

# 農 薬 抄 録

一般名：オキサジアルギル

---

(除草剤)

(作成会社名) バイエルクロップサイエンス株式会社

## 目 次

I. 開発の経緯	1
II. 物理的・化学的性状	2
III. 生物活性	12
IV. 適用及び使用上の注意	13
V. 残留性および水質汚濁性	18
VI. 有用動植物等に及ぼす影響	29
VII. 使用時安全上の注意、解毒法	32
VIII. 毒性	毒-1
1. 原体	毒-7
1) 急性毒性	毒-7
2) 眼及び皮膚に対する刺激性	毒-12
3) 皮膚感作性	毒-15
4) 急性神経毒性	毒-19
5) 亜急性毒性	毒-22
6) 21日間反復経口投与毒性	毒-35
7) 反復経口投与神経毒性	毒-37
8) 慢性毒性及び発がん性	毒-40
9) 繁殖性に及ぼす影響及び催奇形性	毒-81
10) 変異原性	毒-102
11) 生体の機能に及ぼす影響	毒-114
12) その他	毒-118
2. 原体混在物および代謝物	毒-155
3. 製剤	毒-163
4. 参考	毒-190
IX. 動植物及び土壌等における代謝分解	代-1
[附] オキサジアルギルの開発年表	付-1

## 1. 開発の経緯

オキサジアルギルはRP020630の試験番号でローヌ・プーラン社で発見された発芽前処理除草剤である。

日本においては、1996年よりRYH-106フロアブルの試験名で芝用除草剤として委託試験され、また、RYH-118粒剤およびRYH-116粒剤の試験名により水稲用除草剤として委託試験された結果、1997年にその実用性が認められた。

世界的には稲、サトウキビ、かんきつ、野菜類、ヒマワリなどの播種後、雑草発生前ないし発生直後に使用されている。

諸外国での登録状況は、1996年8月にコロンビアで最初に農薬登録され、RAFTの商品名で上市された。ヨーロッパではイタリアにおいて2000年2月に登録され、以後2003年時点では、フランス、フィンランド、ブルガリア、ルーマニア、スロベニアおよびクロアチアで登録されている。

ヨーロッパ共同体(EU)では2003年7月1日付けでEEC指令91/414のAnnex Iに記載され、ADIは0.008mg/kg/dayと決定された。

米国では2000年3月に輸入農産物についての残留基準設定(Import tolerance)を申請したが、同国での優先順位が低く2005年までに設定される見込みがないため、この申請を取り下げた。

[諸外国での登録状況]

国名	登録作物	登録取得年
イタリア	ヒマワリ	2000年
フランス	ヒマワリ	2003年
ブルガリア	稲	1998年
中国	稲	1998年
インド	稲	1999年
ベトナム	稲	1998年
コロンビア	稲	1996年
ジャマイカ	サトウキビ	1997年
トリニダード	サトウキビ、観賞植物	1996年
ガテマラ	稲、サトウキビ	1997年
ドミニカ	稲	1997年
コスタリカ	稲	1997年
パナマ	稲	1997年
バルバドス	サトウキビ	1997年
イスラエル	野菜	1997年

## II. 物理的・化学的性状

### 1. 名称および化学構造

#### (1) 有効成分の一般名

オキサジアルギル(oxadiargyl) (150)

#### (2) 別名 商品名：フェナックスフロアブル

キルクサ1キロ粒剤、

ローヌ・プーラン パパール1キロ粒剤

試験名：(RP020630)

#### (3) 化学名

IUPAC命名法：

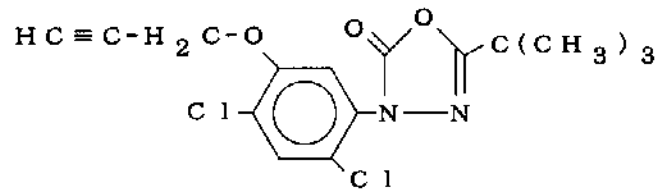
5-tert-butyl-3-[2,4-dichloro-5-(prop-2-ynyloxy)phenyl]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-one

5-tert-butyl-3-[2,4-dichloro-5-(prop-2-ynyloxy)phenyl]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-one

CA名

3-[2,4-dichloro-5-(2-propynyloxy)phenyl]-5-(1,1-dimethylethyl)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-one

#### (4) 構造式



#### (5) 分子式

C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>

#### (6) 分子量

341.2

#### (7) CAS No. 39807-15-3

## 2. 有効成分の物理的・化学的性状

### (1) 有効成分の物理的・化学的性状

分子式： $C_{16}H_{14}N_2O_3Cl_2$

分子量：341.2

色調：白色

形状：固体(粉末)

臭気：特になし

密度：1.484 g/cm<sup>3</sup> (20℃) ピクノメーター法(Rhone-Poulenc, 1994年 GLP)

融点：131℃ 示差走査熱量測定法(Rhone-Poulenc, 1994年 GLP)

沸点：測定不能(178 - 180℃で熱分解)

蒸気圧：2.5x10<sup>-6</sup> Pa (25℃) 気体流動法(Rhone-Poulenc, 1995年 GLP)

溶解度：水 0.37mg/L (20℃) カラム溶出法(Rhone-Poulenc, 1994年 GLP)

アセトン 250g/L フラスコ法(Rhone-Poulenc, 1994年 GLP)

ジクロロメタン >500g/L フラスコ法(Rhone-Poulenc, 1994年 GLP)

アセトニトリル 94.6g/L フラスコ法(Rhone-Poulenc, 1994年 GLP)

酢酸エチル 121.6g/L フラスコ法(Rhone-Poulenc, 1994年 GLP)

n-ヘプタン 0.9g/L フラスコ法(Rhone-Poulenc, 1994年 GLP)

トルエン 77.6g/L フラスコ法(Rhone-Poulenc, 1994年 GLP)

メタノール 14.7g/L フラスコ法(Rhone-Poulenc, 1994年 GLP)

n-オクタノール 3.5g/L フラスコ法(Rhone-Poulenc, 1994年 GLP)

オクタノール/水分分配係数：log P<sub>ow</sub> 3.94(20℃) HPLC法(Rhone-Poulenc, 1994年 GLP)

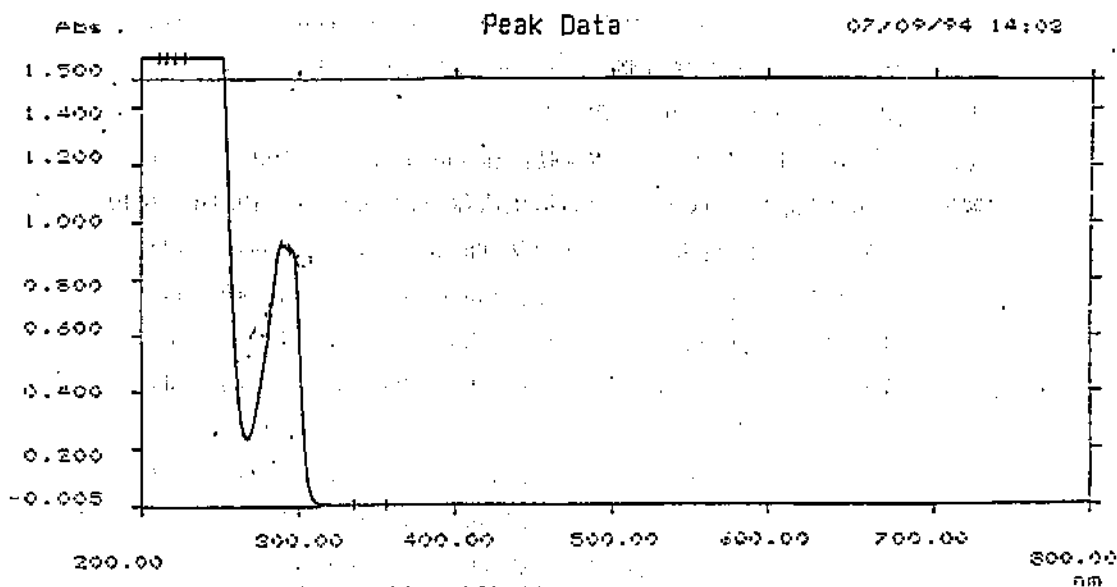
### (2) 安定性

- ①熱 安定
- ②酸・アルカリ pH3~9の範囲で安定
- ③光 安定

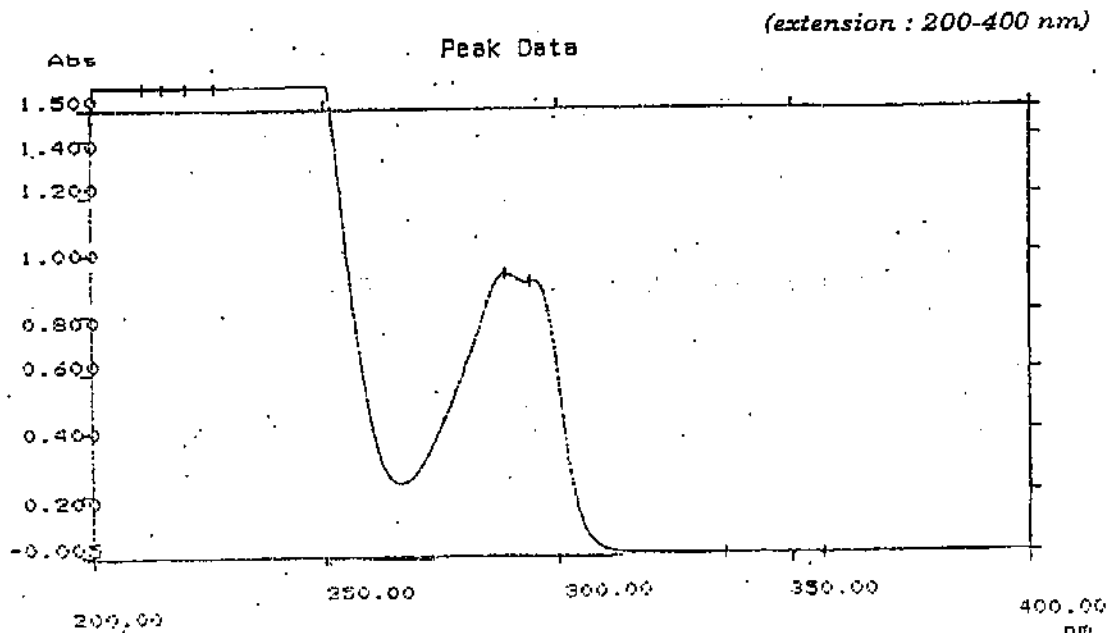
### (3) UV、MS、IRおよびNMRのスペクトル (次頁)

## UVスペクトル

Compound : RP020630  
 Concentration :  $3.104 \times 10^{-4}$  M  
 Solvent : HCl 1N / CH<sub>3</sub>OH : 10/90 (v/v)  
 Spectrophotometer : HITACHI U3000 double beam  
 Scan Speed : 120 nm x min<sup>-1</sup>  
 Slit width : 0.5 nm  
 Cell type : HELMA, 100-QS  
 Path length : 10.00 mm

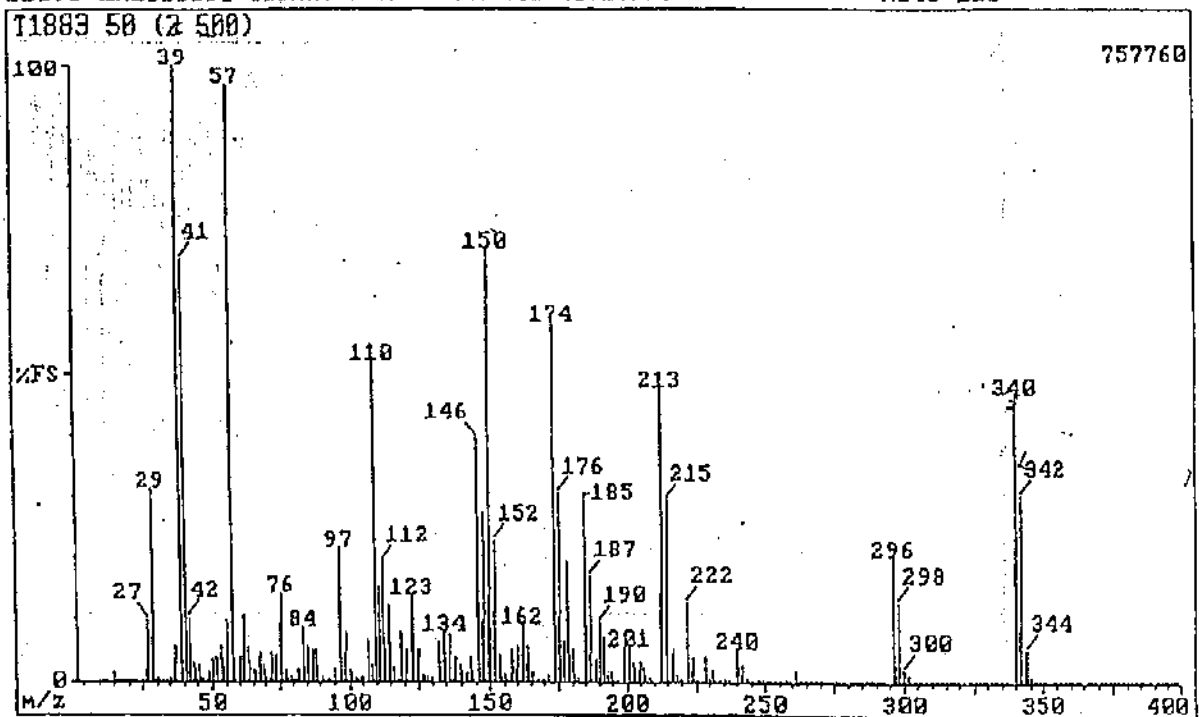


Sample : Milieu Acide Solution A521NJ50  
 Comment : 94-72/ RP020630 UV-VISIBLE SPECTRA  
 Scan Speed : 120 nm/min Slit : 0.5 nm PMT Voltage : Auto Gain  
 Baseline : User 1 Sampling Interval: Auto

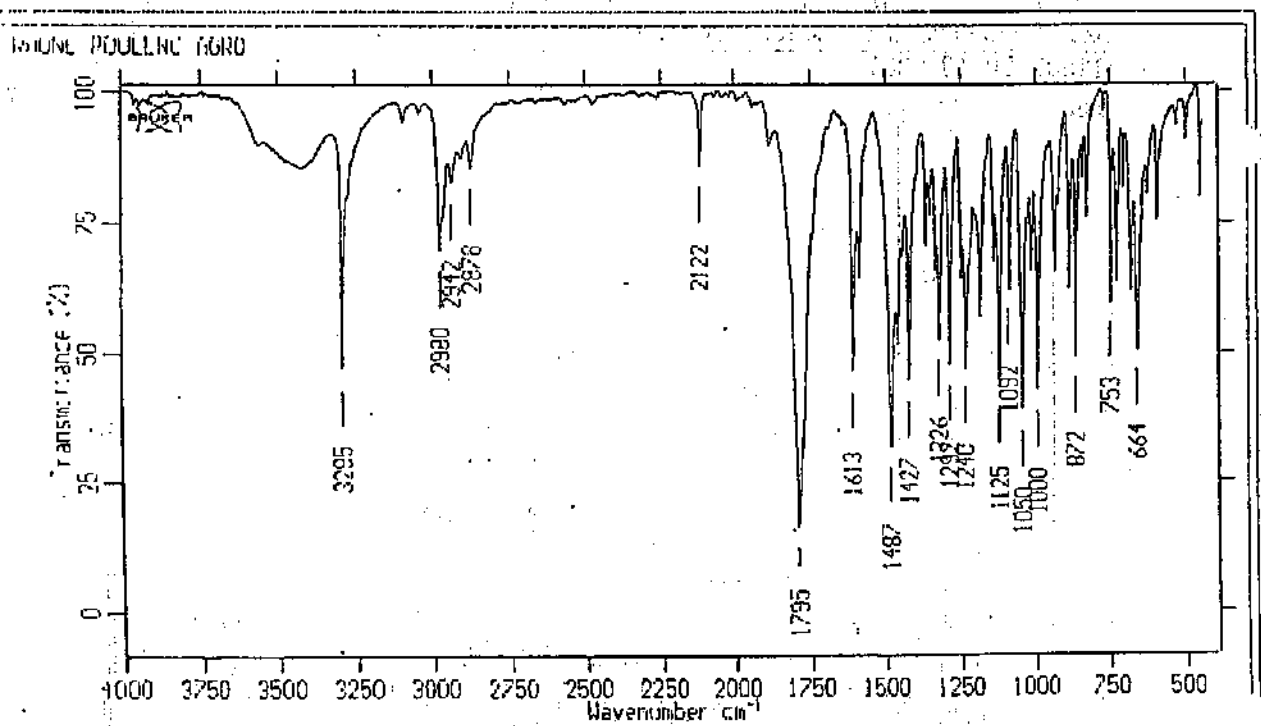


## MS スペクトル

T1883 E1+ 70eV MO 01/09/1994 18:31 RPA/CRLD TR102000  
52170 EA2000SD3 C15H14CL2N2O3 PM=340 (SOLIDE) A643-118



## IRスペクトル



Sample : EA 2000 SU3	Wavenumber range : 400.1568 - 3999.640	Measured : 5/09/91
Technique : KBr	Resolution : 2.0 zero/filling : 2	Instrument : 1F548
Operator and analysis number : JU 52170	File : EA2000S3.D	Acq. M. : Single Sided
		Sample scans : 32

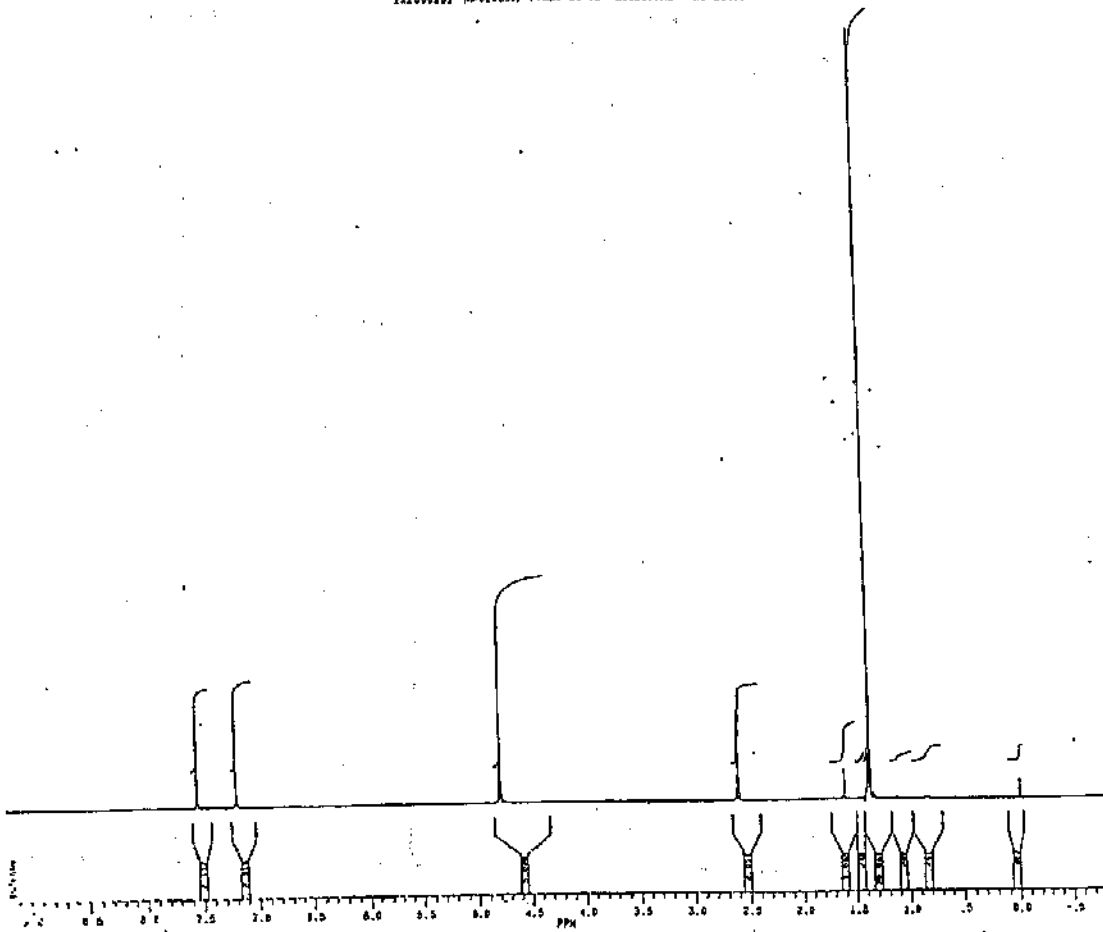


<sup>1</sup>H-NMR スペクトル

EA2000E02 (MP020630) FIMDE 94-22 KDC137/MS NO 82170



JAZ585.101  
 AU PROC  
 EXP.AU  
 DATE 28-8-94  
 SA. No 45407170  
 SOLVENT CDCl3  
 SP 200.130  
 ST 01 02000000  
 GE 5000.000  
 SI 32768  
 TO 15284  
 SW -0000.000  
 HI/P1 .300  
 PH F G  
 RO F G  
 AD 2 000  
 WC 20  
 NS 5  
 IE 257  
 DN 10  
 FM 6360  
 SQ 2000.000  
 DP 6.00 PR  
 LG .300  
 GB .100  
 CX 50.00  
 CW 21.00  
 F1 0.0000  
 F2 -.0000  
 HZ/CH 70.000  
 PPM/CH .300  
 SR 2827.37  
 D3 5.0000000  
 PB 4.00  
 SGA  
 RU 0 0  
 PM 0 0  
 OF 175.00  
 MS 8  
 US 0





3. 原体の成分組成

区分	名称		構造式	分子式	分子量	含有量 (%)	
	一般名	化学名				規格値	通常値 (VZ%)
有効成分	オキサゾールギル	5-tert-ブチル-3-(2,4-ジクロロ-5-プロパルキルオキシフェニル)-1,3,4-オキサゾール-2(3H)-オン		$C_{15}H_{14}Cl_2$ $N_2O_3$	341.2		
原体							
体							
混							
在							
物							

区分	名 称		構 造 式	分 子 式	分子重	含有量 (%)	
	一般名	化学名				規格値	通常値 (レンジ)
原 体 混 在 物							

#### 4. 製剤の組成

##### ① フェナックスフロアブル(EXP03316B)の組成

オキサジアルギル	34.5%
水、界面活性剤等	65.5%

##### ② キルクサ1キロ粒剤(RYH-118)の組成

オキサジアルギル	0.5%
鉍物質微粉等	99.5%

##### ③ ローヌ・プーランパパール1キロ粒剤(RYH-116)の組成

オキサジアルギル	0.5%
プロモブチド	6.0%
ベンゾフェナップ	5.0%
鉍物質微粉等	88.5%

##### ④ ショキボンジャンボ(粒剤)の組成

オキサジアルギル	1.7%
ピラゾレート	30.0%
鉍物質微粉等	68.3%

##### ⑤ パディクリンフロアブルの組成

オキサジアルギル	0.9%
プロモブチド	11.0%
ベンゾフェナップ	9.0%
界面活性剤、水等	79.1%

### III 生物活性

#### 1. 活性の範囲

オキサジアルギルは雑草の発生前から発生始期に処理することによって高い除草活性を示す。一年生雑草に対するスペクトラムは広く、畑地・水田に発生する多くの草種に活性を示す。活性を示す代表的な草種は以下のとおりである。

イネ科（メヒシバ、オヒシバ、タイヌビエ）、ヒユ科（アオビユ）、アカザ科（シロザ、アカザ）、カヤツリグサ科（タガヤツリ、ホタルイ）、ミズアオイ科（コナギ、ミズアオイ）、コマノハグサ科（アゼナ、アゼトウガラシ、アメリカアゼナ、アブノメ）、ツユクサ科（ツユクサ）等。

しかし、多年生雑草及びナデシコ科雑草には活性が弱い。

#### 2. 作用機構

光合成に関わる色素のうちクロロフィル、ヘム、ビリンの三種はテトラピロール構造を有するが、これらは枝わかれした光合成の一つ(ポルフィリン生合成系)で作られる。ポルフィリン生合成系では、ALA 2分子の縮合反応により、ポルホビリノーゲン(PBG)が作られ、次にその4分子からウロポルフィリノーゲンⅢ(Urogen)が合成される。UrogenはコプロポルフィリノーゲンⅢ(Coprogen)をへてプロトポルフィリノーゲンⅨ(Proto)となる。Protoはプロトポルフィリノーゲンオキシターゼ(Protox)によって、クロロフィルおよびヘムに共通の最終中間体であるプロトポルフィリンⅨ(Proto)に変換される。

オキサジアルギルは、細胞内に侵入し、葉緑体およびミトコンドリアのProtoxを阻害する。葉緑体におけるポルフィリン合成系はProtox以降の段階が遮断され、大量のProtoは細胞質に移送される。Protoは同様にオキサジアルギルによって阻害されたミトコンドリアProtoxにも利用されず、細胞膜等に存在する酸化活性で急速にProtoに変化するが、このProtoは葉緑素内に存在するポルフィリン合成系から外れていることから再度の利用はされにくく、蓄積される。

Protoは光増感物質であり、光の存在下でTypeⅡと呼ばれる光増感反応により一重項酸素を発生させる。一重項酸素と細胞膜成分による酸化反応により細胞膜が急激に過酸化され、破壊され、細胞は死に至る。

#### 3. 作用特性と防除上の利点

オキサジアルギルは散布によって土壌表面に均一な処理層を形成する。新しく発芽伸長した幼芽部がこの処理層に接触し、接触部位より薬剤が吸収され、光存在下で枯死を引き起こす。

本剤の特徴は低薬量で広い範囲の雑草に効果を示すこと、光関与型の化合物のため、連続使用による薬剤抵抗性雑草の出現する可能性が低いこと、原体の性質から粒剤、フロアブル、水和剤、乳剤など多くの剤型化が可能であることなどである。

#### IV. 適用および使用上の注意

##### 1. 適用病害虫の範囲及び使用方法

###### ① フェナックスフロアブル(EXP03316B) (オキサジアルギル 34.5% フロアブル)

作物名	適用雑草名	使用時期	107-ル当たり 使用量		本剤のみを 使用する場合 の使用回数	使用方法
			粟量	希釈 水量		
日本芝	一年生雑草	雑草発生前 (芝生育期)	100～ 200ml	200～ 300L	2回以内	全面土壌散布

###### ② キルクサ1キロ粒剤(RYH-118) (オキサジアルギル 0.5% 粒剤)

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤のみ を使用する 場合の 使用回数	使用 方法	適用地帯
移植水稲	水田一年生 雑草及び マツバイ	移植直後～ 移植後5日 (ノビエ 1葉期まで)	壤土～埴土 (減水深2cm/ 日以下)	1kg /10a	2回以内	湛 水 散 布	北海道
		植代後～ 移植前4日 又は移植直前 ～移植後5日 (ノビエ1葉 期まで)	砂壤土～埴土 (減水深1.5cm/ 日以下)				東北
			埴壤土～埴土 (減水深1cm/ 日以下)				北陸、関東・東山 ・東海、九州の普 通期栽培地帯
			壤土～埴土 (減水深1cm/ 日以下)				関東・東山・東 海、九州の早期 栽培地帯
			砂壤土～埴土 (減水深1cm/ 日以下)				近畿・中国・四国 の普通期栽培地 帯
いぐさ	水田一年生 雑草	植付後 雑草発定期 ～発生始期 (11月～12月)	埴壤土～埴土				中国、四国、九州
		雑草発生前 ～発生始期 (3月～4月)					

オキサジアルギルを含む 農薬の総使用回数
2回以内

③ ローヌ・プーラン パパール1キロ粒剤 (RYH-116)

(オキサジアルギル 0.5%、プロモブチド 6.0%、ベンゾフェナップ 5.0% 粒剤)

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤のみを使用する場合の使用回数	使用方法	適用地帯
移植 水稲	水田一年生雑草及び マツハイ ホタルイ  ウリカワ (東北を除く)  ミスガヤツリ (北海道を除く)  ヘラモダカ (北海道、東北)	移植直後～ 移植後10日 (ノビエ1.5 葉期まで)	砂壤土～埴土 (減水深2cm/日 以下、但し、 砂壤土は減水深 1.5cm/日以下)	1 kg /10 a	1 回	湛水 散布	北海道
		移植直後～ 移植後7日 (ノビエ1.5 葉期まで)	埴壤土～埴土 (減水深2cm/日 以下)				東北
			埴壤土～埴土 (減水深1cm/日 以下)				北陸、関東・東 山・東海の早期 栽培地帯
			壤土～埴土 (減水深2cm/日 以下)				関東・東山・東 海の普通期裁 培地帯
			壤土～埴土 (減水深1cm/日 以下)				近畿・中国・四 国の普通 期及び早期 栽培地帯
		移植直後～ 移植後5日 (ノビエ 1葉期まで)	埴壤土～埴土 (減水深1cm/日 以下)				九州の普通期 栽培地帯
			砂壤土～埴土 (減水深1.5cm/日 以下)				九州の早期 栽培地帯

オキサジアルギルを 含む農薬の総使用回数	プロモブチドを 含む農薬の総使用回数	ベンゾフェナップを 含む農薬の総使用回数
2回以内	2回以内	2回以内



④ ショキボンジャンボ

(オキサジアルギル 1.7%、ピラゾレート 30.0% 粒剤)

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤のみを使用する場合の使用回数	使用方法	適用地帯
移植 水稲	水田一年生 雑草 及び マツバイ ホタルイ ウリカワ	移植後 1～10日 (ノビエ 1葉期まで)	砂壌土～埴土 (減水深2cm/ 日以下、但し、 砂壌土は減水 深 1.5cm/日 以下)	小包装 (パック)  10個 (300g)	1回	水田に 小包装 (パック) のまま 投げ入 れる	北海道
		移代後～ 移植4日前 まで  又は 移植後 1～5日  (ノビエ 1葉期まで)	砂壌土～埴土 (減水深1.5cm /日以下)				東北
			砂壌土～埴土 (減水深2cm /日以下)				北陸
			砂壌土～埴土 (減水深1cm /日以下)				関東・東山・ 東海の普通 期栽培地帯
			埴土～埴土 (減水深1cm /日以下)				関東・東山・ 東海の早期 栽培地帯
			壤土～埴土 (減水深1cm /日以下)				近畿・中国・ 四国の普通 期栽培地帯
			砂壌土～埴土 (減水深1.5cm /日以下)				九州の普通 期及び早期 栽培地帯

オキサジアルギルを 含む農薬の総使用回数	ピラゾレートを含む 農薬の総使用回数
2回以内	1回

(申請：三共アグロ株式会社)

⑤ パディクリンフロアブル

(オキサジアルギル 0.9%、プロモブチド 11.0%、ベンゾフェナップ9.0% フロアブル)

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	107-ル 当たり 使用量	本剤のみ を使用す る場合の 使用回数	使用 方法	適用地帯
移植水稲	水田一年生 雑草 及び マツバイ ホタルイ ウリカワ ヒルムシロ アオミドロ、 藻類による 表層剥離	移植直後～ 移植後10日 (ノビエ1.5葉期ま で)	砂壤土～ 埴壤土	500mL			北海道
		移植直後～ 移植後10日 (ノビエ1.5葉期ま で) (移植後に使用する 除草剤との体系 で使用)					
		移植直後～ 移植後5日 (ノビエ始まで) (移植後に使用する 除草剤との体系 で使用)	壤土～ 埴壤土	250mL	1回	原液湛 水散布	

オキサジアルギルを含む 農薬の総使用回数	プロモブチドを含む 農薬の総使用回数	ベンゾフェナップを含む 農薬の総使用回数
2回以内	2回以内	2回以内

(申請：北海三共株式会社)

## 1. 使用上の注意事項

### ① フェナックスフロアブル(EXP03316B)

- (1) 使用の際は容器をよく振って均一な状態にしてから所定量を取り出すこと。
- (2) 本剤は一年生イネ科雑草の発生前に有効なので、時期を失ないように均一に散布すること。
- (3) 本剤は広葉雑草には効果が劣るので、広葉雑草の優占する芝生では、これに有効な剤との混用で使用する。
- (4) 寒冷地型芝には薬害が生じるので使用しないこと。
- (5) 日本芝の生育期には黄化や生育抑制などの影響が生じる場合があるが、1～2週間程度で回復する。
- (6) 本剤の使用に当たっては、使用量、使用時期、使用方法などを誤らないよう注意し、特に初めて使用する場合は、病害虫防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。

### ② キルクサ1キロ粒剤(RYH-118)

- (1) 本剤は雑草の発生前から生育始期に有効なので時期を失ないように散布すること。
- (2) いぐさに使用する場合は、既発生した雑草に対して効果が劣るので雑草の発生始期までに時期を失ないように使用すること。冬雑草対象の場合は11月～12月まで、春雑草対象の場合は3月～4月までに散布すること。また、本剤の一回散布のみでは十分な効果が得られない場合があるので、手取り除草するかまたは、いぐさに適用のある薬剤との体系で使用すること。
- (3) 散布に当たっては水の出入りを止めて湛水のまま田面に均一に散布し、少なくとも3～4日間は通常の湛水状態(水深3～5cm)を保ち、落水、かけ流しはしないこと。
- (4) 移植前散布の場合は植代後(ならしをおこなう場合はならし後)土が落ち着いてから散布し、散布後3日以上の間隔をあけて移植をおこなうこと。移植時にやむを得ず落水する場合は、一度に大量の水を流さないよう注意すること。
- (5) 以下のような条件下では薬害が発生する恐れがあるので使用をさけること。
  - ① 砂質土壌の水田及び漏水田。
  - ② 軟弱な苗を移植した水田。
  - ③ 極端な浅植の水田及び浮き苗の多い水田。
- (6) 稲が雨露でぬれているうちに散布すると薬剤が付着して薬害を生ずるおそれがあるので、稲が乾いてから散布すること。
- (7) 散布後、水稻葉鞘部に暗褐色の斑点を生ずることがあるが、間もなく回復し、その後の生育には影響は認められていない。
- (8) 空袋は圃場などに放置せず、適切に処理すること。
- (9) 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 ローヌ・プーラン パパール1キロ粒剤(RYH-116)

- (1) 本剤は雑草の発生前から生育始期に有効なので、時期を失ないように散布すること。なお、多年生雑草は生育段階によって効果にふれが出るので、必ず適期に散布するように注意すること。ホタルイ、ウリカワ、ミズガヤツリ、ヘラオモダカは発生始期までに使用すること。
- (2) 散布に当たっては水の出入りを止めて湛水のまま田面に均一に散布し、少なくとも3～4日間は通常の湛水状態(水深3～5cm)を保ち、落水、かけ流しはしないこと。
- (3) 以下のような条件下では薬害が発生する恐れがあるので使用をさけること。
  - ① 砂質土壌の水田及び漏水田。

- ② 軟弱な苗を移植した水田。
  - ③ 極端な浅植の水田及び浮き苗の多い水田。
  - (4) 稲が雨露でぬれているうちに散布すると薬剤が付着して薬害を生ずるおそれがあるので、稲が乾いてから散布すること。
  - (5) 散布後、葉鞘部に暗褐色の斑点を生ずることがあるが間もなく回復し、その後の生育には影響は認められていない。
  - (6) 空袋は圃場などに放置せず、適切に処理すること。
  - (7) 本剤の使用に当っては、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、病虫害防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。
- ④ ショキボンジャンボ(粒剤)
- (1) 本剤は雑草の発生前から生育始期に有効なので、ノビエの1葉期までに時期を失しないように散布すること。なお、多年生雑草は生育段階によって効果にフレが出るので、必ず適期に散布するように注意すること。ホタルイ、ウリカワは発生始期までが本剤の散布適期である。
  - (2) 移植前に使用する場合は、次の注意を守ること。
    - ① 田面水が澄んでから投入すること。
    - ② 移植は散布後4日以上間隔をあけて行い、移植時にやむを得ず落水する場合は、一度に大量の水を流さないよう注意すること。
  - (3) 苗の植え付けが均一となるように代かきをていねいに行うこと。未成熟有機物を施用した場合は、特にていねいに行うこと。
  - (4) 処理に当たっては、水の出入りを止めて水深5～6cmの湛水状態にし、散布後少なくとも3～4日間は通常の湛水状態を保ち、田面を露出させないようにし、落水、かけ流しはしないこと。自然減水により田面の一部が露出するようになったら、水尻を止めて、通常の水深になるまで水を入れて水口を閉じること。
  - (5) 本剤は小包装(パック)のまま10アール当たり10個の割合で水田に均等に投げ入れること。
  - (6) 藻や浮草が多発している水田では、拡散が不十分となり、効果の劣る可能性があるので使用を避けること。
  - (7) 散布後に多量の雨が予想される場合は除草効果が低下することがあるので使用を避けること。
  - (8) パックに使用しているフィルムは水溶性なので、ぬれた手で作業したり、降雨で破袋することのないように注意すること。
  - (9) 下記のような条件では薬害が発生する恐れがあるので使用を避けること。
    - ① 砂質土壌の水田及び漏水田。
    - ② 軟弱な苗を移植した水田。
    - ③ 極端な浅植の水田及び浮き苗の多い水田。
  - (10) 処理後数日間著しい高温が続く場合、初期生育が抑制されることがあるが、一過性のもので次第に回復し、その後の生育に対する影響は認められていない。
  - (11) 処理後、水稻葉鞘部に暗褐色の斑点を生ずることがあるが間もなく回復し、その後の生育に対する影響は認められていない。
  - (12) 散布田の水田水を他の作物に灌水しないこと。
  - (13) 河川、湖沼、地下水等を汚染しないよう、落水、かけ流しはしないこと。
  - (14) 本剤の使用に当っては、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や異常気象時は、病虫害防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。

## V. 残留性および水質汚濁性

### 1-1. 作物残留

#### (1) 分析法の原理と操作概要

(財)残留農薬研究所及び三共(株)：試料に水を加え膨潤させた後、アセトニトリルで抽出し、順次、多孔性ケイソウ土カラム、C<sub>18</sub>ミカラムおよびフロリシ<sup>ル</sup>ミカラムで精製した後、ガスクロマトグラフ(NPD)を用いて定量する。

(株)化学分析コンサルタント：試料をアセトニトリルで抽出し、順次、ケムエルトカラム、アセトニトリル分配およびアルミナカラムで精製した後、ガスクロマトグラフ(ECD)を用いて定量する。

#### (2) 分析対象化合物

一般名：オキサジアルギル

化学名：5-tert-ブチル-3-[(2,4-ジクロロ-5-(7-プロパ-2-イニルオキシ)ピリジン)-1,3,4-オキサジニル]フェニル-2(3H)-オン

#### (3) 残留試験結果

供試作物名 (分析部位) 年度	剤型(有効成分量) 希釈倍数 又は使用量 使用方法	試料調製場所	使用回数	経過日数	分析結果(ppm)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					(財)残留農薬研究所		(株)化学分析コンサルタント	
					最高値	平均値	最高値	平均値
水稲 (玄米)  平成9年	オキサジアルギル 0.5%粒剤	日植調 研究所 (牛久)	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	104	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		大阪府立 農林技術 センター	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	102	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
水稲 (稲わら)  平成9年	1kg/10a	日植調 研究所 (牛久)	0	—	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01
			2	104	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01
		大阪府立 農林技術 センター	0	—	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01
			2	102	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01

1回目処理農薬：RYH-118 1キロ粒剤 (オキサジアルギル 0.5%)

2回目処理農薬：RYH-116 1キロ粒剤

(オキサジアルギル 0.5% + フロモフチ<sup>ル</sup> 6.0% + ベンゾ<sup>ル</sup>フェナゾ<sup>ル</sup> 5.0%)

(3) 残留試験結果 (続き)



SW-972ジャンボ剤の作物残留試験結果は三共アグロ株式会社の所有である。

参考資料

1-2. 作物残留(代謝物の分析)

(1) 分析法の原理と操作概要

(財)残留農薬研究所：試料に水を加え膨潤させた後、アセトニトリルで抽出し、順次、多孔性ケイソウ土カラム、C18メカラムおよびフロッソールメカラムで精製した後、ガスクロマトグラフ(NPD)を用いて定量する。

(株)化学分析コンサルタント：試料をアセトニトリルで抽出し、順次、ケムエルトカラム、アセトニトリル分配およびアミナカラムで精製した後、ガスクロマトグラフ(BCD)を用いて定量する。

(2) 分析対象化合物 コード名及び化学名

(3) 残留試験結果

供試作物名 (分析部位) 年度	剤型(有効成分量) 希釈倍数 又は使用量 使用方法	試料調製場所	使用回数	経過日数	分析結果(ppm)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					(財)残留農薬研究所		(株)化学分析コンサルタント	
					最高値	平均値	最高値	平均値
水 稲 (玄 米)  平成 9 年	オキサジアルキル 0.5%粒剤  1 kg/10a	日植調 研究所 (牛久)	0	—				
			2	104				
		大阪府立 農林技術 センター	0	—				
			2	102				
水 稲 (稲 わ ら)  平成 9 年	オキサジアルキル 0.5%粒剤  1 kg/10a	日植調 研究所 (牛久)	0	—				
			2	104				
		大阪府立 農林技術 センター	0	—				
			2	102				

1回目処理農薬：RYH-118 1キロ粒剤 (オキサジアルキル 0.5%)

2回目処理農薬：RYH-116 1キロ粒剤

(オキサジアルキル 0.5% + フロモフチド 6.0% + ベンゾフェナップ 5.0%)

2-1. 土 壌 残 留

分析対象化合物：

一般名；オキサジアルギル

化学名；5-tert-ブチル-3-(2,4-ジクロロ-5-プロパルキルオキシフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール2(3H)-オン

分子量 341.2

(1) 分析法の原理と操作概要

試料をアセトニトリルで抽出後、ケムエルトカラムクロマトグラフィー、C<sub>18</sub>カラムクロマトグラフィーおよびジオールカラムクロマトグラフィーで精製し、ガスクロマトグラフィーにより定量した。

(2) 残留試験結果

1-1) 圃場試験（水田状態）

供試薬剤：オキサジアルギル(RYH-118) 剤型：粒剤

推定半減期：軽埴土 1日以内

埴壤土 1日以内

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	供試薬剤の濃度・量・回数	使用回数	経過日数	分析値 (ppm)		
				最高値	回数	平均値
日植調 牛久 洪積火山灰 土壌 軽埴土 (平成9年)	無処理	0	0	<0.005	2	<0.005
	オキサジアルギル 0.5%粒剤 2kg/10a	1	0	0.244	2	0.234
		1	1	0.056	2	0.056
		1	3	0.051	2	0.050
		1	7	0.240	2	0.229
		1	14	0.138	2	0.137
		1	30	0.089	2	0.088
		1	61	0.014	2	0.014
		1	90	0.018	2	0.018
		1	120	0.008	2	0.008
1	181	0.006	2	0.006		
大阪府立農林 技術センター 洪積土壌 埴壤土 (平成9年)	無処理	0	0	<0.005	2	<0.005
	オキサジアルギル 0.5%粒剤 2kg/10a	1	0	0.045	2	0.044
		1	1	0.019	2	0.018
		1	3	0.017	2	0.016
		1	7	0.010	2	0.010
		1	14	0.012	2	0.012
		1	30	0.044	2	0.042
		1	117	<0.005	2	<0.005
		1	140	0.014	2	0.014
		1	180	0.014	2	0.014
1	271	0.008	2	0.008		



1-2) 容器内試験 (水田状態)

供試薬剤：オキサジアルギル 純品

推定半減期：軽埴土 約15日  
埴壤土 約10日

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	供試薬剤の 濃度・量・回数	使用 回数	経過 日数	分析値 (ppm)		
				最高値	回数	平均値
日植調 牛久 洪積火山灰 土壌 軽埴土 (平成9年)	無処理	0	0	<0.005	2	<0.005
	0.1ppm (2.5 $\mu$ g/25g)	1	0	0.085	2	0.084
		1	1	0.069	2	0.068
		1	3	0.063	2	0.062
		1	7	0.057	2	0.056
		1	14	0.046	2	0.044
		1	30	0.024	2	0.022
		1	60	0.020	2	0.019
		1	90	0.010	2	0.010
		1	120	0.008	2	0.008
		1	181	<0.005	2	<0.005
大阪府立農林 技術センター 洪積土壌 埴壤土 (平成9年)	無処理	0	0	<0.005	2	<0.005
	0.1ppm (2.5 $\mu$ g/25g)	1	0	0.087	2	0.086
		1	1	0.078	2	0.076
		1	3	0.072	2	0.072
		1	7	0.056	2	0.054
		1	14	0.033	2	0.032
		1	30	0.006	2	0.006
		1	60	<0.005	2	<0.005
		1	90	<0.005	2	<0.005
		1	120	<0.005	2	<0.005
		1	181	<0.005	2	<0.005

2-1) 圃場試験 (畑地状態)

供試薬剤：オキサジアルギル (RYH-106) 剤型：フロアブル

推定半減期：軽埴土 約 10 日  
砂壌土 約 7 日

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	供試薬剤の 濃度・量・回数	使用 回数	経過 日数	分析値 (ppm)		
				最高値	回数	平均値
日植調 牛久 洪積火山灰 土壌 軽埴土 (平成9年)	無処理	0	0	<0.005	2	<0.005
	オキサジアルギル 34.5%フロアブル  200ml/10a	2	0	1.78	2	1.70
		2	3	1.76	2	1.68
		2	10	2.04	2	1.96
		2	30	0.508	2	0.480
		2	63	0.186	2	0.182
		2	91	0.138	2	0.136
		2	179	0.129	2	0.120
西日本 グリーン研究所 洪積花崗岩 土壌 砂壌土 (平成9年)	無処理	0	0	<0.005	2	<0.005
	オキサジアルギル 34.5%フロアブル  200ml/10a	2	0	0.742	2	0.708
		2	3	0.678	2	0.672
		2	10	0.212	2	0.204
		2	30	0.135	2	0.134
		2	60	0.041	2	0.040
		2	90	0.058	2	0.056
		2	180	0.018	2	0.018

2-2) 容器内試験 (畑地状態)

供試薬剤：オキサジアルギル 純品

推定半減期：軽埴土 約 6日  
砂壌土 約 19日

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	供試薬剤の 濃度・量・回数	使用 回数	経過 日数	分析値 (ppm)		
				最高値	回数	平均値
日植調 牛久 洪積火山灰 土壌 軽埴土 (平成9年)	無処理	0	0	<0.005	2	<0.005
	0.8ppm (20 $\mu$ g/25g)	2	0	0.778	2	0.750
		2	3	0.500	2	0.493
		2	10	0.294	2	0.280
		2	30	0.098	2	0.097
		2	60	0.050	2	0.048
		2	90	0.026	2	0.025
		2	120	0.020	2	0.020
		2	181	0.015	2	0.014
西日本 グリーン研究所 洪積花崗岩 土壌 砂壌土 (平成9年)	無処理	0	0	<0.005	2	<0.005
	0.8ppm (20 $\mu$ g/25g)	2	0	0.787	2	0.786
		2	3	0.722	2	0.722
		2	10	0.560	2	0.555
		2	30	0.258	2	0.253
		2	60	0.118	2	0.118
		2	90	0.032	2	0.029
		2	120	0.021	2	0.020
		2	181	0.012	2	0.012

2-2. 土壌残留 (代謝物の分析)

分析対象化合物：

(1) 分析法の原理と操作概要

(2) 残留試験結果

1-1) 圃場試験 (水田状態)

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	供試薬剤の 濃度・量・回数	使用 回数	経過 日数	分析値 (ppm)*		
				最高値	回数	平均値
日植調 牛久 洪積火山灰 土壌 軽埴土 (平成9年)	無処理	0	0			
	オキサジアルキル 0.5%粒剤 2kg/10a	1	0			
		1	1			
		1	3			
		1	7			
		1	14			
		1	30			
		1	61			
		1	90			
		1	120			
1	181					
大阪府立農 林技術センター 洪積土壌 埴壤土 (平成9年)	無処理	0	0			
	オキサジアルキル 0.5%粒剤 2kg/10a	1	0			
		1	1			
		1	3			
		1	7			
		1	14			
		1	30			
		1	117			
		1	140			
		1	180			
1	271					

\* : オキサジアルキル換算値

1-2) 容器内試験(水田状態)

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	供試薬剤の 濃度・量・回数	使用 回数	経過 日数	分析値(ppm)*		
				最高値	回数	平均値
日植調 牛久 洪積火山灰 土壌 軽埴土 (平成9年)	無処理	0	0			
	純品 0.1ppm (2.5 $\mu$ g/25g)	1	0			
		1	1			
		1	3			
		1	7			
		1	14			
		1	30			
		1	60			
		1	90			
		1	120			
1	181					
大阪府立農 林技術センター 洪積土壌 埴壤土 (平成9年)	無処理	0	0			
	純品 0.1ppm (2.5 $\mu$ g/25g)	1	0			
		1	1			
		1	3			
		1	7			
		1	14			
		1	30			
		1	60			
		1	90			
		1	120			
1	181					

\*：オキシジアルキル換算値

2-1) 圃場試験 (畑地状態)

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	供試薬剤の 濃度・量・回	使 用 回 数	経 過 日 数	分析値 (ppm)*					
				最高値	回 数	平均値	最高値	回 数	平均値
日植調 牛久 洪積火山灰 土壌 軽埴土 (平成9年)	無処理	0	0						
	オキサジアルキル	2	0						
		2	3						
	34.5%フロアブル	2	10						
		2	30						
	200ml/10a	2	63						
		2	91						
2	179								
西日本 グリーン研究 洪積花崗岩 土壌 砂壤土 (平成9年)	無処理	0	0						
	オキサジアルキル	2	0						
		2	3						
	34.5%フロアブル	2	10						
		2	30						
	200ml/10a	2	60						
		2	90						
2	180								

\*: オキサジアルキル換算値

2-2) 容器内試験 (畑地状態)

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	供試薬剤の 濃度・量・回数	使 用 回 数	経 過 日 数	分析値 (ppm)*							
				最高値		平均値		最高値		平均値	
				回数	値	回数	値	回数	値	回数	値
日植調 牛久 洪積火山灰 土壌 軽填土 (平成9年)	無処理	0	0								
	純品  0.8ppm (20 $\mu$ g/25g)	2	0								
		2	3								
		2	10								
		2	30								
		2	60								
		2	90								
		2	120								
2	181										
西日本 グリーン研究 洪積花崗岩 土壌 砂壤土 (平成9年)	無処理	0	0								
	純品  0.8ppm (20 $\mu$ g/25g)	2	0								
		2	3								
		2	10								
		2	30								
		2	60								
		2	90								
		2	120								
2	181										

\* : オキサジアルキル換算値

### 3. 水質汚濁性

#### (1) 分析法の原理と操作概要

試料を酸性条件下でヘキサンに抽出した後、シカゲルミニカラムで精製し、高速液体クロマトグラフ(UV検出器)を用いて定量する。

#### (2) 分析対象化合物

一般名：オキサジアルギル

化学名：5-*tert*-ブチル-3-(2,4-ジクロロ-5-プロパルキルオキシフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン

#### (3) 残留試験結果

田面水

分析機関：財団法人 残留農薬研究所

試料調製及び 採取場所、年度	供試薬剤 濃度・量	処 理 回 数	経 過 日 数	分 析 値 (ppm)	
				最 高 値	平 均 値
(財)残留農薬研究所 軽埴土(灰色低地土)  平成9年度	オキサジアルギル 0.5%粒剤  1 kg/10a	0	—	<0.001	<0.001
		1	0	0.002	0.002
		1	1	0.004	0.004
		1	3	0.003	0.003
		1	7	0.001	0.001
		1	14	0.001	0.001
(財)残留農薬研究所 埴壌土(多湿黒ボク土)  平成9年度	1 kg/10a	0	—	<0.001	<0.001
		1	0	0.001	0.001
		1	1	0.002	0.002
		1	3	0.002	0.002
		1	7	0.001	0.001
		1	14	0.001	0.001

浸透水

分析機関：財団法人 残留農薬研究所

試料調製及び 採取場所、年度	供試薬剤 濃度・量	処 理 回 数	経 過 日 数	分 析 値 (ppm)	
				最 高 値	平 均 値
(財)残留農薬研究所 軽埴土(灰色低地土) 平成9年度	オキサジアルギル 0.5%粒剤	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 埴壌土(多湿黒ボク土) 平成9年度	1 kg/10a	0	—	<0.001	<0.001
		1	7	<0.001	<0.001
		1	14	<0.001	<0.001



参考資料：

(1) 分析法の原理と操作概要

試料を酸性条件下でヘキサンに抽出した後、シカゲルミカラムで精製し、高速液体クロマトグラフ(UV検出器)を用いて定量する。

(2) 分析対象化合物

(3) 残留試験結果

田面水

分析機関：財団法人 残留農薬研究所

試料調製及び採取場所、年度	供試薬剤 濃度・量	処 理 回 数	経 過 日 数	分析値 (ppm)	
				最高値	平均値
(財)残留農薬研究所 軽塩土(灰色低地土)  平成9年度	オキシアルキル 0.5%粒剤	0	-		
		1	0		
		1	1		
		1	3		
		1	7		
		1	14		
(財)残留農薬研究所 塩壌土(多湿黒ボク土)  平成9年度	1 kg/10a	0	-		
		1	0		
		1	1		
		1	3		
		1	7		
		1	14		

浸透水

分析機関：財団法人 残留農薬研究所

試料調製及び採取場所、年度	供試薬剤 濃度・量	処 理 回 数	経 過 日 数	分析値 (ppm)	
				最高値	平均値
(財)残留農薬研究所 軽塩土(灰色低地土) 平成9年度	オキシアルキル 0.5%粒剤	0	-		
		1	7		
		1	14		
(財)残留農薬研究所 塩壌土(多湿黒ボク土) 平成9年度	1 kg/10a	0	-		
		1	7		
		1	14		

参考資料：

(1) 分析法の原理と操作概要

(2) 分析対象化合物

(3) 残留試験結果

田面水

分析機関：財団法人 残留農薬研究所

試料調製及び採取場所、年度	供試薬剤 濃度・量	処 理 回 数	経 過 日 数	分析値 (ppm)	
				最高値	平均値
(財)残留農薬研究所 軽塩土(灰色低地土)  平成9年度	オキサジアルキル 0.5%粒剤	0	-		
		1	0		
		1	1		
		1	3		
		1	7		
		1	14		
(財)残留農薬研究所 塩壌土(多湿黒ボク土)  平成9年度	1 kg/10a	0	-		
		1	0		
		1	1		
		1	3		
		1	7		
		1	14		

浸透水

分析機関：財団法人 残留農薬研究所

試料調製及び採取場所、年度	供試薬剤 濃度・量	処 理 回 数	経 過 日 数	分析値 (ppm)	
				最高値	平均値
(財)残留農薬研究所 軽塩土(灰色低地土) 平成9年度	オキサジアルキル 0.5%粒剤	0	-		
		1	7		
		1	14		
(財)残留農薬研究所 塩壌土(多湿黒ボク土) 平成9年度	1 kg/10a	0	-		
		1	7		
		1	14		

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

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 <sub>50</sub> 又は EC <sub>50</sub> 値(ppm) {()内は有効成分換算値}					試験機関 (報告年)
						3 h	24 h	48 h	72 h	96 h	
1	魚類急性毒性試験 原体( )	コイ	10	止水	25±1	—	>100 (>98)	>100 (>98)	>100 (>98)	>100 (>98)	(財)食品 農医薬品
2	シジコ類 急性毒性試験 原体( )	ミジンコ ( <i>Daphnia pulex</i> )	20	止水	25±1	>100 (>98)	>100 (>98)	>100 (>98)	—	—	安全性評 価センター (1997)
3 GLP	藻類生長阻害試験 原体( )	緑藻 ( <i>Scenedesmus subspicatus</i> )	初期濃度 2×10 <sup>4</sup> 個 /ml	継続 攪拌	23±2	EbC <sub>50</sub> (μg/L)(0h-72h)1.0(0.98) ErC <sub>50</sub> (μg/L)(0h-72h)1.1(1.08) NOEC(μg/L)(0h-72h)0.02(0.02)					Rhone- Poulenc (1997)
4	魚類急性毒性試験 フロアブル(34.5%)	コイ	10	止水	25±1	—	120	120	120	120	(財)食品 農医薬品
5	魚類急性毒性試験 粒剤(0.5%)	コイ	10	止水	25±1	—	>1000	>1000	>1000	>1000	安全性評 価センター
6	シジコ類急性毒性 フロアブル(34.5%)	ミジンコ	20	止水	25±1	>1000	820	66	—	—	(1998)
7	シジコ類急性毒性 粒剤(0.5%)	ミジンコ	20	止水	25±1	>1000	>1000	>1000	—	—	

2. 水産動植物以外の有用生物に対する影響

2-1. 蚕に対する影響

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 (μg/匹)	LD <sub>50</sub> 値(μg/匹) 及び無影響量	観察された 影響等	試験機関 (報告年)
1	急性毒性試験 24、48時間観察 原体( )	カイコ 4齢2日	20	胸部に 局所施 用	2.24 -112	>112 (死亡例なし)	異常はみら れなかった。	八洲化学 ㈱研究所 (1998)

2-2. ミツバチに対する影響

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 (μg/匹)	LD <sub>50</sub> 値(μg/匹) 及び無影響量	観察された 影響等	試験機関 (報告年)
1	急性毒性試験 24、48時間観察 原体( )	ミツバチ (Italian 種)	10 × 4	接触 および 経口	6.3-200	接触 >200 経口 >200	いずれも異 常はみられ なかった。	Rhone- Poulenc (1998)

2-3. 天敵に対する影響

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	死亡率	観察された 影響等	試験機関 (報告年)
1	急性毒性試験 14日間観察 製剤(413 g/L)	クモ ( <i>Pardosa amentata</i> )	20	接触	1L(製剤) /ha相当	処理1日後5%、 4日後50%、 14日後70%。	捕食量は対照 群と比較して 差がない。	S. L.* (1996)
2	急性毒性試験 14日間観察 製剤(380 g/L)	クモ ( <i>Pardosa amentata</i> )	20 (♂♀ 各10)	接触	0.006L、 0.04L、 1L(製剤) /ha相当	処理14日後に 0.006L:5%、 0.04L:15%、 1L:5%。	1L/ha群雌の 捕食量は対照 群と比較して 低下した。	S. L.* (1997)

\*: Springborn Laboratories(Europe) AG

2-4. 鳥類に対する影響

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 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 値(mg/kg) 及び無影響量	観察された 影響等	試験機関 (報告年)
1	急性毒性試験 14日間観察 原体( )	コリンズラ	10	単回 経口 投与	500、 1000、 2000	LD <sub>50</sub> 値 >2000 無影響量 500	1000mg/kg以 上で鎮静が 認められた。	H. R.* (1994)
2	亜急性毒性 5日間投与 純品( )	コリンズラ 13日齢	10	混餌	163 - 5200 ppm	LC <sub>50</sub> 値 >5200ppm 無影響量 5200ppm	異常はみら れなかった。	H. R.* (1995)

\*: Huntingdon Research Centre Ltd.

2-5. ミミズに対する影響

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 (ppm)	LC <sub>50</sub> 値(ppm) 及び無影響量	観察された 影響等	試験機関 (報告年)
1	急性毒性試験 14日間処理 原体( )	ミミズ (成体)	40	土壌に 混和	350 - 1000	>1000 (死亡例なし) 無影響量 1000	異常はみら れなかった。	Rhone- Poulenc (1996)

2-6. 土壌中の微生物相への影響

No.	試験の種類・ 被験物質	試験方法及び処理量	結 果	試験機関 (報告年)
1	土壌微生物相の 呼吸及び窒素変 換に及ぼす影響 原体( )	土壌に混和 壤質砂土:0.54 ppm) 砂質壤土:2.66 ppm) 二酸化炭素ガスの測定 アンモニア態窒素、硝酸態窒 素、亜硝酸態窒素の測定	微生物呼吸量(CO <sub>2</sub> 生成量)につ いては、処理28日後まで測定し たが、検体による影響は認めら れなかった。 その他の生成量は、処理62日 後まで測定したが、検体による 影響は認められなかった。	Euro Lab. Limited (1995)

3. 魚類における濃縮性

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	濃度 ( $\mu\text{g/L}$ )	生物濃縮係数(BCF)及び排 泄	試験機関 (報告年)
1	濃縮性試験 28日間曝露 14日間排泄 $^{14}\text{C}$ 標識化合物 (放射化学純度 )	ブルーギル サシイッショ	150	水に溶 解	0、 3.04、 30.4	低濃度 BCF:608 14日後は、魚体蓄積濃度 の4%以下に低下。 高濃度 BCF:567 14日後は、魚体蓄積濃度 の2%以下に低下。	Inveresk Research  (1996)

## VII. 使用時安全上の注意、解毒方法等

### 1. 使用時安全上の注意事項

#### ① フェナックスフロアブル(EXP03316E)

(1) 誤飲、誤食などのないよう注意すること。

誤って飲み込んだ場合には吐き出させ、直ちに医師の手当を受けさせること。

(2) 本剤は眼に対して弱い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 キルクサ1キロ粒剤(RYH-118)

(1) 本剤は眼に対して弱い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) 散布の際は農薬用マスク、手袋、長ズボン・長袖の作業衣などを着用すること。

作業後は直ちに手足、顔などを石けんでよく洗い、うがいをするとともに衣服を交換すること。

(3) 作業時に着用していた衣服等は他のものとは分けて洗濯すること。

(4) かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。

#### ③ ローヌ・プーラン パパール1キロ粒剤(RYH-116)

(1) 本剤は眼に対して弱い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) 散布の際は農薬用マスク、手袋、長ズボン・長袖の作業衣などを着用すること。

作業後は直ちに手足、顔などを石けんでよく洗い、うがいをするとともに衣服を交換すること。

(3) 作業時に着用していた衣服等は他のものとは分けて洗濯すること。

(4) かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。

#### ④ ショキボンジャンボ(粒剤)

(1) 本剤は水溶性フィルムで小包装されているため、通常の使用方法ではその該当がない。

(2) 水溶性フィルムの包装が破袋した場合は以下の点に注意すること。

眼に対して弱い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. 解毒法および治療法

特になし。

### 3. 製造時、使用時等における事故例

なし。

VIII. 毒性

<毒性試験一覧表>

1. 原体を用いた試験成績

G L P	番 号	試験の種類 及び 試験期間		投与 方法	供試 動物	供試 動物数 /群	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 値または 無毒性量 (mg/kg/day)	試験機関 (報告年)	頁 (毒-)
G L P 対 応	1	急性	14日	経口	マウス	♂♀ 5	5000	♂♀ > 5000	安評センター (1998)	7
	2	急性	間 観 察	経口	ラット	♂♀ 5	5000	♂♀ > 5000	Pharmaco LSR Ltd. (1995)	8
	3	急性		経皮	ラット	♂♀ 5	2000	♂♀ > 2000		9
	4	急性		吸入	ラット	♂♀ 5	5.16 mg/l	♂♀ > 5.16 mg/l		10
	11	眼刺激 72時間観察		点眼	ウサギ	♂ 6	0.1g/眼	軽度の刺激性		Pharmaco LSR Ltd. (1995)
	14	皮膚刺激 72時間観察		塗布	ウサギ	♂ 6	0.5g/patch	刺激性なし	Pharmaco LSR Ltd. (1995)	14
	17	感作性 48時間観察		閉塞	モルモット	♂♀ 10	Maximization test 0.5ml/patch	軽度の感作性	Huntingdon Life Sciences (1996)	15
	41	急性神経毒性 14日間観察		経口	ラット	♂♀ 10	200, 1000, 2000	♂♀ 2000 神経毒性なし	Huntingdon Life Sciences (1997)	19
	20	亜急性 13週間		混餌	マウス	♂♀ 10	200, 2000, 7000ppm ♂ 29.1, 290, 1045 ♀ 37.0, 363, 1308	200ppm ♂ 29.1 ♀ 37.0	Rhone- Poulenc (1994)	22
	21	亜急性 13週間		混餌	ラット	♂♀ 10	80, 200, 6000, 20000ppm ♂ 5.36, 13.5, 412, 1360 ♀ 6.09, 15.4, 474, 1587	80 ppm ♂ 5.36 ♀ 6.09		25
42	亜急性 28日間		混餌	マウス	♂♀ 2	30, 300, 3000ppm ♂ 1.1, 10.7, 92.5 ♀ 1.1, 10.4, 69.3	300ppm ♂ 10.4 ♀ 10.7	Rhone- Poulenc (1994)	31	
43	反復経皮毒性 21日間		経皮	ウサギ	♂♀ 5	100, 500, 1000	1000	Huntingdon Life Sciences (1997)	35	
44	反復経口投与 神経毒性		混餌	ラット	♂♀ 10	50, 500, 5000 ppm ♂ 29.1, 290, 1045 ♀ 37.0, 363, 1308	♂ 50ppm(3.4) ♀ 500ppm(40.7) 神経毒性なし	Huntingdon Life Sciences (1997)	37	

G L P	番 号	試験の種類 及び 試験期間	投与 方法	供試 動物	供試 動物数 /群	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 値または 無毒性量 (mg/kg/day)	試験機関 (報告年)	頁 (毒-)
G L P 対 応	22	発癌性 78週間	混餌	マウス	♂♀ 68	20, 200, 2000 ppm ♂ 2.6, 24.3, 251 ♀ 3.1, 30.8, 305	20ppm ♂ 2.6 ♀ 3.1 ♂2000ppm群で発癌 性が認められた。	Huntingdon Life Sciences (1997)	40
	23	慢性毒性・ 発癌性 104週間	混餌	ラット	♂♀ 毒性 20 発癌 50	20, 50, 500, 10000/5000 ppm ♂ 0.8, 2.1, 21.5, 314 ♀ 1.0, 2.5, 25.0, 344	20 ppm ♂ 0.8 ♀ 1.0 発癌性なし	Huntingdon Life Sciences (1997)	54
	26	慢性毒性 52週間	混餌	イヌ	♂♀ 5	♂♀ 1, 3, 10	♂♀ 1	Huntingdon Life Sciences (1996)	73
	27	繁殖性	混餌	ラット	♂♀ 30	20, 50, 150 ppm F0 ♂ 1.6, 4.0, 11.9 ♀ 1.8, 4.3, 13.0 F1 ♂ 1.7, 4.4, 13.2 ♀ 1.9, 4.8, 14.3	母体 50ppm 児 150ppm F0: ♂4.0, ♀4.3 F1: ♂4.4, ♀4.8 繁殖能に関して影響 認められず。	Huntingdon Life Sciences (1996)	81
	28	催奇形性	経口	ラット	♀ 25	♀ 20, 80, 320	母体 80 胎児 80 催奇形性認められず。	Rhone- Poulenc (1996)	89
	29	催奇形性	経口	ウサギ	♀ 23	♀ 10, 80, 200	母体 10 胎児 200 催奇形性認められず。		96
	30	変 異 性	復帰変 異原性	カモネ		10, 25, 50, 100, 250 μg/plate (S9±)	陰性	Rhone- Poulenc (1993)	102
	31	原 性	遺伝子 突然変異	マウス リンパ 腫 細胞		6, 25, 12.5, 25, 50, 100, 200 μg/ml (S9±)	陰性	Hazleton Europe (1994)	105
	32		小核試験	マウス		500, 1000, 2000 mg/kg	陰性		108
	33		DNA修復	枯草 菌		180, 359, 719, 1438, 2875, 5750, 11500 μg/ディスク	陰性	安評センター (1998)	111
35		不定期 DNA合成	マウス		800, 2000 mg/kg	陰性	Covance Laboratories (2001)	112	



GLP	番号	試験の種類及び試験期間	投与方法	供試動物	供試動物数/群	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 値または無毒性量 (mg/kg/day)	試験機関 (報告年)	頁 (毒-)
非GLP	34	中枢神経系に対する作用 a. 自発行動 [Irwin法]	経口	マウス	♂ 5	0, 300, 1000, 3000	3000 影響なし	帝人パテ・ラボラトリーズ (1998)	114
		b. 自発運動量	経口	マウス	♂ 10	0, 300, 1000, 3000	3000 影響なし		
		呼吸・循環器系に対する作用	静脈投与	ウサギ	1用量につき5例	0, 0.5, 1.5, 5	5 5mg/kg投与群における物理的影響以外には、呼吸・循環系に対する作用はなかった。		
		自立神経系に対する作用	in vitro	ウサギ	1濃度につき5例	10 <sup>-6</sup> , 10 <sup>-5</sup> , 10 <sup>-4</sup> M	10 <sup>-6</sup> M 10 <sup>-5</sup> Mで静止時筋緊張における自動運動を惹起し、10 <sup>-4</sup> Mではbase lineが上昇したまま戻らなかった		
		消化器系に対する作用	経口	ラット	♂ 10	0, 300, 1000, 3000	3000 影響なし		
		骨格筋に対する作用	in vitro	ラット	1濃度につき5例	10 <sup>-6</sup> , 10 <sup>-5</sup> , 10 <sup>-4</sup> M	10 <sup>-4</sup> M 影響なし		
		血液系に関する作用 a. 血液凝固時間への影響	経口	ラット	♂ 6	0, 300, 1000, 3000	3000 影響なし		
b. 溶血試験	in vitro	ウサギ	1濃度につき3例	10 <sup>-6</sup> , 10 <sup>-5</sup> , 10 <sup>-4</sup> M	10 <sup>-4</sup> M 影響なし				

GLP	番号	試験の種類及び試験期間	投与方法	供試動物	供試動物数/群	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 値または無毒性量 (mg/kg/day)	試験機関 (報告年)	頁 (毒-)
非GLP	24	マウス試験						Rhone-Poulenc S.A. (1994)	118
	25	マウス試験						Rhone-Poulenc S.A. (1994)	125
GLP対応	36							Aventis CS. (2000)	132
	37							Bayer CS. (2003)	134
	38							Bayer CS. (2003)	141
	39							Bayer CS. (2003)	144
非対応	40						残留農薬研究所 (2004)	149	
対応	41						Bayer CropScience (2006)	152	

2. 原体混在物および代謝物を用いた試験成績

GLP	番号	試験の種類及び試験期間	投与方法	供試動物	供試動物数/群	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 値または無毒性量 (mg/kg/day)	試験機関 (報告年)	頁 (毒-)
GLP対応	R1	急性	経口	ラット	♂♀ 5	2000	♂♀ > 2000	Rhone-Poulenc (1998)	155
	R2								急性
	R3	変異原性 (復帰変異原性)		細菌	S9-(1回目) 7.8125~2500 (2回目) 15.625~1250 S9+(1回目) 31.25~2500 (2回目) 78.125~2500 μg/プレート	陰性	157		
	R4						変異原性 (復帰変異原性)		細菌

3. 製剤を用いた試験成績

GLP	番号	試験の種類及び試験期間	投与方法	供試動物	供試動物数/群	投与量 (mg/kg)	LD50値または無毒性量 (mg/kg/day)	試験機関 (報告年)	頁 (毒-)	
34.5%アブゾル										
GLP対応	5	急性	14日間観察	経口	マウス	♂♀ 5	5000	♂♀ > 5000	安評センター (1998)	163
	6	急性		経口	ラット	♂♀ 5	2005	♂♀ > 2005	Pharmakon Europe (1995)	164
	7	急性		経皮	ラット	♂♀ 5	2005	♂♀ > 2005		165
	12	眼刺激 72時間観察		点眼	ウサギ	♂ 3	0.1ml/眼	軽度の刺激性		166
	15	皮膚刺激 72時間観察		塗布	ウサギ	♂ 3	0.5ml/patch	刺激性なし		168
	18	感作性 48時間観察		閉塞	モルモット	♂♀ 20	Buehler test 0.5ml/patch	陰性		169
0.5%粒剤										
GLP対応	8	急性	14日間観察	経口	マウス	♂♀ 5	5000	♂♀ > 5000	三菱化学安全科学研究所 (1998)	171
	9	急性		経口	ラット	♂♀ 5	5000	♂♀ > 5000		172
	10	急性		経皮	ラット	♂♀ 5	2000	♂♀ > 2000		173
	13	眼刺激 72時間観察		点眼	ウサギ	♂ 9 (6+3)	0.1g/眼	軽度の刺激性		174
	16	皮膚刺激 72時間観察		塗布	ウサギ	♂ 3	0.5g/patch	刺激性なし		177
	19	感作性 48時間観察		閉塞	モルモット	♂♀ 10	Buehler test 0.4ml/patch	軽度の感作性		178
パーパー1キログラム粒剤 (オキサジアルキル 0.5% + ベンゾフェナブ 5.0% + プロモプリト 6.0%粒剤)										
GLP対応	製1	急性	14日間観察	経口	ラット	♂♀ 5	5000	♂♀ > 5000	三菱化学安全科学研究所 (1998)	180
	製2	急性		経口	マウス	♂♀ 5	5000	♂♀ > 5000		181
	製3	急性		経皮	ラット	♂♀ 5	2000	♂♀ > 2000		182
	製4	眼刺激 72時間観察		点眼	ウサギ	♂ 9 (6+3)	0.1g/眼	軽度の刺激性		183
	製5	皮膚刺激 72時間観察		塗布	ウサギ	♂ 3	0.5g/patch	刺激性なし		186
	製6	感作性 48時間観察		閉塞	モルモット	♂♀ 10	Buehler test 0.4ml/patch	軽度の感作性		187

4. 参考

	番号	試験の種類	投与方法	供試動物	供試動物数/群	投与量 (mg/kg)	結果またはLD <sub>50</sub> 値 (mg/kg/day)	試験機関 (報告年)	頁 (毒-)
非 G L P	1	皮膚感作性 (Local lymph Assay)	経皮	マウス	4	5, 10, 20 %	陰性	Aventis CropScience (2000)	190
	2	In vitro 小核試験	—	CHO	—	1.88, 3.75, 7.5, 25 µg/ml	陰性	Rhone-Poulenc (1993)	191
GLP 応	3	急性	経口	マウス	♂♀5	5000	♂♀>5000	Rhone-Poulenc (1993)	192
	4	急性	経皮	ウサギ	♂♀5	2000	♂♀>2000		193

## 1. 原体

### 1) 急性毒性

マウスにおける急性経口毒性試験(限度試験)

(資料1)

試験機関 : (財) 安評センター  
報告書作成年 : 1998年 [GLP対応]

検体純度 : 原体

供試動物 : Slc:ICR系マウス 1群雄雌各5匹

試験開始時週齢 7週齢 体重 雄36.5~39.2g、雌28.0~31.2g

観察期間 : 14日間

試験方法 : 検体を0.5%CMC・Na水溶液に懸濁し、体重10gあたり0.2mlの容量で試験動物に胃ゾンデを使用して単回強制経口投与した。

試験項目 : 試験動物を投与後6時間までは1時間間隔、その後も第14日目まで毎日2回観察した。体重測定を投与直前と投与後、7及び14日に行った。また投与後14日に肉眼的病理検査を実施した。

試験結果 :

投与方法	単回経口
投与量(mg/kg)	雌雄 5000
LD <sub>50</sub> 値(mg/kg)	雌雄 > 5000
死亡開始時期及び終了時間	死亡例は認められなかった
症状発現及び消失時間	発現例なし
死亡例の認められなかった最高投与量(mg/kg)	雌雄 5000

死亡率 : 死亡例は見られなかった。

症状 : 投与に対する反応は認められなかった。

体重 : 雌の1例が投与後7日で、2例が投与後14日の測定で体重減少を示したが、軽微な変動であった。

肉眼的病理検査 : 試験終了時の剖検時に、検体の投与に関係した肉眼的病変は認められなかった。

ラットにおける急性経口毒性試験（限度試験）

（資料2）

試験機関 : Pharmaco LSR（イギリス）

報告書作成年 : 1995年 [G L P対応]

検体純度 : 原体

供試動物 : CD系(Sprague-Dawley)ラット 1群雄雌各5匹

試験開始時週齢 ; 約5週齢 体重 雄114~134g、雌112~124g

観察期間 : 14日間

試験方法 : 検体をコーンオイルに懸濁させ投与前日から絶食させた動物に体重1kg当たり、10mlの容量でカテーテルにより単回強制経口投与した。

試験項目 : 試験動物を投与後1時間に3回、その後も第1日目はさらに2回観察した。第2日目以降は毎日2回観察した。投与前日と第1、8及び15日目に体重を測定した。投与15日目に肉眼的病理検査を実施した。

試験結果 :

投与方法	単回経口
投与量(mg/kg)	雌雄 5000
LD <sub>50</sub> 値(mg/kg)	雌雄 > 5000
死亡開始時期及び終了時間	死亡例は認められなかった
症状発現及び消失時間	発現例なし
死亡例の認められなかった 最高投与(mg/kg)	雌雄 5000

死亡率 : 死亡例は見られなかった。

症状 : 投与に対する反応は認められなかった。

体重 : 順調な体重増加を示した。

肉眼的病理検査 : 試験終了時の剖検時に、顕著な肉眼的病変は認められなかった。

ラットにおける急性経皮毒性試験（限度試験）

（資料3）

試験機関 : Pharmaco LSR (イギリス)

報告書作成年 : 1995年 [G L P 対応]

検体純度 : 原体

供試動物 : CD 系 (Sprague-Dawley) ラット 1 群雄雌各 5 匹

試験開始時週齢 雄 : 約7~8週齢、雌 : 10~11週齢

試験開始時体重 雄 : 212~243 g、雌 : 217~226 g

観察期間 : 14日間

試験方法 : 刈毛した動物の背部皮膚に蒸留水で湿らせて均一に検体を塗布したガーゼを24時間閉塞貼付した後、塗布部分の検体を除去した。

試験項目 : 試験動物を投与後1時間の間に3回、その後も第1日目はさらに2回観察した。第2日目以降は毎日2回観察した。投与前日と投与1、8及び15日目に体重を測定した。また第15日目に肉眼的病理検査を実施した。

試験結果 :

投与方法	単回経皮
投与量(mg/kg)	雌雄 2000
LD <sub>50</sub> 値(mg/kg)	雌雄 > 2000
死亡開始時期及び終了時間	死亡例は認められなかった
症状発現及び消失時間	発現例なし
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雌雄 2000

死亡率 : 死亡例は見られなかった。

症 状 : 投与に対する反応は認められなかった。

体 重 : 順調な体重増加を示した。

肉眼的病理検査 : 試験終了時の剖検時に、顕著な肉眼的病変は認められなかった。

ラットをにおける急性吸入毒性試験(ダスト)

(資料4)

試験機関 : Phamaco-LSR (イギリス)

報告書作成年 : 1995年 [G L P 対応]

検体純度 : 原体

供試動物 : CD系ラット 1群 ; 雌雄各 5 匹

投与時週齢 雄 約 6 週齢、雌 約 9 週齢 体重 雄 224~246 g、雌 200~232 g

試験期間 : 14日間観察

方法 : 遠心分離ミルで粉細した検体をWrightダスト発生装置を用いてダストを発生させ 4 時間鼻部曝露した。

設定濃度 ; 13.69mg/L

実際濃度 ; 5.16mg/L

粒径分布及び曝露室濃度 ;

Cascade impactorで集めたサンプルの測定値から算出した粒子の空気力学径を重量法での平均構成比率(%)を以下に示す。

曝露条件

設定濃度 (mg/L)	13.69
実際濃度 (mg/L)	5.16
粒径	% (積算)
0.52 $\mu$ m以下	1.8
0.93 $\mu$ m以下	5.0
1.55 $\mu$ m以下	13.6
3.5 $\mu$ m以下	31.7
6.0 $\mu$ m以下	56.3
9.8 $\mu$ m以下	78.9
空気力学的質量中位径 ( $\mu$ m)	4.90
呼吸可能な粒子 (6.0 $\mu$ m以下)の割合 (%)	56.3
チャンパー容積 (L)	60
チャンパー内通気量 (L/分)	17.5
曝露条件	ダスト 4時間 鼻部曝露

試験項目 : 動物は曝露直前及び曝露開始15分、30分後に観察した。さらに、その後の曝露時間中は30分毎に観察した。また曝露後最初の2時間の間は、30分間隔で動物を観察し、2日目以降14日間の観察終了時まで毎日2回検査した。



結 果：

投与方法	吸入
LC50(mg/L)	雌雄で5.16以上であった。
死亡開始及び消失時間	死亡例は認められなかった
症状発現及び消失時間	暴露後2時間から発現 暴露後1日に消失
死亡例の認められない最高濃度(mg/L)	雌雄5.16mg/L

一般状態；死亡例はみられなかった。暴露期間中に、雌雄各2匹で呼吸速度の減少が認められた。呼吸速度の減少は固体エアロゾルに暴露した時一般的に認められる変化であり、本剤の吸入暴露に特異的な反応ではないと考えられる。対照群を含む全群で被毛の湿りが認められたが、吸入暴露時に動物をしっかりと固定したことによるものと考えられた。

臨床症状；暴露後2時間で被毛の湿りおよび有色眼分泌物が認められ、またラッセル音、被毛の乱れおよび有色鼻漏の発現が認められた。対照群では、雄1匹で被毛の湿りが認められ、雌1匹でラッセル音が認められた。暴露翌日の朝からは、試験群および対照群とも外観および行動の異常は認められなかった。

体 重；暴露した雄2匹で、暴露翌日の朝軽度の体重減少および体重増加の抑制が認められ、また別の雄1匹では観察2日目に体重増加量の抑制が認められた。

肉眼的病理検査；暴露したいずれの動物においても、剖検時に肉眼的病理変化は認められなかった。

臓器重量；肺、肝および腎の重量には暴露による影響は認められなかった。

2) 眼及び皮膚に対する刺激性

ウサギを用いた眼一次刺激性試験

(資料11)

試験機関 : Pharmaco LSR (イギリス)

報告書作成年 : 1995年 [G L P 対応]

検体純度 : 原体

供試動物 : New Zealand White系ウサギ 1群雄6匹

\*ただし、一匹は15日後の観察を行っていない。

投与時月齢 5ヶ月 体重 2.62~3.71kg

試験期間 : 15日間観察

試験方法 : 検体0.1gを右眼に投与した。左眼は無処置とし、対照とした。試験期間中に洗眼はしなかった。

観察項目 : 投与直後から数分間の各動物の行動を観察し疼痛反応を評価した。投与1時間後までに2回、その後は1日1回動物を観察し処置眼における感染症および窮迫の有無を検査した。さらに投与1、24、48、72時間、8日及び15日後に結膜、虹彩、角膜の刺激性変化を観察しKayおよびCalandra法に従って採点した

結果 : 観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

観察項目		最高 採点	観察時期(投与後経過時間)					
			1h	24h	48h	72h	8d	15d
角膜	混濁程度 e	4	0	0.67	0.5	0.17	0.17	0
	混濁面積 f	4	0	0.83	0.83	0.17	0.17	0
虹彩異常 d		2	1	0.17	0	0	0	0
結膜	発赤 a	3	1.67	1.17	0.5	0	0.16	0
	浮腫 b	4	0.33	0	0	0	0	0
	分泌物 c	4	1.17	0.67	0.17	0	0	0
合計採点 *		112	4.17	3.51	2.0	0.34	0.5	0

(Kay and Calandra法による評価点)

\* 合計=(a + b + c) x 2 + d x 5 + (e x f) x 5

全動物で、検体処置24および48時間後に軽度の結膜炎が認められた。全動物で投与1および24時間後に虹彩炎が認められ、4匹では24時間後の観察時に角膜面積の1/2にわたる軽度の角膜混濁が認められ、2匹では投与48時間後まで、1匹では試験8日目まで持続した。後者の動物では、試験8日目に結膜血管の充血が散発的に認められた。動物5匹の眼は処置72時間後までに回復し、別の1匹でも試験15日目には正常であった。また検体を点眼すると、きわめて軽度から中程度の一時的疼痛反応が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

結 論：処置24、48および72時間後の眼病変の平均評点は、EECの限界値よりもはるかに低かった。したがって、EECの定める基準によれば、本剤は本試験条件下で眼に対して‘刺激性を有さない’農薬に分類される。さらに、最も高い総合評点の平均値は投与1時間において‘11’であったので、KayおよびCalandraの分類システムによると、本剤は眼に対して‘きわめて軽度の刺激性を有する’農薬に分類される。

ウサギにおける皮膚一次刺激性試験

(資料14)

試験機関 : Pharmaco LSR (イギリス)

報告書作成年 : 1995年 [GLP対応]

検体純度 : 原体

供試動物 : New Zealand White系ウサギ 1群雄6匹

投与時月齢 3ヶ月 体重 2.67~2.92kg

観察期間 : 72時間

試験方法 : 背部両側の刈毛した各試験部位(6×6cm)に印をつけ、各試験部位に精製水を直接塗布して湿らせた。約6cm<sup>2</sup>の処理部位(左側)の皮膚に検体(0.5g)を直接単回処理し、ガーゼパッチで覆い、テープで固定した。右側の皮膚部位は対照とした。

4時間暴露後にパッチを除去し、暴露皮部を温水で洗浄し、検体を取り除いた。

試験項目 : パッチ除去1、24、48および72時間後に塗布部位の刺激性変化の有無等を観察し、皮膚病変の平均評点を算出した。(Draizeの基準に従った。)

試験結果 : 観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

変化	最高評点	投 与 後 時 間			
		1時間	24時間	48時間	72時間
紅斑	4	0	0	0	0
浮腫	4	0	0	0	0

観察期間中、いずれの動物の処理皮膚部位にも刺激性反応は認められなかった。

結 論

本試験条件下で本剤は皮膚刺激性を示さなかった。

### 3) 皮膚感作性

モルモットを用いた感作性試験

(資料17)

試験機関：Huntingdon Life Science (イギリス)

報告書作成年：1996年 [GLP対応]

検体純度： 原体

試験方法：MAXIMISATION法

供試動物：Dunkin-Hartley系モルモット 1群雌雄各10匹、対照群雌雄各5匹(6-8週齢)  
体重 357-474 g

試験期間：35日間

検体調製：検体をプロピレングリコールまたはFreundの完全アジュバント中(FCA)に適宜の濃度に調製した。FCAは使用直前に同容の純水と完全アジュバント濃縮液を乳化して調製した。

試験濃度の検討：皮下注射針を通過する検体のプロピレングリコール溶液中の最高濃度は5(w/v)%であった。局所処置可能な溶媒中の最高検体濃度は50(w/v)%であった。

予備試験：

1次感作(皮内処置)；モルモット4匹に検体を肩甲骨部皮膚に皮内注射した(0.1ml)。各動物とも処置部位は6箇所として、2匹にはプロピレングリコール及びFCA溶液で調製した5、3あるいは1(w/v)%の検体を注射した。また別の2匹にはプロピレングリコール及びFCA溶液で調製した0.5、0.3、0.1(w/v)%の検体を同様に皮内注射した。注射後、約24、48時間及び7日後に投与による反応を評価した。

2次感作(局所感作)；無処置のモルモット2匹に、局所処置5日前に、FCA 0.1mlを皮内注射した。2匹の両背腹側部を刈毛し、試験部位4ヶ所に50、30、10、5(w/v)%の検体プロピレングリコール溶液 0.25mlを処置し48時間被覆した。除去後26、48時間および7日後に反応を評価した。

3次感作(局所誘発)；モルモット3匹に局所処置20日以上前に、FCA 0.1mlを単回皮内注射した。両側腹部を除毛し、それぞれの試験部位4ヶ所に50、30、10、5 w/v %の検体プロピレングリコール溶液を 0.03ml局所処置し、24時間被覆した。被覆除去後 24時間目と48時間目に評価した。

処理濃度の選択；感作処置及び誘起処置に用いる濃度は、局所的にも全身的にも耐えうる濃度とした。皮内処置は皮膚の壊死または潰瘍を誘発しないこと、局所処置は強い場合で軽度または中程度の炎症を誘発すること、誘起処置に用いる濃度は刺激のない最高濃度であることとした。

予備試験の結果より本試験では、以下の投与方法を選択した。

第一回感作	5 w/v % 検体プロピレングリコール溶液 5 w/v % 検体プロピレングリコール 溶液 + FCA
第二回感作	50 w/v % 検体プロピレングリコール溶液
誘発	50 w/v % 検体プロピレングリコール溶液 10 w/v % 検体プロピレングリコール溶液
再誘発	50 w/v % 検体プロピレングリコール溶液

試験手順：

1次感作；第一日目に背部正中線両側に脊柱に並行して一列に3ヶ所、計6ヶ所の真皮深部に注射を行った（0.1 ml）。

注射部位	試験群での処理	対照群での処理
前部位	FCA	FCA
中間部位	検体溶液	溶媒
後部位	検体溶液およびFCA	FCAおよび溶媒

2次感作；第7日に検体の皮膚吸収を促進するために全動物に0.5mlの10% ラウリル硫酸ナトリウムのワセリン軟膏を塗布した。第8日に試験動物群及び対照群動物にそれぞれ背柱を挟んだ皮膚に試験溶液の0.6mlを局所処置した。各溶液を4×2.5cmの吸着パッチに塗布し、皮膚に密閉包帯により48時間被覆した。

誘発法；第21日に、全動物の胴体両側腹部を刈毛した。第22日に、これらの部位を左腹側の5×5cm及び右腹側の10×5cmの範囲を露出させ、約1時間後に左側部位に溶媒0.03mlを局所処置した。右側部位の1ヶ所には最高濃度(10 w/v %検体 $\beta$ -ピレングリコール溶液)の試験溶液、別の部位には希釈溶液(3 w/v %検体 $\beta$ -ピレングリコール溶液)を処理した。直径1cmの吸着パッチに塗布し、密閉包帯により24時間被覆した。

第1回目の誘発の後、評価がはっきりしなかったため、32日目に再誘発した。溶媒と1濃度の検体溶液を処理した。

誘発反応の評価：密閉包帯を除いて、約24及び48時間後に誘発部位を検査した。

反応度を以下の5点法で採点した。

グレード	処理に対する反応状態
0	無反応
±	やっと認める程度の紅斑
1	軽度の紅斑
2	中程度の紅斑
3	強い紅斑

結 果

感 作；5(w/v)%検体 $\beta$ -ピレングリコール溶液(+FCA)の皮内注射は、中程度の紅斑および数例の軽微な紅斑または蒼白を起こした。50 w/v % 検体 $\beta$ -ピレングリコール溶液の局所閉塞感作処置では、全動物に表皮剥離がみられた。

誘 発；50(w/v)%検体 $\beta$ -ピレングリコール溶液誘発処理により、試験動物中の8匹に軽微な紅斑を起こし、試験動物中の他の6匹及び対照群中の4匹にやっと認める程度の紅斑が観察された。また試験動物中の8匹および対照群の1匹に表皮剥離が認められた。10(w/v)%検体 $\beta$ -ピレングリコール溶液誘発により、試験動物中の1匹に軽微な紅斑、試験動物中の4匹及び対照群の1匹にかろうじて認められる程度の紅斑が観察された。また、試験動物の2匹に表皮剥離が認められた。 $\beta$ -ピレングリコールのみを処置したと

ころでは、試験動物中の2匹に意義のある反応が認められた。試験動物中の1匹で軽度の紅斑を起こした。また試験動物中の2匹に表皮剥離が認められた。

	処理	動物数	皮膚反応発生数										発現動物数 (感作率%)
			24時間後					48時間後					
			反応評点										
			0	±	1	2	3	0	±	1	2	3	
対照	検体50 w/v %	10	6	4	0	0	0	10	0	0	0	0	0 (0%)
試験	検体50 w/v %	20	9	4	7	0	0	15	3	2	0	0	8 (40%)
対照	検体10 w/v %	10	10	0	0	0	0	9	1	0	0	0	0 (0%)
試験	検体10 w/v %	20	15	4	1	0	0	19	0	1	0	0	1 (0.5%)
対照	プロピレングリコール	10	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0 (0%)
試験	プロピレングリコール	20	18	1	1	0	0	18	0	2	0	0	2 (10%)

再誘発；50(w/v)%検体プロピレングリコール溶液誘発処理により、試験動物中の5匹で軽微な紅斑が認められ、試験群の8匹でやっと認める程度の紅斑が観察された。また試験群の11匹及び対照群中の2匹に表皮剥離が認められた。プロピレングリコール誘発処置により、試験群の5匹にやっと認める程度の紅斑を起こした。また試験群の3匹および対照群の1匹に表皮剥離が認められた。

	処理	動物数	皮膚反応発生数										発現動物数 (感作率%)
			24時間後					48時間後					
			反応評点										
			0	±	1	2	3	0	±	1	2	3	
対照	検体50 w/v %	10	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0 (0%)
試験	検体50 w/v %	20	8	7	5	0	0	16	2	2	0	0	5 (25%)
対照	プロピレングリコール	10	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0 (0%)
試験	プロピレングリコール	20	16	4	0	0	0	18	2	0	0	0	0 (0%)

一般状態及び体重；生存動物は良好な健康状態で、順調な体重増加を示した。

### 考察及び結論

50(w/v)%検体プロピレングリコール溶液の誘発により、有意な皮膚反応(軽微な紅斑)が試験動物8匹に認められたが、対照動物では認められなかった。10(w/v)%検体プロピレングリコール溶液の誘発では、有意な皮膚反応が試験動物1匹で認められたが、対照動物では認められなかった。プロピレングリコール溶液の誘発により試験動物で2匹が有意な皮膚反応を示したが、対照動物では認められなかった。50(w/v)%検体プロピレングリコール溶液の誘発による有意な反応の発生率は、皮膚感作物質として検体を分類しているECの限界値(30%)以上であったが、軽微な紅斑であり24時間と48時間の間に顕著に低下し2動物のみとなった。これは溶媒のみの誘発での発生率と同程度であった。皮膚反応は弱く48時間後でもその数は増えてないので再誘発は同じく50(w/v)%検体プロピレングリコール溶液によって行われた。再誘発後は最初の誘発よりも有意な皮膚反応の数は少なく、反応が認められた動物も最初の誘発時とは異なっており、皮膚反応の持続性は認められなかった。よって、オキサジアルギルの皮膚反応は、典型的な皮膚感作性反応ではなく、一次刺激性の特徴を示した。

申請者注) オキサジアルギル0.5%製剤(粒剤)での試験(資料19)において10%の感作率が認められているので、本試験の再誘発の結果の25%の感作率を MagnussonおよびKlingmanの分類群に照らしあわせて本剤の皮膚感作性をMildに分類した。

### 社内陽性対照試験

本試験実施時期の近傍の時期(1994年12月5日~1995年1月9日)に実施した、本試験と同様の方法で行った当該試験機関での社内陽性対照試験(MAXIMISATION法)ではHexyl cinnamic aldehyde(HCA)を用いた試験群動物で明らかに皮膚感作反応がみられた。

結果:

	処理	動物数	皮膚反応発生率*		発現動物数 (感作率%)
			24時間	48時間	
対照	HCA(原液)	10	0	0	0(0%)
試験	HCA(原液)	10	5	8	8(80%)
対照	HCA(原液)の2倍希釈液	10	0	0	0(0%)
試験	HCA(原液)の2倍希釈液	10	4	8	8(80%)

\* 軽度の紅斑かまたはそれよりも顕著な反応(グレード1かまたはそれより上)



#### 4) 急性神経毒性試験

(資料 No.41)

試験機関：Huntingdon Life Science(アメリカ)

報告書作成年：1997年 [GLP対応]

検体純度：

試験動物：SD-CD系ラット [Cr1:CD BR]、投与開始時43～46日齢、1群雌雄各10匹

投与時体重 雄 平均 231.9 g (208.0～250.4) g

雌 平均 153.2 g (141.3～165.5) g

試験期間：14日間観察 (1996年12月16日試験開始、1997年7月2日試験終了)

投与方法：検体をカルボキシメチルセルロース0.75%水溶液に懸濁し、予め14時間絶食させた動物に、0、200、1000あるいは2000 mg/kgの用量強制経口投与した。投与液量は15ml/kgとした。

観察・検査項目及び結果：

一般状態；ケージ内の各動物について毎日2回、生死、外観及び中毒症状の有無を観察した。さらに、投与前2回及び投与後毎週1回、動物をケージの外に出して身体を検査した。

死亡は認められなかった。投与の影響と考えられる身体検査における異常は認められなかった。

体重；投与開始前に2回、投与後は毎週1回体重を測定した。  
投与による体重への影響は認められなかった。

摂餌量；摂餌量は試験開始1週間前から毎週1回測定した。  
高用量群雄が第2週目に僅かに摂餌量の上昇を示したが、この上昇は、正常な変動の範囲内にあり、投与の影響とは考えなかった。他に、摂餌量に対する影響は認められなかった。

機能検査；投与開始前、第1日目、第8日目および第14日目に、全動物を対象として以下の機能検査を実施した。第1日目の検査は、予備試験にて最大効果発現までの時間と推定された投与6時間後に実施した。(注1)

ホームケージ内での観察：姿勢、自然発声の有無、眼瞼閉鎖の有無  
ハンドリングによる観察：流涙、流涎、被毛の状態、眼周囲沈殿物  
オープンフィールドにおける観察：覚醒の程度、歩行、排尿排便の回数、痙攣、振せん、行動異常、過剰・反復行動、立毛、眼球突出  
特定検査での反応：接近反応、接触反応、尾ピンチ反応、瞳孔反射、握力、着地時後肢開脚、後肢伸筋強度、空中正向反射、体重

(注1) 予備試験：本試験に先立ち、検体2000mg/kgを絶食させたラット雌雄各2匹に投与し、投与から約0.5、1、2、3、4、5、6、7および8時間後に歩行と覚醒レベルを測定した。この結果、最大効果発現時間は投与後約6時間と推定された。

認められた主な所見を下表に示す。

第一日目において中用量以上の雄およびすべての投与群雌でつま先歩行が認められたが、第8日目においては高用量群雌1匹を除き回復し、第15日目には何れの群にも認められなかった。この影響については、一時的であったこと、正常歩行と交互に間歇的に発現し後肢を正常に曲げる能力が失われたとは考えられないこと、神経筋機能に対する影響を示す他のFOBの異常が認められないこと、および神経系に病理組織学的異常が認められなかったことから、神経毒性影響とはみなさなかった。

第15日目の全投与群雌で着地時後肢開脚幅の減少が認められたが、その程度は僅かであり用量との関連も認められなかったことから投与の影響ではないと考えられた。

第1日目の高用量群雄で覚醒状態が僅かに低下したラットの頻度が増加したが、自発運動量検査における覚醒程度の低下は確認されなかったので偶発的な所見と考えられた。

性別	雄				雌			
	0	200	1000	2000	0	200	1000	2000
用量 (kg/mg)	0	200	1000	2000	0	200	1000	2000
検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
1 日目								
歩行—つま先歩行	0	0	2	3	0	1	7	9
覚醒—低下	1	0	1	4				
1 5 日目								
着時時後肢開脚幅					5.1	3.8*	4.0*	3.9*

表中の数字；歩行および覚醒程度については異常を示した動物数、着地時後肢開脚幅については測定値(cm)、統計解析は握力、後肢開脚幅についてのみ実施した；DunnetまたはDunn \*<0.05

自発運動；投与開始前、第1日目、第8日目および第14日目の機能検査終了後、全動物を対象として自発運動量を測定した。測定はPhotobeam Activity Systemを用いて、連続した60分間(5分×12回)の自発運動回数を自動的に記録した。各調査日毎に各群の運動量の変動パターンおよび総運動量について比較した。

各調査日の各群の60分間内の運動量変動パターンには差は認められなかった。第15日目の1000および2000mg/kg雌雄において総自発運動量が有意に増加した。しかし、60分測定時間内の変動パターンは検査開始時に高く時間の経過とともに低下し、ラットにおいて行動過多をおこす硫酸アンフェタミン等の物質で一般的に認められるパターン(60分の測定時間中恒常的に高値を示す)とは異なった。また、影響がより強く発現すると考えられる1日目および8日目においては対照群と差が認められなかったこと、FOBにおいても移動の増加はなかったことから投与の影響と

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

は考えなかった。

剖検 ; 投与15日目に各群雌雄5匹の動物を、ペントバルビタール・ナトリウムによる痲酔下でリン酸緩衝生理食塩水、次いでグルタルアルデヒドおよびパラホルムアルデヒド添加リン酸緩衝生理食塩水を灌流し、死亡させた。残りの動物は二酸化炭素を吸入させた後に放血死させた。

肉眼的検査：全動物を対象として、死亡直後に体表および開口部、脳および脊髄の外表、頭蓋腔、胸腔、腹腔、骨盤腔および頸部の臓器および組織、およびカーカスの形態異常を検査した。

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：灌流したすべての動物（各群雌雄5匹）について以下の組織を採取し、4%パラホルムアルデヒド/1%グルタルアルデヒド中で保存した。

脳（前脳・大脳皮質、海馬、基底核、中脳、小脳、橋、延髄）、眼球（視神経および網膜を含む）、脊髄（頸髄、胸髄、腰髄—横断面および縦断面）、末梢神経（坐骨神経、脛骨神経、腓腹神経—横断面および縦断面）、ガッセル神経節、後根神経節、後根・前根繊維および肉眼的検査で異常の認められた組織

末梢神経、ガッセル神経節、後根神経節および後根・前根繊維はグリコールメタクリル酸で包埋後トルイジン青にて染色した。脳、脊髄および他の組織はパラフィンに包埋後ヘマトキシリン・エオシン青にて染色した。検査は、対照群および高用量群について実施した。

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。

検体を200、1000および2000mg/kgの用量でラットに単回強制経口投与した結果、何れの用量においても神経毒性は認められなかった。本試験条件下での本剤の神経毒性に関するNOELは雌雄とも2000mg/kgであった。

## 5) 亜急性毒性

マウスを用いた亜急性毒性試験

(資料20)

試験機関 : Rhone-Poulenc Secteur Agro Sophia  
(フランス)

報告書作成年 : 1994年 (GLP対応)

検体純度 :

試験動物 : CD-1系マウス、投与開始時6~7週齢 1群雌雄各10匹

投与開始時 体重 雄26~36 g、雌23~29 g

試験期間 : 13 週間

投与方法 : 各群雌雄各10匹に検体を0、200、2000および7000ppmの濃度で13週間混餌投与した。

用量設定根拠 : 予備試験の結果に基づき本試験の投与量を決定した。予備試験では1群雌雄各10匹の同系マウスを用い検体を0、200、2000および7000ppmの用量で28日間混餌投与した。7000ppm群において血中コレステロール濃度の増加が認められ、2000および7000ppm群で、肝臓の重量増加、小葉中心性肝細胞肥大および暗褐色色素沈着が認められた。200ppm群では毒性変化が認められなかったことから、本試験は予備試験と同用量を設定した。

試験項目及び結果 :

一般状態および死亡率 ; 投与期間中に毎日2回以上観察した。

投与に関連した変化は認められなかった。死亡動物は認められなかった。  
体重増加量 ; 投与開始日、投与期間中毎週1回及び剖検前にも測定した。

投与による影響は認められなかった。

摂餌量および飼料効率 ; 毎週計算した。

投与による影響は認められなかった。

検体摂取量 : 検体摂取量は下表に示す。

投与量 (ppm)	200		2000		7000	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
mg/kg/日	29.1	37.0	290	363	1045	1308

血液生化学的検査 ; 終了後に眼窩後静脈洞より採血し、以下の項目を検査した。

総ビリルビン、総タンパク、総コレステロール、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ<sup>°</sup>、  
アラニンアミノトランスフェラーゼ<sup>°</sup>、アルカリホスファターゼ<sup>°</sup>活性、クレアチニン

有意差が認められた項目を下表に示す。

性 別	雄			雌		
	200	2000	7000	200	2000	7000
投 与 量 (ppm)						
総コレステロール			138 ↑			
アラニンアミノトランスフェラーゼ			153 ↑			

統計手法/Dunnettの検定 ↑↓:p<0.05 ↑↓:p<0.01 (Bartlettの検定により分散の均一性を検定した。) 数字は対照群に対する変動率(%)

7000ppm群の雄のみで総コレステロール濃度の増加およびアラニンアミノトランスフェラーゼ活性の上昇が認められた。

臓器重量；終了後に以下の臓器を摘出して重量を測定した。

脳、心臓、腎臓、肝臓、脾臓および精巣。

有意差のみられた臓器を下表に示す。

性		雄			雌		
投与量 (ppm)		200	2000	7000	200	2000	7000
脳	相対重量		95 ↓				
	絶対重量		119 ↑	151 ↑		118 ↑	141 ↑
肝臓	相対重量		116 ↑	148 ↑		123 ↑	149 ↑
	相対重量						118 ↑

統計手法/DUNNETTEのT検定 ↑↓:p<0.05 ↑↓:p<0.01 (Bartlettの検定にて分散の均一性を検定した。) 数字は対照群に対する変動率(%)

2000および7000ppm群の雌雄に、肝臓の絶対及び相対重量の有意な増加が認められた。2000ppm群の雄で相対脳重量に有意な減少が認められたが、この変化は偶発的な変化と考えられる。また7000ppm群の雌に相対腎重量の増加が認められたが、1匹の値が高かったためであり、関連した組織学的変化は認められず、毒性学的または生学的意義はないものと考えられた。

肉眼病理学的検査；剖検は、以下の主要臓器、組織および体腔を検査した。

副腎、眼、腸管、腎臓、肝臓、脾臓、膵臓、リンパ節、卵巣、皮膚、胃、胸腺、子宮

肝臓に認められた主な肉眼的病変を下表に示す。

性	雄				雌			
	0	200	2000	7000	0	200	2000	7000
投与量 (ppm)								
検査動物数	10	10	10	10	10	0	10	10
肥大	0	0	4	10	0	0	0	3
暗色化	0	0	10	10	0	0	2	7

2000および7000ppm群雌雄に肝臓の肥大および暗色化が認められ、雄は雌より高頻度であった。

病理組織学的検査；以下の臓器/組織および異常組織について検査した。

副腎、卵巣、関節、脾臓、大動脈、下垂体、脳、前立腺、胸骨、下顎唾液腺、胸骨骨髓、坐骨神経、精巣上体、精囊、食道、骨格筋、眼球および視神経、皮膚、胆嚢、脊髄（頸部、背-腰部）、ハーダー腺、脾臓、心臓、胃、腸（十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、肛門）、精巣、胸腺、腎臓、甲状腺（上皮小体を含む）、喉頭、舌、肝臓、気管、肺、膀胱、リンパ節（下顎、腸間膜）、子宮、乳腺、膣

認められた主な病変を下表に示す。

投与量 (ppm)		0	200	2000	7000
検査動物数		10	10	10	10
肝	小葉中心性の肝細胞肥大	雄 0	5	8	10
		雌 0	0	2	10
臓	褐色色素の沈着	雄 0	0	9	10
		雌 0	0	0	10

小葉中心性肝細胞肥大が雄の全群、雌の2000および7000ppm群に認められた。7000ppm群雌雄、2000ppm群雄の肝細胞内、毛細胆管、ジヌソイド又はジヌソイド内のマクロファージに、褐色色素沈着が認められた。種々の試験法 [ビリルビン(Hall 染色法)、胆汁色素(Lillie and Pizzolato 染色法)、リポフスチン(Hueck 染色法)およびポルフィリン(蛍光染色法)]で分析したが、この色素の起源および種類は同定できなかった。これら、肝臓における病変は、投与に関連した変化と考えられた。

以上の結果、7000ppm 群雄にコレステロールおよびアラニンアミノトランスフェラーゼの増加、2000 および 7000ppm 群雌雄に肝重量の増加、肝臓肥大、暗色化、褐色色素沈着、雄の全群、2000および7000ppm群雌に肝小葉中心性肝細胞肥大が認められ、雄の無毒性量は定められず、雌の無毒性量は 2000ppm(363mg/kg/日)と考えられた。

申請者注：

本試験では、雄の無毒性量を定めることができなかったが、200ppm 群で認められた小葉中心性肝細胞肥大は、マウスを用いた 78 週間の反復経口投与毒性試験(資料22)の低用量である 20ppm(雄：2.6mg/kg/日、雌：3.1mg/kg/日)では認められなかった。したがって、本試験における雄の無毒性量は 2.6mg/kg/日以上 29.1mg/kg/日未満であると考えられた。

また、雌の無毒性量は、2000ppmにおいて肝重量の変化が認められたことから200ppm(37.0mg/kg/日)と考えられた。

## ラットを用いた亜急性毒性試験

(資料21)

試験機関 : Rhone-Poulenc Secteur Agro  
Sophia Antipolis (フランス)  
報告書作成年 : 1994年 (GLP対応)

検体純度 :

試験動物 : Fisher 344系ラット、試験開始時週齢 6~7週齢 1群雌雄各10匹

試験開始時体重 雄97 ~ 130g、雌87 ~ 102g

試験期間 : 13 週間

投与方法 : 検体を0、80、200、6000、20000ppmの濃度で13週間混餌投与した。

用量設定根拠 : Pharmaco LSRにおいて実施した予備試験の結果に基づき本試験の投与量を決定した。予備試験では、1群雌雄各5匹のCD系ラットを用い検体を0、600、6000及び20000ppmの用量で4週間混餌投与した。6000及び20000ppm群で体重増加抑制、コレステロールの増加、肝臓および甲状腺に重量の増加および病理組織学的変化が認められた。600ppm群では変化は認められなかった。したがって、本試験では0、80、6000、20000ppmの用量とした。

試験項目及び結果 :

一般状態および死亡率 ; 投与期間中に毎日2回以上観察した。試験6日目に20000ppm群の雄9匹、雌7匹で暗色尿が認められたが、その後はこの変化は認められなかった。その他は投与に関連した変化は認められなかった。また死亡動物はなかった。

摂餌量および飼料効率 ; 毎週計算した。摂餌量および飼料効率には投与による影響が認められなかった。

体重 ; 投与開始日、投与期間中毎週1回及び剖検前にも測定した。

20000ppm群の雄では、対照群と比較し軽度の体重の減少が認められた。

検体摂取量 ; 以下の表に示す。

投与量 (ppm)	80		200		6000		20000	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
(mg/kg/日)	5.36	6.09	13.50	15.49	412.47	474.45	1360.90	1587.60

検眼鏡検査 ; 馴化期間中および試験終了時の検眼鏡検査でほとんど全動物で表面的な角膜混濁が認められた。この変化はFisher 344系ラットで一般的に認められるものであり本剤の投与とは関係がなかった。

血液学的検査；試験85、86、87日目に眼窩後静脈洞より採血した試料を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、平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン量、平均赤血球ヘモグロビン濃度、白血球数、好中球百分率、リンパ球百分率、好中球数、リンパ球数、血小板数、プロトロンビン時間。

性	雄				雌			
	80	200	6000	20000	80	200	6000	20000
赤血球数				95 ↓			94 ↓	
ヘモグロビン濃度				93 ↓			93 ↓	92 ↓
ヘマトクリット百分率				93 ↓			93 ↓	92 ↓
平均赤血球容積		97 ↓	98 ↓					97 ↓
平均赤血球色素量			97 ↓					97 ↓
総白血球数					124 ↑			135 ↑
リンパ球数								142 ↑
血小板数			118 ↑					116 ↑
プロトロンビン時間				116 ↑				

統計手法/Dunnettの検定 ↓:p<0.05    ↓↓:p<0.01 (Bartlettの検定により分散の均一性を検定した。)  
数字は対照群に対する変動率(%)

検査した項目のいくつかで、統計学的有意差が散発的に認められた。しかし個体別データはこの系統のラットの正常値の範囲内であり、しかも用量に関連した影響は認められなかったため、これらの変化は投与に関連した変化ではないと考えた。

血液化学的検査；以下の項目について検査した。

グルコース、尿素、総タンパク、アルブミン、総コレステロール、トリグリセリド、クレアチニン、総ビリルビン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、総アルカリホスファターゼ、無機リン、塩化物、ナトリウム、カリウム、カルシウム。

性	雄				雌			
	80	200	6000	20000	80	200	6000	20000
尿素								88 ↓
総タンパク			111 ↑	111 ↑			110 ↑	115 ↑
アルブミン			110 ↑	113 ↑			107 ↑	113 ↑
総コレステロール			141 ↑	168 ↑			137 ↑	167 ↑
トリグリセリド			54 ↓	41 ↓				132 ↑
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ			80 ↓	83 ↓			78 ↓	70 ↓
アラニンアミノトランスフェラーゼ	79 ↓	79 ↓	83 ↓				77 ↓	79 ↓
アルカリホスファターゼ				86 ↓			77 ↓	79 ↓
カルシウム濃度								105 ↑

統計手法/Dunnettの検定 ↓:p<0.05    ↓↓:p<0.01 (Bartlettの検定により分散の均一性を検定した。)  
数字は対照群に対する変動率(%)



6000および20000ppm群雌雄に、コレステロール、蛋白およびアルブミンの増加が認められた。6000および20000ppm群の雄にトリグリセリドの減少、20000ppm群雌にトリグリセリドの増加が認められた。これらの変化は投与に関連したものと考えられた。

その他、20000ppm群雌に尿素の減少、6000および20000ppm群雌雄にアラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼおよびアルカリホスファターゼの減少、20000ppm群雌にカルシウムの増加が認められた。これらの変化は、用量との関連性は認められず偶発的な変化であると考えられた。

ホルモンの分析；投与後2および10週日に全動物(絶食なし)から採血し、以下の項目を検査した。

総トリイオドチロン(T3)、総チロキシン(T4)、甲状腺刺激ホルモン(TSH)、遊離のT3およびT4。(遊離のT3およびT4については各群一点の試料のみを測定した。)

投 与 量 (ppm)		80		200		6000		20000	
検査時期(週)		2	10	2	10	2	10	2	10
雄	T3(総量)						124 ↑	123 ↓	157 ↑
	T4(総量)			124 ↑		123 ↑		97 ↓	
	TSH						130 ↑		157 ↑
	T3(遊離)	121	114	126	113	133	108	136	128
	T4(遊離)	108	99	117	152	162	197	206	165
雌	T4(総量)			119 ↓	153 ↑	115 ↓	166 ↓		172 ↑
	TSH	77 ↓		78 ↓		125 ↓	128 ↓		128 ↓
	T3(遊離)	109	95	118	108	111	128	116	120
	T4(遊離)	113	88	162	83	194	97	206	103

統計手法/Dunnettの検定 ↓:p<0.05 ↓↓:p<0.01 ↓↓↓:p<0.001 (Bartlettの検定により分散の均一性を検定した) 数字は対照群に対する変動率(%)

申請者注：遊離のT3およびT4に関しては各群1点の測定なので統計処理は実施しなかった。

6000および20000ppm群では試験10週時に雌雄ともTSHが高値を示した。20000ppm群の雄は試験2週時に、6000および20000ppm群の雄は試験10週時に総T3の高値を示した。200ppm以上の投与群の雌は試験10週時に総T4の高値を示した。遊離T4については200ppm以上の投与群雌雄が試験2週時に高値を示し、試験10週時には200ppm以上の投与群の雄は高値を示した。これらの変化は投与に関連したものと考えられた。

遊離T3については変動がわずかであり、一般的に認められる変動の範囲内であったため、毒性学的に意義があるとは考えなかった。

尿検査；最終屠殺前日の朝、全動物から一夜尿試料を採取した。

各試料について以下の項目を調べた。

外観、尿量、pH、屈折率、グルコース、ビリルビン、ケトン、潜血反応、総タンパク、ウベリノーゲン、沈渣の顕微鏡検査。

性	雄				雌				
	投与量 (ppm)	80	200	6000	20000	80	200	6000	20000
pH			111 ↑						120 ↓

統計手法/Dunnettの検定 ↑:p<0.05 ↓:p<0.01 (Bartlettの検定により分散の均一性を検定した) 数字は対照群に対する変動率(%)

20000ppm群の雄7匹中6匹および雌6匹中1匹で褐色尿が認められたが、その他は投与に関連したと思われる変化は認められなかった。

臓器重量；終了後に以下の臓器を摘出し重量を測定した。

副腎、脳、精巣上体、心臓、腎、肝、卵巣、下垂体、前立腺、脾臓、精巣、胸腺、甲状腺及び上皮小体、子宮。

統計学的有意差がみられた臓器を下表に示す。

性	投与量 (ppm)	雄				雌			
		80	200	6000	20000	80	200	6000	20000
心臓	絶対重量			114 ↑					114 ↑
	相対重量				88 ↓				
精巣上体	絶対重量								
	相対重量			153 ↑	159 ↑			158 ↑	199 ↑
肝臓	絶対重量			149 ↑	173 ↑			106 ↓	159 ↑
	相対重量				68 ↓				194 ↑
前立腺	絶対重量								
	相対重量								113 ↑
脾臓	絶対重量			92 ↓					110 ↓
	相対重量								
腎臓	絶対重量			114 ↑	110 ↓			109 ↑	118 ↑
	相対重量			112 ↑	120 ↑			109 ↑	115 ↑
精巣	相対重量				107 ↓				
胸腺	絶対重量				84 ↓				
甲状腺	絶対重量				127 ↑				
	相対重量				137 ↑				

統計手法/DUNNETTEのT検定 ↑:p<0.05 ↓:p<0.01(Bartlettの検定にて分散の均一性を検定した。) 数字は対照群に対する変動率(%)

6000および20000ppm群雌雄の肝臓および腎重量の増加、20000ppm群雌の脾重量の増加、雄の甲状腺重量の増加、胸腺重量の減少、200ppm群雌に肝重量の増加が認められた。

20000ppm群雄に相対精巣重量の増加、精巣上体および前立腺の絶対重量

減少がみられたが相対重量に変化はなく、また形態学的変化が認められなかったため体重の変動によるものと考えられた。

肉眼病理学的検査；剖検は、主要臓器、組織および体腔を検査した。

肝臓、腎臓および脾臓に認められた主な肉眼的病変を下表に示す。

性	雄					雌				
投与量 (ppm)	0	80	200	6000	20000	0	80	200	6000	20000
検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
肝臓 肥大	0	0	0	9	10	0	0	0	4	10
肝臓 暗色化	0	0	0	9	10	0	0	1	9	10
腎臓 暗色化	0	0	0	7	10	0	0	0	7	8
脾臓 腫大	0	0	0	0	1	0	0	0	1	8

6000および20000ppm群雌雄で腎臓の暗色化、肝臓肥大および暗色化、20000ppm群雌に脾腫が認められ、投与との関連が考えられた。

その他に認められた変化は本系統のラットにおいて一般的に認められる病変または、偶発所見と考えられた。

病理組織学的検査；以下の組織について検査した。

副腎、脾臓、大動脈、下垂体、脳、前立腺、盲腸、直腸、結腸、唾液腺(左下顎)、十二指腸、坐骨神経(左)、精巣上体、精囊、眼球及び視神経(左)、骨格筋(大腿)、大腿骨及び関節面、皮膚、心臓、脊髄、回腸、脾臓、空腸、胸骨及び骨髄、腎、胃(角化胃、腺性胃)、肝、精巣、肺および気管支幹胸腺、リンパ節(下顎、腸間膜)、甲状腺及び上皮小体、乳腺(尾側)、気管、食道、膀胱、卵巣、子宮および頸部、膈。

認められた主な病変を次表に示す。

性別	雄					雌				
投与量 (ppm)	0	80	200	6000	20000	0	80	200	6000	20000
検査動物数	10	10	10	10	10	10	9	9	10	10
小葉中心性肝細胞肥大	0	0	1	8	5	0	0	0	10	10
甲状腺びまん性過形成	0	0	1	0	6	0	0	0	2	9

20000及び6000ppm群雌雄に軽度あるいは中等度の小葉中心性肝細胞肥大が認められ、20000ppm群雌雄および6000ppm群雌2匹の甲状腺に軽度あるいは中等度のびまん性の過形成が認められた。これらの病変は臨床病理学的変化、肝臓および甲状腺重量増加、肝臓肥大と関連が認められ、投与に関連した影響と考えられた。

脾臓、腎臓および胸腺の重量変化および肉眼的変化を説明できるような病理組織学的変化は認められなかった。

その他対照群を含む全群で腎臓および眼に病変が認められたが、これらの変化は偶発的であり、投与には関連ないと考えられた。

以上の結果、20000ppm群雄に体重減少、6000および20000ppm群雌雄にコレステロールの増加、6000および20000ppm群雄にトリグリセリドの減少、20000ppm群雌にトリグリセリドの増加、6000および20000ppm群雌雄にアルブミンの増加およびTSHの増加、200、6000および20000ppm群雌にT4の増加、6000および20000ppm群雄にT3の増加が認められた。

また、200ppm群雌に肝臓重量の増加、6000および20000ppm群雌雄に肝臓および腎臓の重量増加が認められ、病理組織学的検査では、6000および20000ppm群雌雄に小葉中心性肝細胞肥大、20000ppm群の雌雄および6000ppm群雌の甲状腺にびまん性過形成が認められた。

従って、無毒性量は雌雄とも80ppm(雄：5.36mg/kg/日、雌：6.09mg/kg/日)であると判断された。

イヌを用いた28日間反復経口投与毒性試験

(資料No.42)

試験機関: Rhone-Poulenc Sector Agro (フランス)

報告書作成年: 1994年

検体純度:

試験動物: ビーグル犬、投与開始時23~25週齢、1群雌雄各2匹

投与時体重 雄 平均 7.9(7.0~8.7)kg

雌 平均 7.5(6.8~8.1)kg

試験期間: 28日間投与 (1993年11月2日投与開始、30日投与終了)

投与方法: 検体を0、30、300および3000ppmの濃度で飼料に混和し、約300g(雄)または400gを500mlの水で湿らせて毎日午前中2時間与えた。剖検前日は絶食させた。

観察・検査項目及び結果:

一般状態; 全動物について、一般状態および生死を試験期間中毎日2回(週末および休日は1回)観察した。

試験期間中死亡は認められなかった。

3、4週時に3000ppm投与群雌2匹に瘦削が認められた。他に認められた変化は用量との関連が無く、対照群でも認められたことから投与による変化ではないと考えられた。

体重; 投与開始前に2回、投与後は毎週1回体重を測定した。

300ppm投与群の雌1匹で中等度の体重増加抑制が認められた。3000ppm投与群では雌雄とも中等度の体重増加量の抑制が認められ、雌では顕著であった。3000ppm投与群雌では最終体重が投与開始時より減少した。3000ppm投与群の特に雌で認められた体重への影響は摂餌量の減少との関連が考えられた。

摂餌量; 摂餌量は試験開始4日前から試験期間中毎日測定した。

3000ppm投与群の雄では投与4週より、雌では投与2週より明らかな喫食性の低下が認められ、投与前と比較して約31%(雄)および46%(雌)摂餌量が減少した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

検体摂取量；飼料中の濃度、摂餌量および体重データより、各群の平均検体摂取量を算出した。

検体濃度 (ppm)	検体摂取量 (mg/kg/day)	
	雄	雌
30	1.1	1.1
300	10.7	10.4
3000	92.5	69.3

眼科学的検査；投与開始前および投与終了時（投与24または25日目）に各動物の両眼を検査した。

投与の影響は認められなかった。

臨床検査；

採血：試験開始前18、7日および試験28日に全動物の頸静脈穿刺により採血し以下の血液学的検査および血液生化学的検査に供した。採血前夜は絶食した。

血液学的検査：以下の項目を検査した。

赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、平均赤血球容積、平均赤血球色素量、平均赤血球色素濃度、白血球数、血小板数、白血球画分、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間

300ppm以上の投与群雌雄で血小板数の低下が認められ、投与の影響と考えられた。他の項目は正常値の範囲と考えられた。

血液生化学的検査：以下の項目について検査した。

総ビリルビン、血糖、尿素、総蛋白、アルブミン、総コレステロール、トリグリセライド、無機リン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ活性、アラニンアミノトランスフェラーゼ活性、アルカリホスファターゼ活性。塩素、ナトリウム、カリウム、カルシウム、クレアチニン濃度、外観  
300ppm投与群雌雄各1例でアラニンアミノトランスフェラーゼ活性および/またはアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ活性が投与前の値に比べ投与28日目で上昇したが対照群と差は認められず、他に関連する所見が認められないことから毒性とは考えられなかった。  
他に投与の影響と思われる変化は認められなかった。

尿検査：投与前7日および投与28日後の朝、全群の動物から一夜尿を採取した。尿資料採取中も水の摂取を制限しなかった。以下の項目を検査した。

外観、等、ビリルビン、ケトン体、潜血、pH、総蛋白、ウロビリノーゲ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

ン、屈折率、尿沈渣、赤血球、白血球、上皮細胞、細菌、円柱結晶  
3000ppm投与群雄1匹に暗黄色尿が認められ、投与の影響と考えられた。他の項目は正常値と比較して差は認められなかった。

死後検査：試験29および30日目に全動物を深麻酔下出血致死させた。動物は屠殺前1夜絶食させた。

臓器重量：以下の臓器の重量を測定した。

副腎、脳、精巣上体、心、腎、肝、卵巣、下垂体、前立腺、脾、精巣、胸腺、甲状腺（上皮小体を含む）、子宮

3000ppm投与群雌で肝相対重量（対体重）が増加し、肉眼的および組織学的検査で確認された肝毒性を示唆するものと考えられた。同群雄では肝重量が僅かに減少したが、この変化は偶発的なものと考えられた。

同群雌雄において腎重量も僅かに増加した。

300ppm以上の投与群雌では副腎絶対重量の高値が、3000ppm投与群雌では副腎相対重量（対体重）の高値が認められた。同群の雄では副腎重量に顕著な変化は認められなかった。

3000ppm投与群雌雄で胸腺重量の低値が、雄では前立腺重量の低値が認められた。この変化は、投与による直接的影響というよりも肝毒性に付随したストレスによるものと考えられた。

3000ppm投与群雄では甲状腺重量の高値がみとめられたが、同群雌は低値を示した。これらの変化を裏付ける肉眼的または病理組織学的変化は認められなかった。

肉眼的病理検査：途中死亡および最終屠殺動物を対象に主要臓器、組織および体腔について剖検を実施した。

3000ppm投与群雌雄および30ppm投与群雄1匹で肝の暗色化が認められた。この変化にはしばしば胆嚢の黒色結晶を伴った。

病理組織学的検査：以下の臓器・組織を採取し固定・保存した。全動物について病理組織学的検査を実施した。

副腎、関節面（関節）、大動脈、大腿骨、胸骨、胸骨髄、代替骨髄、脳、精巣上体、食道、眼球および視神経、胆嚢、心、腸（十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、肛門）、腎、喉頭、肝、肺、リンパ節（咽頭後、腸間膜）、乳腺、卵巣、脾、下垂体、前立腺、下顎唾液腺、坐骨神経、骨格筋、皮膚、脊髄（頸部、背一腰部）、脾、胃、精巣、胸腺、甲状腺（上皮小体を含む）、舌、気管、膀胱、子宮、膈

大腿骨脊髄塗抹標本を作製したが血液学的検査で顕著な変化が認められなかったため検査は行わなかった。

3000ppm投与群全動物で肝に暗褐色色素のび慢性沈着が認められた。同群の雄

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

2匹および雌1匹では胆嚢の黒色結晶を伴った。その他、同群の雄2匹および雌1匹で局所刺激によるものと思われる粘膜の過剰分泌が認められた。

本試験において、3000ppm投与群雌雄において軽度の体重減少を伴う中等度の喫食性の低下、コレステロールの低値、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼおよびアルカリホスファターゼの高値、胸腺重量の低値、肝重量の高値（雌のみ）並びに腎重量の高値が認められた。同群において肝の暗褐色色素の沈着および胆嚢における黒色結晶の沈着が認められた。

以上より、検体を30、300および3000ppmの濃度で混餌し28日間イヌに投与した場合、肝パラメータに変化が認められ、肝が主要な標的臓器と考えられた。

最大無毒性量（NOAEL）は300ppm（雄10.4、雌10.7mg/kg/day）と判断された。



6) ウサギを用いた21日間反復経皮投与毒性試験 (資料No.43)

試験機関：Huntingdon Life Sciences(アメリカ)

報告書作成年：1997年 [GLP対応]

検体純度：

試験動物：ニュージーランド白色ウサギ、投与開始時約15週齢、1群雌雄各5匹

投与時体重 雄 平均 2.4 (2.3~2.6) kg

雌 平均 2.5 (2.3~2.6) kg

試験期間：21日間投与 (1996年11月12日投与開始、12月3日投与終了)

投与方法：投与前日に動物体幹背部の12×14cmの部位を刈毛した。その後試験期間中必要に応じて刈毛した。100、500および1000mg/kgの検体を0.9%生理的食塩水(検体1g当たり約0.5ml)で湿らせ、10×12cmのガーゼに均一に広げ、適用部位に張り付けた。対照群の動物には同用量の生理的食塩水で湿らせたガーゼを貼付した。試験期間中はエリザベス式カラーを取り付け、検体の経口摂取を防いだ。

暴露は1日6時間、週5日間で3週間実施した。毎日の暴露後には水で湿らせた清潔なガーゼで適用部位に残った検体をふき取った。

観察・検査項目及び結果：

一般状態；全動物について、一般状態および生死を試験期間中毎日2回観察し、触診を含む詳細な検査を投与前2回、その後週1回実施した。

試験期間中死亡および投与による中毒症状は認められなかった。

皮膚刺激性；投与開始前、投与後1週間は毎日、以降週1回、適用部位の皮膚刺激性を観察した。

何れの動物でも試験期間中、皮膚刺激性は認められなかった。

体重；投与開始前に2回、投与後は毎週1回体重を測定した。剖検前(絶食後)にも測定した。

各群とも投与の影響は認められなかった。

摂餌量；摂餌量は試験開始1週間前から試験期間中毎週測定した。

各群とも投与の影響は認められなかった。

臨床検査；投与前および投与終了時に耳介静脈穿刺により採血した。採血前に、動物は一夜絶食させた。

血液学的検査；以下の項目を検査した。

ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、赤血球数、血小板数、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間、総白血球および百分率、赤血球形態

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

試験群の測定値は対照群と同等または正常の範囲にあり、投与の影響は認められなかった。

血液生化学的検査：以下の項目について検査した。

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ活性、アラニンアミノトランスフェラーゼ活性、アルカリホスファターゼ活性、血中尿素窒素、空腹時グルコース、総蛋白、アルブミン、グロブリン（計算値）A/G比（計算値）、クレアチニン、総ビリルビン、ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム、無機リン、 $\gamma$ -グルタミン酸トランスフェラーゼ

試験群の測定値は対照群と同等または正常の範囲にあり、投与の影響は認められなかった。

死後検査：投与終了後全動物を深麻酔下放血致死させた。動物は屠殺前1夜絶食させた。

臓器重量：以下の臓器の重量を測定した。

副腎、脳、腎、肝、精巣および精巣上体、肝、卵巣

各群とも投与の影響は認められなかった。

肉眼的病理検査：全動物を対象に、外表および開口部、脳および脊髄の外表、頭蓋、胸腔、腹腔、骨盤腔内および頸部の臓器および組織、カーカスの検査を含む完全な肉眼的病理検査を実施した。

各群とも投与の影響と思われる変化は認められなかった。

病理組織学的検査：対照群および高用量群について、以下の組織を検査した。

腎、肝、皮膚（処理部位および非処理部位）

また、全動物について肝および肉眼的病変部を検査した。

各群とも投与の影響と思われる変化は認められなかった。

本試験条件下で、検体を最大1000mg/kg/dayの用量でウサギに3週間（週5日）経皮投与した結果、何れの投与群においても投与の影響は認められなかった。無影響量(NOEL)は1000mg/kg/dayと判断された。（申請者注：無毒性量 (NOAEL) も1000mg/kg/dayと判断される）

## 7) 反復経口投与神経毒性試験

(資料No. 44)

試験機関：Huntingdon Life Science(アメリカ)

報告書作成年：1997年 [G L P 対応]

検体純度：

試験動物：SD-CD系ラット[Cr1:CD BR]、投与開始時43日齢、1群雌雄各10匹

試験開始時体重 雄 212.2~245.4 g、雌 139.8~176.8 g

試験期間：[対照群、50ppm群及び500ppm群の雌雄、5000ppm群の雌]；91日間投与(1997年4月21日-7月21-24日)

[5000ppm群の雄]；72日間投与(1997年4月21日-7月2日)

投与方法：各群雌雄動物に検体を0、50、500、5000ppmの濃度で混餌投与した。

用量設定；Huntingdon L. S. (イギリス)においてF-344系ラットを用いて実施した104週間反復経口投与毒性/発がん性併合試験を参照した。この試験では、最高投与量の10000ppm群で体重減少が認められたことから、第10週に投与量を5000ppmに下げ、第52週からは検体を含まない飼料に切り替えたが、体重は回復しなかった。このことから、重篤な毒性が発現しない最高投与量を5000ppmと推定し、軽度な毒性がみられると予測される中間投与量を500ppm、最低投与量を50ppmとした。

試験項目及び結果：

一般状態および死亡率；投与期間中に毎日2回、生死、中毒症状の有無を観察した。さらに、全動物(5000ppm群の雄は第9週まで10匹、第10週9匹、第11週3匹)を対象として、投与開始1週間前、投与開始直前及び投与開始後毎週1回、ケージから外に出して詳細な身体検査を実施した。

5000ppm群の雄動物は、投与開始63-70日後に7匹が死亡または切迫屠殺された。これらの動物では嗜眠、肛門周囲の汚れ、排便量の減少及び不規則歩行が死亡の約2日前から観察された。多数例の損失が発生したことから、残りの3匹は72日に屠殺し、本群雄については検査の対象としなかった。詳細な身体検査では1匹に蒼白及び鼻部が黒褐色を呈した状態が第9週に観察された。これらの死亡は投与の影響によるものと判断された。

50ppm及び500ppm群の雌雄動物及び5000ppm群の雌動物では死亡は認められなかった。これら動物でいくつかの所見が観察が、いずれも実験動物に通常認められるものであり検体投与との関連はないと考えられた。

体重、摂餌量および検体摂取量；投与開始前に2回、投与後は毎週1回体重を測定した。投与開始時からの体重増加量を以下の表に示す。

対照群と比較して、5000ppm群の雌雄および500ppm群の雄動物に体重および体重増加量の低下が認められた。

表 1. 投与開始時からの平均累積体重増加量(g)

性別	雄				雌			
	0	50ppm	500ppm	5000ppm	0	50ppm	500ppm	5000ppm
1 週後	64.1	63.5	66.5	33.3**	22.1	26.3	25.1	15.8
5 週後	236.4	228.1	214.3	145.0**	86.3	89.5	85.0	88.1
9 週後	317.4	301.5	277.8*	154.6**	117.9	119.7	117.2	93.5**
13 週後	378.9	348.3	315.2**		133.9	136.8	131.5	110.0*

\* :  $p < 0.05$ , \*\* :  $p < 0.01$  (等分散のデータは多重比較、不等分散のデータは Dunnett-test)

摂餌量および検体摂取量；飼料は自由摂取させ、週 1 回消費量を測定し、体重当たりの摂餌量を算出した。

いずれの群においても摂餌量に検体の毒性影響はみられなかった。5000ppm 群雌雄動物の摂餌量が第 1 週に低下したが、同群の動物は第 1 週に大量の飼料を撒き散らしたことから、動物が検体を嫌ったことが原因と考えられた。以後、対照群と比較して増減がみられたが差は僅かであり、一定の傾向は認められず毒性的意義はないものと考えられた。

500ppm 群および50ppm 群雌雄動物の摂餌量は対照群と同等であった。

摂餌量から算出した検体摂取量は以下のとおりである。

表 2. 検体摂取量(mg/kg/日)

混餌濃度	50ppm	500ppm	5000ppm
雄	3.4	33.7	352.3*
雌	4.1	40.7	399.2

\* : 第10週までの摂餌量に基づく。

機能検査；投与開始前、第 5 週、第 9 週および第13週に、全動物を対象として(500ppm 群の雄動物は第13週を除く)以下の機能検査を実施した。

ホームケージ内での観察：姿勢、自然発声の有無、眼瞼閉鎖の有無

ハンドリングによる観察：ハンドリングに対する反応、流涙、流涎、被毛の状態、眼周囲の赤色沈着物

オープンフィールドにおける観察：覚醒の程度、歩行、排尿排便の回数、痙攣、振せん、行動異常、過剰・反復行動、立毛、眼球突出

特定検査での反応：接近反応、接触反応、尾ピンチ反応、瞳孔反射、握力、着地時後肢開脚幅、後肢伸筋強度、空中正向反射、体重

検査した何れの時期、用量とも異常は認められなかった。

自発運動；投与開始前、第 5 週、第 9 週および第13週の機能検査終了後、全動物を対象として(500ppm 群の雄動物は第13週を除く)自発運動量を測定した。測定は Photobeam Activity System を用いて、連続した60分間(5分×12回)の自発運動回数を自動的に記録した。各調査日毎に、各群の運動量変動パターンおよび総運動

量を比較した。

いずれの投与群においても自発運動量への影響はみられなかった。

病理検査：瀕死状態の動物は、可能な限りペントバルビタルによる麻酔下でリン酸緩衝液を含む生理食塩液、グルタリルデヒドおよびパラホルムアルデヒドを灌流し、死亡させた。灌流できない状態の動物は二酸化炭素を吸入させた後に放血死させた。

計画屠殺動物のうち、5000ppm雄の生存動物3匹は第11週に、他の群雌雄および5000ppm群雌動物については第13週に各群雌雄各5匹の神経病理検査用指定動物にペントバルビタルを腹腔内注射して麻酔後、心臓にリン酸緩衝液を含む生理食塩液、グルタリルデヒドおよびパラホルムアルデヒドを灌流させた。残りの動物は二酸化炭素を吸入させた後に放血死させた。

肉眼的検査：計画屠殺動物を対象として、死亡直後に体表および開口部、脳および脊髄の外表、頭蓋腔、胸腔、腹腔、骨盤腔の臓器組織および肉眼的な形態異常が認められた部位を検査した。死亡動物および切迫屠殺動物についてもできる限り速やかに同様の検査した。

5000ppm群雄8匹および雌1匹の肝臓に退色(褐色)、雄5匹および雌1匹の腎臓に退色(褐色)が観察された。これらの変化について毒性学的意義は明らかでなかった。同群雄1匹の膀胱に淡赤色の液体が観察され同群における血尿の臨床所見と一致した。5000ppm群雄1匹の肝臓および肺が退色し、500ppm群雌1匹の肺に黄褐色の病巣が観察されたがこれら2匹の所見は偶発的なものと考えられた。少数の死亡動物に観察されたいくつかの所見はいずれも放血が十分でない動物に通常認められるものであり、検体投与に関連しなかった。

病理組織学的検査：対照群雌雄、500ppm群雄および5000ppm雌動物のうち、神経病理検査の対象とした動物について以下の臓器組織標本作製して検査した。

脳、眼球(視神経および網膜を含む)、脊髄、末梢神経、ガッサー神経節、脊髄神経節、背部・腹側神経線維

また、途中死亡動物および切迫屠殺動物についても脳、眼球、神経節等の標本作成した。

検査した神経組織に、検体投与に関連した所見は観察されなかった。

以上の結果、5000ppm群雄動物に高い頻度で死亡が発生し、5000ppm群雌雄動物および500ppm群雄動物に体重増加量が低下したことから、本試験の無毒性量は雄50ppm(3.4mg/kg/日)、雌500ppm(40.7mg/kg/日)と判断される。神経毒性は認められなかった。