

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。

### 3) 自律神経系に対する作用

#### 摘出回腸への影響

試験動物：Hartley系モルモットの6週齢、体重雄 430~484g 1用量各5例

方法：雄性モルモットを用い、屠殺・放血後、回腸を摘出して、栄養液(Tyrode液, 28°C)を満たし、混合ガス(95% O<sub>2</sub>-5% CO<sub>2</sub>)を通気したorgan bath内に1gの負荷を加えて懸垂した。被検物質はPEG400に溶解し、10<sup>-6</sup>, 10<sup>-5</sup>, 10<sup>-4</sup>Mをbath内に適用し、静止時筋緊張ならびにアセチルコリン10<sup>-6</sup>Mおよびヒスタミン 3x10<sup>-6</sup>Mによる収縮反応への影響を調べた。

結果：10<sup>-6</sup>Mではすべてにおいて影響が認められなかった。10<sup>-5</sup>Mでは静止時筋緊張に対し自動運動を惹起する傾向があったが、アセチルコリンおよびヒスタミン反応には影響を与えなかった。このことは平滑筋に対する直接的作用であると考えられた。10<sup>-4</sup>Mではさらに自動運動が亢進され、ベースラインが上昇したまま戻らなかった。このため収縮反応への影響は評価できなかった。

### 4) 消化器系に対する作用

#### 消化管輸送能への影響

試験動物：ICR系マウス 5週齢 体重雄 23.4~28.0g 一群10匹

試験方法：検体をコーン油に懸濁し、0, 300, 1000および3000mg/kgの用量で、16時間絶食させた雄性マウスに経口投与した。一時間後、10%活性炭末懸濁液(10%アラビアゴム溶液)を0.1ml/10gの容量で経口投与した。その20分後に屠殺、開腹し幽門から炭末移行先端までの長さとし、小腸の長さを測定し、小腸全長に対する炭末の移行率を算出した。

結果：いずれの投与群においても対照群の炭末移行率との差はみられなかった。

### 5) 骨格筋に対する作用

#### 横隔膜神経筋への影響

試験動物：SD系ラット 6週齢 体重雄 282~350g 1濃度各5例

試験方法：雄性ラットを屠殺・放血後、Bulbring(1946)の方法に準じて横隔膜神経標本を作成し、栄養液(Tyrode液+0.2% glucose, 32°C)を満たし、混合ガス(O<sub>2</sub>: 95% およびCO<sub>2</sub>: 5%)を通気したorgan bath内に1gの負荷を与えて懸垂した。検体をPEG400に溶解し10<sup>-6</sup>, 10<sup>-5</sup>, 10<sup>-4</sup>Mをbath内に加えた。筋収縮を記録した。

結果：いずれの濃度においても横隔膜神経刺激による筋収縮に影響を与えなかった。

### 6) 血液系に対する作用

#### a. 血液凝固時間への影響

試験動物：SD系ラット 6週齢 体重雄 177~198g 一群各6匹

試験方法：16時間絶食した雄性ラットにコーン油に懸濁した検体300, 1000および3000mg/

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。

kgの割合で経口投与を行った。投与1時間後、pentobarbital麻酔下で、頸部静脈から3.8%クエン酸ナトリウム1容に血液9容の割合で採血し、3000rpm、10分間遠心分離して血漿を得、血液凝固自動測定装置を用いてプロトロンビン時間および活性部分トロポプラスチン時間を測定した。

試験結果：いずれの投与群においても対照群のプロトロンビン時間および活性部分トロポプラスチン時間と差はなかった。

#### b. 溶血試験

試験動物：日本白色種ウサギ 13週齢 体重 雄 2.55～2.70kg

試験方法：雄性ウサギを用い耳動脈より血液を採取し遠心後、生理食塩液で数回洗浄後、2.5%赤血球浮遊液を作成した。この赤血球浮遊液2.0mlに検体をPEG400に懸濁させ、 $10^{-6}$ 、 $10^{-5}$ 、 $10^{-4}$ Mになるように被検物質2.0mlを加えた。30℃で30分間加温した後、直ちに冷却・遠心し、上清を分光光度計を用い540nmにおける吸光度を測定した。

試験結果：いずれの濃度においても溶媒のみの対照との吸光度の差が認められなかった。

以上の結果より、本剤は呼吸・循環器系および自律神経系に影響を与えたが、いずれも高用量あるいは高濃度適用時にのみ認められた非特異的変化であり、特に問題となるような薬理作用はないものと考えられた。

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

「生体の機能に及ぼす影響に関する試験」の総括表

試験項目 (試験動物)	投与経路(溶媒) [麻酔の有無]	投与量 (mg/kg)	動物数 /1群	作用量 (mg/kg)	無作用量 (mg/kg)	結果の概要
1) 中枢神経系に対する作用 a. 自発行動への影響 [Irwin法] (マウス)	経口投与 (コーン油)	0, 300, 1000, 3000	♂ 5	-	3000	特異な徴候および行動は認められなかった。
b. 自発運動量への影響 (マウス)	経口投与 (コーン油)	0, 300, 1000, 3000	♂ 10	-	3000	いずれの投与群においても自発運動量に影響を与えなかった。
2) 呼吸・循環器系に対する作用  ウサギ	静脈内投与 (PEG400)  [麻酔]	0, 0.5, 1.5 5	1用量 につき 5例	-	5	物理的影響に起因すると思われる呼吸数の増加、血圧上昇および心電図のT波の平坦化を示したが、呼吸・循環器系に対する薬理作用は殆どないと思われた
3) 自律神経系に対する作用  摘出回腸への影響 モルモット	In vitro (PEG400)	0 M, 10 <sup>-6</sup> M, 10 <sup>-5</sup> M, 10 <sup>-4</sup> M	1濃度 につき 5例	10 <sup>-5</sup> M	10 <sup>-5</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。アセチルコリンおよびヒスタミンの収縮反応においては10 <sup>-5</sup> Mでも影響を与えなかった。
4) 消化器系に対する作用  消化管輸送能への影響 マウス	経口投与 (コーン油)	0, 300, 1000, 3000	♂ 10	-	3000	いずれの投与量においてもマウス消化管輸送能に影響を与えなかった。
5) 骨格筋に対する作用 横隔膜神経筋への影響 ラット	In vitro (PEG400)	0 M, 10 <sup>-6</sup> M, 10 <sup>-5</sup> M, 10 <sup>-4</sup> M	1濃度 につき 5例	-	10 <sup>-4</sup> M	いずれの濃度においてもラット横隔膜神経筋に影響を与えなかった。
6) 血液系に関する作用 a. 血液凝固時間への影響 ラット	経口投与 (コーン油)  [麻酔]	0, 300, 1000, 3000	♂ 6	-	3000	いずれの投与群においても対照群と比較して差はなかった。
b. 溶血試験 ウサギ	In vitro (PEG400)	10 <sup>-5</sup> M, 10 <sup>-6</sup> M, 10 <sup>-4</sup> M	1濃度 につき 3例	-	10 <sup>-4</sup> M	いずれの濃度においてもウサギ血液に対して溶血作用を示さなかった。

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

1 2) その他

(資料24)

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

報告書作成年 : 1994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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

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

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

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



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

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

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

(資料25)

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

報告書作成年 : 1994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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

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

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

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

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



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

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

(資料 36)

試験機関 : Aventis CropScience(フランス)

報告書作成年 : 2000年 [GLP対応]

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。

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。

(資料 37)

試験機関：Bayer CropScience Sophia(フランス)

報告書作成年：2003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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

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

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

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



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

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

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

(資料No. 38)

試験機関：BayerCropscience  
Sophia Antipolis  
報告書作成年：2003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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

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

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

(資料 No.39)

試験機関：Bayer CropScience

報告書作成年：2003年 [GLP 対応]

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。

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。



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。

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。

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。

(資料No.40)

試験機関：残留農薬研究所(日本)

報告書作成年：2004年 [非GLP対応]

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。

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。

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。

(資料No.45)

試験機関：Bayer CropScience (フランス)

報告書作成年：2006年 [GLP対応]

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。

153

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. 原体混在物および代謝物の毒性

ラットを用いた急性経口毒性試験(限度試験)

(資料R1)

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

報告書作成年：1998年【GLP対応】

検体純度：

供試動物：CD系(Sprague-Dawley)ラット 1群雄雌5匹

試験開始時週齢；約6週齢 平均体重 雄 178 g、雌 145 g

観察期間：14日間

試験方法：検体を0.5%メチルセルロース溶液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、数時間は頻繁に、その後も第15日まで毎日少なくとも1回は観察した。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 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濃度(mg/kg)	雌雄 2000

死亡率；死亡例はみられなかった。

症状；投与に対する反応は認められなかった。

体重；投与に関連した影響はなかった。

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口毒性試験（限度試験）

（資料R2）

試験機関：Rhone-Poulenc Agro(フランス)

報告書作成年：1998年 [G L P 対応]

検体純度：

供試動物：CD系(Sprague-Dawley)ラット 1群雄雌5匹

試験開始時週齢；約6週齢 試験開始時平均体重 雄 179g、雌 145g

観察期間：14日間

試験方法：検体を0.5%メチルセルロース溶液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、数時間は頻繁に、その後も第15日まで毎日少なくとも1回は観察した。投与前日と第1、8および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 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濃度(mg/kg)	雌雄 2000

死亡率；死亡例はみられなかった。

症状；投与に対する反応は認められなかった。

体重；投与に関連した影響はなかった。

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。

細菌を用いた復帰変異性試験

(資料R3)

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

報告書作成年：1998年 [G L P 対応]

検体純度：

試験方法：ヒスタミン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* のTA98、TA100、TA1535、TA1537 およびTA102株とトリプトファン要求性の大腸菌 *Escherichia coli* WP2 uvrAを用い、ラット肝臓から調製した薬物代謝酵素系(S-9 Mix)の存在下及び非存在下において Amesらの方法を用いて検体の変異原性を調べた。検体を溶解させるためにDMSOを用いた。試験は3反復、2回行った。

予備毒性試験：検体濃度を10, 100, 500, 1000, 2500および5000  $\mu$ g/プレートに設定し予備検討を行った。2500  $\mu$ g/プレート以上の検体濃度では、復帰変異コロニー数の計数時に沈殿の存在が確認された。

S-9 Mix非存在下、TA98株においては100  $\mu$ g/プレート以上、TA100およびTA102株においては1000  $\mu$ g/プレート以上で、WP2 uvrA株においては5000  $\mu$ g/プレートで強い毒性を示した。従って、本試験の最高濃度をTA1537株において250  $\mu$ g/プレート、TA98株において500  $\mu$ g/プレート、TA1535、TA100、TA102株において1000  $\mu$ g/プレート、WP2 uvrA株においては2500  $\mu$ g/プレートに設定した。

S-9 Mix存在下、TA98株において2500  $\mu$ g/プレート以上で、TA100とTA102株においては1000  $\mu$ g/プレート以上で、WP2 uvrA株において5000  $\mu$ g/プレートで毒性を示した。したがって、本試験の最高濃度をTA1535、TA1537、TA98およびTA100株において1250  $\mu$ g/プレート、TA102およびWP2 uvrA株において2500  $\mu$ g/プレートに設定した。

試験結果：結果を次表に示す。2回の試験において、250  $\mu$ g/プレートの濃度においては全部のプレートで、100  $\mu$ g/プレートの濃度においては一部のプレートで沈殿の生成が認められた。検体はS-9 Mixの存在の有無にかかわらず、いずれの濃度でも、用いた菌株に復帰変異コロニー数を増加させなかった。一方、陽性対照物質を処理したプレートでは明らかな復帰変異コロニー数の増加がみられた。

以上の結果より、本試験条件下において、検体は代謝活性化の有無にかかわらず変異原性を示さないと判断された。

1回目試験

(表中の数値は3反復の平均値)

薬物	濃度 ( $\mu$ g/ プレート)	S9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			WP2 uvrA	TA100	TA1535	TA98	TA102	TA1537
対照(DMSO)	0	-	25	130	17	25	170	32
検体	7.8125	-				18		23
	15.625	-				19		22
	31.25	-		131		25	151	13
	62.5	-		150	18	27	223	16
	125	-		145	19	23	186	14
	156.25	-	24					
	250	-		141	17		198	
	312.5	-	31					
	500	-		129	14		184	
	625	-	26					
	1000	-			13			
1250	-	19						
2500	-	15						
対照(DMSO)	0	+	34	129	17	19	253	29
検体	31.25	+		131	12	18		34
	62.5	+		130	15	21		33
	125	+		113	21	21		28
	156.25	+	32				273	
	250	+		126	19	16		31
	312.5	+	33				262	
	500	+		124	20	22		34
	625	+	34				276	
	1250	+	29				254	
	2500	+	20				204	
陽性 対照	NaN <sub>3</sub>	1	-		524	429		
	9AA	50	-					236
	MMC	0.5	-				1494	
	4NQO	2	-	1369				
	2NF	0.5	-				134	
	2AM	2	+		1377	104	545	85
	2AM	10	+	256				2135

注) NaN<sub>3</sub> : Sodium azide      4NQO : 4-Nitroquinoline 1-oxide  
 9AA : 9-aminoacridine      2NF : 2-nitrofluorene  
 MMC : Mitomycin C      2AM : 2-Anthramine

2 回目試験

(表中の数値は3反復の平均値)

薬物	濃度 ( $\mu$ g/ プレート)	S9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			WP2 uvrA	TA100	TA1535	TA98	TA102	TA1537
対照 (DMSO)	0	--	15	147	13	17	188	8
検体	15.625	--						10
	31.25	--				15		8
	62.5	--		121	10	16	180	18
	78.125	--	19					
	125	--		130	14	15	189	6
	156.25	--	16					
	250	--		128	13	16	174	10
	312.5	--	14					
	500	--		96	9	14	144	
	625	--	14					
	1000	--		47	1		112	
1250	--	16						
対照 (DMSO)	0	+	21	99	10	21	253	14
検体	78.125	+		107	11	16		11
	156.25	+	21	83	10	18	236	12
	250	+						
	312.5	+	25	73	9	14	187	8
	500	+						7
	625	+	21	67	7	19	207	0
	1250	+	23	1	0	7	39	
	2500	+	14				70	
陽性 対照	NaN <sub>3</sub>	1	--		515	407		
	9AA	50	--					297
	MMC	0.5	--				1558	
	4NQO	2	--	1076				
	2NF	0.5	--				166	
	2AM	2	+		1024	356	1460	121
	2AM	10	+	229				1518

注) NaN<sub>3</sub> : Sodium azide      4NQO : 4-Nitroquinoline 1-oxide  
 9AA : 9-aminoacridine      2NF : 2-nitrofluorene  
 MMC : Mitomycin C      2AM : 2-Anthramine

## 細菌を用いた復帰変異性試験

(資料R4)

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

報告書作成年：1998年 [GLP対応]

### 検体純度：

試験方法：ヒスジノン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* のTA98、TA100、TA1535、TA1537 およびTA102株とトリプトファン要求性の大腸菌 *Escherichia coli* WP2 uvrAを用い、ラット肝臓から調製した薬物代謝酵素系(S-9 Mix)の存在下および非存在下において、Amesらの方法を用いて検体の変異原性を調べた。検体を溶解させるためにDMSOを用いた。試験は3反復、2回行った。

予備毒性試験；検体濃度を10, 100, 500, 1000, 2500および5000  $\mu$ g/プレートに設定し予備検討を行った。500  $\mu$ g/プレート以上の検体濃度では、復帰変異コロニー数の計数時に沈殿の生成が認められた。TA98株において5000  $\mu$ g/プレートで復帰変異コロニーの中程度の減少が認められたのを除き、S-9 Mix存在および非存在下でどの濃度でも毒性を示さなかった。したがって、最高濃度を250かあるいは500  $\mu$ g/プレートとした。

試験結果：結果を次の表に示す。

S-9 Mixの存在の有無にかかわらず250と500  $\mu$ g/プレートの濃度において沈殿の生成が認められた。

S-9 Mixの非存在下では2回の試験で、いずれの濃度でも、用いたどの菌株においても復帰変異コロニー数を増加させなかった。

S-9 Mixの存在下では2回目の試験において62.5  $\mu$ g/プレートの濃度でTA98株において2.29倍、TA1537株において1.72倍の復帰変異コロニーの増加が認められた。それ以外は2回の試験で復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

したがって、S-9 Mix存在下でTA98株とTA1537株のみ3回目の試験を行った。その結果、この2株においていずれの濃度でも復帰変異コロニーの増加を示さなかった。

一方、陽性対照物質を処理したプレートでは明らかな復帰変異コロニー数の増加がみられた。

以上の結果より、本試験条件下において、検体は代謝活性化の有無にかかわらず変異原性を示さないと判断された。

1 回目試験

(表中の数値は3反復の平均値)

薬物	濃度 ( $\mu$ g/ プレート)	S-9 Mix の 有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			WP2 uvrA	TA100	TA1535	TA98	TA102	TA1537
対照 (DMSO)	0	—	27	133	9	19	180	16
検 体	31.25	—	31	111	10	20	198	19
	62.5	—	33	85	6	19	170	15
	125	—	32	53	8	17	134	9
	250	—	30	45	10	16	116	4
	500	—	34	55	5	11	106	4
対照 (DMSO)	0	+	35	132	9	19	215	13
検 体	31.25	+	35	136	6	17	246	16
	62.5	+	35	118	10	19	213	14
	125	+	39	132	7	23	250	19
	250	+	38	107	8	19	235	14
	500	+	36	89	6	18	248	11
陽 性 対 照	NaN <sub>3</sub>	1	—		517	376		
	AAC	50	—					467
	MMC	0.5	—				1277	
	4NQO	2	—	1778				
	2NF	0.5	—				168	
	2AA	2	+		645	321	495	86
	2AA	10	+	334				934

注) NaN<sub>3</sub> : Sodium azide      4NQO : 4-Nitroquinoline 1-oxide  
 9AA : 9-aminoacridine      2NF : 2-nitrofluorene  
 MMC : Mitomycin C      2AM : 2-Anthramine

2回目試験

(表中の数値は3反復の平均値)

薬物	濃度 ( $\mu$ g/ プレート)	S-9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			WP2 uvrA	TA100	TA1535	TA98	TA102	TA1537
対照(DMSO)	0	-	25	130	17	25	170	32
検体	15.625	-		177				24
	31.25	-	29	168	21	29	174	28
	62.5	-	29	191	19	28	126	15
	125	-	28	177	24	28	151	24
	250	-	32	142	14	20	171	11
	500	-	34		20	21	156	
対照(DMSO)	0	+	37	95	12	18	293	20
検体	15.625	+			17			
	31.25	+	36	102	14	18	286	27
	62.5	+	50	107	16	42	299	34
	125	+	36	95	20	32	278	27
	250	+	45	87	15	20	259	11
	500	+	45	68		23	219	7
陽性 対照	NaN <sub>3</sub>	1	-		524	429		
	9AA	50	-					236
	MMC	0.5	-				1494	
	4NQO	2	-	1369				
	2NF	0.5	-				134	
	2AA	2	+		1537	268	1166	120
	2AA	10	+	214				1196

注) NaN<sub>3</sub> : Sodium azide      4NQO : 4-Nitroquinoline 1-oxide  
 9AA : 9-aminoacridine      2NF : 2-nitrofluorene  
 MMC : Mitomycin C      2AA : 2-Anthramine

3回目試験

(表中の数値は3反復の平均値)

薬物	濃度 ( $\mu$ g/ プレート)	S9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート	
			フレームシフト	
			TA98	TA1537
対照(DMSO)	0	+	24	15
検体	31.25	+	21	12
	41.666	+	23	14
	62.5	+	24	9
	125	+	22	12
	250	+	20	10
陽性対照 2AA	2	+	809	80

2AA : 2-Anthramine



## 1. 製剤

マウスにおける急性経口毒性試験(限度試験)

(資料5)

試験機関 : 安評センター

報告書作成年 : 1998年 [GLP対応]

検体純度 : 34.5% フロアブル(フェナックスフロアブル)

供試動物 : Slc:ICR系マウス 1群雄雌各5匹

投与時週齢 7週齢 体重 雄34.8~39.4g、雌27.6~29.2g

観察期間 : 14日間

試験方法 : 注射用蒸留水で希釈した検体を試験動物に胃ゾンデを使用して単回強制経口投与した。

用量設定根拠 : 原体を用いたマウス急性経口毒性試験(資料1)から、毒性が極めて低いと想定されたため、雌雄ともに5000mg/kgの1用量とした。

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日目に行った。また投与後 14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濃度(mg/kg)	雌雄 5000

死亡率 ; 死亡例は見られなかった。

症状 ; いずれの動物にも異常は認められなかった。

体重 ; 雄の1例が投与後7日の測定で体重減少を示したが、その後は順調に増加していた。その他の動物は雌雄ともに異常は認められなかった。

肉眼的病理検査 : 雌雄ともいずれの動物にも肉眼的異常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6)

試験機関 : Pharmakon Europe(フランス)

報告書作成年 : 1995年 [G L P 対応]

検体純度 : 34.5% フロアブル(フェナックスフロアブル)

供試動物 : CD系(Sprague-Dawley)ラット 1群各雄雌5匹

試験開始時週齢 約5~7週齢 体重 雄130~220g、雌120~190g

観察期間 : 15日間

試験方法 : 試験動物に金属カニューレを使用して単回強制経口投与した。

用量設定根拠 : 予備試験として504、1008、2005mg/kgの用量で投与した結果、死亡例は認められなかった。

試験項目 : 投与後15分、1、2、および4時間後(第1日目)に生死および一般状態の変化を観察した。その後も第15日目まで毎日1回観察した。体重測定を投与前日および投与直前と投与後8及び15日目に行った。また投与後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 2005
LD <sub>50</sub> 値(mg/kg)	雌雄 > 2005
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 2005

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 ; 体重増加に対する影響は認められなかった。

肉眼的病理検査 ; 試験終了時の剖検時に、雌1匹において左側腎の欠損が認められたが、検体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皮毒性試験（限度試験）

（資料7）

試験機関 : Pharmacon Europe (フランス)

報告書作成年 : 1995年 [G L P 対応]

検体純度 : 34.5% フロアブル(フェナックスフロアブル)

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7~9週齢 体重 200~300g

観察期間 : 15日間

試験方法 : 検体を体表面積の約10%に相当する皮膚部位に24時間半閉塞貼付した。

試験項目 : 試験動物を投与後15分、1、2および4時間後(第1日目)、その後も15日目まで毎日1回観察した。体重測定を投与直前と8および15日目に行い、試験2日目以降に死亡した動物は発見時に測定した。また死亡動物並びに全生存動物について試験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 2005
LD <sub>50</sub> 値(mg/kg)	雌雄 > 2005
死亡開始時期及び終了時間	投与1日後に開始、終了
症状発現及び消失時間	発現例なし

死亡率 ; 雄1匹が試験2日目に死亡して発見された。

症 状 ; 投与に対する一般状態の変化は認められなかった。皮膚検査で観察期間中に検体投与部位に病変(紅斑および浮腫)は認められなかった。

体 重 ; 投与による影響は認められなかった。

肉眼的病理検査 ; 途中死亡した雄動物において肺に軽微な鬱血が認められた。試験終了時の剖検時に、肉眼的病変は認められなかった。

ウサギを用いた眼一次刺激性試験

(資料12)

試験機関 : Pharmakon Europe (フランス)

報告書作成年 : 1995年 [G L P 対応]

検体純度 : 34.5% フロアブル(フェナックスフロアブル)

供試動物 : New Zealand白色種ウサギ 1群雄3匹

投与時月齢 3ヶ月 体重 2.89~2.96kg

試験期間 : 6日間観察

試験方法 : 検体0.1ml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、洗眼は行わなかった。

観察項目 : 投与1、24、48及び72時間後に結膜、虹彩および角膜の刺激性変化を観察した。回復性を確認するために投与7日後まで検査を続けた。

試験結果 : 観察した刺激性変化の採点はOECDのガイドラインに従った。観察した刺激性変化の結果は表のとおりである。

動物番号	察項目		最高 評点	観察時期 (投与後経過時間)				
				1時間	24時間	48時間	72時間	7日
65994	角膜	混濁程度	4	1	1	0	0	0
		混濁面積	3	2	1	1	0	0
	虹彩異常		2	1c	1i	1i	0i	0
	結膜	発赤	3	2H	1	0	0	0
		浮腫	4	1	1	0	0	0
	65997	角膜	混濁程度	4	1	1	0	0
混濁面積			3	2	2	1	0	0
虹彩異常		2	1c	1i	1i	0i	0	
結膜		発赤	3	2H	2	0	0	0
		浮腫	4	2	1	0	0	0
66002		角膜	混濁程度	4	1	1	0	0
	混濁面積		3	1	2	1	0	0
	虹彩異常		2	1c	1i	1i	1i	0
	結膜	発赤	3	2H	0	0	0	0
		浮腫	4	1	0	0	0	0
	平均		混濁程度	4	2H	1	0	0
混濁面積			3	1.33	0.67	0	0	0
虹彩以上		2	1c	1i	1i	0.33i	0	
結膜		発赤	3	1.67	1.67	1	0	0
		浮腫	4	1	1	0	0	0

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

H:検体由来の粘着物により角膜の正確な観察が難しかった。

c:角膜周囲の充血+虹彩の充血

i:角膜周囲の充血

試験期間中、死亡例は認められなかった。点眼72時間後までに認められた病変は、7日目にはいずれの動物でも完全に回復した。

## 結 論

本剤はウサギに点眼すると軽度の刺激を誘発することが認められた。

ウサギにおける皮膚一次刺激性試験

(資料15)

試験機関 : Pharmacokon Europe (フランス)

報告書作成年 : 1995年 [G L P 対応]

検体純度 : 34.5% フロアブル(フェナックスフロアブル)

供試動物 : New Zealand White系ウサギ 1群雄3匹

投与時月齢 3ヶ月 体重 2.00~3.00kg

観察期間 : 72時間

試験方法 : 背部両側の被毛を刈毛した各試験部位(6×6cm)に検体(0.5ml)を直接単回処理し、ガーゼパッチ(2.5cm<sup>2</sup>)で覆い、皮膚と検体が4時間密接するように固定した。

試験項目 : 塗布終了後検体を除去し1、24、48及び72時間後に塗布部位の刺激性変化の有無等を観察し、Draize法に従って採点した。

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。

動物 番号	変 化	最高評点	投 与 後 時 間			
			1 時 間	2 4 時 間	4 8 時 間	7 2 時 間
66027	紅 斑	4	1	0	0	0
	浮 腫	4	0	0	0	0
66028	紅 斑	4	1	1	0	0
	浮 腫	4	0	0	0	0
66029	紅 斑	4	1	0	0	0
	浮 腫	4	0	0	0	0
平均	紅 斑	4	1	0.33	0	0
	浮 腫	4	0	0	0	0

結 論

本試験条件下で得られた結果から、本剤をウサギの皮膚に処理しても特記すべき刺激反応の誘発は認められなかった。

モルモットを用いた皮膚感作性試験(フロアブル)

(資料18)

試験機関 : Pharmakon Europe (フランス)

報告書作成年 : 1995年 [G L P 対応]

検体純度 : 34.5% フロアブル(フェナックスフロアブル)

試験方法 : Buehler法

供試動物 : Hartley種アルビノモルモット 1群雌雄各10匹、対照群雌雄各5匹(6週齢)

体重 348-443 g

試験期間 : 35日間

投与量設定根拠 : 予備試験で検体そのままと水で2倍に希釈した懸濁液の2種の被検物質を用いて刺激性反応を検査した結果、どちらも異常が認められなかったため検体そのまままで処理した。

感 作 : 検体そのまま各動物に0.5mlずつ6時間局所閉塞処置を1、3、5、8、10、12、15、17、19日目に合計9回行った。陰性対照群には検体の代わりに水を用い処理群と同じ条件下で処置した。

回 復 : 10日間としてこの間は処置しなかった。

惹 起 : 検体そのまま処置群および陰性対照群の各動物に0.5mlずつ6時間局所閉塞処置を29日目に行った。閉塞包帯除去24および48時間後にDraizeの採点基準に従って惹起部位の皮膚反応を評価した。

結 果 : 惹起後の肉眼的検査では、対照群および検体処理群の動物に遅延性過敏反応は認められなかった。

			動物数	症 状	皮膚反応発生数										発現動物数 (感作率%)
					24時間後					48時間後					
群	感作	惹起			反応評点										
					0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	
対照	水	検体	10	赤 斑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0(0%)
				浮 腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
検体	検体	検体	20	赤 斑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0(0%)
				浮 腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

死亡例および体重 ; 死亡例は認められなかった。また体重変化には対照群と比較して検体処理による影響は認められなかった。

一般状態 ; 検体処理群において感作期間中に検体を繰り返し処理したことによる刺激反応が誘発された。

結 論

検体による皮膚感作性反応の誘発は認められなかった。

社内陽性対照試験

本試験実施時期(1995年5月17日～1995年11月10日)の近傍の時期(1994年11月14日から)に実施された当該試験機関での社内陽性対照試験では1-chloro-2,4-dinitrobenzol(DNCB)を陽性対照物質とした。試験群動物で明らかに皮膚感作性反応がみられた。

検体：0.5%(w/w) DNCBプロピレングリコール溶液

溶媒：プロピレングリコール

		動物数	症状	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										
感作	惹起			0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	
検体	検体	10	赤斑	0	1	8	0	1	0	4	5	0	1	10(100%)
			浮腫	1	3	5	1	0	0	5	4	1	0	
検体	溶媒	10	赤斑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0(0%)
			浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	



マウスにおける急性経口毒性試験(限度試験)

(資料8)

試験機関 : 三菱化学安全科学研究所

報告書作成年 : 1998年 [G L P 対応]

検体純度 : 0.5% 製剤(キルクサ1キロ粒剤)

供試動物 : CD-1(ICR)系マウス 1群各雄雌5匹

投与時週齢 5週齢 体重 雄29.7~31.3g、雌22.2~23.7g

観察期間 : 15日間

試験方法 : 検体を乳鉢で微粉碎した後、精製水を用いて懸濁させ胃ゾンデを用い、強制経口投与した。投与前に約6時間マウスを絶食させた。

用量設定根拠 : 原体におけるマウス急性経口毒性試験(資料1)により、毒性が極めて低いと想定されたため、雌雄ともに5000mg/kgの1用量とした。

試験項目 : 投与日は15、30分、1、3および6時間の5回、以後は1日1回、14日間にわたって各動物の生死および一般状態を観察した。また体重を投与直前、4、8および15日目に測定した。観察終了後(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量(mg/kg)	雌雄 5000

死亡率 ; 死亡例は見られなかった。

症 状 ; いずれの動物にも異常は認められなかった。

体 重 ; 順調な体重増加が認められた。

肉眼的病理検査 ; いずれの動物にも剖検において異常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9)

試験機関 : 三菱化学安全科学研究所

報告書作成年 : 1998年 [G L P 対応]

検体純度 : 0.5% 製剤(キルクサ1キロ粒剤)

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

試験開始時週齢 約5週齢 体重 雄131~141g、雌107~112g

観察期間 : 15日間

試験方法 : 検体を乳鉢で微粉碎した後、精製水を用いて懸濁させ、胃ゾンデを用いて強制経口投与した。投与前に約18時間絶食した。

用量設定根拠 : 原体におけるラット急性毒性試験(資料2)により、毒性が極めて低いと想定されたため、5000mg/kgの1用量で実施した。

試験項目 : 試験動物を投与後15、30、1、3および6時間の5回、以後は1日1回、14日間におたって各動物の生死および一般状態を観察した。また投与直前と4、8および15日目に体重を測定した。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)	雌雄共 > 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 ; 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異常は認められなかった。

### ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料10)

試験機関 : 三菱化学安全科学研究所

報告書作成年 : 1998年 [G.L.P対応]

検体純度 : 0.5% 製剤(キルクサ1キロ粒剤)

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7週齢、雌10週齢 体重 雄267~279g、雌229~245g

観察期間 : 14日間

試験方法 : 刈毛した動物の背部皮膚に、均一に検体を塗布したガーゼを精製水で湿らせ、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 : 投与日は30分、1、3および6時間の4回、以降は1日1回、14日間にわたって各動物の生死および一般状態を観察した。投与直前と投与2、4、8及び15日目に体重を測定した。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濃度(mg/kg)	雌雄 2000

死亡率 ; 死亡例は見られなかった。

症 状 ; 一般症状および投与部位に異常は認められなかった。

体 重 ; 雌雄ともに第2日に体重減少が認められたが、これは投与部位を保護するための絆創膏固定でストレスが生じたためだと考えられた。第4日からは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、異常は認められなかった。

ウサギを用いた眼一次刺激性試験

(資料13)

試験機関 : 三菱化学安全科学研究所  
報告書作成年 : 1998年 [G L P対応]

検体純度 : 0.5% 製剤(キルクサ1キロ粒剤)

供試動物 : 日本白色種 (Kbl:JW、SPF)ウサギ 1群雄9匹(非洗眼群6匹、洗眼群3匹)

投与時週齢 10週齢 体重 2.2~2.5kg

試験期間 : 4日間観察

試験方法 : 微粉碎した検体0.1gを左眼に投与した。右眼は無処置とし、対照とした。非洗眼群はその後24時間放置した後、精製水を用いて洗眼した。洗眼群は投与2分後から60秒間、精製水を用いて洗眼を行った。

観察項目 : 投与後1時間から症状が消失するまで、眼刺激性の反応を毎日観察した。併せて一般状態も観察した。さらに投与1、24、48、72時間および4日後に結膜、虹彩、角膜の刺激性変化を観察し農薬ガイドラインおよび角膜の混濁範囲および分泌物についてはDraizeの基準に従って採点し、Kayおよび Calandra法に従って眼刺激性の程度を分類した。

試験結果 : 観察した刺激性変化の採点は次頁の表のとおりである。

非洗眼群では軽度の角膜の混濁、結膜の発赤、浮腫および中等度の分泌物が認められたが、これらの症状は投与後4日までに消失した。洗眼群では、症状の程度および消失時期に変化がみられないことから、明らかな洗眼の効果は認められなかった。

結 論

Draize法による評点の最高値は、非洗眼群が17.0であり、KayおよびCalandraの方法に従い刺激性の程度を分類すると軽度の刺激性であった。したがって本剤はウサギの眼に対して可逆性の軽度の刺激性を示すものと結論した。

非洗眼群：

動物 番号	項目		最高 評点	投 与 後 時 間				
				1時間	24時間	48時間	72時間	4日
1	角膜混濁 (80)	程 度	4	0	1	0	0	0
		面 積	4	0	2	0	0	0
	虹彩 (10)		2	0	0	0	0	0
	結膜 (20)	発 赤	3	1	1	1	1	0
		浮 腫	4	0	0	0	0	0
分泌物		3	2	2	1	0	0	
2	角膜混濁 (80)	程 度	4	0	1	0	0	0
		面 積	4	0	3	0	0	0
	虹彩 (10)		2	0	0	0	0	0
	結膜 (20)	発 赤	3	1	1	1	1	0
		浮 腫	4	1	0	0	0	0
分泌物		3	2	1	0	0	0	
3	角膜混濁 (80)	程 度	4	0	1	0	0	0
		面 積	4	0	2	0	0	0
	虹彩 (10)		2	0	0	0	0	0
	結膜 (20)	発 赤	3	1	1	1	1	0
		浮 腫	4	1	0	0	0	0
分泌物		3	2	1	0	0	0	
4	角膜混濁 (80)	程 度	4	0	1	0	0	0
		面 積	4	0	4	0	0	0
	虹彩 (10)		2	0	0	0	0	0
	結膜 (20)	発 赤	3	1	1	1	0	0
		浮 腫	4	1	0	0	0	0
分泌物		3	2	1	0	0	0	
5	角膜混濁 (80)	程 度	4	0	1	0	0	0
		面 積	4	0	1	0	0	0
	虹彩 (10)		2	0	0	0	0	0
	結膜 (20)	発 赤	3	1	1	1	0	0
		浮 腫	4	1	1	0	0	0
分泌物		3	2	0	0	0	0	
6	角膜混濁 (80)	程 度	4	0	1	0	0	0
		面 積	4	0	2	0	0	0
	虹彩 (10)		2	0	0	0	0	0
	結膜 (20)	発 赤	3	1	1	1	1	0
		浮 腫	4	1	1	0	0	0
分泌物		3	2	0	0	0	0	
合計			110*	7.7	17.0	2.7	1.3	0

( ) 内の数値はDraize法による各項目の最高スコア値である。

\*: Draize法による詳細点 (最高値110)

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。

洗眼群（3匹の平均）：

項 目	最高 評点	投 与 後 時 間					
		1時間	24時間	48時間	72時間	4日	
角膜混濁 (80)	程 度	4	1.0	0.3	0.3	0	0
	面 積	4	4.0	0.7	0.3	0	0
虹彩 (10)	2	0	0	0	0	0	
結膜 (20)	発 赤	3	1.0	1.0	1.0	0.3	0
	浮 腫	4	1.3	0.3	0	0	0
	分泌物	3	1.0	0	0	0	0
合計	110*	26.7	6.0	3.7	0.7	0	

( ) 内の数値はDraize法による各項目の最高スコア値である。  
\* : Draize法による評価点 (最高値110)

ウサギにおける皮膚一次刺激性試験

(資料16)

試験機関 : 三菱化学安全科学研究所

報告書作成年 : 1998年 [GLP対応]

検体純度 : 0.5% 製剤(キルクサ1キロ粒剤)

供試動物 : 日本白色種 (Kbl:JW、SPF)ウサギ 1群雄6匹

投与時週齢 10週齢 体重 2.0~2.1kg

観察期間 : 72時間

試験方法 : 背部両側を刈毛した各試験部位に検体(0.5g)を注射用水0.2mlで湿らし、ガーゼパッチ(2.5cm x 2.5cm)に塗布した。そのパッチと皮膚が4時間密接するように固定した。

試験項目 : 塗布終了後検体を除去し1、24、48及び72時間後に塗布部位の刺激性変化の有無等を観察し、農薬ガイドラインに従って採点した。

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	2 4 時間	4 8 時間	7 2 時間
紅斑・痂皮	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。

したがって、本剤をウサギの健丈皮膚に単回半閉鎖塗布で4時間暴露しても何ら、皮膚刺激性を示さないものと結論される。

モルモットを用いた皮膚感作性試験(粒剤)

(資料19)

試験機関 : 三菱化学安全科学研究所

報告書作成年 : 1998年 [G L P 対応]

検体純度 : 0.5% 製剤(キルクサ1キロ粒剤)

試験方法 : Buehler法

供試動物 : Hartley 系モルモット 1群雌雄各10匹、対照群雌雄各5匹(6週齢)

体重 352-400g

試験期間 : 35日間

投与量設定根拠 : 予備試験で検体の67%(w/w)懸濁液と40, 20, 10%(w/v)懸濁液を用いて刺激性反応を検査した結果、67および40%の検体投与部位に弱い皮膚反応が認められたため、本試験で用いる検体の濃度は20%(w/v)とした。

感 作 : 検体を各動物に0.4mlずつ2x2cmのパッチに塗布し、剃毛部位に6時間局所閉塞貼付を行った。以上の処置を1週間間隔で3回行った。陰性対照群には検体の代わりに注射用水を用い処理群と同じ条件下で処置を行った。陽性対照群には0.1%(w/v) 2,4-dinitrochloro-benzene (DNCB)アセトン溶液およびアセトンを用いた。

惹 起 :

第1回惹起 ; 最終感作処置後14日に投与試料を0.4ml塗布したパッチを6時間閉塞貼付した。パッチ除去24時間および48時間後にMagnussonおよびKligmanの基準に従って採点した。

#### 採点基準

皮膚反応	評価点
変化なし	0
弱い散在性紅斑	1
中等度のび慢性紅斑	2
強度の紅斑および浮腫	3

第2回惹起 ; 第1回惹起後7日に第1回惹起と同様に惹起を行い採点した。なお、投与試料の貼付部位は、第1回惹起の貼付部位と重複しないようにした。



結 果：

第一回惹起：

			動物数	皮膚反応発生数								発現動物数 (陽性率%)	
				24時間後				48時間後				24時 間後	48時 間後
群	感作	惹起		反応評点									
				0	1	2	3	0	1	2	3		
検 体	検体	検体	10	10	0	0	0	9	0	1	0	0	10
検体対照	水	検体	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
DNCB投与	DNCB	DNCB	5	0	1	4	0	0	1	4	0	100	100
DNCB対照	アセトン	DNCB	5	5	0	0	0	5	0	0	0	0	0

検体投与により惹起後48時間に反応評点2の皮膚反応が1例認められた。検体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。DNCB投与群では惹起後24および48時間に評価点1または2の皮膚反応が全動物にみられた。一方DNCB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。

第2回惹起：

			動物数	皮膚反応発生数								発現動物数 (陽性率%)	
				24時間後				48時間後				24時 間後	48時 間後
群	感作	惹起		反応評点									
				0	1	2	3	0	1	2	3		
検 体	検体	検体	10	8	2	0	0	8	1	1	0	20	20
検体対照	水	検体	10	10	0	0	0	10	0	0	0	0	0

検体投与群では、惹起後48時間までに評価点1または2の皮膚反応が2例認められた。検体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。

一般状態；全観察期間を通していずれの動物にも異常は認められなかった。

体 重；本試験の結果の評価に影響を及ぼすと考えられる異常な体重推移はいずれの動物にも認められなかった。

結 論

検体投与群の動物に認められた皮膚反応は皮膚感作性に起因するものであると考えられる。第1回惹起後の陽性率10%をMagnussonおよびKlingmanの分類基準に照らし合わせると感作性の程度は“Mild”に分類される。

ラットにおける急性経口毒性試験(限界試験)

試験機関：三菱化学安全科学研究所  
報告書作成年：1998年 [GLP対応]

検体の純度：パパール1キロ粒剤(RYH-116)  
オキサジアルギル 0.5%  
ベンゾフェナップ 5.0%  
プロモブチド 6.0%

供試動物：CD系(Sprague-Dawley)ラット 1群雄雌5匹  
試験開始時週齢：約5週齢 試験開始時体重 雄125~135g 雌98~114g

観察期間：14日間

試験方法：被験物質を乳鉢で微粉碎した後、精製水を用いて懸濁させた。約18時間絶食させたラットに胃ゾンデを用いて行った。投与液量は20ml/kgとした。

試験項目：試験動物を投与後15、30、1、3および6時間の5回、以後は1日1回、14日間にわたって各動物の生死および一般状態を観察した。また投与直前と投与4、8及び15日に体重を測定した。投与15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濃度(mg/kg)	雌雄 5000
最大無作用量(NOEL)(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。

マウスにおける急性経口毒性試験(限界試験)

試験機関：三菱化学安全科学研究所  
報告書作成年：1998年 [GLP対応]

検体の純度：ペパール1キロ粒剤(RYH-116)

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

供試動物：CD-1(ICR)系マウス 1群10匹(雄雌5匹)

投与時週齢 5週齢 投与時体重 雄29.6~31.9g 雌21.5~24.2g

観察期間：14日間

試験方法：被験物質を乳鉢で微粉碎した後、精製水を用いて懸濁させた。投与は約6時間絶食させたマウスに胃ゾンデを用いて行った。

試験項目：投与日は15、30分、1、3および6時間の5回、以後は1日1回、14日間にわたって各動物の生死および一般状態を観察した。また体重を投与直前、第4、8および15日に測定した。観察終了後(第15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濃度(mg/kg)	雌雄 5000
最大無作用量(NOEL)(mg/kg)	雌雄 5000

死亡率：死亡例は見られなかった。

症状：いずれの動物にも異常は認められなかった。

体重：いずれの動物にも異常は認められなかった。

肉眼的病理検査：いずれの動物にも肉眼的異常は認められなかった。

ラットにおける急性経皮毒性試験(限界試験)

試験機関：三菱化学安全科学研究所  
報告書作成年：1998年 [G L P 対応]

検体の純度：パパール 1 キロ粒剤 (RYH-116)

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

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

試験開始時週齢 雄：7週齢 雌：10週齢

試験開始時体重 雄：266～279g 雌：228～234g

観察期間：14日間

試験方法：蒸留水で湿らせた刈毛した動物の背部皮膚に、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：投与日は30分、1、3および6時間の4回、以降は1日1回、14日間にわたって各動物の生死および一般状態を観察した。投与直前と投与2、8及び15日後に体重を測定した。投与15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濃度 (mg/kg)	雌雄 2000
最大無作用量 (NOEL) (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：第2日に体重減少が認められたが、これは投与部位の絆創膏固定によるストレスだと考えられた。以降は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。

## ウサギを用いた眼一次刺激性試験

試験機関：Pharmaco LSR（イギリス）  
報告書作成年：1995年 [G L P対応]

検体の純度：パパール1キログラム剤 (RYH-116)

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

供試動物：日本白色種系 (Kb1:JW, SPF) ウサギ 1群雄9匹 (非洗眼群6匹、洗眼群3匹)  
投与時月齢 10週齢  
投与時体重 2.0～2.1kg

試験期間：4日間観察

試験方法：微粉碎した検体0.1gを片眼に投与した。右眼は無処置とし、対照とした。非洗眼群はその後24時間放置した後、精製水を用いて洗眼した。洗眼群は投与2分後から60秒間、精製水を用いて洗眼を行った。

観察項目：投与後1時間から症状が消失するまで、眼刺激性の反応を毎日観察した。併せて一般状態も観察した。さらに投与1、24、48、72時間および4日後に結膜、虹彩、角膜の刺激性変化を観察し農薬ガイドラインおよび角膜の混濁範囲および分泌物についてはDraizeの基準に従って採点し、KayおよびCalandra法に従って眼刺激性の程度を分類した。

試験結果：観察した刺激性変化の採点は次頁の表の通りである。

非洗眼群では軽度の結膜の発赤および浮腫、分泌物が全例に認められた。これらの症状は漸次軽減し、投与後4日までに全例で消失した。洗眼群では症状の程度および消失時期に変化が認められないことから、明らかに洗眼の効果は認められなかった。

## 結 論

Draize法により重みづけした平均評点の最大値は、非洗眼群が投与後1時間の7.4、洗眼群が投与後1時間の7.5であった。非洗眼群の値を用いて眼刺激性の程度を分類するとMildly irritating (軽度の刺激)であった。

非洗眼群：

動物 番号	項 目		最 高 得 点	投 与 後 時 間				
				1時間	24時間	48時間	72時間	4日
1	角膜混濁 (80)	程 度	4	0	0	0	0	0
		面 積	4	0	0	0	0	0
	虹彩 (10)		2	0	0	0	0	0
	結膜 (20)	発 赤	3	1	1	1	0	0
		浮 腫	4	1	0	0	0	0
分泌物		3	2	0	0	0	0	
2	角膜混濁 (80)	程 度	4	0	0	0	0	0
		面 積	4	0	0	0	0	0
	虹彩 (10)		2	0	0	0	0	0
	結膜 (20)	発 赤	3	1	1	1	0	0
		浮 腫	4	1	0	0	0	0
分泌物		3	2	0	0	0	0	
3	角膜混濁 (80)	程 度	4	0	0	0	0	0
		面 積	4	0	0	0	0	0
	虹彩 (10)		2	0	0	0	0	0
	結膜 (20)	発 赤	3	1	1	1	0	0
		浮 腫	4	1	1	0	0	0
分泌物		3	2	0	0	0	0	
4	角膜混濁 (80)	程 度	4	0	0	0	0	0
		面 積	4	0	0	0	0	0
	虹彩 (10)		2	0	0	0	0	0
	結膜 (20)	発 赤	3	1	1	1	0	0
		浮 腫	4	1	1	0	0	0
分泌物		3	1	0	0	0	0	
5	角膜混濁 (80)	程 度	4	0	0	0	0	0
		面 積	4	0	0	0	0	0
	虹彩 (10)		2	0	0	0	0	0
	結膜 (20)	発 赤	3	1	1	1	1	0
		浮 腫	4	1	1	0	0	0
分泌物		3	1	0	0	0	0	
6	角膜混濁 (80)	程 度	4	0	0	0	0	0
		面 積	4	0	0	0	0	0
	虹彩 (10)		2	0	0	0	0	0
	結膜 (20)	発 赤	3	1	1	1	0	0
		浮 腫	4	1	2	0	0	0
分泌物		3	2	0	0	0	0	
合計			110 *	7.4	3.6	2.0	0.6	0

( ) 内の数値はDraize法による各項目の最高スコア値である。  
\* : Draize法による評価点 (最高値110)

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。

洗眼群（3匹の平均）：

項目		最高 評点	投 与 後 時 間			
			1時間	24時間	48時間	72時間
角膜 混濁 (80)	程 度	4	0.7	0	0	0
	面 積	4	1.0	0	0	0
虹彩 (10)		2	0	0	0	0
結膜 (20)	発 赤	3	1.0	1.0	0	0
	浮 腫	4	1.0	0	0	0
	分泌物	3	0	0	0	0
合計		110*	7.5	2.0	0	0

( ) 内の数値はDraize法による各項目の最高スコア値である。  
\* : Draize法による評価点 (最高値110)

## ウサギにおける皮膚一次刺激性試験

試験機関：三菱化学安全科学研究所  
報告書作成年：1998年 [G L P 対応]

検体の純度：パパール 1 キロ粒剤 (RYH-116)

オキサジアルギル 0.5%  
ベンゾフェナップ 5.0%  
ブロモブチド 6.0%

供試動物：日本白色種 (Kb1:JW、SPF) ウサギ 1 群雄 6 匹  
投与時週齢 10 週齢  
投与時体重 2.0~2.1kg

観察期間：72時間

試験方法：背部両側を刈毛した各試験部位に検体 (0.5g) を注射用水 0.2ml で湿らし、ガーゼパッチ (2.5cm x 2.5cm) に塗布した。そのパッチと皮膚が4時間密接するように固定した。

試験項目：塗布終了後検体を除去し1、24、48及び72時間後に塗布部位の刺激性変化の有無等を観察し、農薬ガイドラインに従って採点した。

試験結果：観察した刺激性変化の採点は以下の表の通りである。

変化	最高評点	投 与 後 時 間			
		1 時間	2 4 時間	4 8 時間	7 2 時間
紅斑・痂皮	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。よって本剤をウサギの健丈皮膚に単回半閉鎖塗布で4時間暴露しても何ら、皮膚刺激性を示さないものと結論できる。



モルモットを用いた皮膚感作性試験

試験機関：三菱化学安全科学研究所  
報告書作成年：1998年 [G L P 対応]

検体純度：パパール1キロ粒剤 (RYH-116)  
オキサジアルギル 0.5%  
ベンゾフェナップ 5.0%  
プロモブチド 6.0%

試験方法：Buehler法

供試動物種：Hartley系モルモット 体重 345-400g  
1群雌雄各10匹 対照群雌雄各5匹 (6週齢)

試験期間：35日間

投与量設定根拠：予備試験で検体の67%(w/w)懸濁液と40, 20, 10%(w/v)懸濁液を用いて刺激性反応を検査した結果、67および40%の検体投与部位に弱い皮膚反応が認められたため、本試験で用いる検体の濃度は20%(w/v)とした。

感 作：被験物質を各動物に0.4mlずつ2x2cmのパッチに塗布し、6時間局所閉塞処置を1週間間隔で3回行った。陰性対照群には検体の代わりに水を用い処理群と同じ条件下で処置を行った。陽性対照群には0.1%(w/v) 2,4-dinitrochloro-benzene (DNCB)アセトン溶解を用いた。

惹 起

第1回惹起：最終惹起処置後14日に検体懸濁液あるいはDNCBを0.4ml塗布したパッチで6時間閉塞処置した。

第2回惹起：第1回惹起後7日に第1回惹起と同様に惹起処置した。

皮膚反応の観察および採点基準：惹起処置終了から24時間後および48時間後に、処置部位の皮膚を肉眼的に観察し、MagnussonおよびKligmanの基準に従って採点した。

採点基準

皮膚反応	評価点
変化なし	0
弱い散在性紅斑	1
中等度のび慢性紅斑	2
強度の紅斑および浮腫	3

感作性の評価：検体対照群に皮膚反応が認められない条件下で、検体処置群の1例以上に評価点1以上の皮膚反応が認められた場合、検体は皮膚感作性を示すものと判定した。

結果：

第一回惹起：皮膚反応の観察結果を以下の表に示す。

群			動物数	皮膚反応発生数								陽性率%	
				24時間後				48時間後				24時間後	48時間後
				反応評点									
感作	惹起		0	1	2	3	0	1	2	3			
検体	検体	検体	10	10	0	0	0	9	0	1	0	0	10
検体対照	水	検体	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
DNCB投与	DNCB	DNCB	5	0	1	4	0	0	1	4	0	100	100
DNCB対照	アセトン	DNCB	5	5	0	0	0	5	0	0	0	0	0

検体投与により惹起後48時間に反応評点2の皮膚反応が1例認められた。検体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。DNCB投与群では惹起後24および48時間に評価点1または2の皮膚反応が全動物にみられた。DNCB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。

第2回惹起；皮膚反応の観察結果を以下の表に示す。

試験群			動物数	皮膚反応発生数								陽性率%	
				24時間後				48時間後				24時間後	48時間後
				反応評点									
感作処置	惹起処置		0	1	2	3	0	1	2	3			
検体処置群	検体	検体	10	9	1	0	0	9	0	1	0	10	10
検体対照群	水	検体	10	10	0	0	0	10	0	0	0	0	0

検体投与群では惹起後48までに評価点1または2の皮膚反応が1例に認められた。検体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。

一般状態：全観察期間を通していずれの動物にも異常は認められなかった。

体重：本試験の結果の評価に影響を及ぼすと考えられる異常な体重推移はいずれの動物にも認められなかった。

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

結 論：検体投与群の動物に認められた皮膚反応は皮膚感作性に起因するものであると考えられる。第1回惹起後の陽性率10%をMagnussonおよびKlingmanの分類基準に照らし合わせると感作性の程度は“Mild”に分類される。

#### 4. 参考

##### Local Lymph Node Assayによる皮膚感作性評価 (参考資料No.1)

試験機関：Aventis CropScience (フランス)

報告書作成年：2000年

方法： 検体を0、5、10および20%の濃度でDMFに懸濁し、25 $\mu$ Lをそれぞれ4匹のマウスの両耳背部の皮膚表面に連続した3日間処理した。処理開始後5日目にトリチウム標識したチミジン (20 $\mu$  Ci/250 $\mu$  L) を静脈内投与し、その5時間後にマウスを屠殺し耳介リンパ節を採取した。各群毎にリンパ節内の遊離細胞を抽出、洗浄およびトリクロロ酢酸にて変性後にそのトリチウムレベルを測定し、細胞増殖指標を得た。

結果および結論：5、10および20%の濃度における細胞増殖指標はそれぞれ0.5、0.7および0.8であり、検体の感作性ポテンシャルは無いと結論された。

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

## In vitro小核試験

(参考資料No.2)

試験機関：Rhone-Poulenc (フランス)

報告書作成年：1993年

方法： 検体を0、1.88、3.75、7.5、15および25  $\mu$ g/mlの濃度でDMSOに溶解し、代謝活性化(+S9)および非活性化 (-S9) 下でチャイニーズハムスター卵巣細胞(CHO-K1)に処理し、小核の発生した細胞数を検査した。予備試験により30%程度の細胞毒性の認められた用量を最高用量とした。

結果および結論：代謝活性化および非活性化の何れにおいても検体よる小核発生細胞の増加は認められず、本試験条件下における検体の小核誘発性は陰性であった。

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

マウスを用いた急性経口毒性

(参考資料No.3)

試験機関：Rhone-Poulenc (フランス)

報告書作成年：1996年 [GLP対応]

方法： 検体を5000mg/kgの用量で雌雄各5匹のマウスに単回経口投与し、その後14日間観察した。

結果および結論：試験期間中に死亡は認められず、検体のマウスに対するLD50は雌雄とも5000mg/kgより大きかった。

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

ウサギを用いた急性経口毒性

(参考資料No.4)

試験機関：Rhone-Poulenc (フランス)

報告書作成年：1996年 [GLP対応]

方法： 検体を2000mg/kgの用量で雌雄各5匹のウサギに24時間単回経皮投与し、その後14日間観察した。

結果および結論：試験期間中に死亡は認められず、LD50は雌雄とも2000mg/kgより大きかった。





IX. 動植物および土壌における代謝分解

<代謝分解試験一覧表>

資料 No.	試験の種類	供試動物植物等	投与方法 処理量 試験結果	試験機関 報告年	頁
M1	動物代謝 吸収、排泄、 組織内分布 (4時点)  血中薬物動態	ラット	投与方法：ラットを対照水溶液に懸濁させ強制経口投与した。  投与量：単回投与群 10mg/kgまたは1000mg/kg 反復投与群 10mg/kg  分析組織：薬剤投与後、吸収半増時点、最高血中濃度時点、血中半減時点および168時間目の4時点で18組織+子宮を採取し分析した。  試験結果：チザナフルは主として糞より排泄された。吸収されたチザナフルは体内で代謝を受け抱合体を含めて多くの代謝物に分解され尿より排泄された。組織中の放射能濃度はほぼ血中濃度と同じように推移し、雄は雌に比べてTmaxは短く、Cmaxは高い傾向にあった。168時間目において、いずれの組織でも放射能のほとんどが排出され体内に残留しなかった。	RHONE-POULENC AGRO SOPHIA (フランス)  1995年	代 -8
M1-2	胆汁排泄	ラット	投与方法：胆管にカニューレを装着した動物に、標識検体のアセトニトリル溶液を単回強制経口投与した。  投与量：10mg/kgまたは1000mg/kg 試料分析：投与48時間後までの尿、糞、胆汁および組織を採取し分析した。 試験結果：10mg/kg投与群 1000mg/kg群； 尿：雄 4.6%、雌 4.0% 雄 0.3%、雌 0.7% 糞： 34.2%、 32.9% 81.3%、 80.7% 胆汁： 51.7%、 38.9% 2.1%、 1.7%	Aventis CropScience (フランス)  2000年	代 -22
M1-3	in vitro 代謝試験	ラット マウス	方法：肝スライスを緩衝液で培養し、検体を加えて代謝物を同定した。 濃度：5、10、15、20µM 試験結果：放射能活性の約95%は親化合物で、ラット、マウスに各3種の代謝物が検出され、このうち2種は共通であった。	Bayer CropScience (フランス)  2003年	代 -25

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	投与方法	処理量	試験結果	試験機関 報告年	頁
M2-1	植物代謝	稲	試験方法：乳剤を製作し、発芽前と発芽後処理区を設け、散布処理した。	処理量：300g/ha	試験結果：発芽前および発芽後処理でも藁で最も高い残留性を示し、次に初穀そして玄米においては最も少量であった。藁において抽出された放射能の殆どは親化合物で、その他に が検出された初穀における主要代謝産物は でその他に親化合物が検出された。玄米においては微量で分析できなかった。	Rhone-Poulenc Agriculture (イギリス) 1996年	代-29
M2-2	植物代謝	ヒマワリ	試験方法：ラベル体を用い乳剤を調製し、発芽前と発芽後処理区を設け、散布処理した。	処理量：発芽前処理で平均501g ai/ha 発芽後処理で平均536g ai/ha	試験結果：植物体内の残留は非常に低く、残留の大部分が下部15cmの茎や葉に存在し、親化合物およびその代謝物は植物中を容易に移動しないことが示唆された。未変化の親化合物が主要成分として検出され、その他に少量の が検出された。	Rhone-Poulenc Agriculture (イギリス) 1995年	代-34
M2-3	植物代謝	レモン	試験方法：ラベル体をDMSOに溶解して葉及び果実の表面、果実に直接注入、木の周囲の土壌に処理した。	処理量：土壌処理ならびに葉、果実表面への処理として6.72Kg/haで、果実への直接注入には約40mg/果実となるように調整した。	試験結果：土壌処理において果実の残留放射能はほとんどないことから土壌からの移行性はないことがわかった。表面処理および注入処理では抽出された放射能の殆どが未変化の親化合物であり、その他には僅かに も検出された。	Rhone-Poulenc Agriculture (イギリス) 1995年	代-37
M3-1	好気性土壌代謝	壤質砂土 壤土 埴壤土	試験方法：各土壌100g(乾土)をフラスコに入れラベル体のメトリル溶液を土壌に処理し、20又は30℃のインキュベーターに静置して培養した。	処理量：2Kg ai/ha 試験期間：363日間	試験結果：半減期は20℃および30℃の壤質砂土でそれぞれ35日および15日、20℃の壤土および埴壤土でそれぞれ72日および18日であった。	Corning Hazleton Europe (イギリス) 1995年	代-43

試料 No.	試験の種類	供試動物等	投与方法	処理量	試験結果	試験機関 報告年	頁										
M3-2	主要代謝物 好気性 土壌代謝	壤土	試験方法: 乾土100gをフラスコに入れ の各ラベル体のアセトリル溶液を それぞれ別々のフラスコに処理し、20±1℃ のインキュベーターに静置して培養した。		処理量:  試験期間:122日間  試験結果:  存在し、その後炭酸ガスにまで無機化された。	Rhone-Poulenc Agriculture (イギリス)  1997年	代 -53										
M3-3	嫌気性 土壌代謝	砂壤土	試験方法: 乾土100gをフラスコにつめ、脱イオン水を土壌 表面上約2cmの深さまで加え試験期中水位 を一定に保った。		処理量:2.24kg ai/ha  試験期間:365日間  試験結果:DT50およびDT90は水相中でそれぞれ0.9 日および13.4日、土壌中でそれぞれ114日 および310日であった。全試験系中ではそ れぞれ118日および291日であった。	Rhone-Poulenc Agriculture (イギリス)  1997年	代 -58										
M4	土壌吸着性 試験	水田土 壤2種  畑地土 壤2種	試験方法:4種類の土壌を用い、チチンアルギルを0.01M 塩化カルシウム水溶液に溶解し、4段階の溶液 を調整し処理した。各土壌において吸着 定数K及び吸着指数1/nを求め、土壌吸着 平衡定数Kocを算出した。		試験結果: <table border="1" data-bbox="683 1825 1141 1971"> <tr> <td>土壌</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>Koc'</td> <td>3840</td> <td>917</td> <td>1070</td> <td>1690</td> </tr> </table>	土壌	1	2	3	4	Koc'	3840	917	1070	1690	化学分析コンサル tant  1998年	代 -65
土壌	1	2	3	4													
Koc'	3840	917	1070	1690													

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	投与方法	処理量	試験結果	試験機関 報告年	頁
M5	カラムリーチング試験	砂質壤土 重塩土 壤土 壤土			試験方法: 乾土50gをフラスコに入れラベル体のアセトリル溶液を土壤に処理し、25±2℃のインキュベータに30日間静置した。この処理土壤を無処理土壤を充填したカラムの上端につめ、0.01M塩化カルシウム溶液を注ぎ溶出液を分取した。  処 理 量: 2.29kg ai/ha  試験結果: キザンアルギルおよびその主要代謝物の移動性はきわめて低かった。	Rhone-Poulenc Agriculture (イギリス)  1997年	代-66
M6	加水分解				試験方法: pH4、5、7および9の各緩衝液を調製後、120℃以上で35分間滅菌した。滅菌後0.17mg/lとなるようにラベル体のアセトリル溶液を各緩衝液に添加し、試験時の水温25±1℃のインキュベータ(暗所)中に静置した。  試験結果: pH4、5、および7では安定であった。pH9での半減期は7.3日であった。分解物として主に  が検出された。  pH4、5、および7では少量の が検出された。	Rhone-Poulenc Secteur Agro (フランス)  1996年	代-74
M7-1	水中光分解 (滅菌水)	緩衝液			試験方法: pH5の緩衝液を調製後、121℃で35分間滅菌した。0.189mg/lとなるようにラベル体のアセトリル溶液を緩衝液に添加し、試験時の水温を25±1℃に保ちキセノンランプの光を照射した。  試験結果: 半減期は25.5時間であった。主要分解物	Rhone-Poulenc Secteur Agro (フランス)  1996年	代-76
M7-2	水中光分解 (自然水)	自然水			試験方法: 自然水に0.18μg/mlとなるようにキザンアルギルを溶解し、試験温度を25℃に保ちキセノンランプの光を照射した。  試験結果: 半減期は44.9時間であった。	日曹分析センター 1998年	代-79

資料 No.	試験の種類	供試動 植物等	投与方法 処理量 試験結果	試験機関 報告年	貢
M7-3	水中光分解 運命  (自然水-2)	自然水	試験方法：自然水に0.187mg/Lとなるようにネオジメチル キルを溶解し、25℃でセソランプ光を照射した。  試験結果：東京における半減期は30.67時間。主代謝 物は二酸化炭素であった。	Battelle UK  Ltd.	代 -79 -1

代謝分解物一覧表

略号	由来	コード番号	化学名	構造式
A	親化合物	RP020630	5-tert-ブチル-3-(2,4-ジクロロ-5-プロピ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	
B				
C				
D				
E				
F				
G				

動：動物、植：植物、土：土壌、加：加水分解、水：水中光分解

略号	由来	コード番号	化学名	構造式
H				
I				
J				
K				
L				

動：動物、植：植物、土：土壌、加：加水分解、水：水中光分解

略号	由来	コード番号	化学名	構造式
M				
N				
O				
P				
Q				
R				

動：動物、植：植物、土：土壌、加：加水分解、水：水中光分解