72時間後の紅斑及び浮腫の評点の合計 (S) : 0					
一次刺激性指数 (S/6) : 0/6 =0.0					
分類 : 刺激性なし					

表の点数：3匹の平均点

試験期間中に紅斑は観察時に全ての処置皮膚部位において認められなかった。

以上の結果から、本水和剤はウサギの皮膚に対して、非刺激性物質に分類された皮膚腐食性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ニューファム株式会社にある。

4) ウサギを用いた眼一次刺激性試験

(資料 2-2-4-1)

試験機関： セーフファーム ラボラトリーズ リミテッド
英国 [GLP 対応]

報告書作成年 2007 年

検体の純度 : 製剤 ハイジョソー Pro 顆粒水和剤
組成 イソウロン 25%
グリホサートイソプロピルアミン塩 40%
メコプロップ P イソプロピルアミン塩 5%
界面活性剤、鉍物質微粉等 30%

供試動物 : ウサギ (New Zealand White rabbit)
1 頭 (生後 12 ~ 20 周齢の個体。体重 2.00kg)

観察期間 : 21 日間観察

投与方法 : 検体の 0.1ml を片側の目に投与し、洗眼しなかった。

観察項目 : 投与後 1, 24, 48 及び 72 時間後に眼の障害及び刺激性の評価を行った。
その他眼に認められた影響も全て記録した。眼の検査は、光源として標準検眼鏡を用いて行った。さらに適用 21 日後にも観察し、Draize 法に従って採点した。眼の影響の可逆性を評価した。

結果 : 観察した刺激性変化の評点は以下の表のとおりである。

群	項目	最高 評点	投与後時間							
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	7 日	15 日	21 日	
非洗眼 群 1 匹	角膜	80	0	20	20	40	40	20	10	
	虹彩	10	0	5	5	5	5	5	0	
	結膜	発赤	6	4	4	4	4	4	2	2
		浮腫	8	4	2	2	4	2	2	0
		分泌物	6	2	2	2	4	2	0	0
	合計	110	20	33	33	57	53	29	12	
平均評点		20	33	33	57	53	29	12		

点があるいは拡散した角膜混濁が 24 及び 48 時間観察時の処置眼に認められた。虹彩炎が処置 1 時間、24 時間、48 時間、72 時間及び 7 日後観察時の処置眼に認められた。適用 1 時間、24 時間、48 時間、72 時間及び 7 日後観察時に、中等度の結膜刺激が処置

眼に認められ、15 日及び 21 日後最小の結膜刺激が観察された。瞬膜の 1/2 以上に渡る出血が、適用 24 時間、48 時間及び 72 時間後に観察された。

以上の結果から、本剤はウサギの眼に対して腐食性があると分類される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

4) - 1 ウサギを用いた眼刺激性試験 (製剤の33.3倍希釈液) (資料 2-2-4-2)

試験機関：株式会社 バイオトクステック
 韓国 [GLP 対応]
 報告書作成年： 2007 年

検体の純度：製剤 JC 0501 顆粒水和剤

組成：

イソウロン 25%
 グリホサートイソプロピルアミン塩 40%
 メコプロップA-イソプロピルアミン塩 5%
 鉍物質微粉 30%

供試動物：ニュージーランド白色種ウサギ、16 週齢、体重 2.7 ~ 2.9kg, 非洗眼群 3 匹

観察期間：4 日間

投与方法：被験原末を秤量し乳鉢を用いて微細な粉末にした後、注射用水を加えて 3.0 % (w/v) 被験液調製し 0.1 ml を片側の目に投与し、洗眼しなかった。

観察項目：投与後 1, 24, 48 及び 72 時間後に眼の障害及び刺激性の評価を行った。その他眼に認められた影響もすべて記録した。眼の検査は、光源として標準検眼鏡を用いて行った。Draize 法に従って採点した

結果：観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

群	項目		最高 評点	投与後時間			
				1時間	24時間	48時間	72時間
非洗眼群 (3匹平均)	角膜	程度	4	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	2	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
		分泌物	3	0	0	0	0
	合計*		110	2	0	0	0

* 角膜の評点 = (程度 X 面積) X 5

虹彩の評点 = 虹彩 X 5

結膜の評点 = (発赤 + 浮腫 + 分泌物) X 2

合計 = 角膜の評点 + 虹彩の評点 + 結膜の評点

結膜発赤が投与後 1 時間後に観察されたが、投与後 24 時間において全て消失した。投与後 24、48、72 時間において、全例で眼刺激性は認められなかった。

以上の結果から、本剤はウサギの眼に対して実際上刺激性なしと分類される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

5) モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 2-2-5)

試験機関： Phycher Bio DEveloppement
 仏国 [GLP 対応]
報告書作成年 2007 年

検体の純度：製剤 ハイジョソウー Pro 顆粒水和剤

組成：

イソウロン	25%
グリホサートイソプロピルアミン塩	40%
メコプロップ P イソプロピルアミン塩	5%
鉱物質微粉	30%

供試動物：Dunkin Hartley 系モルモット (雌)、5 週齢、体重 290 ~ 347g、一群 15 匹
検体非処理群 5 匹、処理群 10 匹

観察期間：48 時間

試験操作：[M&K法]

投与量設定根拠：以下の濃度でオリーブ油中及び、流動パラフィン中で刺激反応は認められなかった。

皮内感作：オリーブ油中 5 % (v/v) 溶液

局所感作：流動パラフィン中 60 % (v/v) 溶液

局所惹起：流動パラフィン中 60 % (v/v)、及び 30 % (v/v) 溶液

感作：肩甲骨部を刈毛及び剃毛し、検体の 20 %、10 %、5 %、2.5 %、1.25 %、0.625 %濃度の流動パラフィン液を各 0.1ml / 注射部位で皮内注射した。その 24 時間後注射部位の観察を行った。必要に応じて更に 48 時間後の観察を行った。

惹起：剪毛した側腹部に検体の 60 %、30 %、15 %、7.5 %濃度の流動パラフィン液を 24 時間閉塞添付した。

観察項目：投与後 1, 24, 48 時間後に適用部位の紅斑及び適用部位の紅斑及び浮腫有無等を肉眼的に観察し、以下の基準に従い採点した。

肉眼的変化なし	0
散在性又は斑状の紅斑	1
中程度のびまん性紅斑	2
強い紅斑と浮腫	3

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

結果：観察した刺激性変化の採点は以下のとおりである。

		感作		感作反応動物数				陽性率 (%)							
				24 時間後		48 時間後									
				皮膚反応評点	計	皮膚反応評点	計								
		0	1	2	3	0	1	2	3	24 時間後	48 時間後				
検体	処 理	5% 検体 (オリーブ油)	60% 検体 (流動ハメラフィン)	9	1	0	0	1/10	10	0	0	0	10	0	
		5% 検体 (1:1 比の Freund's Complete Adjuvant+ 等浸透圧食塩水)	30% 検体 (流動ハメラフィン)	9	1	0	0	1/10	10	0	0	0	10	0	
	非 処 理	5% 検体 (オリーブ油)	60% 検体 (流動ハメラフィン)	5	0	0	0	-/5	5	0	0	0	-/5	—	—
		5% 検体 (1:1 比の Freund's Complete Adjuvant+ 等浸透圧食塩水)	30% 検体 (流動ハメラフィン)	5	0	0	0	-/5	5	0	0	0	-/5	—	—

紅斑は惹起 24 時間後 1匹で観察されたが、惹起 48 時間後には消失した。24 時間または 48 時間後の観察時において、対照群動物の局所紅斑は全ての局所惹起部位において認められなかった。

以上の結果から、本剤はモルモットの皮膚に対して、非感作性物質に分類され皮膚感作性は認められなかった。