

農 薬 抄 録

一般名：メソトリオン

(除草剤)

(改訂年月日) 平成 18 年 5 月 11 日
平成 19 年 1 月 10 日
平成 20 年 9 月 18 日
平成 21 年 1 月 29 日
平成 21 年 2 月 4 日
平成 21 年 7 月 9 日

(作成会社名) シンジェンタ ジャパン株式会社

目次

I. 開発の経緯	1
II. 物理的・化学的性状	2
III. 生物活性	15
IV. 適用および使用上の注意	16
V. 残留性および水質汚濁性	22
VI. 有用動植物等に及ぼす影響	34
VII. 使用時安全上の注意、解毒方法	57
VIII. 毒性	t-1
<毒性一覧表>	t-1
1. 原体	t-8
1. 急性毒性	t-8
2. 眼および皮膚に対する刺激性	t-12
3. 皮膚感作性	t-16
4. 急性神経毒性	t-18
5. 急性遅発性神経毒性	t-23
6. 90日間反復経口投与毒性	t-24
7. 21日間反復経皮投与毒性	t-80
8. 90日間反復吸入毒性	t-81
9. 反復経口投与神経毒性	t-82
10. 28日間反復投与遅発性神経毒性	t-89
11. 1年間反復経口投与毒性および発がん性	t-90
12. 繁殖毒性および催奇形性	t-161
13. 変異原性	t-235
14. 生体機能影響	t-247
15.	t-254
16.	t-278
17.	t-283
18.	t-286
19.	t-288
2.	t-301
3. 原体混在物および代謝物	t-310

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	f-1
IX. 動植物および土壌等における代謝分解	m-1
<代謝分解試験一覧表>	m-2
<代謝分解物の名称および構造式一覧表>	m-11
1. 動物体内運命に関する試験	m-12
2. 植物体内運命に関する試験	m-48
3. 土壌中運命に関する試験	m-78
4. 水中運命に関する試験	m-117
5. 土壌吸着および脱着に関する試験	m-126
6. 代謝分解のまとめ	m-138
7. 推定代謝分解経路	m-145
8. 代謝分解の概要	m-146
[附]メソトリオンの開発年表	i

1. 開発の経緯

メソトリオンの農薬としての用途はゼネカ社により発見された。メソトリオンはキンボウジュ (*Callistemon citrinus* 別名 ブラシノキ) の産生するアレロパシー物質の研究から派生した化合物である。

米国において、メソトリオンは 1998 年米国 EPA にとうもろこし用除草剤として登録申請がなされ、2001 年に登録された。また、米国以外においてもとうもろこしで登録されている。親化合物のみを分析対象に、とうもろこし穀粒、飼料およびわらに 0.01ppm の残留基準値が設定された。

本邦においては、メソトリオンは 9.1%水和剤 (カリスト、試験名: SYJ-103 フロアブル) として (財) 日本植物調節剤研究協会委託試験でとうもろこしに対する適用性試験が実施されている。また、メソトリオンを含有する水稲用除草剤 (アピロトップ MX 1 粒剤 75、試験名: SYJ-156-1kg 粒剤) として適用性試験が開始された。

メソトリオンの作用標的酵素は、植物固有の色素であるカロチノイド生合成系に關与する補酵素である 4-ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼであり、感受性植物に対して本酵素活性を阻害することにより色素生成に影響を与え、最終的に白化症状を発現させて枯死に至らしめる。メソトリオンは主に発芽後の雑草根部および茎葉より吸収され、低薬量で幅広い雑草に対して高い効果を示し、現在用いられている主な土壌処理剤に比して低い薬剤投下量で防除目的を達する。また、既存剤と異なる作用機作を持つメソトリオンは現行使用の除草剤に誘導される除草剤抵抗性問題の解決に大きな役割を果たすものと期待される。さらに、メソトリオンは、とうもろこしおよび移植水稲に対して安全性が高く、幅広い畑および水田雑草に低薬量で高い効果を示す。

海外における登録状況を以下に示す。

尚、Codex 基準値設定のための国際的な評価 (JMPPR) は現在計画されていない。

海外での登録状況

国名	登録された剤	登録時期	作物
米国	Callisto	4-Jun-2001	とうもろこし、アスパラガス、ベリー類、クランベリー、亜麻、エンパク、オクラ、ルバーブ、ソルガム、さとうきび
アルゼンチン	Callisto	21-Nov-2002	とうもろこし
ブラジル	Callisto	5-Feb-2004	とうもろこし
デンマーク	Calaris	3-Feb-2005	とうもろこし
フランス	Callisto	6-Apr-2001	とうもろこし、さとうきび
英国	Calaris	25-Apr-2005	とうもろこし
ギリシャ	Callisto 10 SC	27-Jul-2004	とうもろこし
ハンガリー	Callisto 4 SC	24-May-2004	とうもろこし
イタリア	Callisto	28-Mar-2002	とうもろこし
ポルトガル	Callisto	4-Jun-2004	とうもろこし
南アフリカ	Callisto 480	19-Jan-2004	とうもろこし、さとうきび
スイス	Callisto	28-Nov-2003	とうもろこし
カナダ	Callisto 480 SC	4-Nov-2004	とうもろこし
ニュージーランド	Callisto	2-Aug-2006	とうもろこし

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

メソトリオン (mesotrione) (ISO名)

(2) 別名

海外商品名: Callisto SC

国内商品名: カリスト

試験名: ZA1296、E1296、SYJ-103 フロアブル、SYJ-156-1kg 粒剤

(3) 化学名

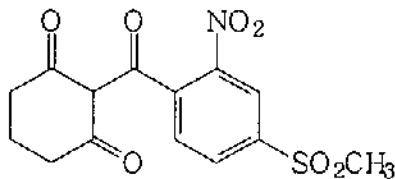
2-(4-メシル-2-ニトロベンゾイル)シクロヘキサン-1,3-ジオン (IUPAC)

2-(4-mesyl-2-nitrobenzoyl)cyclohexane-1,3-dione (IUPAC)

2-[4-(メチルスルホニル)-2-ニトロベンゾイル]-1,3-シクロヘキサジオン (CAS)

2-[4-(methylsulfonyl)-2-nitrobenzoyl]-1,3-cyclohexanedione (CAS)

(4) 構造式



(5) 分子式 $C_{14}H_{13}NO_7S$

(6) 分子量 339.31

(7) CAS 番号 104206-82-8

2. 有効成分の物理的・化学的性状

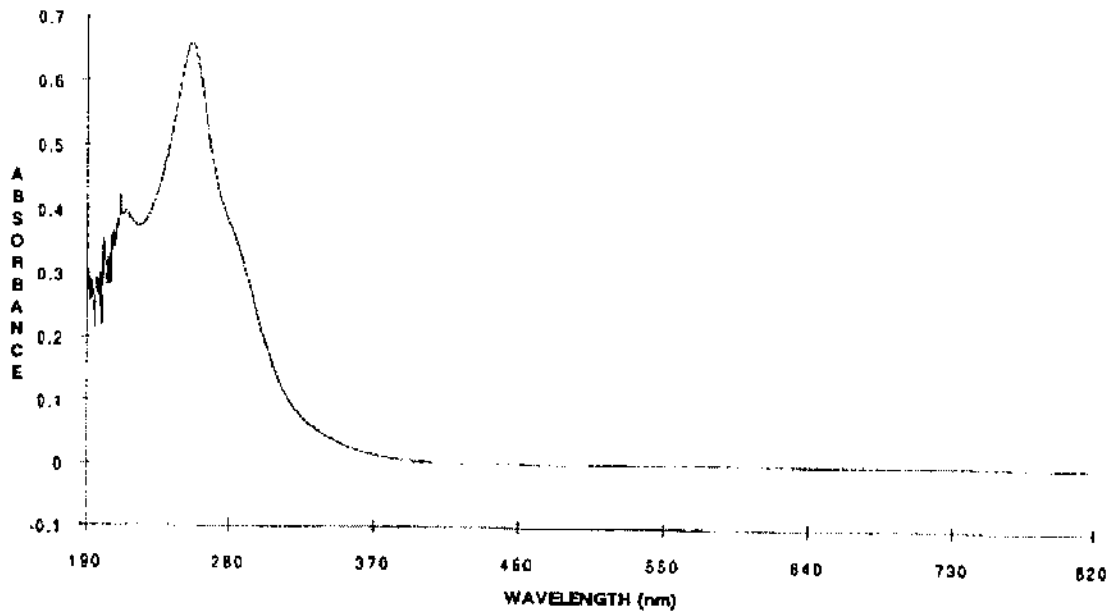
資料番号	項目	測定値 (測定条件)	測定方法	試験機関 (報告年)	
PC-01	外観、臭気	淡黄色固体、無臭	官能法 (色彩、形状および臭気)	Zeneca Ag Products Western Research Center (1996) (米国) (GLP)	
PC-01	密度	1.49g/cm ³ (20°C)	EEC Method A3 比重瓶法		
PC-01	融点	165.3°Cで分解を伴った	EEC Method A1 毛細管法		
PC-03	沸点	170°C付近で熱分解するため 測定不能	示差走査熱量計	Syngenta Technology & Project (2005) (英国) (GLP)	
PC-01	蒸気圧	<5.7x10 ⁻⁶ Pa (20°C)	EEC Method A4 気体飽和法	Zeneca Ag Products Western Research Center (1996) (米国) (GLP)	
PC-01	水溶解度	蒸留水	0.16g/L		EEC Method A6 フラスコ法
		緩衝液 (pH4.8)	2.2g/L		
		緩衝液 (pH6.9)	15g/L		
		緩衝液 (pH9)	22g/L		
	(20°C)				
PC-02	有機溶媒 溶解度	アセトン	76.4 g/L	フラスコ法 原体を用いた	Zeneca Ag Products Western Research Center (1996) (米国) (GLP)
		アセトニトリル	96.1 g/L		
		酢酸エチル	16.6 g/L		
		1,2-ジクロロエタン	82.7 g/L		
		ヘプタン	<0.3 g/L		
		キシレン	1.4 g/L		
		トルエン	2.7 g/L		
		メタノール	3.6 g/L		
	(20°C)				
PC-04		ヘプタン (20°C)	0.494mg/L	フラスコ法 原体を用いた	(財) 化学物質評価 研究機構 (2006) (GLP)
PC-01	解離定数	pK _a = 3.12 (20°C)	OECD Guideline 112 分光光度法	Zeneca Ag Products Western Research Center (1996) (米国) (GLP)	
PC-01	オクタノール/水 分配係数	LogP _{ow} = 0.11 (蒸留水) 20°C LogP _{ow} = -1.076 (pH5) 20°C LogP _{ow} < -1.0 (pH7、pH9) 20°C	EEC Method A8 HPLC 法	Zeneca Ag Products Western Research Center (1996) (米国) (GLP)	
省略 -01	熱安定性	150°C付近まで安定	示差走査熱量計	Syngenta Technology & Project (2005) (英国) (GLP)	
PC-08	加水分解	pH4、5、7、9 分解せず 25°C	EPA Pesticide Guidelines, Subdivision N Section161-1 および OECD guideline 111	Zeneca Agrochemicals Jealott's Hill Research Station (1995) (英国) (GLP)	
PC-09	水中 光分解	フェニル環標識体: DT ₅₀ = 34.4 日 25°C pH7.0 キセノンアークランプ、 照度: 528.6W/m ² (300~800nm) シクロヘキサン環標識体: DT ₅₀ = 31.2 日 25°C pH7.0 キセノンアークランプ、 照度: 529.0W/m ² (300~800nm)	EPA Pesticide Guidelines, Subdivision N Section161-2	Zeneca Ag Products Western Research Center (1999) (米国) (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シンジェンタジャパン株式会社にある。

資料 番号	項目	測定値 (測定条件)	測定方法	試験機関 (報告年)
PC-10	水中 光分解 自然水	DT ₅₀ =12.1 日 25°C (キセノンアークランプ、 照度: 39.37W/m ² (300~400nm))	12 農産第 8147 号農林水産省 農産園芸局通知	Syngenta Jealott's Hill International Research Centre (2005) (英国) (GLP)
PC-06	土壌 吸着 係数	K _F ^{ads} _{OC} = 58, 19, 48, 29 K _F ^{ads} = 0.33, 0.16, 0.61, 0.97 20°C	OECD Guideline 106	Zeneca Agrochemicals Jealott's Hill Research Station (1997) (英国) (GLP)
PC-07		火山灰土壌 K _F ^{ads} _{OC} = 53 K _F ^{ads} = 2.00 25°C	OECD Guideline 106	Syngenta Jealott's Hill International Research Centre (2005) (英国) (GLP)
PC-01	スペクトル	5~8 頁参照	UV、IR、EI/MS、 ¹ H-NMR	Zeneca Ag Products Western Research Center (1996) (米国) (GLP)
PC-05		9 頁参照	¹³ C-NMR	Syngenta Crop Protection Münchwilen AG (2005) (スイス国) (GLP)

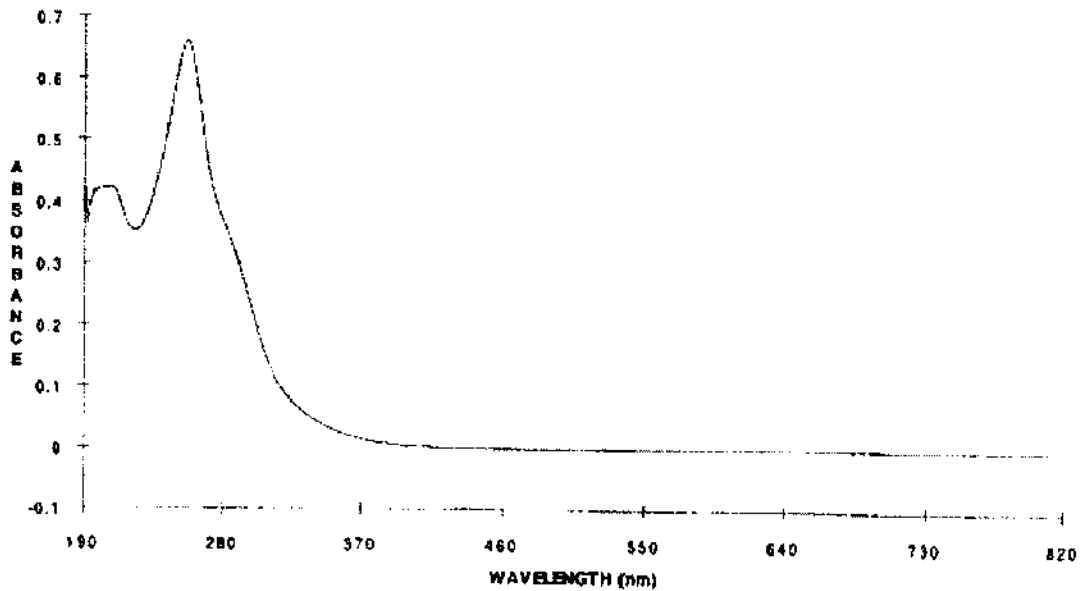
UV、MS、IR、¹H-NMR および ¹³C NMR スペクトル

UV (pH4)



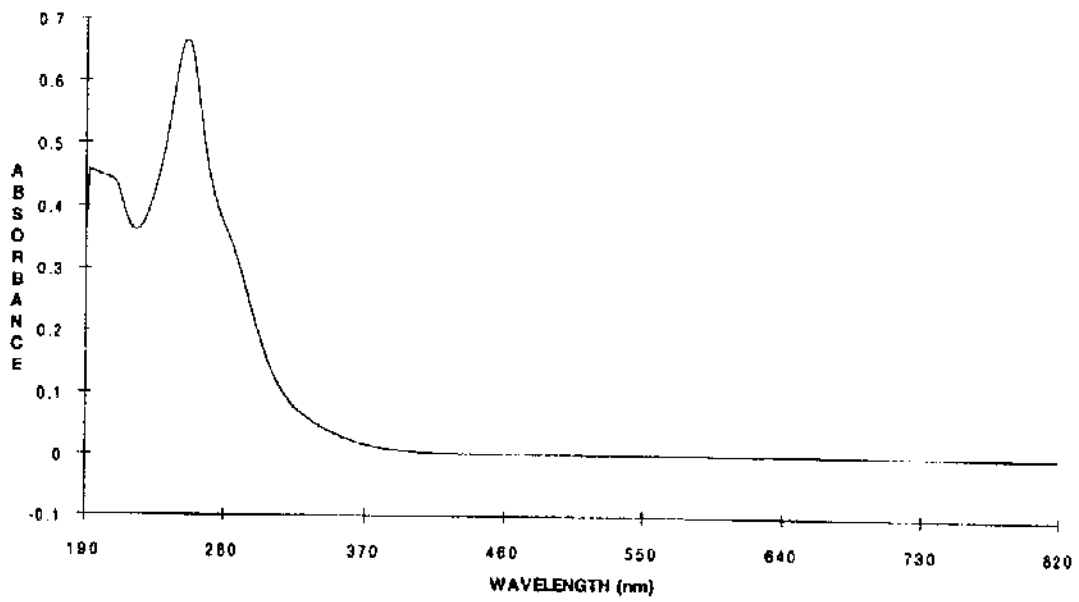
最大吸収波長：256nm
モル吸光係数： $2.65 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$

UV (pH7)



最大吸収波長：256nm
モル吸光係数： $2.67 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$

UV (pH9)

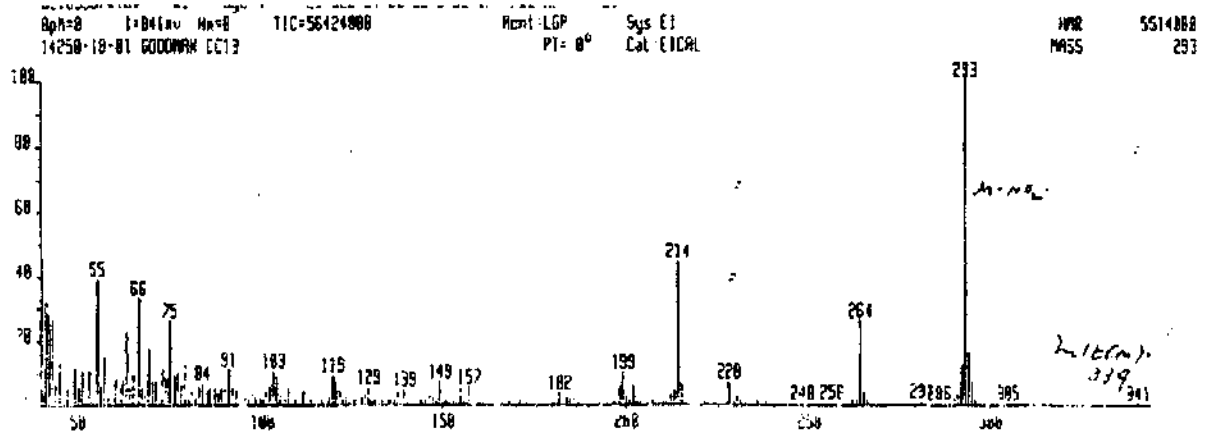


最大吸収波長：256nm

モル吸光係数： $2.68 \times 10^4 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$

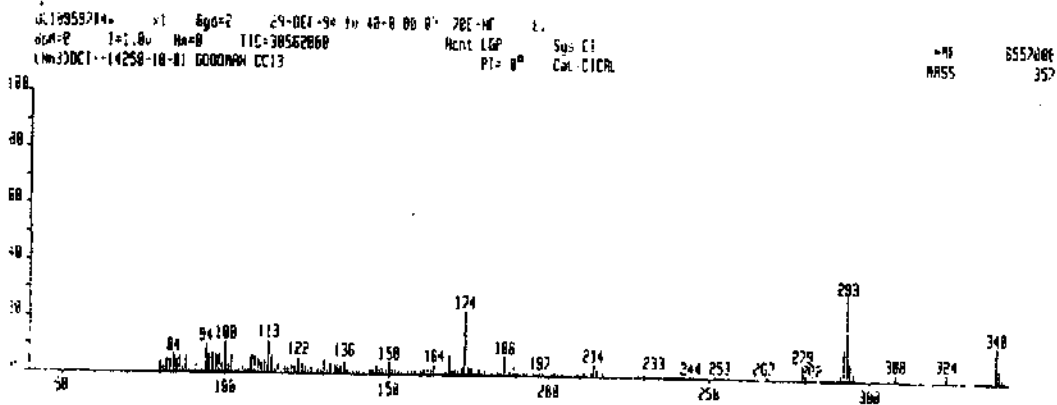
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

MS (EI)



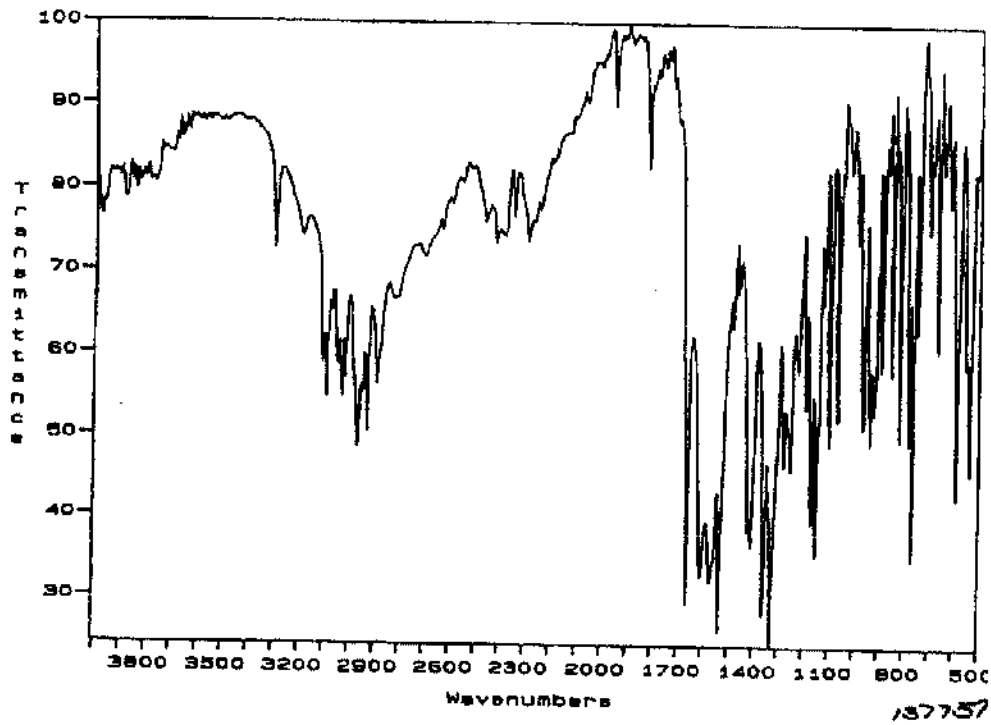
MASS	帰属 (フラグメントイオン)
293.0	$[M - NO_2]^+$
292.0	$[M^+ - HNO_2]^+$
264.0	$[M^+ - (HNO_2 + C=O)]^+$
228.0	$[M - C_6H_7O_2]^+$
214.1	$[M - (NO_2 + SO_2CH_3)]^+$
199.0	$[M - (C_6H_7O_2 + HC=O)]^+$
103.0	$[CH_3SO_2C=C]^+$
79.0	$[CH_3SO_2]^+$
75.0	$[C_6H_3]^+$
66.0	$[C_5H_6]^+$

MS (CI)



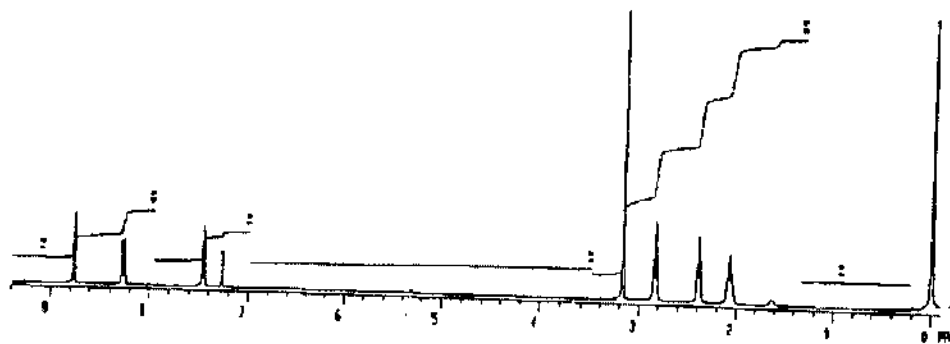
MASS	帰属 (フラグメントイオン)
357.1	$[M + NH_4]^+$
340.1	$[M + H]^+$
293.1	$[MH - HNO_2]^+$
292.1	$[MH - (HNO_2 + H)]^+$

IR

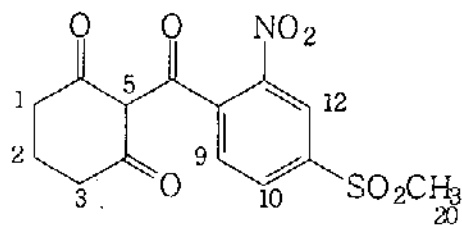


波数 (cm ⁻¹)	帰属
2900-3100	C-H 伸縮
1659	C=O 伸縮
1601	C=O 伸縮
1531, 1354	NO ₂ 伸縮
1323, 1149	SO ₂ 伸縮

¹H-NMR

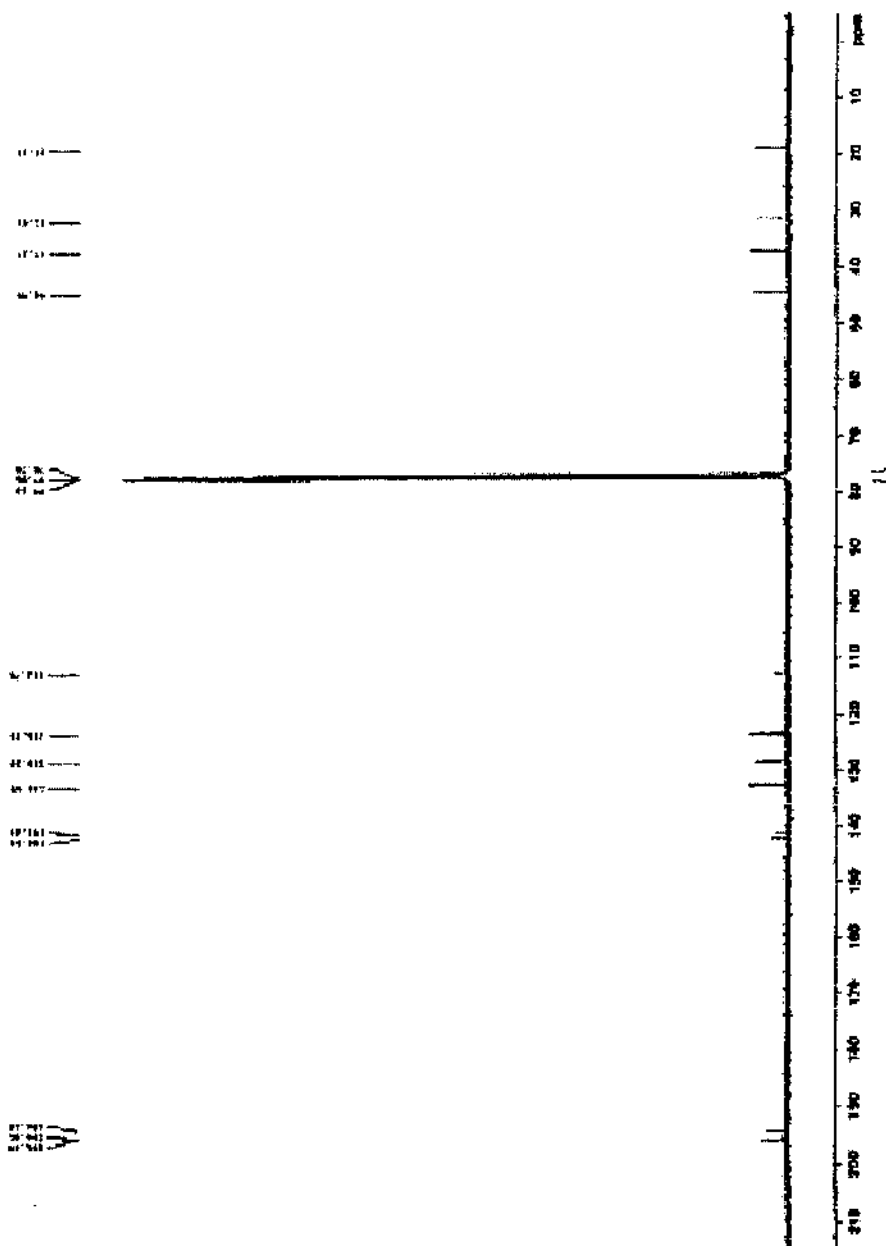


化学シフト (ppm)	水素数	帰属
2.05	2	2
2.37	2	1 または 3
2.83	2	3 または 1
3.15	3	20
7.45	1	9
8.25	1	10
8.75	1	12
16.13	1	5

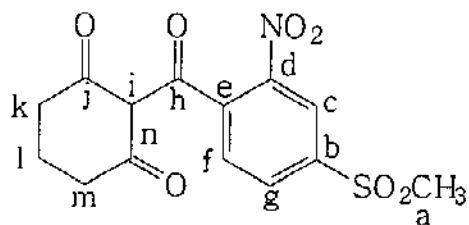


本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

¹³C-NMR

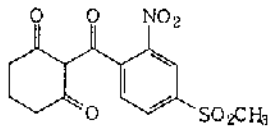


化学シフト (ppm)	帰属
76.7 - 77.3	溶媒
19.1	l
31.6, 37.3, 44.5	a, k, m
112.7	i
123.3, 128.2, 132.7	b, c, d, e, f, g
141.2, 142.1, 146	
194.2, 195.8, 195.9	h, j, n



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。

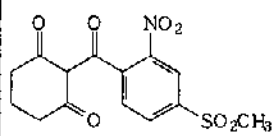
3.原体の成分組成

区分	名称		構造式	分子式 分子量	含有量 (%)	
	一般名 又は略称	化学名			規格値	通常値
有効成分	メトリオン ZA1296	2-(4-メシル-2-ニトロベンゾイル) シクロヘキサン-1,3-ジオン		C ₁₄ H ₁₃ NO ₇ S 339.31		
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 又は略称	化学名			規格値	通常値
原体 混在物						

原体の成分組成 (湿潤ペースト)

区分	名称		構造式	分子式 分子量	含有量 (%)	
	一般名 又は略称	化学名			規格値	通常値
有効成分	マトリオン ZA1296	2-(4-メシル-2-ニトロベンゾイル) シクロヘキサン-1,3-ジオン		C ₁₄ H ₁₃ NO ₇ S 339.31		
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 又は略称	化学名			規格値	通常値
原体 混在物						

4. 製剤の組成

1) 9.1%メソトリオン水和剤 (カリスト)

メソトリオン	9.1%
水、界面活性剤等	90.9%

2) 1.5%ピリフタリド・4.5%プレチラクロール・0.75%ベンスルフロシメチル・0.50%メソトリオン粒剤 (アピロトップ MX 1 キロ粒剤 75)

ピリフタリド	1.5%
プレチラクロール	4.5%
ベンスルフロシメチル	0.75%
メソトリオン	0.50%
鉍物質微粉等	92.75%

3) 1.2%ピリフタリド・4.6%プレチラクロール・0.51%ベンスルフロシメチル・0.90%メソトリオン粒剤 (アピロトップ MX 1 キロ粒剤 51)

ピリフタリド	1.2%
プレチラクロール	4.6%
ベンスルフロシメチル	0.51%
メソトリオン	0.90%
鉍物質微粉等	92.79%

4) 4.2%プレチラクロール・0.60%メソトリオン粒剤 (マキシ- MX 1 キロ粒剤)

プレチラクロール	4.2%
メソトリオン	0.60%
鉍物質微粉等	95.20%

III.生物活性

1.活性の範囲

メソトリオンは、土壌処理および茎葉処理により雑草に高い除草活性をしめす。除草範囲は、畑作用途の場合には主に畑地一年生広葉雑草全般に有効であるが、茎葉処理では一年生イネ科雑草にも効果が認められる。一方、水田での使用の場合には、一年生雑草全般に高い効果が認められ、特に近年スルホニルウレア系除草剤抵抗性生物型が増加しているホタルイ類などのカヤツリグサ科雑草、コナギやアゼナなどの広葉雑草の防除に有効である。

2.作用機構

メソトリオンは、植物色素生合成阻害剤に分類される除草剤である。メソトリオンは感受性植物に対して、カロチノイド生合成のプラストキノン形成に関与する補酵素：4-ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼ活性を阻害することによって色素生成に強く影響を与え、白化を経て枯死させる。とうもろこし・雑草間の選択性は、チトクローム P450 酸化酵素における代謝分解活性の種差によると考えられた。

3.作用特性と防除上の利点

メソトリオンはとうもろこし栽培において出芽前土壌処理および茎葉処理で、他の同種畑作除草剤と比較して低い投下量で広範な殺草スペクトルを表す。またメソトリオンは移植水稻に対しても安全性が高く、水稻用除草剤としても有用である。メソトリオンは新たな系統の化合物であり、除草剤抵抗性の問題にも大きな役割を果たすと考えられる。

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. 適用病害虫の範囲および使用方法

(1) 9.1%メソトリオン水和剤 (カリスト)

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量		本剤の使用回数	使用方法	適用地帯	メソトリオンを含む農薬の総使用回数
				薬量	希釈水量				
とうもろこし 飼料用 とうもろこし	一年生 広葉雑草	は種後出芽前 (雑草発生前)	砂壤土 ～ 埴土	150 ～ 200mL /10a	100L /10a	1回	全面 土壌 処理	北海道を 除く全域	1回
	一年生 雑草	とうもろこし 2-4葉期 (雑草3葉期まで)		100 ～ 150mL /10a			茎葉 処理	全域	

(2) 1.5%ピリフタリド・4.5%プレチラクロール・0.75%ペンシルフロロンメチル・0.50%メソトリオン粒剤 (アピロトップ MX 1 キロ粒剤 75)

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯
移植 水稲	水田一年生雑草 および マツバイ ホタルイ ウリカワ ミズガヤツリ (北海道を除く)	移植後 5～25 日 (ノビエ 3 葉期まで)	壤土 ～ 埴土	1kg/10a	1回	湛水散布	北海道
	ヘラオモダカ ヒルムシロ セリ アオミドロ・藻類によ る表層はく離	移植後 5～20 日 (ノビエ 3 葉期まで)					東北

ピリフタリドを含む農薬の総使用回数	プレチラクロールを含む農薬の総使用回数	ペンシルフロロンメチルを含む農薬の総使用回数	メソトリオンを含む農薬の総使用回数
1回	2回以内	2回以内	1回

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) 1.2%ピリフタリド・4.6%プレチラクロール・0.51%ペンシルフロンメチル・0.90%メソトリオン粒剤 (アピロトップ MX 1 キロ粒剤 51)

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯
移植水稲	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ウリカワ ミズガヤツリ ヒルムシロ セリ (北陸を除く) アオミドロ・藻類による表層はく離	移植後3日～ ノビエ2.5葉期 ただし、移植後 30日まで	壤土 ～ 埴土	1kg/10a	1回	湛水 散布	全域(北海道、 東北を除く) の普通期及び 早期栽培地帯

ピリフタリドを含む農薬 の総使用回数	プレチラクロールを含む農薬 の総使用回数	ペンシルフロンメチルを含む農薬 の総使用回数	メソトリオンを含む農薬 の総使用回数
2回以内	2回以内	2回以内	1回

(4) 4.2%プレチラクロール・0.60%メソトリオン粒剤 (マキシ- MX 1 キロ粒剤)

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯
移植水稲	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ミズガヤツリ (北海道を除く) ヘラオモダカ (北海道、東北) ヒルムシロ (北陸)	移植直後～ ノビエ1葉期 ただし、 移植後30日まで	壤土～埴土	1kg/10a	1回	湛水 散布	全域(九州を 除く)の 普通期及び 早期栽培地帯
			砂壤土 ～ 埴土				九州の 普通期及び 早期栽培地帯

プレチラクロールを含む農薬 の総使用回数	メソトリオンを含む農薬 の総使用回数
2回以内	1回

2. 使用上の注意事項

(1) 9.1%メソトリオン水和剤（カリスト）

- 1) 使用量に合わせて薬液を調製し、使い切ること。
- 2) イネ科雑草には効果が劣ることがあるので、できるだけ広葉雑草優占圃場で使用すること。ただしスベリヒユには効果が劣る場合があるので、スベリヒユが優占する圃場では有効な薬剤との体系で使用する。
- 3) どうもろこしの生育期に使用する場合には、一過性の薬害（白化）を生じることがある。
- 4) てんさい、まめ科作物は本剤に対する感受性が高いので、本剤を使用したどうもろこしの翌年の後作物として作付けしないこと。
- 5) 周辺作物に飛散しないよう十分注意して使用すること。
- 6) 土壌が極端に乾燥している場合には除草効果が劣ることがあるので、ていねいに散布すること。
- 7) 砂土では使用しないこと。
- 8) 本剤の使用に当っては、使用量、使用時期、使用方法等を誤らないように注意し、特に初めて使用する場合には、普及指導センター、病虫害防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。

(2) 1.5%ピリフタリド・4.5%プレチラクロール・0.75%ベンスルフロンメチル・0.50%メソトリオン粒剤（アピロトップMX1キロ粒剤75）

- 1) 使用量にあわせて秤量し、使い切ること。
- 2) 本剤は雑草の発生前から生育初期に有効なので、ノビエの3葉期までに時期を失ないように散布すること。なお、多年生雑草は生育段階によって効果にふれが出るので、必ず適期に散布すること。ホタルイ、ウリカワ（北海道）、ミズガヤツリ、ヘラオモダカは2葉期まで、ウリカワ（東北）は発生始期まで、ヒルムシロは発生期まで、セリは再生始期まで、アオミドロ、表層はく離は発生前が本剤の散布適期である。
- 3) 苗の植付けが均一となるように代かきは丁寧に行なうこと。未熟有機物を施用した場合は、特に丁寧に行なうこと。田植前に生育したミズガヤツリは、完全に防除してから使用すること。
- 4) 散布に当っては、水の出入りを止めて湛水のまま田面に均一に散布し、少なくとも3～4日間は通常の湛水状態（水深3～5cm）を保ち、落水、かけ流しはしないこと。
- 5) 下記のような条件下では薬害が発生する恐れがあるので使用をさけること。
特に下記、①～③の条件と散布時または散布数日以内の梅雨明けなどによる異常高温が重なると初期生育の抑制が顕著になるので注意すること。
 - ① 砂質土壌の水田および漏水の大きな水田（減水深が2cm/日以上）。
 - ② 軟弱な苗を移植した水田。
 - ③ 極端な浅植えの水田、および浮き苗の多い水田。
- 6) 活着遅延を生ずるような異常低温が予測されるときは、初期生育の抑制などが生ずる恐れがあるので、このような条件下での使用に際しては、県の防除指針に基づき関係機関の指導を受けることが望ましい。
- 7) 梅雨期等、散布後に多量の降雨が予想される場合は除草効果が低下することがあるので使用を避けること。
- 8) 本剤はその殺草特性から、いぐさ、れんこん、せり、くわいなどの生育を阻害する恐れがある

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

ので、これら作物の生育期に隣接田で使用する場合は、十分注意すること。

- 9) 本剤散布後の田面水を他作物に灌水しないこと。
 - 10) いぐさの栽培予定水田では使用しないこと。
 - 11) 散布器具等の洗浄水は河川等に流さず、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。
 - 12) 本剤の使用に当っては、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や異常気象時は、普及指導センター、病害虫防除所など関係機関の指導を受けることが望ましい。
- (3) 1.2%ピリフタリド・4.6%プレチラクロール・0.51%ベンスルフロンメチル・0.90%メソトリオン粒剤（アピロトップMX1キログラム51）
- 1) 使用量にあわせて秤量し、使い切ること。
 - 2) 本剤は雑草の発生前から生育初期に有効なので、ノビエの2.5葉期までに時期を失ないように散布すること。なお、多年生雑草は生育段階によって効果にふれが出るので、必ず適期に散布すること。ホタルイ、ウリカワ、ミズガヤツリは2葉期まで、ヒルムシロは発生期まで、セリは再生始期まで、アオミドロ、藻類による表層はく離は発生前が本剤の散布適期である。
 - 3) 苗の植付けが均一となるように代かきは丁寧に行なうこと。未熟有機物を施用した場合は、特に丁寧に行なうこと。田植前に生育したミズガヤツリは、完全に防除してから使用すること。
 - 4) 散布に当っては、水の出入りを止めて灌水のまま田面に均一に散布し、少なくとも7日間は通常の灌水状態（水深3～5cm）を保ち、落水、かけ流しはしないこと。
 - 5) 下記のような条件下では葉害が発生する恐れがあるので使用をさけること。
特に下記、①～③の条件と散布時または散布数日以内の梅雨明けなどによる異常高温が重なると初期生育の抑制が顕著になるので注意すること。
 - ① 砂質土壌の水田及び漏水の大きな水田（減水深が2cm/日以上）。
 - ② 軟弱な苗を移植した水田。
 - ③ 極端な浅植えの水田、および浮き苗の多い水田。
 - 6) 活着遅延を生ずるような異常低温が予測される場合は、初期生育の抑制などが生ずる恐れがあるので、このような条件下での使用に際しては、県の防除指針に基づき関係機関の指導を受けることが望ましい。
 - 7) 梅雨期等、散布後に多量の降雨が予想される場合は除草効果が低下することがあるので使用を避けること。
 - 8) 本剤はその殺草特性から、いぐさ、れんこん、せり、くわいなどの生育を阻害する恐れがあるので、これら作物の生育期に隣接田で使用する場合は、十分注意すること。
 - 9) 本剤散布後の田面水を他作物に灌水しないこと。
 - 10) いぐさの栽培予定水田では使用しないこと。
 - 11) 散布器具等の洗浄水は河川等に流さず、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。
 - 12) 本剤の使用に当っては、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や異常気象時は、病害虫防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。

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) 4.2%プレチラクロール・0.60%メントリオン粒剤（マキシーMX1キログラム剤）
- 1) 使用量にあわせて秤量し、使い切ること。
 - 2) 本剤は雑草の発生前から生育初期に有効なので、ノビエの1葉期までに時期を失ないように散布すること。なお、ホタルイ、ミズガヤツリに対しては発生初期までに使用すること。
 - 3) 苗の植え付けが均一となるように代かきをていねいに行うこと。未熟有機物を施用した場合は、特にていねいに行うこと。
 - 4) 散布に当っては、水の出入りを止めて湛水のまま田面に均一に散布し、少なくとも7日間は通常の湛水状態（水深3～5cm）を保ち、落水、かけ流しはしないこと。
 - 5) 下記のような条件下では、初期生育の抑制が生ずるおそれがあるので使用をさけること。特に下記の①～③の条件と散布時または散布数日以内の梅雨明け等による異常高温が重なると初期生育の抑制が顕著になるので注意すること。
 - ① 砂質土壌の水田及び漏水の大きな水田(減水深が2cm/日以上)。
 - ② 軟弱な苗を移植した水田
 - ③ 極端な浅植えの水田
 - 6) 活着遅延を生ずるような異常低温が予測される時は、初期生育の抑制等が生ずるおそれがあるので、このような条件下での使用に際しては、都道府県の防除指針に基づき関係機関の指導を受けることが望ましい。
 - 7) 散布器具等の洗浄水は河川等に流さず、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。
 - 8) 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や異常気象時には、病虫害防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。

3. 水産動植物に有害な農薬についてはその旨

(1) 9.1%メントリオン水和剤（カリスト）

この登録に係る使用方法ではその該当がない。

(2) 1.5%ピリフタリド・4.5%プレチラクロール・0.75%ベンスルフロメチル・0.50%メントリオン粒剤（アピロトップMX1キログラム剤75）

- 1) 水産動物（魚類）に影響を及ぼすので養魚田では使用しないこと。
- 2) 水産動植物（藻類）に影響を及ぼすので、河川、養殖池等に飛散、流入しないよう注意して使用すること。
- 3) 散布後は水管理に十分注意すること。

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) 1.2%ピリフタリド・4.6%プレチラクロール・0.51%ベンスルフロメチル・0.90%メソトリオン
- 1) 水産動物（魚類）に影響を及ぼすので養魚田では使用しないこと。
 - 2) 水産動植物（藻類）に影響を及ぼすので、河川、養殖池等に飛散、流入しないよう注意して使用すること。
 - 3) 散布後は水管理に十分注意すること。
- (4) 4.2%プレチラクロール・0.60%メソトリオン粒剤（マキシ- MX 1 キロ粒剤）
- 1) 水産動物（魚類）に影響を及ぼすので養魚田では使用しないこと。
 - 2) 水産動植物（藻類）に影響を及ぼすので、河川、養殖池等に飛散、流入しないよう注意して使用すること。
 - 3) 散布後は水管理に十分注意すること。

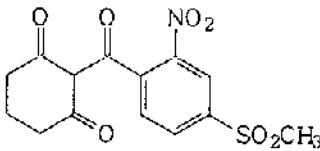
V. 残留性および水質汚濁性

1. 作物残留性試験

1) 分析法の原理と操作概要

メソトリオンおよび の分析方法
 粉碎した分析試料からメソトリオンと を同時に、アセトニトリル・水 (1:1) 混合液を用いて、
 振とう抽出し、分取した液をグラファイトカーボンミニカラムおよびポリマー系ミニカラム等で精製し
 て、LC/MS/MS で各分析成分を定量する。

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
メソトリオン	2-(4-メシル-2-ニトロベンゾイル)シクロヘキサノン	$C_{14}H_{13}NO_7S$	339.3	—
				

3) 残留試験結果

作物名 (栽培形態) [分析部位] 年度	剤 型 (有効成分量) 希釈倍数 または使用量 使用方法	試料調製場所	使用 回数	経過 日数	分析結果			
					公的分析機関		社内分析機関	
					残留農薬研究所		シンジェンタ ジャパン 株式会社	
					メソトリオン		メソトリオン	
					分析値(ppm)		分析値(ppm)	
最高値	平均値	最高値	平均値					
水稻 (露地移植) [玄米] 平成 16 年	メソトリオン 粒剤 (0.25%) (SYJ-104) 4kg/10a (移植後 21 日) 湛水散布	大阪府立食とみどりの総合 技術センター (露地)	0	-	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
			1	91	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
日植調 福岡試験地 (露地)		0	-	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	
		1	89	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	
大阪府立食とみどりの総合 技術センター (露地)		0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
		1	91	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
水稻 (露地移植) [稲わら] 平成 16 年		日植調 福岡試験地 (露地)	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	
			1	89	<0.01	<0.01	<0.01	
水稻 (露地移植) [青刈り] 平成 16 年		大阪府立食とみどりの総合 技術センター (露地)	0	-	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
			1	63	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
		日植調 福岡試験地 (露地)	0	-	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
			1	77	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002

作物名 (栽培形態) [分析部位] 年度	剤 型 (有効成分量) 希釈倍数 または使用量 使用方法	試料調製場所	使用 回数	経過 日数	分析結果			
					公的分析機関		社内分析機関	
					残留農薬研究所		シンジェンタ ジャパン 株式会社	
					メソトリオン		メソトリオン	
					分析値(ppm)		分析値(ppm)	
最高値	平均値	最高値	平均値					
とうもろこし (未成熟) [生食用子実] 平成 16 年	メソトリオン 水和剤 (9.1%)	新潟県農業総合研究所 畜産研究センター (露地)	0	-	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
			1 ^a	83	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
			1 ^b	55	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
	製品 200mL/10a	熊本県農業研究センター 畜産研究所 (露地)	0	-	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
			1 ^a	86	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
			1 ^b	71	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
とうもろこし (成熟) [乾燥子実] 平成 16 年	水量 70 L/10 a	新潟県農業総合研究所 畜産研究センター (露地)	0	-	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
			1 ^a	112	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
			1 ^b	84	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
	全面茎葉、 土壌処理	熊本県農業研究センター 畜産研究所 (露地)	0	-	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
			1 ^a	125	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
			1 ^b	110	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002

^a 播種翌日 (土壌処理)、^b 4 葉期 (全面茎葉処理)

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

作物名 (栽培形態) [分析部位] 年度	剤 型 (有効成分量) 希釈倍数 または使用量 使用方法	試料調製場所	使用 回数	経 過 日 数	分 析 結 果			
					公的分析機関		社内分析機関	
					残留農薬研究所		シンジェンタ ジャパン 株式会社	
					メソトリオン		メソトリオン	
					分析値(ppm)		分析値(ppm)	
最高値	平均値	最高値	平均値					
飼料用 とうもろこし (青刈り) [青刈り] 平成 16 年	メソトリオン 水和剤 (9.1%) 製品 200mL/10a	新潟県農業総合研究所 畜産研究センター (露地)	0	—	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
			1 ^a	77	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
			1 ^a	90	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
			1 ^a	104	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
			1 ^b	51	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
			1 ^b	64	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
			1 ^b	78	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
	水量 70 L/10 a 全面茎葉、 土壌処理	熊本県農業研究センター 畜産研究所 (露地)	0	—	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
			1 ^a	87	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
			1 ^a	101	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
			1 ^a	115	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
			1 ^b	72	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
			1 ^b	86	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
			1 ^b	100	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002

^a 播種翌日 (土壌処理)、^b 4 葉期 (全面茎葉処理)

[参考資料]

の残留試験結果

作物名 (栽培形態) [分析部位] 年度	剤 型 (有効成分量) 希釈倍数 または使用量 使用方法	試料調製場所	使用 回数	経過 日数	分 析 結 果 ^a			
					公的分析機関		社内分析機関	
					残留農薬研究所		シンジェンタ ジャパン 株式会社	
					分析値(ppm)		分析値(ppm)	
最高値	平均値	最高値	平均値					
水稲 (露地移植) [玄米] 平成 16 年	メソトリオン 粒剤 (0.25%) (SYJ-104) 4kg/10a (移植後 21 日) 灌水散布	大阪府立食とみどりの総合 技術センター (露地)	0	-				
			1	91				
日植調 福岡試験地 (露地)		0	-					
		1	89					
水稲 (露地移植) [稲わら] 平成 16 年		大阪府立食とみどりの総合 技術センター (露地)	0	-				
			1	91				
	日植調 福岡試験地 (露地)	0	-					
		1	89					
水稲 (露地移植) [青刈り] 平成 16 年	大阪府立食とみどりの総合 技術センター (露地)	0	-					
		1	63					
	日植調 福岡試験地 (露地)	0	-					
		1	77					

作物名 (栽培形態) [分析部位] 年度	剤 型 (有効成分量) 希釈倍数 または使用量 使用方法	試料調製場所	使用 回数	経過 日数	分 析 結 果 ^a			
					公的分析機関		社内分析機関	
					残留農薬研究所		シンジェンタ ジャパン 株式会社	
					分析値(ppm)		分析値(ppm)	
最高値	平均値	最高値	平均値					
とうもろこし (未成熟) [生食用子実] 平成 16 年	メソトリオン 水和剤 (9.1%) 製品 200mL/10a	新潟県農業総合研究所 畜産研究センター (露地)	0	-				
			1 ^a	83				
			1 ^b	55				
		熊本県農業研究センター 畜産研究所 (露地)	0	-				
1 ^a	86							
	1 ^b	71						
とうもろこし (成熟) [乾燥子実] 平成 16 年	水量 70 L/10 a 全面茎葉、 土壌処理	新潟県農業総合研究所 畜産研究センター (露地)	0	-				
			1 ^a	112				
			1 ^b	84				
		熊本県農業研究センター 畜産研究所 (露地)	0	-				
1 ^a	125							
	1 ^b	110						

^a 播種翌日 (土壌処理)、^b 4 葉期 (全面茎葉処理)

^c 代謝物の残留値は、親化合物に換算した値を記載する。

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。

作物名 (栽培形態) [分析部位] 年度	剤 型 (有効成分量) 希釈倍数 または使用量 使用方法	試料調製場所	使用 回数	経 過 日 数	分 析 結 果 ^o			
					公的分析機関		社内分析機関	
					残留農薬研究所		シンジェンタ ジャパン 株式会社	
					分析値(ppm)		分析値(ppm)	
					最高値	平均値	最高値	平均値
飼料用 とうもろこし (青刈り) [青刈り] 平成 16 年	メソトリオン 水和剤 (9.1%) 製品 200mL/10a	新潟県農業総合研究所 畜産研究センター (露地)	0	—				
			1 ^a	77				
			1 ^a	90				
			1 ^a	104				
			1 ^b	51				
			1 ^b	64				
			1 ^b	78				
	水量 70 L/10 a 全面茎葉、 土壌処理	熊本県農業研究センター 畜産研究所 (露地)	0	—				
			1 ^a	87				
			1 ^a	101				
			1 ^a	115				
			1 ^b	72				
			1 ^b	86				
			1 ^b	100				

^a 播種翌日 (土壌処理)、^b 4 葉期 (全面茎葉処理)

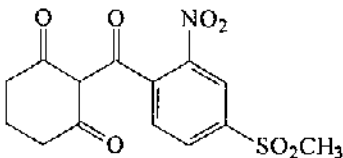
^c 代謝物の残留値は、親化合物に換算した値を記載する。

2. 土壌残留性試験

(1) 分析法の原理と操作概要

土壌試料を水/アセトニトリル混液で抽出分離後にロータリーエバポレータで溶媒を除去濃縮後ポリマー系ミニカラム等を用いて精製後に、LC/MS/MS で濃度を分析定量する。

(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
メソトリオン	2-(4-メシル-2-ニトロベンゾイル)シクロヘキサノン-1,3-ジオン	C ₁₄ H ₁₃ NO ₇ S	339.3	—
				

(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・軽殖土 約5日
 洪積土壌・砂質壤土 約1日

分析機関: シンジェンタジャパン株式会社

資料 番号	試料調製 および 採取場所	被験物質の 処理方法		経 過 日 数	分析値(ppm)						総 リトリ の推定半 減期	
					親化合物							総 リトリ の
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値		
1	日植調 牛久 (火山灰土壌・ 軽殖土) 畑地 平成15年	水和剤 (9.1%) 200mL/10a	-	-	<0.01	<0.01						
			1	0	0.23	0.22						
			1	1	0.18	0.18						
			1	3	0.15	0.15						
			1	7	0.07	0.07						
			1	14	0.03	0.03						
			1	30	0.01	0.01						
			1	65	<0.01	<0.01						
			1	120	<0.01	<0.01						
	1	178	<0.01	<0.01								
	日植調 福島 (洪積土壌・ 砂質壤土) 畑地 平成15年	水和剤 (9.1%) 200mL/10a	-	-	<0.01	<0.01						
			1	0	0.25	0.24						
			1	1	0.13	0.12						
			1	3	0.12	0.12						
			1	7	0.05	0.04						
			1	14	0.01	0.01						
			1	30	<0.01	<0.01						
			1	60	<0.01	<0.01						
1			120	<0.01	<0.01							
1	180	<0.01	<0.01									

表中の数値は、親化合物の実測値であり、代謝物は親化合物換算値 ()

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。

2) 容器内試験 (畑地)

推定半減期： 親化合物 火山灰土壌・軽塩土 約2日
 洪積土壌・砂質壤土 約7日

分析機関: シンジェンタジャパン株式会社

資料 番号	試料調製 および 採取場所	被験物質の 処理方法		経 過 日 数	分析値(ppm)						総 MTRの 推定 半減期	
					親化合物							総 MTR
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値		
濃度	回数											
2	日植調 牛久 (火山灰 土壌・ 軽塩土) 畑地 平成 15 年	純品 (99.7%) 0.2mg/kg	-	-	<0.01	<0.01						
			1	0	0.20	0.20						
			1	1	0.11	0.11						
			1	3	0.06	0.06						
			1	7	0.03	0.03						
			1	14	0.02	0.02						
			1	22	0.01	0.01						
			1	30	0.01	0.01						
			1	59	<0.01	<0.01						
			1	91	<0.01	<0.01						
			1	125	<0.01	<0.01						
	1	181	<0.01	<0.01								
	日植調 福島 (洪積土壌・ 砂質壤土) 畑地 平成 15 年	純品 (99.7%) 0.2mg/kg	-	-	<0.01	<0.01						
			1	0	0.19	0.18						
			1	1	0.14	0.14						
			1	3	0.13	0.13						
			1	7	0.08	0.08						
			1	14	0.08	0.08						
			1	22	0.06	0.06						
			1	30	0.07	0.06						
1			59	0.04	0.04							
1	91	0.02	0.02									
1	125	0.02	0.02									
1	181	0.01	0.01									

表中の数値は、親化合物の実測値であり、代謝物は親化合物換算値 ()

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。

3) 圃場試験 (水田)

推定半減期： 親化合物 沖積・埴壤土 約5日
 麻植質火山灰土壌 約4日

分析機関: シンジェンタジャパン株式会社

資料 番号	試料調製 および 採取場所	被験物質の 処理方法		経 過 日 数	分析値(ppm)						総メトリ オンの 推定 半減期	
					親化合物							総 メトリ オン
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値		
3	日植調 古川 (沖積・ 埴壤土) 水田 平成16年	粒剤 (0.25%) 4kg/10a	-	-	<0.004	<0.004						
			1	0	0.056	0.052						
			1	1	0.012	0.012						
			1	3	0.034	0.034						
			1	7	0.016	0.016						
			1	14	0.007	0.007						
			1	30	<0.004	<0.004						
			1	60	<0.004	<0.004						
	1	120	<0.004	<0.004								
	日植調 熊本 (麻植質 火山灰土壌) 水田 平成16年	粒剤 (0.25%) 4kg/10a	-	-	<0.004	<0.004						
			1	0	0.028	0.028						
			1	1	0.059	0.058						
			1	3	0.034	0.034						
			1	7	<0.004	<0.004						
			1	14	<0.004	<0.004						
			1	30	<0.004	<0.004						
1			60	<0.004	<0.004							
1	120	<0.004	<0.004									

表中の数値は、親化合物の実測値であり、代謝物は親化合物換算値 ()

4) 容器内試験 (水田)

推定半減期: 親化合物 沖積・埴壤土 約1日
腐埴質火山灰土壌 約3日

分析機関: シンジェンタジャパン株式会社

資料 番号	試料調製 および 採取場所	被験物質の 処理方法		経 過 日 数	分析値(ppm)						総メトリ の 推定 半減期	
					親化合物				総 メトリ			
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値		
4	日植調 古川 (沖積・埴壤土) 水田 平成16年	純品 (99.7%) 0.1mg/kg	-	-	<0.004	<0.004						
			1	0	0.103	0.102						
			1	1	0.047	0.046						
			1	3	0.009	0.009						
			1	7	<0.004	<0.004						
			1	14	<0.004	<0.004						
			1	30	<0.004	<0.004						
			1	59	<0.004	<0.004						
	1	122	<0.004	<0.004								
	日植調 熊本 (腐埴質 火山灰土壌) 水田 平成16年	純品 (99.7%) 0.1mg/kg	-	-	<0.004	<0.004						
			1	0	0.112	0.112						
			1	1	0.090	0.090						
			1	3	0.043	0.042						
			1	7	<0.004	<0.004						
			1	14	<0.004	<0.004						
			1	30	<0.004	<0.004						
1			59	<0.004	<0.004							
1	122	<0.004	<0.004									

表中の数値は、親化合物の実測値であり、代謝物は親化合物換算値 ()

3. 水質汚濁性試験

(1) 分析法の原理と操作概要

メソトリオンおよび代謝物 および の分析方法

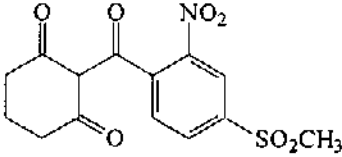
採取した水を、酢酸エチルを用いて分液ロートにて転溶する。酢酸エチル層を分取後、40℃以下で減圧濃縮し、溶媒を除去する。残留物を水/アセトニトリル溶液に溶解し、各分析対象化合物を高速液体クロマトグラフィーで定量する。定量限界は0.001 mg/L 以下。

分析回数

実施したいずれの試験も分析を2回行い、結果の表には2回の分析における最高値および平均値を示した。

(2) 分析対象の化合物

有効成分のメソトリオンおよび代謝物の および を分析した。

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
メソトリオン	2-(4-メシル-2-ニトロベンゾイル)シクロヘキサン-1,3-ジオン	C ₁₄ H ₁₃ NO ₇ S	339.3	—
				

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

(3) 水質汚濁性試験結果

1) 田面水

分析機関：(財) 残留農薬研究所

試料調製 および 採取場所	被験物質の処 理方法 濃度・量	使 用 回 数	経 過 日 数	分析値 (mg/L)					
				メソトリオン					
				最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
残留農薬研究所・試験区1 (灰色低地土・軽塩土) 平成16年	メソトリオン 粒剤 (0.25%)	0	—	<0.001	<0.001				
		1	0*	0.166	0.164				
		1	1	0.090	0.090				
		1	3	0.023	0.022				
		1	7	<0.001	<0.001				
		1	14	<0.001	<0.001				
残留農薬研究所・試験区2 (多湿黒ボク土・塩漬土) 平成16年	4kg/10a (10g ai/10a)	0	—	<0.001	<0.001				
		1	0*	0.204	0.200				
		1	1	0.082	0.082				
		1	3	0.019	0.019				
		1	7	0.001	0.001				
		1	14	<0.001	<0.001				

* 処理3時間後

表中の数値は、親化合物の実測値であり、代謝物は親化合物換算値 ()

2) 浸透水

分析機関：(財) 残留農薬研究所

試料調製 および 採取場所	被験物質の処 理方法 濃度・量	使 用 回 数	経 過 日 数	分析値 (mg/L)					
				メソトリオン					
				最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
残留農薬研究所・試験区1 (灰色低地土・軽塩土) 平成16年	メソトリオン 粒剤 (0.25%)	0	—	<0.001	<0.001				
		1	7	<0.001	<0.001				
		1	14	<0.001	<0.001				
残留農薬研究所・試験区2 (多湿黒ボク土・塩漬土) 平成16年	4kg/10a (10g ai/10a)	0	—	<0.001	<0.001				
		1	7	<0.001	<0.001				
		1	14	<0.001	<0.001				

表中の数値は、親化合物の実測値であり、代謝物は親化合物換算値 ()

VI.有用動植物等に及ぼす影響

1. 水産動植物に対する影響

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 ₅₀ またはEC ₅₀ (mg/L) 〔()内は有効成分換算値〕				試験機関 報告年
						24h	48h	72h	96h	
A-01 GLP	魚類急性毒性 原体： %	コイ (<i>Cyprinus carpio</i>)	7	止水	21.7~22.1 ℃	>117.1 ()	>117.1 ()	>117.1 ()	>117.1 ()	Syngenta Jealott's Hill International Research Centre (英国、2005)
A-04 GLP	ミジンコ類 急性遊泳阻害 原体： %	オオミジンコ (<i>Daphnia magna</i>)	30	止水	20.2~20.6 ℃	—	900*	—	—	Zeneca Agrochemicals Jealott's Hill Research Station (英国、1995)
A-06 GLP	藻類生長阻害 原体： %	緑藻 (<i>Selenastrum capricornutum</i>)	0.3×10 ⁴ 細胞/mL	振盪 培養法	24±1℃	EbC ₅₀ (0-72時間) 4.5 () ErC ₅₀ (0-72時間) 13 ()			Zeneca Brixham Environmental Laboratory (英国、1997)	

* 値は実測値 (その他は設定濃度)

[参考資料-1]

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 ₅₀ またはEC ₅₀ (mg/L) 〔()内は有効成分換算値〕				試験機関 報告年
						24h	48h	72h	96h	
A-02 GLP	魚類急性毒性 原体： %	フルギル (<i>Lepomis macrochirus</i>)	30	止水	21.9~22.1 ℃	>120 ()	>120 ()	>120 ()	>120 ()	Zeneca Brixham Environmental Laboratory (英国、1995)
A-03 GLP	魚類急性毒性 原体： %	ニジマス (<i>Oncorhynchus mykiss</i>)	30	止水	11.4~12.5 ℃	>120 ()	>120 ()	>120 ()	>120 ()	Zeneca Brixham Environmental Laboratory (英国、1995)
A-05 GLP	ミジンコ類 繁殖試験 原体： %	オオミジンコ (<i>Daphnia magna</i>)	10	半止 水	19.6~20.6 ℃	21日間 LC ₅₀ : 230* NOEC : 180* LOEC : 300*			Zeneca Brixham Environmental Laboratory (英国、1996)	

* 値は実測値 (その他は設定濃度)

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。

製剤

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 ₅₀ またはEC ₅₀ (mg/L)				試験機関 報告年
						24h	48h	72h	96h	
A-01 GLP	魚類急性毒性 9.1%水和剤	コイ (<i>Cyprinus carpio</i>)	7	止水	22±2℃	71	71	71	71	Syngenta Jealott's Hill International Research Centre (英国、2005)
A-02 GLP	ミジンコ類 急性遊泳阻害 9.1%水和剤	オオミジンコ (<i>Daphnia magna</i>)	20	止水	20.6~21.6 ℃	113	49	—	—	Syngenta Jealott's Hill International Research Centre (英国、2005)
A-03 GLP	藻類生長阻害 9.1%水和剤	緑藻 (<i>Pseudokirchner ella subcapitata</i>)	1.0×10 ⁴ 細胞/mL	振盪 培養 法	22~23 ℃	EbC ₅₀ (0-72 時間) 98 ErC ₅₀ (0-72 時間) >100				RCC (スイス国、2005)

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。

[参考資料-2]

代謝物	由来	化合物名	分子式	分子量

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 ₅₀ またはEC ₅₀ (mg/L) 〔() 内は有効成分換算値〕				試験機関 報告年
						24h	48h	72h	96h	

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：Jealott's Hill International Research Centre
シンジェンタ社 (英国)

報告書作成年：2005年 (RJ3590B) [GLP 対応]

被験物質：メソトリオン原体 (純度 %)

供試生物：コイ (*Cyprinus carpio*)

一群各 7 匹

体長 (試験開始時)：6~8cm (平均 6.0cm)、平均体重 (試験開始時)：5.5g

方 法：暴露条件；止水式 (暴露時間：96 時間、7 匹/50L 試験液)

希釈水；総硬度が 100~250mgCaCO₃/L になるように水道水と脱イオン水で調製した。試験液の調製方法；原体 5.86g を希釈水 50L に添加し、原体 117.1mg/L 水溶液を調製した。試験容器は、蓋付きの 70L 容のガラス製水槽とし、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：7.5~8.2

溶存酸素濃度：空気飽和濃度の 67~107%

試験液硬度：217mg CaCO₃/L

試験水温：21.7~22.1℃

結 果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度		117.1 ()	
	実測濃度	試験開始時	88	
		96 時間後	85	
LC50 (mg/L) *	24h	>117.1 ()		
	48h	>117.1 ()		
	72h	>117.1 ()		
	96h	>117.1 ()		
NOEC (mg/L) *		117.1 ()		
死亡例の認められなかった最高濃度 (mg/L) *		117.1 ()		

*設定濃度に基づく値、() 内に有効成分換算値を示す。

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。

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 91% および 88% であった。

2) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 No. A-04)

試験機関：Jealott's Hill Research Station、ゼネラ社（英国）

報告書作成年：1995年（RJ1872B） [GLP 対応]

被験物質：メソトリオン原体（純度 %）

供試生物：オオミジンコ (*Daphnia magna*)、一群各 30 頭（24 時間齢以内の個体）

方法：暴露条件；止水式（暴露時間：48 時間、10 頭/200mL 試験液）

希釈水；総硬度が 178mg CaCO₃/L になるように脱塩素水道水と脱イオン水で調製した。

試験液の調製方法；最高設定濃度は原体 1000mg を希釈水 1000mL に添加し調製した。これより低い濃度の試験液は、1000mg/L の試験液を希釈水により各設定濃度となるように希釈し、所定濃度の試験液とした。

試験容器は、250mL 容のガラス製ビーカーとし、試験液を 200mL 入れ、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。

遊泳阻害の有無を 3、24 および 48 時間後に観察した。

試験液の pH：5.3～8.5

溶存酸素濃度：≥ 8.4mg/L

試験水温：20.2～20.6℃

結果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度		130、216、360、600、1000	
	実測濃度	試験開始時	135、231、383、635、1088	
		48 時間後	137、231、383、608、996	
		平均	136、231、383、622、1042	
EC50 (mg/L) *			24h	—
(95%信頼限界 622～1042 mg/L)			48h	900
NOEC (mg/L) *			622	

*平均実測濃度に基づく値

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 104～109%および 100～107%であった。

3) 藻類生長阻害試験

(資料 No. A-06)

試験機関：Brixham Environmental Laboratory

ゼネラル社 (英国)

報告書作成年：1997年 (AA07071/C) [GLP 対応]

被験物質：メソトリオン原体 (純度 %)

供試生物：単細胞緑藻 (*Selenastrum capricornutum*, ATCC 22662 株)
初期濃度 0.320×10^4 cells/mL

方法：暴露条件；振とう培養法 (暴露時間：72 時間)

試験培地の調製方法；原体 87mg を滅菌培養培地に直接添加し、最高設定濃度試験培地 (48mg/L) 1800mL を調製した。これより低い濃度の試験培地は、滅菌培養培地に 48mg/L の試験培地を所定の濃度となるよう加え、各設定濃度試験培地をそれぞれ 1000mL 調製した。

試験容器は、250mL 容のガラス製三角フラスコとし、緑藻を試験培地 100mL に入れ、連続、白色蛍光灯 (4820 ルクス) 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。

試験培地の pH：6.2~10.0

培養温度：24±1℃

結果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度		0.38、0.75、1.5、3.0、6.0、12、24、48		
	実測濃度	試験開始時	0.40、0.82、1.6、2.8、6.1、13、24、48		
		5 日後	0.38、0.82、1.5、3.1、6.1、12、24、49		
EbC50 (mg/L) *			0~72h	4.5 ()	
(95%信頼限界 2.1~9.9 mg/L)					
ErC50 (mg/L) *			0~72h	13 ()	
(95%信頼限界 6.1~>48 mg/L)					
NOEbC (mg/L) *				0.75 ()	
NOErC (mg/L) *				0.75 ()	

*設定濃度に基づく値、() 内に有効成分換算値を示す。

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 93~109%および 100~109%であった。

[申請者注]

[参考資料-1]

1) 魚類急性毒性試験

ブルーギル (*Lepomis macrochirus*) を用いた急性毒性試験

(資料 No. A-02)

試験機関: Brixham Environmental Laboratory

ゼネラル社 (英国)

報告書作成年: 1995年 (AA0707/B) [GLP 対応]

被験物質 : メソトリオン原体 (純度 %))

供試生物 : ブルーギル (*Lepomis macrochirus*)

一群各 30 匹

体長 (試験終了時) : 29~44mm (平均 35mm)

体重 (試験終了時) : 0.52~2.06g (平均 1.12g)

方法 : 暴露条件; 止水式 (暴露時間: 96 時間、30 匹/105L 試験液)

希釈水; 総硬度 26.6mg CaCO₃/L、伝導率 207μS/cm (25°C) の脱塩素水道水

試験液の調製方法; 原体 12.6g を希釈水 4L に添加・攪拌し、次にこれを希釈水 101L に加えて原体 120mg/L 水溶液を調製した。

試験容器は 120L 容のガラス製水槽とし、105L の試験液を入れた。試験液は通気しなかった。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 : 6.0~7.54

溶存酸素濃度 : 5.6~8.6 mg/L

試験水温 : 21.9~22.1°C

結果 :

試験濃度 (mg/L)	設定濃度		120 ()	
	実測濃度	試験開始時		130
			48 時間後	130
			96 時間後	130
LC50 (mg/L) *			24h	>120 ()
			48h	>120 ()
			72h	>120 ()
			96h	>120 ()
NOEC (mg/L) *			>120 ()	
死亡例の認められなかった最高濃度 (mg/L) *			120 ()	

*設定濃度に基づく値、() 内に有効成分換算値を示す。

96 時間の暴露期間にわたりブルーギルに死亡および毒性症状はみられなかった。

試験液中の有効成分の平均実測濃度は、設定濃度の 108%であった。

[参考資料-1]

2) 魚類急性毒性試験

ニジマス (*Oncorhynchus mykiss*) を用いた急性毒性試験

(資料 No. A-03)

試験機関: Brixham Environmental Laboratory

社名: 社 (英国)

報告書作成年: 1995年 (AA0707/D) [GLP 対応]

被験物質: メソトリオン原体 (純度 %)

供試生物: ニジマス (*Oncorhynchus mykiss*)

一群各 30 匹

体長 (試験終了時): 39~56mm (平均 49mm)

体重 (試験終了時): 0.89~2.66g (平均 1.75g)

方法: 暴露条件; 止水式 (暴露時間: 96 時間、30 匹/80L 試験液)

希釈水; 総硬度 41.0mg CaCO₃/L、伝導率 234μS/cm (25°C) の脱塩素水道水

試験液の調製方法; 原体 9.6g を希釈水 800mL に添加・攪拌し、次にこれを希釈水 79.2L に加えて原体 120mg/L 水溶液を調製した。

試験容器は 100L 容のガラス製水槽とし、80L の試験液を入れた。試験系は、明期 16 時間および暗期 8 時間の周期とした。なお、試験液 (設定濃度 120mg/L) の溶存酸素濃度は、最大飽和量の 60%未満であったため、48 時間目に通気し、72 時間目には最大飽和量の 90%以上に回復した。

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。

試験液の pH: 6.35~7.64

溶存酸素濃度: 5.6~9.8mg/L

試験水温: 11.4~12.5°C

結果:

試験濃度 (mg/L)	設定濃度		120 ()	
	実測濃度	試験開始時		120
		48 時間後		120
		96 時間後		120
LC50 (mg/L) *			24h	>120 ()
			48h	>120 ()
			72h	>120 ()
			96h	>120 ()
NOEC (mg/L) *			>120 ()	
死亡例の認められなかった最高濃度 (mg/L) *			120 ()	

*設定濃度に基づく値、() 内に有効成分換算値を示す。

96 時間の暴露期間にわたりニジマスに死亡および毒性症状は認められなかった。

試験液中の有効成分の平均実測濃度は、設定濃度の 100%であった。

[参考資料-1]

3) ミジンコ類繁殖試験

(資料 No. A-05)

試験機関：Brixham Environmental Laboratory

ゼネ社 (英国)

報告書作成年：1996年 (AB0974/H) [GLP 対応]

被験物質：メソトリオン原体 (純度 %)

供試生物：オオミジンコ (*Daphnia magna*)、一群各 10 頭 (24 時間齢以内の個体)

方法：暴露条件；半止水式 (暴露時間：21 日間、1 頭/80mL 試験液)

希釈水；総硬度が 237mg CaCO₃/L、伝導率は 645μS/cm (25℃) の人工調製水

試験液の調製方法；原体 2g を希釈水に添加し、試験原液を調製した。この試験原液を希釈水により各設定濃度となるように希釈し、試験液を調製した。

試験容器は、100mL 容のガラス製ビーカーとし、試験液を 80mL 入れ、1 頭ずつ入れ、設定濃度ごとに 10 反復試験した。試験系は明期 16 時間および暗期 8 時間の周期とした。

親ミジンコの生死および、試験 5 日から産出幼数を数え、親ミジンコの状態を観察した。

試験液の pH：3.83～8.15

溶存酸素濃度：8.1～9.1mg/L

試験水温：19.6～20.6℃

結果：

設定濃度 (mg/L)	0	100	180	320	560	1000
実測濃度 (mg/L)	0	97	180	300	340	370
動物数	10	10	10	10	10	10
親	一般状態					
	死亡数	0	2	0	10	10
	死亡率 (%)	0	20	0	100	100
	繁殖率	92	96	90	—	—
	1 頭当り平均累積産仔数	92	96	90	—	—
	最初の産仔までの日数	9	9	9	—	—
仔	生存数	916	969	895	—	—
	死亡数	0	0	0	—	—
LC50 (mg/L) * (95%信頼限界 180～300 mg/L)	230					
LOEC (mg/L) *	300					
NOEC (mg/L) *	180					

*実測値に基づく値。 —：該当せず

本試験では親の産卵数および休眠卵数に関する情報は観察していない。

空欄は異常のないことを示す。

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

設定濃度 560 および 1000 mg/L 以外の試験液中の有効成分の平均実測濃度は、設定濃度の 94～100%であった。設定濃度 560 および 1000 mg/L の試験液中の有効成分の平均実測濃度は、それぞれ設定濃度の 61%および 37%であった。これは被験物質の溶解度が低いためであると考えられる。

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. A-01)

試 験 機 関 : Jealott's Hill International Research Centre

シンジェンタ社 (英国)

報告書作成年: 2005年 (RJ3589B)

[GLP 対応]

被験物質 : 9.1 %水和剤

供試生物 : コイ (*Cyprinus carpio*)

一群各 7 匹

体長 (試験開始日) : 平均 6.0cm、体重 (試験開始日) : 平均 5.5g

方 法 : 暴露条件 ; 止水式 (暴露時間 : 96 時間、7 匹/50L 試験液)

希釈水 ; 総硬度が 100~250mgCaCO₃/L になるように水道水と脱イオン水で調製した。試験液の調製方法 ; 被験物質 10.02g を希釈水 1L に添加し、被験物質 10g/L 水溶液を調製し、試験原液とした。この試験原液を希釈水により希釈して各設定濃度試験液を得た。

試験容器は、蓋付きの 70L 容のガラス製水槽とし、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 : 7.6~8.3

溶存酸素濃度 : 空気飽和濃度の 62~108%

試験液硬度 : 対照区 224mg CaCO₃/L、最高濃度試験液 237mg CaCO₃/L

試験水温 : 22±2°C

結 果 :

試験濃度 (mg/L)	設定製剤濃度 (有効成分換算値)		6.25、12.5、25.0、50.0、100.0 ()	
	実測有効 成分濃度	試験開始時	0.57、1.7、2.5、4.8、9.3	
		96 時間後	0.47、2.2、2.7、4.3、7.3	
LC50 (mg/L) * (95%信頼限界 50~100 mg/L)			24h	71
			48h	71
			72h	71
			96h	71
NOEC (mg/L) *			25	
死亡例の認められなかった最高濃度 (mg/L) *			50	

*設定製剤濃度に基づく値

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。

96 時間の暴露期間にわたって設定濃度 25 mg/L 以下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。50 mg/L 試験液では 4 時間後に平衡消失が、試験期間をとおして嗜眠の症状が観察された。100 mg/L 試験液では 4 時間後に全てのコイが死亡した。設定濃度 12.5 mg/L 以外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 104~116% および 85~123% であった。設定濃度 12.5 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 158~212% および 200% であった。これは試料の採取および、または処理における誤りであると考えられたが、影響濃度を下回っているため結果の解釈に影響を及ぼさないものと考えられる。

2) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 No. A-02)

試験機関: Jealott's Hill International Research Centre

シンジェンタ社 (英国)

報告書作成年: 2005年 (RJ3714B)

[GLP 対応]

被験物質 : 9.1 %水和剤

供試生物 : オオミジンコ (*Daphnia magna*)、一群各 20 頭 (24 時間齢以内の個体)

方法 : 暴露条件; 止水式 (暴露時間: 48 時間、5 頭/100mL 試験液)

希釈水; 総硬度が 252.2mg CaCO₃/L になるように脱イオン水で調製した。

試験液の調製方法; 最高設定濃度 (320mg/L) は被験物質 320.62mg を希釈水 1000mL に添加し調製した。これより低い濃度の試験液は、320mg/L の試験液を希釈水により各設定濃度となるように希釈し、所定濃度の試験液とした。

試験容器は、150mL 容のガラス製ビーカーとし、試験液を 100mL 入れ、ミジンコを入れた。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。

遊泳阻害の有無を 24 および 48 時間後に観察した。

試験液の pH: 7.0~8.1

溶存酸素濃度: 空気飽和濃度の 92~96%

試験水温: 20.6~21.6°C

結果 :

試験濃度 (mg/L)	設定製剤濃度 (有効成分換算値)		20、40、80、160、320 ()
	実測濃度	試験開始時	1.9、3.4、7.0、13、26
			48 時間後
EC50 (mg/L) *			24h 113
(95%信頼限界 37~69 mg/L)			48h 49
NOEC (mg/L) *			40

*設定製剤濃度に基づく値

320 および 160mg/L 試験液では 24 時間暴露で遊泳阻害がみられ、80mg/L では 48 時間暴露で遊泳阻害がみられた。

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 93~110%および 93~104%であった。

3) 藻類生長阻害試験

(資料 No. A-03)

試験機関：RCC社 (スイス国)

報告書作成年：2005年 (A18325) [GLP 対応]

被験物質：9.1%水和剤

供試生物：単細胞緑藻 (*Pseudokirchneriella subcapitata* (旧名 *Selenastrum capricornutum*)、61.81SAG株)

初期濃度 1×10^4 cells/mL

方法：暴露条件；振とう培養法 (暴露時間：96時間)

被験物質 298.6mg を試験用水 (総硬度：CaCO₃24mg/L) 300mL に添加し、試験原液 (1.00mg/L) を調製した。この試験原液を試験用水で希釈し、各設定濃度試験液とした。試験開始時に試験培養液 1mL を接種した。

試験容器は、50mL 容のガラス製三角フラスコとし、緑藻を試験培地 15mL に入れ、連続、白色蛍光灯 (7070ルクス) 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。

試験培地の pH：7.9～8.4

培養温度：22～23°C

結果：

設定試験濃度 (mg/L) *	0.032、0.10、0.32、1.0、3.2、10、32、100	
EbC50 (mg/L) *	0～72h	98
ErC50 (mg/L) *	0～72h	>100
NOEbC (mg/L) *	10	
NOErC (mg/L) *	10	

*設定製剤濃度に基づく値

分析対象とした設定製剤濃度 10、32 および 100 mg/L 試験液では、試験開始時および 96 時間試験終了時の試験液中の有効成分の実測濃度は、設定濃度の 90～104%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。

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。

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。

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。

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。

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。

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ダジャパン株式会社にある。

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	急性毒性 原体(%)	蚕 (<i>Bombyx mori</i>) 系統：春嶺×鐘月 4 齢起蚕	20 頭 (3 反復)	原体を希釈し、200mg/L に桑葉を浸漬処理し、処 理葉を給餌させる	蚕の生育に影響を及 ぼさない	(株) エスコ (2005 年)
B-02 GLP	急性接触 および 経口毒性 原体(%)	セイヨウミツバチ (<i>Apis mellifera</i>) 1～7 日齢	30 頭	接触毒性：原体希釈液(2、 5、10、20、50、100µg /bee) を胸部に滴下 経口毒性：原体希釈液 (0.5、1、2、5、11µg /bee) を給餌チューブにて投与	接触毒性： LD ₅₀ >100µg /bee (24 および 48 時間) 経口毒性： LD ₅₀ >11µg /bee (24 および 48 時間)	Zeneca Agrochemicals Jealott's Hill Research Station (英国、1995)
B-03	急性毒性 原体(%)	タイリクヒメハナ カメムシ (<i>Orius strigicollis</i> Poppius) (成虫)	20 頭	200mg/L の試験液を 用いた 虫体浸漬法	タイリクヒメハナカ メムシ成虫に影響を 認めなかった (観察期間：曝露後 3 日間)	(株) エスコ (2005 年)
B-04	急性毒性 原体(%)	ナミテントウ (<i>Harmonia axyridis</i>) (幼虫)	20 頭	200mg/L の試験液を 用いた 虫体浸漬法	ナミテントウ幼虫に 影響を認めなかった (観察期間：曝露後 11 日間)	(株) エスコ (2005 年)
B-05 GLP	急性毒性 9.1%水和剤	ヤマト クサカゲロウ (<i>Chrysoperla carnea</i>) (幼虫)	30 頭	200mg/L の試験液を 撒布したガラスプレート に虫体を配置	補正死亡率： 14.6% (観察期間：曝露後 14 日間)	Zeneca Agrochemicals Jealott's Hill Research Station (英国、1998)

* 試験濃度は有効成分換算値

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。

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 ₅₀ 又はLC ₅₀ および 無影響量	観察された 影響等	試験機関 報告年
V-01 GLP	急性毒性 原体 (%)	コリンウズラ (<i>Colinus virginianus</i>)	雄 5 雌 5	経口 投与	500、1000、 2000 mg/kg	LD ₅₀ >2000mg/kg NOEL >2000mg/kg	死亡例およ び投与によ る影響なし 毒性の臨床 徴候なし	Huntingdon Life Sciences Ltd (英国、1995)
V-02 GLP	亜急性毒性 原体 (%)	マガモ (<i>Anas platyrhynchos</i>)	10	5日間 混餌 投与	163、325、650、 1300、2600、 5200 ppm	LC ₅₀ >5200ppm NOEL >5200ppm	死亡例およ び投与によ る影響なし	Huntingdon Life Sciences Ltd (英国、1995)

3. その他の試験

No.	試験の種類 被験物質	供試生物	一試験区 当りの 供試数	試験方法	試験結果	試験機関 報告年
B-06 GLP	急性毒性 原体 (%)	ミミズ (<i>Eisenia fetida</i>)	10頭	14日間土壌混和 投与量：500、1000、2000 mg/kg	LC ₅₀ >2000mg/kg NOAEL >1000mg/kg 死亡例および投与に よる影響なし	Zeneca Agrochemicals Jealott's Hill Research Station (英国、1996)

VII. 使用時安全上の注意、解毒方法

1. 使用時安全上の注意事項

1) 9.1%メソトリオン水和剤（カリスト）

- (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) 本剤は皮膚に対して弱い刺激性があるので皮膚に付着しないよう注意すること。
付着した場合には直ちに石けんでよく洗い落とすこと。
- (3) 散布液調製時及び散布の際は保護眼鏡、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。

2) 1.5%ピリフタリド・4.5%プレチラクロール・0.75%ペンシルフロンメチル・0.50%メソトリオン粒剤（アピロトップ MX 1キロ粒剤 75）

- (1) 本剤は眼に対して刺激性があるので、眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。
- (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。
作業後は直ちに手足、顔などを石けんで洗い、うがいをするとともに衣服を交換すること。
- (3) 作業時に着用していた衣服等は他のものとは分けて洗濯すること。
- (4) かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。

3) 1.2%ピリフタリド・4.6%プレチラクロール・0.51%ペンシルフロンメチル・0.90%メソトリオン

- (1) 本剤は眼に対して刺激性があるので、眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。
- (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。
作業後は直ちに手足、顔などを石けんで洗い、うがいをするとともに衣服を交換すること。
- (3) 作業時に着用していた衣服等は他のものとは分けて洗濯すること。
- (4) かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。

4) 4.2%プレチラクロール・0.60%メソトリオン粒剤（マキシーMX1キロ粒剤）

- (1) 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。
作業後は直ちに手足、顔などを石けんでよく洗い、うがいをするとともに衣服を交換すること。
- (2) 作業時に着用していた衣服等は他のものとは分けて洗濯すること。
- (3) かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。

2. 製造時、使用時等における事故例

報告例無し。

3. 解毒法および治療法

特に解毒剤および治療法は確立されていない。

VIII. 毒生

〈毒性試験一覧表〉

1. 原体

資料 番号	試験の種類 ・期間	供試 生物	1 群当り 供試数		投与方法	投与量 (mg/kg)		LD ₅₀ 値又は 無毒性量(mg/kg)		試験 機関 (報告年)	記 載 頁
			♂	♀		♂	♀	♂	♀		
T-01 [GLP]	急性毒性 (14 日間観察)	ラット	5	5	経口	5000		> 5000		Zeneca CTL* (1994) (英国)	t-8
T-02 [GLP]	急性毒性 (14 日間観察)	ラット	5	5	経皮	2000		> 2000		Zeneca CTL* (1994) (英国)	t-9
T-03 [GLP]	急性毒性 (14 日間観察)	ラット	5	5	吸入 (ダスト)	4.75 mg/L		>4.75mg/L		Zeneca CTL* (1995) (英国)	t-10
T-04 [GLP]	眼刺激性 (4 日間観察)	ウサギ	非洗眼 雌 6 洗眼 雌 3		点眼	100mg		軽度の刺激性		Zeneca CTL* (1994) (英国)	t-12
T-05 [GLP]	皮膚刺激性 (3 日間観察)	ウサギ	雌 6		貼付	500mg		刺激性なし		Zeneca CTL* (1994) (英国)	t-15
T-06 [GLP]	皮膚感作性 Maximization 法 (48 時間観察)	モルモット	雌 20		感作 (皮内) 0.05-0.1mL 3%水溶液 感作 (経皮) 300mg 相当 75%水溶液 惹起 (貼付) 0.1-0.2mL 30%/75%溶液		感作性なし		Zeneca CTL* (1994) (英国)	t-16	
T-07 [GLP]	急性神経毒性 14 日間観察	ラット	10	10	経口	0、20、200、2000		2000 神経毒性なし		Zeneca CTL* (1997) (英国)	t-18
T-08 省略	急性遅発性 神経毒性	遅発性神経毒性を有する既知の化学物質との化学構造上の相関性からみて、 遅発性神経毒性を有するおそれがないと認められることから試験省略									t-23
T-09 [GLP]	90 日間 反復経口投与毒性	ラット	12	12	混餌	0、1、125、1250、 12500 ppm 0、0.09、11、112、 1111		1 ppm 0.09 0.1		Zeneca CTL* (1995) (英国)	t-24
T-10 [GLP]	90 日間 反復経口投与毒性	ラット	12	12	混餌	0、2.5、5.0、 7.5、150 ppm 0、0.21、0.41、0.63、 0.47、0.71、 12.46 14.48		5 ppm 7.5ppm 0.41 0.71		Zeneca CTL* (1997) (英国)	t-37

CTL* : 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。

資料 番号	試験の種類 ・期間	供試 生物	1群当り 供試数		投与方法	投与量 (mg/kg)		LD ₅₀ 値又は 無毒性量(mg/kg)		試験 機関 (報告年)	記 載 頁
			♂	♀		♂	♀	♂	♀		
T-13 [GLP]	90日間 反復経口投与毒性	マウス	20	20	混餌	0、10、50、350、 7000ppm	0、1.7、 8.4、61.5、 1212.4	0、2.4、 12.4、80.1、 1537.1	350 ppm 61.5 80.1	Zeneca CTL* (1997) (英国)	t-62
T-14 [GLP]	90日間 反復経口投与毒性	イヌ	4	4	経口	0、100、600、1000			100	CTL* (1997) (英国)	t-70
T-15 省略	21日間 反復経皮投与毒性	急性経皮毒性試験の結果から、強い経皮毒性を有するおそれがないと認められることから試験省略									t-80
T-16 省略	90日間 反復吸入毒性	急性吸入毒性試験の結果から、強い吸入毒性を有するおそれがないと認められることから試験省略									t-81
T-17 [GLP]	90日間反復経口 投与神経毒性	ラット	12	12	混餌	0、2.5、100、5000ppm	0、0.20、 8.25、402.8	0、0.23、 9.29、466.6	一般毒性：2.5ppm 0.20 0.23 神経毒性：5000ppm 402.8 466.6 神経毒性なし	Zeneca CTL* (1997) (英国)	t-82
T-18 省略	28日間反復投与 遅発性神経毒性	遅発性神経毒性を有する既知の化学物質との化学構造上の相関等からみて、遅発性神経毒性を有するおそれがないと認められることから試験省略									t-89
T-19 [GLP]	1年間 反復経口投与毒性	イヌ	4	4	経口	0、10、100、600			100 100	Zeneca CTL* (1997) (英国)	t-90
T-20 [GLP]	反復経口投与毒性 /発がん性併合 (24か月投与)	ラット	64	64	混餌	0、1、2.5、7.5、 100、2500 ppm	0、0.06、 0.16、0.48、 6.48、159.9	0、0.08、 0.19、0.57、 7.68、189.5	- 7.5 ppm - 0.57 発がん性なし	Zeneca CTL* (1997) (英国)	t-106
T-21 [GLP]	1年間 反復経口投与毒性	マウス	60	60	混餌	0、10、50、350、 7000 ppm	0、1.5、7.8、 56.2、1114	0、2.1、 10.3、72.4、 1495	350 ppm 56.2 72.4	Zeneca CTL* (1997) (英国)	t-141
T-22 [GLP]	発がん性 (80週間投与)	マウス	55	55	混餌	0、10、350、 3500/7000ppm	0、1.4、 49.7、898	0、1.8、 63.5、1103	350 ppm 49.7 63.5 発がん性なし	Zeneca CTL* (1997) (英国)	t-150

CTL* : 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。

資料 番号	試験の種類 ・期間	供試 生物	1群当り 供試数		投与方法	投与量 (mg/kg)		LD50 値又は 無毒性量(mg/kg)		試験 機関 (報告年)	記 載 頁
			♂	♀		♂	♀	♂	♀		
T-23 [GLP]	繁殖毒性 多世代	ラット	26	26	混餌	0、2.5、10、100、 2500 ppm (F0 世代) 0、0.3、1.1、 11.6、278.1 (F1 世代) 0、0.3、1.1、 11.7、297.2	(F0 世代) 0、0.3、 1.2、12.4、 306.8 (F1 世代) 0、0.3、1.2、 12.3、316.0	親動物：2.5 ppm F0: 0.3 F0: 0.3 F1: 0.3 F1: 0.3 児動物：2.5 ppm 繁殖毒性 100ppm	Zeneca CTL* (1997) (英国)	t-161	
T-24	繁殖毒性 1 世代	ラット	雌 20		混餌	0、2500 ppm (チロシン 0、0.5、1、 2%添加)		2500ppm 投与で新生 児の生存率低下、 チロシン添加飼料投 与でより新生児生 存率低下	Zeneca CTL* (1997) (英国)	t-184	
T-25 [GLP]	繁殖毒性 2 世代	マウス	26	26	混餌	0、10、50、350、1500、 7000 ppm (F0 世代) 0、2.1、 10.2、71.4、 311.8、 1472 (F1 世代) 0、2.1、 10.0、71.3、 301.6、 1439	(F0 世代) 0、2.4、 12.0、84.4、 371.6、 1632 (F1 世代) 0、2.4、 11.4、80.5、 353.8、 1673	親動物：350 ppm F0: 71.4 F0: 84.4 F1: 71.3 F1: 80.5 児動物：350 ppm 繁殖毒性なし	Zeneca CTL* (1997) (英国)	t-188	
T-26 [GLP]	催奇形性	ラット	雌 24		経口	0、100、300、1000		母動物：<100 児動物：300 催奇形性なし	Zeneca CTL* (1999) (英国)	t-200	
T-27 [GLP]	催奇形性	マウス	雌 26		経口	0、10、60、150、600		母動物：600 児動物：600 催奇形性なし	Zeneca CTL* (1999) (英国)	t-207	
T-28 [GLP]	催奇形性	ウサギ	雌 20		経口	0、100、250、500		母動物：100 児動物：100 催奇形性なし	Zeneca CTL* (1999) (英国)	t-218	

CTL* : 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。

資料 番号	試験の種類 ・期間	供試 生物	1群当り 供試数		投与方法	投与量 (mg/kg)		LD ₅₀ 値又は 無毒性量(mg/kg)		試験 機関 (報告年)	記 載 頁
			♂	♀		♂	♀	♂	♀		
T-30 [GLP]	変異原性 復帰突然変異	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537) <i>Escherichia coli</i> (WP2P WP2uvrA)			<i>in vitro</i>	S9 mix 存在下及び非存在下とも 100、200、500、 1000、2500、 5000µg/plate	S9 mix 存在下および非存在下で陰性	Zeneca CTL* (1993) (英国)	t-235		
T-31 [GLP]	変異原性 遺伝子突然変異	マウス リンホーム L5178Y TK ⁺			<i>in vitro</i>	S9 mix 存在下および非存在下とも 125、250、500、 1000µg/mL	S9 mix 存在下および非存在下で陰性	Zeneca CTL* (1994) (英国)	t-238		
T-32 [GLP]	変異原性 染色体異常	ヒト培養リンパ球			<i>in vitro</i>	S9 mix 存在下および非存在下とも 250、1000、1500ま または 2000µg/mL	S9 mix 存在下および非存在下で陰性	Zeneca CTL* (1994) (英国)	t-240		
T-33 [GLP]	変異原性 小核	マウス骨髄細胞			<i>in vivo</i>	0、500	陰性	Zeneca CTL* (1994) (英国)	t-243		
T-34 [GLP]	<i>in vivo</i> 不定期 DNA 合成	ラット肝			<i>in vivo</i>	2000	陰性	Syngenta CTL* (2002) (英国)	t-245		
T-35 [GLP]	生体機能に及ぼす影響	中枢神経系	一般状態	マウス Irwin	雌雄 3	経口	0、500、1000、2000	500	三菱化学 安全科学 研究所 (2005)	t-247	
				ラット Irwin	雌雄 3	経口	0、500、1000、2000	2000			
			自発運動量	マウス	雄 1群6例 (1例3匹)	経口	0、20、100、250、 500、1000、2000	250			
			麻酔作用電撃痙攣	マウス	雄 8	経口	0、500、1000、2000	2000			
			マウス	雄 10	経口	0、500、1000、2000	2000				
		自律神経系	摘出回腸	モルモット	雄 13	マグナス槽内 (DMSO)	10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴ mol/L	10 ⁻⁴ mol/L			
		循環器系	呼吸・血圧・心拍数・心電図	ウサギ	雄 4	静脈内投与	0、500、1000、2000	500			
		消化器系	腸管内輸送能	マウス	雄 8匹	経口投与	0、500、1000、2000	2000			
		腎機能	尿量・比重・尿中電解質排泄能	ラット	雄 6匹	経口投与	0、500、1000、2000	1000			
骨格筋	摘出横隔膜神経筋	ラット	雄 8匹	マグナス槽内	10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴ mol/L	10 ⁻⁴ mol/L					

CTL* : Central Toxicology Laborator

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。

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.

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シンジェンタジャパン株式会社にある。

4. 製剤

資料番号	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数		投与方法	投与量 (mg/kg)		LD ₅₀ 値又は無毒性量 (mg/kg)		試験機関 (報告年)	記載頁
			♂	♀		♂	♀	♂	♀		
F-01 [GLP]	急性毒性 (14日間観察) 9.1%水和剤	ラット	雌 5		経口	2000		>2000		RCC (2005) (スイス国)	f-1
F-02 [GLP]	急性毒性 (14日間観察) 9.1%水和剤	ラット	雄 5、雌 5		経皮	2000		>2000		RCC (2005) (スイス国)	f-2
F-03 [GLP]	眼刺激性 (21日間観察) 9.1%水和剤	ウサギ	雌 2、雄 1		点眼	0.1mL/眼		中等度の刺激性		RCC (2005) (スイス国)	f-3
F-04 [GLP]	皮膚刺激性 (7日間観察) 9.1%水和剤	ウサギ	雌 2、雄 1		貼付	0.5mL		軽度の刺激性		RCC (2005) (スイス国)	f-5
F-05 [GLP]	皮膚感作性 [Buehler 法] 9.1%水和剤	モルモット	感作群： 雌 20 非感作群： 雌 10		感作(貼付) 0.4mL 未希釈検体 惹起(貼付) 0.4mL 75%溶液		感作性なし		Product Safety Laboratories (2005) (米国)	f-7	
F-06 [GLP]	急性毒性 (14日間観察) 0.50%粒剤**	ラット	雌 3		経口	2000		>2000		ボゾリサーチ センター (2005)	f-9
F-07 [GLP]	急性毒性 (14日間観察) 0.50%粒剤**	ラット	雄 5、雌 5		経皮	2000		>2000		ボゾリサーチ センター (2005)	f-10
F-08 [GLP]	眼刺激性 (3日間観察) 0.50%粒剤**	ウサギ	雌 3		点眼	0.1g/眼		極く軽度の刺激性		ボゾリサーチ センター (2005)	f-11
F-09 [GLP]	皮膚刺激性 (3日間観察) 0.50%粒剤**	ウサギ	雌 3		貼付	0.5g		刺激性なし		ボゾリサーチ センター (2005)	f-15
F-10 [GLP]	皮膚感作性 (48時間観察) [Buehler 法] 0.50%粒剤**	モルモット	感作群： 雌 20 非感作群： 雌 10		感作(貼付) 0.2mL 50%溶液 惹起(貼付) 0.2mL 25%溶液		感作性なし		ボゾリサーチ センター (2005)	f-17	

**0.50%粒剤：1.5%ピリフタリド・4.5%プレチラクロール・0.75%ペンスルフロメチル・0.50%メントリオン粒剤

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。

1. 原 体

(1) 急性毒性

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: Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国)

報告書作成年: 1994年 (CTL/P/4502) [GLP 対応]

検体の純度: %

試験動物 : Wistar 系ラット (Alpk:AP₁SD)、雄 ; 7.5 週齢、雌 ; 6.5~8 週齢
1 群雌雄各 5 匹、試験開始時体重 ; 雄 247~259 g、雌 165~199 g

観察期間 : 14 日間

投与方法 : 検体を脱イオン水で調製し、一晚絶食させた動物に 5000mg/kg の用量で単回強制経口投与した。投与液量は 10mL/kg とした。

試験項目 : 中毒症状および生死を 14 日間観察した。
体重は投与前日、投与日 (投与 1 日) 投与 3、6、8 および 15 日に測定し、試験終了時の全動物について屠殺後に肉眼的病理検査を行った。

結 果 :

投 与 方 法	経 口	
	雄	雌
性 別		
投与量 (mg/kg)	5000	5000
LD ₅₀ (mg/kg)	>5000	>5000
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期	症状発現なし	
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	5000	5000
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	5000	5000

死亡例はなく、全身毒性の徴候も認められなかった。

体重変化および剖検所見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。

2) ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 No. T-02)

試験機関: Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国)

報告書作成年: 1994年 (CTL/P/4503) [GLP 対応]

検体の純度: %

試験動物 : Wistar 系ラット (Alpk:AP₁SD)、7.5~8.5 週齢、1 群雌雄各 5 匹

試験開始時体重; 雄 260~278 g、雌 197~207 g

観察期間 : 14 日間

投与方法 : 検体を脱イオン水 (0.8mL) で調製し、ガーゼパッチ (約 4×6cm) に塗布し、剃毛した背部皮膚に 24 時間閉塞貼付した。貼付終了後、塗布部位を清拭した。

試験項目 : 中毒症状および生死を 14 日間観察した。体重は投与直前、投与 3、5、8 および 15 日目に測定し、試験終了時の全動物について屠殺後に肉眼的病理検査を行った。

結果 :

投与方法	経皮	
	雄	雌
性別		
投与量 (mg/kg)	2000	
LD ₅₀ (mg/kg)	>2000	>2000
死亡開始時間および終了時間	死亡例なし	
症状発現および消失時期	症状発現なし	
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	2000	2000
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	2000	2000

死亡例はなく、全身毒性の徴候も認められなかった。

皮膚の適用部位は、検体により黄染したため紅斑の評価を妨げる場合もあったが、ごく軽度の刺激性が認められた。

体重変化および肉眼的病理検査に特記すべき所見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) ラットを用いた急性吸入毒性試験

(資料 No.T-03)

試験機関: Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国)

報告書作成年: 1995年 (CTL/P/4739) [GLP 対応]

検体の純度: %

試験動物: Wistar系ラット (Alpk:AP₇SD)、若齢成獣、1群雌雄各5匹

試験開始時体重; 雄 273~310 g、雌 213~246 g

観察期間: 14日間

試験方法: 検体のダストをダストフィーダーで発生させ、鼻部曝露型吸入チャンバーで4時間曝露した。

実際濃度: フィルターを用いて曝露空気を吸引・捕集し、重量測定法で粒子状物質濃度を求めた。空気力学的粒径分布は曝露期間中に2回、Cascade Impactorにより測定した。

曝露条件:

設定濃度 (mg/L)	5	
実測定濃度 (mg/L)	4.75±0.87	
測定時点	70分	215分
粒子径分布 (%)		
> 9.8 μm	1.6	2.0
9.8 - 6.0	14.2	13.4
6.0 - 3.5	8.7	16.5
3.5 - 1.55	36.4	33.0
1.55 - 0.93	24.1	22.1
0.93 - 0.52	9.6	8.6
< 0.52	5.4	4.5
空気力学的質量中位径 (μm)	2.01±2.13	2.18±2.12
チャンバー容積 (L)	27.6	
チャンバー内通気量 (L/分)	30	
曝露条件	ダスト、4時間、鼻端部	

試験項目: 曝露開始前ならびに曝露中は頻繁 (30分毎) に一般状態を観察し、曝露終了時およびその後は1日1回、一般状態の観察と詳細な検査を行った。体重は、曝露開始前および曝露後2、3、8日および15日目に測定した。死亡動物および試験終了時の全生存動物を対象として詳細な肉眼的病理検査および肺重量測定を実施した。

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
性 別	雄	雌
投与量 (mg/L)	4.75	4.75
LC ₅₀ (mg/L)	> 4.75	> 4.75
死亡開始時間および終了時間	死亡例なし	死亡例なし
症状発現および 消失時期	曝露後から発現 曝露後 10 日目に消失	曝露後から発現 曝露後 10 日目に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/L)	4.75	4.75

4.75 mg/L の曝露で死亡例はなかった。

円背位、紅涙、立毛、鼻周囲の汚れおよび被毛湿潤、呼吸不整／努力呼吸、異常呼吸音、頭または足振り、安定性低下、眼瞼下垂および流涎が観察され、大部分は 2 日目までに回復した。しかし、円背位は 8 日目まで、立毛は 10 日目まで観察された。さらに 1 例では、9 日目まで呼吸不整がみられた。これら観察された所見はきわめて高濃度の粒子状物質に曝露されたラットに観察される症状であることから、投与に関連した所見ではないと考えられた。

体重変化、肺重量には投与に関連した変化はみられなかった。

剖検所見では、雄ラット 1 例の肺に赤色斑点が認められた。

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。

(2) 眼および皮膚に対する刺激性

1) ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 No. T-04)

試験機関: Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国)

報告書作成年: 1994年 (CTL/P/4505) [GLP 対応]

検体の純度: %

試験動物 : New Zealand White 種ウサギ 雌; 非洗眼群 6 匹、洗眼群 3 匹

試験開始時体重: 2799~3846 g

観察期間 : 4 日間観察、洗眼群は 3 日間

投与方法 : 検体 100 mg を左眼に適用した。右眼は無処置対照とした。洗眼群は適用直後に微温水 200mL を用いて洗眼した。

観察項目 : 適用後約 1 時間後、1 日、2 日、3 日および 4 日に Draize 法に従い、角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察した。刺激性および評価は Kay and Calandra の方法に従い分類した。

一般状態を観察期間終了日まで毎日観察し、体重を適用日に測定した。

結果 : 観察した刺激性変化の採点は表 1 および表 2 のとおりである。

非洗眼群では、ウサギ眼に疼痛なし~ごく軽度の初期疼痛 (0~5 の 6 段階尺度においてクラス 0~2) が生じた。

適用後 1 時間に 1 例で、角膜の 1/4 までを冒すごく軽度の角膜混濁およびごく軽度の虹彩炎が認められた。結膜の刺激性変化は、ごく軽度~中等度の発赤、ごく軽度~軽度の結膜浮腫およびごく軽度~中等度の分泌物が観察されたが、適用 4 日までに消失した。

洗眼群では、ウサギ眼にごく軽度の初期疼痛 (0~5 の 6 段階尺度においてクラス 2) が生じた。

角膜および虹彩への影響は認められなかった。結膜への刺激性は、ごく軽度~中等度の発赤およびごく軽度の結膜浮腫が観察されたが、適用 3 日までに消失した。

以上の結果より、本剤は洗眼の有無を問わず、ウサギ眼に対して軽度の刺激性があるものと判断された。

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。

表 1. 非洗眼群の結果

処置	動物番号	項目		最高 評点	適用後時間および評点				
					1時間	1日	2日	3日	4日
非 洗 眼 群	16 F	角膜	混濁程度	4	0	0	0	0	—
			混濁範囲	4	0	0	0	0	—
		虹 彩		2	0	0	0	0	—
		結膜	発 赤	3	2	1	1	0	—
			浮 腫	4	2	1	0	0	—
			分 泌 物	3	2	0	0	0	—
		総合評点*		110	12	4	2	0	—
	1 F	角膜	混濁程度	4	0	0	0	0	0
			混濁範囲	4	0	0	0	0	0
		虹 彩		2	0	0	0	0	0
		結膜	発 赤	3	1	1	1	1	0
			浮 腫	4	0	0	0	0	0
			分 泌 物	3	1	0	0	0	0
		総合評点*		110	4	2	2	2	0
	2 F	角膜	混濁程度	4	1	0	0	0	0
			混濁範囲	4	1	0	0	0	0
		虹 彩		2	1	0	0	0	0
		結膜	発 赤	3	1	1	1	1	0
			浮 腫	4	1	1	0	0	0
			分 泌 物	3	1	0	0	0	0
総合評点*		110	16	4	2	2	0		
3 F	角膜	混濁程度	4	0	0	0	0	0	
		混濁範囲	4	0	0	0	0	0	
	虹 彩		2	0	0	0	0	0	
	結膜	発 赤	3	1	1	1	1	0	
		浮 腫	4	1	1	0	0	0	
		分 泌 物	3	1	0	0	0	0	
	総合評点*		110	6	4	2	2	0	
4 F	角膜	混濁程度	4	0	0	0	0	—	
		混濁範囲	4	0	0	0	0	—	
	虹 彩		2	0	0	0	0	—	
	結膜	発 赤	3	1	1	1	0	—	
		浮 腫	4	1	1	0	0	—	
		分 泌 物	3	1	0	0	0	—	
	総合評点*		110	6	4	2	0	—	
5 F	角膜	混濁程度	4	0	0	0	0	—	
		混濁範囲	4	0	0	0	0	—	
	虹 彩		2	0	0	0	0	—	
	結膜	発 赤	3	1	1	1	0	—	
		浮 腫	4	1	1	0	0	—	
		分 泌 物	3	1	0	0	0	—	
	総合評点*		110	6	4	2	0	—	
合 計		660	50	22	12	6	0		
平 均		110	8.3	3.7	2.0	1.0	0		

*総合評点：[角膜評点（混濁程度×混濁範囲）×5] + [虹彩評点×5] + [結膜評点（発赤+浮腫+分泌物）×2]

—：実施せず

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

表 2. 洗眼群の結果

処置	動物番号	項目	最高 評点	適用後時間および評点					
				1時間	1日	2日	3日	4日	
洗 眼 群	11 F	角膜	混濁程度	4	0	0	0	0	--
			混濁範囲	4	0	0	0	0	--
			虹 彩	2	0	0	0	0	--
		結膜	発 赤	3	1	1	0	0	--
			浮 腫	4	1	0	0	0	--
			分 泌 物	3	0	0	0	0	--
		総合評点*	110	4	2	0	0	--	
	12 F	角膜	混濁程度	4	0	0	0	0	--
			混濁範囲	4	0	0	0	0	--
			虹 彩	2	0	0	0	0	--
		結膜	発 赤	3	1	1	0	0	--
			浮 腫	4	1	0	0	0	--
			分 泌 物	3	0	0	0	0	--
		総合評点*	110	4	2	0	0	--	
	8 F	角膜	混濁程度	4	0	0	0	0	--
			混濁範囲	4	0	0	0	0	--
			虹 彩	2	0	0	0	0	--
		結膜	発 赤	3	2	2	1	0	--
			浮 腫	4	1	1	0	0	--
			分 泌 物	3	0	0	0	0	--
		総合評点*	110	6	6	2	0	--	
	合 計		330	14	10	2	0	--	
	平 均		110	4.7	3.3	0.7	0	--	

*:総合評点: [角膜評点 (混濁程度×混濁範囲) ×5] + [虹彩評点×5] + [結膜評点 (発赤+浮腫+分泌物) ×2]
 --:実施せず

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

2) ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 No.T-05)

試験機関: Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国)

報告書作成年: 1994年 (CTL/P/4504) [GLP 対応]

検体の純度: %

試験動物: New Zealand White 種ウサギ、雌 6 匹

試験開始時体重: 3534~4057 g

観察期間: 3 日間観察

投与方法: 検体 (500 mg) を少量の脱イオン水で湿らせ、剃毛した動物の左側腹部の皮膚 2.5×2.5cm に閉塞貼付した。貼付時間は 4 時間とし、適用部位を微温水に浸した脱脂綿で拭き取った。

観察項目: 検体除去 30~60 分、24、48 および 72 時間後に、適用部位の刺激性変化 (紅斑と浮腫) を観察し、Draize 法に従って採点した。

一般状態を検体除去 30~60 分とその後は 1 日 1 回観察した。

結果: 観察した刺激性の採点は以下のとおりである。

動物番号	観察項目	最高値	適用後時間			
			30~60 分	24 時間	48 時間	72 時間
5	紅斑	4	1	0	0	0
	浮腫	4	1	0	0	0
6	紅斑	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
7	紅斑	4	1	0	0	0
	浮腫	4	1	0	0	0
8	紅斑	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
9	紅斑	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
10	紅斑	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑	24	2	0	0	0
	浮腫	24	2	0	0	0
平均	紅斑	4	0.33	0	0	0
	浮腫	4	0.33	0	0	0

すべてのウサギの塗布部位に検体による黄染が認められたが、刺激性の評価を妨げることはなかった。適用後約 1 時間に、2 匹のウサギにきわめて軽度の紅斑および浮腫が認められた。その後、刺激反応はみられなかった。

以上の結果より、本剤はウサギの皮膚に対して刺激性がないと判断された。

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。

(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-06)

試験機関: Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国)

報告書作成年: 1994 年 (CTL/P/4506) [GLP 対応]

検体の純度: %

試験動物 : Hsd/Poc:DH 系白色モルモット、1 群雌各 20 匹

試験開始時体重 423~605 g

観察期間 : 48 時間

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

[投与量設定根拠];

感作 (皮内投与); 動物の剃毛した肩甲部の 3 か所に同時に 0.05~0.1 mL ずつ皮内注射した。

- ① 上: Freund 完全アジュバント+脱イオン水 (1:1) 混合液
- ② 中: 脱イオン水で調製した 3% 溶液
- ③ 下: Freund 完全アジュバント+脱イオン水 (1:1) 混合液で調製した 3% 溶液

対照群の動物には、投与群と同様の方法で以下の溶液を投与した。

- ① 上: Freund 完全アジュバント+脱イオン水 (1:1) 混合液
- ② 中: 脱イオン水
- ③ 下: Freund 完全アジュバント+脱イオン水 (1:1) 混合液

感作 (経皮投与); 皮内投与 1 週間後に、検体の脱イオン水 75% 溶液の 300mg 相当量を浸込ませた濾紙を剃毛した肩甲骨部に 48 時間貼付した。

対照群の動物には、脱イオン水を浸込ませた濾紙を剃毛した肩甲骨部に 48 時間貼付した。

惹起 (経皮投与); 経皮感作の 2 週間後に、検体の脱イオン水 75% 溶液および 30% 溶液の各 0.1~0.2 mL を浸込ませた濾紙を剃毛した左腹側部 (上: 75% 溶液、下: 30% 溶液) に少なくとも 24 時間貼付した。

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。

対照群の動物にも同様の処理をした。

陽性対照群の動物は、投与群と同様の方法で以下の溶液を投与した。

感作（皮内投与）；2-メルカプトベンゾチアゾールをコーン油で調製した3%溶液

感作（経皮投与）；2-メルカプトベンゾチアゾールをコーン油で調製した75%溶液

惹起；2-メルカプトベンゾチアゾールをコーン油で調製した30%溶液

観察：惹起の24および48時間後に投与部位の紅斑および浮腫の有無を肉眼的に観察した。
陽性対照群の動物については、惹起の24および48時間後に Draize 法により皮膚反応を評価した。また、Magnusson と Kligman の基準にしたがって感作能を分類した。
体重は試験開始時および終了時に測定した。

結果：各観察時間における皮膚反応が認められた動物数を下表に示す。

	群			動物数	感作反応動物数										陽性率	
					24 時間後					48 時間後						
	感作		惹起		皮膚反応評点					皮膚反応評点					24 時間	48 時間
	皮内	経皮			0	1	2	3	計	0	1	2	3	計		
検体	3%溶液	75%溶液	75%溶液	20	20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	0	0
			30%溶液		20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	0	0
溶媒 対照	脱イソ水	脱イソ水	75%溶液	20	20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	0	0
			30%溶液		20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	0	0
陽性 ^a 対照	3%溶液	75%溶液	30%溶液	20	3	10	7	0	17/20	2	14	4	0	18/20	85	90
	非感作		30%溶液	10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0

a：2-メルカプトベンゾチアゾール

陽性率（%）＝感作陽性動物数／供試動物数×100

検体の75%および30%溶液による惹起後、検体投与の試験群および対照群の動物全ての惹起部位が褐色に着色したが、紅斑の評価を妨げなかった。
試験群および溶媒対照群に紅斑はみられなかった。

一方、陽性対照の2-メルカプトベンゾチアゾールは、感作群において明らかな皮膚反応がみられ、感作群の20匹中19匹に散在性の軽度発赤または中等度の瀰漫性発赤が認められた。対照群では、紅斑は観察されなかった。正味陽性反応率は95%と算出された。

以上の結果より、本剤はモルモットに対して皮膚感作性はないものと判断された。

(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-07)

試験機関: Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国)

報告書作成年: 1997年 (CTL/P/5631) [GLP 対応]

検体の純度: %

試験動物 : Wistar系ラット (Alpk:AP₁SD)、開始時週齢; 7週齢、1群雌雄各10匹
開始時体重; 雄: 145~203g、雌: 122~162g

観察期間 : 14日間観察

投与方法 : 検体を脱イオン水に溶解し、0、20、200および2000 mg/kgの用量で単回強制経口投与した。

<投与量の設定根拠>

試験項目および結果:

死亡率 ; 全動物について生死を毎日観察した。

投与に関連した死亡例は認められなかった。

200 mg/kgの雄1例が試験5日目に死亡した。死亡前に、この動物の一般状態に変化は観察されなかった。高用量の2000mg/kg群で死亡が発現しなかったことから投与との関連性はないものと判断された。

体重変化; 投与開始直前、投与約2時間後(試験1日)、試験8日および15日目に全動物の体重を測定した。

いずれの投与群の雌雄とも体重への影響は認められなかった。

摂餌量 ; 摂餌量はケージごとに試験期間をとおして連続的に測定し、週毎の摂餌量を算出した。

雌の2000 mg/kg群では、試験1週の平均摂餌量は対照群に比べて有意な低値(対照群の90%)を示した。試験2週における平均摂餌量は対照群に比して高値(対照群

の110%)であった。

雄の全投与群および雌の20および200mg/kg群では、平均摂餌量に投与の影響はみられなかった。

一般状態；全動物を対象に、一般状態および行動の変化についてケージ内観察を1日1回実施した。

試験期間を通して投与に起因した一般状態および行動の変化は認められなかった。

詳細な症状観察；投与開始1週間前、投与約2時間後（試験1日目）、試験8日および15日目に全動物を対象として、ハンドリングに対する反応、アリーナ内観察を実施した。以下に詳細な症状の観察項目を示した。

自律神経機能（流涙、流涎、立毛、眼球突出、尿失禁、下痢、瞳孔反射）、痙攣、振戦あるいは異常な自発動作の発現頻度および程度、一般的刺激に対する反応の程度（ケージからの取り出し時および取り扱い時）、平静時観察の覚醒状態または警戒性の程度、姿勢および歩行の異常、突発音に対する反応による聴覚試験、異常行動、活動性、常同行動、るい瘦、脱水、被毛の変化、眼・鼻および口周囲の赤色あるいは痂皮形成、緊張低下あるいは緊張亢進、その他に観察される全ての症状。

詳細な症状観察では、投与に関連した影響は認められなかった。

機能検査；投与開始1週間前、投与約2時間後（試験1日目）、試験8日および15日目に全動物を対象として、以下の検査を実施した。

着地開脚幅測定、感覚機能試験（テイルフリック潜時）、筋力試験（前-後肢の握力測定）

着地開脚幅測定：

投与に関連した影響は認められなかった。

2000mg/kg群の雄では、試験8日目の平均着地開脚幅が高値であったが、試験1日および15日目の平均着地開脚幅に影響がみられていないことから、この変化は、投与に関連した影響ではないと考えられた。

雌の投与群では、試験8日目の平均着地開脚幅が対照群に比して低値を示したが、明確な用量相関性がないこと、試験1日および15日目の平均着地開脚幅に影響がみられていないことから、雌でみられた着地開脚幅の低値は投与に関連した変化ではないと考えられた。

表 1. 着地開脚幅測定

性 別	雄			雌		
	20	200	2000	20	200	2000
試験 8 日目			120 ↑	84 ↓	76 ↓↓	80 ↓

表中の値は対照群に対する変動率(%)で示した

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

感覚機能試験（テイルフリック潜時－刺激からの尾回避時間）：

投与に関連した影響は認められなかった。

雄の 200 および 2000mg/kg 群では、試験 1 日目にテイルフリック潜時の延長がみられたが、統計学的に有意であったのは 2000mg/kg 群雄のみであった。しかしながら、これらの変化の程度は小さく、また試験 1 日目の 200 および 2000mg/kg 群の平均値（200mg/kg 群の平均値；10.0 秒、2000mg/kg 群の平均値；11.4 秒）は、背景データの範囲内（4.73～11.6 秒；各試験の平均値）にあったことから（表 2-b）、雄の 200 および 2000mg/kg 群にみられた変化は投与に関連したものではないと判断された。雄の 20mg/kg 群および雌の全投与群では、投与に関連した影響は認められなかった。

表 2-a. テイルフリック潜時

性 別	雄			雌		
	20	200	2000	20	200	2000
試験 1 日目		<127>	144 ↑			

表中の値は対照群に対する変動率(%)で示した

統計解析：Student's t-test、↑；p<0.05.

<>：統計学的に有意ではないが参考値として記載した

表 2-b. 雄のテイルフリック潜時(秒)と背景データ

性 別	雄				
	0	20	200	2000	
試験 1 日目	平均値	7.9	7.3	10.0	11.4 ↑
	標準偏差	1.5	2.5	3.5	5.4
背景データ（試験 1 日） 平均値の範囲		4.73 ± 2.41 ~ 11.6 ± 4.7			

統計解析：Student's t-test、↑；p<0.05

背景データ：1993 年～1997 年までの 12 試験、各試験の平均値の最小および最大を示した

筋力試験（前-後肢の握力測定）：

前肢および後肢の握力試験では、雌雄ともいずれの検査時期においても投与の影響は観察されなかった。

表 3. 後肢の握力測定

性 別	雄			雌		
	20	200	2000	20	200	2000
投与量 (mg/kg)	20	200	2000	20	200	2000
試験 1 日目	121 ↑					

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

自発運動量の測定；投与開始 1 週間前、投与約 2 時間後（試験 1 日目）、試験 8 日および 15 日目に全動物を対象として、自動測定装置を用いて自発運動量（5 分単位で 50 分）を測定した。

雌雄とも投与に関連した変化は認められなかった。

脳の重量、長さ、幅の測定；投与終了時に雌雄各群 5 匹（灌流固定した）について脳重量を測定し、体重比を算出した。また、脳の長さも幅についても計測した。

雌雄とも脳の重量、長さ、幅に投与に関連した変化は認められなかった。

肉眼的病理検査；投与途中で屠殺した 200mg/kg 群の雄 1 例および投与終了時に灌流固定した雌雄各群 5 匹について詳細な肉眼的病理検査を実施した。

投与に関連した肉眼的病理所見は認められなかった。

試験 5 日目に死亡した 200mg/kg 群の雄 1 例では、両肺に暗赤色の変色が観察された。

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

脳（大脳皮質、海馬、小脳、橋および延髄）、腓腹筋、視神経と網膜を含む眼球、脊髄の背根神経節、脊髄神経根（神経線維の背側および腹側根を含む）および脊髄（頸膨大および腰膨大）の縦断面についてはパラフィン包埋後 H/E 染色を、脊髄の横断面、近位の坐骨神経、近位と遠位の脛骨神経、第 4-第 6 の腰部神経根の横断/縦断面、第 4-第 6 腰部神経の背根神経節の縦断面についてはエポキシ樹脂包埋後、トルイジンブルー染色を施した。

表 4 に認められた神経病理組織所見を示した。

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

2000mg/kg 群の雌雄で坐骨神経に神経線維の変性（軽度）がみられたが、この変化は対照群でも同頻度でみられている変化であることから投与の影響ではないと考えられた。

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

表 4. 神経病理組織学的所見

性別	雄				雌				
	投与量 (mg/kg)	0	20	200	2000	0	20	200	2000
検査動物数		(5)	(-)	(-)	(5)	(5)	(-)	(-)	(5)
坐骨神経：神経線維の変性（軽度）		2	-	-	2	1	-	-	1
腓腹筋：単核細胞浸潤（軽度）		1	-	-	0	0	-	-	0

統計解析：Fisher's exact test で有意差なし

-：検査せず

以上の結果、メソトリオンをラットに 20、200 および 2000 mg/kg の用量で単回経口投与した影響として、2000mg/kg 投与の雌で摂餌量の有意な低下が試験 1 週にみられた。

体重および一般状態の変化に投与の影響は認められなかった。

神経毒性に関する機能観察総合検査ならびに中枢および末梢神経系の病理組織学的検査では、雌雄とも 2000mg/kg の投与で検体投与の影響は認められなかった。

これらのことから、メソトリオンを単回経口投与した場合の神経毒性に対する無毒性量は雌雄とも 2000mg/kg であると判断された。

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

(5) 急性遅発性神経毒性

メソトリオンの急性遅発性神経毒性試験

(資料 No.T-08)

試験成績提出の除外

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

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

(6) 90日間反復経口投与毒性

- 1) ラットを用いた飼料混入投与による90日間反復経口投与毒性試験 (資料 No.T-09)
試験機関：Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国)
報告書作成年：1995年 (CTL/P/4456) [GLP 対応]

検体の純度： %

試験動物： Wistar系ラット (Alpk:AP₁SD)、約5週齢、1群雌雄各12匹
開始時体重 雄：125～181g、雌：116～149g

投与期間： 90日間 (1993年12月20-23日に開始)

投与方法： 検体を飼料中に0、1、125、1250および12500ppmの濃度で混和し、90日間にお
たって摂食させた。

〈投与量の設定根拠〉

試験項目および結果：

死亡率；全動物について生死を毎日観察した。

試験期間を通して雌雄とも死亡例は認められなかった。

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

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。

投与に関連した症状観察所見として、眼球混濁が、雄では 125ppm 群以上の投与群、雌では 1250 および 12500ppm 群で認められた (表 1)。

受け皿の敷紙に黄色および/または紫色の着色が 1250 および 12500ppm 群の雌雄で観察された (表 1)。

表 1. 投与に関連して観察された所見

性 別	雄					雌				
	0	1	125	1250	12500	0	1	125	1250	12500
投与量 (ppm)	0	1	125	1250	12500	0	1	125	1250	12500
検査動物数	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
眼球混濁 : 所見数	0	0	45	45	33	0	0	0	29	38
所見を持つ動物数	0	0	11	10	7	0	0	0	8	8
観察された期間 (週)			10-14	10-14	10-14				10-14	10-14
検査ケージ数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
敷紙の紫色着色 : 所見数	0	1	2	0	48	0	1	0	11	42
観察されたケージ数	0	1	1	0	4	0	1	0	3	4
観察された期間 (週)		4-4	4-10		1-13		4-4		6-13	1-13
敷紙の黄色着色 : 所見数	0	0	0	1	22	0	0	0	2	22
観察されたケージ数	0	0	0	1	4	0	0	0	2	4
観察された期間 (週)				11-11	8-13				9-10	8-13

体重変化 ; 全動物の体重を毎週 1 回測定した。

体重変化を表 2-a に、累積体重増加量を表 2-b に示した。

12500ppm 群では雌雄ともに投与期間を通して有意な体重増加抑制がみられ、最終体重は対照群に比べて雄で 16%、雌で 9%の低下であり、累積体重増加量も対照群に比べて雄で 23%、雌で 18%の低値を示した。125ppm 群の雄および 1250ppm 群の雌雄で投与期間を通して体重増加抑制がみられ、累積体重増加量も低値であった。

これらは投与の影響と考えられた。

125ppm 群の雌でも投与期間を通して体重増加抑制がみられたが、最終体重は対照群に比べて 2%と軽度であり、有意差もなかったため、投与に関連した変化ではないと考えられた。

1ppm 群雌雄では、投与に起因した体重変化は認められなかった。

表 2-a. 体重変化 (対照群に対する変動率で示した)

性 別	雄					雌					
	投与量 (ppm)	0	1	125	1250	12500	0	1	125	1250	12500
体重	2 週	100	100	98**	98**	93**	100	100	99	98	94**
	6 週	100	101	95*	95*	88**	100	101	97	96	91**
	10 週	100	99	94*	94*	86**	100	102	97	97	92**
	14 週	100	97	92**	92**	84**	100	103	98	95*	91**

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

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

表 2-b. 累積体重増加量 (対照群に対する変動率で示した)

性 別	雄					雌				
	0	1	125	1250	12500	0	1	125	1250	12500
1~2 週	100	99	94*	96	72**	100	102	91	86	66**
1~6 週	100	102	92*	92	80**	100	101	93	91	79**
1~10 週	100	99	91*	91*	78**	100	104	95	94	83**
1~14 週	100	96	88**	89**	77**	100	106	96	91*	82**

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

摂餌量および食餌効率; 摂餌量は試験期間中連続してケージ毎に測定し、1 匹あたりの摂餌量 (g/日) を算定した。また食餌効率 (飼料 100g あたりの体重増加量) を算出した。摂餌量は、12500ppm 群の雌雄で投与期間を通して有意な低値であり、投与の影響と考えられた (表 3)。

その他の投与群雌雄では、摂餌量に投与に関連した変動は認められなかった。

食餌効率は、雄の 125ppm 以上の投与群で投与期間を通して有意な低下がみられた (表 3)。

雄の 1ppm 群および雌の全投与群の食餌効率に、投与に起因した変動は認められなかった。

表 3. 摂餌量および食餌効率

性 別	雄					雌					
	0	1	125	1250	12500	0	1	125	1250	12500	
摂餌量	1 週	100	97	96	99	85**	100	100	98	97	88**
	7 週	100	95	95	95	89	100	98	99	100	88**
	13 週	100	96	92*	99	91*	100	100	98	94	88**
食餌効率 (1-13 週) (g growth/100g food)	12.19 (100)	12.22 (100)	11.39** (93)	11.01** (90)	10.65** (87)	6.83 (100)	7.27 (106)	6.66 (98)	6.43 (94)	6.41 (94)	

摂餌量は対照群に対する変動率(%)で示した

食餌効率は実数と変動率で示した

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

検体摂取量; 投与期間中の平均検体摂取量は、表 4 のとおりであった。

表 4. 検体摂取量

投与量(ppm)		1	125	1250	12500
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	0.09	11	112	1111
	雌	0.1	13	126	1213

眼科検査; 全動物を対象として投与開始前および試験第 13 週時に眼科検査を実施した。

投与に起因した変化として角膜混濁がみられ、125ppm 以上の投与群で発現頻度が増加した。角膜混濁の程度は不透明から完全混濁まで、病変の範囲は角膜表面 25% 未

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。

満の小巣状病変から角膜全面に及ぶものまで様々観察された。さらに血管新生もみられ、雄では 125ppm 以上、雌では 1250ppm 以上の投与群で発現した。

125ppm 群の雌では 1 例に角膜混濁がみられたが、この変化は病理組織学的検査から角膜炎であったため、投与の影響と考えられた。

1ppm 群の雌雄では、検体投与に起因する変化は認められなかった。

表 5. 眼科検査所見 (13 週時)

性別		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	1	125	1250	12500	0	1	125	1250	12500
検査動物数		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
角膜混濁 (片側/両側)		0	0	10**	9**	7*	0	0	1	8**	9**
検査眼球数		24	24	24	24	24	24	24	24	24	24
角膜： 不透明	軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	中程度	0	0	2	2	0	0	0	0	2	4
	重度	0	0	8	9	5	0	0	0	3	8
混濁 (完全)	軽度	0	0	0	0	1	0	0	1	4	1
	中程度	0	0	0	0	2	0	0	0	2	0
	重度	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
血管新生		0	0	10	10	6	0	0	0	4	9
虹彩： 部分的凝固 (癒着)		0	0	0	0	0	0	0	0	1	0

統計解析：Fisher's exact test, *:p<0.05, **:p<0.01

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

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

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

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。

1250 および 12500ppm 群雌で MCHC の軽微な低下、125 および 1250ppm 雌でヘモグロビン濃度とヘマトクリット値の軽微な増加がみられたが、変化の程度が小さいこと、個体別値は正常な生物学的変動の範囲内にあったことから、毒性学的意義はないものと考えられた (表 6-B)。

その他にも統計学的に有意な変化が認められたが、用量相関性が認められないことから投与に関連した変化とは考えられなかった。

表 6-a. 血液学的検査結果

検査 時期	性 別 投与量(ppm)	雄				雌			
		1	125	1250	12500	1	125	1250	12500
13 週 時	赤血球数				96↓↓				96↓↓
	ヘモグロビン濃度					103↑↑	104↑↑		
	ヘマトクリット値					104↑↑	105↑↑		
	MCV				106↑↑	105↑↑	104↑↑	105↑↑	106↑↑
	MCH				105↑↑	104↑↑	104↑↑	103↑↑	104↑↑
	MCHC							99↓	99↓
	白血球数								
	単球数		77↓						
	好酸球数		77↓						
	血小板数			92↓		108↑			89↓↓
APTT						89↓	86↓		

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

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示す。

表 6-b. ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、MCHC、血小板数の測定値 (雌)

性 別		雌				
投与量(ppm)		0	1	125	1250	12500
ヘモグロビン濃度 (g/dL)	平均値	15.1	15.4	15.6↑↑	15.7↑↑	15.1
	標準偏差	0.6	0.5	0.6	0.4	0.5
	個体別値	14.4~16.1	14.8~16.5	14.4~16.5	15.1~16.4	14.5~16.3
ヘマトクリット値 (L/L)	平均値	0.428	0.438	0.445↑↑	0.448↑↑	0.437
	標準偏差	0.0016	0.0021	0.0017	0.0013	0.0012
	個体別値	0.400~0.450	0.420~0.480	0.410~0.470	0.430~0.460	0.420~0.470
MCHC (g/dL)	平均値	35.3	35.1	35.1	34.8↓	34.8↓
	標準偏差	0.4	0.7	0.5	0.8	0.4
	個体別値	34.7~35.8	33.7~36.5	34.4~35.7	33.7~36.2	34.0~35.5
血小板数 (x10 ⁹ /L)	平均値	817	881↑	811	780	726↓↓
	標準偏差	68	77	76	82	80
	個体別値	738~964	761~1020	714~950	656~913	565~880

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

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

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

表 7 に対照群と比べ、統計学的に有意差のみられた項目を示した。

投与の影響として、雌では、125ppm 以上の投与群でトリグリセリドの増加がみられ、用量依存性を示した。雌雄とも 125ppm 以上の投与群でクレアチニンの軽度増加が認められた。

12500ppm 群雌のクレアチンキナーゼは高値を示し、対照群と比較して有意差がみられた。これはこの群の 1 例が高値であったことに起因するものであったが、12500ppm 群の個体値の分布は、対照群および他の投与群の分布に比べて高値に位置し、外れ値を除いた平均値は対照群に対して 124% の変動であった（表 7-a、表 7-b）。従って、雌の 12500ppm 群のクレアチンキナーゼの高値は、投与の影響を否定しがたいと考えられ、投与に関連した変化と判断した。

総ビリルビンの増加が雌の 1250ppm 以上の投与群で認められた。

その他にも統計学的有意差が認められたが、変化の程度が小さいこと、あるいは用量に依存した変化ではないことから、投与に関連した変化ではないと考えられた。

表 7-a. 血液生化学的検査結果

検査 時期	性 別 投与量(ppm)	雄				雌			
		1	125	1250	12500	1	125	1250	12500
13 週 時	尿素						109 ↑	111 ↑↑	
	クレアチニン		119 ↑↑	118 ↑↑	129 ↑↑		111 ↑↑	120 ↑↑	129 ↑↑
	アルブミン		105 ↑	105 ↑	104 ↑			107 ↑↑	
	総タンパク					104 ↑	104 ↑	105 ↑↑	
	トリグリセリド						130 ↑	148 ↑↑	157 ↑↑
	総ビリルビン							156 ↑↑	156 ↑↑
	アルカリホスファターゼ					78 ↓			78 ↓
	GGT			152 ↑					
	ALT			117 ↑					
	クレアチンキナーゼ n=12 n=11								153 ↑ <124>
	リン				113 ↑				
	ナトリウム								99 ↓
	カルシウム							105 ↑↑	

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

表中の数値は対照群に対する変動率（%）を示す、<>：参考値

表 7-b. 雌のクレアチンキナーゼ値 (UI/L)

投与量(ppm)	0	1	125	1250	12500	
検査動物数	12	12	12	12	12	11a
平均値 (対照群に対する変動率)	45.6 (100)	45.2 (99)	47.2 (104)	48.3 (106)	69.8 ↑ (153)	56.5 (124)
標準偏差	22.0	15.6	23.9	19.6	51.5	24.2
個体値の範囲	25 - 109	25 - 86	30 - 117	30 - 80	31 - 216	31 - 98
外れ値	-	-	-	-	216	-
背景データ	1990年7月～1993年12月に開始した10試験を引用 10試験の最小平均値：45.6 ± 22 10試験の最大平均値：125 ± 39					

統計解析：Student's t-test、↑：p<0.05

a：外れ値を除いて検討した

尿検査：試験第13週時に全生存動物を対象として、一夜尿（約16-18時間）を採取し、色調、尿量、比重、pH、蛋白を測定し、糖、ケトン体、ウロビリノーゲン、潜血を定量した。

表 8-a に対照群と比べ、統計学的に有意差のみられた項目を示した。

表 9 に投与に関連した尿の定性検査結果と尿沈渣所見を示した。

雄の対照群、1、125 および 12500ppm 群で各群数例に、血尿（色調）および潜血（定量的）が数例認められ、雌の 12500ppm 群の 2 例にも同様の所見が認められた。これらの動物では、尿沈渣の観察で赤血球が認められた。しかし用量の増加に伴う程度の上昇はみられなかった（表 9）。

雌の 12500ppm 群では、尿蛋白の増加がみられたが、この所見は 2 例で観察された血尿に起因する変化と考えられた（表 8-a、表 9）。

雄の 1250 および 12500ppm 群では、尿沈渣中に少数の腎上皮細胞が観察され、投与と関連性を示唆するものであった。

雄の 1250 および 12500ppm 群ならびに雌の 12500ppm 群で尿 pH の軽微な低下がみられたが、これらは変化の程度が小さいこと、対照群の値の範囲内（表 8-b）にあることから投与に関連した変化とは考えられなかった。

雄の 1250ppm 群では尿比重に有意差がみられたが、変化の程度が小さく、用量相関性もみられないことから、投与に関連した変化ではないと考えられた。

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 8-a. 尿検査 (定量検査結果)

検査 時期	性 別	雄				雌					
		投与量(ppm)		1	125	1250	12500	1	125	1250	12500
13 週 時	尿 pH					98 ↓↓	98 ↓↓	98 ↓			98 ↓
						101 ↑					

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

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示す。

表 8-b. 尿 pH

投与量(ppm)		0	1	125	1250	12500	
雄	尿 pH	平均値	6.37	6.40	6.35	6.22 ↓↓	6.23 ↓↓
		標準偏差	0.14	0.20	0.13	0.10	0.19
		個体別値	6.13~6.64	6.16~6.84	6.20~6.57	6.07~6.39	5.92~6.48
雌	尿 pH	平均値	6.10	6.00 ↓	6.06	6.03	5.97 ↓
		標準偏差	0.14	0.13	0.08	0.09	0.08
		個体別値	5.96~6.43	5.82~6.22	5.93~6.18	5.90~6.10	5.85~6.09

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

表 9. 尿検査 (定性検査結果および沈渣所見)

検査 時期	性 別	雄					雌					
		投与量(ppm)		0	1	125	1250	12500	0	1	125	1250
13 週 時	尿色調: 正常 混濁 血尿	10	11	10	12	9	12	12	12	12	12	10
		1	1	1	-	2	-	-	-	-	-	-
		1	-	1	-	1	-	-	-	-	-	2
	潜血: 陰性 + ++ +++	9	11	8	12	9	12	12	12	12	12	10
		1	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-
		-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-
		2	1	2	-	3	-	-	-	-	-	2
	沈渣所見 赤血球 ^a ; 3-4 4 腎上皮細胞 ^b ;	2	-	3	-	-	-	-	-	-	-	-
		-	1	-	-	3	-	-	-	-	-	2
		1	-	-	-	-	-	0	1	2	2	1
		1-2	-	-	-	3	2	-	-	-	-	-

-: 観察されず

a: 赤血球は1視野あたりの個数、b: 腎上皮細胞は全視野あたりの個数

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

副腎、脳、腎臓、肝臓、精巣

表 10 に対照群と比べ統計学的に有意差のみられた項目を示した。

肝臓重量の有意増加(補正重量)が、125ppm以上の投与群の雌雄で認められ、腎臓

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。

重量の有意な増加（補正重量）が雄の 125ppm 以上の投与群で認められた。

12500ppm 群雌では、腎臓の実重量が低下したが、この群でみられた体重増加抑制に起因した変化と考えられた。

脳の実重量の有意な低下が 12500ppm 群雌雄、1250ppm 群雌、125ppm 群雄に、体重比の有意な増加が 12500ppm 群雌雄に認められ、これらの群でみられた体重増加抑制に起因した変化と考えられた。

表 10. 臓器重量

性別		雄				雌			
投与量(ppm)		1	125	1250	12500	1	125	1250	12500
最終体重		97	92	93	84	103	98	96	90
脳	実重量	100	96↓#	98	94↓##	99	97	97↓	96↓#
	体重比	102	105	105	112↑↑	97	100	100	107↑↑
	補正重量	100	97	99	98	99	98	98	99
腎臓	実重量	101	102	107	97	102	99	99	94↓
	体重比 ^s	103	111	115	115	100	101	103	103
	補正重量	104	110↑#	114↑##	111↑	100	101	103	103
肝臓	実重量	98	105	108	99	106	107	106	103
	体重比 ^s	100	115	115	118	106	111	111	117
	補正重量	101	117↑##	118↑##	119↑##	102	111↑##	113↑##	119↑##

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

補正重量：最終体重を共変量とした調整平均値

表中の数値は対照群に対する変動率（%）を示す。

S：体重比の統計解析実施せず

肉眼的病理検査；投与終了時の全生存動物を対象として実施した。

眼の混濁が 125ppm 以上の投与群の雄ならびに 12500ppm 群の雌に観察された。

その他には検体投与に関連した肉眼的病理所見は認められなかった。

表 11. 投与に関連した肉眼的所見

性別	雄					雌				
投与量 (ppm)	0	1	125	1250	12500	0	1	125	1250	12500
検査動物数	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
眼の混濁	0	0	2	1	2	0	0	0	0	1

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

対照群および 12500ppm 群については、脾臓、骨髓（大腿骨）、頸部リンパ節、腸間

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

膜リンパ節、大腿骨（後膝関節含む）、胸骨、気管、肺、心臓、大動脈、唾液腺、膵臓、肝臓、食道、胃、十二指腸、回腸、空腸、盲腸、結腸、直腸、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、精嚢、子宮（頸部を含む）、卵巣、下垂体、甲状腺、上皮小体、副腎、胸腺、脳、脊髄、坐骨神経、眼、ハーダー腺、皮膚、随意筋および肉眼的病変部を検査した。

さらに、1、125 および 1250ppm 群については、眼（雌雄）ならびに腎臓（雄）を検査した。なお、雄の腎臓については Martius-Scarlet-Blue (MSB) 染色を施し、尿細管上皮の硝子滴の有無を検討した。

表 12-a に眼および腎臓に観察された病理組織所見を示した。

表 12-b にはその他の組織に観察された病理組織所見を示した。

投与に関連した病理組織学的変化は、眼（雌雄）並びに腎臓（雄）に認められた。

眼：125ppm 以上の投与群雌雄に角膜炎（両眼あるいは片眼）が認められ、大多数の動物では血管新生を伴っていた。

角膜炎の主な特徴は、支質（固有質）の炎症細胞浸潤、角膜上皮の炎症性細胞浸潤および上皮細胞の巣状損傷または角膜の組織損傷であった。少数例では角膜上皮損傷のみが認められた。

腎臓：雄の 125 および 12500ppm 群では、尿細管上皮に硝子滴沈着の増加が認められた。

その他観察された病理組織学的所見には投与との関連は認められなかった。

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 12-a 眼および腎臓における病理組織学的所見

性 別		雄					雌				
投 与 量 (ppm)		0	1	125	1250	12500	0	1	125	1250	12500
検 査 動 物 数		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
眼	網膜変性	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0
	角膜炎	0	0	10**	9**	7**	0	0	1	5*	9**
	片側	0	0	9	7	7	0	0	1	1	4
	両側	0	0	1	2	0	0	0	0	4	5*
	角膜血管新生	0	0	9**	9**	7**	0	0	0	4	8**
	片側	0	0	8	7	7	0	0	0	2	3
	両側	0	0	1	2	0	0	0	0	2	5
	角膜上皮損傷	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
	網膜異形成	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
腎 臓	水腎症	4	2	2	1	3	1	—	—	—	2
	慢性腎症	1	2	3	0	0	0	—	—	—	0
	尿細管内への微小結石沈着	0	0	0	0	0	5	—	—	—	8
	腎盂尿結石形成	1	1	1	1	0	0	—	—	—	0
	髓質への鈣質沈着	1	0	0	0	0	0	—	—	—	0
	移行上皮細胞過形成	1	1	2	0	0	0	—	—	—	0
	尿細管好塩基性化	5	5	7	8	3	10	—	—	—	3*
	尿細管上皮硝子滴沈着増加	0	0	4	0	11**	0	—	—	—	0
	間質への単核細胞浸潤	0	0	0	0	0	2	—	—	—	1

統計解析：Fisher's exact test, *:p<0.05, **:p<0.01

—：検査せず

表 12-b 眼および腎臓以外の組織に認められた病理組織学的所見

性 別		雄					雌				
投 与 量 (ppm)		0	1	125	1250	12500	0	1	125	1250	12500
臓 器 検 査 動 物 数		12	—	—	—	12	12	—	—	—	12
肺	慢性肺炎	0	—	—	—	2	0	—	—	—	2
	出血	1	—	—	—	1	0	—	—	—	1
心臓	変性性心筋症	0	—	—	—	1	0	—	—	—	0
肝臓	単核細胞浸潤	0	—	—	—	0	1	—	—	—	0
	髓外造血亢進	1	—	—	—	0	0	—	—	—	0
前立腺	前立腺炎	0	—	—	—	1	—	—	—	—	—
精巣上体	単核細胞浸潤	0	—	—	—	2	—	—	—	—	—
リンパ節 (腸間膜)	類洞血液充満	0	—	—	—	1	1	—	—	—	1
	肉芽	0	—	—	—	0	0	—	—	—	1
下垂体	嚢胞	0	—	—	—	0	0	—	—	—	1
ハーダー腺	単核細胞浸潤	0	—	—	—	1	0	—	—	—	1

統計解析：Fisher's exact test、有意差なし

以上の結果から、本剤を 90 日間飼料混入投与した影響として、12500ppm 群の雌雄では投与期間を通して体重増加抑制が認められ、摂餌量の減少および食餌効率の低下（雄）がみられた。125ppm 群雄および 1250ppm 群の雌雄においても体重増加抑制がみられ、125ppm および 1250ppm 群雄で食餌効率の低下がみられた。

眼への影響として、一般状態の観察時に眼球混濁の発現が雄では 125ppm 以上、雌では 1250ppm 以上の投与群でみられた。また、眼科検査では角膜混濁として、病理組織学的検査では角膜の血管新生を伴うまたは伴わない角膜炎（両眼または片眼）として 125ppm 以上の投与群雌雄で認められた。

赤血球数の軽度減少、MCV および MCH の軽度増加が 12500ppm 群の雌雄、MCV および MCH の軽度増加が 1、125 および 1250ppm 群の雌で認められた。12500ppm 群雌雄でみられた赤血球数、MCV および MCH の変化は、本剤が循環血中の赤血球数を減少させるが、代償メカニズムにより僅かに大型で幼若な赤血球が放出されることを示唆している。

一方、雌の 1、125 および 1250ppm 群でも MCV および MCH の軽度増加がみられたことから同様な代償メカニズムが刺激されていると考えられるが、赤血球数に影響がなく、MCV および MCH の変動の程度が小さいこと、一貫した用量反応がみられなかったことを考慮すると、雌の 1、125 および 1250ppm 群における変化の毒性学的意義は小さいと考えられる。

12500ppm 群の雌では血小板数の減少が認められた。

トリグリセリドの増加が 125ppm 以上の投与群の雌で、肝臓重量の増加が 125ppm 以上の投与群の雌雄で認められ、肝臓への軽度影響が示唆された。しかし、病理組織学的検査で投与に関連した所見は認められなかった。

クレアチニンの増加が 125ppm 以上の投与群の雌雄でみられ、腎臓重量の増加が 125ppm 以上の投与群の雄で認められた。

腎臓への影響として、雄の 125ppm 以上の投与群で腎臓重量の増加ならびに 125 および 12500ppm 群で尿細管上皮への硝子滴沈着の増加が認められた。しかしながら、尿細管上皮への硝子滴沈着は雄ラットに自然発生する所見であり、一貫した用量相関性もないことから、これらの所見は投与と直接的関連性をもつかどうかは不明であると考えられる。1250 および 12500ppm 群の雄の少数例で尿沈渣中に腎上皮細胞が観察されたが、尿検査値からは投与に関連した腎機能障害は認められなかった。用量相関性のある血尿が尿検査（定量的検査および尿沈渣）で認められた。

クレアチニンの軽度増加は尿素濃度に影響が認められなかったことから、毒性学的意義は小さいと考えられた。

クレチンキナーゼの増加が雌の 12500ppm 群で、総ビリルビンの増加が雌の 1250ppm 以上の投与群で認められた。しかし、最高投与量の 12500ppm 群でこれらの変動を示唆する病理組織学的所見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。

従って、12500ppm の投与の雌雄では摂餌量の減少を伴う体重増加抑制が認められ、125ppm 群の雄および 1250ppm 群の雌雄でも軽度な体重増加抑制がみられた。眼への影響として 125ppm 以上の投与で雌雄ともに眼科学的所見として角膜混濁、病理組織学的所見として角膜炎が認められた。12500ppm 群雌雄で赤血球数の減少、MCV および MCH の軽度増加、12500ppm 群の雌で血小板数の減少およびクレアチンキナーゼの増加、1250ppm 以上の投与群の雌で総ビリルビンの増加がみられ、また、125ppm 以上の投与の雄で腎重量増加がみられた。これらのことから、無毒性量は 1 ppm (雄：0.09mg/kg/day、雌：0.1mg/kg/day) であると判断された。

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

- 2) ラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (資料 No.T-10)
 試験機関: Zencca Central Toxicology Laboratory (英国)
 報告書作成年: 1997 年 (CTL/P/4986) [GLP 対応]

検体の純度: %

試験動物 : Wistar 系ラット (Alpk:AP₁SD)、約 6 週齢、1 群雌雄各 12 匹
 開始時体重 雄: 146~202g、雌: 120~177g

投与期間 : 90 日間 (1995 年 12 月 20 日~1996 年 3 月 22 日)

投与方法 : 検体を飼料中に 0、2.5、5.0、7.5 および 150 ppm の濃度で混和し、90 日間にわたって摂食させた。

(投与量の設定根拠)

試験項目および結果:

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

一般状態および詳細な症状観察; 全動物について一般状態および行動の変化を 1 日 1 回観察し、
 詳細な症状観察を毎週 1 回実施した。
 眼球混濁が雄の 150ppm 群で 7 例、7.5ppm 群に 2 例、雌の 150ppm 群に 1 例に観察された。

表 1. 投与に関連して観察された所見

性 別	雄					雌				
	0	2.5	5.0	7.5	150	0	2.5	5.0	7.5	150
投与量 (ppm)	0	2.5	5.0	7.5	150	0	2.5	5.0	7.5	150
検査動物数	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
眼球混濁 : 所見数	0	0	0	12	47	0	0	0	0	1
所見を持つ動物数	0	0	0	2	7**	0	0	0	0	1
観察された期間 (週)				8-14	7-14					12-12

統計解析: Fisher's exact test, **:p<0.01.

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

体重変化；全動物の体重を毎週1回測定した。

雄の体重変化は、投与群において5週以降に、対照群に比べて体重が高値を示し、150ppm群では統計学的に有意であった。2.5、5.0および7.5ppm群については5.0ppm群の4週を除いては有意差がないことから、対照群の体重変化が低かったことも考えられる。

雌では、150ppm群で5週以降に対照群に比べて有意な体重低下がみられ、累積体重増加量も対照群と比較して有意な低下がみられ、投与の影響は否定できないと考えられた。

2.5ppm群では5週以降に有意な体重低下がみられたが、用量に依存した変化ではないことから、投与に関連した変化とは考えられなかった。

表 2-a. 体重変化（対照群に対する変動率で示した）

性 別		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	2.5	5.0	7.5	150	0	2.5	5.0	7.5	150
体重	1週	100	101	101	101	102	100	96	101	101	97
	4週	100	102	104*	102	104	100	96	99	103	96
	5週	100	103	104	104	106*	100	96*	98	101	96*
	10週	100	104	104	106	107*	100	95**	97	99	95**
	14週	100	104	103	106	106	100	95**	98	101	95**

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

表 2-b. 累積体重増加量（対照群に対する変動率で示した）

性 別		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	2.5	5.0	7.5	150	0	2.5	5.0	7.5	150
1~2週		100	99	102	104	101	100	87	103	108	96
1~5週		100	106	109	108	111*	100	91	93	101	89
1~10週		100	106	106	110	111	100	91*	94	97	91*
1~14週		100	107	105	109	108	100	92	95	101	91*

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

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

雌の 2.5ppm 群の摂餌量は対照群に比して減少が認められたが、用量相関がみられないことから投与の影響ではないと考えられた。

雌の食餌効率については投与に関連した変化はみられなかった。

雄では、摂餌量および食餌効率に投与に関連した変動はみられなかった。

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。

表 3. 摂餌量および食餌効率

性別		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	2.5	5.0	7.5	150	0	2.5	5.0	7.5	150
摂餌量	1 週	100	101	98	101	100	100	96	105	99	100
	7 週	100	102	102	106	106	100	92	95	100	93
	13 週	100	104	105	107	105	100	93*	99	101	99
食餌効率 (1-13 週) (g growth/100g food)		11.29 (100)	11.80 (105)	11.77 (105)	11.89 (105)	11.71 (104)	6.17 (100)	6.05 (98)	5.94 (82)	6.13 (99)	5.76 (93)

摂餌量は対照群に対する変動率(%)で示した

食餌効率は実数と変動率で示した

統計解析: Student's t-test, *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$

検体摂取量; 投与期間中の平均検体摂取量は、表 4 のとおりであった。

表 4. 検体摂取量

投与量(ppm)		2.5	5.0	7.5	150
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	0.21	0.41	0.63	12.46
	雌	0.23	0.47	0.71	14.48

眼科検査; 全動物を対象として投与開始前および試験第 13 週時に眼科検査を実施した。

投与に起因した変化として角膜混濁がみられ、7.5ppm 群の雄ならびに 150ppm 群雌雄で発現頻度が増加した。角膜混濁の程度は不透明から完全混濁まで、また範囲も角膜表面 25%未満の小巣状病変から角膜全面におよぶ病変まで様々観察された。さらに雄の 7.5 および 150ppm 群では血管新生が認められた。

2.5 および 5.0ppm 群の雌雄、7.5ppm 群の雌では、検体投与に起因する変化は認められなかった。雄の 5.0ppm 群では 1 例に眼球混濁が発現したが、少数例であり、一般状態および病理組織学的検査で観察されていないことから偶発的な変化とみなした。

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。

表 5. 眼科検査所見 (13 週時)

性 別		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	2.5	5.0	7.5	150	0	2.5	5.0	7.5	150
検査動物数		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
角膜混濁 (片側/両側)		2	0	1	5	8*	0	0	0	0	3
検査眼球数		24	24	24	24	24	24	24	24	24	24
角膜：											
不透明	軽度	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	中程度	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0
混濁 (完全)	軽度	0	0	1	3	1	0	0	0	0	5
	中程度	0	0	0	3	2	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
血管新生		0	0	0	3	8**	0	0	0	0	0
虹彩：											
部分的凝固 (癒着)		0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
水晶体：											
斑状混濁		0	0	0	0	0	1	0	0	0	2

統計解析：Fisher's exact test, *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$

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

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

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

表 6 に対照群と比べ有意差のみられた項目を示した。

雌の 150ppm 群で血小板数の低下がみられ、投与の影響と考えられた。

雌では、MCV、MCH およびヘマトクリット値に軽度増加がみられたが、一貫した用量反応関係がみられないこと、変化の程度が小さいことから、毒性学的意義はないものと考えられた。

雄の 150ppm 群では MCV が高値を示し、対照群との比較において有意差がみられたが、赤血球数およびヘマトクリット値に影響がみられなかったこと、他の試験成績において 150ppm より高用量でも影響がみられなかったことから無毒性量の範疇に入ると考えられる。

また、その他にも雌雄ともに統計学的に有意な変化が認められたが、変化の程度が小さいこと、単発的变化であること、用量相関性が認められないことから投与に関連した変化とは考えられなかった。

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. 血液学的検査結果

検査 時期	性 別	雄				雌				
		投与量(ppm)	2.5	5.0	7.5	150	2.5	5.0	7.5	150
13 週 時	赤血球数									
	ヘモグロビン濃度									
	ヘマトクリット値								105 ↑	105 ↑
	MCV					105 ↑↑	103 ↑			104 ↑
	MCH						103 ↑↑	102 ↑		
	MCHC					98 ↓				98 ↓
	RDW			107 ↑			107 ↑			
	単球数			135 ↑		132 ↑		130 ↑		
	好酸球数	124 ↑								
	LUC					133 ↑				148 ↑
	血小板数							90 ↓		88 ↓↓
	APTT				85 ↓					

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

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示す

LUC : 分類不能な細胞

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

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

表 7-a および表 7-b に対照群と比べ、統計学的に有意差のみられた項目を示した。

150ppm 群の雄では ALT および AST が増加を示した。この変化はこの群にみられた高値の影響を受けたものと考えられるが、外れ値除外後の統計解析でも有意な増加が示されたこと、Dunnett の検定でも AST に有意差が示されたことから、より高用量で同様の変動がみられなかったものの、投与との関連を否定することはできないと考えられた（表 7-b）。

150ppm 群の雌ではコレステロールおよびトリグリセリドに有意な増加がみられ、投与に関連した変化と考えられた（Dunnett の検定より）。

雄の 5.0、7.5 および 150ppm 群で総タンパクの軽度増加がみられたが、7.5ppm 群でアルブミンがわずかに増加していたことを除き、総タンパクの増加はアルブミンの増加を伴っていないことから、毒性学的意義は小さいと考えられた。

雄の 7.5ppm 群でコレステロールの増加がみられたが、用量に依存した変化ではないことから投与に関連しないものと考えられた。

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

150ppm 群の雌ではクレアチンキナーゼの増加がみられたが、これは同群 1 例の高値に起因するものであったこと、Dunnett 検定では有意差が認められなかったことから、投与に関連しない変化と考えられた (表 7-b)。

雌の 150ppm 群では、電解質に変動がみられたが、変化の程度が小さいことから毒性学的意義は小さいと考えられた。

表 7-a. 血液生化学的検査結果

検査時期	性別	雄				雌			
		投与量(ppm)	2.5	5.0	7.5	150	2.5	5.0	7.5
13 週時	アルブミン				105 ↑				
	総タンパク			106 ↑↑#	106 ↑↑#	107 ↑↑#			
	コレステロール				115 ↑				114 ↑#
	トリグリセリド								130 #
	アルカリホスファターゼ					83 ↓↓#			
	ALT					139 ↑↑			
	AST					153 ↑↑#			
	クレアチンキナーゼ n=12 n=11 ^a								687 ↑ 有意差なし
	ナトリウム								99 ↓↓#
	カリウム								114 ↑
クロール								99 ↓	

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

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示す

a: 1 例の高値を除いて統計解析した

表 7-b. 雄の ALT および AST、雌のクレアチンキナーゼ値

性別	項目		0 ppm	2.5 ppm	5.0 ppm	7.5 ppm	150ppm	
雄	ALT (IU/L)	動物数	12	12	12	12	12	11a
		平均±SD (%)	68.7±12.5 (100)	73.0±20.4 (106)	68.7±5.6 (100)	65.2±15.5 (95)	95.8±54.8↑↑ (139)	81.4±23.1↑ (118)
		個体値範囲	47 - 85	47 - 120	60 - 78	50 - 106	61 - 255	61 - 130
		外れ値	-	-	-	-	255	-
	AST (IU/L)	動物数	12	12	12	12	12	11a
		平均±SD (%)	85.8±11.5 (100)	96.3±24.2 (112)	87.8±9.3 (102)	93.3±16.6 (109)	131.3±90.5↑↑# (153)	106.1±24.6↑ (124)
個体値範囲		68 - 111	67 - 163	72 - 106	79 - 139	86 - 409	86 - 168	
外れ値		-	-	-	-	409	-	
雌	クレアチンキナーゼ (IU/L)	動物数	12	12	12	12	12	11a
		平均±SD (%)	124.1±77.1 (100)	128.3±55.6 (103)	166.7±122.8 (134)	125.6±65.8 (101)	852.8±2459.2↑ (687)	143.1±57.4 (115)
		個体値範囲	65 - 335	83 - 292	70 - 509	72 - 293	98 - 8660	98 - 303
		外れ値	-	-	-	-	8660	-

統計解析: Student's t-test, ↑: p<0.05, Dunnett 検定, #: p<0.05.

a: 1 例の高値を除いて計算

(%): 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シンジェンタジャパン株式会社にある。

尿検査 ; 試験第 13 週時に全生存動物を対象として、一夜尿 (約 16-18 時間) を採取し、以下の項目について検査した。

色調、尿量、比重、pH、糖、ビリルビン、蛋白、ケトン体、潜血、尿沈渣

表 8-a に対照群と比べ、統計学的に有意差のみられた定量検査結果を示した。

表 8-b に投与に関連した尿の定性検査結果を示した。

定量検査結果に投与に関連した変化は認められなかった。

ケトン体の増加 (痕跡から++) が 150ppm 群の雌雄で認められ、雄の 7.5ppm 群でもわずかな増加がみられた。尿中ケトン体の増加は本剤の代謝に関連した影響と考えられる。

雄の 5.0、7.5 および 150ppm 群ではタンパク尿がみられた動物数が増加したが、関連する病理組織学的変化が認められなかったことから、毒性学的意義は小さいと考えられる。

表 8-a. 尿検査 (定量検査結果)

検査 時期	性 別	雄				雌			
	投与量(ppm)	2.5	5.0	7.5	150	2.5	5.0	7.5	150
13 週	尿量	125 ↑							
	尿比重				101 ↑↑				
	尿 pH				91 ↓↓				

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

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示す。

表 8-b. 尿検査 (定性検査結果)

検査 時期	性 別	雄					雌				
	投与量(ppm)	0	2.5	5.0	7.5	150	0	2.5	5.0	7.5	150
13 週 時	蛋白: 陰性						5	4	3	2	4
	痕跡						5	2	5	6	6
	+	10	11	7	7	8	2	6	4	4	2
	++	1	1	5	4	4					
	+++				1						
	ケトン体: 陰性	1	1	2	1		11	9	10	9	2
	痕跡	11	9	8	6	1	1	3	2	3	10
	+		2	2	5	8					
	++					3					

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

副腎、脳、腎臓、肝臓、精巣、精巣上部

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

表 9 に対照群と比べ統計学的に有意差のみられた項目を示した。

雌では、150ppm 群で肝臓の補正重量および体重比に有意な増加が認められた。

脳の実重量の有意な低下が 150ppm 群でみられたが、これはこの群でみられた体重増加抑制に起因した二次的変化と考えられた。

2.5ppm 群の脳体重比に有意差がみられたが、これ以上の投与群に変動がみられず、用量依存性がないことから偶発的変化と考えられた。

雄では、腎臓実重量の増加が 7.5 および 150ppm 群でみられた。

肝臓重量は、全投与群の雄で実重量、体重比および補正重量が有意に増加した。また、Dunnnett の多重比較を行なった結果、5.0ppm 以上の投与群で有意差がみとめられた。このことから、2.5ppm 群の変化は無毒性量の変化であり、5.0ppm 以上の変化が投与の影響と判断した。

7.5ppm 群で脳実重量に有意差がみられたが、用量に依存した変化ではないことから投与に関連しないものと考えられた。

表 9. 臓器重量

性 別		雄				雌			
投与量(ppm)		2.5	5.0	7.5	150	2.5	5.0	7.5	150
最終体重		105	103	106	106	94	98	101	94
脳	実重量	102	101	103 ↑	101	99	99	97	96 ↓ ↓ #
	体重比 [§]	98	98	98	95	107 ↑ ↑	101	100	103
	補正重量	101	100	101	100	101	99	99	97
腎臓	実重量	107	106	112 ↑ #	112 ↑ #	96	101	103	99
	体重比 [§]	102	102	105	106	103	103	103	105
	補正重量	103	100	106	107	102	103	102	104
肝臓	実重量	114 ↑	117 ↑ ↑ #	125 ↑ ↑ ##	126 ↑ ↑ ##	95	100	103	102
	体重比 [§]	108 ↑	110 ↑ ↑	116 ↑ ↑	119 ↑ ↑	100	103	103	109 ↑
	補正重量	108 ↑	113 ↑ ↑ ##	116 ↑ ↑ ##	118 ↑ ↑ ##	102	102	102	110 ↑ ↑ #

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

§：体重比の統計解析は Student's t-test のみ実施

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示す

補正重量：最終体重を共変量とした調整平均値

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。

肉眼的病理検査；投与終了時の全生存動物を対象として実施した。

眼の混濁が雄の 7.5ppm 群で 2/12 例に、150ppm 群で 7/12 例に観察された。
その他には検体投与に関連した肉眼的病理所見は認められなかった。

表 10. 投与に関連した肉眼的所見

性 別	雄					雌					
	投与量 (ppm)	0	2.5	5.0	7.5	150	0	2.5	5.0	7.5	150
検査動物数		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
眼の混濁		0	0	0	2	7	0	0	0	0	0

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

対照群および最高投与量の 150ppm 群については、脾臓、骨髄（大腿骨）、頸部リンパ節、腸間膜リンパ節、大腿骨（後膝関節含む）、胸骨、鼻咽頭腔、気管、肺、心臓、大動脈、唾液腺、膵臓、肝臓、食道、胃、十二指腸、回腸、空腸、盲腸、結腸、直腸、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、精嚢、子宮（頸部を含む）、卵巣、下垂体、甲状腺、上皮小体、副腎、胸腺、脳（大脳、小脳、脳幹）、脊髄（頸部、胸部、腰部）、坐骨神経、眼、ハーダー腺、皮膚、乳腺（雌）、随意筋および肉眼的病変部を検査した。

低および中用量の 2.5、5.0 および 7.5ppm 群については、眼（雌雄）のみを検査した。
表 11-a には眼に観察された病理組織所見を示した。

表 11-b にはその他の組織に観察された病理組織所見を示した。

投与に関連した病理組織学的変化は、眼のみに認められ、軽度あるいは中程度の角膜炎が雄の 7.5ppm 群で 4/12 例および 150ppm 群で 7/12 例に認められた。また 7.5ppm 群雄 1 例では角膜上皮の損傷が認められた。雌では 150ppm 群 1/12 例に軽微な角膜炎が認められた。

その他観察された病理組織学的所見には投与との関連は認められなかった。

表 11-a 眼における病理組織学的所見

性 別	投 与 量 (ppm)	雄					雌				
		0	2.5	5.0	7.5	150	0	2.5	5.0	7.5	150
	検査動物数	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
眼	角膜炎	0	0	0	4	7**	0	0	0	0	1
	角膜上皮損傷	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	網膜変性	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	網膜ロゼット形成	0	0	0	0	1	0	0	1	0	1

統計解析：Fisher's exact test, Mann-Whitney U test, *:p<0.05, **:p<0.01

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

表 11-b 眼以外の組織に認められた病理組織学的所見

性 別		雄					雌				
投 与 量 (ppm)		0	2.5	5.0	7.5	150	0	2.5	5.0	7.5	150
臓 器	検 査 動 物 数	12	—	—	—	12	12	—	—	—	12
肺	慢性肺炎	0	—	—	—	2	1	—	—	—	2
肝臓	炎症	1	—	—	—	1	0	—	—	—	0
腎臓	水腎症 (片側)	1	—	—	—	3	0	—	—	—	0
	慢性腎症	0	—	—	—	2	0	—	—	—	0
	尿細管内への微小結石沈着	0	—	—	—	0	12	—	—	—	11
	尿細管好塩基性化	3	—	—	—	3	1	—	—	—	0
	間質への単核細胞浸潤	0	—	—	—	1	0	—	—	—	0
卵巣	嚢胞状卵巣嚢	—	—	—	—	—	1	—	—	—	1
坐骨神経	脱髄	8	—	—	—	10	8	—	—	—	5
頸部リンパ節	類洞血液充満	0	—	—	—	1	0	—	—	—	0
脾臓	髄外造血充進	0	—	—	—	1	0	—	—	—	0
胸腺	うっ血/出血	0	—	—	—	2	1	—	—	—	0
副腎	皮質：嚢胞	0	—	—	—	1	0	—	—	—	0
甲状腺	単核細胞浸潤	0	—	—	—	0	0	—	—	—	1
ハーダー腺	単核細胞浸潤	0	—	—	—	0	3	—	—	—	9
尾	炎症	0	—	—	—	1	0	—	—	—	1

統計解析：Fisher's exact test, Mann-Whitney U test、有意差なし

以上の結果から、本剤を 2.5、5.0、7.5 および 150ppm の用量で 90 日間飼料混入投与した影響として、7.5ppm 投与の雄および 150ppm 投与の雌雄に眼への影響が認められ、一般状態の観察時および剖検時の肉眼的検査で眼球混濁、眼科検査では角膜混濁として、病理組織学的検査では角膜炎として認められた。また、150ppm 投与では、雌で体重増加抑制および血小板数低下、雄で腎臓重量増加がみられた。

肝臓への影響に関しては、雄の 150ppm 群で ALT および AST の増加、雌の同群でコレステロールおよびトリグリセリドの増加がみられ、また、肝臓重量の増加が雄では 5ppm 以上の投与群、雌では 150ppm 群にみられた。しかし、最高投与の 150ppm 群における病理組織学的検査で投与に関連する所見が認められなかったことから、ALT と AST (雄)、コレステロールとトリグリセリド (雌) および肝臓重量の増加について毒性学的意義は小さいと考えられた。

このことから、無毒性量は雄では 5 ppm (0.41mg/kg/day)、雌では 7.5ppm (0.71mg/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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。