

No. _____

農 薬 抄 録

メタミホップ

(除草剤)

(作成年月日) 平成 21 年 8 月 4 日

平成 23 年 12 月 1 日 改訂

平成 24 年 12 月 16 日 改訂

(作成会社名) 住商アグロインターナショナル株式会社

(作成責任者名・所属)

(作成会社名) 科研製薬株式会社

(作成責任者名・所属)

連 絡 先 : 住商アグロインターナショナル株式会社

科研製薬株式会社

目 次

	頁
I. 開発の経緯	1
II. 物理的・化学的性状	3
III. 生物活性	21
IV. 適用および使用上の注意	23
V. 残留性および環境中予測濃度算定関係	26
VI. 有用動植物等に及ぼす影響	53
VII. 使用時安全上の注意、解毒法等	72
VIII. 毒性	
<毒性一覧表>	T-1
1. 原体	
1) 急性毒性	T-7
2) 皮膚および眼に関する刺激性	T-11
3) 皮膚感作性	T-16
4) 急性神経毒性	T-19
5) 急性遅発性神経毒性	T-24
6) 90日間反復経口投与毒性	T-25
7) 28日間反復経皮投与毒性	T-66
8) 90日間反復吸入投与毒性	T-74
9) 反復経口投与神経毒性	T-75
10) 28日間反復経口投与遅発性神経毒性	T-77
11) 慢性毒性および発がん性	T-78
12) 繁殖性に及ぼす影響および催奇形性	T-163
13) 変異原性	T-197

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

1 4) 生体機能に及ぼす影響試験	T-208
2. 製剤毒性	
メタミホップ 10%乳剤	
1) 急性毒性	F-1
2) 皮膚および眼に関する刺激性	F-3
3) 皮膚感作性	F-7
メタミホップ 0.9% 1kg 粒剤	
4) 急性毒性	F-9
5) 皮膚および眼に関する刺激性	F-11
6) 皮膚感作性	F-16
メタミホップ 3.3%乳剤	
7) 急性毒性	F-18
8) 皮膚および眼に関する刺激性	F-20
9) 皮膚感作性	F-27
3. 参考	
1) 急性毒性	TS-1
2) 変異原性	TS-2
IX. 動植物および土壌等における代謝分解	
<代謝分解試験一覧表>	M-1
<代謝分解物の名称および構造式一覧表>	M-6
<各代謝試験で用いた供試標識化合物>	M-9
1. 動物体内運命に関する試験	M-10
2. 植物体内運命に関する試験日	M-30
3. 土壌中動態に関する試験	M-31
4. 水中動態に関する試験日	M-45
5. 土壌吸着試験	M-65
6. 生物濃縮試験	M-73
代謝分解のまとめ	M-77
図 1. メタミホップの代謝分解経路図	M-82
表 1. 代謝分解の概要	M-83
付録: メタミホップの開発年表	付-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住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

I. 開発の経緯

メタミホップ (ISO名: metamifop) は、アリアルオキシフェノキシプロピオン酸系化合物 (AOPP系化合物) に属し、韓国の東部韓農 (現 東部ハイテック) は、本化合物のイネ科雑草対象の茎葉処理型除草剤としての可能性を発見し、同年各国に本化合物を含む特許を申請している。

メタミホップの作用機作および除草活性に関する最初の情報は、The BCPC International Congress-Crop Science & Technology 2003 において発表されている。

芝用除草剤としての開発

近年、日本のゴルフ場における多くのパッティンググリーンでは、寒地型芝生のベントグラスが使用されており、このベントグラスは一般に除草剤に感受性が高く、特に高温になる夏季においては生育が衰え、従来の除草剤では薬害が強く発現し易く、メヒシバなどのイネ科雑草防除が非常に問題になっている。

また、北海道や東北地方の高冷地のゴルフ場においてはそのフェアウェイやラフ全てがケンタッキーブルーグラスやペレニアルライグラス等の寒地型芝草を使用しているコースが多く、昨今、温暖化に伴い、メヒシバ等暖地型イネ科雑草の発生がこの地域にも拡大しており、それらの防除も問題となってきている。

本化合物は他の AOPP 系化合物とは異なり、コウライシバなどの暖地型芝生のみならず、ベントグラスなどの寒地型芝生においても、生育時期の如何に拘らず高い安全性を有し、かつ生育ステージの進んだメヒシバ、オヒシバ等の主要イネ科雑草に対し、速効的に高い効果を示す事を見出した。

(財) 日本植物調節剤研究協会を通じて、芝生用除草剤としての委託試験を実施した結果、春夏期におけるコウライシバ、ベントグラスにも極めて安全で、2-5 分けつ期と葉齢の進んだ一年生イネ科雑草を速効的に防除できるとの高い評価を得、2008 年に実用性ありの判定を取得している。

水稲用除草剤としての開発

水稲除草剤としては、水稲に対する安全性が高く、また一般の水田除草剤の葉齢限界を超える 5-6 葉期に達した高葉齢のノビエに対して、粒剤は湛水処理で、乳剤は茎葉処理で高い効果が確認されている。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

メタミホップを開発した(株)東部韓農は、(財)日本植物調節剤研究協会において作1試験を開始し、翌年より適1、適2試験を実施し、乳剤(DBH-1291 乳剤:3.3%)は、1キロ粒剤(DBH-1294-1kg:0.9%)はに各々適2試験で実用性ありの判定を取得した。

韓国においては、東部韓農により2007年末に
水稻に単剤、各種混合剤の乳剤および粒剤が登録されている。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

II. 物理的・化学的性状

1. 名称および化学的構造

1) 有効成分の一般名

和名 メタミホップ

英名 metamifop (ISO 名)

2) 別名

商品名 グラスホップ

試験名 SAH-001 乳剤

商品名 ピゼロ

試験名 DBH-129

3) 化学名 IUPAC 名・MAFF 名

(R)-2-[4-(6-クロロ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イルオキシ)フェノキシ]-2'-フルオロ-N-メチルプロピオンアニリド

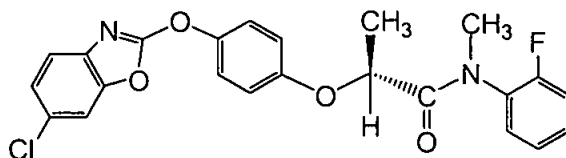
(R)-2-[4-(6-chloro-1,3-benzoxazol-2-yloxy)phenoxy]-2'-fluoro-N-methylpropionanilide

CAS 名

(2R)-2-[4-[(6-クロロ-2-ベンゾキサゾリル)オキシ]フェノキシ]-N-(2-フルオロフェニル)-N-メチルプロパンアミド

(2R)-2-[4-[(6-chloro-2-benzoxazolyl)oxy]phenoxy]-N-(2-fluorophenyl)-N-methylpropanamide

4) 構造式



5) 分子式 $C_{23}H_{18}ClFN_2O_4$

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

6) 分子量 440.85

7) CAS No. 256412-89-2

2. 有効成分の物理的・化学的性状

項目	測定値 (測定条件)		測定方法	試験機関 (報告年)	
1)色調	淡褐色 (室温)		官能試験	Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国、2003年) (GLP)	
2)形状	微粒粉末 (室温)		官能試験		
3)臭気	無臭 (室温)		官能試験		
4)密度	1.39g/cm ³ (20℃)		比重びん法 EEC A3、OECD109		
5)融点	77.0~78.5℃		毛細管法 EEC A1、OECD102		
6)沸点	測定不能 (350℃で分解)		示差走査熱量法 EEC A2、OECD103	RCC Ltd. (スイス、2004年) (GLP)	
7)蒸気圧	1.51×10 ⁻⁴ Pa (25℃)		蒸気圧天秤法 EEC A4、OECD104	Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国、2003年) (GLP)	
8)解離定数 (pKa)	通常の pH 範囲で解離しないため省略		—	—	
9)溶解度	水	6.87×10 ⁻⁴ g/L (20℃) (蒸留水)	フラスコ法 EEC A6、OECD105	Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国、2003年) (GLP)	
	有機溶媒 (原体)	アセトン	> 250g/L (20℃)	フラスコ振とう法 EEC A6、 EPA/OPPTS830.7840	Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国、2003年) (GLP)
		1,2-ジクロロエタン	> 250g/L (20℃)		
		酢酸エチル	> 250g/L (20℃)		
		n-ヘプタン	2.32g/L (20℃)		
		メタノール	> 250g/L (20℃)		
		n-オクタノール	41.9g/L (20℃)		
キシレン	> 250g/L (20℃)				
10)n-オクタノール / 水分分配係数	Log Pow= 5.45 (20℃)		HPLC 法 EEC A 8、OECD117	Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国、2003年) (GLP)	
11)生物濃縮性試験	濃縮係数 BCF _{SS} : 392 (0.2µg/L 区) BCF _{SS} : 369 (2.0µg/L 区) 平均 BCF _{SS} : 380		OECD305	RCC Ltd. (スイス、2004年) (GLP)	
12)土壌吸着係数	K _{F oc} ^{ads} =2857~20101 (平均 9662)		12 農産第 8147 号 OECD 106	RCC Ltd. (スイス、2004年) (GLP)	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

項目	測定値 (測定条件)		測定方法	試験機関 (報告年)
13)加水分解性	標識体 pH 7 では 25~40℃安定 半減期 pH 4 : 6.9 日 (25℃)、1.7 日 (40℃) pH 9 : 70日 (25℃)、6.9 日 (40℃)		12 農産第 8147 号 OECD 111	RCC Ltd. (スイス、2006 年) (GLP)
14)水中光分解性	滅菌自然水 滅菌緩衝液	標識体および 標識体 半減期 (キセノンランプ (照射強度 49.4 W/m ² 、測定波長 300~400nm)) 実照射 緩衝液 : 0.7~1.0 日 自然水 : 1.6~1.9 日 東京・春換算 緩衝液 : 4.4~ 6.4 日 自然水 : 10.2~12.1 日	12 農産第 8147 号	RCC Ltd. (スイス、2006 年) (GLP)
15)安定性	対熱	室温で安定、150℃まで分解せず	示差走査熱量法 OECD113	RCC Ltd. (スイス、2004 年) (GLP)
16)スペクトル	①~③UV/VIS、④IR、⑤MS、⑥ ¹ H-NMR		①~③: OECD101	Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国、2003 年) (GLP)
	⑦ ¹³ C-NMR		—	広栄テクノ (株) (2008 年)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

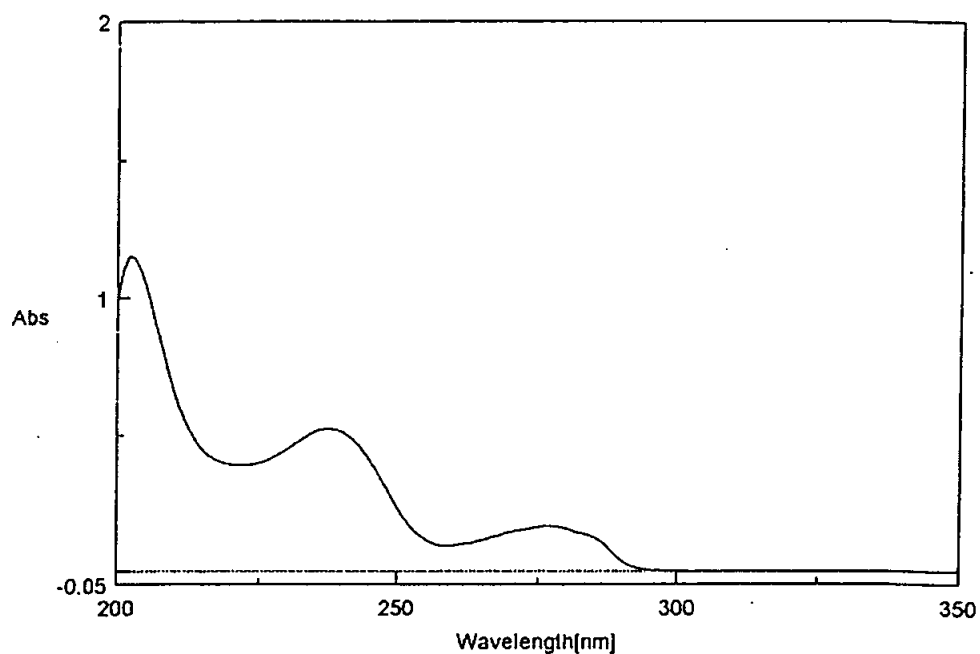
16) スペクトル

① UV/VIS スペクトル (中性)

吸収波長極大 (λ_{max})およびモル吸収係数 (ϵ)

溶媒系	λ_{max} (nm)	吸収度	モル吸収係数 (litre/mol/cm)
メタノール/水 (9:1 v/v)	238	1.0394	25373
	202	1.1509	56188
	277	0.8163	7971

UV spectrum of DBH-129 (pure): neutral solution (2.0483×10^{-5} moles/litre)

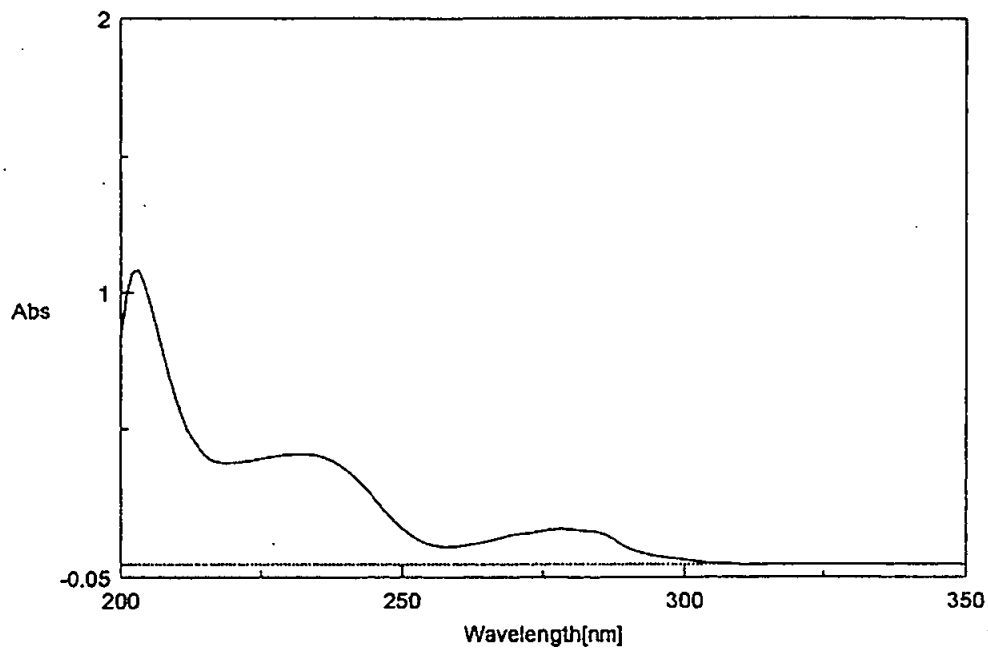


② UV/VIS スペクトル (酸性)

吸収波長極大 (λ_{\max})およびモル吸収係数 (ϵ)

溶媒系	λ_{\max} (nm)	吸収度	モル吸収係数 (litre/mol/cm)
0.1M HCL メタノール/水 (9:1 v/v)	233	0.8137	19863
	203	1.0836	52902
	278	0.6463	6311

UV spectrum of DBH-129 (pure): acidic solution (2.0483×10^{-5} moles/litre)

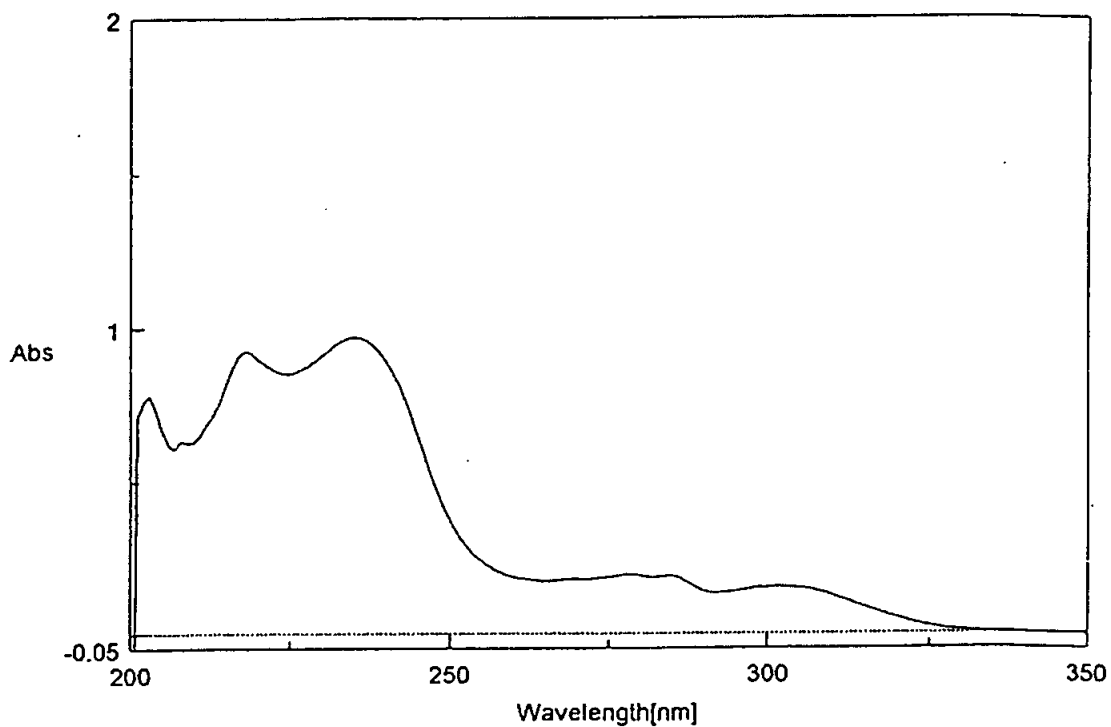


③ UV/VIS スペクトル (アルカリ性)

吸収波長極大 (λ_{max})およびモル吸収係数 (ϵ)

溶媒系	λ_{max} (nm)	吸収度	モル吸収係数 (litre/mol/cm)
0.1M NaOH メタノール/水 (9:1 v/v)	218	0.9282	22658
	235	0.9717	23720
	278	0.9727	4749
	302	0.7241	3535

UV spectrum of DBH-129 (pure): basic solution (4.0965×10^{-5} moles/litre)



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

④IR スペクトル

分析条件

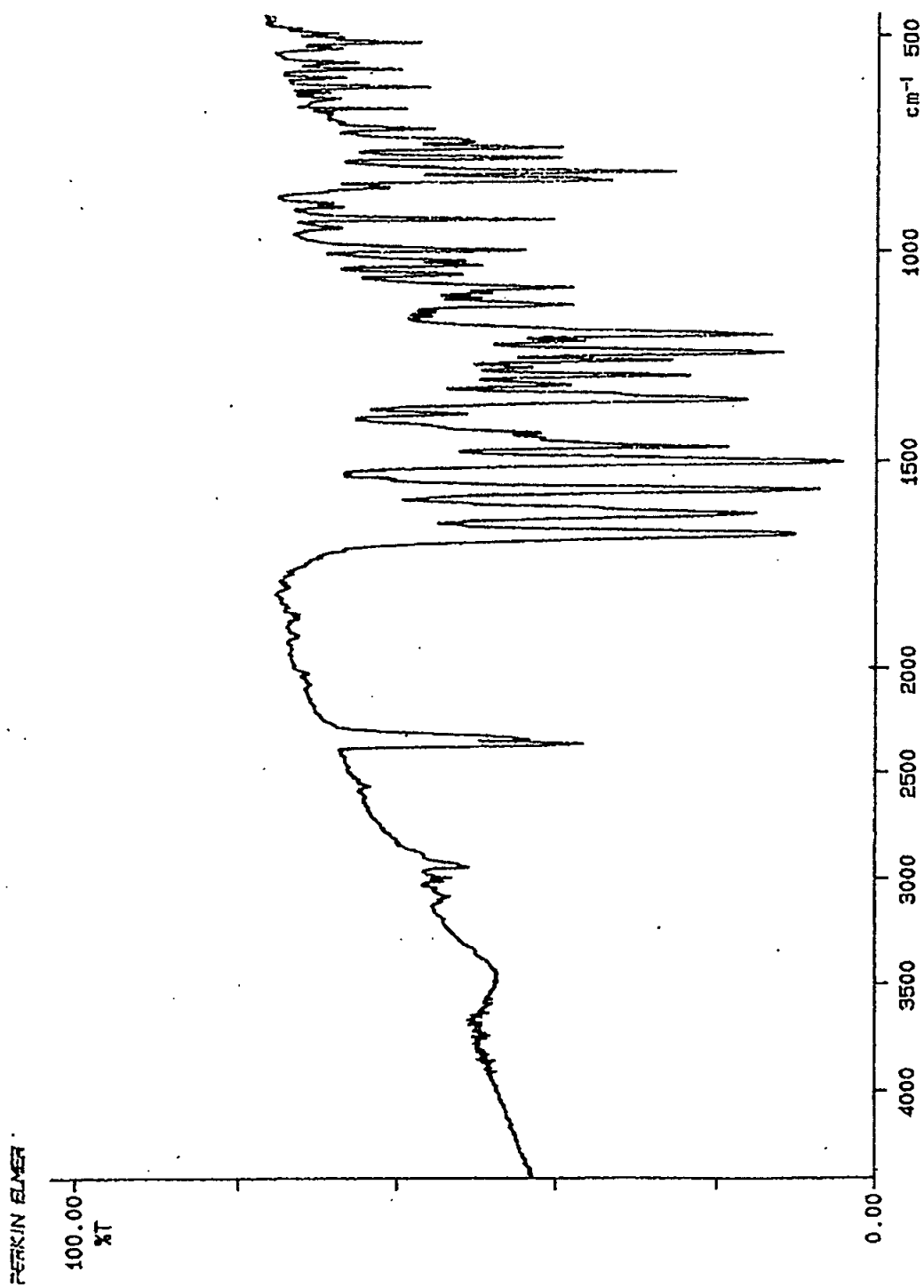
分析機器：Perkin-Elmer 1625 フーリエ変換赤外 (FT-IR) 分光計

試料調製：臭化カリウム錠剤成型

帰 属

波数 (cm ⁻¹)	適用	波数 (cm ⁻¹)	適用
1196	C-F	1625	芳香環
779	C-Cl	1567	芳香環
2931	CH ₃ 伸展	1502	芳香環
1467	CH ₃ 変形	756	近接する 4 つの水素
1672	C=O	814	近接する 2 つの水素
1501	>C=N-	826	近接する 1 つの水素
1085	>C-O-C<		

Infrared spectrum of DBH-129 (pure)



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

⑤MS スペクトル

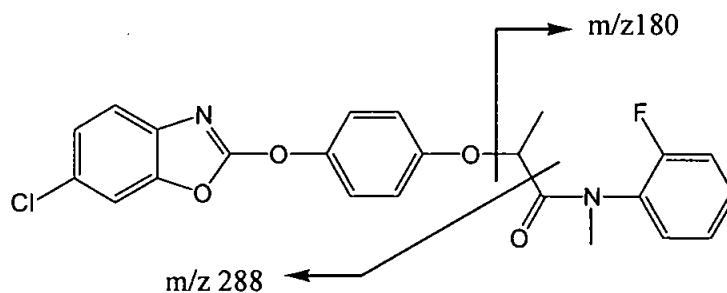
分析条件

分析器の種類	Finnigan MAT TSQ7000
イオン化モード	ESI

帰 属

m/z	フラグメント
441/443	分子イオン
463/5	[分子イオン+Na] ⁺
482/4	[分子イオン+ACN] ⁺
903/5/7	[2分子イオン+Na] ⁺

予想開裂様式

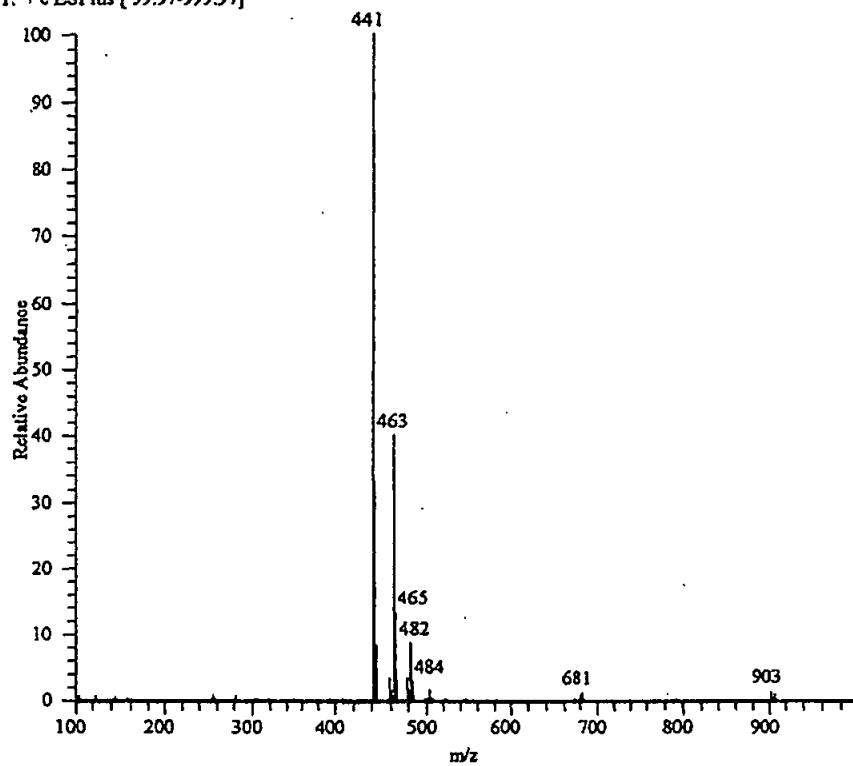


メタミホップのマススペクトラム

ESI+ mass spectrum of DBH-129 (pure)

PAXcaliber...30May20070134ob0 05/30/02 12:56:23 PM DBH-129 (Batch no. DCC 2002 02)
SI 10u/min

013doh01 #3 RT: 0.03 AV: 1 NL: 1.78E7
T: +e ESI ms [99.97-999.97]



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

プロダクトイオン(m/z 441)のマススペクトラム

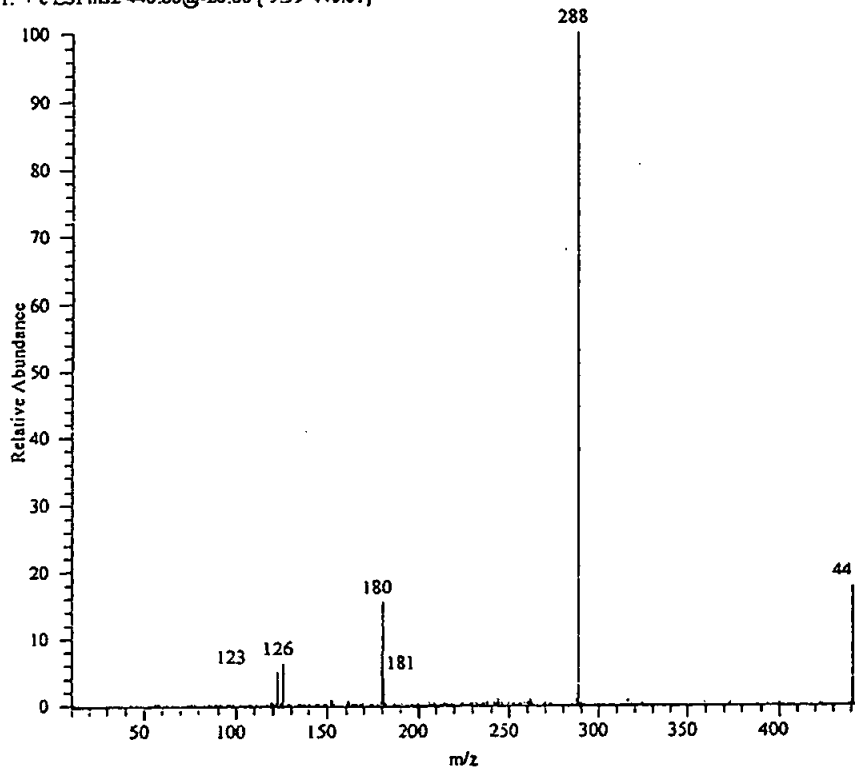
ESI+ mass spectrum of product ion (m/z 441)

F:\Xcalibur\130May2002\013doh0
SI 10u/min

05/30/02 01:01:28 PM

DBH-129 (Batch no. DCC 2002 02)

013doh02 #2 RT: 0.01 AV: 1 NL: 1.39E7
T: + c ESI ms2 440.80@-20.00 [9.99-446.01]



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

⑥¹H-NMR スペクトル

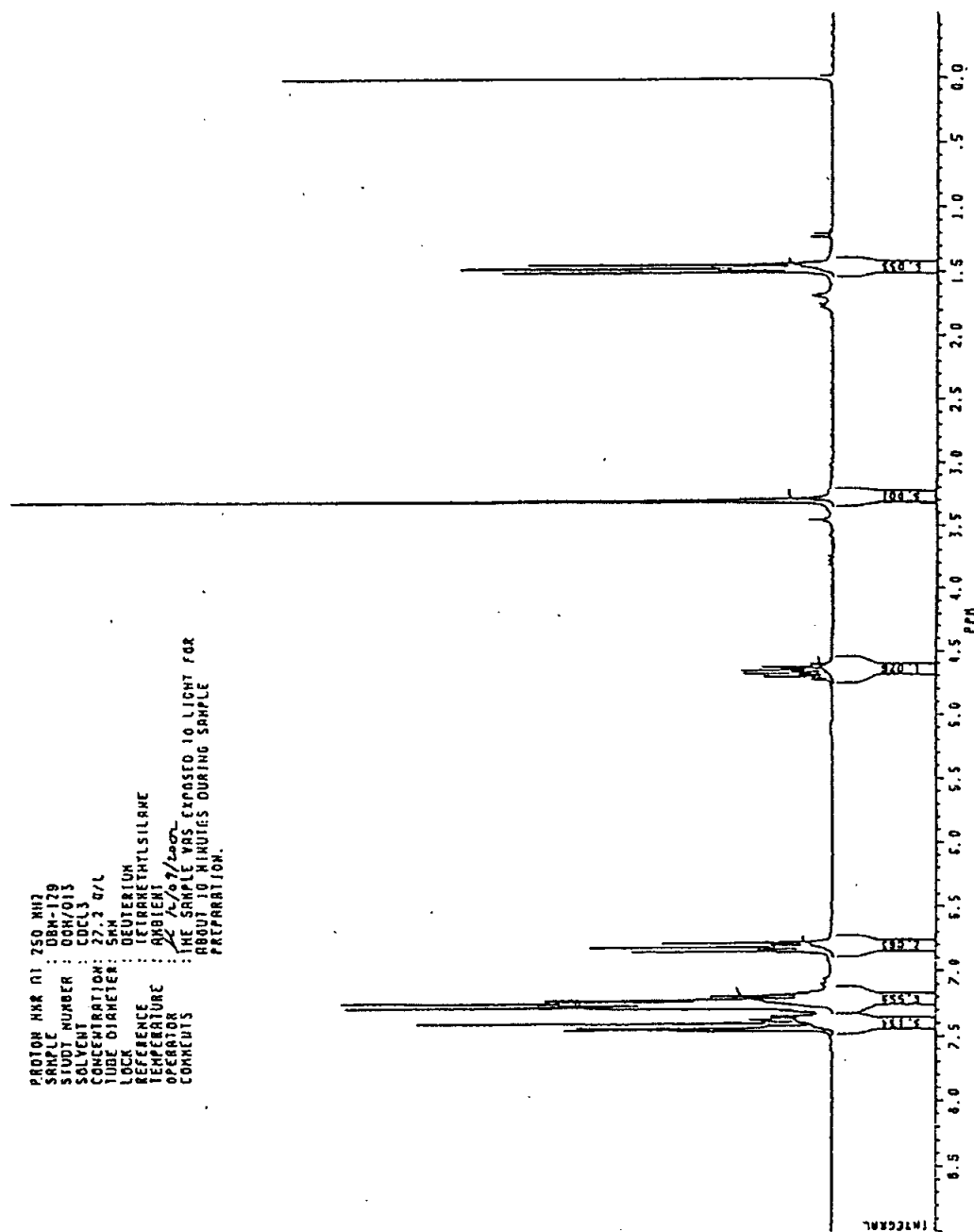
分析条件

装置	Bruker AM250 250 MHz
溶 媒	重クロロホルム
基準物質	TMS

帰 属

ケミシフト (ppm)	多重度および帰属
7.5 – 6.7	ca. 11H multiplets (overlapping solvent residual at ca. 7.28 ppm)、ArylH
4.68 and 4.63	1H、overlapping quartets、CH ₃ -CH-CO-N-
3.29 and 3.28	3H、singlets、CH ₃ N
1.48 and 1.45	3H、two doublets、CH ₃ -CH-CO-N-

Proton NMR spectrum of DBH-129 (pure)



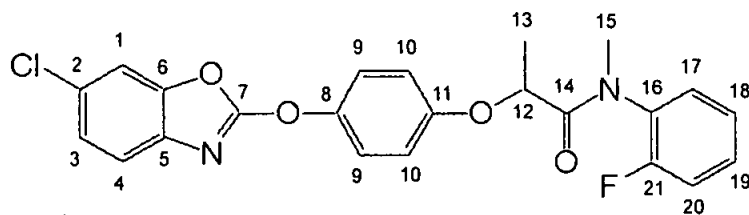
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

⑦ ^{13}C -NMR スペクトル

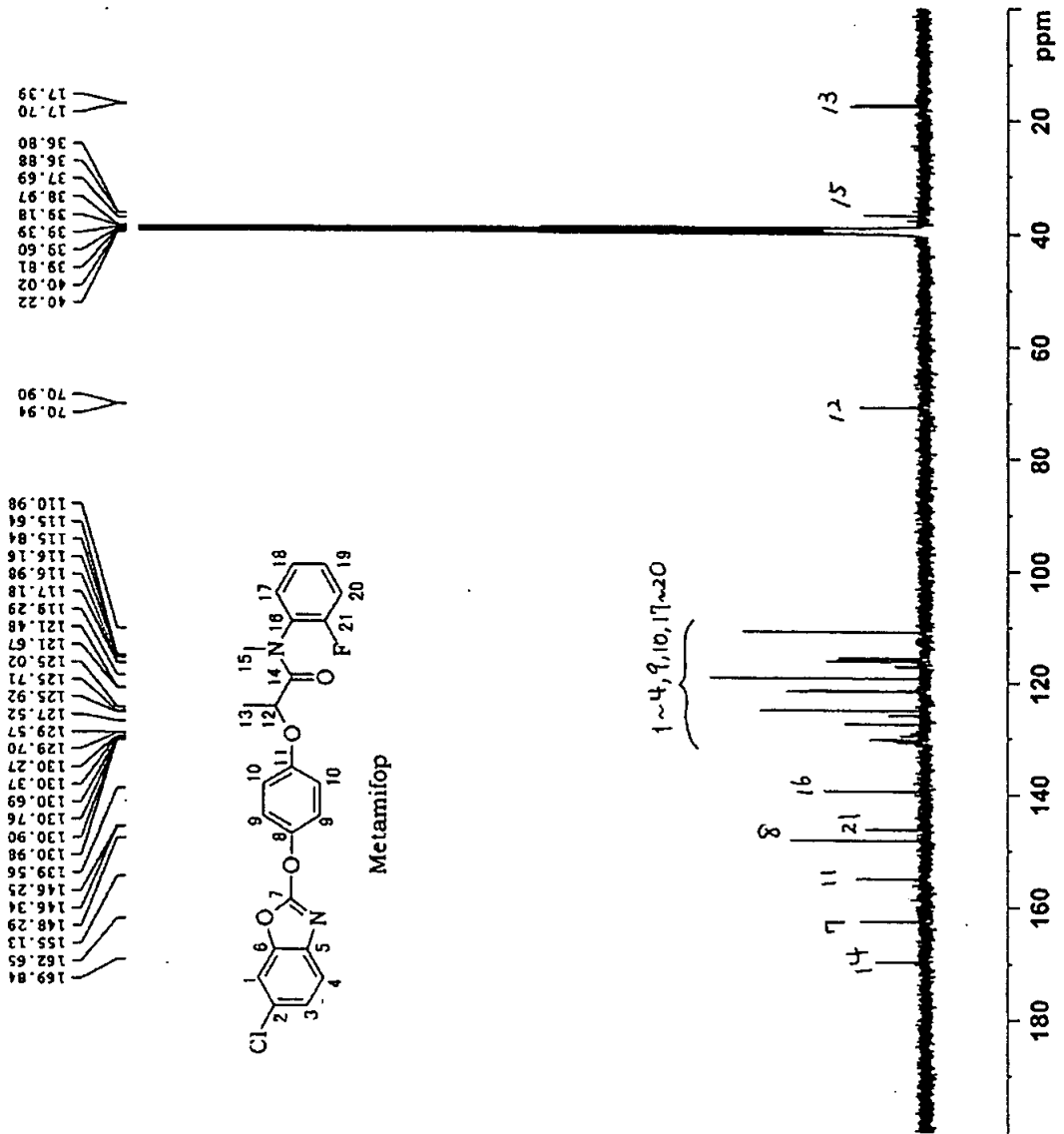
分析条件

装置	Bruker BioSpin K.K DPX400
溶 媒	DMSO- d_6
基準物質	TMS

掃 属



ケミカルシフト (ppm)	炭素位置 No.
17.50	13
36.84	15
70.92	12
139.56	16
146.30	21
148.29	8
155.13	11
162.65	7
169.84	14
110.98-130.98	1-4、9、10、17-20
38.97-40.22	DMSO



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

3. 原体の成分組成

区分	名称		構造式	分子式	含有量 (%)
	一般名	化学名		分子量	規格値 (通常値)
有効成分	メタミホップ	(R)-2-[4-(6-クロロ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イルオキシ)フェノキシ]-2'-フルオロ-N-メチルプロピオンアニリド		C ₂₃ H ₁₈ ClFN ₂ O ₄ 440.85	
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住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

4. 製剤の組成

10%乳剤

メタミホップ	10.0%
有機溶剤・界面活性剤等	90.0%

3.3%乳剤

メタミホップ	3.3%
界面活性剤等	96.7%

0.9%粒剤

メタミホップ	0.90%
無機塩類・界面活性剤等	99.1%

III. 生物活性

1. 活性の範囲

本剤はコウライシバ、ノシバなどの日本芝（暖地型芝生）、およびベントグラス、ケンタッキーブルーグラスなどの西洋芝（寒地型芝生）において、薬害を発現せずに、メヒシバ（学名 *Digitaria ciliaris*）、オヒシバ（学名 *Eleusine indica*）などの主要一年生イネ科雑草に対し、生育初期から中後期にかけての茎葉処理で卓効を示す除草剤である。

また水稲栽培場面では、イヌビエ（学名 *Echinochloa crus-galli*）、タイヌビエ（学名 *Echinochloa oryzicola*）等のノビエ類に対し、発芽時から生育が5～6葉期程度の高葉齢に達したもので、湛水処理または茎葉処理により卓効を示す。

2. 作用機構

本剤は、非ホルモン型、吸収移行性の除草剤で、植物体内での移行は極めて大きく、作用部位は、茎頂分裂組織（生長点）等の分裂の盛んな組織と考えられ、本剤により処理されたイネ科雑草は、処理翌日から生育が停止し、数日後に新葉から枯れ始め、環境条件にもよるが、7日～10日程度で枯殺に至らしめる。

メタミホップの作用機作（Mode of Action）は他のアリアルオキシフェノキシプロピオン酸系除草剤と同様に、ACCアーゼ（アセチル補酵素Aカルボキシラーゼ）阻害剤で、ACCアーゼは脂質合成の最初の段階に関与し、その阻害剤は膜合成を阻害する。

また、日本芝／西洋芝とイネ科雑草間、または水稲とイネ科雑草間の選択性の発現に関しては、メタミホップの吸収移行および代謝速度の差異に起因するものと推定される。

3. 作用特性と防除上の利点等

本剤の作用特性および防除上の利点は次の通りである。

「ゴルフ場における芝の雑草管理」

- ・日本芝および寒地型芝草に高い安全性を有すことより、春先から盛夏期まで安全に使用できる。
- ・本剤は、プレーヤーの踏圧を受け、3～5mmの低い刈高で管理され、非常にストレスがかかるパッティンググリーンにおいても安全に使用できる。
- ・本剤はメヒシバ、オヒシバ等一年生イネ科雑草に高い生育期処理効果を示すが、前述の如く当該芝草に高い安全性を有するので、現在問題になっているメヒシバ等の雑草防除において非常に有用である。
- ・本剤は散布後速やかに吸収されるので、降雨等による効果への影響は少ない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

「水稻栽培場面における雑草管理」

- ・ノビエ類と水稻との高い選択性により、寒冷地から暖地における水稻栽培において、また西南暖地の早期栽培地帯においても安全に使用できる。
- ・各種の土壌種において安全に使用できる。(砂壤土～埴土)
- ・一般の水稻除草剤による防除が不十分で、高葉齢まで生育が進んでしまったノビエに対しても安定した効果を発揮する。
- ・水稻の直播栽培における水田一年生イネ科雑草に対しても有効である。
- ・育苗箱における覆土から発芽するノビエ類に対しても防除が可能である。
- ・本剤は散布後速やかに吸収されるので、降雨等による効果への影響は少ない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)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 グラスホップ (メタミホップ 10%乳剤)

作物名	適用雑草名	使用時期	使用量		本剤の使用回数	使用方法	メタミホップを含む農薬の総使用回数
			薬量	希釈水量			
日本芝	一年生イネ科雑草	春夏期 雑草生育期 (芝生育期)	0.1~0.3 mL/m ²	100~200 mL/m ²	3回以内	雑草 茎葉 散布	3回以内
西洋芝 (ベントグラス)	メヒシバ						
西洋芝 (カタキブルグラス) 西洋芝 (ライグラス)							

② ピゼロ 1 キロ粒剤 (メタミホップ 0.9%粒剤) (申請中)

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	ノビエ	移植後 15日～ ノビエ 3葉期まで 但し、収穫 50日前まで	壤土 ～埴土	1kg/10a	3回以内	湛水 散布	全域(近畿・中国・四国、九州を除く)の普通期及び早期栽培地帯
							九州の普通期栽培地帯
		移植後 15日～ ノビエ 4葉期まで 但し、収穫 50日前まで		1.5kg /10a			近畿・中国・四国の普通期及び早期栽培地帯
		移植後 15日～ ノビエ 5葉期まで 但し、収穫 50日前まで					北海道、東北、関東・東山・東海の普通期及び早期栽培地帯
							九州の普通期栽培地帯
							近畿・中国・四国の普通期及び早期栽培地帯

メタミホップを含む
農薬の総使用回数

3回以内
(乳剤は2回以内)

③ ピゼロ乳剤（メタミホップ3.3%乳剤）（申請中）

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
				薬量	希釈水量			
移植水稻	ノビエ	移植後20日～ ルビエ5葉期まで 但し、収穫50日	壤土～ 埴土	300mL /10a	100L	2回 以内	湛水散布又は 落水散布	北海道、東北
		移植後20日～ ルビエ6葉期まで 但し、収穫50日 前まで						北陸、関東・東山・東 海、近畿・中国・四 国の普通期栽培地帯 及び関東・東山・東 海の早期栽培地帯
			砂壤土～ 埴土					九州の普通期及び早 期栽培地帯

メタミホップを含む 農薬の総使用回数
3回以内

2. 使用上の注意事項

① グラスホップ

- (1) 使用量に合わせ薬剤を調製し、使い切ること。
- (2) 広葉およびカヤツリグサ科雑草には効果が劣るので、それらの優占圃場ではこれらの雑草に有効な除草剤との体系で使用すること。
- (3) 散布薬液の飛散や流出によって周辺作物に影響を及ぼすので、十分に注意して使用すること。
- (4) 激しい降雨が予想される場合は、使用をさけること。
- (5) 使用残りの薬剤は密栓し、必ず安全な場所に保管すること。

② ピゼロ1キロ粒剤

- (1) 必要に応じて有効な前処理剤との組合せで使用すること。
- (2) 散布に当たっては水の出入りを止めて湛水状態（水深3～5cm）で均一に散布すること。
散布後3～4日は湛水状態を保ち、散布後7日間は落水、かけ流しはしないこと。
- (3) 漏水田（減水深2cm/日以上）では薬害が発生するおそれがあるので、使用しないこと。
- (4) 本剤の使用に当たっては、使用量、使用時期、使用方法を誤らないように注意し、特に初

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

めて使用する場合は、病害虫防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。

③ピゼロ乳剤

- (1) 散布液は所定の濃度に調製し、使いきること。
- (2) 使用の直前に容器をよく振ること。
- (3) 必要に応じて有効な前処理剤との組合せで使用すること。
- (4) 湛水散布で使用する場合には、水の出入りを止めて湛水状態（水深3～5cm）で均一に散布し、散布後3～4日は湛水状態を保つこと。
- (5) 落水散布で使用する場合には、まきむらのないよう均一に散布し、散布後少なくとも2日間は入水しないこと。
- (6) 散布後7日間は落水、かけ流しはしないこと。
- (7) 漏水田（減水深2cm/日以上）では効果が劣るので、使用しないこと。
- (8) 散布直後に降雨が予想される場合は散布をひかえること。
- (9) 周辺作物（特にとうもろこし）に対して、薬害を生じるおそれがあるので、飛散しないように注意して散布すること。
- (10) 本剤の使用に当たっては、使用量、使用時期、使用方法を誤らないように注意し、特に初めて使用する場合は、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。

3. 水産動植物に有毒な農薬については、その旨

① グラスホップ（メタミホップ10%乳剤）

この登録に係る使用方法では該当がない。

② ピゼロ1キロ粒剤（メタミホップ0.9%粒剤）

(1) 水産動植物（魚類）に影響を及ぼすので、養魚田では使用しないこと。

③ ピゼロ乳剤（メタミホップ3.3%乳剤）

(1) 水産動植物（魚類）に影響を及ぼすので、養魚田では使用しないこと。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

V. 残留性および環境中予測濃度算定関係

1. 作物残留

(1) 分析方法の原理と操作概要

玄米：

公的分析：試料をアセトニトリルで抽出し、C₁₈ ミニカラムで精製し、高速液体クロマトグラフタンデム型質量分析計 (LC/MS/MS) を用いて定量する。

社内分析：試料をアセトニトリルで抽出し、ヘキサン洗浄及び塩析分離をする。ENVI-Carb/SAX/PSA カラム及びシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製後、高速液体クロマトグラフ質量分析計 (LC/MS) で定量する。

稲わら：

公的分析：試料をアセトニトリルで抽出し、C₁₈ ミニカラムで精製し、高速液体クロマトグラフタンデム型質量分析計 (LC/MS/MS) を用いて定量する。

社内分析：試料をアセトニトリルで抽出し、ヘキサン洗浄及び塩析分離をする。ENVI-Carb/SAX/PSA カラム及びシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製後、高速液体クロマトグラフタンデム型質量分析計 (LC/MS/MS) で定量する。

(2) 分析対象の化合物

一般名：メタミホップ

化学名：(R)-2-[4-(6-クロロ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イルオキシ)フェニル]-2'-フルオロ-N-メチルピロオニド

分子式：C₂₃H₁₈ClFN₂O₄

分子量：440.85

代謝経路図中での記号：A

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

(3) 残留試験結果

①0.9%粒剤

作物名 (分析部位) 年度	剤型 (有効成分量) 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 (ppm)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					メタミホップ		メタミホップ	
					最高値	平均値	最高値	平均値
					㈱残留農薬研究所		㈱化学分析コンサルタント	
水稻 (玄米) 平成 18 年	粒剤 0.9% 1.5kg/10a 湛水散布	植調 古川	0	—	<0.005	<0.005	<0.002	<0.002
			3	29	<0.005	<0.005	<0.002	<0.002
			3	40	<0.005	<0.005	<0.002	<0.002
			3	47	<0.005	<0.005	<0.002	<0.002
		日植調研	0	—	<0.005	<0.005	<0.002	<0.002
			3	30	<0.005	<0.005	<0.002	<0.002
			3	40	<0.005	<0.005	<0.002	<0.002
			3	50	<0.005	<0.005	<0.002	<0.002
水稻 (稲わら) 平成 18 年	粒剤 0.9% 1.5kg/10a 湛水散布	植調 古川	0	—	<0.04	<0.04	<0.002	<0.002
			3	29	0.41	0.40	0.388	0.376
			3	40	0.30	0.29	0.544	0.542
			3	47	0.09	0.09	0.128	0.122
		日植調研	0	—	<0.04	<0.04	<0.002	<0.002
			3	30	0.13	0.12	0.458	0.448
			3	40	0.06	0.06	0.147	0.142
			3	50	<0.04	<0.04	0.006	0.006

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

②0.9% 粒剤+3.3%EC

作物名 (分析部位) 年度	剤型 (有効成分量) 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 (ppm)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					メタミホップ		メタミホップ	
					最高値	平均値	最高値	平均値
					財残留農薬研究所		農化学分析コンサルタント	
水稻 (玄米) 平成 18 年	粒剤 (0.9%) 1.5kg/10a 湛水散布(1回) → 乳剤 (3.3%) 300mL/ 水 100L/10a 落水茎葉散布 (2回)	植調 古川	0	—	<0.005	<0.005	<0.002	<0.002
			3	29	0.029	0.028	0.029	0.029
			3	40	0.022	0.021	0.017	0.016
			3	47	<0.005	<0.005	0.002	0.002
		日植調研	0	—	<0.005	<0.005	<0.002	<0.002
			3	30	<0.005	<0.005	<0.002	<0.002
			3	40	<0.005	<0.005	<0.002	<0.002
			3	50	<0.005	<0.005	<0.002	<0.002
水稻 (稲わら) 平成 18 年	粒剤 (0.9%) 1.5kg/10a 湛水散布(1回) → 乳剤 (3.3%) 300mL/ 水 100L/10a 落水茎葉散布 (2回)	植調 古川	0	—	<0.04	<0.04	<0.002	<0.002
			3	29	2.28	2.24	2.39	2.34
			3	40	1.13	1.10	0.968	0.960
			3	47	0.63	0.60	0.741	0.736
		日植調研	0	—	<0.04	<0.04	<0.002	<0.002
			3	30	0.98	0.96	1.33	1.32
			3	40	0.62	0.60	0.459	0.448
			3	50	0.17	0.16	0.428	0.417

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

<参考資料> 水稻玄米中の代謝分解物残留分析結果

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)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住商アロインターナショナル(株)、科研製薬(株)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住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

2.乳汁試験

試験省略

試験省略理由:稲わらでの残留量が 1ppm 以下であるため。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

3. 土壌残留

3.1. 畑作状態

(1) 分析法の原理および操作概要

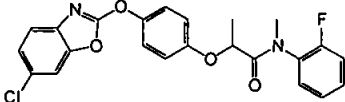
1) 分析法の原理と操作概要

メタミホップ

試料をアセトニトリルで抽出後、ヘキサン洗浄し、アセトニトリル層にトルエンを加え脱水後、GC/SAX/PSA ミニカラムおよび PH ミニカラムクロマトグラフィーで精製し、高速液体クロマトグラフ質量分析計 (LC/MS/MS) を用いて定量する。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

(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	代謝経路 図中での 記号
メタミホップ	(R)-2-[4-(6-クロロ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イルオキシ)フェノキシ]-2'-フルオロ-N-メチルプロピオンアニリド	$C_{23}H_{18}ClFN_2O_4$	440.85	-	A
					

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

分析対象 化合物	化合物名 (CAS 名)	分子式	分子量	親化合物 への 換算係数	代謝経路 図中での 記号

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

(3) 残留試験結果

推定半減期：

親化合物	： 軽埴土	約 14 日
	： 壤質砂土	約 6 日

分析機関：(株)化学分析コンサルタント

No.	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 (mg/kg)															合計値 ()					
					メタミホップ (A)			代謝物			代謝物			代謝物			代謝物								
					最高値	回数	平均値	最高値	回数	平均値	最高値	回数	平均値	最高値	回数	平均値	最高値	回数	平均値	最高値	回数	平均値	最高値	平均値	
1	日植調 火山灰 軽植土 平成 20 年	乳剤 (10.0%) 300mL/10a	0	—	<0.001	2	<0.001																		
			3	0	1.080	2	1.080																		
			3	1	1.560	2	1.500																		
			3	3	0.679	2	0.652																		
			3	7	0.567	2	0.563																		
			3	15	0.525	2	0.518																		
			3	30	0.118	2	0.118																		
			3	60	0.043	2	0.043																		
3	91	0.014	2	0.014																					
2	西日本 グリーン研 洪積花崗 岩系土壌 壤質砂土 平成 20 年	乳剤 (10.0%) 300L/10a	0	—	<0.001	2	<0.001																		
			3	0	0.217	2	0.209																		
			3	1	0.122	2	0.122																		
			3	3	0.140	2	0.134																		
			3	7	0.157	2	0.155																		
			3	15	0.024	2	0.024																		
			3	30	0.005	2	0.005																		
			3	60	<0.001	2	<0.001																		
3	90	<0.001	2	<0.001																					

分析機関：(株)化学分析コンサルタント

No.	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 (mg/kg)															合計値 ()						
		濃度	回数		メタミホップ (A)			代謝物			代謝物			代謝物			代謝物			最高値	平均値					
					最高値	回数	平均値	最高値	回数	平均値	最高値	回数	平均値	最高値	回数	平均値	最高値	回数	平均値							
1	日植調 火山灰 軽埴土 平成 20 年	乳剤 (10.0%) 300mL/10a	0	—	<0.001	2	<0.001																			
			3	0	1.080	2	1.080																			
			3	1	1.560	2	1.500																			
			3	3	0.679	2	0.652																			
			3	7	0.567	2	0.563																			
			3	15	0.525	2	0.518																			
			3	30	0.118	2	0.118																			
			3	60	0.043	2	0.043																			
2	西日本 グリーン研 洪積花崗 岩系土壌 壤質砂土 平成 20 年	乳剤 (10.0%) 300L/10a	0	—	<0.001	2	<0.001																			
			3	0	0.217	2	0.209																			
			3	1	0.122	2	0.122																			
			3	3	0.140	2	0.134																			
			3	7	0.157	2	0.155																			
			3	15	0.024	2	0.024																			
			3	30	0.005	2	0.005																			
			3	60	<0.001	2	<0.001																			
3	90	<0.001	2	<0.001																						

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

3.2. 水田状態

1) 分析法の原理と操作概要

①容器内試験

メタミホップ

試料をアセトニトリルで抽出後、酢酸エチル転溶し、フロリジルカラムクロマトグラフィーで精製後、高速液体クロマトグラフ質量分析計 (LC/MS) で定量する。

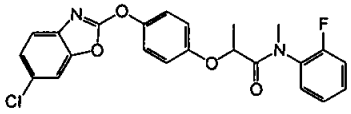
②圃場試験

メタミホップ

試料をアセトニトリルで抽出後、ヘキサン洗浄及び塩析分離する。ENvi-Carb II/SAX/PSA カラム及びPHカラムクロマトグラフィーで精製後、高速液体クロマトグラフ質量分析計 (LC/MS/MS) で定量する。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

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	代謝経路 図中での 記号
メタミホップ	(R)-2-[4-(6-クロロ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イルオキシ)フェノキシ]-2'-フルオロ-N-メチルプロピオンアニリド	C ₂₃ H ₁₈ ClFN ₂ O ₄	440.85	—	A
					

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

分析対象 化合物	化合物名 (CAS 名)	分子式	分子量	親化合物 への 換算係数	代謝経路 図中での 記号

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

3) 残留試験結果

① 容器内試験 (水田状態)

推定半減期:

親化合物: 火山灰軽埴土 43 日

沖積軽埴土 57 日

分析機関：株式会社化学分析コンサルタント

No.	試料調製 及び 採取場所	被検物質の処理方法		経過 日数	測定値 (mg/kg)								合計	合計	合計				
		濃度・量	回数		タミップ														
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値							
1	日植調研究所 (火山灰軽埴土) 水田 平成 17 年度	純品 1.0mg/kg	0	—	<0.002	<0.002													
			1	0	0.852	0.847													
			1	1	0.739	0.728													
			1	3	0.710	0.700													
			1	10	0.577	0.570													
			1	30	0.379	0.376													
			1	60	0.186	0.180													
			1	90	0.130	0.126													
			1	120	0.132	0.130													
			1	180	0.100	0.098													
1	240	0.067	0.065																
1	360	0.052	0.052																
2	日植調 福岡試験地 (沖積軽埴土) 水田 平成 17 年度	(25 μg /乾土 25g) 25℃	0	—	<0.002	<0.002													
			1	0	0.878	0.869													
			1	1	0.796	0.791													
			1	3	0.750	0.744													
			1	10	0.729	0.706													
			1	30	0.569	0.567													
			1	60	0.359	0.356													
			1	90	0.319	0.318													
			1	120	0.284	0.284													
			1	180	0.185	0.184													
1	240	0.167	0.166																
1	360	0.138	0.138																

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインテグレーションズ(株)、科研製薬(株)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住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

② ほ場試験 (水田状態)

推定半減期：

親化合物： 火山灰軽埴土：43日
 洪積埴壤土：47日

分析機関：㈱化学分析コンサルタント

№	試料調製 及び 採取場所	被検物質の処理方法		経過 日数	測定値 (mg/kg)								合計		
		濃度・量	回数		メタネップ										
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値			
1	日植調研究所 (火山灰軽埴土) 水田 平成 18 年度	粒剤 (0.9%) 3kg/10a		0	-	<0.001	<0.001								
				3	0	0.262	0.257								
				3	1	0.140	0.139								
				3	3	0.190	0.189								
				3	7	0.127	0.124								
				3	15	0.074	0.073								
				3	30	0.061	0.060								
				3	60	0.024	0.024								
				3	90	0.013	0.013								
				3	120	0.006	0.006								
3	150	0.005	0.005												
3	180	0.009	0.009												
2	大阪府立 食とみどりの総 合技術センター (洪積埴壤土) 水田 平成 18 年度	粒剤 (0.9%) 3kg/10a		0	-	<0.001	<0.001								
				3	0	0.161	0.160								
				3	1	0.096	0.094								
				3	3	0.104	0.103								
				3	7	0.149	0.142								
				3	15	0.096	0.094								
				3	30	0.042	0.040								
				3	60	0.017	0.017								
				3	90	0.005	0.005								
				3	120	0.004	0.004								
3	150	0.003	0.003												
3	180	0.003	0.003												

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

分析機関：(株)化学分析コンサルタント

№	試料調製 及び 採取場所	被検物質の処理方法		経過 日数	測定値 (mg/kg)								合計		
		濃度・量	回数		マイネブ										
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値			
1	日植調研究所 (火山灰軽埴土) 水田 平成 18 年度	粒剤 (0.9%) 3kg/10a		0	-	<0.001	<0.001								
				3	0	0.262	0.257								
				3	1	0.140	0.139								
				3	3	0.190	0.189								
				3	7	0.127	0.124								
				3	15	0.074	0.073								
				3	30	0.061	0.060								
				3	60	0.024	0.024								
				3	90	0.013	0.013								
				3	120	0.006	0.006								
3	150	0.005	0.005												
3	180	0.009	0.009												
2	大阪府立 食とみどりの総 合技術センター (洪積埴壤土) 水田 平成 18 年度	粒剤 (0.9%) 3kg/10a		0	-	<0.001	<0.001								
				3	0	0.161	0.160								
				3	1	0.096	0.094								
				3	3	0.104	0.103								
				3	7	0.149	0.142								
				3	15	0.096	0.094								
				3	30	0.042	0.040								
				3	60	0.017	0.017								
				3	90	0.005	0.005								
				3	120	0.004	0.004								
3	150	0.003	0.003												
3	180	0.003	0.003												

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインテグレーション(株)、科研製薬(株)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住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

4.後作残留

試験省略

省略理由：メタミホップの土壌半減期が100日以下（43～57日）であるため。

根拠条文：農林水産省農産園芸局長通知（12農産第8147号）別表2

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

5.環境中予測濃度算定に関する試験成績

5-1. 水質汚濁性試験

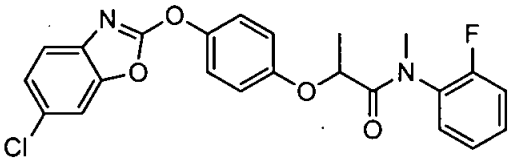
1) 分析法の原理と操作概念

メタミホップ

試料を C₁₈ ミニカラムで抽出し、高速液体クロマトグラフ/質量分析計 (LC/MS) を用いて定量する。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

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	代謝経路 図中での 記号
メタミホップ	(R)-2-[4-(6-クロロ-1, 3-ヘンソ ^o キサゾ ^o ール -2-イルオキシ)フェニル]-2'-フルオロ-N-メチルプロ ピオンアミド	C ₂₃ H ₁₈ Cl FN ₂ O ₄	440.85	—	A
					

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

分析対象 化合物	化合物名 (CAS 名)	分子式	分子量	親化合物への 換算係 数	代謝経路 図中での 記号

3) 試験結果

① 田面水

分析機関：(財)残留農薬研究所

試料調製 及び 採取場所	被検物質の処理方法		経過 日数	測定値 (mg/kg)														合計
	濃度・量	回数		クミップ														
				最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
(財)残留農薬研 究所 (灰色低地土 軽埴土) 平成 18 年度	粒剤 (0.9%) 1.5 kg/10a	0	-	<0.001	<0.001													
		1	0*	0.085	0.084**													
		1	1	0.039	0.038													
		1	3	0.005	0.005													
		1	7	0.001	0.001													
		1	14	<0.001	<0.001													
(財)残留農薬研 究所 (多湿黒ボク 土埴壤土) 平成 18 年度	粒剤 (0.9%) 1.5 kg/10a	0	-	<0.001	<0.001													
		1	0*	0.131	0.131**													
		1	1	0.039	0.038													
		1	3	0.007	0.006													
		1	7	0.001	0.001													
		1	14	<0.001	<0.001													

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)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住商アグロインテグレーション(株)、科研製薬(株)にある。

試料調製 及び 採取場所	被検物質の処理方法		経過 日数	測定値 (mg/kg)														合計	
	濃度・量	回数		タミホップ															
				最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値				
(財)残留農薬研 究所 (灰色低地土 軽埴土) 平成 18 年度	乳剤 (3.3%)	0	-	<0.001	<0.001														
		1	0	0.142	0.142														
		1	1	0.025	0.024														
		1	3	0.005	0.005														
		1	7	<0.001	<0.001														
		1	14	<0.001	<0.001														
(財)残留農薬研 究所 (多湿黒ボク 土埴壤土) 平成 18 年度	300mL/10a (0.3mL/m ²)	0	-	<0.001	<0.001														
		1	0	0.147	0.143														
		1	1	0.023	0.023														
		1	3	0.005	0.005														
		1	7	<0.001	<0.001														
		1	14	<0.001	<0.001														

② 浸透水

分析機関：(財)残留農薬研究所

試料調製 及び 採取場所	被検物質の処理方法		経過 日数	測定値 (mg/kg)														合計
	濃度・量	回数		クミホップ														
				最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
(財)残留農薬研 究所 (灰色低地土 軽埴土) 平成 18 年度	粒剤 (0.9%) 1.5 kg/10a	0	-	<0.001	<0.001													
		1	7	<0.001	<0.001													
		1	14	<0.001	<0.001													
(財)残留農薬研 究所 (多湿黒ボク 土埴壤土) 平成 18 年度		0	-	<0.001	<0.001													
		1	7	<0.001	<0.001													
		1	14	<0.001	<0.001													

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)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住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

試料調製 及び 採取場所	被検物質の処理方法		経過 日数	測定値 (mg/kg)														合計
	濃度・量	回数		タミホップ														
				最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値			
(財)残留農薬研 究所 (灰色低地土 軽埴土) 平成 18 年度	乳剤 (3.3%) 300mL/10a (0.3mL/m ²)	0	-	<0.001	<0.001													
		1	7	<0.001	<0.001													
		1	14	<0.001	<0.001													
(財)残留農薬研 究所 (多湿黒ボク 土埴壤土) 平成 18 年度	乳剤 (3.3%) 300mL/10a (0.3mL/m ²)	0	-	<0.001	<0.001													
		1	7	<0.001	<0.001													
		1	14	<0.001	<0.001													

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

VI.有用動植物等に及ぼす影響

1. 水産動植物に対する影響

(1) 原体

資料 No.	試験の種類 (検体)	供試生物	1群当りの供試数	試験方法	試験水温 (°C)	LC ₅₀ またはEC ₅₀ 値 (mg/L)				試験機関 (報告年)	記載頁
						24h	48h	72h	96h		
E-1.1 GLP	魚類 急性毒性 (原体 %)	コイ (<i>Cyprinus carpio</i>)	7	流水式	22.2~ 23.4	1.0	0.43	0.36	0.33	RCC (2004年)	55
E-1.2 GLP	魚類 急性毒性 (原体 %)	ヒメダカ (<i>Oryzias latipes</i>)	10	半止水式	22.1~ 23.1	>0.58	>0.58	>0.58	>0.58	エスコ (2006年)	57
E-1.3 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	止水式	20.5~ 20.7	>2.14	0.288	—	—	HLS (2003年)	58
E-1.4 GLP	藻類 生長阻害 (原体 %)	緑藻 (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	初期濃度 1.0×10 ⁴ cells/mL	振とう 培養法	22.2~ 23.0	E _r C ₅₀ (0-72時間) : >2.03 NOEC _r (0-72時間) : >2.03				HLS (2003年)	59

値は平均実測濃度に基づく — : 測定せず

HLS : Huntingdon Life Sciences Ltd.

RCC : RCC Ltd.

エスコ : 株式会社 エスコ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

(2) 製剤

資料 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 (°C)	LC ₅₀ またはEC ₅₀ 値 (mg/L)				試験機関 (報告年)	記載頁
						24h	48h	72h	96h		
E-1.5 GLP	魚類急性毒性 乳剤:10.0%	コイ (<i>Cyprinus carpio</i>)	10匹	止水	22±2	3.55	3.38	3.38	3.38	安評 センター (2008年)	60
E-1.6 GLP	シロコ類急性 遊泳阻害 乳剤:10.0%	オオミジンコ (<i>Daphnia magna</i>)	20匹	止水	20±1	7.05	3.36	-	-		61
E-1.7 GLP	藻類生長阻害 乳剤:10.0%	緑藻 (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	初期濃度 約0.7×10 ⁴ cells/mL	振とう 培養法	23±1	ErC ₅₀ (0-72h):19.8 NOECr(0-72h):8.0					62
E-1.8 GLP	魚類急性毒性 粒剤:0.9%	ヒメダカ (<i>Oryzias latipes</i>)	10匹	止水式	22.7~ 23.4	450	320	300	250	エスコ (2006年)	63
E-1.9 GLP	シロコ類急性 遊泳阻害 粒剤:0.9%	オオミジンコ (<i>Daphnia magna</i>)	20匹	止水式	19.3~ 20.6	>43	8.1	-	-		64
E-1.10 GLP	藻類生長阻害 粒剤:0.9%	緑藻 (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	初期濃度 1.0×10 ⁴ cells/mL	振とう 培養法	24.7~ 25.0	ErC ₅₀ (0-72h):17 NOECr(0-72h):4.0				エスコ (2007年)	65
E-1.11 GLP	魚類急性毒性 乳剤:3.3%	ヒメダカ (<i>Oryzias latipes</i>)	10匹	止水式	23.0~ 23.4	14	14	14	14	エスコ (2006年)	66
E-1.12 GLP	シロコ類急性 遊泳阻害 乳剤:3.3%	オオミジンコ (<i>Daphnia magna</i>)	20匹	止水式	20.2~ 20.9	9.5	4.7	-	-		67
E-1.13 GLP	藻類生長阻害 乳剤:3.3%	緑藻 (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	初期濃度 1.0×10 ⁴ cells/mL	振とう 培養法	24.4~ 24.8	ErC ₅₀ (0-72h):22 NOECr(0-72h):8.6				エスコ (2007年)	68

値は設定濃度に基づく - : 測定せず
 安評センター: 財団法人 食品農医薬品安全性評価センター
 エスコ: 株式会社 エスコ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

水産動植物への影響に関する試験

(1) 原体

魚類急性毒性試験

①コイを用いた急性毒性試験

(資料 E-1.1)

試験機関 : RCC Ltd.

報告書作成年 : 2004 年 [GLP 対応]

被験物質 : メタミホップ原体 (純度 %)

供試生物 : コイ (*Cyprinus carpio*)

1 群各 7 匹、体長 : 平均 5.1 ± 0.4 cm、体重 : 平均 1.8 ± 0.4 g

方法 : 暴露条件 ; 流水式 (暴露時間 : 96 時間)

試験濃度 ; 0.12、0.22、0.39、0.70 および 1.3 mg/L (設定濃度)

希釈水 ; 総硬度が 202 mg CaCO₃/L の脱塩素水道水を用いた。

試験液の調製方法 ; 被験物質を DMF に溶解して mg/mL とし、さらに連続希釈してストック溶液とした。希釈水 L () の入った供試用各ガラス水槽に適切なストック溶液を 1 時間当たり mL 添加し (注入量 回/時間、 μ L/回)、均一な試験液とした。

試験系は、明期 16 時間および暗期 8 時間の周期とした。

暴露 6、24、48、72 および 96 時間後に、供試魚の死亡の有無および対照区供試魚と比較した亜致死状態を観察した。

試験液 pH : 7.6~7.8 (開始時 7.6~7.7、終了時 7.6~7.7)

溶存酸素濃度 : 7.9~8.9 mg/L (飽和濃度の >60%)

試験水温 : 22.2~23.4°C

結果 :

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0、0.12、0.22、0.39、0.70、1.3	
	実測濃度 (平均)	0、0.096、0.18、0.34、0.54、1.1	
LC ₅₀ (mg/L)* (95%信頼限界)	24 h	1.0	
	48 h	0.43 (0.34 ~ 0.54)	
	72 h	0.36 (0.28 ~ 0.48)	
	96 h	0.33 (0.26 ~ 0.43)	

* : 平均実測濃度に基づく値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

96時間の暴露期間中、希釈水対照区、溶媒対照区および平均実測濃度 0.096mg/L 区では、死亡例は認められなかった。平均実測濃度 0.18 mg/L 区では供試魚 1 例、0.34 mg/L 区では 2 例、0.54 mg/L 区および 1.1 mg/L 区では、全例死亡が認められた。

毒性症状として、平均実測濃度 0.34 mg/L 区では、自発運動減少および反転が認められ、平均実測濃度 1.1 mg/L 区では、自発運動減少、沈底静止および反転が認められた。

試験開始時における試験液中の実測濃度は、設定濃度の 85～92%であり、試験開始から試験終了時における試験液中の実測濃度は、設定濃度の 70～91%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住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

②ヒメダカを用いた急性毒性試験

(資料 E-1.2)

試験機関：株式会社エスコ

報告書作成年：2006年 [GLP 対応]

被験物質：メタミホップ原体 (純度 %)

供試生物：ヒメダカ (*Oryzias latipes*)

1 群各 10 匹、全長：平均 1.93±0.16cm、体重：平均 0.045±0.013g

方法：暴露条件；半止水式 (暴露時間 96 時間、48 時間後に換水)

試験濃度；0.7 mg/L (設定濃度)

希釈水；総硬度が 30~40 mg CaCO₃/L の脱塩素水道水を用いた。

試験液の調製方法；被験物質をアセトンに溶解して mg/L とし、試験原液とした。

試験原液 mL の希釈水 L に加え試験液とした。供試用各ガラス水槽に、試験液を加えた ()。

試験系は、明期 14 時間および暗期 10 時間の周期とした。

暴露 24、48、72 および 96 時間後に、供試魚の死亡の有無および対照区供試魚と比較した亜致死状態を観察した。

試験液 pH：6.9~7.1

溶存酸素濃度：7.9~9.6 mgO₂/L (飽和濃度の>60%)

試験水温：22.1~23.1℃

結果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0、0.7	
	実測濃度 (平均)	0、0.58	
LC ₅₀ (mg/L)* (95%信頼限界)	24 h	> 0.58	(-)
	48 h	> 0.58	(-)
	72 h	> 0.58	(-)
	96 h	> 0.58	(-)

*：平均実測濃度に基づく値 -：測定できず

96 時間の暴露期間中、希釈水対照区、溶媒対照区および全ての濃度区において、死亡例は認められなかった。

症状としては、希釈水対照区、溶媒対照区および全ての濃度区において、暴露 24、48、72 および 96 時間後共に正常であった。

試験開始時における試験液中の実測濃度は、設定濃度の 93%であり、試験開始から試験終了時における試験液中の実測濃度は、設定濃度の 74%であった。

ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 E-1.3)

試験機関 : Huntingdon Life Science Ltd.

報告書作成年 : 2003 年 [GLP 対応]

被験物質 : メタミホップ原体 (純度 %)

供試生物 : オオミジンコ (*Daphnia magna*)

1 群各 20 頭 (24 時間齢以内の個体、5 頭/容器、4 反復)

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

試験濃度 ; 0.213、0.470、1.03、2.27 および 5.0 mg/L (設定濃度)

希釈水 ; Elendt M4 培地を用いた。逆浸透処理により作製した超高純水を用いて希釈液を調製した。

試験液の調製方法 ; 被験物質をアセトンに溶解し、mg/L 原液を作製した。この一部をアセトンで連続希釈し、各試験液調製に用いる保存液を作製した。保存液の一部 (mL) を希釈液 (L) に添加し、設定濃度の試験液を調製した。

試験容器は、蓋付きガラス製容器とし、試験液を mL 入れ、ミジンコを導入した。試験系は、明期 16 時間および暗期 8 時間の周期とした。

ミジンコの遊泳阻害の有無を、暴露 24 および 48 時間後に観察した。

試験液 pH : 7.2~7.8

溶存酸素濃度 : 99~101%

試験水温 : 20.5~20.7°C

結 果 :

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0、0.213、0.470、1.03、2.27、5.0	
	実測濃度 (平均)	0、0.141、0.312、0.798、1.32、2.14	
EC ₅₀ (mg/L)* (95%信頼限界)	24 h	>2.14 (-)	
	48 h	0.288 (0.223 ~ 0.572)	

* : 平均実測濃度に基づく値 - : 測定できず

48 時間後に遊泳阻害率が 100%である最低平均実測濃度は 1.32 mg/L 区、遊泳阻害率が 10%以下である最高平均実測濃度は 0.141 mg/L 区であった。

試験開始時における試験液中の実測濃度は、設定濃度の 50~86%であり、試験開始から 48 時間後における試験液中の実測濃度は、設定濃度の 36~70%であった。

藻類生長阻害試験

(資料 E-1.4)

試験機関 : Huntingdon Life Sciences Ltd.

報告書作成年 : 2003 年 [GLP 対応]

被験物質 : メタミホップ原体 (純度 %)

供試生物 : 緑藻 (*Pseudokirchneriella subcapitata* CCAP278/4 株)

初期濃度 1×10^4 細胞/mL (3 反復)

方法 : 振とう培養法 (暴露時間 72 時間、100mL 試験培地/3 反復)

希釈培地 ; OECD テストガイドラインに示されている培地を使用した。

試験培地の調製方法 ; 被験物質をアセトンに溶解し、 g/L 原液を作製した。この一部をアセトンで連続希釈し、各試験液調製に用いる保存液を作製した。保存液の一部 (mL) を希釈培地 (L) に添加し、設定濃度の試験液を調製した。試験液の一部 (mL) に前培養液の一部 (mL) を接種し、各試験液容器に試験液 (mL) を注入し、試験培地とした。綿栓付きガラス製円錐フラスコ (mL 容) に試験培地 mL を入れ、試験区とした。開始時細胞密度約 1×10^4 細胞/mL とした。

連続蛍光灯照明下で、72 時間振とう培養した。

藻生長阻害の測定 ; 暴露開始後 24 時間間隔で暴露終了時までサンプルを採取し、フローサイトメーターを用いて細胞濃度を測定した。

試験培地 pH : 7.5~10.2 (開始時 7.5~7.8、終了時 8.6~10.2)

培養温度 : 22.2~23.0°C

結果 :

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0、0.427、0.939、2.07、4.55、10.0
	実測濃度 (平均)	—、0.261、0.473、1.20、2.03、1.98
$E_r C_{50}$ (mg/L)*	0 - 72hr	>2.03
$NOEC_r$ (mg/L)*	0 - 72hr	>2.03

* : 平均実測濃度に基づく値 — : 測定できず

開始時および試験終了時における試験液中の有効成分の実測濃度は、それぞれの設定濃度の 25~64%、および 16~58%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住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

(2) 製剤

魚類急性毒性試験

コイを用いた急性毒性試験

(資料 E-1.5)

試験機関：(財)食品農医薬品安全性評価センター

報告書作成年：2008年 [GLP 対応]

被験物質：メタミホップ 10.0%乳剤 ()

供試生物：コイ (*Cyprinus carpio*)

1群各10匹、全長：5.5~5.9 cm (平均 5.7cm)、体重：2.1~2.6 g (平均 2.4g)

方法：暴露条件；止水式 (10 匹/50L 試験水、暴露時間：96 時間)

希釈水；脱塩素水を使用した。

試験液の調製方法；希釈水に所定量の被験物質を混合、攪拌して試験液を調製した。ガラス製水槽(W600xD300xH360 mm)に調製した試験液を入れ、試験区とした。対照区として希釈水のみをの区を設けた。

試験系は、明期 16 時間および暗期 8 時間の周期とした。

暴露 1、3、6、24、48、72 および 96 時間後に、供試魚の死亡の有無および対照区供試魚と比較した毒性症状を観察した。

試験液 pH：7.5~7.9 (開始時 7.6、終了時 7.7~7.8)

溶存酸素濃度：87~97%

試験水温：21.2~22.4°C

結果：

試験濃度 (mg/L)	0、1.0、1.6、2.5、4.0、6.4、10.0	
LC ₅₀ (mg/L) (95%信頼限界)	24 h	3.55 (2.76 ~ 4.24)
	48 h	3.38 (2.94 ~ 3.83)
	72 h	3.38 (2.94 ~ 3.83)
	96 h	3.38 (2.94 ~ 3.83)

試験期間中、4.0 mg/L 群、6.4 mg/L 群および 10.0 mg/L 群において、死亡が認められた。一般状態の変化として、自発運動減少、表層遊泳、平行失調、横転、体色黒化および反転が観察された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 E-1.6)

試験機関：(財)食品農医薬品安全性評価センター

報告書作成年：2008年 [GLP 対応]

被験物質：メタミホップ 10.0%乳剤 ()

供試生物：オオミジンコ (*Daphnia magna*)
1群各 20 頭 (5 頭、4 反復/群、24 時間以内齢)

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；OECD テストガイドラインに示されている Elendt M4 培地を用いた。
試験液の調製方法；希釈水に所定量の被験物質を混合、攪拌して 10000 mg/L 試験原液とした。これらの試験原液の一部を希釈水に添加し、設定濃度の試験液を調製した。
蓋付ガラスビーカー (100 mL 容) に、試験液を入れ、試験区とした。対照区として希釈水のみを設けた。
試験系は、明期 16 時間および暗期 8 時間の周期とした。
暴露 24 および 48 時間後に、ミジンコの遊泳阻害の有無および対照区ミジンコと比較した毒性症状を観察した。

試験液 pH：7.8~8.0 (開始時 8.0、終了時 7.9~8.0)

溶存酸素濃度：7.8~8.4 mg/L

試験水温：20.3 ~ 20.6℃

結果：

試験濃度(mg/L)	0、1.0、1.7、3.0、5.1、8.8、15.0	
EC ₅₀ (mg/L) (95%信頼限界)	24 h	7.05 (5.58 ~ 9.28)
	48 h	3.36 (2.62 ~ 4.28)

試験期間中、一般状態の変化として、触覚運動の減少、横転および這いずりが観察された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

藻類生長阻害試験

(資料 E-1.7)

試験機関：(財)食品農医薬品安全性評価センター

報告書作成年：2008年 [GLP 対応]

被験物質：メタミホップ 10.0%乳剤 ()

供試生物：単細胞緑藻 (*Pseudokirchneriella subcapitata* ATCC22662 株)

初期細胞濃度 約 0.7×10^4 細胞/mL (3 反復)

方法：振とう培養法 (暴露時間 72 時間、100mL 試験液/3 反復)

希釈培地；OECD テストガイドラインに示されている TG201 培地を使用した。

試験培地の調製方法；希釈培地に所定量の被験物質を混合、試験原液とした。この一部を希釈培地に混合し、攪拌して設定濃度の試験培地を調製した。

これに前培養液の一部を加え、開始時細胞密度約 0.7×10^4 細胞/mL とした。シリコン栓付きガラス製三角フラスコ (300 mL 容) に試験培地を入れ、試験区とした。対照区として希釈培地のみを設けた。連続蛍光灯照明下で、72 時間振とう培養した。

藻生長阻害の測定；暴露開始後 24 時間間隔で暴露終了時までサンプルを採取し、フローサイトメーターを用いて細胞濃度を測定した。

試験培地 pH：7.9~8.1 (開始時 7.9~8.0、終了時 8.1)

培養温度：22.0~22.5°C

結果：

試験濃度 (mg/L)	0、2.0、4.0、8.0、16.0、32.0	
ErC ₅₀ (mg/L) (95%信頼限界)	0-72hr	19.8 (18.4~21.3)
NOECr (mg/L)	0-72hr	8.0

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

魚類急性毒性試験

ヒメダカを用いた急性毒性試験

(資料 E-1.8)

試験機関：株式会社エスコ

報告書作成年：2006年 [GLP 対応]

被験物質：メタミホップ 0.9%粒剤

供試生物：ヒメダカ (学名 *Oryzias latipes*)

1群各 10匹、全長：1.47±0.20 cm、体重：0.030±0.013 g

方法：暴露条件；止水式 (10匹/10L 試験水、暴露時間：96時間)

希釈水；脱塩素水を使用した。

試験液の調整方法；希釈水に所定量の被験物質を混合、攪拌して試験液を調製した。

ガラス製水槽 (直径 300mm、高さ 400 mm) に調製した試験液を入れ、試験区とした。対照区として希釈水のみを設けた。

試験系は、明期 16時間および暗期 8時間の周期とした。

暴露 24、48、72 および 96 時間後に、供試魚の死亡の有無および対照区供試魚と比較した毒性症状を観察した。

試験液 pH：7.2~7.5 (開始時 7.2~7.4、終了時 7.2~7.5)

溶存酸素濃度：5.3~8.4mg/L

試験水温：22.7~23.4℃

結果：

試験濃度 (mg/L)	92、150、230、380、600、960	
LC ₅₀ (mg/L) [95%信頼限界]	24 h	450 (400 ~ 510)
	48 h	320 (270 ~ 360)
	72 h	300 (230 ~ 380)
	96 h	250 (210 ~ 320)

試験期間中、230mg/L 群、380 mg/L 群、600 mg/L 群および 960 mg/L 群において、死亡が認められた。

一般症状観察の結果、上層遊泳、行動不活発、横転、横臥、着底、鼻上げ、平行失調、刺激時のみわずかに反応する、刺激に対してほとんど反応しないが認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 E-1.9)

試験機関：株式会社エスコ

報告書作成年：2006年 [GLP 対応]

被験物質：メタミホップ 0.9%粒剤

供試生物：オオミジンコ (学名 *Daphnia magna*)
1群各 20 頭 (5 頭、4 反復/群、24 時間以内齢)

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；脱塩素水を使用した。
試験液の調整方法；希釈水に所定量の被験物質を混合、攪拌して 100mL 試験原液とした。これらの試験原液の一部を希釈水に添加し、設定濃度の試験液を調整した。ガラス製ビーカー (200mL 容) に試験液を入れ、試験区とした。対照区として希釈水のみを設けた。
試験系は、明期 16 時間および暗期 8 時間の周期とした。
暴露 24 および 48 時間後に、ミジンコの遊泳阻害の有無および対照区ミジンコと比較した毒性症状を観察した。

試験液 pH：7.4~7.8 (開始時 7.4~7.5、終了時 7.8)

溶存酸素濃度：7.5~8.1mg/L

試験水温：19.3~20.6°C

結果：

試験濃度(mg/L)	4.1、6.6、10、17、27、43	
EC ₅₀ (mg/L)	24 h	>43 (—)
[95%信頼限界]	48 h	8.1(6.3~9.9)

一般症状観察の結果、遊泳不安定、自発性運動低下、底面に沈み時々遊泳、底面に沈み刺激により遊泳、底面に沈み刺激により回転、底面に沈み水中を遊泳しない (這う、底面で回転)、瀕死、浮上、死亡が観察された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

藻類生長阻害試験

(資料 E-1.10)

試験機関：株式会社エスコ

報告書作成年：2007年 [GLP 対応]

被験物質：メタミホップ 0.9%粒剤

供試生物：単細胞緑藻 (学名 *Pseudokirchneriella subcapitata*)

初期細胞濃度 約 1.0×10^4 cells/mL (3 反復)

方法：振とう培養法 (暴露時間 72 時間、100mL 試験液/3 反復)

希釈培地；OECD 培地を使用した。

試験培地の調製方法；希釈培地に所定量の被験物質を混合、試験原液とした。試験原液 1mL、*P. subcapitata* 懸濁液 0.68mL を OECD 培地に添加し、攪拌して設定濃度の試験培地を調製した。

シリコン栓付きガラス製三角フラスコ (300 mL 容) に試験培地を入れ、試験区とした。対照区として希釈培地、*P. subcapitata* のみの区を設けた。連続蛍光灯照明下で、72 時間振とう培養した。

藻生長阻害の測定；暴露開始後 24、48 および 72 時間後にサンプルを採取し、コールターカウンターを用いて細胞濃度を測定した。

試験液 pH：7.6～9.8 (開始時 7.6、終了時 7.8～9.8)

培養温度：24.7～25.0℃ (開始時 24.7～25.0)

結果：

試験濃度 (mg/L)	2.0、4.0、8.0、16.0、32.0	
ErC ₅₀ (mg/L) [95%信頼限界]	0-72hr	17(16～18)
NOECr (mg/L)	0-72hr	4.0

0～24 および 24～72 時間では 4.0mg/L 以上の試験濃度群において対照区と比較して有意差が認められた。24～48、0～4 および 0～72 時間では、8.0mg/L 以上の試験濃度群において対照区と比較して有意差が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

魚類急性毒性試験

ヒメダカを用いた急性毒性試験

(資料 E-1.11)

試験機関：株式会社エスコ

報告書作成年：2006年 [GLP 対応]

被験物質：メタミホップ 3.3%乳剤

供試生物：ヒメダカ (学名 *Oryzias latipes*)

1群各 10 匹、全長：1.61±0.34 cm、体重：0.048±0.030 g

方法：暴露条件；止水式 (10 匹/10L 試験水、暴露時間：96 時間)

希釈水；脱塩素水を使用した。

試験液の調整方法；希釈水に所定量の被験物質を混合、攪拌して試験液を調製した。

ガラス製水槽 (直径 300x 高さ 400 mm) に調製した試験液を入れ、試験区とした。

対照区として希釈水のみを設けた。

試験系は、明期 16 時間および暗期 8 時間の周期とした。

暴露 24、48、72 および 96 時間後に、供試魚の死亡の有無および対照区供試魚と比較した毒性症状を観察した。

試験液 pH：7.0~7.5 (開始時 7.0~7.2、終了時 7.3~7.4)

溶存酸素濃度：5.8~8.1mg/L

試験水温：23.0~23.4°C

結果：

試験濃度 (mg/L)	2.4、3.6、5.3、8.0、12、18	
LC ₅₀ (mg/L) [95%信頼限界]	24 h	14(12~16)
	48 h	14(12~16)
	72 h	14(12~16)
	96 h	14(12~16)

試験期間中、12mg/L 群および 18mg/L 群において死亡が認められた。

一般症状観察の結果、上層遊泳、行動不活発、横転、腹部膨満が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 E-1.12)

試験機関：株式会社エスコ

報告書作成年：2006年 [GLP 対応]

被験物質：メタミホップ 3.3%乳剤

供試生物：オオミジンコ (学名 *Daphnia magna*)

1群各20頭 (5頭、4反復/群、24時間以内齢)

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；脱塩素水を使用した。

試験液の調整方法；希釈水に所定量の被験物質を混合、攪拌して 100mL 試験原液とした。これらの試験原液の一部を希釈水に添加し、設定濃度の試験液を調整した。ガラス製ビーカー (200mL 容) に試験液を入れ、試験区とした。対照区として希釈水のみを設けた。

試験系は、明期 16 時間および暗期 8 時間の周期とした。

暴露 24 および 48 時間後に、ミジンコの遊泳阻害の有無および対照区ミジンコと比較した毒性症状を観察した。

試験液 pH：7.5~7.9 (開始時 7.5~7.6、終了時 7.8~7.9)

溶存酸素濃度：7.5~8.0mg/L

試験水温：20.2~20.9℃

結果：

試験濃度(mg/L)	1.9、3.1、4.9、7.8、13、20	
EC ₅₀ (mg/L) [95%信頼限界]	24 h	9.5 (7.4~13)
	48 h	4.7(3.9~5.4)

一般症状観察の結果、遊泳不安定、自発性運動低下、底面に沈み時々遊泳、底面に沈み刺激により遊泳、死亡が観察された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

藻類生長阻害試験

(資料 E-1.13)

試験機関：株式会社エスコ

報告書作成年：2007年 [GLP 対応]

被験物質：メタミホップ 3.3%乳剤

供試生物：単細胞緑藻 (学名 *Pseudokirchneriella subcapitata*)

初期細胞濃度 約 1.0×10^4 cells/mL (3 反復)

方法：振とう培養法 (暴露時間 72 時間、100mL 試験液/3 反復)

希釈培地；OECD 培地を使用した。

試験培地の調製方法；希釈培地に所定量の被験物質を混合、試験原液とした。試験原液 1mL、*P. subcapitata* 懸濁液 0.92mL を OECD 培地に添加し、攪拌して設定濃度の試験培地を調製した。

シリコン栓付きガラス製三角フラスコ (300 mL 容) に試験培地を入れ、試験区とした。対照区として希釈培地、*P. subcapitata* のみの区を設けた。連続蛍光灯照明下で、72 時間振とう培養した。

藻生長阻害の測定；暴露開始後 24、48 および 72 時間後にサンプルを採取し、コーンカウンターを用いて細胞濃度を測定した。

試験液 pH：7.5~7.7 (開始時 7.5、終了時 7.5~7.7)

培養温度：24.4~24.8°C

結果：

試験濃度 (mg/L)	4.8、8.6、15、28、50	
ErC ₅₀ (mg/L) [95%信頼限界]	0~72hr	22(21~24)
NOECr (mg/L)	0~72hr	8.6

0~24 および 24~72 時間では 8.6mg/L 以上の試験濃度群において対照区と比較して有意差が認められた。24~48、0~4 および 0~72 時間では、15mg/L 以上の試験濃度群において対照区と比較して有意差が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)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、3. 蚕、ミツバチおよび天敵に対する影響

資料 No.	供試生物	1 試験区当りの供試数	供試薬剤	試験方法 投与方法、投与量、 試験条件等	試験結果	試験機関 (報告年)
E-2.1	蚕 (<i>Bombyx mori</i>) 系統： 錦秋 x 鐘和 (4 齢起蚕)	20 頭 3 反復	原体： %	検体と人工飼料を混合し、人工飼料 1g 当り検体 70µg () とし、4 日間給餌した。死亡率、4、5 齢期間中の経過日数、結繭蚕数、健蛹歩合、繭重、繭層重などに対照区との差は無かった。	給与開始 4 日後までの死亡率 15%。 4、5 齢期間中の経過日数、結繭蚕数、健蛹歩合、繭重、繭層重などに対照区との差は無かった。	エスコ (2007 年)
E-2.2 GLP	ミツバチ (<i>Apis mellifera</i> L.) (働き蜂成虫)	10 頭 6 反復	原体： %	接触毒性：検体をアイトン溶液とし、100µg a.i./頭の投与液とした。これをミツバチの胸部背側に 1µL 適用した。投与後 4、24 および 48 時間後に死亡を確認した。 経口毒性：接触投与液用に調製した溶液 250 µL に 50% の糖液を加え 100µg a.i./頭の投与液を調製した。ケージごとに 200µL を 1 回投与した。投与後 4、24 および 48 時間後に死亡を確認した。	接触毒性： LD50:>100µg a.i./頭 (24 および 48 時間) 経口毒性： LD50: >100µg a.i./ 頭 (24 および 48 時間)	HLS (英国、 2002 年)
E-2.3	ナミテントウ (<i>Harmonia axyridis</i>) (3 齢幼虫)	1 頭 20 反復	乳剤： 10.0%	被験物質を 333 倍希釈した溶液に、幼虫を 5 秒間浸漬処理。暴露後 8 日まで毎日死亡数、異常行動等を観察した。	死亡率：0% 死亡および異常な行動は観察されない。	エスコ (2008 年)
E-2.4	ウツキコモリガモ (<i>Pardosa astrigena</i>) (幼体)	1 頭 20 反復	乳剤： 10.0%	被験物質を 333 倍希釈した溶液に、幼虫を 5 秒間浸漬処理。暴露後 7 日まで毎日死亡数、異常行動等を観察した。	死亡率：0% 死亡および異常な行動は観察されない。	エスコ (2008 年)
E-2.5	クワカバハカバシ (<i>Orius strigicollis</i> Poppius) (3 齢幼虫)	1 頭 20 反復	乳剤： 10.0%	被験物質を 333 倍希釈した溶液に、幼虫を 5 秒間浸漬処理。暴露後 12 日まで毎日死亡数、異常行動を観察した。	死亡率：5% 死亡 1 例確認された。 異常な行動は観察されない。羽化率も異常なし。	エスコ (2008 年)

エスコ：株式会社エスコ

HLS：Huntingdon Life Sciences Ltd.

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

資料 No.	供試生物	1 試験区当りの供試数	供試薬剤	試験方法 投与方法、投与量、 試験条件等	試験結果	試験機関 (報告年)
E-2.6	クモクサカゲロウ (<i>Chrysopa formosa</i>) (幼虫)	10 頭 3 反復	原体： %	ドライフィルム法 135ga.i./ha の割合になるようにガラス板に薬液を散布風乾後、幼虫を接種し暴露。暴露 19 日後に供試虫の状態及び蛹化率を調査、26 日後に羽化率を調査。	被験物質処理区及び無処理対照区において暴露 19 日後に全て正常に蛹化した。また、26 日後までの羽化率は、被験物質処理区では、86.7%、無処理対照区では、83.3%を示し、両区間に有意差は認められなかった。 従って 135g a.i./ha で影響は認められなかった。	
E-2.7	クマカゲリダニ (<i>Amblyseius womersleyi</i>) (幼体)	20 頭 5 反復	原体： %	ドライフィルム法及び開放法 135ga.i./ha の割合になるようにカバーガラスに薬液を散布風乾後、幼体を接種し暴露。暴露 3,7 日後の死亡率を調査、7,10,12,14 日後に雌雄の個体数、卵と幼体の数を調査	被験物質処理区の暴露 3,7 日後の Abbott の補正平均死亡率は、それぞれ $-2.4 \pm 6.4\%$ 、 $0.9 \pm 7.1\%$ で無処理対照区と比較して僅かな差であった。 また、被験物質処理区の暴露 7-14 日後の繁殖性の減少率調査では、雌 1 頭当たり補正值で $-12.1 \pm 10.6\%$ で無処理対照区に比べて僅かに増加していた。被験物質処理区の補正死亡率及び繁殖性の減少率について student t 検定を実施したところ有意水準 5% で有意差は検出されなかった。 従って 135ga.i./10a で影響は認められなかった。	エスコ (2007 年)
E-2.8	タイリクヒメハナカラムシ (<i>Orius strigicollis</i> Poppius) (成虫)	5 頭 4 反復	原体： %	ドライフィルム法 1.35 μ ga.i./ cm^2 の割合になるようにシャーレ底面、蓋内底面に薬剤アセトン溶液を各 1mL 滴下し、均一に広げ、成虫を接種し暴露。暴露 1,2,3 日後の死亡虫及び異常行動を調査。	被験物質の暴露開始時から 3 日後まで被験物質処理区及び無処理対照区において死亡例、異常行動は認められなかった。 従って 1.35ga.i./ cm^2 で影響は認められなかった。	エスコ (2011 年)

エスコ：株式会社エスコ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

2-4. 鳥類に対する影響

資料 No.	試験の種類 被験物質	供試生物	1群当りの 供試数	投与方法	投与量	LD50 又は LC50 及び無 影響量	観察された影響 等	試験機関 (報告年)
E-3.1 (GLP)	急性経口 毒性 原体： %	コリン ウズラ (<i>Colinus virinanus</i>) (16週齢)	雄5羽 雌5羽	経口 投与	0、2000 mg/kg	LD50： >2000mg/kg	投与3日後に摂 餌量の減少によ る体重減少が認 められた(有意 差無し)以外、 一般状態に影響 はみられなかつ た。	RCC (スイス、 2004年)
E-3.2 (GLP)	混餌投与 毒性 原体： %	コリン ウズラ (<i>Colinus virinanus</i>) (13日齢)	10羽 (雌雄を 区別せず、 大きさと 日齢で 選別)	5日間 混餌投与 (3日間 回復)	0、5000 mg/kg (飼料)	LC50： >1043.3 mg/kg/day (実測値)	5000 mg/kg (飼 料)投与群に死 亡なし。一般症 状等にも変化は 認められない。	RCC (スイス、 2004年)

RCC : RCC Ltd.

2-5. その他

資料 No.	試験の種類 被験物質	供試生物	1群当りの 供試数	投与量	試験方法	試験結果	試験機関 (報告年)
E-4.1 (GLP)	急性 経口毒性 原体： %	シマ ミミズ (<i>Eisenia foetida</i>) (成虫)	10匹 4回復	土壤中混入 0、95、171、309、 556、1000ppm (乾燥人工土壤 重量あたり)	各濃度(アセトン溶液) を処理した人工 土壤 739g にミミズ を放した。処理 7 および 14 日後に 死亡及び異常行 動を観察した。	LC50： >1000ppm NOEL： 95ppm (171ppm 以上で体重 減少)	HLS (英国、 2002年)

HLS : Huntingdon Life Sciences Ltd.

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

VII. 使用時安全上の注意事項、解毒法等

1. 使用時安全上の注意事項

① グラスホップ

- (1) 誤飲などのないよう注意すること。
- (2) 本剤は眼に対して軽度の刺激性があるので、散布液調製時および散布の際は保護眼鏡を着用して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、必要に応じて眼科医の手当を受けること。
- (3) 本剤は皮膚に対して中等度の刺激性があるので、散布液調製時および散布の際はゴム手袋、ゴム長靴、防除衣等を着用して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。

② ピゼロ乳剤

- (1) 本剤は眼に対して強い刺激性があるので、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十分に水洗し、眼科医の手当を受けること。
- (2) 本剤は皮膚に対して強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、農薬用マスク、不浸透性手袋、ゴム長靴、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。
- (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さけること。
- (6) 夏期高温時の使用をさけること。

2. 解毒法及び治療法

特に必要としない

3. 製造時、使用時等における事故例

報告例なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

Ⅷ. 毒性

<毒性一覧表>

1. 原体を用いた試験成績

資料No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
T-1.1 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂: 3 ♀: 3	経口	♂: 2000 ♀: 2000	♂: >2000 ♀: >2000	HLS (2002年)	T-7
T-1.2 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂: 5 ♀: 5	経皮	♂: 2000 ♀: 2000	♂: >2000 ♀: >2000	HLS (2002年)	T-8
T-1.3 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂: 5 ♀: 5	吸入	♂: 2.61 mg/L ♀: 2.61 mg/L	♂: >2.61 mg/L ♀: >2.61 mg/L	HLS (2003年)	T-9
T-1.4 (GLP)	皮膚刺激性 3日間観察	ウサギ	♀: 3	適用	0.5 g	刺激性なし	HLS (2002年)	T-11
T-1.5 (GLP)	眼刺激性 22日間観察	ウサギ	♀: 4	適用	70 mg/眼 (0.1mL相当)	軽度の刺激性	HLS (2003年)	T-13
T-1.6 (GLP)	皮膚感作性 Maximization 法 72時間観察	モルモット	投与群 ♀: 10 対照群 ♀: 5	経口	皮膚感作: 10%(Alembicol D) 0.1mL 経皮感作: 80%(Alembicol D) 0.4mL 惹起: 80 および 40% (Alembicol D) 0.2mL	感作性あり	HLS (2003年)	T-16
T-1.7 (GLP)	急性神経毒性 14日間以上観察	ラット	♂: 10 ♀: 10	経口	♂♀: 0、100、300、1000	♂: 1000 ♀: 1000 神経毒性なし	RCC (2005年)	T-19
(省略)	急性遅発性 神経毒性							T-24
T-2.1 (GLP)	90日間反復経口 投与毒性	ラット	♂: 10 ♀: 10	混餌	0、20、100、500 ppm ♂: 1.7、8.5、43.7 ♀: 2.0、9.6、46.1	♂: 20 ppm ♀: 20 ppm ♂: 1.7 ♀: 2.0	HLS (2003年)	T-25
T-2.2 (GLP)	90日間反復経口 投与毒性	イヌ	♂: 4 ♀: 4	経口	♂♀: 0、5、30、160	♂: 30 ♀: 30	RCC (2005年)	T-35
T-2.3参考1 (GLP)	90日間反復経口 投与毒性	マウス	♂: 10 ♀: 10	混餌	0、50、300、1800 ppm ♂: 7.4、45.0、272.5 ♀: 9.8、59.2、344.4	♂: 50 ppm ♀: 50 ppm ♂: 7.4 ♀: 9.8	RCC (2003年)	T-58
T-2.3 (GLP)	28日間反復経皮 毒性	ラット	♂: 5 ♀: 5	塗布	♂♀: 0、100、500、1000	♂: 100 ♀: 100	RCC (2006年)	T-66

HLS : Huntingdon Life Sciences Ltd.

RCC : RCC Ltd.

GLP : 農薬の毒性試験の適正実施に関する基準に準拠して実施された試験

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
(省略)	90 日間反復吸入投与毒性							T-74
T-2.4 (省略)	反復経口投与神経毒性							T-75
(省略)	28 日間反復経口投与遅発性神経毒性							T-77
T-3.1 (GLP)	1 年間反復経口投与毒性 (52 週投与)	イヌ	♂ : 4 ♀ : 4	経口	♂♀ : 0、1、10、100	♂ : 10 ♀ : 10	RCC (2006 年)	T-78
T-3.2 (GLP)	反復経口投与毒性 / 発がん性 (104 週投与)	ラット	♂ : 70 ♀ : 70	混餌	0、10、100、750 ppm ♂ : 0.42、4.18、34.60 ♀ : 0.52、5.17、41.80	♂ : 10 ppm ♀ : 10 ppm ♂ : 0.42 ♀ : 0.52 発がん性なし	RCC (2006 年)	T-90
T-3.3 (GLP)	発がん性 (78 週投与)	マウス	♂ : 50 ♀ : 50	混餌	0、50、300、1800 ppm ♂ : 5.64、35.37、236.45 ♀ : 7.91、48.29、297.26	♂ : 50ppm ♀ : 50ppm ♂ : 5.64 ♀ : 7.91 肝細胞腫瘍発現	RCC (2006 年)	T-128

RCC : RCC Ltd.

GLP : 農薬の毒性試験の適正実施に関する基準に準拠して実施された試験

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
T-4.1 (GLP)	繁殖毒性 (2世代)	ラット	♂ : 24 ♀ : 24	混餌	0、25、100、400 ppm 親動物 (P 世代) ♂ : 1.7、7.1、28.4 ♀ : 2.1、8.4、33.5 児動物 (F1 世代) ♂ : 2.0、8.0、33.6 ♀ : 2.2、8.9、36.0	親動物 : 25ppm ♂ (P 世代) 1.7 (F1 世代) 2.0 ♀ (P 世代) 2.1 (F1 世代) 2.2 児動物 : 25ppm 400ppm 投与群で着床数低下	RCC (2006年)	T-163
T-4.2 (GLP)	催奇形性	ラット	♀ : 22	経口	0、40、120、360	母動物 : 120 児動物 : ー 催奇形性なし	RCC (2004年)	T-180
T-4.3 (GLP)	催奇形性	ラット	♀ : 22	経口	0、10、120 (胎児への無影響量を検査)	母動物 : <10 児動物 : 10 催奇形性なし	RCC (2006年)	T-185
T-4.4 (GLP)	催奇形性	ウサギ	♀ : 20	経口	0、30、90、180	母動物 : 90 児動物 : 90 催奇形性なし	RCC (2006年)	T-191

RCC : RCC Ltd.

GLP : 農薬の毒性試験の適正実施に関する基準に準拠して実施された試験

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

資料 No.	試験の種類・期間		供試動物生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁	
T-5.1 (GLP)	変異原性： 復帰突然変異		サルモネラ菌； (TA98、TA100、 TA1535、TA1537) 大腸菌； (WP2uvrA/pKM101)		In vitro	0、50、150、500、1500、 5000µg/plate	陰性	HLS (2002年)	T-197	
T-5.2 (GLP)	変異原性： 突然変異		マウスリンホーマ 細胞 (L5178Y 細胞)		In vitro	直接法： 0、10、20、30、40、 50、60、70、80 µg/mL 代謝活性法： 0、7.8、15.6、31.3、 62.5、125、250、500、 600 µg/mL	陰性	HLS (2003年)	T-200	
T-5.3 (GLP)	変異原性： 染色体異常		ヒトリンパ球		In vitro	Metaphase 検査 直接法： 0、20、40、80 µg/mL 代謝活性法： 0、125、150、200 µg/mL	陰性	HLS (2003年)	T-203	
T-5.4 (GLP)	変異原性： 小核試験		マウス骨髓細胞 ♂：7		In vivo	0、500、1000、2000	陰性	HLS (2003年)	T-206	
T-6.1 (GLP)	生体機能に及ぼす影響	中枢神経系	一般症状 (Irwin 法)	ラット	♂：6	経口	0、100、300、1000	>1000	RCC (2006年)	T-208
T-6.2 (GLP)		呼吸器系	呼吸数、呼吸量、分時換気量	ラット	♂：4	十二指腸内投与	0、100、300、1000	>1000	RCC (2006年)	T-209
		循環器系	血圧、心拍数、心電図	ラット	♂：4	十二指腸内投与	0、100、300、1000	>1000	RCC (2006年)	

HLS：Huntingdon Life Sciences Ltd.

GLP：農薬の毒性試験の適正実施に関する基準に準拠して実施された試験

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

2. 製剤を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
TF-2.1 (GLP)	10%乳剤 急性毒性 14日間観察	ラット	♀: 3	経口	♀: 2000	♀: >2000	化合物安全研 (2008年)	F-1
TF-2.2 (GLP)	10%乳剤 急性毒性 14日間観察	ラット	♂: 5 ♀: 5	経皮	♂: 2000 ♀: 2000	♂: >2000 ♀: >2000	化合物安全研 (2008年)	F-2
TF-2.3 (GLP)	10%乳剤 皮膚刺激性 14日間観察	ウサギ	♂: 3	適用	0.5mL	中等度の刺激性	化合物安全研 (2008年)	F-3
TF-2.4 (GLP)	10%乳剤 眼刺激性 9日間観察	ウサギ	♀: 3	適用	0.1mL/眼	軽等度の刺激性	安評センター (2008年)	F-5
TF-2.5 (GLP)	10%乳剤 皮膚感作性 Buchler法	モルモット	検体感作群 ♀: 20 対照群 ♀: 10	感作: 貼付 惹起: 貼付	経皮感作: 0.2mL(原液) 3回 惹起: 0.2mL (50%液)	感作性なし	化合物安全研 (2008年)	F-7
TF-2.6 (GLP)	0.9%粒剤 急性毒性 14日間観察	ラット	♀: 3	経口	♀: 2000	♀: >2000	化合物安全研 (2006年)	F-9
TF-2.7 (GLP)	0.9%粒剤 急性毒性 14日間観察	ラット	♂: 5 ♀: 5	経皮	♂: 2000 ♀: 2000	♂: >2000 ♀: >2000	化合物安全研 (2006年)	F-10
TF-2.8 (GLP)	0.9%粒剤 皮膚刺激性 3日間観察	ウサギ	♂: 3	適用	0.5g	ごく軽度の刺激性	化合物安全研 (2006年)	F-11
TF-2.9 (GLP)	0.9%粒剤 眼刺激性 4日間観察	ウサギ	♂: 3	適用	0.1g/眼	軽度の刺激性	化合物安全研 (2006年)	F-13
TF-2.10 (GLP)	0.9%粒剤 皮膚感作性 Buchler法	モルモット	検体感作群 ♀: 20 対照群 ♀: 10	感作: 貼付 惹起: 貼付	経皮感作: 0.2mL(50%液) 3回 惹起: 0.2mL (10%液)	感作性あり	化合物安全研 (2006年)	F-16

化合物安全研: 株式会社 化合物安全性研究所

安評センター: 財団法人 食品農医薬品安全性評価センター

GLP: 農薬の毒性試験の適正実施に関する基準に準拠して実施された試験

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
TF-2.11 (GLP)	3.3%乳剤 急性毒性 14日間観察	ラット	♀: 3	経口	♀: 2000	♀: >2000	化合物安全研 (2006年)	F-18
TF-2.12 (GLP)	3.3%乳剤 急性毒性 14日間観察	ラット	♂: 5 ♀: 5	経皮	♂: 2000 ♀: 2000	♂: >2000 ♀: >2000	化合物安全研 (2006年)	F-19
TF-2.13 (GLP)	3.3%乳剤 皮膚刺激性 14日間観察	ウサギ	♂: 3	適用	0.5mL	腐食性あり	化合物安全研 (2006年)	F-20
TF-2.14 (GLP)	3.3%乳剤 眼刺激性 21日間観察	ウサギ	♂: 3	適用	0.1mL/眼	腐食性あり	化合物安全研 (2006年)	F-22
TF-2.15 (GLP)	3.3%乳剤 150倍希釈液 眼刺激性 4日間観察	ウサギ	♂: 3	適用	0.1mL/眼	極く軽度の刺激性	化合物安全研 (2006年)	F-25
TF-2.16 (GLP)	3.3%乳剤 皮膚感作性 Buehler法	モルモット	検体感作群 ♀: 20 対照群 ♀: 10	感作: 貼付 惹起: 貼付	経皮感作: 0.2mL (50%液) 3回 惹起: 0.2mL (12.5%液)	感作性あり	化合物安全研 (2006年)	F-27

化合物安全研: 株式会社 化合物安全性研究所

GLP: 農薬の毒性試験の適正実施に関する基準に準拠して実施された試験

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

3. 参考

資料 No.	試験の種類 ・期間	供試動物	1群当り 供試数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載 頁

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

1. 原体

1) 急性毒性

ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 T-1.1)

試験機関 : Huntingdon Life Sciences Ltd.

報告書作成年 : 2002 年 [GLP 対応]

検体純度 : %

供試動物 : Hsd:Sprague-Dawley(CD)ラット、約 5~7 週齢、

投与時体重 ; 雄 98~115 g、雌 91~99 g、1 群雌雄各 3 匹

観察期間 : 15 日間 (投与日を試験 1 日とする)

試験方法 : 毒性等級法

投与方法 : 検体を 1%w/v メチルセルロース水溶液に懸濁して経口投与した。投与前の一晚および投与後約 4 時間は絶食した。

観察・検査項目 : 中毒症状および生死を 15 日間観察した。体重を投与前、投与後 8 および 15 日に測定した。観察期間終了時に全動物について CO₂ 吸入により安楽死させ、肉眼的病理検査を行った。

結果 :

投与方法	強制経口
投与量 (mg/kg)	雌雄 2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄 >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	雄 発現 : 30 分 消失 : 9 日 雌 発現 : 30 分 消失 : 2 日
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄 2000

試験期間を通して、死亡は認められなかった。

中毒症状として、雌で立毛 (全例)、雄で立毛 (1 例)、歩行異常 (1 例)、円背位 (1 例) および嗜眠 (2 例) が認められた。これらの症状は雌で投与後 2 日までに、雄で投与後 9 日までに完全に消失した。

体重および肉眼的病理検査に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住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

ラットを用いた急性経皮毒性試験

(資料 T-1.2)

試験機関 : Huntingdon Life Sciences Ltd.

報告書作成年 : 2002 年 [GLP 対応]

検体純度 : %

供試動物 : Hsd:Sprague-Dawley(CD)ラット、約 8~12 週齢、
投与時体重 ; 雄 232~257 g、雌 211~222 g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間 : 15 日間 (投与日を試験 1 日とする)

投与方法 : 検体を 1%w/v メチルセルローズ水溶液に懸濁して腰背部に 24 時間塗布した。
刈毛した背面腰部皮膚に、3.64 mL/kg 体重の用量で均等に適用し、適用部位を多孔性ガーゼ (約 50 mm×50 mm) で覆い、これに非刺激性包帯を用いて固定し、さらに防水性包帯で体躯をくるみ 24 時間暴露した。暴露終了後残留する検体を温水で洗い、吸水紙により清拭した。

観察・検査項目 : 中毒症状および生死を 15 日間観察した。体重を投与前、投与後 8 および 15 日に測定した。観察期間終了時に全動物について CO₂ 吸入により安楽死させ、肉眼的病理検査を行った。

結果 :

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	雌雄 2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄 >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	なし
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄 2000

死亡例はなく、中毒症状は認められなかった。

投与後 8 日に雌 1 例で体重が減少し、雄 1 例と雌 1 例で体重増加量が抑制された。投与後 15 日に雌 2 例で体重増加量が抑制された。

肉眼的病理検査で異常は認められなかった。

また、投与部位の皮膚に、刺激性変化およびその他の異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

ラットを用いた急性吸入毒性試験

(資料 T-1.3)

試験機関 : Huntingdon Life Sciences Ltd.

報告書作成年 : 2003 年 [GLP 対応]

検体純度 : %

供試動物 : Sprague-Dawley CrI:CD® (SD) IGS BRラット、雄約7週齢、雌約9週齢、
投与時体重 ; 雄 233~273 g、雌 193~241g、1群雌雄各5匹

観察期間 : 14 日間

暴露方法 : 検体を 30%w/w でアセトンに溶解し、エアロゾル発生装置を用いてエアロゾル粒子を発生させ、4時間鼻部暴露した。アセトン濃度が爆発下限界濃度 (Lower Explosive Limit、LEL) の50%である 13,000 ppm (約 31 mg/L に等しい) を上回らないことが理論上確実である最大流量を用いてエアロゾル粒子を発生させた。暴露空気をガラスファイバーフィルターにより捕集し、重量測定法により実際濃度を求めた。対照群にはアセトンのみを含む空気 (暴露群のチャンバー内アセトン濃度と等しい) を4時間暴露した。

暴露条件 ;

設定濃度 (mg/L)	15.9
実際濃度 (mg/L)	2.61
粒子径分布 (%) *	
≥9.80 (μm)	4.0
9.80~6.00	7.1
6.00~3.50	12.6
3.50~1.55	38.9
1.55~0.93	21.2
0.93~0.52	10.1
<0.52	6.1
空気力学的質量中位径 (μm)	2.1
呼吸可能な粒子 (<3.5μm) の割合 (%)	92
チャンバー内容積 (L)	30
チャンバー内通気量 (L/分)	15
暴露条件	エアロゾル、4時間、 鼻部暴露

* : Marple cascade impactorにより2回測定した平均

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

観察・検査項目：暴露中および暴露後 14 日間、中毒症状および生死を観察した。体重を暴露前、暴露後 7 および 14 日に測定した。観察期間終了時に全動物についてペントバルビタールナトリウム腹腔内投与し、放血死させ肉眼的病理検査を行った。また、肺重量を測定した。

結果：

投与方法	吸入
暴露濃度 (mg/L)	2.61
LC ₅₀ (mg/L)	雄：>2.61 雌：>2.61
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 15 分から発現 暴露後 1 日に消失
毒性兆候の認められなかった 最高暴露濃度 (mg/L)	なし
死亡例の認められなかった 最高暴露濃度 (mg/L)	雄：2.61 雌：2.61

試験期間を通して、死亡は認められなかった。

中毒症状として、暴露中に暴露群で暴露 15 分から、対照群で暴露 30 分から呼吸深大が認められた。暴露直後には暴露群および対照群で呼吸深大およびよろめきが認められた。暴露群では暴露直後に嗜眠、半閉眼および被毛湿潤（鼻部および顎部）も認められた。これらの症状は少なくとも暴露後 2 時間、持続的に認められた。対照群でも暴露後 2 時間に半閉眼が認められた。

暴露群で暴露後 14 日に平均体重増加量が抑制された。

肉眼的病理検査では生存動物に何ら特記すべき変化は認められなかった。

肺重量への影響はなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

2) 皮膚および眼に関する刺激性

ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 T-1.4)

試験機関 : Huntingdon Life Sciences Ltd.

報告書作成年 : 2002 年 [GLP 対応]

検体純度 : %

供試動物 : New Zealand White 系雄ウサギ、1 群雄 3 匹

投与時週齢 ; 8 週齢、投与時体重 ; 3.13~4.16 kg

観察期間 : 3 日間

投与方法 : 刈毛した背面腰部皮膚を逆浸透水 0.5 mL で湿らせ、検体約 0.5 g を適用し、二重の多孔性ガーゼ (25 mm×25 mm) で覆い、半閉塞貼付した。暴露時間は 4 時間とし、その後、温水 (30~40°C) で洗浄し、給水紙により残余の検体を清拭した。

観察項目 : 暴露終了後 1、24、48 および 72 時間に適用部位の刺激性変化 (紅斑、痂皮、浮腫) の有無等を観察し、以下に示す Commission Directive 2001/59/EC の基準に従って採点した。

紅斑及び痂皮形成 :

紅斑なし	0
非常に軽度の紅斑 (かろうじて識別できる)	1
はっきりした紅斑	2
中等度から重度の紅斑	3
重度の紅斑 (深紅色) または痂皮形成 (深部の損傷)	4

浮腫形成 :

浮腫なし	0
非常に軽度の浮腫 (かろうじて識別できる)	1
軽度の浮腫 (はっきりした膨隆による明確な縁が識別できる)	2
中等度の浮腫 (縁が約 1 mm 膨隆)	3
重度の浮腫 (1 mm 以上の膨隆と暴露範囲を超えた広がり)	4

結果 : 観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

項目	最高 評点	暴露後時間			
		1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
紅斑、痂皮	4	0	0	0	0
浮腫	4	0	0	0	0
合計	8	0	0	0	0

注) 表の点数は 3 匹の平均値であり、各動物の評点は全て 0 であった

4 時間の半閉塞貼付を行った結果、何らの皮膚反応は認められなかった

以上の結果から、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住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 T-1.5)

試験機関 : Huntingdon Life Sciences Ltd.

報告書作成年 : 2003 年 [GLP 対応]

検体純度 : %

供試動物 : New Zealand White 系雄ウサギ、投与時週齢 ; 8 週齢以上、投与時体重 ; ; 3.41~3.71 kg、
1 群雄 1 匹 (洗眼群、予備試験)、雄 3 匹 (非洗眼群、本試験)

観察期間 : 22 日間

投与方法 : ウサギの右眼下瞼に検体 0.1mL (70 mg) を適用し、1 匹は 30 秒後に生理食塩水を用いて 2
~5 分間洗眼した (洗眼群)。3 匹については洗眼しなかった (非洗眼群)。もう一方の眼
は無処置、対照とした。

観察項目 : 適用後 1、24、48 および 72 時間並びに 8、15 および 22 日に角膜、虹彩、結膜の刺激性変
化を観察し、以下に示す Commission Directive 2001/59/EC の眼刺激性の分類基準に従って採
点・評価した。ウサギの健康状態および毒性症状を毎日観察した。

角膜混濁 : 混濁の程度 (最も濃い部分で判定する)

混濁なし	0
散在性またはびまん性の混濁 (通常の光沢を持った 軽度の曇りとは異なる)、虹彩の細部は明瞭に透視可能 透明な部分は残っているが、虹彩の細部がやや不明瞭	1 2
真珠様光沢部位あり、虹彩の細部は不明で瞳孔の大きさが かろうじて見分けられる	3
角膜不透明、混濁部を通して虹彩は見分けられない	4

角膜の混濁範囲 :

なし	0
1/4 以下、0 ではない	1
1/4 より広く 1/2 以下	2
1/2 より広く 3/4 以下	3
3/4 より広く全部まで	4

虹彩 :

正常	0
明瞭な深いひだ、充血、腫脹、中等度の角膜周囲の充血、 これらのいずれかまたは組み合わせ、虹彩はまだ光に反応する (反応は遅く鈍い)	1

対光反応消失、出血、著しい組織崩壊 (これらのいずれかまたはすべて) (これらのいずれかまたはすべて)	2
--	---

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

結膜発赤：（対照眼と比較して眼瞼及び眼球結膜の最も重度な部分で判定する）

血管正常	0
一部の血管が明らかに充血	1
びまん性の深紅色、個々の血管は容易に見分けられない	2
びまん性の牛肉様赤色	3

結膜浮腫：（眼瞼結膜及び／または瞬膜）

腫脹なし	0
正常を超える腫脹（瞬膜を含む）	1
眼瞼の一部の外反を伴った明らかな腫脹	2
眼瞼の約 1/2 の閉鎖を伴った腫脹	3
眼瞼の 1/2 を上回る閉鎖を伴った腫脹	4

本評価法では各動物の各評価項目について適用後 24、48 および 72 時間の評点の平均点を算出する。動物の眼に適用した際に、顕著な眼病変が生じ、被験物質適用後に 24 時間以上持続する場合、薬剤または製剤は眼を刺激する考えられる。2 匹以上で平均点が下記の下限点以上である場合、眼病変は重大と考えられる。

範囲

角膜混濁 (Corneal Opacity、 CO)	$2 \leq CO < 3$
虹彩病変 (Iris lesions、 IL)	$1 \leq IL < 2$
結膜発赤 (Redness of conjunctiva、 RoC)	$RoC \geq 2.5$
結膜浮腫 (Chemosis、 C)	$C \geq 2$

角膜混濁の平均点が 3 点以上であるか、あるいは虹彩病変が 2 点である場合、薬剤は眼に重度の損傷のリスクがあると考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

結果：観察した刺激性変化の採点*は以下の表のとおりである。

項目			最高 評点	適用後時間							適用後 24、 48、および 72 時間の平均点			
				1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	8 日	15 日	22 日				
非洗眼群	動物 番号 4187	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	0	0	—	0.0	
			面積	4	0	0	0	0	0	0	0	0	—	0.0
		虹 彩		2	0	0	0	0	0	0	0	0	—	0.0
		結膜	発赤	3	1	0	0	0	0	0	0	0	—	0.0
			浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	0	—	0.0
		動物 番号 4200	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	0	0	0	—
	面積			4	0	0	0	0	0	0	0	0	—	0.0
	虹 彩		2	0	0	0	0	0	0	0	0	—	0.0	
	結膜		発赤	3	1	1	1	1	1	1	0	—	1.0	
			浮腫	4	1	0	0	0	0	0	0	0	—	0.0
	動物 番号 4201		角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	0	0	0	—
		面積		4	0	0	0	0	0	0	0	0	—	0.0
		虹 彩		2	0	0	0	0	0	0	0	0	—	0.0
		結膜	発赤	3	1	1	1	1	1	1	0	—	1.0	
			浮腫	4	1	0	0	0	0	0	0	0	—	0.0
		合計			51	5	2	2	2	2	2	0	—	2
	平均			17	1.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0	—	0.7	
	洗眼群	動物 番号 4183	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0
面積				4	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	
虹 彩			2	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0		
結膜			発赤	3	1	1	1	1	1	1	1	0	1.0	
			浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	
合計			17	1	1	1	1	1	1	1	0	1		

* : Commission Directive 2001/59/EC

** : 予備試験 1 例の結果

非洗眼群の全動物の処置眼で結膜発赤が認められ、1 例で 24 時間後までに消失し、残りの 2 例では 15 日後までに消失した。適用 1 時間後に 2 例で非常に軽度の結膜浮腫が、2 例で非常に軽度から中等度の分泌物が認められたが、24 時間後までに消失した。

洗眼群でも結膜発赤が認められ、22 日後までに消失した。

観察期間を通して何れのウサギにも毒性症状や健康状態の悪化の症状はみられなかった。

以上の結果から、本剤はウサギの眼粘膜に対して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住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)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

(資料 T-1.6)

試験機関 : Huntingdon Life Sciences Ltd.

報告書作成年 : 2003 年 [GLP 対応]

検体純度 : %

供試動物 : Dunkin/Hartley 系モルモット、試験開始時週齢 ; 4~6 週齢、
試験開始時体重 ; 306~406 g、検体処置群 ; 一群雌 10 匹、対照群 ; 一群雌 5 匹

観察期間 : 72 時間

試験方法 : Maximization 法

投与量設定根拠 ;

感作 ; 肩甲骨部の背部皮膚を剃毛し、検体の 10% w/v Alembicol D 溶液を皮内注射した (0.1 mL/部位)。試験 7 日に肩甲骨部を剃毛し、10% w/w にしたラウリル硫酸ナトリウム含有ペトロラタムを用いて、1ヶ所当たり 0.5 mL を塗布し、試験 8 日に検体の 80% w/v Alembicol D 溶液 0.4 mL をワットマンフィルターディスク (2×4 cm) に浸み込ませ、試験部位に 48 時間閉塞貼付した。

一方、陽性対照群*は HCA (hexyl cinnamic aldehyde) の 10% v/v Alembicol D 溶液を皮内注射後、1 週間後に原液を 48 時間閉塞添付した。

惹起 ; 感作貼付 2 週間後に、左腹側部を剃毛し、検体の 80% および 40% w/v Alembicol D 溶液 0.2 mL を 24 時間惹起閉塞貼付した。

一方、陽性対照群*には、HCA (hexyl cinnamic aldehyde) の原液および 50% Alembicol D 溶液を 24 時間惹起閉塞添付した。

* 但し陽性対照群の試験は同系統モルモットおよび同試験方法を用いて 2002 年 4 月 23 日~2002 年 5 月 20 日に実施した試験の結果を記載している。

観察項目 : 惹起 24、48 および 72 時間後に適用部位の紅斑および浮腫の有無等を肉眼的に観察し、以下に示す基準に従って採点し、評価した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

紅斑および痂皮形成：

紅斑なし	0
非常に軽度の紅斑（かろうじて識別できる）	1
はっきりとした紅斑	2
中等度から重度の紅斑	3
重度の紅斑（深紅色）から紅斑の採点ができない痂皮形成	4

浮腫形成：

浮腫なし	0
非常に軽度の浮腫（かろうじて識別できる）	1
軽度の浮腫（はっきりした膨隆による明確な縁が識別できる）	2
中等度の浮腫（約1 mm 隆起）	3
重度の浮腫（1 mm 以上の膨隆と暴露範囲を超えた広がり）	4

結果：各観察時間における感作変化が認められた動物数を次頁に示す。

観察期間を通して何れのモルモットにも毒性症状や健康状態の悪化の症状はみられなかった。検体処置群の全動物で皮膚反応が認められ、溶媒対照群ではいずれの動物にも皮膚反応は認められなかった。

陽性対照群では、全動物に明瞭な紅斑および浮腫がみられた。

以上の結果から、検体の皮膚感作性は陽性であると判断される。

群		動物数	項目	感作反応動物数																		陽性率*				
				24時間						48時間						72時間										
感作	惹起	皮膚反応評点						皮膚反応評点						皮膚反応評点						24時間	48時間	72時間				
		0	1	2	3	4	計	0	1	2	3	4	計	0	1	2	3	4	計							
検体	1次： 10%検体	40% 検体	10	紅斑 浮腫	1 10	9 0	0 0	0 0	0 0	9 0	4 10	6 0	0 0	0 0	0 0	6 0	7 10	3 0	0 0	0 0	0 0	3 0	90	60	30	
	2次： 80%検体	80% 検体	10	紅斑 浮腫	2 10	6 0	2 0	0 0	0 0	10 0	4 10	5 0	1 0	0 0	0 0	7 0	6 10	4 0	0 0	0 0	0 0	4 0	80	60	40	
	溶媒	40% 検体	5	紅斑 浮腫	5 5	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	5 5	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	5 5	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0
		80% 検体	5	紅斑 浮腫	5 5	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	5 5	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	5 5	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0
陽性 対照	1次： 10%HCA	原液 HCA	10	紅斑 浮腫	2 10	1 0	7 0	0 0	0 0	15 0	4 10	4 0	2 0	0 0	0 0	8 0	-	-	-	-	-	-	80	60	-	
	2次： HCA原液	50% HCA	10	紅斑 浮腫	5 10	4 0	1 0	0 0	0 0	6 0	6 10	3 0	1 0	0 0	0 0	5 0	-	-	-	-	-	-	50	40	-	
	溶媒	原液 HCA	5	紅斑 浮腫	5 5	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	5 5	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	-	-	-	-	-	-	0 0	0 0	-	
		50% HCA	5	紅斑 浮腫	5 5	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	5 5	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	-	-	-	-	-	-	0 0	0 0	-	

陽性対照群：2002年4月23日～2002年5月20日に実施。

HCA: Hexyl cinnamic aldehyde

- : 測定せず

* : 感作陽性動物数/供試動物数×100

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

4) 急性神経毒性

ラットを用いた急性神経毒性試験

(資料 T-1.7)

試験機関 : RCC Ltd

報告書作成年 : 2005 年 [GLP 対応]

検体純度 : %

供試動物 : HanBrl:WIST ラット (SPF)、1 群雌雄各 10 匹、開始時約 6 週齢

観察期間 : 14 日間以上 [2005 年 5 月 30 (雄) または 31 (雌) 日から 2005 年 6 月 13~16 日]

投与方法 : 検体をコーン油に溶解して、0、100、300、および 1000 mg/kg の投与レベルで単回経口投与した。

用量設定根拠 :

観察・検査項目および結果 :

一般状態および死亡率 ; 一般状態および生死を毎日観察した。

死亡例はなかった。

一般状態観察において統計学的有意差の認められた所見を下表に示す。

一般状態

性別	雄				雌			
	0	100	300	1000	0	100	300	1000
投与量 (mg/kg)	0	100	300	1000	0	100	300	1000
所見/検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
毛並みの悪化	0	0	0	2	0	0	1	↑4

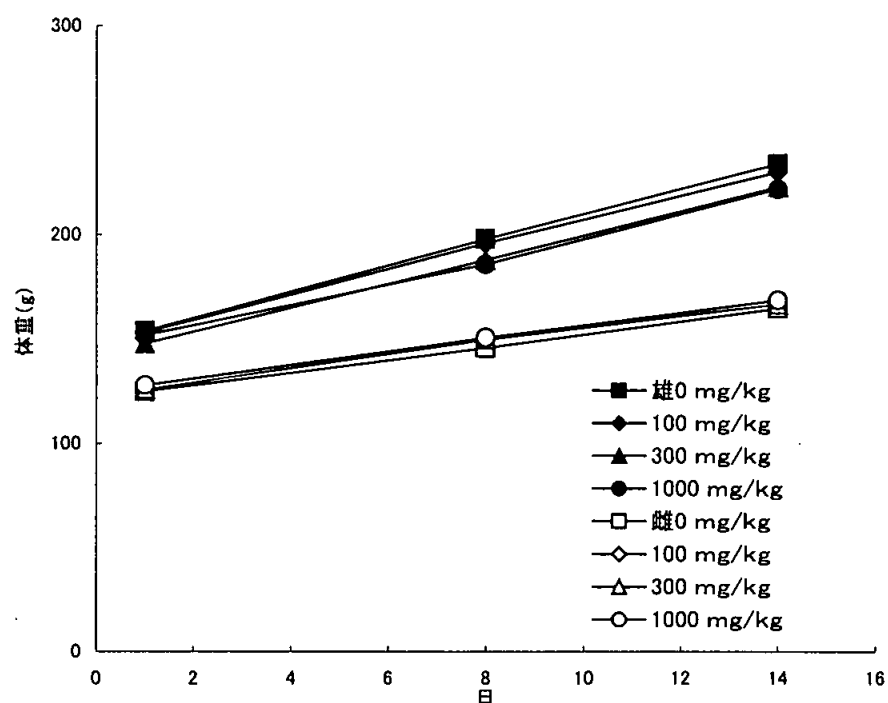
統計学的有意差 : ↑↓ : p<0.05、↑↑ : p<0.01 (Fisher の正確確率検定、申請者実施)

1000 mg/kg 投与群の雌で毛並みの悪化が増加したが、発生頻度は低く、毒性学的に重要とは考えられなかった。

体重変化 ; 投与開始前、投与日 (1 日目)、8 および 14 日目に全動物の体重を測定した。体重および体重増加量について Dunnett 検定を行った。

体重変化を次図に示す。

体重変化



いずれの投与群の雌雄でも体重について対照群との差は認められなかった。

1000 mg/kg 投与群の雄で8 および14 日目の体重増加量が抑制された(それぞれ対照群の79%および89%、ともに $p < 0.05$)。

摂餌量; 投与開始前、投与日(1日目)、8 および14 日目に全動物の飼料量を測定し、摂餌量(1日あたりの1匹あたりの摂餌量、g/動物/日) および相対摂餌量(1日あたりの体重あたりの摂餌量、g/kg/日)を算出した。

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を下表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

摂餌量

検査項目	検査 時期 (週)	投与量					
		雄			雌		
		100	300	1000	100	300	1000
摂餌量	-1				↑110		↑108
	1			↓87			
	2						↑110
相対摂餌量	-1				↑109		
	1			↓92			
	2	↓95					

統計学的有意差：↑↓：p<0.05、↑↓：p<0.01 (Dunnett 検定)

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

1000 mg/kg 投与群の雄で 1 週目に摂餌量および相対摂餌量が減少したが、2 週目には対照群との差はなかった。

その他の投与群でも対照群との差が散見されたが、投与日から 8 日目までの 1 週目に変化がないことから、偶発的なものと考えられた。

詳細な状態の観察；投与開始前、投与後 2~3 時間 (1 日目)、4 および 11 日目に全動物を対象として以下の項目を観察した。

外観 (立毛、流涎、円背位)、運動 (運動失調、振戦/攣縮、虚脱、回旋、痙攣)、行動 (活動性亢進、傾眠、探索行動の亢進、身づくろいの減少、発声)、呼吸 (呼吸困難、頻呼吸、緩徐呼吸、ラッセル音)、反射 (瞬目、耳介、虹彩の対光反射、後肢の蹴り出し (push-off)、疼痛反応、驚愕/聴覚、立ち上がり時間の延長)、その他 (流涎、四肢のチアノーゼ、散瞳、縮瞳、眼球突出、筋緊張の低下、右眼混濁)

投与に関連した異常は認められなかった。

機能検査；投与開始前、1 日目の投与後、4 および 11 日目に全動物を対象として以下の項目を測定した。

前肢/後肢握力、着地開脚幅、体温、自発運動量 [水平運動、垂直運動、中央 4 分の 1 にいた時間 (center time)]

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を下表に示す。

機能検査

検査項目	検査 時期 (日)	投与量					
		雄			雌		
		100	300	1000	100	300	1000
前肢握力	11				↑130		↑130
体温	1			↓99			↓98
	4						↓99
自発運動量 (水平運動)	1			↓50	↑147	↑137	↓64
	4			↓75			
	11						↓77
自発運動量 (垂直運動)	-4			↓61	↓69		
	1		↓62	↓23			↓33
	4			↓36		↓63	↓44
	11						↓53
自発運動量 (center time)	-4	↓46	↓68	↓64			
	1			↓43			↓42
	4			↓31		↓47	↓27
	11						↓38

統計学的有意差：↑↓：p<0.05、↑↓↓：p<0.01 (Dunnett 検定)

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

1000 および 100 mg/kg 投与群の雌で 11 日目に前肢握力が増加した。しかし、これらの変化は用量反応関係がなく、1 および 4 日目に本所見は認められず、また、変化が逆方向であることから、偶発的であり、毒性学的に重要とは考えられなかった。

1000 mg/kg 投与群の雄で 1 日目に、雌で 1 および 4 日目に対照群よりも体温が低下したが、これらの測定値 (36.9~37.6°C) は正常な生物学的変動の範囲内であり、対照群との有意差は偶発的なものと考えられた。

自発運動量の各測定項目について、すべての投与群で対照群との有意差が散見されたものの、症状観察で歩行異常を示唆する所見が認められなかったことから、これらの変化は偶発的なものと考えられた。

肉眼的病理検査；観察終了時に全動物を対象として検査した。

投与に関連した異常は認められなかった。

病理組織学的検査；観察終了時に各群雌雄各 5 匹を対象として、Vetanarcol® (Veterinaria, Zurich) を腹腔内投与して麻酔し、50 IU ヘパリン 1 mL、リンゲル液の順に体内灌

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

流させ、続いて4%ホルムアルデヒド含有0.1 Mリン酸緩衝液(pH7.4)で約10~15分間灌流固定した。残りの動物は同様に麻酔した後、放血致死させた。以下の組織について病理標本を作製し、鏡検した。

脳(前脳、中脳、小脳、橋、脳幹上部、延髄)、脊髄[頸部(C1)、胸部(T1)、腰部(L4)]、脊髄神経根[後根(腰部)、前根(腰部)]、坐骨神経(近位、坐骨切痕の下)、脛骨神経(後部、膝関節の下)、足底神経(足関節の下)、後根神経節(腰部)、眼および視神経、ガッセル神経節、腓腹筋灌流固定した動物から採取した坐骨神経、脛骨神経、および足底神経は、4%パラホルムアルデヒド・5%グルタルアルデヒド含有0.1 Mリン酸緩衝液(pH7.4)で後固定して樹脂包埋し、Leeによるグリコール・メタクリル樹脂包埋した神経組織のためのメチレンブルー・塩基性フクシン染色を一部改変した方法で染色した。眼および視神経はDavidson液で固定してパラフィン包埋し、ヘマトキシリン・エオジン染色した。その他の組織はホルマリンで固定してパラフィン包埋し、ヘマトキシリン・エオジン染色した。

投与に関連した異常は認められなかった。

以上の結果から、本剤のラットに対する急性神経毒性試験における影響として、1000 mg/kg投与群の雄で体重増加量、摂餌量、および相対摂餌量の減少が認められたが、いずれの投与群にも神経毒性を示唆する所見は認められなかったため、本剤の神経毒性に関する無毒性量は雌雄とも1000 mg/kgであると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

5)急性遅発性神経毒性

試験省略