

VI. 有用動植物等に及ぼす影響

1. 水産動植物に対する影響

(1) 原体

No.	試験の種類 被験物質	供試生物	1群当り の供試数	試験 方法	試験 水温	LC ₅₀ またはEC ₅₀ (ppm)				試験機関 報告年	頁
						24 h	48 h	72 h	96 h		
A-01 GLP	魚類急性毒性 原体	コイ (<i>Cyprinus carpio</i>)	7	止水	21.7～ 22.1℃	LC ₅₀ >100	LC ₅₀ >100	LC ₅₀ >100	LC ₅₀ >100	2005年	g-101
A-02 GLP	ミジンコ類 急性遊泳阻害 原体	オオミジンコ (<i>Daphnia magna</i>)	20	止水	21～ 23℃	EC ₅₀ >100	EC ₅₀ >100	—	—	1994年	g-102
A-03 GLP	ミジンコ類 急性遊泳阻害 原体	オオミジンコ (<i>Daphnia magna</i>)	20	止水	19.9～ 20.6℃	—	EC ₅₀ >113	—	—	1995年	g-103
A-04 GLP	藻類生長阻害 原体	緑藻 (<i>Scenedesmus subspicatus</i>)	10600 細胞/mL	振 とう 培養	22±1℃	ErC ₅₀ = 103 (72時間) EbC ₅₀ = 36 (72時間)				1994年	g-104
A-05 GLP	藻類生長阻害 原体	緑藻 (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	5.0×10 ³ 細胞/mL	振 とう 培養	23±2℃	ErC ₅₀ = 286 (72時間) EbC ₅₀ = 117 (72時間)				2006年	g-105

(2) 製剤

① メタラキシル M 粒剤 (メタラキシル M 1.0%)

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 (ppm)				試験機関 報告年	頁
						24h	48h	72h	96h		
AF-01 GLP	魚類急性毒性	コイ (<i>Cyprinus carpio</i>)	10	半 止水	22.9～ 23.3℃	LC ₅₀ >1000	LC ₅₀ >1000	LC ₅₀ >1000	LC ₅₀ >1000	2005年	g-106
AF-02 GLP	ミジンコ類 急性遊泳阻害	オオミジンコ (<i>Daphnia Magna</i>)	20	止水	22.0～ 20.2℃	EC ₅₀ >1000	EC ₅₀ >1000	—	—		g-107
AF-03 GLP	藻類生長阻害	緑藻 (<i>Selenastrum capricornutum</i>)	1.0×10 ⁴ 細胞/mL	振 とう 培養	23±2℃	EbC ₅₀ (72時間) : >1000 ErC ₅₀ (72時間) : >1000					g-108

② メタラキシルM液剤 (メタラキシルM 22.0%)

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 (ppm)				試験機関 報告年	頁
						24h	48h	72h	96h		
AF-01 GLP	魚類急性毒性	コイ (<i>Cyprinus carpio</i>)	7	止水	21.4~ 21.6℃	LC ₅₀ >100	LC ₅₀ >100	LC ₅₀ >100	LC ₅₀ >100	2005年	g-109
AF-02 GLP	ミジンコ類 急性遊泳阻害	オオミジンコ (<i>Daphnia Magna</i>)	20	止水	20.1~ 20.5℃	EC ₅₀ >100	EC ₅₀ >100	—	—		g-110
AF-03 GLP	藻類生長阻害	緑藻 (<i>Selenastrum capricornutum</i>)	1.01×10 ⁴ 細胞/mL	振 とう 培養	24±2℃	ErC ₅₀ >100 (72時間) EbC ₅₀ =73.8 (72時間)					g-111

③ メタラキシルM・TPN水和剤 (メタラキシルM 3.3%、TPN 32.0%)

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 (ppm)				試験機関 報告年	頁
						24h	48h	72h	96h		
AF-01 GLP	魚類急性毒性	ニジマス (<i>Oncorhynchus Mykiss</i>)	7	止水	13~ 14℃	—	—	—	LC ₅₀ =0.15	2004年	g-112
AF-02 GLP	ミジンコ類 急性遊泳阻害	オオミジンコ (<i>Daphnia Magna</i>)	20	止水	20℃	EC ₅₀ =0.4 1	EC ₅₀ >0.2 2	—	—		g-113
AF-03 GLP	藻類生長阻害	緑藻 (<i>Selenastrum capricornutum</i>)	1.0×10 ⁴ 細胞/mL	振 とう 培養	22℃	EbC ₅₀ (72時間) = 0.52 ErC ₅₀ (72時間) = 2.9					g-114

④ マンゼブ・メタラキシルM水和剤 (マンゼブ 64%、メタラキシルM 3.8%)

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 (ppm)				試験機関 報告年	頁
						24h	48h	72h	96h		
AF-01 GLP	魚類急性毒性	コイ (<i>Cyprinus carpio</i>)	7	止水	21.9~ 22.1℃	LC ₅₀ =23	LC ₅₀ =23	LC ₅₀ =23	LC ₅₀ =23	2005年	g-115
AF-02 GLP	ミジンコ類 急性遊泳阻害	オオミジンコ (<i>Daphnia Magna</i>)	20	止水	19.2~ 19.9℃	EC ₅₀ =2.1	EC ₅₀ =0.8	—	—		g-116
AF-03 GLP	藻類生長阻害	緑藻 (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	1.03×10 ⁴ 細胞/mL	振 とう 培養	24±2℃	EbC ₅₀ =0.0929 (72時間) ErC ₅₀ =0.219 (72時間)				2005年	g-117

⑤ アゾキシストロビン・メタラキシルM粒剤 (アゾキシストロビン 2.0%、メタラキシルM 1.0%)

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 (ppm)				試験機関 報告年	頁
						24h	48h	72h	96h		
AF-01 GLP	魚類急性毒性	コイ (<i>Cyprinus carpio</i>)	10	止水	22.9~ 23.1℃	LC ₅₀ =80	LC ₅₀ =80	LC ₅₀ =80	LC ₅₀ =80	2007年	g-118
AF-02 GLP	ミジンコ類 急性遊泳阻害	オオミジンコ (<i>Daphnia Magna</i>)	20	止水	19.3~ 19.8℃	EC ₅₀ =6.2	EC ₅₀ =6.0	—	—		g-119
AF-03 GLP	藻類生長阻害	緑藻 (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	1×10 ⁴ 細胞/mL	振 とう 培養	22.2~ 22℃	ErC ₅₀ =57 (72時間)					g-120

(1) 原体

魚類急性毒性試験

(資料 No.A-01)

報告書作成年：2005 年

[GLP 対応]

被験物質：メタラキシル M 原体

供試生物：コイ (*Cyprinus carpio*)

1 群各 7 匹、体長：5.8±0.4 cm、平均体重：4.77±1.63g

方 法：暴露条件は、止水式で 96 時間暴露とした。

被験物質 10.01g を希釈水に溶解させて、均一化し、10g/L の保存溶液を調製した。この保存溶液を試験水で希釈し 100mg/L の試験溶液を調製し、供試生物を加える前に試験溶液を攪拌した。試験容器は、蓋付きの 70L 容のガラス製容器とし、50L の試験溶液を添加した。試験期間中は、溶存酸素濃度が飽和濃度の 60%以上となるようにした。試験系は、16 時間の明条件および 8 時間の暗黒条件サイクルとした。

試験溶液 pH：7.97~8.31

溶存酸素濃度：空気飽和濃度の 80.4~106.3%

試験液硬度：205.6~207.4 mg CaCO₃/L

試験水温：21.7~22.1℃

結 果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	100	
	実測濃度	試験開始時	110
96 時間後		78	
LC ₅₀ (mg/L) *1	24 hr	> 100	
	48 hr	> 100	
	72 hr	>	
	96 hr	>	
NOEC (mg/L) *1		100	
死亡例の認められなかった 最高濃度 (mg/L) *1		100	

*1: 設定濃度に基づく値

試験期間中、暴露による影響および死亡例は認められなかった。

試験溶液中の被験物質濃度の測定結果は、設定濃度 (有効成分換算値) の 81~119% であった。

ミジンコ類急性遊泳障害試験

(資料 No.A-02)

報告書作成年：1994年 [GLP 対応]

被験物質：メタラキシル M 原体

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

方法：暴露条件は、止水式で暴露時間は 48 時間とした。
200.7mg の被験物質を 1500mL の人工調製水に添加して攪拌し、さらに全体を 2000mL とし、均一化して保存溶液を調製した。保存溶液を各設定濃度となるように希釈して、試験溶液を調製した。試験溶液 100ml をビーカーに入れ、ミジンコを加えて時計皿で蓋をした。照明は蛍光灯を用いて 1 日当たり 16 時間照射した。

試験溶液 pH : 7.9~8.0

溶存酸素濃度：空気飽和濃度の 99~104%

試験液硬度 : 240 mg CaCO₃/L

試験水温 : 21~23

結果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度		10、18、32、58、100
	実測濃度	試験開始時	9.36、16.7、30.9、55.8、97.1
			48 時間後
EC ₅₀ (mg/L) *1			24 hr > 100
			48 hr > 100
NOEC (mg/L) *1			100

*1: 設定濃度に基づく値

試験期間中、暴露による影響は認められなかった。

試験溶液中の被験物質濃度の測定結果は、設定濃度の 92~105%であった。

ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 No.A-03)

報告書作成年：1995 年 [GLP 対応]

被験物質：メタラキシル M 原体

供試生物：ミジンコ (*Daphnia magna*)、生後 24 時間以内の個体、1 群 20 頭 (10 頭×2 反復)

方 法： 暴露条件は止水式で、暴露時間は 48 時間とした。

被験物質をジメチルホルムアミドに溶解させて 0.24g/mL の保存溶液を調製した。各試験濃度の試験溶液は、2L 容のメスフラスコに入れた試験水に適量の保存溶液を添加して試験水で定容し、攪拌して調製した。試験溶液約 200 mL を 250 mL 容のビーカーに入れ、ミジンコを添加して試験を行った。試験水は、地下水を濾過したものを使用した。試験系は、16 時間の明条件および 8 時間の暗黒条件サイクルとした。

試験溶液 pH : 8.1~8.3

溶存酸素濃度 : 7.5~8.5 mg/L (20°Cで飽和濃度の 83~94%に相当)

試験液硬度 : 128~136 mg CaCO₃/L

試験水温 : 19.9~20.6

結 果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	16、26、43、72、120	
	実測濃度	試験開始時	13.8、23.7、39.1、66.7、114
48 時間後		13.3、23.3、39.4、65.0、113	
EC ₅₀ (mg/L) *1		48 hr	> 113
NOEC (mg/L) *1		39	

*1: 実測濃度に基づく値

65 および 113 mg/L の暴露濃度において、数匹のミジンコで不活発化が認められた。試験溶液中の被験物質濃度の測定結果は、試験開始時では、設定濃度の 88~94%、試験開始時では、設定濃度の 81~93%であった。

藻類成長阻害試験

(資料 No.A-04)

報告書作成年：1994年 [GLP 対応]

被験物質：メタラキシル M 原体

供試生物：緑藻 (*Scenedesmus subspicatus*)、初期細胞濃度 10600 細胞/mL

方法：100.3mg の被験物質を OECD ガイドラインで推奨されている人工調製水に添加して全体を 1000mL とし、均一化して保存溶液を調製した。保存溶液を人工調製水で希釈して各設定濃度となるように試験溶液を調製し、100mL 容のフラスコに 50mL を加え、緑藻を添加して綿栓を付けた後、72 時間、振とう培養した。試験期間中は約 8000 ルクスの白色蛍光灯を連続照射した。

試験溶液 pH : 7.7~8.2

試験水温 : 22±1°C

結果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度		4.4、9.6、21、46、100
	実測濃度	試験開始時	4.13、8.91、20.0、43.6、97.0
		72 時間後	3.94、8.38、18.3、40.5、88.0
EbC ₅₀ (mg/L) *1			(0~72 hr) 36
ErC ₅₀ (mg/L) *1			(0~72 hr) 103
NOEC (mg/L) *1			9.6

*1: 設定濃度に基づく値

試験溶液中の被験物質濃度の測定結果は、設定濃度の 100±20% の範囲内であった。

藻類成長阻害試験

(資料 No.A-05)

報告書作成年：2006年 [GLP 対応]

被験物質：メタラキシル M 原体

供試生物：緑藻 (*Pseudokirchneriella subcapitata*)、初期細胞濃度 5.0×10^3 細胞/mL

方法：500mg の被験物質を OECD ガイドラインで推奨されている培地に添加して全体を 1000mL とし、500mg/L の試験原液を調製した。保存溶液を人工調製水で希釈して各設定濃度となるように試験溶液を調製し、300L 容のフラスコに 100mL を加え、緑藻を添加して、96 時間、振とう培養した。試験期間中は 4000 ルクスの照明を連続照射した。

試験溶液 pH：試験開始時 7.9、試験終了時 7.6~10.0

試験水温：23±2°C

結果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度		10.0、19.7、39.0、77.0、152 および 300
	実測濃度	試験開始時	8.8、17.8、34.8、72.5、139 および 272
		96 時間後	9.0、18.2、35.9、73.2、130 および 274
EbC ₅₀ (mg/L) *1			(0~72 hr) 117 (0~96 hr) 94.1
ErC ₅₀ (mg/L) *1			(0~72 hr) 286 (0~96 hr) 271
NOEC (mg/L) *1			[面積法] (0~72 hr) 10.0 (0~96 hr) 19.7 [速度法] (0~72 hr) 19.7 (0~96 hr) 19.7

*1: 設定濃度に基づく値

試験溶液中の被験物質濃度の測定結果は、試験開始時には設定濃度の 88~94%、試験終了時には設定濃度の 86~95%であった。

(2) 製 剤

① メタラキシル M 粒剤

魚類急性毒性試験

(資料 No. AF-01)

報告書作成年：2005 年 [GLP 対応]

被験物質：メタラキシル M 粒剤

[組成] メタラキシル M； 1.0%
鋳物質細粒； 99.0%

供試生物：コイ (*Cyprinus carpio*)

1 群各 10 匹、体長：4.9±0.19 cm、平均体重：1.3±0.16g

方 法：暴露条件は、暴露開始 48 時間後に試験溶液の全量を交換する半止水式で実施し、暴露時間は 96 時間とした。

50L の試験水に 50g の被験物質を添加して攪拌し、試験溶液を調製した。50L 容の水槽に試験溶液と供試魚を加え蓋した。試験期間中は緩やかに曝気を行い、溶存酸素濃度を飽和濃度の 60%以上に保った。照明には室内灯を用い、16 時間の明条件および 8 時間の暗黒条件サイクルとした。

試験溶液 pH：7.4~7.8

溶存酸素濃度：7.5~8.4 mg/L (飽和濃度の 60%以上に相当)

試験水温：22.9~23.3℃

結 果：

設定試験濃度 (mg/L)	1000	
LC ₅₀ (mg/L) *1	24 hr	> 1000
	48 hr	> 1000
	72 hr	> 1000
	96 hr	> 1000
NOEC (mg/L) *1	1000	
死亡例の認められなかった 最高濃度 (mg/L) *1	1000	

*1：設定濃度に基づく値

ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 No.AF-02)

報告書作成年：2005年 [GLP 対応]

被験物質：メタラキシル M 粒剤
[組成] メタラキシル M； 1.0%
 鉍物質細粒； 99.0%

供試生物：ミジンコ (*Daphnia magna*)、生後 24 時間以内の個体、1 群 20 頭 (5 頭×4 反復)

方 法：暴露条件は止水式で、暴露時間は 48 時間とした。
被験物質濃度 1000mg/L の試験溶液を調製した。試験容器には 100mL 容のビーカーを用い、試験溶液およびミジンコを加えて蓋をした。試験溶液の溶存酸素濃度を飽和濃度の 60%以上に保った。照明には室内灯を用い、16 時間の明条件および 8 時間の暗黒条件サイクルとした。

試験溶液 pH：7.7~7.9

溶存酸素濃度：8.6~9.0 mg/L (飽和濃度の 60%以上に相当)

試験水温：22.0~20.2℃

結 果：

設定試験濃度 (mg/L)	1000	
EC ₅₀ (mg/L) *1	24 hr	> 1000
	48 hr	> 1000
NOEC (mg/L) *1	1000	

*1: 設定濃度に基づく値

藻類生長阻害試験

(資料 No.AF-03)

報告書作成年：2005年 [GLP 対応]

被験物質：メタラキシル M 粒剤

[組成] メタラキシル M； 1.0%
鋳物質細粒； 99.0%

供試生物：緑藻 (*Pseudokirchneriella subcapitata*)、初期細胞平均密度 1.0×10^4 個細胞/ml

方法：試験容器に培地と必要量の被験物質を添加し、各設定濃度の試験溶液を調製した。
各試験溶液に緑藻を添加して3日間振とう培養した。

試験期間中は、光強度 $60 \sim 120 \mu\text{E}/\text{m}^2/\text{s}$ (約 4700~9400 ルクス) の白色蛍光灯を連続照射した。

試験溶液 pH：7.7~7.9

試験水温：23±2°C

結果：

設定試験濃度 (mg/L)	250、500、1000
EbC ₅₀ (mg/L) *1	(24~48 hr) >1000 (48~72 hr) >1000
ErC ₅₀ (mg/L) *1	(24~48 hr) >1000 (48~72 hr) >1000
NOEC (mg/L) *1	1000

*1: 設定濃度に基づく値

② メタラキシル M 液剤

魚類急性毒性試験

(資料 No. AF-01)

報告書作成年：2005 年 [GLP 対応]

被験物質：メタラキシル M 液剤

[組成] メタラキシル M； 22.0%
有機溶媒、界面活性剤等； 78.0%

供試生物：コイ (*Cyprinus carpio*)

1 群各 7 匹、体長：4.0±0.3 cm、平均体重：1.58±0.37 g

方 法：暴露条件は、止水式とし、暴露時間を 96 時間とした。

18L 容の水槽に試験水 15L を入れ、被験物質 1.5272 g を添加して試験溶液を調製した。供試魚の導入前に試験溶液を攪拌して均一化した。試験溶液の溶存酸素濃度を飽和濃度の 60% 以上に保った。試験系は、16 時間の明条件および 8 時間の暗黒条件サイクルとした。

試験溶液 pH：7.86~8.57

溶存酸素濃度：空気飽和濃度の 83.6~94.3%

試験水硬度：199.8~200.4 mg CaCO₃/L

試験水温：21.4~21.6℃

結 果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度		100	
	実 測 濃 度 *1	試験開始時	23	
		96 時間後	25	
LC ₅₀ (mg/L) *2		24 hr	> 100	
		48 hr	> 100	
		72 hr	> 100	
		96 hr	> 100	
NOEC (mg/L) *2			100	
死亡例の認められなかった 最高濃度 (mg/L) *2			100	

*1:有効成分の実測濃度

*2:設定濃度に基づく値

ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 No.AF-02)

報告書作成年：2005 年 [GLP 対応]

被験物質：メタラキシル M 液剤

[組成] メタラキシル M； 22.0%
有機溶媒、界面活性剤等； 78.0%

供試生物：ミジンコ (*Daphnia magna*)、生後 24 時間以内の個体、1 群 20 頭 (5 頭×4 反復)

方 法：暴露条件は止水式とし、暴露時間を 48 時間とした。

被験物質 99.41mg を 1000mL の試験水に溶解させて保存溶液を調製した。

保存溶液を試験水で希釈して試験溶液を調製した。150mL 容のビーカーに試験溶液 100mL を入れ、ミジンコを加えて時計皿で蓋をした。試験期間中は、溶存酸素濃度が飽和濃度の 60%以上となるようにした。試験系は、16 時間の明条件および 8 時間の暗黒条件サイクルとした。

試験溶液 pH：8.0～8.2

溶存酸素濃度：空気飽和濃度の 92.0～98.2%

試験水硬度：247 mg CaCO₃/L

試験水温：20.1～20.5℃

結 果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度		6.25、12.5、25、50、100	
	実測濃度 *1	試験開始時	1.7、4.1、6.6、14、28	
		48 時間後	1.7、3.3、6.7、14、29	
EC ₅₀ (mg/L) *2			24 hr	> 100
			48 hr	> 100
NOEC (mg/L) *2			100	

*1: 有効成分の実測濃度 (2 連の測定値の平均)

*2: 設定濃度に基づく値

藻類生長阻害試験

(資料 No.AF-03)

報告書作成年：2005年 [GLP 対応]

被験物質：メタラキシル M 液剤

[組成] メタラキシル M； 22.0%
有機溶媒、界面活性剤等； 78.0%

供試生物：緑藻 (*Pseudokirchneriella subcapitata*)、初期細胞平均密度 1.01×10^4 個細胞/ml

方法：被験物質を滅菌培養培地に添加し 100mg/L の溶液を調製し、これを最高用量の試験溶液とした。この試験溶液を滅菌培養培地で希釈して低用量の試験溶液を調製した。試験溶液 100ml を 250ml 容のフラスコに入れ、緑藻を添加して栓を付けた後、振とう培養器で培養した。照明には 4330 ルクスの白色蛍光灯を用い、試験期間中連続照射した。

試験溶液 pH：7.4～10.0

試験水温：24±2℃

結果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度		6.3、13、25、50、100
	実測濃度 ^{*1}	試験開始時	1.4、3.2、5.8、12、22
		96時間後	2.2、2.9、5.4、11、23
EbC ₅₀ (mg/L) ^{*2}			(0～72 hr) 73.8 (0～96 hr) 83.5
ErC ₅₀ (mg/L) ^{*2}			(0～72 hr) >100 (0～96 hr) >100
NOEC (mg/L) ^{*2}			[面積法] (0～72 hr) 13 (0～96 hr) 25 [速度法] (0～72 hr) 25 (0～96 hr) 25

*1: 有効成分の実測濃度

*2: 設定濃度に基づく値

③ メタラキシル M・TPN 水和剤

魚類急性毒性試験

(資料 No. AF-01)

報告書作成年：2004 年 [GLP 対応]

被験物質：メタラキシル M・TPN 水和剤

[組成] メタラキシル M： 3.3%
 TPN： 32.0%
 水、界面活性剤等： 64.7%

供試生物：ニジマス (*oncorhynchus mykiss*)

1 群各 7 匹、体長：5.2±0.2 cm、平均体重：1.1±0.19g

方 法：暴露条件は、止水式とし、暴露時間を 96 時間とした。

被験物質 299.7 mg を試験水 300mL に添加して 1g/L の保存溶液を調製した。保存溶液の一部を試験水で希釈して各設定濃度の試験溶液を調製した。試験溶液の溶存酸素濃度を飽和濃度の 60%以上に保った。試験系は、16 時間の明条件および 8 時間の暗黒条件サイクルとした。

試験溶液 pH：8.6～8.7

溶存酸素濃度：9.2 mg/L 以上 (飽和濃度の 60%以上に相当)

試験水硬度：218 mg CaCO₃/L

試験水温：13～14℃

結 果：

設定試験濃度 (mg/L)	0.022、0.046、0.10、0.22、0.46、1.0	
実測試験濃度 (mg/L) *1	試験開始時	0.019、0.0374、0.093、0.205、0.422、0.940
	96 時間後	<0.005、<0.005、<0.005、0.140*、0.332*、0.691* (*: 24 時間後の測定結果)
LC ₅₀ (mg/L) *2	96 hr	0.15
NOEC (mg/L) *2	0.046	
死亡例の認められなかった最高濃度 (mg/L) *2	0.046	

*1: 有効成分 TPN の実測濃度を被験物質 (製剤) 濃度に換算した。

*2: 設定濃度に基づく値

0.22～1.0mg/L の用量では、試験開始後 24 時間までに全例の死亡が認められた。

ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 No.AF-02)

報告書作成年：2004年 [GLP 対応]

被験物質：メタラキシル M・TPN 水和剤

[組成]	メタラキシル M：	3.3%
	TPN：	32.0%
	水、界面活性剤等：	64.7%

供試生物：ミジンコ (*Daphnia magna*)、生後 24 時間以内の個体、1 群 20 頭 (5 頭×4 反復)

方法：暴露条件は止水式とし、暴露時間を 48 時間とした。

被験物質 250.5 mg を 250mL の試験水に溶解させて 1.0mg/L の保存溶液を調製した。保存溶液を試験水で希釈して各設定濃度の試験溶液を調製した。100mL 容のビーカーに試験溶液 50mL を入れ、ミジンコを加えてガラス板で蓋をした。試験期間中は、溶存酸素濃度が飽和濃度の 60%以上に保った。試験系は、16 時間の明条件および 8 時間の暗黒条件サイクルとした。

試験溶液 pH：7.8~7.9

溶存酸素濃度：8.8~8.9 mg/L (20℃で飽和濃度の 60%以上に相当)

試験水硬度：250 mg CaCO₃/L

試験水温：20℃

結果：

設定試験濃度 (mg/L)	0.022、0.046、0.10、0.22、0.46、1.0	
実測試験濃度(mg/L) *1	試験開始時	0.011、0.216、0.467、0.984
	48 時間後	0.0903、0.225、0.459、0.854
EC ₅₀ (mg/L) *2	24 hr	0.41
	48 hr	>0.22
NOEC (mg/L) *2	0.10	

*1：有効成分 TPN の実測濃度を被験物質 (製剤) 濃度に換算した。尚、設定濃度 0.022 および 0.046 mg/L に対する分析結果は変動が大きいため、結果を記載しなかった。従って、記載されている実測濃度は、設定濃度 0.10~1.0 mg/L に対応したものである。

*2：設定濃度に基づく値

藻類生長阻害試験

(資料 No.AF-03)

報告書作成年：2004年 [GLP 対応]

被験物質：メタラキシル M・TPN 水和剤
 [組成] メタラキシル M： 3.3%
 TPN： 32.0%
 水、界面活性剤等： 64.7%

供試生物：緑藻 (*Pseudokirchneriella subcapitata*)、初期細胞平均密度 1.0×10^4 個細胞/ml

方 法：被験物質 300.3 mg を 300mL の試験水に溶解させて 1.0mg/L の保存溶液を調製した。
 50 mL 容のフラスコに細胞懸濁液 15ml を添加し、保存溶液を希釈したものを各設定濃度となるように加えた。これらのフラスコにガラス皿で蓋をし、水槽内でインキュベートした。試験期間中は約 8000 ルクスの蛍光灯を連続照射した。

試験溶液 pH：7.9~8.8

試験水温：22°C

結 果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度		0.016、0.050、0.16、0.50、1.6、5.0
	実測濃度 *1	試験開始時	0.015、0.047、0.158、0.515、1.7、4.97
		96 時間後	0.0077、0.0445、0.147、0.476、1.21、2.55
EbC ₅₀ (mg/L) *2			(0~72 hr) 0.52 (0~96 hr) 0.65
ErC ₅₀ (mg/L) *2			(0~72 hr) 2.9 (0~96 hr) 3.7
NOEC (mg/L) *2			[面積法] (0~72 hr) 0.05 (0~96 hr) 0.16 [速度法] (0~72 hr) 0.16 (0~96 hr) 0.50

*1: 有効成分 TPN の実測濃度を被験物質 (製剤) 濃度に換算した。

*2: 設定濃度に基づく値

④ マンゼブ・メタラキシル M 水和剤

魚類急性毒性試験

(資料 No. AF-01)

報告書作成年：2005 年 [GLP 対応]

被験物質：マンゼブ・メタラキシル M 水和剤

[組成] マンゼブ： 64.0%
メタラキシル M： 3.8%
増量剤、界面活性剤等： 32.2%

供試生物：コイ (*Cyprinus carpio*)

1 群各 7 匹、体長：3.8±0.35cm、平均体重：1.3±0.36g

方 法：暴露条件は、止水式とし、暴露時間を 96 時間とした。

18L 容の水槽に被験物質濃度として 4.1, 7.7, 16, 33 および 69 mg/L となるように調製した試験溶液 15L を入れ、供試魚の導入前に試験溶液を攪拌して均一化した。対照群は試験水のみを用いた。試験期間中、試験溶液の溶存酸素濃度を飽和濃度の 60% 以上に保ち、試験系は、16 時間の明条件および 8 時間の暗黒条件サイクルとした。

試験溶液 pH：8.39～8.57

溶存酸素濃度：空気飽和濃度の 79.9～98.1%

試験水硬度：210.8～213.4 mg CaCO₃/L

試験水温：21.9～22.1℃

結 果：

試験濃度(mg/L)*	4.1, 7.7, 16, 33 および 69	
LC ₅₀ (mg/L)*	24 hr	23
	48 hr	23
	72 hr	23
	96 hr	23
NOEC (mg/L)*	16	
死亡例の認められなかった 最高濃度 (mg/L)*	16	

*:設定濃度に基づく値

ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 No. AF-02)

報告書作成年：2005年 [GLP 対応]

被験物質：マンゼブ・メタラキシル M 水和剤

[組成] マンゼブ： 64.0%
メタラキシル M： 3.8%
増量剤、界面活性剤等： 32.2%

供試生物：ミジンコ (*Daphnia magna*)、生後 24 時間以内の個体、1 群 20 頭 (5 頭×4 反復)

方 法：暴露条件は止水式とし、暴露時間を 48 時間とした。

150mL 容のビーカーに被験物質濃度として 0.125, 0.25, 0.5, 1, 2 および 4 mg/L となるように調製した試験溶液 100mL を入れ、ミジンコを加えて時計皿で蓋をした。対照群は 100mL の試験用水のみを用いた。試験期間中は、溶存酸素濃度が飽和濃度の 60% 以上に保ち、試験系は、16 時間の明条件および 8 時間の暗黒条件サイクルとした。

試験溶液 pH：8.0~8.1

溶存酸素濃度：空気飽和濃度の 97.4~99.6%

試験水硬度：241 mg CaCO₃/L

試験水温：19.2~19.9℃

結 果：

試験濃度(mg/L)*	0.125, 0.25, 0.5, 1, 2 および 4	
EC ₅₀ (mg/L)*	24 hr	2.1
	48 hr	0.8
NOEC (mg/L)* ²	0.25	

*: 設定濃度に基づく値

藻類生長阻害試験

(資料 No. AF-03)

報告書作成年：2005年 [GLP 対応]

被験物質：マンゼブ・メタラキシル M 水和剤

[組成] マンゼブ： 64.0%
メタラキシル M： 3.8%
増量剤、界面活性剤等： 32.2%

供試生物：緑藻 (*Pseudokirchneriella subcapitata*)、初期細胞平均密度 1.03×10^4 個細胞/ml

方法：被験物質を含む試験溶液 100mg/L を 250ml 容のフラスコに加え、緑藻を添加して栓を付けた後、振とう培養器で 100rpm の速度で振とう培養した。照明には約 4300 ルクス
の白色蛍光灯を用い、試験期間中連続照射した。

試験溶液 pH：7.5~9.3

試験水温：24±2℃

結果：

試験濃度 (mg/L)	0.0064, 0.014, 0.031, 0.068, 0.15, 0.33, 0.73, 1.6
EbC ₅₀ (mg/L) *	0.0929 (72 hr) 0.102 (96 hr)
ErC ₅₀ (mg/L) *	0.219 (72 hr) 0.248 (96 hr)
NOEC (mg/L) *	[面積法] 0.031 (72 hr) 0.031 (96 hr) [速度法] 0.031 (72 hr) 0.068 (96 hr)

*: 設定濃度に基づく値

⑤ アゾキシストロビン・メタラキシル M 粒剤

魚類急性毒性試験

(資料 No. AF-01)

報告書作成年：2007 年 [GLP 対応]

被験物質：アゾキシストロビン・メタラキシル M 粒剤

[組成] アゾキシストロビン： 2.0%
メタラキシル M： 1.0%
鉍物質微粉等： 97.0%

供試生物：コイ (*Cyprinus carpio*)

1 群各 10 匹、1 回目暴露；体長 4.4 ± 0.074 cm、平均体重 1.1 ± 0.099 g、
2 回目暴露；体長 4.6 ± 0.19 cm、平均体重 1.1 ± 0.12 g

方 法：止水式で実施し、暴露時間は 96 時間とした。

50L の試験水に所要量の被験物質を添加後、攪拌して試験溶液を調製した。

50L 容のガラス製の水槽に試験溶液と供試魚を加えて蓋をした。また、被験物質を含まない試験水のみを対照区も設定した。

試験期間中は緩やかに曝気を行い、溶存酸素濃度を飽和濃度の 60% 以上に保った。

照明には室内灯を用い、16 時間の明条件および 8 時間の暗黒条件サイクルとした。

試験溶液 pH：7.6~7.9

溶存酸素濃度：7.5~8.6 mg/L (飽和濃度の 60% 以上に相当)

試験水温：22.9~23.1°C

結 果：

設定試験濃度 (mg/L)	0、25、32、41、54、70、91**、120**	
LC ₅₀ (mg/L)*	24 hr	80
	48 hr	80
	72 hr	80
	96 hr	80
NOEC (mg/L)*	80	
死亡例の認められなかった最高濃度 (mg/L)*	70	

*：設定濃度に基づく値

**：25、32、41、54、70mg/L で死亡が認められなかったため、2 濃度区を追加して、2 回目暴露を行った。

ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 No.AF-02)

報告書作成年：2007年 [GLP 対応]

被験物質：アゾキシストロビン・メタラキシル M 粒剤

[組成] アゾキシストロビン： 2.0%
メタラキシル M： 1.0%
鉍物質微粉等： 97.0%

供試生物：ミジンコ (*Daphnia magna*)、生後 24 時間以内の個体、1 群 20 頭 (5 頭×4 反復)

方 法：暴露条件は止水式で、暴露時間は 48 時間とした。

被験物質を試験用水と混合、攪拌して 1000mg/L の試験原液を調製した。この試験原液を試験用水で希釈して各濃度の試験溶液を調製した。

100mL 容のビーカーに試験溶液およびミジンコを加えて蓋をした。被験物質を含まない試験水のみを対照区も設定した。

試験溶液の溶存酸素濃度を飽和濃度の 60%以上に保った。照明には室内灯を用い、16 時間の明条件および 8 時間の暗黒条件サイクルとした。

試験溶液 pH：7.8~7.9

溶存酸素濃度：8.3~8.7 mg/L (飽和濃度の 60%以上に相当)

試験水温：19.3~19.8℃

結 果：

設定試験濃度 (mg/L)	0、20.85、1.9、4.1、9.1、20	
EC ₅₀ (mg/L) *	24 hr	6.2
	48 hr	6.0
NOEC (mg/L) *	0.85	

*：設定濃度に基づく値

藻類生長阻害試験

(資料 No.AF-03)

報告書作成年：2007年 [GLP 対応]

被験物質：アゾキシストロビン・メタラキシル M 粒剤

[組成] アゾキシストロビン： 2.0%
メタラキシル M： 1.0%
鉍物質微粉等： 97.0%

供試生物：緑藻 (*Pseudokirchneriella subcapitata*)、初期細胞平均密度 10^4 個細胞/ml

方法：試験容器に培地と必要量の被験物質を添加し、各設定濃度の試験溶液を調製した。
被験物質を含まない培地のみを対照区も設定した。
各試験溶液に緑藻を添加して3日間振とう培養した。
試験期間中は、光強度 $60\sim 120 \mu\text{E}/\text{m}^2/\text{s}$ (約 $4700\sim 9400$ ルクス) の白色蛍光灯を連続照射した。

試験溶液 pH：7.9~8.0

試験水温：22.2~22.9°C

結果：

設定試験濃度 (mg/L)	0、1.1、6.0、33、180、1000
ErC ₅₀ (mg/L)*	57 (95%信頼限界；23~150)
NOEC (mg/L)*	1.1

*：設定濃度に基づく値

2.水産動植物以外の有用生物に対する影響

2-1、2.3. 蚕、ミツバチおよび天敵等に対する影響

No.	試験の種類 被験物質	供試生物	供試 数	投与 方法	試験期間	投与量	試験結果	試験機関 報告年
B-01	急性毒性試験 水和剤：メタキシル M (12.5%)	蚕 (<i>Bombyx mori</i>) 系統：春峰×鐘月 4 齢起蚕時	20 匹/群	混餌	14 日間 (投与は 4 日間)	125、1250、 12500、 125000 倍 (人工飼料 で希釈)	死亡例及び影響なし NOEL 125 倍 (メタキシル M として 1000ppm)	1999 年
B-02	急性毒性試験 原体	ミツバチ (<i>Apis mellifera</i>) 1～7 日齢	25 匹/群	希釈液 2 µL を滴下	48 時間	1.56、3.13、 6.25、12.5、 25.0 µg/匹	LD ₅₀ > 25.0 µg/匹 NOEL 25.0 µg/匹	1995 年
B-03	急性毒性試験 水和剤：メタキシル M (5.0%) + マンゼフ (33.1%)	ミツバチ (<i>Apis mellifera</i>) 20 日齢以上	100 匹/群	噴霧器 により 5 秒間 散布	120 時間	希釈倍数 125、250、 500、1000、 2000 倍	死亡例及び影響なし NOEL 125 倍 (メタキシル M として 400ppm)	2000 年
			600 ～800 匹/箱	噴霧器 により 10 分間 隔で 6 回散布	観察期間 を含め 30 日間	希釈倍数 500 倍 (メタキシル M と して 100ppm) 巣箱当たり 500ml 散布	対照区と比較して死 亡率に差がない。 異常行動は、認めら れない。	
			—	レンゲ 圃場に 散布 (20a)	観察期間 を含め 5 日間	希釈倍数 500 倍 (メタキシル M と して 100ppm) 80L/10a 散布	訪花忌避等の異常は 認められない。	
B-04	急性毒性試験 原体	ナミテントウ幼虫 (<i>Harmonia axyridisi</i>)	20 匹/群	試験液 に 5 秒 間浸漬	13 日間	250ppm	試験区および対照区 において死亡例なし 蛹化率は 100%	2004 年
タイリクヒメ ハナカメムシ (<i>Orius strigicollis Poppius</i>)		3 日間			死虫率：試験区 5%、 対照区 0% 被験物質の影響は認 められない			
クサモン カゲロウ幼虫 (<i>Chrysopa formosa</i>)		12 日間			死虫率：試験区 5%、 対照区 0% 蛹化率：試験区 95%、 対照区 100% 被験物質の影響は認 められない			

2-4. 鳥類に対する影響

No.	試験の種類 被験物質	供試生物	供試 数	投与方法	投与量	LD ₅₀ 又はLC ₅₀ 及び無影響量	観察された 影響等	試験機関 報告年
V-01 GLP	急性毒性試験 原体	コリンウズラ (<i>Colinus virginianus</i>)	1群 当り 10羽	強制経口 投与	0、93、156、 259、432、720、 1200、2000 (mg/kg)	LD ₅₀ =981 NOEL= 259 (mg/kg)	反応の減少、 筋肉運動低下、 呼吸異常、 刺激に対する 反応低下、 翼垂下、無感覚、 鬱症状、外観の 乱れ、脚の弱化、 動悸、反応異常、 うつぶせ姿勢、 及び昏睡	1995年
V-02 GLP	混餌投与毒性 試験 原体			5日間 混餌投与	0、316、562、 1000、1780、 3160、5620 (ppm)	LC ₅₀ >5620 NOEL = 5620 (ppm)	死亡例及び投与 による影響なし	

VII. 使用時安全上の注意、解毒法等

1. 使用時安全上の注意

(1)種類：メタラキシル M 液剤 名称：サブデューマックス液剤

- 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。使用後は洗眼すること。
- 2) かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。
- 3) 公園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。

(2)種類：メタラキシル M・TPN 水和剤 名称：フォリオゴールド

- 1) 原液は眼に対して刺激性があるので、散布液調製時には保護眼鏡を着用して薬剤が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、不浸透性防除衣などを着用するとともに保護クリームを使用すること。
作業後は直ちに身体を洗い流し、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作業に従事しないようにし、施用した作物等との接触を避けること。
- 5) 夏期高温時の使用をさけること。

(3)種類：マンゼブ・メタラキシル M 水和剤 名称：リドミルゴールド MZ

- 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) 散布の際は農薬用マスク、手袋、不浸透性防除衣などを着用するとともに保護クリームを使用すること。
作業後は直ちに身体を洗い流し、洗眼・うがいをするとともに衣服を交換すること。
- 4) 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。
- 5) かぶれやすい体質の人は作業に従事しないようにし、施用した作物等との接触を避けること。
- 6) 夏期高温時の使用を避けること。

(4)種類：アゾキシストロビン・メタラキシルM 粒剤名称：ユニフォーム粒剤

- 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) 使用の際は農薬用マスクなどを着用すること。作業後はうがいをすること。
- 3) かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。

(5)種類：チアメトキサム・フルジオキサニル・メタラキシルM水和剤
名称：クルーザーMAXX

- 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に注意すること。
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) 使用の際は農薬用マスク、保護眼鏡、不浸透性手袋、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、洗眼・うがいをするとともに衣服を交換すること。
- 4) 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。
- 5) かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。

(6)種類：メタラキシルM液剤 名称：エイプロン31

- 1) 誤飲などのないよう注意すること。
- 2) 本剤は眼に対して刺激性があるので眼に入らないよう注意すること。
眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。使用後は洗眼すること。
- 3) 本剤は皮膚に対して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。
- 4) 使用の際は保護眼鏡、不浸透性手袋、長ズボン・長袖の作業衣などを着用すること。
- 5) かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。

(7)種類：ヒドロキシイソキサゾール・メタラキシルM粉剤 名称：タチガレエースM粉剤

- 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) 使用の際は農薬用マスク、不浸透性手袋などを着用すること。
作業後はうがいをするとともに洗眼すること。
- 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. 解毒法および治療法

本剤に特有の解毒法および治療法は確立されていない。

3. 製造時、使用時等における事故例

報告例なし。

VIII. 毒性

<毒性試験一覧表>

1. 原体を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類 期 間	供試 生物	群当たり 供 試 数		投与 方法	投与量 (mg/kg)		LD ₅₀ または 無毒性量(mg/kg)		試 験 機 関 (報告年)	頁
			♂	♀		♂	♀	♂	♀		
T-01 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	5	5	経口	500 1000 2000	200 500	953	375	(1994年)	t-11
T-64 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	5	5	経口	1000 1500 2000	200 400 600	1671	490	(1995年)	t-12
T-02 (GLP)	急性毒性 14日間観察	マウス	5	5	経口	500 1000	200 500 1000	> 1000	>500 <1000	(1996年)	t-13
T-03 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	5	5	経皮	2000		> 2000	> 2000	(1994年)	t-14
T-04 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	5	5	吸入	2.29 mg/L		> 2.29 mg/L	> 2.29 mg/L	(1995年)	t-15
T-05 (GLP)	眼刺激性 21日間観察	ウサギ	1	2	点眼	0.1mL		刺激性あり		(1994年)	t-17
T-06 (GLP)	皮膚刺激性 3日間観察	ウサギ	3	—	貼付	0.5mL		刺激性なし		(1994年)	t-18
T-07 (GLP)	皮膚感作性 Maximi- Zation 48時間観察	モル モット	10	10	誘導(皮内注射): 0.1mL 誘導(貼付): 0.4g 誘発(貼付): 30%アレル 混合液 0.2g		軽度の感作性		(1994年)	t-19	
T-08 (GLP)	皮膚感作性 Closed Patch 法 48時間観察	モル モット	10	—	感作(貼付): 0.4mL 誘発(貼付): 0.4mL		感作性なし		(1995年)	t-21	
T-09 (GLP)	急性神経毒性 14日間観察	ラット	10	10	経口	0 250 500 1000	0 87.5 175 350	< 250 < 87.5 神経毒性 250 87.5	(2012年)	t-22	
T-10 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-31
T-11 (GLP)	反復投与毒性 28日間投与 (マラキシルと マラキシルM の比較試験)										t-32

資料 No.	試験の種類 期 間	供試 生物	群当たり 供 試 数		投与 方法	投与量 (mg/kg)		LD ₅₀ または 無毒性量(mg/kg)		試 験 機 関 (報告年)	頁
			♂	♀		♂	♀	♂	♀		
T-12 (GLP)	亜急性毒性 3ヶ月間投与	ラット	10	10	混餌	0、25、50、250、 625、1250 (ppm)	250 (ppm)	♂ 16.8 ♀ 17.9	(1995 年)	t-41	
T-13 (GLP)	亜急性毒性 3ヶ月間投与	イヌ	4	4	混餌	0、50、125、250、 1250 (ppm)	250 (ppm)	♂ 7.25 ♀ 7.93	(1995 年)	t-48	
T-14 (GLP)	反復経皮投与 毒性 4週間投与	ラット	5	5	経皮	0、50、250、 1000	250	1000	(1998 年)	t-55	
T-15 省略	亜急性 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-59	
T-16 (GLP)	反復経口投与 神経毒性 90日間投与	ラット	12	12	混餌	0、50、250、 1250 (ppm)	1250 (ppm)	♂ 96.2 ♀ 108.6	(2005 年)	t-60	
T-17 省略	28日間反復 経口投与遅発 性神経毒性	遅発性神経毒性を有する既知の化学物質との化学構造上の相関等からみて、遅発性神経毒性を有するおそれがないと認められることから試験省略								t-66	
T-18 省略	慢性毒性 12ヶ月間投与	イヌ	メタラキシル M の当該資料はラセミ体であるメタラキシルの試験成績で代替出来ると考えられるため省略								t-67
T-19 省略	慢性毒性/ 発がん性 24ヶ月間投与	ラット	メタラキシル M の当該資料はラセミ体であるメタラキシルの試験成績で代替出来ると考えられるため省略								t-77
T-20 省略	発がん性 24ヶ月間投与	マウス	メタラキシル M の当該資料はラセミ体であるメタラキシルの試験成績で代替出来ると考えられるため省略								t-92
T-21 省略	繁殖毒性	ラット	メタラキシル M の当該資料はラセミ体であるメタラキシルの試験成績で代替出来ると考えられるため省略								t-100
T-22 (GLP)	催奇形性	ラット	—	24	経口 (強制)	—	0、10、 50、250	母動物：10 児動物：250 催奇形性なし	(1995 年)	t-111	
T-23 省略	催奇形性	ウサギ	メタラキシル M の当該資料はラセミ体であるメタラキシルの試験成績で代替出来ると考えられるため省略								t-116
T-24 (GLP)	変異原性： 復帰突然変異	サルモネラ菌：TA98、 TA100、TA102、 TA1535、TA1537 大腸菌：WP2uvrA	<i>in vitro</i>			S-9mix 存在下： 0～5000µg/plate S-9 mix 非存在下： 0～5000µg/plate	S-9 mix の 有無に関わらず 陰性	(1994 年)	t-121		

資料 No.	試験の種類 期 間	供試 生物	群当たり 供 試 数		投与 方法	投与量 (mg/kg)		LD ₅₀ または 無毒性量(mg/kg)		試 験 機 関 (報告年)	頁
			♂	♀		♂	♀	♂	♀		
T-25 (GLP)	変異原性： 染色体異常	チャイニーズハムスター (卵巣細胞)			<i>in vitro</i>	S-9mix 存在下： 本試験 0~1050、 確認試験 0~2030 µg/plate S-9 mix 非存在下： 本試験 0~507.5、 確認試験 0~1015 µg/plate		S-9 mix の 有無に関わらず 陰性		(1994 年)	t-125
T-65 (GLP)	変異原性： 染色体異常	チャイニーズハムスター (卵巣細胞)			<i>in vitro</i>	S-9mix 存在下： 本試験 0~1250 確認試験 0~1875 µg/plate S-9 mix 非存在下： 本試験 0~1250、 確認試験 0~937.5 µg/plate		弱い染色体異常 誘発性あり		(1995 年)	t-129

資料 No.	試験の種類 期 間	供試 生物	群当たり 供 試 数		投与 方法	投与量 (mg/kg)		LD ₅₀ または 無毒性量(mg/kg)		試 験 機 関 (報告年)	頁		
			♂	♀		♂	♀	♂	♀				
T-26 (GLP)	変異原性： 小 核	マウス 骨髓 細胞	5	5	<i>in vivo</i>	200 400 800	125 250 500	S-9 mix の 有無に関わらず 陰性		(1999 年)	t-133		
T-27 (GLP)	変異原性： DNA 損傷	ラット (肝初代培養細胞)			<i>in vitro</i>	4.48~625.0 µg/mL		S-9 mix の 有無に関わらず 陰性		(2000 年)	t-135		
T-28	生体の機能に及ぼす影響							無作用量		(2000 年)	t-137		
	中枢神経系に対する作用												
	一般状態	マウス	3	—	経口	30、100、300、 1000	メタラキシル M: 100 メタラキシル: 100						
	睡眠時間	マウス	8	—	経口	100、300、1000	メタラキシル M: 100 メタラキシル: 100						
	痙攣誘発作用	マウス	10	—	経口	100、300、1000	メタラキシル M: 1000 メタラキシル: 1000						
	正常体温	ラット	6	—	経口	100、300、1000	メタラキシル M: 1000 メタラキシル: 300						
	自律神経系に対する作用												
	摘出回腸	モル モット	4 標本/群		<i>in vitro</i>	3×10 ⁻⁷ 3×10 ⁻⁶ 3×10 ⁻⁵ g/mL	メタラキシル M: 3×10 ⁻⁶ メタラキシル: 3×10 ⁻⁶						
	循環器系に対する作用												
	呼吸、血圧、 心拍数 および心電図	ウサギ	4	—	十二 指腸 内	30、100、300	メタラキシル M: 30 メタラキシル: 30						
	骨格筋系に対する作用												
	摘出横隔膜 神経標本	ラット	4 標本/群		<i>in vitro</i>	3×10 ⁻⁷ 3×10 ⁻⁶ 3×10 ⁻⁵ g/mL	メタラキシル M: 3×10 ⁻⁵ メタラキシル: 3×10 ⁻⁵						
	消化器系に対する作用												
	腸管輸送能	マウス	8	—	経口	100、300、1000	メタラキシル M: 100 メタラキシル: 100						
	血液に対する作用												
血液凝固能	ラット	6	—	経口	100、300、1000	メタラキシル M: 300 メタラキシル: 1000							
T-29 省略	肝薬物代謝 酵素誘導試験 7日間	ラット	メタラキシル M の当該資料はラセミ体であるメタラキシルの試験成績で 代替出来ると考えられるため省略。									t-144	
T-66 (GLP)	免疫毒性 28日間投与	マウス	—	10	混餌	0、200、2000、 5000ppm 0、40、406、1079	体液性免疫機構 に対する 抑制作用なし		(2012 年)	t-147			

2. 原体中混在物および代謝物を用いた試験成績

(1) 原体中混在物を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類 期 間	供試 生物	群当たり 供 試 数		投与 方法	投与量 (mg/kg)		LD ₅₀ または 無毒性量(mg/kg)		試 験 機 関 (報告年)	頁
			♂	♀		♂	♀	♂	♀		

資料 No.	試験の種類 期 間	供試 生物	群当たり 供試数		投与 方法	投与量 (mg/kg)		LD ₅₀ または 無毒性量(mg/kg)		試 験 機 関 (報告年)	頁
			♂	♀		♂	♀	♂	♀		

(2) 代謝物を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類 期 間	供試 生物	群当たり 供試数		投 与 方 法	投与量 (mg/kg)		LD ₅₀ または 無毒性量 (mg/kg)		試 験 機 関 (報告年)	頁
			♂	♀		♂	♀	♂	♀		
T-44 (省略)	(代謝物) 急性毒性	マウス									t-183
T-45 (省略)	(代謝物) 急性毒性	ラット									t-185
T-46 (省略)	(代謝物) 急性毒性	ラット									t-187
T-47 (省略)	(代謝物) 急性毒性	マウス									t-189
T-48 (省略)	(代謝物) 急性毒性	マウス									t-191
T-49 (省略)	(代謝物) 急性毒性	ラット									t-193
T-50 (省略)	(代謝物) 急性毒性	ラット									t-195

資料 No.	試験の種類 期 間	供 試 生 物	群当り 供試数		投 与 方 法	投与量(mg/kg)		LD50または 無毒性量 (mg/kg)		試 験 機 関 (報告年)	頁
			♂	♀		♂	♀	♂	♀		
T-51 (省略)	(代謝物) 28日間 亜急性毒性	ラット									t-197
T-52 (省略)	(代謝物) 28日間 亜急性毒性	ラット									t-204
T-53 (省略)	(代謝物) 変異原性 (Rec-assay および 復帰変異性)	枯草菌									t-211
		サルモネラ菌									
T-54 (省略)	(代謝物) 変異原性 (Rec-assay および 復帰変異性)	枯草菌									t-215
		サルモネラ菌									
T-55 (省略)	(代謝物) 変異原性 (復帰変異性)	サルモネラ菌 および大腸菌									t-219
T-56 (省略)	(代謝物) 変異原性 (突然変異)	チャイニーズ ハムスター V79 細胞									t-221
T-57 (省略)	(代謝物) 変異原性 (復帰変異性)	サルモネラ菌 および大腸菌									t-226
T-58 (省略)	(代謝物) 変異原性 (Rec-assay および 復帰変異性)	枯草菌および サルモネラ菌									t-229

資料 No.	試験の種類 期 間	供 試 生 物	群当り 供 試 数		投 与 方 法	投与量 (mg/kg)		LD ₅₀ または 無毒性量 (mg/kg)		試 験 機 関 (報告年)	頁
			♂	♀		♂	♀	♂	♀		
T-59 (省略)	(代謝物) 変異原性 (復帰変異性)	サルモネラ菌 および大腸菌									t-233
T-60 (省略)	(代謝物) 変異原性 (復帰変異性)	サルモネラ菌 および大腸菌									t-236
T-61 (省略)	(代謝物) 変異原性 (突然変異)	チャイニーズ ハムスター V79細胞									t-240
T-62 (省略)	(代謝物) 変異原性 (突然変異)	マウス リンホーマ細胞									t-244
T-63 (省略)	(代謝物) 変異原性 (染色体異常)	チャイニーズ ハムスター V79細胞									t-247

3. 製剤を用いた試験成績

(1) メトラキシル M 粒剤 (メトラキシル M 1.0%)

資料 No.	試験の種類 期 間	供 試 生 物	群当り 供 試 数		投 与 方 法	投与量 (mg/kg)		LD ₅₀ または 無毒性量(mg/kg)		試 験 機 関 (報告年)	頁
			♂	♀		♂	♀	♂	♀		
F-01 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	5	5	経口	0、5000		> 5000		(1999年)	f-1
F-02 (GLP)	急性毒性 14日間観察	マウス	5	5	経口	0、5000		> 5000		(1999年)	f-2
F-03 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	5	5	経皮	0、2000		> 2000		(1999年)	f-3
F-04 (GLP)	眼刺激性 72時間観察	ウサギ	非洗眼		点眼	0.1g		軽度の刺激性 洗眼効果あり		(1999年)	f-4
			—	6							
			—	3							
F-05 (GLP)	皮膚刺激性 72時間観察	ウサギ	—	6	貼付	0.5 g		刺激性なし		(1999年)	f-7
F-06 (GLP)	皮膚感作性 48時間観察 Buehler法	モルト モット	—	20	感作(貼付): 50%液 0.2mL 誘発(貼付): 50%液 0.2mL			感作性なし		(1999年)	f-8

(2) メタラキシル M 液剤 (メタラキシル M 22.0%)

資料 No.	試験の種類 期 間	供試 生物	群当たり 供 試 数		投与 方法	投与量 (mg/kg)		LD ₅₀ または 無毒性量(mg/kg)		試 験 機 関 (報告年)	頁
			♂	♀		♂	♀	♂	♀		
F-07 (GLP)	急性毒性 14 日間観察	ラット	—	13	経口	—	175 550 1750 5000	—	2965	(2005 年)	f-10
F-08 (GLP)	急性毒性 14 日間観察	ラット	5	5	経皮	5050	5050	>5050		(2005 年)	f-12
F-09 (GLP)	眼刺激性 7 日間観察	ウサギ	2	1	点眼	0.1mL	0.1mL	中程度の 刺激性		(2005 年)	f-13
F-10 (GLP)	皮膚刺激性 72 時間観察	ウサギ	1	2	貼付	0.5mL	0.5mL	刺激性なし		(2005 年)	f-14
F-11 (GLP)	皮膚感受性 48 時間観察 Buchler 法	モル モット	感作 10 10 非感作 5 5		感作(貼付) : 未希釈 0.4mL 誘発(貼付) : 未希釈 0.4mL		感作性なし			(2005 年)	f-15

(3) メタラキシル M・TPN 水和剤 (メタラキシル M 3.3% + TPN 32.0%)

資料 No.	試験の種類 期 間	供試 生物	群当たり 供 試 数		投与 方法	投与量 (mg/kg)		LD ₅₀ または 無毒性量(mg/kg)		試 験 機 関 (報告年)	頁
			♂	♀		♂	♀	♂	♀		
F-12 (GLP)	急性毒性 14 日間観察	ラット	—	14	経口	—	175 550 1750 5000	—	5000	(2004 年)	f-17
F-13 (GLP)	急性毒性 14 日間観察	ラット	5	5	経皮	5050	5050	>5050		(2004 年)	f-18
F-14 (GLP)	眼刺激性 21 日間観察	ウサギ	非洗眼 2 1		点眼	非洗眼群 0.1mL	非洗眼群 0.1mL	強度の刺激性		(2004 年)	f-19
F-15 (GLP)	眼刺激性 72 時間観察	ウサギ	非洗眼 — 3 洗眼 — 3		点眼	800 倍希釈液 非洗眼群 0.1mL 洗眼群 0.1mL	800 倍希釈液 非洗眼群 0.1mL 洗眼群 0.1mL	非洗眼群および 洗眼群とも 刺激性なし		(2005 年)	f-21
F-16 (GLP)	皮膚刺激性 72 時間観察	ウサギ	2	1	貼付	0.5mL	0.5mL	刺激性なし		(2004 年)	f-23
F-17 (GLP)	皮膚感受性 48 時間観察 Buchler 法	モル モット	—	20	感作(貼付) : 50%液 0.2mL 誘発(貼付) : 50%液 0.2mL		感作性なし			(2005 年)	f-24

(4) マンゼブ・メタラキシル M 水和剤 (マンゼブ 64.0%+メタラキシル M 3.8%)

資料 No.	試験の種類 期 間	供試 生物	群当たり 供 試 数		投与 方法	投与量 (mg/kg)		LD ₅₀ または 無毒性量(mg/kg)		試 験 機 関 (報告年)	頁
			♂	♀		♂	♀	♂	♀		
F-18 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	—	3	経口	—	5000	—	>5000	(2005 年)	f-26
F-19 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	5	5	経皮	5000		>5000		(2005 年)	f-28
F-20 (GLP)	眼刺激性 7日間観察	ウサギ	非洗眼		点眼	非洗眼群 0.1mL (35mg)		軽度の刺激性		(1999 年)	f-30
			—	3							
F-21 (GLP)	皮膚刺激性 7日間観察	ウサギ	—	3	貼付	0.5g		軽度の刺激性		(1999 年)	f-32
F-22 (GLP)	皮膚感作性 48時間観察 Maximization 法	モル モット	10	10	感作(注射) : 0.5%液 0.1mL 感作(塗布) : 70%液 0.4g 惹起(塗布) : 10%液 0.35mL		強度の感作性		(1999 年)	f-34	

(5) アゾキシストロビン・メタラキシル M 粒剤 (アゾキシストロビン 2.0%+メタラキシル M 1.0%)

資料 No.	試験の種類 期 間	供試 生物	群当たり 供 試 数		投与 方法	投与量 (mg/kg)		LD ₅₀ または 無毒性量(mg/kg)		試 験 機 関 (報告年)	頁
			♂	♀		♂	♀	♂	♀		
F-23 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	—	3	経口	—	2000	—	>2000	(2007 年)	f-36
F-24 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	5	5	経皮	2000		>2000		(2007 年)	f-37
F-25 (GLP)	眼刺激性 4日間観察	ウサギ	3	—	点眼	非洗眼群 0.1g		軽度の刺激性		(2007 年)	f-38
F-26 (GLP)	皮膚刺激性 72時間観察	ウサギ	3	—	貼付	0.5mL		刺激性なし		(2007 年)	f-40
F-27 (GLP)	皮膚感作性 48時間観察 Buchler 法	モル モット	20	20	感作(注射) : 50%液 0.2mL 惹起(塗布) : 50%液 0.2mL		感作性なし		(2007 年)	f-41	

1. 原体

(1) 急性毒性

1) 急性経口毒性

①ラットを用いた急性経口毒性試験 (i)

(資料 No.T-01)

報告書作成年：1994年

[GLP 対応]

検体の純度：

試験動物：Sprague-Dawley系ラット (Tif:RAIf、SPF)、1群雌雄各5匹
開始時体重；雄 205~249 g、雌 185~218 g

試験期間：14日間観察

試験方法：0.5%カルボキシメチルセルロース 0.1%ポリソルベート 80水溶液を用いて所定濃度の検体を調製し、投与前夜から絶食させた動物に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、投与後7および14日目に測定し、死亡動物および試験終了時の生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	500、1000、2000	200、500
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	953 (574~1451)	375 (-)
死亡開始時間および終了時間	1時間後 6時間後	
症状発現時間および消失時間	1時間後 5日後	1時間後 6日後
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	500	200

(-)；計算で求められなかった。

中毒症状として、全ての投与群で立毛、異常姿勢、呼吸困難、自発運動低下、500mg/kg以上の投与群で痙攣または強直性痙攣、2000mg/kg群で異常発声、呼吸音およびチアノーゼ、500mg/kg群で振戦(雄)または過敏性(雌)、200mg/kg群で歩行失調が認められた。

生存動物の体重変化には異常はみられなかった。

剖検では、2000mg/kg群の雄1例で胸腺に斑が観察された。その他の動物に異常は認められなかった。

ラットを用いた急性経口毒性試験 (i i)

(資料 No.T-64)

報告書作成年：1995年 [GLP 対応]

検体の純度：

試験動物：SD ラット (CrI:CD (SD) BR)、若齢成熟、開始時体重 雄：221～275g、雌：211～248g
1群当たり雄または雌5匹

試験期間：14日間観察 (投与日を試験0日と起算)

試験方法：検体をコーン油に懸濁し、約17～20時間絶食させた動物に5mL/kgの液量で1回強制経口投与した。

試験項目：中毒症状および生死を14日間観察した。

体重は投与前、投与後7および14日に測定し、死亡動物および試験終了時の生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結 果：

投与方法	経 口	
	雄	雌
性別		
投与量 (mg/kg)	1000、1500、2000	200、400、600
LD50 (mg/kg) [95%信頼限界]	1671 [1380～2024]	490 [360～666]
死亡開始時間および終了時間	1時間後に開始 1日後に終了	4時間後に開始 1日後に終了
症状発現時間および消失時間	1時間後に発現 5日後に消失	1時間後に発現 3日後に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	1000	200

中毒症状として、活動性低下、失調性歩行、円背位、呼吸困難、振戦、立ち直り反射消失、痙攣様の動き、握り反射消失、筋弛緩、線維束性収縮、流涎、流涙、顔面の赤色の汚れ、散瞳、削瘦、泌尿生殖器部位の汚れ等がみられた。

体重に対しては、生存例で14日後に体重増加がみられたが、200mg/kg用量の雌1匹のみで体重増加抑制がみられた。

肉眼的病理検査では、途中死亡例のみで鼻口部の黄色分泌物の付着および消化管内の黄色液体がみられた。

②マウスを用いた急性経口毒性試験

(資料 No.T-02)

報告書作成年：1996年

[GLP 対応]

検体の純度：

試験動物：マウス (Tif:MAG、SPF)、1群雌雄各5匹

開始時体重；雄 23～28 g、雌 20～26 g

試験期間：14日間観察

試験方法：0.5%カルボキシメチルセルロース 0.1%ポリソルベート 80 水溶液を用いて所定濃度の検体を調製し、投与前夜から絶食させた動物に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、投与後7および14日に測定し、死亡動物および試験終了時の生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口	
	雄	雌
性別	雄	雌
投与量 (mg/kg)	500、1000	200、500、1000
LD ₅₀ (mg/kg)	> 1000	500 < 1000
死亡開始時間および終了時間	1日後	10分後
	1日後	5時間後
症状発現時間および消失時間	1時間後	1時間後
	7日後	2日後
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	500	200

中毒症状として、500mg/kg以上の投与群で腹臥、横臥、呼吸困難、自発運動低下、痙攣、振戦、強直性痙攣、円背位、立毛、歩行失調が認められた。200mg/kg群では円背位および立毛がみられたが、投与後1日以内に回復した。

1000mg/kg群の雌は、3例が投与後1時間以内に死亡した。残りの2例は、呼吸困難、痙攣、振戦および強直性痙攣が認められたため動物愛護の観点から2時間後に屠殺した。

体重変化および剖検所見に異常は認められなかった。

2) 急性経皮毒性

ラットを用いた急性経皮毒性試験

(資料 No.T-03)

報告書作成年：1994 年

[GLP 対応]

検体の純度：

試験動物：Sprague-Dawley 系ラット (Tif:RAIf、SPF)、1 群雌雄各 5 匹

開始時体重：雄 241～268 g、雌 200～224 g

試験期間：14 日間観察

試験方法：検体の原液を、剃毛した背部皮膚 (4×6cm) に 24 時間貼付した。貼付終了後、塗布部を温水で洗浄した。

試験項目：中毒症状および生死を 14 日間観察した。

投与前、投与後 7 および 14 日に体重を測定し、試験終了時に全動物について適用部位を含む組織の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	
死亡開始時間および終了時間	死亡例なし	
症状発現時間および消失時間	発現例なし	
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000	
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000	

中毒症状は認められず、死亡例もなかった。

体重変化および剖検所見のいずれにも異常は認められなかった。

3) 急性吸入毒性

ラットを用いた急性吸入毒性試験

(資料 No.T-04)

報告書作成年：1995 年

[GLP 対応]

検体の純度：

試験動物：Wistar 系ラット (CrI:WI(WU)BR、SPF)、1 群雌雄各 5 匹

開始時体重：雄 292.4～300.7 g、雌 193.4～203.5 g

試験期間：14 日間観察

試験方法：検体のエアゾールをネブライザーで発生させ、動物に 4 時間鼻部暴露した。

暴露期間中、1 時間毎に試験気体をフィルターで捕集し、重量分析法で実際濃度を測定した。

暴露条件：

設定濃度 (mg/L)	2.62
実際濃度 (mg/L)	2.29
粒子径分布 (%)	
< 1.0 μm	0.6
1.0 μm	2.8
1.4 μm	9.9
1.8 μm	23.8
2.4 μm	28.0
2.8 μm	15.8
3.1 μm	8.7
3.4 μm	7.0
3.8 μm	2.8
4.2 μm	0.6
> 4.2 μm	0.1
空気力学的質量中位径 (μm)	2.1
チャンバー容積 (L)	50
チャンバー内通気量 (L/分)	34
暴露条件	エアゾール、4 時間、鼻部

試験項目：暴露中、暴露直後および暴露後 14 日間、中毒症状および死亡の有無を観察した。

体重は、暴露前、暴露後 7 日および 14 日に測定した。

観察期間終了時に全ての動物を肉眼的病理検査に供した。

試験結果 :

投与方法	吸入	
	雄	雌
投与量 (mg/L)	2.29	
LC ₅₀ (mg/L)	> 2.29	
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 暴露終了時	暴露開始後 暴露後 13 日
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/L)	2.29	

死亡は認められなかった。

中毒症状として、全てのラットで暴露開始から3時間にわたり軽度の浅呼吸がみられ、暴露開始後2時間以降に明らかな不穏がみられた。また、雌2匹で暴露終了前1時間に軽微な呼吸数減少が観察された。暴露終了直後に、雌4匹で円背位、雌1匹で軽微な呼吸数減少と運動失調が認められた。14日間の観察期間中には、雌1匹で暴露後1~3日に被毛の脂性黄色化、および暴露後4~12日に右前肢の脱毛が認められた。

体重変化および剖検では特記すべき異常は認められなかった。

(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-05)

報告書作成年：1994年

[GLP 対応]

検体の純度：

試験動物：ニュージーランド白色ウサギ (Chbb:NZW)、雄1匹と雌2匹

開始時体重；2270～2880g

試験期間：21日間観察

試験方法：検体 0.1mL を左眼に点眼した。右眼は無処置対照とした。

観察項目：点眼後 1、24、48、72 時間、7 日、14 日、21 日に OECD 判定基準に従って眼の反応を評価した。EEC 指針 (67/548/EEC) に従って刺激性の分類を行った。

結果：刺激性変化の評価を表 1 に示した。

処置	観察項目	最高 評点	投与後時間および評点									
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	7 日	10 日	14 日	17 日	21 日	
非洗 眼群	角膜混濁	4	1.0	1.33	1.33	1.0	0.33*	0.33*	0.33*	0.33	0.33	
	虹彩	2	1.0	1.0	1.0	1.0	0	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	2.0	2.0	2.0	2.0	1.0	0.67	0.33	0	0
		浮腫	4	2.0	1.33	1.0	1.0	0	0	0	0	0
	合計	13	6.0	5.66	5.33	5.0	1.33	1.0	0.66	0.33	0.33	

注) 評点は 3 匹の平均値

*：血管新生がみられた

全動物において角膜、虹彩および結膜に刺激性変化が観察され、1 例を除き症状は 14 日までに回復した。

回復がみられた 2 例では、角膜の血管新生が 7 および 10 日後に観察された。

残りの 1 例では、血管新生が 14 日後に観察され、試験終了時の 21 日後においても角膜混濁が観察された。

以上の結果から、検体はウサギの眼に対して刺激性を有するものと判断された。

2) ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 No.T-06)

報告書作成年：1994年

[GLP 対応]

検体の純度：

試験動物：ニュージーランド白色ウサギ (Chbb:NZW)、雄3匹
開始時体重；2330～2590g

試験期間：3日間観察

試験方法：検体 0.5 mL を、剃毛した動物の右側腹部（面積；約 6cm²）に貼付した。
貼付時間は4時間とした。

観察項目：検体除去 1、24、48 および 72 時間後に貼付部位の皮膚反応の程度を観察し、OECD
判定基準に従って採点した。EEC 指針 (67/548/EEC) に従って刺激性の分類を行っ
た。

結果：観察した刺激性の評価は以下のとおりである。

項目	最高値	検体除去後時間および評点			
		1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
紅 斑	4	0.67	0	0	0
浮 腫	4	0	0	0	0
合 計	8	0.67	0	0	0

注) 評点は3匹の平均値

軽度な紅斑が検体除去後1時間に2例観察された以外、投与部位に何ら刺激性の変
化は認められなかった。

以上の結果から、検体はウサギの皮膚に対して刺激性はないものと判断された。

(3) 皮膚感作性

1) モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) (資料 No.T-07)

報告書作成年：1994 年 [GLP 対応]

検体の純度：

試験動物：Pirbright White 系モルモット (Tif:DHP)、1 群雌雄各 10 匹 (対照群は雌雄各 5 匹)
開始時体重；304～407g

試験期間：48 時間観察

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

感作誘導 (皮内投与)；

動物の剃毛した頸部の 3 か所に、以下の液を 0.1mL ずつ皮内注射した。

- ① アジュバント/生理食塩水 (1/1) 混合液
- ② 検体の 5% 落花生油溶液
- ③ 検体の 5% アジュバント/生理食塩水混合液

感作誘導 (経皮投与)；

皮内投与の 8 日後に、検体原液約 0.4g を頸部に 48 時間貼付した。

誘 発 (経皮投与)；

経皮感作の 21 日後に、検体の 30% ワセリン液約 0.2g を側腹部に 24 時間貼付した。

観 察；

貼付除去 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 & Kligman の基準および EEC の分類 (93/21/EEC) にしたがって感作能を分類した。

結 果：

試 験 群		動物数	平均皮膚反応評点				陽性反応 動物数	陽性率 (%)
			紅 斑		浮 腫			
			24 時間	48 時間	24 時間	48 時間		
メタラキシル M	感作群	20	0.05	0.05	0	0	1	5
	非感作群	10	0	0	0	0	0	0
陽性対照 ^a (2-メルカプトベ ンゾチアゾール)	感作群	20	1.6	1.6	1.3	1.3	20	100
	非感作群	10	0	0	0	0	0	0

^a:陽性対照群は、1994年1月3日～1月27日に実施した結果を示す。

検体感作群では、貼付除去後 24 および 48 時間に 1 例に紅斑が観察され、陽性率は 5%であった。

一方、陽性対照群では、感作群で明らかな皮膚反応が認められ、陽性率は 100%であった。

以上の結果から、検体は本試験条件下でモルモットに対して軽度の皮膚感作性を示した。

EEC の分類 (93/21/EEC) に従えば、皮膚感作性はないものと判断された。

2) モルモットを用いた皮膚感作性試験(Closed Patch 法)

(資料 No.T-08)

報告書作成年：1995 年

[GLP 対応]

検体の純度：

試験動物：ハートレー系モルモット (Cri:(HA)BR)、1 群雄 10 匹 (陽性対照群；雄 4 匹)
開始時体重；405～549g

試験期間：48 時間観察

試験方法：Closed Patch 法
[投与量設定根拠]

感作誘導；検体 0.4mL を直径 25mm のパッチに塗布し、剃毛した頭側背部（左側）に 6 時間閉塞貼付した。感作誘導は 1 週間間隔で計 3 回実施した。
陽性対照群には 2,4-ジニトロクロロベンゼン (DNCB) を処理した。

誘発；最終感作の 2 週間後、感作誘導と同様の方法で、検体 0.4mL を頭側背部（右側）に 6 時間閉塞貼付した。陽性対照群には DNCB を処理した。

観察；貼付除去後 24 および 48 時間後に、適用部位の皮膚反応を Buehler の採点基準に従って検査した。

結果：

試験群		動物数	平均皮膚反応評点		陽性反応動物数	陽性率 (%)
			24 時間	48 時間		
メタラキシル M	感作群	10	0	0	0	0
	非感作群	10	0	0	0	0
陽性対照 (DNCB)	感作群	4	2.0	2.0	4	100

検体感作群では、いずれの観察時においても皮膚反応は認められず、陽性率は 0% であった。

一方、陽性対照群では明らかな皮膚反応が認められ、陽性率は 100% であった。

以上の結果より、検体は本試験条件下で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。

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

(4) 急性神経毒性

メタラキシル M のラットを用いた急性神経毒性試験

(資料 No.T-09)

報告書作成年：2012年 [GLP 対応]

検体の純度：

試験動物：SD ラット (CrI:CD)、約 6 週齢、開始時体重 雄：170～260g、雌：145～182g
1 群雌雄各 10 匹

試験期間：14 日間観察 (2011 年 6 月 20 日に投与、7 月 8 日に屠殺)
[投与日を試験 0 日と起算した。]

投与方法：検体を 0.5%カルボキシメチルセルロース/0.1% Tween 80 を含有する蒸留水に懸濁し、雄に
対しては 0、250、500 および 1000mg/kg 用量、雌に対しては 0、87.5、175 および 350mg/kg
用量を 1 回強制経口投与した。

試験項目および結果：

死亡率；全動物について生死を 1 日 2 回観察した。

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

検体投与に関連する死亡が最高用量群の雌雄各 1 匹（雄 1000mg/kg、雌 350mg/kg）に認められた。1000mg/kg 群の雄 1 匹は、試験 1 日に死亡したが、試験 0 日（反応がピークに達すると予測される投与後 1 時間）に実施した詳細な機能検査では異常は認められなかった。350mg/kg 群の雌 1 匹は、投与後 14 分に横臥および間代性痙攣がみられたため、試験 0 日の詳細な機能検査には供さずに投与後 2 時間に切迫屠殺した。この雌では、屠殺前に衰弱、振戦、呼吸数減少および流涙がみられた。

中間用量（雄 500mg/kg、雌 175mg/kg）以下の投与群では死亡はみられなかった。

一般症状；全動物について一般症状を毎日観察した。

検体投与に関連する変化として、最高用量群（雄 1000mg/kg、雌 350mg/kg）の雄で試験 1～3 日、雌で試験 1 日に、間代性痙攣、頭を低く垂れて座った状態、活動性低下、振戦、呼吸数減少および流涙が認められ、雄では横臥および衰弱もみられた。

中間用量（雄 500mg/kg、雌 175mg/kg）以下の投与群では変化はみられなかった。

体重変化；全動物の体重を試験-7、0、1、2、7、14 および 15 日に測定した。

表 1 に平均体重および平均体重増加量を示す。

検体投与に関連する変化として、最高用量群の雌雄（雄 1000mg/kg、雌 350mg/kg）で試験 0～1 日の体重増加量に低値がみられ、雄で有意差が認められた。中間用量群の雄（500mg/kg）でも試験 0～1 日に体重増加量の有意な低値がみられた。

なお、中間用量群の雌（175mg/kg）で試験 2～7 日の体重増加量に有意差がみられたが、変化の程度は用量段階に伴うものではなく、投与とは無関係と考えられた。

表 1. 平均体重および平均体重増加量

性別		雄			雌		
投与量(mg/kg)		250	500	1000	87.5	175	350
体重	試験 0 日	100	100	100	101	99	98
	試験 1 日	100	99	95	101	99	96
	試験 2 日	100	100	97	102	100	98
	試験 7 日	101	101	99	103	97	97
	試験 14 日	102	103	101	103	96	97
	試験 15 日	102	103	101	103	95	95
体重増加量	試験 0～1 日	120	↓20	↓↓(-10)	(-1)	100	(-4)
	試験 1～2 日	100	125	163	125	150	150
	試験 2～7 日	103	110	108	106	↓72	89
	試験 7～14 日	109	116	116	105	84	95
	試験 14～15 日	67	100	100	80	60	20
	試験 0～15 日	105	108	100	107	80	80

表中の数字は対照群を 100 とした場合の変動の目安。算出できない数値については、括弧内に群平均値 (g) を示した。

統計解析：Dunnett の検定 (↓p<0.05、↓↓p<0.01)

摂餌量；摂餌量を試験0～1、1～2、3～7および7～14日の間隔で測定し、平均摂餌量（g/ラット/日）を算出した。

表2に平均摂餌量を示す。

検体投与に関連する変化として、最高用量群の雌雄（雄1000mg/kg、雌350mg/kg）で、試験0～1日に摂餌量の有意な低値が認められた。

中間用量（雄500mg/kg、雌175mg/kg）以下の投与群では、いずれの時期にも有意差はみられず、検体投与の影響はないものと考えられた。

表2. 平均摂餌量

性別	雄			雌		
	250	500	1000	87.5	175	350
試験0～1日	92	88	↓↓50	107	100	↓↓73
試験1～2日	100	100	104	111	111	105
試験3～7日	100	104	100	106	100	100
試験7～14日	100	104	100	106	100	94

表中の数字は対照群を100とした場合の変動の目安。

統計解析：Dunnettの検定（↓↓p<0.01）

詳細な機能検査；投与-6日、並びに試験0、7および14日に実施した。試験0日については投与後1時間（反応がピークに達すると予測される時期）に行った。以下の所見を含む詳細な観察をホームケージ内、ハンドリング時およびオープンフィールド内で実施した。

<ホームケージ内>

姿勢、痙攣／振戦、糞の硬さ、咬合（自己／ケージ）、閉眼

<ハンドリング時>

取り出し易さ、流涙／紅涙、立毛、閉眼、眼球突出、赤色／痂皮沈着、ハンドリングし易さ、流涎、被毛の状態、呼吸数／呼吸異常、粘膜／眼／皮膚の色、筋緊張度

<オープンフィールド内：観察時間は2分間>

運動性、立ち上がり回数、痙攣／振戦、身づくろい、異常／常同行動、歩き始めるまでの時間（秒）、歩行、覚醒度、排尿／排糞回数、歩行障害の程度、後ずさり

<感覚運動機能の評価>

接近反応、驚愕反応、瞳孔反応、前肢伸展、空中立ち直り反応、接触反応、尾の疼痛反応、瞬目反応、後肢伸展、嗅覚反応

<神経筋機能の評価>

後肢の伸展力、着地開脚幅、前後肢の握力、ロータロッド

<生理的機能の評価>

カタレプシー、体温、体重

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 に結果を示し、検体投与の影響と考えられる変化について、該当する群を太枠で囲んだ。試験 0 日（投与後 1 時間）に、最高用量群の雌雄（雄 1000mg/kg、雌 350mg/kg）で、姿勢、眼瞼、歩行、運動性、感覚運動機能、神経筋機能および生理的機能の項目に変化が認められ、中用量群の雌雄（雄 500mg/kg、雌 175mg/kg）でも姿勢、眼瞼または生理的機能の一部の項目に変化がみられた。

試験 0 日に、最低用量群の雌雄（雄 250mg/kg、雌 87.5mg/kg）では、変化はみられなかった。なお、試験 0 日に、雌の 87.5mg/kg 群でオープンフィールド内での立ち上がり回数の有意な減少がみられたが、用量依存的ではないこと、および本群では他の項目に変化がみられなかったことから、投与とは無関係なものと考えられた。また、雌の 87.5 および 175mg/kg 群で着地開脚幅の有意な高値がみられたが、用量依存的ではないこと、背景データの範囲内にあること（表 3 の脚注参照）、さらには投与前にも対照群と比べて高値を示したことから、投与とは無関係な変化と考えられた。

試験 7 および 14 日には、いずれの投与群でも変化はみられなかった。

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 3-1. 詳細な機能検査 (検体投与の影響と考えられる変化は、該当する群を太枠で示した)

性別		雄				雌				
投与量(mg/kg)		0	250	500	1000	0	87.5	175	350	
検査動物数		10	10	10	8 ^{a)}	10	10	10	9 ^{a)}	
試験 0日	ホーム ケージ 内	頭を低く垂れて座った状態	0	0	2	4*	0	0	0	5*
		床に体をびたりと付けた状態(おそらく四肢が伸展している)	0	0	0	1	0	0	0	3
		不動	0	0	0	1	0	0	0	0
		間代性痙攣	0	0	0	0	0	0	0	1
		眼を大きく開いている状態	5	5	1	1	7	8	2	1*
		眼瞼下垂(軽度)	1	2	3	2	1	1	2	3
		眼瞼下垂(半閉眼)	1	0	5	3	1	1	4	5
	ハンドリ ング時	流涙(軽度)	0	0	0	3	0	0	1	9*
		眼を大きく開いている状態	10	10	10	3*	10	10	10	2*
		眼瞼下垂(軽度)	0	0	0	3	0	0	0	3
		眼瞼下垂(半閉眼)	0	0	0	2	0	0	0	4*
	オープ ンフイ ールド 内	呼吸数減少	0	0	0	2	0	0	0	5*
		歩き始めるまでの時間(秒)	0.5	0.5	0.6	3.0 ⁺⁺	0.5	0.5	0.6	4.6 ⁺⁺
		運動性の異常(軽度障害)	0	0	0	4*	0	0	0	5*
		運動性の異常(中等度)	0	0	0	0	0	0	0	3
		歩行異常(ひきずり・腹部を床につけている・ふらつく)	0	0	0	1	0	0	0	4*
		歩行異常(後肢開脚またはひきずり・体重を支えられない)	0	0	0	1	0	0	0	1
		間代性痙攣	0	0	0	0	0	0	0	1
		振戦	0	0	0	1	0	0	0	0
		歩行障害(軽度)	0	0	0	3	0	0	0	5*
歩行障害(中等度、ころばない)		0	0	0	0	0	0	1	2	
歩行障害(重度、ころぶ)		0	0	0	1	0	0	0	1	
覚醒度低下(軽度の昏迷状態)		0	0	0	3	0	0	0	6*	
立ち上がり回数(回)		4.0	2.0	1.4	0.9	10.3	5.3 ⁺	5.7 ⁺	0.9 ⁺⁺	
排尿回数(回)	0.8	1.1	1.8	1.8	0.2	0.7	0.4	1.7 ⁺⁺		

表中の数字は特記しない限り発現動物数を示す。

統計解析: Fisher の検定 (* $p < 0.05$)、Dunnnett の検定 (+ $p < 0.05$ 、++ $p < 0.01$)

a): 一般状態の悪化 (横臥、間代性痙攣、振戦、活動性低下、呼吸数減少、衰弱、流涙など) がみられた個体は検査に供しなかった。

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

表 3-2. 詳細な機能検査 (検体投与の影響と考えられる変化は、該当する群を太枠で示した)

性別		雄				雌				
投与量(mg/kg)		0	250	500	1000	0	87.5	175	350	
検査動物数		10	10	10	8 ^{a)}	10	10	10	9 ^{a)}	
試験 0日	感覚運 動機能	接近反応なし	0	0	0	1	0	0	0	3
		接触反応なし	0	0	0	0	0	0	0	2
		驚愕反応なし	0	0	0	0	0	0	0	3
		尾の痛覚反応	0	0	0	3	0	0	0	3
		嗅覚反応なし	0	0	0	2	0	0	0	1
		瞳孔反応なし	0	0	0	2	0	0	0	1
		前肢伸展なし	0	0	0	1	0	0	0	0
		後肢伸展なし	0	0	0	1	0	0	0	0
		空中立ち直り反応(軽度の失調)	0	0	0	2	0	0	0	4*
		空中立ち直り反応(脇腹で着地)	0	0	0	2	0	0	0	4*
		空中立ち直り反応(背中着地)	0	0	0	1	0	0	0	1
	神経筋 機能	後肢の伸展力(低下)	0	0	0	3	0	0	0	3
前肢握力(g)		639.9	601.4	573.4	449.5	567.0	540.5	618.8	311.3 ⁺⁺	
ロータロッド(秒)		92.4	98.1	81.2	23.0 ⁺⁺	106.7	85.9	83.7	42.1 ⁺⁺	
着地開脚幅(mm)		50.0	55.9	53.7	56.9	41.6	55.6 ^{+b)}	59.3 ^{++b)}	54.1	
生理的 機能	カタレプシー(秒)	0.4	0.8	1.3 ^{c)}	12.4 ⁺⁺	0.6	0.7	2.9 ^{d)}	11.9 ⁺⁺	
	体温(°C)	36.2	35.8	35.4 ^{+e)}	34.8 ^{++e)}	36.7	36.1	35.4 ^{++f)}	34.1 ^{++f)}	

表中の数字は特記しない限り発現動物数を示す。

統計解析: Fisher の検定 (* $p < 0.05$)、Dunnett の検定 (+ $p < 0.05$, ++ $p < 0.01$)

- a): 一般状態の悪化 (横臥、間代性痙攣、振戦、活動性低下、呼吸数減少、衰弱、流涙など) がみられた個体は検査に供しなかった。
- b): 投与前値: 対照群 31.8mm、87.5mg/kg 群 40.8mm、175mg/kg 群 41.7mm、350mg/kg 群 38.3mm
背景データ: 58.9±8.13mm (41.5~72.7mm)
- c): 背景データ: 0.4±0.19 秒 (0.2~1.1 秒)
- d): 背景データ: 0.4±0.15 秒 (0.2~0.7 秒)
- e): 背景データ: 38.1±0.85°C (36.0~39.2°C)
- f): 背景データ: 38.3±0.70°C (36.5~39.4°C)

自発運動量の測定；詳細な機能検査の終了後に、自動装置を用いて測定した。

表 4 に結果を示す。

試験 0 日（投与後 1 時間）に、雌雄ともに全ての検体投与群で総運動量および歩行運動量の減少が認められ、主に検査開始から 30 分間に顕著であった。しかしながら、試験 7 および 14 日には同様の変化は認められず、一過性の変化であった。さらに、いずれの投与群の雌雄でも脳重量測定および脳の大きさの計測、並びに病理組織学的検査において異常が認められなかったこと、最低用量群（雄 250mg/kg、雌 87.5mg/kg）については他の全ての検査項目で変化がみられなかったことなどから、神経系への直接的な影響というよりも、一般毒性を示唆する変化と考えられた。

なお、試験 14 日に、最高用量群の雌（350mg/kg）で歩行運動量の合計に有意な高値がみられたが（対照群に対して 35%の高値）、この時期に他の毒性学的変化はみられておらず、投与とは無関係と考えられた。

表 4. 自発運動量

性別		雄				雌				
投与量(mg/kg)		0	250	500	1000	0	87.5	175	350	
検査動物数		10	10	10	8 ^{a)}	10	10	10	9 ^{a)}	
試験 0 日	総 ^{b)} 運動量	0~10分	1369	733*	590*	276*	1577	572*	571*	278*
		11~20分	749	277*	209*	179*	782	259*	192*	242*
		21~30分	208	151	99	143	378	197	171	225
		31~40分	92	83	99	147	245	132	195	234
		41~50分	58	92	99	153*	170	148	182	240
		51~60分	67	123	140	144	131	158	225	155
		合計	2543	1460*	1234*	1043*	3283	1465*	1536*	1374*
	歩行 ^{c)} 運動量	0~10分	408	171*	105*	48*	564	143*	169*	59*
		11~20分	131	29*	8*	15*	199	36*	31*	24*
		21~30分	14	5	7	8	94	31*	23*	18*
		31~40分	1	4	4	4	69	11	21	30
		41~50分	0	5	3	4	37	16	16	20
		51~60分	2	3	4	5	19	18	25	13
		合計	555	216*	131*	84*	982	255*	285*	165*

統計解析：線形傾向検定、SAS version 9.2 (*p<0.05)

- a): 一般状態の悪化（横臥、間代性痙攣、振戦、活動性低下、呼吸数減少、衰弱、流涙など）がみられた個体は検査に供しなかった。
 b): フォトビームを 1 回さえぎった動作（身づくろいなど）を含む。
 c): フォトビームを 2 回以上連続的にさえぎった動作。

脳重量測定および大きさの計測；無作為選抜した各群雌雄各 5 匹を対象として、灌流固定後の脳重量を測定し、脳の大きさ（長さおよび幅）を計測した。

検体投与に関連する変化はみられなかった。

肉眼的病理検査；途中死亡動物のみを対象として全身の臓器・組織の肉眼的観察を実施した。

検体投与に関連すると考えられる変化はなかった。

病理組織学的検査；対照群および最高用量群（雄 1000mg/kg、雌 350mg/kg）の灌流固定した動物（各群雌雄各 5 匹）を対象として、以下の組織についてヘマトキシリン・エオジン染色標本を製作し、鏡検した。

脳（嗅脳、大脳皮質（2 か所）、海馬／歯状回、基底核、視床、視床下部、中脳、小脳、橋、延髄）、脊髄（C3～C7 の頸膨大、T13～L4 の腰膨大）、三叉神経節／神経、腰部脊髄神経節（T13～L4）、腰部脊髄後根の線維（T13～L4）、腰部脊髄前根の線維（T13～L4）、頸部脊髄神経節（C3～C7）、頸部脊髄後根の線維（C3～C7）、頸部脊髄前根の線維（C3～C7）、頸部脊髄神経、腰部脊髄神経、坐骨神経（大腿部中央）、坐骨神経（分岐部）、腓腹神経、脛骨神経、腓骨神経、視神経、眼球、骨格筋（腓腹筋）

表 5 に全ての病理組織所見を示した。

検体投与に関連する変化はみられなかった。

表 5. 全ての病理組織学的所見

性別		雄		雌	
		0	1000	0	350
投与量 (mg/kg)		0	1000	0	350
検査動物数		5	5	5	5
眼球	出血	0	1	0	0
海馬	変形	1	0	0	0
腰部脊髄後根の線維	軸索変性	1	1	0	0
腰部脊髄前根の線維	軸索変性	1	0	0	1
坐骨神経	軸索変性	0	3	1	2
頸部脊髄神経	軸索変性	0	1	0	0
腰部脊髄神経	軸索変性	0	1	0	0
脛骨神経	軸索変性	0	0	1	1

表中の数字は発現動物数を示す。

統計解析：Fisher の検定（有意差なし）

以上より、本剤をラットに 1 回強制経口投与した結果、最高用量群の雌雄（雄 1000mg/kg、雌 350mg/kg）で死亡発現、一般状態の変化（間代性痙攣、頭を低く垂れて座った状態、活動性低下、振戦、呼吸数減少、流涙、および／または横臥、衰弱）、体重増加量および摂餌量の低下、試験 0 日（投与後 1 時間）に実施した詳細な機能検査における姿勢、運動性および歩行の異常、眼瞼下垂、覚醒度低下および立ち上がり回数減少、並びに試験 0 日（投与後 1 時間）に実施した自発運動量測定における総運動量および歩行運動量の減少がみられ、雌（350mg/kg）で試験 0 日（投与後 1 時間）に実施した詳細な機能検査における排尿回数増加がみられた。中間用量群の雌雄（雄 500mg/kg、雌 175mg/kg）でも、試験 0 日（投与後 1 時間）に実施した詳細な機能検査において姿勢異常、眼瞼下垂または立ち上がり回数減少が認められ、同一時期に実施した自発運動量測定において総運動量および歩行運動量の減少がみられ、雄で体重増加抑制がみられた。最低用量群の雌雄（雄 250mg/kg、雌 87.5mg/kg）では、試験 0 日（投与後 1 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シンジェンタジャパン株式会社にある。

に実施した自発運動量測定において総運動量および歩行運動量の減少がみられたが、他の検査項目には変化がないことから、神経系への有害影響というよりも、一般毒性を示唆する所見と考えられた。

したがって、本試験では、一般毒性および神経毒性に対する無影響量（NOEL）は求められなかったものの、神経毒性に対する無毒性量（NOAEL）は雄 250mg/kg、雌 87.5mg/kg と判断された。

(5) 急性遅発性神経毒性

急性遅発性神経毒性試験

(資料 No.T-10)

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) 亜急性毒性

1) メタラキシル M およびメタラキシルのラットを用いた強制経口投与による

28 日間反復毒性の比較試験

(資料 No.T-11)

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。

以上の結果から、メタラキシル M およびメタラキシルは同様の毒性プロファイルを示すと考えられ、メタラキシル M ならびにメタラキシルの無毒性量は雌雄ともに 50mg/kg と判断された。

2) メタラキシル M のラットを用いた混餌投与による 3 ヶ月間経口毒性試験

(資料 No.T-12)

報告書作成年：1995 年 [GLP 対応]

検体の純度：

試験動物：Sprague-Dawley 系ラット (Tif:RAIf, SPF)、1 群雌雄各 10 匹
開始時体重；雄 131.0~175.5g、雌 122.6~159.2g、開始時週齢；約 6 週齢
対照群および最高投与群 1250ppm については、4 週間の回復試験群 (1 群雌雄各 10 匹) を設けた。

試験内容/投与量(ppm)		0	25	50	250	625	1250
雄	試験群 (13 週間)	10	10	10	10	10	10
	回復試験群	10	—	—	—	—	10
雌	試験群 (13 週間)	10	10	10	10	10	10
	回復試験群	10	—	—	—	—	10

試験期間：投与期間 (3 ヶ月間) 1994 年 10 月 25 日~1995 年 1 月 24 日
回復期間 (4 週間) 1994 年 10 月 24 日~1995 年 2 月 22 日

投与方法：メタラキシル M を飼料中に 0、25、50、250、625 および 1250ppm の濃度で混和し、3 ヶ月間にわたり随時摂取させた。さらに対照群と最高投与の 1250ppm 群の回復試験群には基礎飼料を 4 週間投与した。

<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1日2回（平日は午前および午後）観察した。
投与並びに回復期間中、雌雄いずれの群においても死亡はみられなかった。

一般状態；全動物について毎日観察した。
投与期間中、投与に関連した一般症状は認められなかった。

体重変化；全動物の体重を毎週測定した。
雌雄とも投与に関連した体重変化はみられなかった。

飼料摂取量および相対飼料摂取量；全動物について飼料摂取量を毎週1回測定し、相対飼料摂取量を算出した。
飼料摂取量および相対飼料摂取量は、雌雄とも投与に関連した変化は認められなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量（検体含有量の分析をもとに補正した値）は、表1の通りであった。

表1. メタラキシル M 摂取量

投与量 (ppm)		25	50	250	625	1250
メタラキシル M 摂取量 (mg/kg/day)	雄	1.72	3.50	16.8	44.8	90.5
	雌	1.86	3.71	17.9	49.2	95.0

摂水量；全動物について摂水量を毎週1回測定した。
雌雄とも投与に関連した変化は認められなかった。

血液学的検査；投与終了時および回復期間終了時に全生存動物を対象として、眼窩静脈叢より血液を採取し、以下の項目を測定した。

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)、赤血球容積分布幅 (RDW)、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)、ヘモグロビン濃度分布幅 (HDW)、白血球数、白血球百分率、血小板数、プロトロンビン時間 (PT)

対照群と比較して統計学的有意差がみられた項目を表2に示した。

雄では、625ppm 群で好中球数の増加、1250ppm 群で白血球数、好塩基球数および単球数の軽度増加が認められたが、用量相関性がみられず、本試験の対照群あるいは背景データと比較し生物学的変動の範囲内の変化(表3)と考えられたことから、

検体投与に関連した変化ではないと考えられた。

また、1250ppm 群では、雄でプロトロンビン時間の軽度延長が、雌でプロトロンビン時間の軽度短縮が認められたが、ともに背景データの範囲内にあることから投与に関連した変化ではないと考えられた(表 3)。

その他に認められた統計学的に有意な差は、その変動が軽度であること、関連する項目に変化がみられないこと、用量相関性が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。

表 2. 血液学的検査

検査 時期	性 別	雄					雌					
		投与量(ppm)		25	50	250	625	1250	25	50	250	625
14 週 時	ヘマトクリット値	103 +										
	白血球数					120 +						
	好中球比				156 ↑+							
	好中球数				188 ↑+							
	好塩基球数					137 +						
	単球数					135 +						
	プロトロンビン時間					113 ↑+						90 ↓-
18 週	RDW											92 -
	好酸球数					77 ↓						

統計学的方法：Lepage の検定、↑↓：p<0.01、Jonckheere の検定、+-：p<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率(%)

表 3. 白血球数、好塩基球数、単球数（雄）とプロトロンビン時間（雌雄）

項 目	0 ppm	25ppm	50ppm	250ppm	625ppm	1250ppm	背景データ	
雄	白血球数	10.76	11.14	11.48	12.12	12.92	12.87+	10.40
	(G/l)	7.27~13.60	8.31~13.68	8.71~14.65	9.06~14.55	10.03~16.10	8.13~17.61	7.09~15.59
	好塩基球数	0.038	0.044	0.042	0.050	0.051	0.052+	0.04
	(G/l)	0.02~0.07	0.02~0.06	0.02~0.07	0.03~0.07	0.03~0.08	0.01~0.10	0.02~0.09
	単球数	0.660	0.663	0.798	0.744	0.853	0.890+	0.45
	(G/l)	0.41~1.07	0.50~0.96	0.39~1.29	0.51~1.44	0.47~1.39	0.43~1.77	0.23~0.78
PT	(sec)	32.53	32.54	36.49	34.43	34.23	36.65↑+	37.72
		21.80~29.38	23.77~35.84	32.84~42.21	25.89~39.65	29.24~38.63	28.47~42.28	29.06~50.23
雌	PT	28.99	28.88	28.95	28.54	27.97	26.15↓-	28.99
	(sec)	22.84~33.87	24.59~33.98	22.84~32.29	26.27~30.32	24.41~31.81	19.86~28.99	22.13~35.47

統計学的方法：Lepage の検定、↑↓：p<0.01、Jonckheere の検定、+-：p<0.01.

PT：プロトロンビン時間

各群：上段は平均値、下段は測定値の範囲

背景データ：上段は中央値、下段は上限 5%、下限 5%を除外した測定値の範囲。

血液生化学的検査；血液学的検査と同一時期および同一動物から得られた血漿を用いて以下の項目について測定した。

グルコース、尿素、クレアチニン、総ビリルビン、総タンパク、アルブミン、グロブリン、A/G比、コレステロール、ナトリウム、カリウム、カルシウム、クロール、無機リン、アスパラギン酸トランスアミナーゼ、アラニントランスアミナーゼ(ALT)、アルカリフォスファターゼ、 γ -GTP

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を表4に示した。

雌雄とも投与に関連した影響は認められなかった。

50ppm以上の投与群雄でグルコースの軽度低下およびクレアチニンの軽度増加が、625および1250ppm群で無機リンの増加、1250ppm群でカリウムの減少が認められたが、用量相関性がみられず、背景データの範囲内にあること、あるいは変動の程度が小さ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5)。

25ppm群でクロールの軽微な低下がみられたが、用量相関性がみられず、変化の程度も小さいことから投与の影響とは考えられなかった。

雌では、1250ppm群でグロブリンならびにコレステロールに軽度増加がみられた。しかし、グロブリンについては、その変化の程度はごく小さいものであり、コレステロールについては2/20例が背景データの上限をごく僅か上回ったのみであったことから、投与に関連したものとは考えられなかった。

250および1250ppm群で総ビリルビンに、1250ppm群でALTに低下が認められたが、一般に毒性を示唆する方向とは逆の変化であり、投与に関連した変化ではないと考えられる。

表4. 血液生化学的検査

検査 時期	性別	雄					雌					
		投与量(ppm)	25	50	250	625	1250	25	50	250	625	1250
14 週 時	グルコース		92↓			91-	93↓					
	クレアチニン		110↑	108+	108+	112↑+						
	総ビリルビン								78↓-		79↓-	
	グロブリン											103+
	コレステロール											123↑+
	カリウム						94↓					
	クロール	98↓-										
	無機リン					111↑+	108+					
	ALT											80↓-
18 週	グロブリン					94-						
	A/G比					106↑+						

統計学的方法：Lepageの検定、↑↓：p<0.01、Jonckheereの検定、+-：p<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率(%)

表 5. 血液生化学的検査測定値<雄>

項目	0 ppm	25ppm	50ppm	250ppm	625ppm	1250ppm	背景データ
グルコース (mmol/l)	8.365 7.47~9.39	8.098 6.48~9.36	7.678↓ 6.33~10.04	7.672 6.10~8.89	7.610- 6.64~8.51	7.815↓ 6.83~9.74	7.94 6.45~9.68
クレアチニン (umol/l)	55.15 46.7~59.5	56.23 50.0~58.6	60.70↑ 52.1~67.9	59.42+ 52.3~69.1	59.30+ 52.9~67.2	61.91↑+ 53.5~69.3	63.80 44.7~80.9
カリウム (mmol/l)	3.664 3.26~4.80	3.595 3.35~3.84	3.594 3.29~3.94	3.673 3.36~3.96	3.435 3.15~3.73	3.446- 3.17~3.75	3.55 3.19~4.03
無機リン (mmol/l)	1.645 1.43~1.90	1.691 1.52~1.87	1.715 1.43~1.94	1.780 1.67~1.93	1.818↑+ 1.63~3.04	1.772+ 1.43~2.16	1.56 1.24~2.00

統計学的方法：Lepage の検定、↑↓：p<0.01、Jonckheere の検定、+-：p<0.01。

各群：上段は平均値、下段は測定値の範囲

背景データ：上段は中央値、下段は上限 5%、下限 5%を除外した測定値の範囲。

尿検査；投与終了時および回復期間終了時に全生存動物を対象として以下の項目を測定した。

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

投与に関連した影響は認められなかった。

眼科検査；投与開始前、投与終了時および回復期間終了時に対照群および 1250ppm 群の全生存動物を対象として眼科検査を実施した。

投与に起因した変化は認められなかった。

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

心、肝、腎、副腎、胸腺、精巣、卵巣、脾

対照群と比較して統計学的有意差のみられた項目を表 6 に示す。

50ppm 群雄で肝体重比の軽度減少、1250ppm 群雌で肝体重比の軽微な増加が認められたが、用量相関性がみられず、変動幅も小さいことから投与に関連した変化ではないとは考えられた。その他にも投与に起因した変化は認められなかった。

表 6. 臓器重量

検査時期	性別	雄					雌				
		投与量(ppm)	25	50	250	625	1250	25	50	250	625
14 週時	最終体重	107	101	106	110	104	104	103	105	105	97
	肝										
	重量										
	体重比		89-								106+

統計学的方法：Jonckheere の検定、+-：p<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率(%)

肉眼的病理検査；投与終了時および回復期間終了時の全生存動物を対象として実施した。

投与に関連した肉眼的所見は認められなかった。

病理組織学的検査；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、鏡検した。

脾、腸間膜リンパ節、腋窩リンパ節、関節を含む大腿骨、気管、肺、心、大動脈、唾液腺、肝、膵、食道、胃、小腸（十二指腸、空腸、回腸）、大腸（盲腸、結腸、直腸）、腎、膀胱、精巣、精巣上体、子宮、膈、卵巣、下垂体、副腎、甲状腺（上皮小体を含む）、胸腺、末梢神経、脳およびその他肉眼的病変部

投与に関連した病理組織学的所見を表7に、その他に認められた主要な病理組織学的所見を表8に示した。

雄：625 および 1250ppm 群で肝細胞内封入体が認められた。この封入体は肝小葉周囲細胞の腫大を伴い、輪状または渦巻状を呈した好酸性小体として肝小葉周囲の細胞質内に観察された。

雌：625 および 1250ppm 群で肝細胞肥大の頻度増加が認められた。

これらの変化は、回復期間終了時には観察されなかったことから可逆性の変化と考えられた。

その他の所見として、625 および 1250ppm 群雌で膵外分泌腺萎縮の頻度増加がみられたが、本系統のラットに自然発生的にみられる変化であることから投与に関連したものとは考えられなかった。

その他に観察された変化は本系統のラットに通常自然発生的にみられる変化であり、その発生頻度および分布に投与との関連を示唆する変化は認められなかった。

表7. 投与に関連した病理組織学的所見

検査 時期	性別 投与量 (ppm)	雄						雌					
		0	25	50	250	625	1250	0	25	50	250	625	1250
14 週 時	検査動物数	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)
	肝：肝細胞内封入体	0	0	0	0	1	3	0	0	0	0	0	0
	肝細胞肥大	1	0	1	2	1	0	0	0	2	1	5*	5*
18 週 時	検査動物数	(10)	(-)	(-)	(-)	(-)	(10)	(10)	(-)	(-)	(-)	(-)	(10)
	肝：肝細胞内封入体	0	—	—	—	—	0	0	—	—	—	—	0
	肝細胞肥大	0	—	—	—	—	0	0	—	—	—	—	1

統計学的方法；Fisherの直接確率法 *：p<0.05

表 8. その他の主な病理組織学的所見

検査 時期	性 別	雄						雌					
	投 与 量 (ppm)	0	25	50	250	625	1250	0	25	50	250	625	1250
14 週 時	検 査 動 物 数	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)
	骨髄：萎縮	3	3	2	1	1	3	4	5	3	3	3	5
	脾：ヘモジリン沈着	2	5	3	5	5	4	8	9	9	9	10	10
	髄外造血亢進	4	6	8	6	8	6	7	6	9	7	4	4
	心：心筋線維化を伴う炎症	3	6	4	2	7	5	1	3	1	0	1	2
	肝：リンパ球浸潤	2	3	4	4	3	3	4	5	4	4	7	4
	脂肪化	0	0	1	0	1	0	1	3	0	1	1	1
	肝細胞壊死	1	2	0	1	1	1	0	0	1	0	0	1
	肝細胞質空胞化	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	脾：炎症性細胞浸潤	0	0	0	3	1	2	1	0	0	0	0	0
	外分泌腺萎縮	0	1	1	0	4	1	1	1	1	2	3	4
	外分泌腺増生	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
	腎：尿細管円柱出現	1	0	2	4	1	1	2	2	0	1	0	1
	尿細管萎縮	1	1	1	2	1	0	1	3	3	3	2	3
	腎盂拡張	1	0	0	0	2	0	1	0	0	0	1	0
	甲状腺：扁平上皮化生	0	1	0	0	0	1	2	1	0	3	1	2
	濾胞細胞上皮肥大	1	0	0	1	2	2	0	0	0	0	0	1
胸腺：上皮過形成	1	2	2	0	1	0	2	4	2	4	5	2	
18 週 時	検 査 動 物 数	(10)	(-)	(-)	(-)	(-)	(10)	(10)	(-)	(-)	(-)	(-)	(10)
	肝：リンパ球浸潤	2	-	-	-	-	5	4	-	-	-	-	3
	脂肪化	0	-	-	-	-	1	2	-	-	-	-	1
	肝細胞壊死	1	-	-	-	-	1	0	-	-	-	-	0

統計学的方法；Fisherの直接確率法で有意差なし

以上の結果より、メタラキシルMを3ヶ月間混餌投与した影響として、625および1250ppm群で、雄では肝細胞内封入体の、雌では肝細胞肥大の頻度増加が認められた。4週間の回復期間終了時には両変化とも観察されなかった。

なお、動物の一般状態、体重増加、飼料摂取量、摂水量、臨床検査および臓器重量には投与に関連した変化は認められなかった。

これらのことから、メタラキシルMの無毒性量は250ppm(雄:16.8 mg/kg/day、雌:17.9 mg/kg/day)と判断された。

3) メタラキシル M のイヌを用いた混餌投与による 3 ヶ月間経口毒性試験

(資料 No.T-13)

報告書作成年：1995 年 [GLP 対応]

検体の純度：

試験動物：ビーグル犬、1 群雌雄各 4 匹

開始時週齢；雄 24～28 週齢、雌 28～33 週齢

開始時体重；雄 8.7～11.1kg、雌 8.7～11.1kg

試験期間：13 週間投与（1994 年 11 月 21 日～1995 年 2 月 23 日）

投与方法：検体を 0、50、125、250 および 1250ppm の濃度で飼料に混入し、1 匹あたり 1 日 350g を与え、13 週間にわたり摂取させた。飲料水は水道水を自由に摂取させた。

<投与量設定根拠>

試験項目および結果：

死亡率；毎日（平日は午前および午後）観察した。

試験期間中に死亡例は認められなかった。

一般症状；全動物について一般症状の観察を毎日実施した。

試験期間を通して、毒性学的に投与と関連のある臨床症状、行動の変化は認められなかった。

体重変化；全動物の体重を週 1 回測定した。

いずれの投与群にも投与に関連した体重変化は認められなかった。

飼料摂取量および飼料効率；飼料摂取量を毎日測定し、また、飼料効率を算出した。

飼料摂取量および飼料効率に投与の影響は認められなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は表 1 の通りであった。

表 1. 平均検体摂取量

投与量 (ppm)		50	125	250	1250
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	1.57	4.07	7.25	38.6
	雌	1.56	4.33	7.93	39.5

血液学的検査；投与開始前、投与 7 週時および投与終了時に全生存動物を対象として、頸静脈から血液を採取し、以下の項目について測定した。

赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球容積 (MCV)、赤血球容積分布幅 (RDW)、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)、ヘモグロビン濃度分布幅 (HDW)、総白血球数、白血球百分率、血小板数、プロトロンビン時間、網赤血球数

対照群と比較して統計学的有意差がみられた項目を表 2 に示した。

有意差が認められたいずれの項目ともその変動が軽度であること、用量相関性が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。また、個体別の測定値は背景データの範囲内にあった。

表 2. 血液学的検査

検査 時期	性別	雄				雌			
	投与量(ppm)	50	125	250	1250	50	125	250	1250
7 週 時	MCHC						101 ↑		
	網赤血球数							76 ↓	
	白血球数		114 ↑						
	好塩基球比							100 ↓	
	好塩基球数							71 ↓	
	LUC 数				171 ↑		52 ↓		
13 週 時	血小板数					80 ↓			
	MCHC						102 ↑		
	LUC 比							71 ↓	
	LUC 数								
	プロトロンビン時間			116 ↑	114 ↑				
血小板数						82 ↓			

統計学的方法：Wilcoxon の検定、↑↓：p<0.05、Jonckheere の検定、有意差なし

表中の数値は対照群に対する変動率(%)

LUC：分類不能な細胞

血液生化学的検査；投与開始前、投与 7 週時および試験終了時に得られた血漿を用いて、以下の項目を測定した。

グルコース、尿素、クレアチニン、総ビリルビン、総タンパク、アルブミン、グロブリン、A/G 比、コレステロール、トリグリセリド、リン脂質、ナトリウム、カリウム、カルシウム、クロール、無機リン、アスパラギン酸トランスアミナーゼ (AST)、アラントランスアミナーゼ (ALT)、アルカリフォスファターゼ (ALP)、 γ -GTP、クレアチンキナーゼ

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を表 3 に示す。

1250ppm 群雌雄で投与 7 および 13 週にアルカリフォスファターゼの有意な上昇が認められた。

250 および 1250ppm 群の雄において、コレステロールとリン脂質の低下 (7 週) がみられたが、250 および 1250ppm 群のコレステロールとリン脂質値は投与前の測定値から対照群を下回っており、この傾向は投与期間を通して認められたことから、投与に関連したものとは考えられなかった (表 4)。その他にカルシウムの軽度な減少 (13 週) がみられたが、変化の程度が小さいことから、投与に関連したものではないと考えられた。

125ppm 以上の投与群の雌でナトリウムの軽度増加が 7 週に認められたが、一過性の変化であり、変動の程度は小さく背景データの範囲内にあることから、投与に関連したものではないと考えられた (表 5)。

その他に認められた有意差については、用量相関性がみられないこと、一過性の変化であることから、投与に関連した変化ではないと考えられた。

表 3. 血液生化学的検査

検査 時期	性 別 投与量(ppm)	雄				雌			
		50	125	250	1250	50	125	250	1250
7 週 時	グルコース		110↑						
	クレアチニン	112↑	119+						
	グロブリン						89↓	93↓	
	A/G 比						114↑	110↑	
	総ビリルビン		123↑						
	コレステロール			76↓	72↓-				
	リン脂質			82↓	81↓-				
	ナトリウム						102↑	102↑+	102↑+
	無機リン				91↓				87↓
	ALP				187↑				221↑+
	クレアチンキナーゼ				107↑	155↑			
	γ-GTP								241↑+
13 週 時	コレステロール				82↓				
	カルシウム			96↓	95↓-				
	クロール					99↓			
	無機リン			110↑					
	ALP				208↑+			259↑+	
	クレアチンキナーゼ		137↑			150↑		114↑	

統計学的方法：Wilcoxon の検定、↑↓：p<0.05、Jonckheere の検定、+-：p<0.01。

表中の数値は対照群に対する変動率(%)

表 4. 雄の生化学的検査値

項目	週	0 ppm	50 ppm	125 ppm	250 ppm	1250 ppm	背景データ
コレステロール (mmol/l)	週 投与 前	4.390 3.78~4.85	4.088 3.62~4.80	3.688 6.21~4.36	3.455↓ 3.00~3.98	3.390↓- 3.16~3.62	
	7	4.578 3.81~5.50	3.880 3.44~4.82	3.866 3.30~5.14	3.475↓ 3.19~3.79	3.285↓- 3.14~3.47	3.70 2.90~4.99
	13	4.293 3.62~5.17	4.023 3.60~5.03	3.743 3.22~4.49	3.757 3.15~3.92	3.513↓ 3.38~3.76	3.485 2.81~4.60
リン脂質 (mmol/l)	週 投与 前	5.116 4.46~5.68	4.888 4.33~5.69	4.508 3.91~5.19	4.203↓ 3.60~4.82	4.408↓- 3.84~4.25	
	7	5.090 4.60~5.78	4.535 4.10~5.26	4.571 4.10~5.81	4.168↓ 3.89~4.33	4.110↓- 3.92~4.30	4.295 3.34~5.55
	13	4.923 4.45~5.73	4.841 4.19~5.79	4.623 4.11~5.35	4.343 3.94~4.67	4.383 4.28~4.51	4.07 2.99~5.16
カルシウム (mmol/l)	7	2.933 2.84~2.99	2.940 2.86~3.03	2.955 2.87~3.05	2.833 2.74~2.90	2.845 2.79~2.89	2.85 2.64~2.98
	13	2.783 2.73~2.86	2.753 2.69~2.88	2.773 2.63~2.87	2.665 2.63~2.74	2.633 2.54~2.68	2.78 2.66~2.95

統計学的方法：Wilcoxon の検定、↓：p<0.05、Jonckheere の検定、-：p<0.01。

上段は平均値、下段は測定値の範囲

背景データの上段は中央値、下段は測定値の上限 5%、下限 5%を除外

表 5. 雌の生化学的検査値

項目	週	0 ppm	50 ppm	125 ppm	250 ppm	1250 ppm	背景データ
ナトリウム (g/L)	7	145.3	145.5	147.5↑	148.0↑+	148.0↑+	147.2
		144.7~146.0	143.8~147.6	146.4~148.7	146.3~149.0	147.2~148.6	144.8~150.0

統計学的方法：Wilcoxon の検定、↑：p<0.05、Jonckheere の検定、+：p<0.01.

上段は平均値、下段は測定値の範囲

背景データの上段は中央値、下段は測定値の上限 5%、下限 5%を除外

尿検査；投与開始前、投与 7 週時および投与終了時の全生存動物を対象として、以下の項目について測定した。

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

雄では対照群と比較して有意な差はなく、投与に関連した変化は認められなかった。
雌では、250ppm 群で 13 週時に尿比重の軽度低下と pH の軽度増加がみられたが、いずれも用量相関性がなく、変化の程度も小さいことから投与に関連した変化とは考えられなかった。

眼科検査；試験開始前および投与終了時に全生存動物を対象として実施した。

投与に関連した変化は認められなかった。

臓器重量；投与終了時の全生存動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、相対重量（体重比および脳重比）を算出した。

脳、心、肝、腎、副腎、胸腺、精巣、卵巣、脾、甲状腺（上皮小体を含む）

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を表 6 に示す。

雌雄とも 1250ppm 群で肝の重量および体重比に増加が認められた。

雄の 1250ppm 群で甲状腺体重比に増加がみられたが、甲状腺重量については有意差が認められず、投与に関連した体重変化もみられていないこと、さらに病理組織学的変化も認められなかったことから、投与に関連した変化ではないと考えられた。その他に認められた統計学的有意差は、用量相関性が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。

表 6. 臓器重量

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投与量(ppm)		50	125	250	1250	50	125	250	1250
14 週 時	最 終 体 重		101	106	105	100	99	97	95	96
	脳	重 量			107↑					
		体 重 比		91↓						
	心	重 量						85↓		90↓
		体 重 比			90↓-		86↓			
	肝	重 量				125↑+				128↑
		体 重 比				125↑				133↑+
	腎	重 量						83↓		
	脾	重 量	154↑		167↑					
	副 腎	重 量					86↓			
	甲状腺	重 量		123↑						
		体 重 比				120↑				

統計学的方法：Wilcoxon の検定、↑↓：p<0.05、Jonckheere の検定、+-：p<0.01。

表中の数値は対照群に対する変動率(%)

()：統計学的に有意ではないが、減少傾向を示す。

肉眼的病理検査；投与終了時の全生存動物を対象として、剖検を実施した。

投与に関連した所見は認められなかった。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、病理標本を作製し、鏡検した。

皮膚、乳腺、脾、頸部リンパ節、腸間膜リンパ節、膝窩リンパ節、骨髄を含む胸骨、軟骨を含む肋骨、骨格筋（大腿四頭筋）、気管、肺、心、大動脈、唾液腺、肝、胆嚢、膵、食道、胃、小腸（十二指腸、空腸、回腸）、大腸（盲腸、結腸、直腸）、腎、膀胱、前立腺、精巣、精巣上体、膣、子宮、卵巣、下垂体、副腎、上皮小体を含む甲状腺、胸腺、末梢神経（坐骨神経）、脳、脊髄、視神経を含む眼球、涙腺、その他肉眼的病変部

主な病理組織学的変化を表 7 に示す。

対照群を含む各投与群の動物に病理組織学的所見が観察されたが、各投与群の発生頻度について有意な増加は認められず、検体投与との関連を示唆するものは認められなかった。

表 7. 主な病理組織学的所見

性 別	雄					雌				
	0	50	125	250	1250	0	50	125	250	1250
投与量(ppm)	0	50	125	250	1250	0	50	125	250	1250
検査動物	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)
脾：ヘモジデリン沈着	3	1	3	0	1	2	4	3	3	3
肺：急性気管支肺炎	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
肝：炎症性細胞浸潤	4	2	1	0	1	0	0	1	3	0
脂肪化	1	1	1	0	1	1	1	2	2	2
腎：腎乳頭石灰沈着	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
精巣上体：精子肉芽腫	0	0	0	0	1	—	—	—	—	—
下垂体：前葉の嚢胞	0	1	1	1	0	1	4	0	1	1
甲状腺：C-細胞過形成	0	2	0	0	0	0	0	0	1	1
副腎：皮質脂肪化	0	0	1	0	1	0	0	0	1	1
皮膚：炎症性細胞浸潤	1	0	0	0	0	1	0	0	1	1

統計学的方法：Fisher の直接確率法で有意差なし

以上の結果より、メタラキシル M をイヌに3ヶ月間経口投与した影響として、1250ppm 群雌雄で肝の重量および体重比の増加とアルカリフォスファターゼの上昇が認められた。

これらのことから、無毒性量は250ppm（雄：7.25mg/kg/day、雌：7.93mg/kg/day）と判断された。

(7) 反復経皮投与毒性

メタラキシル M のラットを用いた 4 週間反復経皮投与毒性試験

(資料 No.T-14)

報告書作成年：1998 年

[GLP 対応]

検体の純度：

供試動物：Sprague-Dawley 系ラット (Tif:RAIf, SPF)、1 群雌雄各 5 匹、
群平均体重範囲 雄 277.5~282.4g、雌 216.0~220.0g、開始時週齢；7~8 週齢

投与期間：4 週間 (1998 年 2 月 9 日~1998 年 3 月 9 日)

投与方法：検体を 0.5%カルボキシメチルセルロース 0.1%ポリソルベート 80 水溶液に懸濁し、
用量 0、50、250 および 1000 mg/kg で 4 週間にわたり毎日 1 回 (ただし、第 1~3 週
の週末は投与しなかった)、直接皮膚に均一に塗布し、ガーゼパッチを載せ、テープ
で 6 時間閉塞投与した。投与液量は 5mL/kg とし、毎週体重に基づき調整した。被覆
除去後、塗布部位を微温湯で洗浄した。塗布部位の被毛は初回の投与前日およびそ
の後は毎週 1 回、擦過傷をつけないように注意して体表面積の約 10%の背部を剃毛
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について、毎日少なくとも 1 回観察した。

検体投与に関連した異常は認められず、途中死亡もなかった。

塗布部位の局所刺激性；被覆除去約 17 時間後に OECD ガイドライン No.404 に準拠して塗布部
位の局所刺激性について観察した。

局所刺激性は認められなかった。

体重変化；全動物の体重を週 1 回測定した。

1000mg/kg 群の雄では、統計学的有意差はないものの、対照群と比較して体重増加
抑制がみられ、投与終了時に平均体重は 6%の低値を示し、体重増加量は 21%低値で
あった。

雄の 50 および 250mg/kg 群ならびに雌の投与群では、投与の影響はみられなかった。

飼料摂取量および食餌効率；全動物の飼料摂取量を週 1 回測定し、食餌効率も算出した。

平均飼料摂取量および食餌効率は全投与群とも対照群と同等であり、投与の影響は
みられなかった。

血液学的検査；投与終了後に全動物を対象として眼窩静脈叢から採血し、以下の項目について検査した。

赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、血小板数、白血球数、白血球百分率、プロトロンビン時間

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を表 1 に示す。

有意差の認められたいずれの項目とも用量相関性が認められず、関連する項目に変化がみられていないことから投与に関連した変化ではないと考えられた。

表 1. 血液学的検査

性 別	雄			雌		
	50	250	1000	50	250	1000
投与量 (mg/kg)	50	250	1000	50	250	1000
ヘモグロビン濃度	106↑					
単球数				52↓	67↓	
MCHC	102↑	101↑				
プロトロンビン時間	126↑					

統計学的方法:Wilcoxon 検定：↑↓ p<0.05

表中の数値は対照群に対する変動率で表した

血液生化学的検査；血液学的検査で使用した血液から得られた血清を用いて、以下の項目を測定した。

尿素、クレアチニン、グルコース、総ビリルビン、総タンパク、アルブミン、グロブリン、A/G 比、トリグリセリド、コレステロール、ナトリウム、カリウム、カルシウム、クロール、無機リン、アラニントランスアミナーゼ (ALT)、アスパラギン酸トランスアミナーゼ、アルカリフォスファターゼ

対照群と比べ、統計学的有意差の認められた項目を表 2 に示す。

1000 mg/kg 群雌で A/G 比の低値およびコレステロールの高値がみられたが、対照群の雌 1 例が異常なアルブミン値および A/G 比の高値、コレステロールの低値であったためであり、投与に関連した変化ではないと考えられた。

その他にみられた統計学的変動は、用量に関連性がなく、また、変化の程度が小さいことから投与に関連はないと考えられた。

表 2. 血液生化学的検査

性別	雄			雌		
	50	250	1000	50	250	1000
投与量 (mg/kg)	50	250	1000	50	250	1000
グロブリン	109↑					
A/G 比			92↓			90↓
コレステロール						132↑
ALT	135↑	142↑				

統計学的方法:Wilcoxon 検定: ↑↓ p<0.05

表中の数値は対照群に対する変動率で表した

臓器重量；試験終了時、全生存動物を二酸化炭素麻酔下で放血致死させ、以下の臓器重量を測定し、対体重比を算出した。

脳、心、肝、腎、副腎、胸腺、卵巣または精巣、脾

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を表 3 に示す。

1000 mg/kg 群の雄で脾重量の低下、同群の雄雌で肝の対体重比の増加がみられた。

250 mg/kg 群の雌で脾の対体重比に低下がみられたが、用量関連性がなく、他の検査項目に投与に関連した所見がみられていないことから、投与の影響ではないと考えられた。

表 3. 臓器重量

性別	雄			雌		
	50	250	1000	50	250	1000
脾	実重量		84↓			
	体重比				82↓	
肝	体重比		108↑			116↑

統計学的方法: Wilcoxon 検定: ↑↓ p<0.05

表中の数値は対照群に対する変動率で表した

肉眼的病理検査；投与終了時に全生存動物について剖検を行った。

投与に関連のある肉眼的所見は認められなかった。

病理組織学的検査；全動物を対象とし、以下の組織について病理組織標本を作製して鏡検した。

適用部位の皮膚、未適用部位の皮膚、脾、肝、腎、精巣または卵巣、精巣上体、副腎、胸腺ならびに肉眼的異常部位

投与に関連のある病理組織学的所見は認められなかった。

以上の結果から、メタラキシル M をラットに 4 週間反復経皮投与した影響として、1000mg/kg 群の雄で体重増加抑制が認められた。

1000mg/kg 群では、雄で脾重量の低下、雌雄で肝の対体重比の増加がみられた。しかし、これらの変化に関連のある臨床検査所見および病理組織学的所見がみられていないことから、脾重量および肝の対体重比の変動は、毒性学的に意義のない変化と考えられる。

したがって、本試験における無影響量は雌雄ともに 250mg/kg、無毒性量は雌雄ともに 1000mg/kg であると判断された。

(8) 90 日間反復吸入毒性

メタラキシル M の 90 日間反復吸入毒性試験
試験成績提出の除外

(資料 No.T-15)

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

(9) 反復経口投与神経毒性

ラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与神経毒性試験 (資料 No.T-16)

報告書作成年： 2005 年 [GLP 対応]

検体の純度：

試験動物：Wistar 系ラット (Alpk:AP_fSD)、1 群雌雄各 12 匹

開始時体重；雄：216～270g、雌：139～191g、開始時週齢；約 7 週齢

投与期間：2004 年 9 月 7 日から 2004 年 12 月 7 日

投与方法：検体を飼料中に 0、50、250 および 1250 ppm の濃度で混和し、90 日間にわたって
随時摂食させた。

<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 1 日 2 回観察した。
投与期間を通して死亡例は認められなかった。

体重変化；全動物の体重を毎週 1 回測定した。

雌の 1250ppm 群では、投与期間をとおして有意な体重増加抑制がみられ、投与 3 週
では対照群に比較して 7%の低値を示した。

雌では 50ppm 群 (4 週で 5%および 9 週で 4%の抑制) および 250ppm 群 (3 週で 4%
および 5 週で 5%の抑制) に統計学的有意差がみられたが、用量に依存した変化で

はないこと、散発的な変化であることから投与に関連した変化ではないと考えられた。

雄の投与群の体重変化には、投与の影響は認められなかった。

表 1. 体重変化（対照群に対する割合で示した）

性 別		雄				雌			
投与量(ppm)		0	50	250	1250	0	50	250	1250
体 重	1 週	100	101	101	100	100	99	97	98
	3 週	100	100	101	101	100	97	96↓	93↓↓
	7 週	100	100	101	99	100	97	99	96↓
	10 週	100	99	101	99	100	98	98	98
	14 週	100	99	101	99	100	97	97	97

統計学的方法：Student's t-test、↓：p<0.05、↓↓：p<0.01.

飼料摂取量および飼料効率；飼料摂取量はケージごとに投与期間をとおして連続的に測定し、週毎の飼料摂取量を算出した。また、飼料摂取量と体重変化から飼料効率（体重変化量 g/100g 飼料）を算出した。

雌では、1250ppm 群で投与 1 および 2 週時に対照群に比べて飼料摂取量の低下がみられた。飼料効率には影響はみられなかった。

雄では、飼料摂取量および飼料効率とも投与の影響はみられなかった。

表 2. 飼料摂取量および飼料効率

性 別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	50	250	1250	0	50	250	1250
飼料摂取量	1 週	100	99	98	99	100	101	97	97↓
	2 週	100	100	101	102	100	92↓	87↓↓	89↓↓
	3 週	100	97	101	99	100	100	91	98
	7 週	100	104	104	100	100	99	94↓	97
	13 週	100	100	98	97	100	102	98	101
飼料効率 (1-13 週) (growth/100g food)		10.61 (100)	10.50 (99)	10.65 (100)	10.41 (98)	6.42 (100)	6.00 (93)	5.86 (91)	6.12 (95)

飼料摂取量は対照群に対する変動率(%)で示した

飼料効率は実数（上段）と変動率（下段）で示した

統計学的方法：Student's t-test、↓：p<0.05、↓↓：p<0.01

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は表 3 のとおりであった。

表 3. 検体摂取量

投 与 量 (ppm)		50	250	1250
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	3.8	19.3	96.2
	雌	4.4	21.4	108.6

一般状態；全動物についてケージサイドから一般状態を毎日観察した。

投与に起因した一般状態の変化は認められなかった。

視覚性置き直し反応の低下が 1250ppm 群の雌 1 例で投与 9 週から 14 週に、250ppm 群の雌 1 例で投与 14 週に認められた。しかし、これらの変化は 1/12 例と発現頻度が小さいこと、雄で同様な変化がみられていないことから、視覚性置き直し反応の低下は投与の影響ではないと判断された。

詳細な症状観察；試験開始前、投与第 2、5、9 および 14 週時に雌雄各群 12 匹について、以下の観察項目について検査した。

自律神経機能（流涙、流涎、立毛、眼球突出、尿失禁、下痢、瞳孔反射および下痢）、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、削瘦、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

詳細な症状観察には、投与に関連した影響は認められなかった。

視覚性置き直し反応の低下が、1250ppm 群の雌 1 例で投与 9 週および 14 週時に、250ppm 群の雌 1 例で投与 14 週時に認められた。しかし、視覚性置き直し反応の低下がみられた動物は、それぞれ 1/12 例であり、発現頻度が低いこと、雄で同様な所見がみられていないことから、この変化は投与の影響ではないと判断された。

機能検査；試験開始前、投与第 2、5、9 および 14 週時に雌雄各群 12 匹について、以下の検査を実施した。

着地開脚幅測定、感覚機能試験（刺激からの尾回避時間）、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。

雌の 250ppm 群では 9 週時に対照群に比して有意な着地開脚幅の低値がみられたが、用量相関性のある変化ではなかったことから、投与に関連した変化ではないと考えられた（表 4）。

感覚機能試験（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。

1250ppm 群の雌では、9 週時に刺激からの尾回避時間の有意な延長がみられたが、

変化の程度が小さく、散発的な変化であったことから、投与の影響ではないと考えられた (表 4)。

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。

前肢の握力では、1250ppm 群の雌で 14 週時に対照群に比較して増加がみられた。しかし、12 例中 9 例は背景データの範囲内にあったこと、雄では同様の変化がみられていないことから、1250ppm 群雌でみられた前肢握力の増加には毒性学的意義はないと判断された。

後肢の握力では、250ppm 群の雄で 14 週時に対照群と比較して低下がみられたが、用量に依存しない孤立性の変化であったことから投与の影響ではないと考えられた (表 4)。

その他にも対照群に比して統計学的な有意差がみられたが、用量に依存しない変化であること、孤立性の変化であることから投与に関連した変化ではないと考えられた (表 4)。

表 4. 機能検査

性 別		雄			雌		
投 与 量 (ppm)		50	250	1250	50	250	1250
着地開脚幅	9 週					88↓	
刺激からの尾回避時間	9 週						184↑
前肢の握力	2 週	138↑					
	5 週				139↑		
	9 週		79↓				
	14 週						139↑
後肢の握力	14 週		70↓				

表中の値は対照群に対する変動率(%)で示した

統計学的方法 : Student's t-test, ↑↓; p<0.05, ↓↓: p<0.01.

自発運動量の測定 ; 投与開始前、投与 2、5、9 および 14 週時に全動物を対象にして、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。

臓器重量 : 脳については灌流固定した雌雄各群 5 匹を対象に、肝については対照群および 1250ppm 群の灌流固定をしなかった雌雄各 7 匹を対象に重量を測定した。また、それぞれ対体重比を算出した。

肝重量の増加が 1250ppm 群の雌で認められた。

1250ppm 群雄の脳重量は、対照群に比して低値であった。しかし、病理組織学的検査で脳に投与と関連した所見がみられなかったことから、雄の 1250ppm 群の脳重量低下には毒性学的意義はないと考えられた。

表 5. 脳および肝重量

性 別		雄			雌		
投与量(ppm)		50	250	1250	50	250	1250
脳	実重量			95↓			
肝	実重量	—	—		—	—	113↑

統計学的方法：Student's t-test、↑↓；p<0.05

肉眼的病理検査；全動物について詳細な肉眼的病理検査を実施した。

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。

神経病理学的検査；灌流固定した対照群および 1250ppm 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 6 に認められた神経病理組織所見を示した。

1250ppm 群の雌雄において、中枢および末梢神経に投与の影響は認められなかった。なお、高用量群の雌雄において投与に関連した神経病理学的変化が認められなかったことから、低、中用量の神経病理組織学的検査は実施しなかった。

表 6. 神経病理組織学的所見

性 別	雄				雌			
	0	50	250	1250	0	50	250	1250
投 与 量 (ppm)								
検 査 動 物 数	(5)	(—)	(—)	(5)	(5)	(—)	(—)	(5)
遠位脛骨神経：神経線維の変性（軽度）	3	—	—	1	2	—	—	2
近位脛骨神経：神経線維の変性（軽度）	3	—	—	2	1	—	—	1
近位坐骨神経：神経線維の変性（軽度）	5	—	—	4	1	—	—	3

統計学的方法：Fisher の直接確率法で有意差なし。

以上の結果、本剤の 90 日間反復経口投与の影響として、1250ppm 群の雌で軽度な体重増加量および飼料摂取量の低値、ならびに肝重量増加が認められた。

雄では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 1250ppm 群において投与の影響は認められなかった。

これらのことから、神経毒性に対する無毒性量は雌雄ともに 1250ppm (雄：96.2mg/kg/day、雌：108.6mg/kg/day) であると判断された。

(10) 28 日間反復投与遅発性神経毒性

メタラキシル M の反復投与遅発性神経毒性試験

(資料 No.T-17)

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。