

農 薬 抄 録

一 般 名 ペノキススラム

(用途別種類名) 「除草剤」

(作成年月日) 2004年7月22日

2005年1月18日改訂

2005年10月20日改訂

2006年11月22日改訂

2007年5月23日改訂

(作成会社名) ダウ・ケミカル日本株式会社

(作成責任者・所属) _____

連絡先 (会社名)

(担当部課)

(担当者名)

(TEL)

目 次

	<u>頁</u>
I. 開発の経緯	1
II. 物理的・化学的性状	2
III. 生物活性	14
IV. 適用および使用上の注意	15
V. 農薬残留量	17
VI. 有用動植物等に及ぼす影響	25
VII. 使用時安全上の注意、解毒法等	27
VIII. 毒 性	
1. 原体	28
(1) 急性毒性	31
(2) 眼および皮膚に対する刺激性	35
(3) 皮膚感作性	37
(4) 急性神経毒性	40
(6) 90日間反復経口投与毒性	43
(9) 反復経口投与神経毒性	59
(11) 1年間反復経口投与毒性及び発がん性	65
(12) 繁殖性及び催奇形性	100
(13) 変異原性	120
(14) 生体機能影響	133
2. 製剤	138
IX. 動物および土壌等における代謝分解	144
[附]ペノキスラムの開発年表	224

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

I. 開発の経緯

ダウ・アグロサイエンス社は、除草剤の研究に長年取り組んできた。除草剤を開発してきたが、さらに、1997年に水稲用除草剤ペノキスラムを見出すに至った。

本剤は、幅広いスペクトラムをもつことを特徴としている。茎葉処理することで、5葉期までのヒエと主要な一年生広葉雑草、および生育盛期の難防除の多年生雑草を同時に防除することができる。一成分で重要雑草のほとんどを防除できる点では、今までにない薬剤と言えるであろう。人畜毒性が低く、また水産動植物に対する安全性も高いので、環境に安全に使用することができる。

本剤は、(財)日本植物調節剤研究協会を通じて、移植水稲除草剤として開発を始めて、2003年には体系処理の中後期剤として実用性ありとの判定を得ている。

また、本剤は日本ばかりでなく、アメリカ、韓国、他のアジア諸国、ヨーロッパおよびラテンアメリカなどの世界の主要な稲作国で同時に開発が行われている。これらの国々では、移植栽培ばかりでなく直まき栽培用の水稲除草剤としても開発が進んでいる。

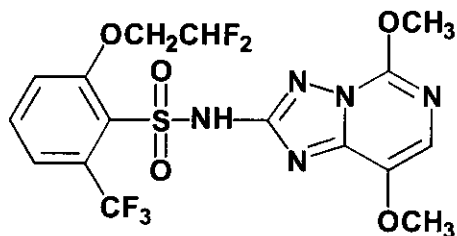
2004年9月にアメリカで承認された他、同年12月までに、アルゼンチン、中国、インドネシア、韓国、マレーシア、モロッコ、フィリピン、トルコおよび西アフリカの各国で登録が認可されている。ヨーロッパにおいてはイタリアで2005年1月に登録が認可された。

水稲以外の用途として、ヨーロッパにおいては麦類への開発を目指し、検討を開始したところである。米国では芝への適用および水路の藻類防除の検討を始めている。日本においても、他の用途への展開を模索しているが、具体的な開発計画に到っていない。

II. 物理的・化学的性状

1. 有効成分の名称及び化学構造

- 1) 有効成分の一般名：ペノキサラム (penoxsulam) (I S O名)
- 2) 別名 商品名：ワイドアタック S C
試験名：DE-638, XDE-638, DASH-001 (3.6 % SC),
GF-443 (21.9% SC)
- 3) 化学名： 3-(2,2-ジフルオロエトキシ)-N-(5,8-ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-2-イル)-
(IUPAC α, α, α -トリフルオロトルエン-2-スルホンアミド
名) 3-(2,2-difluoroethoxy)-N-(5,8-dimethoxy[1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-2-yl)- α, α, α -trifluorotoluene-2-sulfonamide
(CA名) 2-(2,2-ジフルオロエトキシ)-N-(5,8-ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド
2-(2,2-difluoroethoxy)-N-(5,8-dimethoxy[1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-2-yl)-6-(trifluoromethyl)benzenesulfonamide
- 4) 構造式：



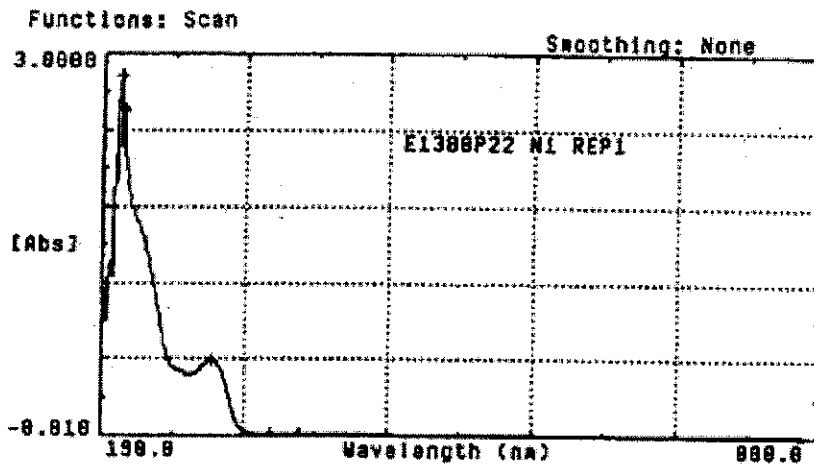
- 5) CAS No : 219714-96-2
- 6) 分子式 : $C_{16}H_{14}F_5N_5O_5S$
- 7) 分子量 : 483.37

2. 純品の理化学的性質

- 1) 外観・臭気： 類白色固体、
- 2) 比重： 1.61 g/cm³ (20°C) [比重瓶法]
(ダウ・アグロサイエンスFS&T研究所 2001年 GLP)
- 3) 融点： 212~214°C (分解) [DSC法]
(ダウ・アグロサイエンスFS&T研究所 2002年 GLP)
- 4) 蒸気圧： 9.55×10^{-14} Pa (25°C) [重量損失法]
(ダウ・アグロサイエンスFS&T研究所 2000年 GLP)

- 5) 溶解度： (19°C) (mg/L) (ダウ・アグロサイエンスFS&T 研究所 2001年 GLP)
- | | | |
|----------------|----------|----------|
| 水 [19°C] | 4.91 | [カラム溶出法] |
| pH 5.0 | 5.66 | [カラム溶出法] |
| pH 7.0 | 408 | [フラスコ法] |
| pH 9.0 | 1460 | [フラスコ法] |
| 1,2-ジクロロエタン | 1990 | [フラスコ法] |
| 酢酸エチル | 3230 | [フラスコ法] |
| N,N-ジメチルホルムアミド | 39800 | [フラスコ法] |
| N-メチルピロリジノン | 40300 | [フラスコ法] |
| アセトニトリル | 15300 | [フラスコ法] |
| アセトン | 20300 | [フラスコ法] |
| ジメチルスルホキシド | 78400 | [フラスコ法] |
| メタノール | 1480 | [フラスコ法] |
| オクタノール | 35.0 | [フラスコ法] |
| キシレン | 17.0 | [フラスコ法] |
| ヘプタン | <1 µg/mL | [フラスコ法] |
- 6) 解離定数： 5.1 (室温) [分光光度法]
(Pka) (ダウ・アグロサイエンスFS&T 研究所 2001年 GLP)
- 7) 分配係数 1-オクタノール/水 (19°C) [フラスコ振とう法]
(ダウ・アグロサイエンスFS&T 研究所 2001年 GLP)
- log Po/w = -0.354 (純水)
log Po/w = 1.137 (pH5)
log Po/w = -0.602 (pH7.0)
log Po/w = -1.418 (pH10.0)
- 8) 安定性及びその分解物
- ① 熱： 214°Cで分解
 - ② 加水分解性： 弱酸性(pH4)～弱アルカリ性(pH 9)で安定。
 - ③ 水中光分解性： $t_{1/2}$ = 0.3 日 (25°C、キセノンランプ 11.95 W/m², 290-340 nm)
 - ④ 土壌吸着性： K_{oc} = 48.8～992.9
- 9) UV、赤外、NMR、質量スペクトル
(ダウ・アグロサイエンスFS&T 研究所 2002年 GLP)
- UV： 4頁のチャート参照
NMR： 5-6頁のチャート参照
赤外： 7頁のチャート参照
質量： 8-9頁のチャート参照

ペノキスラムの UV スペクトル



Solution	Wavelength of maximum absorption	Absorbance	Bandwidth (nm)	Extinction Coefficient (L/(mol*cm))
B1, replicate 1	228 nm	0.9053	24	
B1, replicate 2	228 nm	0.9167	24	
B2, replicate 1	228 nm	0.9156	24	
B2, replicate 2	228 nm	0.9174	24	
Mean	228 nm	0.9138	24	44300
B1, replicate 1	283 nm	0.1883	34	
B1, replicate 2	284 nm	0.1955	32	
B2, replicate 1	284 nm	0.1958	32	
B2, replicate 2	284 nm	0.1953	32	
Mean	284 nm	0.1937	33	9380

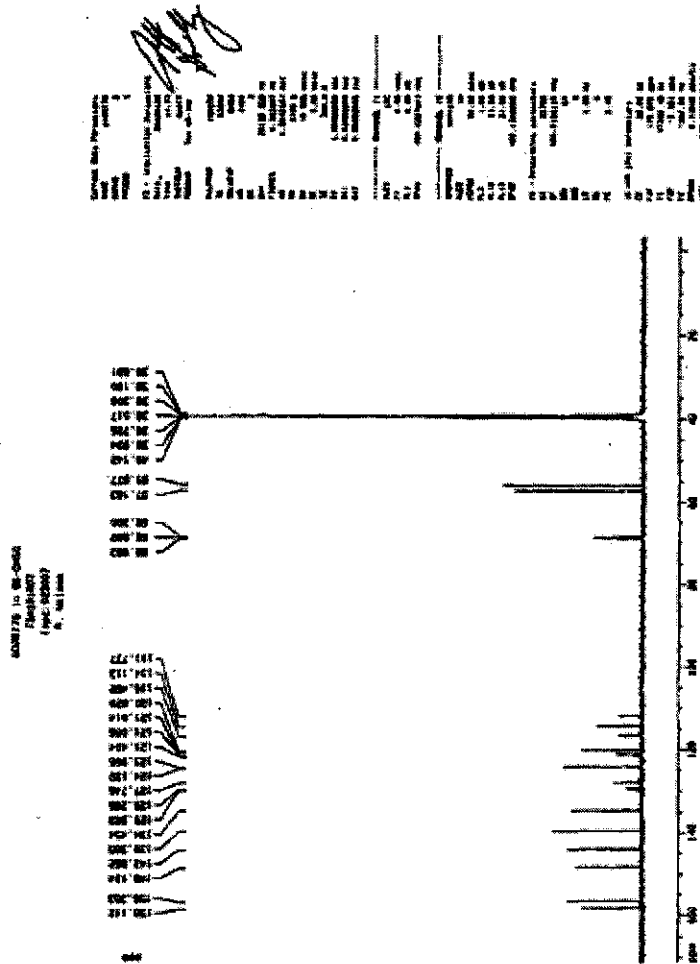
pH of test solutions: B1 (11.76), B2 (11.83)

Temperature of test solutions: 24.1°C

Concentration of test solutions: 2.064×10^{-5} moles/liter

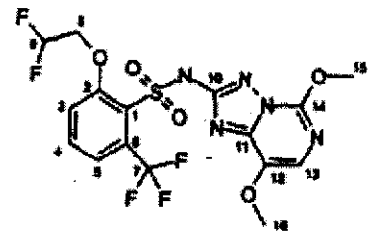
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

ペノキスラムの¹³C-NMRスペクトル

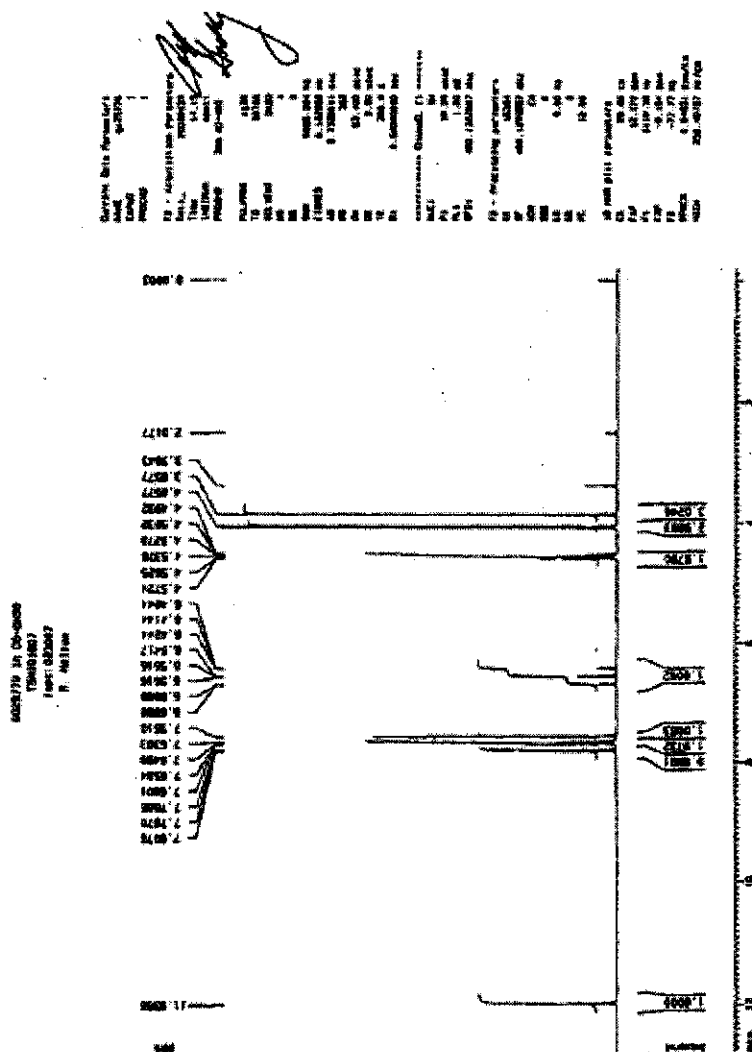


Chemical Shift (ppm)	Multiplicity	Assignment
158.1		Triazole C10
156.4		Phenyl C2
148.2		Pyrimidine C11
143.9		Pyrimidine C14
139.4		Pyrimidine C12
134.5		
129.4	q (J= 32 Hz)	Phenyl C6
122.9	q (J= 274 Hz)	CF ₃ (7)
114.1	t (J= 239 Hz)	CF ₂ -H (9)
68.6	t (J= 30 Hz)	CH ₂ (8)
57.2, 55.9		OCH ₃ (15, 16)

Key: t, triplet; q, quartet.

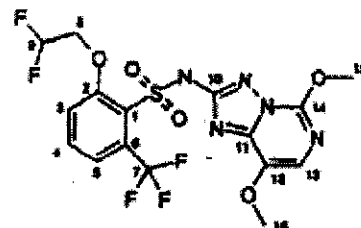


ペノキスラムの¹H-NMRスペクトル

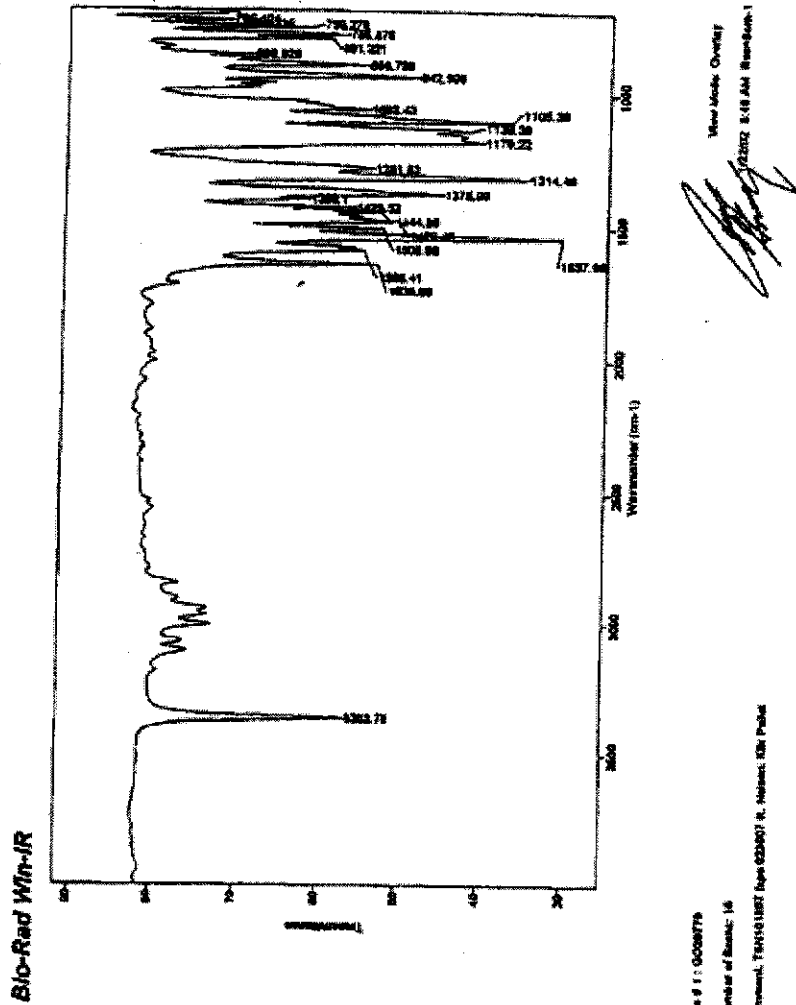


Chemical Shift (ppm)	Integration, m, J	Assignment
11.96	1H, s	N-H
7.79	1H, t (J= 8.2 Hz)	Phenyl H4
7.67, 7.64	2 x 1H, dd (J= 12.1, 8.2 Hz)	Phenyl H3, H5
7.55	1H, s	Pyrimidine-H13
6.56	1H, t (J= 54.9, 4.0 Hz)	CF ₂ -H9
4.53	2H, td (J= 13.9, 4.0 Hz)	CH ₂ (8)
4.06, 3.86	2 x 3H, s	OCH ₃ (15,16)

Key: m, multiplicity; J, J coupling; s, singlet; d, doublet; t, triplet.



ペノキスラムの赤外吸収スペクトル

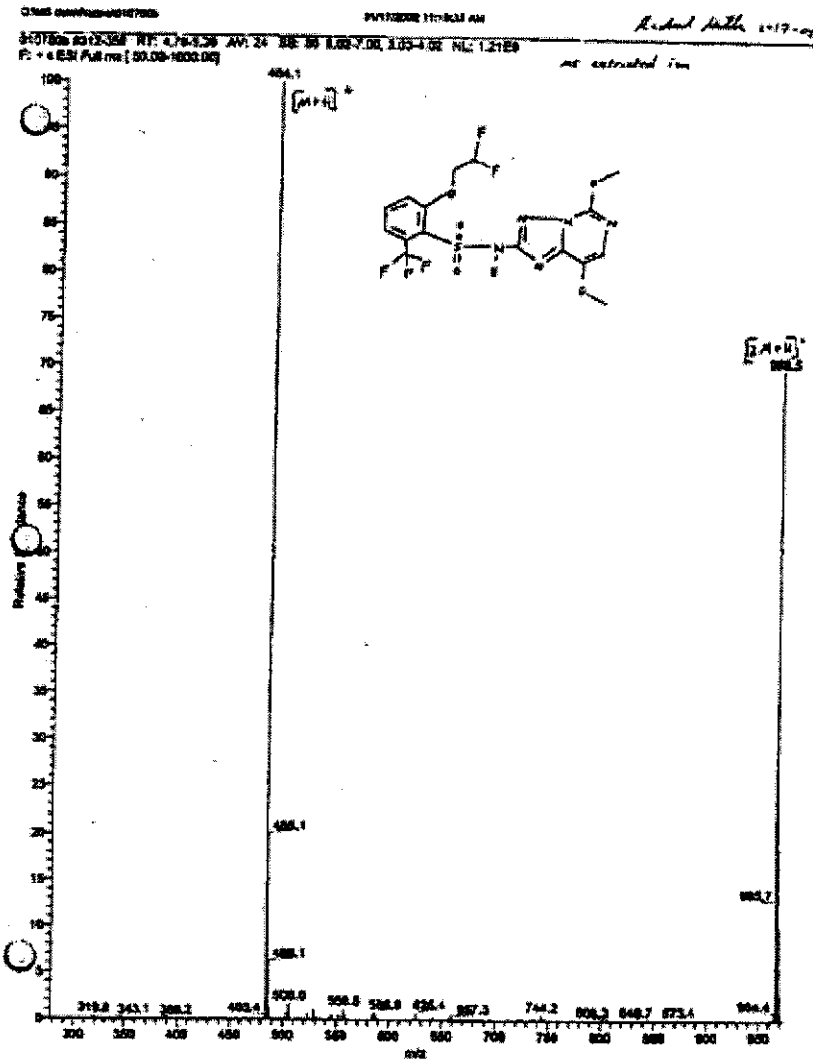


File # 1: 0000779
 Number of Bands: 16
 Comment: TRANS1857 Ept6 023007 R. HANSEN 10M Probe

Wavenumber (cm ⁻¹)	Assignment
3363.8	NH
1639.7	C-N ring
1588.4	C-C ring
1479.5	C-C ring
1399.1	S(=O) ₂
1314.5	C-F
1281.8	C-O-CH ₃
1179.2	S(=O) ₂
1139.4	C-F
1063.4	C-O-CH ₃
1105.4	C-F

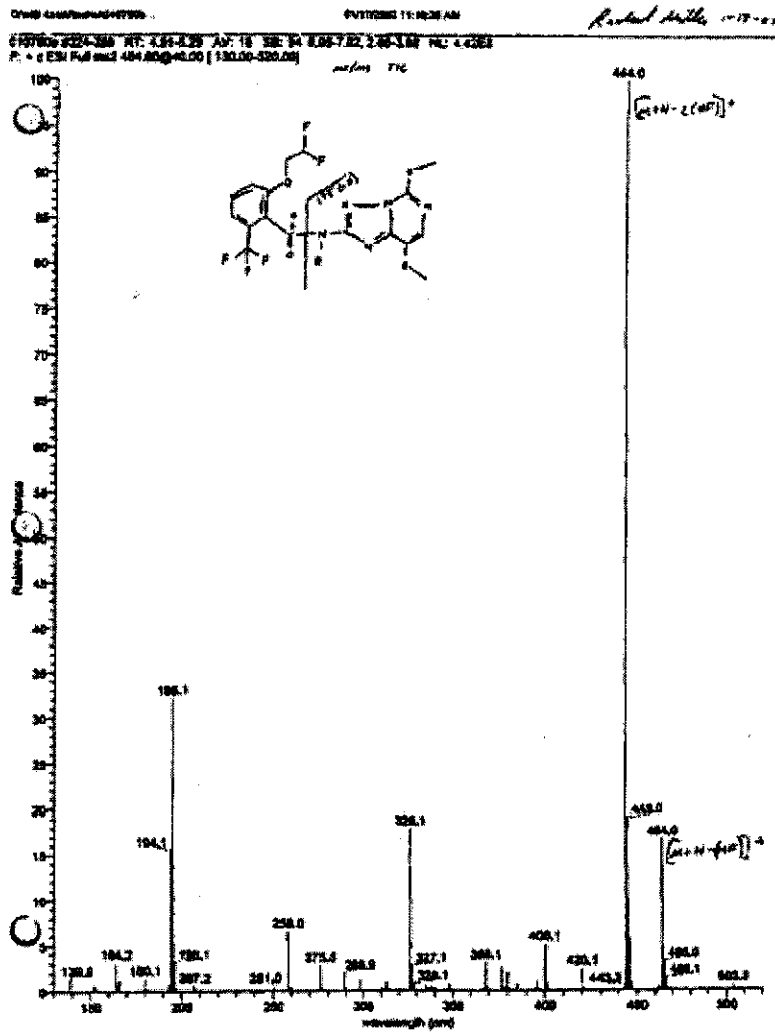
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

ペノキスラムの質量スペクトル



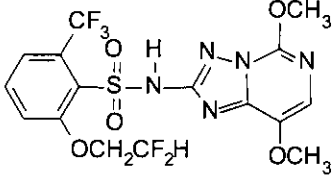
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

MS/MS



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

3. 原体の成分組成

区分	名 称		構 造 式 分子式 分子 量	含 有 量	
	一般名	化学名		規格値	通常値
有効成分	ペノキ ススラ ム	3-(2,2-difluoroethoxy)- <i>N</i> -(5,8-dimethoxy[1,2,4]triazolo[1,5- <i>c</i>]pyrimidin-2-yl)- 2,2,2 -trifluorotoluene-2-sulfonamide	 $C_{16}H_{14}F_5N_5O_5S$ 483.063581		

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

4. 製剤の組成

1) 3.6 % フロアブル (商品名 ワイドアタック S C)

ペノキススラム原体 3.6 %

界面活性剤、水等 96.4 %

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

Ⅲ. 生物活性

1. 除草効果

ペノキススラムは、体系処理の中後期剤として、イネの移植後25日から40日までに落水後茎葉処理する。製剤を1000倍希釈液100リットル/10a（有効成分量3.75g/10a）で処理することで、5葉期までのヒエ、一年生広葉雑草、発生盛期から増殖期までのホタルイ、セリ、ヒルムシロ、ミズガヤツリ、ヘラオモダカ、ウリカワなどに卓効を示す。

2. 選択性

ペノキススラムは、イネの体内ですばやく代謝解毒される。イネ6葉期以降に使用することで一年生広葉雑草及び生育盛期の多年生雑草に対し高い選択性を示す。ただ、イネの生育不良や処理時期の異常低温が一時的な薬害を引き起こす場合があるが、後に回復し収量に影響することはない。

3. 作用機構

分枝鎖アミノ酸、バリン、ロイシン、イソロイシンの植物体内での生合成酵素であるアセトラクテートシンターゼ (ALS)を阻害する。ただし、同じ作用機構を持つスルホニルウレアの阻害点とは酵素上の阻害位置が違うか、または阻害様式が異なっているとされている。

4. 作用特性と防除上の利点など

散布直後から雑草の生育は停止し、処理後1から2週間で葉の黄化やネクロシスが現れ、約3週間で完全枯死に至る。これらの症状は、低温で遅く高温で速くなる。また、展着剤を加用することで、これらの症状が早く進む傾向がある。

ペノキススラムは、茎葉部および根部の両方から吸収される。その上、植物体内での移行性もあるため安定した除草効果を示す。また、茎葉散布剤であるが、土壌残効も持ち合わせているため、処理後に発生する雑草も抑えることができる。さらに、茎葉と土壌中から薬剤が吸収されることにより、落水が完全にできない条件下や、処理後に降雨があった場合などでも比較的安定した除草効果を示す。これらは、茎葉散布剤としてのペノキススラムの極めて特徴的な点と言える。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

IV. 適用および使用上の注意

適用病害虫の範囲及び使用方法 (3.6 %フロアブル)

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量		本剤の使用回数	使用方法	適用地帯	ベキサスラムを含む農薬の総使用回数
				薬量	希釈水量				
移植水稻	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ウリカワ ミズガヤツリ ヘラオモダカ (東北) セリ(関東・東海・九州) ヒルムシロ(関東・東海・九州)	移植後 25～40日 (イネ6葉期以降、ノビエ5葉期まで) (但し収穫30日前まで) (移植前後の初期除草剤との体系で使用)	壤土～埴土 (減水深2cm/日以下)	100mℓ/10a	100ℓ/10a	2回以内	落水散布	全域(北海道を除く)の普通期及び関東・東海・九州の早期栽培地帯	2回以内

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

2. 使用上の注意事項

- (1) 希釈は正確に行うこと。
- (2) 散布液は使用当日に調製すること。
- (3) 展着剤は所定量を添加すること。
- (4) 移植水稻では、散布する前にできるだけ落水か浅水状態にして、水の出入りをとめ、まきむらのないように均一に散布すること。
- (5) 散布後少なくとも2日間（浅水処理は3日間）はそのままの状態を保ち、入水、落水、かけ流しはしないこと。また散布後降雨があっても落水しないこと。
- (6) 処理後1日以内に降雨があると効果が不十分になる恐れがあるので、晴天の持続する時を選んで使用すること。
- (7) 深水にすると効果が劣るので注意すること。
- (8) 本剤は生育期に入った雑草に効果があるが、雑草、特に多年生雑草は生育段階によって効果にふれが出るので必ず適期に散布すること。ホタルイは花茎抽出始まで、ウリカワ、ミズガヤツリ、ヘラオモダカは4～6葉期まで、ヒルムシロ、セリは生育期までに散布すること。
- (9) 薬害のおそれがあるので重複散布を避けること。
- (10) 軟弱稲では薬害のおそれがあるので使用は避けること。
- (11) 薬害を生じるおそれがあるので、周辺作物にかからないよう十分注意すること。
- (12) 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。
- (13) 使用残りの薬液が生じないように調製を行い、使いきること。散布器具及び容器の洗浄水は河川等に流さないこと。また、空容器、空袋等は水産動物に影響を与えないよう適切に処理すること。

V. 農薬残留量

1. 作物残留

(1) 分析法の原理と操作概要

試料に蒸留水を加えて膨潤させた後、アセトニトリルで振とう抽出する。固相抽出カラム(C18)で精製した後、多孔性ケイソウ土カラムで分配する。その後固相抽出カラム(SCX, SAX および silica)で精製したのち、高速液体クロマトグラフィー（紫外）で定量する。

(2) 分析対象の化合物

親化合物	ペノキススラム
化学名	3-(2,2-ジフルオロエトキシ)-N-(5,8-ジメトキシ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-2-イル)- α, α, α -トリフルオロトルエン-2-スルホンアミド (IUPAC 名)
分子式	C ₁₆ H ₁₄ F ₅ N ₅ O ₅ S
分子量	483.37
代謝物記号	[1]

(3) 残留試験結果

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型(有効成分量) 希釈倍数又は使用量 使用方法	試料調製 場所	使用回数	経過日数	分析値 (ppm)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					ペノキススラム		ペノキススラム	
					最高値	平均値	最高値	平均値
					残留農薬研究所 (株)日曹分析センター			
水稲 (玄米) 平成15年度	粒剤 (0.35%) 1kg/10a 1回 + フロアブル(37.5g/L) 100mL/10a (1000倍希釈) 2回散布	日本植物 調節剤研究 協会研究所	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	28	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	42	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	47	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		日本植物 調節剤研究 協会 福岡試験地	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	23	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	36	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	48	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
水稲 (稲わら) 平成15年度	フロアブル(37.5g/L) 100mL/10a (1000倍希釈) 2回散布	日本植物 調節剤研究 協会研究所	0	-	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
			3	28	0.05	0.05	0.05	0.05
			3	42	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
			3	47	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
		日本植物 調節剤研究 協会 福岡試験地	0	-	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
			3	23	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
			3	36	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
			3	48	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

2. 土壌残留

(1) 分析法の原理と操作概要

試料をアセトン／塩酸抽出後、多孔性ケイソウ土で精製して、高速液体クロマトグラフィー (MS/MS) で定量する。

(2) 分析対象の化合物

親化合物 ペノキスス ラム	化学名		
	代謝物記号	分子式	分子量
	3-(2,2-ジフルオロエトキシ)-N-(5,8-ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-2-イル)- α, α, α -トリフルオロトルエン-2-スルホンアミド (IUPAC 名)		
	[1]	C ₁₆ H ₁₄ F ₅ N ₅ O ₅ S	483.37

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

(3) 残留試験結果

① 圃場試験

ペノキススラム

推定半減期： 火山灰・軽埴土 約1日
 沖積・埴壤土 約5日

分析機関：日曹分析センター

上段：最高値、下段：平均値

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 (ppb)						
				ペノキ ススラ ム [1]						
日本植物 調節剤研 究協会研 究所 (火山灰・ 軽埴土)	粒剤 (0.35%) 1.2 kg/10a 1回 + フロアブル (37.5g/L) 10 0mL/10a (1000倍希釈) 2回散布	3	0	<0.5						
			3	0	4.0					
				0	4.0					
			3	1	0	1.8				
					0	1.8				
			3	3	0	1.7				
					0	1.6				
			3	7	0	1.8				
					0	1.6				
			3	14	0	0.9				
					0	0.9				
			3	28	0	0.5				
					0	0.5, <0.5				
			3	42	0	<0.5				
					0	<0.5				
			3	56	0	<0.5				
0	<0.5									
3	91	0	<0.5							
		0	<0.5							
3	126	0	<0.5							
		0	<0.5							
3	152	0	<0.5							
		0	<0.5							

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

上段：最高値、下段：平均値

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 (ppb)									
				ペノキ ススラ ム [1]									
日本植物 調節剤研 究協会福 岡試験地 (沖積・埴 壤土)	粒剤 (0.35%) 1.2 kg/10a 1回 + フロアブル (37.5g/L) 10 0mL/10a (1000倍希釈) 2回散布	0		<0.5									
		3	0	1.9									
			0	1.7									
		3	1	1.5									
				1.4									
		3	3	3.5									
				3.4									
		3	7	0.6									
				0.6									
		3	14	<0.5									
				<0.5									
		3	28	<0.5									
				<0.5									
		3	42	<0.5									
				<0.5									
		3	56	<0.5									
				<0.5									
		3	91	<0.5									
				<0.5									
		3	120	<0.5									
<0.5													
3	150	<0.5											
		<0.5											
3	215	<0.5											
		<0.5											

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

② 容器内試験

ペノキスラム

推定半減期： 火山灰・軽埴土 約4日
 沖積・埴壤土 約2日

分析機関：日曹分析センター

上段：最高値、下段：平均値

試験土壌	供試薬剤の 濃度・量・ 回数	使用 回数	経過 日数	分析値 (ppb)				
				ペノキス ラム [1]				
日本植物 調節剤研 究協会研 究所 (火山灰・ 軽埴土)	純品 0.04 mg/kg 1回添加	0		<0.5				
		1	0	40.3				
				39.9				
		1	1	35.2				
				35.1				
		1	3	22.0				
				21.0				
		1	7	12.7				
				12.6				
		1	14	8.4				
				8.0				
		1	28	5.3				
				5.1				
		1	42	1.8				
				1.8				
		1	57	0.7				
				0.6				
		1	92	<0.5				
				<0.5				
		1	121	<0.5				
<0.5								
1	151	<0.5						
		<0.5						
1	182	<0.5						
		<0.5						
1	252	<0.5						
		<0.5						
1	322	<0.5						
		<0.5						

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

上段：最高値、下段：平均値

試験土壌	供試薬剤の 濃度・量・ 回数	使用 回数	経過 日数	分析値 (ppb)				
				ペノキスス ラム [1]				
日本植物 調節剤研 究協会福 岡試験地 (沖積・埴 壌土)	純品 0.04 mg/kg 1回添加	0		<0.5				
		1	0	37.7				
				37.4				
		1	1	36.1				
				35.7				
		1	3	14.5				
				13.8				
		1	7	10.3				
				9.7				
		1	14	6.2				
				6.1				
		1	28	0.7				
				0.6				
		1	42	<0.5				
				<0.5				
		1	57	<0.5				
				<0.5				
		1	92	<0.5				
				<0.5				
		1	121	<0.5				
<0.5								
1	151	<0.5						
		<0.5						
1	182	<0.5						
		<0.5						
1	252	<0.5						
		<0.5						
1	322	<0.5						
		<0.5						

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

3. 水質汚濁性試験

(1) 分析法の原理と操作概要

試料をポリマー系ミニカラムで抽出したのち、高速液体クロマトグラフィー（紫外）で定量する。

(2) 分析対象の化合物

親化合物 ペノキスス ラム	化学名		
	代謝物記号	分子式	分子量
	3-(2,2-ジフルオロエトキシ)-N-(5,8-ジメトキシ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-2-イル)- α, α, α -トリフルオロトルエン-2-スルホンアミド (IUPAC 名)		
[1]	$C_{16}H_{14}F_5N_5O_5S$	483.37	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

(3) 残留試験結果

① 田面水

ペノキススラム

推定半減期： 灰色低地土 2.6日

多湿黒ボク土 2.9日

分析機関：残留農薬研究所

上段：最高値、下段：平均値

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 (ppb)							
				ペノキ ススラ ム [1]							
残留農薬 研究所 (灰色低 地土)	粒剤 (0.35%) 1.2 kg/10a 1回	0	-	<1							
				<1							
		1	0	53							
				52							
		1	1	47							
				47							
		1	3	21							
				21							
		1	7	8							
				8							
1	14	<1									
		<1									
残留農薬 研究所 (多湿黒ボ ク土)	粒剤 (0.35%) 1.2 kg/10a 1回	0	-	<1							
				<1							
		1	0	49							
				49							
		1	1	49							
				48							
		1	3	23							
				23							
		1	7	7							
				7							
1	14	1									
		1									

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

VI. 有用動植物等に及ぼす影響

1. 水産動植物に対する影響

No.	試験の種類・ 検体	供試 生物	1群当りの 供試数	試験 方法	試験 水温	LC 50 又は EC50 値 (ppm) (()内は有効成分換算値)				試験期 間 (報告 年)
						24 時間	48 時間	72 時間	96 時間	
1 GLP	魚類急性毒 性試験 原体	コイ	30	止水法	21.9± 0.1℃	>101*	>101*	>101*	>101*	サ・ダウ・ ケミカル・カ ンパニー (2001)
2 GLP	ミジンコ類急 性遊泳 原体	オオミジンコ	20	止水法	19.6± 0.1℃	>98.3*	>98.3*			サ・ダウ・ ケミカル・カ ンパニー (2000)
3 GLP	藻類生長阻 害試験	緑藻 <i>Selenastrum capricornutum</i>	初期濃度 平均 6557 細胞 (3691- 14765 細 胞)	振とう培養 法	25.4± 0.1℃	EbC50 (0h - 72h) 150* μg/L (0h - 96h) 106* μg/L ErC50 (0h - 72h) 9321* μg/L (0h - 96h) 10615* μg/L				サ・ダウ・ ケミカル・カ ンパニー (2000)
4 GLP	魚類急性毒 性試験 フロアブル (21.9%)	ニジマス	10	止水法	13.1± 0.2℃	>762 (167)	>762 (167)	>762 (167)	>762 (167)	サ・ダウ・ ケミカル・カ ンパニー (2002)
5 GLP	ミジンコ類急 性遊泳 フロアブル (21.9%)	オオミジンコ	10	止水法	20.4± 0.2℃	>457 (100)	>457 (100)			サ・ダウ・ ケミカル・カ ンパニー (2002)
6 GLP	藻類生長阻 害試験 フロアブル (21.9%)	緑藻 <i>Selenastrum capricornutum</i>	初期濃度 10 ⁴	振とう培養 法	24.1~ 25.3	EbC50 (0h - 72h) 410 μg/L (96.6 μg/L) (0h - 96h) 42 μg/L (99.1 μg/L) ErC50 (0h - 72h) >730 μg/L (168 μg/L) (0h - 96h) >730 μg/L (168 μg/L)				サ・ダウ・ ケミカル・カ ンパニー (2002)

* : 分析値に基づく数値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

2. 水産動植物以外の有用生物に対する影響

No.	供試生物	一試験区当りの供試虫数	供試薬剤	試験方法	試験結果	試験の実施機関及び報告年
7 GLP	ミツバチ		原体	溶媒対照, 検体の 2.5~110 μg /頭の濃度で経口摂取させ, 死亡率を調べた。	LD50 > 110 μg /頭	サ・ダウ・ケミカル・カンパニー(2000)
8 GLP	蚕	60	3.64% 製剤	水, 500 倍希釈及び 1000 倍希釈液を飼料と混合して摂食させ死亡率, 発育速度, 繭の状態等を調べた。	死亡は認められなかった。	日植防(2002)
9 GLP	アブラムシ寄生蜂	30	20g/L 製剤	無処置群及び検体の 55.5 及び 2000 mL/ha (有効成分換算値, 1.11 及び 40 g/ha) の濃度を木の葉に散布しその中に虫を飼育して死亡率を調べた。	LD50 > 40 g/ha (有効成分換算値)	ダウ・アグロサイエンス(2001)
10 GLP	捕食性ダニ	100	20g/L 製剤	無処置群及び検体の 55.5 及び 2000 mL/ha (有効成分換算値, 1.11 及び 40 g/ha) の濃度を木の葉に散布しその中に虫を飼育して死亡率を調べた。餌は無処置のりんご等を与えた。	LD50 > 40 g/ha (有効成分換算値)	ダウ・アグロサイエンス(2001)
11 GLP	ヤマトカゲロウ	40	20g/L 製剤	無処置群及び検体の 55.5 及び 2000 mL/ha (有効成分換算値, 1.11 及び 40 g/ha) の濃度を木の葉に散布しその中に虫を飼育して死亡率を調べた。	LD50 > 40 g/ha (有効成分換算値)	ダウ・アグロサイエンス(2001)

3. 鳥類に対する急性毒性

No.	試験の種類・検体	供試生物	1群当りの供試数	投与方法	投与量	LD50 又は LC50 及び無影響量	観察された影響等	試験機関 (報告年)
12 GLP	鳥類急性毒性 (原体)	マガモ	♂5 ♀5	強制経口	0, 2000 mg/kg	LD50 > 2000 mg/kg	死亡及び中毒症状は認められなかった。体重・飼料摂取量も変化はみられなかった。剖検においても異常は認められなかった。	サ・ダウ・ケミカル・カンパニー(2001)

4. その他の有用生物

No.	試験の種類・検体	供試生物	1群当りの供試数	投与方法	無影響量 又は 観察された影響等	試験機関 (報告年)
参考 1 GLP	ミミズに対する影響試験 (原体)	ミミズ	80	検体 1000 mg/kg 土壌及び無処置土壌にミミズを 14 日間放飼して毒性を調べた。	NOEC > 1000 mg/kg	T. R. Wilbury 研究所 (1999)
参考 2 GLP	土壌微生物に対する影響試験 (原体)	土壌微生物	—	検体を 0.13 mg/kg 及び 0.67 mg/kg の濃度で土壌に混和し, 28 日後まで呼吸能を, 42 日後まで硝化能を調べた。	長期間の作用は認められなかった。	スプリングホーン研究所 (2002)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

VII. 使用時安全上の注意，解毒法等

1. 使用時安全上の注意事項

- (1) 眼に対して弱い刺激性があるので，眼に入らないように注意すること。万一
眼に入った場合には直ちに水洗し，医師の手当を受けること。
- (2) 使用後は洗眼すること。

2. 解毒法及び治療法

通常の方法では，その該当がない。

3. 製造時，使用時等における事故例

特になし。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

VIII. 毒 性

< 毒性試験一覧表 >

1. 原体を用いた試験成績

資料No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg体重)	LD ₅₀ 値又は 無毒性量 (mg/kg体重)	試験機関 (報告年)	頁
1 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂5, ♀5	経口	5000	LD50♂, ♀ >5000	スプリングボーン 研究所 (米国) (2000)	31
2 GLP)	急性毒性 (14日間観察)	ウサギ	♂5, ♀5	経皮	5000	LD50♂, ♀ >5000	スプリングボーン 研究所 (米国) (2000)	32
3 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂5, ♀5	吸入	3.5mg/L	LC50♂, ♀ >3.5mg/L	ハンチントン ライフサイエンス 研究所 (英国) (1999)	33
4 (GLP)	皮膚刺激性 (72時間観察)	ウサギ	♂3	貼布	0.5g	軽微刺激性	スプリングボーン 研究所 (米国) (2000)	35
5 (GLP)	眼刺激性 (72時間観察)	ウサギ	♂3	点眼	0.1mL相当	刺激性あり	スプリングボーン 研究所 (米国) (2000)	36
6 (GLP)	皮膚感作性 (Maximization法) 48時間観察	モルモット	対照群 ♂10 検体群 ♂20	皮内・ 貼布	皮内感作：検体 (5%)を0.1ml 経皮感作：検体 (100%)を0.8ml 誘発：検体 (100)を0.2ml	陰性	スプリングボーン 研究所 (米国) (2000)	37
7 (GLP)	急性神経毒性 (14日間観察)	ラット	♂10, ♀1	経口	0, 500, 1000, 2000	2000 mg/kg 神経毒性なし	ザ・ダウ・ ケミカル・ カンパニー (米国) (2000)	40
8 (GLP)	90日間反復経口投与 毒性 ----- 回復試験 (4週間)	ラット	♂10, ♀10 ----- ♂10, ♀10	飼料 混入	0, 5, 50, 250, 500 ♂ 0, 5.3, 53.3, 263.4, 527.3 ♀ 0, 5.2, 52.3, 260.6, 515.8	♂ 53.3 ♀ 52.3	ザ・ダウ・ ケミカル・ カンパニー (米国) (2000)	43
9 (GLP)	90日間反復経口投与 毒性	マウス	♂10, ♀10	飼料 混入	0, 10, 100, 500, 1000 ♂ 0, 10.2, 101.8, 511.3, 1027.1 ♀ 0, 10.4, 103.7, 524.1, 1029.7	♂ 101.8 ♀ 103.7	ザ・ダウ・ ケミカル・ カンパニー (米国) (2002)	51

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

資料No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg体重)	LD50 値又は無毒性量 (mg/kg体重)	試験機関 (報告年)	頁
10 (GLP)	90日間反復経口投与毒性	イヌ	♂4, ♀4	飼料混入	0, 0.015, 0.045, 0.15% ♂ 0, 5.9, 17.8, 49.4 ♀ 0, 5.7, 19.9, 57.1	0.045% ♂17.8 ♀19.9	ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー (米国) (2000)	55
11 (GLP)	反復経口投与神経毒性 (1年間)	ラット	♂15, ♀15	飼料混入	0, 5, 50, 250 ♂ 0, 5.1, 51.6, 258.1 ♀ 0, 5.0, 50.5, 252.5	♂ 258.1 ♀ 252.5 神経毒性なし	ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー (米国) (2002)	59
11 (GLP)	2年間反復経口投与毒性/発がん性 (24カ月)	ラット	♂60, ♀60	飼料混入	0, 5, 50, 250 ♂ 0, 5.1, 51.0, 255.3 ♀ 0, 5.1, 50.9, 254.0	♂ 5.1 ♀ 50.9	ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー (米国) (2002)	65
12 (GLP)	発がん性 (18カ月間)	マウス	♂50, ♀50	飼料混入	0, 10, 100, 375(♂) または750(♀) ♂ 0, 10.0, 99.7, 376 ♀ 0, 10.1, 100, 751	♂ 10.0 ♀ 100	ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー (米国) (2002)	88
13 (GLP)	1年間反復経口投与毒性	イヌ	♂4, ♀4	飼料混入	0, 0.015, 0.045, 0.15% ♂ 0, 5.3, 14.7, 46.2 ♀ 0, 4.4, 14.0, 44.8	♂ 0.045% ♀ 0.15% ♂ 14.7 ♀ 44.8	ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー (米国) (2002)	95
14 (GLP)	繁殖毒性 2世代	ラット	♂30, ♀30	飼料混入	0, 30, 100, 300	親: 30, 児: 100 繁殖毒性: 300	ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー (米国) (2000)	100
15 (GLP)	催奇形性	ラット	♀25	強制経口	0, 100, 500, 1000	親: 500, 児: 1000 催奇形性なし	ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー (米国) (2000)	110
16 (GLP)	催奇形性	ウサギ	♀25	強制経口	0, 5, 25, 75	親: 25, 児: 25 催奇形性なし	ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー (米国) (2001)	114
17 (GLP)	変異原性 (Ames 試験)	サルモネラ菌 大腸菌	— —	— —	0.1~5000 µg/plate 10~5000µg/plate	陰性	コバンス社 (米国) (1999)	120
18 (GLP)	変異原性 In vitro 染色体異常試験	ラットリンパ細胞	—	—	0, 33.3, 100, 333, 1000, 1500 µg/ml (S9-) 0, 333, 1000, 1500 µg/ml (S9+)	陰性	ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー (米国) (1999)	124
19 (GLP)	変異原性 (小核試験)	マウス	♂5, ♀5	経口	0, 500, 1000, 2000	陰性		126

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

資料No.	試験の種類・期間		供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg体重)	LD50 値又は無作用量 (mg/kg体重)	試験機関 (報告年)	頁
19-1	変異原性# (前進変異)		チロシン誘導体-卵巣細胞	—	—	0, 46.88, 93.75, 187.5, 375, 750, 1500 µg/mL	陰性	ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー (米国) (1999)	128
20 (GLP)	薬理試験	一般状態	マウス	♂3, ♀3	経口	0, 200, 600, 2000	影響なし	(株)環境ハリス研究所 (2003)	133
			ラット	♂6	経口	0, 200, 600, 2000	影響なし		
		睡眠時間延長	マウス	♂8	経口	0, 200, 600, 2000	影響なし		
		循環器系 (血圧・心拍数)	ラット	♂5	経口	0, 200, 600, 2000	200		
		消化器系 (小腸炭末輸送)	マウス	♂8	経口	0, 200, 600, 2000	影響なし		
		腎機能	ラット	♂5	経口	0, 200, 600, 2000	影響なし		
		溶血・血液凝固	ラット	♂5	経口	0, 200, 600, 2000	影響なし		

2. 製剤を用いた試験成績

資料No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg体重)	LD50 値又は無毒性量 (mg/kg体重)	試験機関 (報告年)	頁
1 (GLP)	急性毒性 (21.9%フロアブル) 14日間観察	ラット	♂5, ♀5	経口	5000	LD50♂, ♀ >5000	ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー (米国) (2002)	138
2 (GLP)	急性毒性 (21.9%フロアブル) 14日間観察	ウサギ	♂5, ♀5	経皮	5000	LD50♂, ♀ >5000	ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー (米国) (2002)	139
3 (GLP)	皮膚刺激性 (21.9%フロアブル) 72時間観察	ウサギ	♂1, ♀2	貼布	0.5mL	刺激性なし	ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー (米国) (2002)	140
4 (GLP)	眼刺激性 (21.9%フロアブル) 72時間観察	ウサギ	♂1, ♀2	点眼	0.1mL相当	軽度刺激性	スプリングボーン研究所 (米国) (2000)	141
5 (GLP)	皮膚感作性 (Buehler法) (21.9%フロアブル) 48時間観察	モルモット	対照群 ♂10 検体群 ♂20	貼布	経皮感作: 検体 (100%)を0.3ml 誘発: 検体 (100%)を0.3ml	陰性	スプリングボーン研究所 (米国) (2002)	142

平成17年10月追加提出

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

1. 原体

(1) 急性毒性

1) 急性経口毒性

ラットにおける急性経口毒性試験

(資料No.1)

試験機関 スプリングボーン
 研究所 (米国)
 GLP対応
報告書作成年 2000年

検体の純度：

試験動物： Fischer 344 系ラット (開始時約 10 週令) 1 群雌雄各 5 匹
(体重 雄 170~211g 雌 122~149g)

試験期間： 14 日間観察

方法： 検体を 0.5% メチルセルロース溶液に懸濁して単回強制経口投与した。

試験項目： 中毒症状及び生死を 14 日間毎日観察した。

試験終了時、全動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg体重)	5000
LD ₅₀ (mg/kg体重)	雌雄とも 5000 以上
死亡開始時間及び終了時間	死亡は認められなかった
症状発現及び消失時間	投与当日に発現 投与 2 日目に消失
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg体重)	—
死亡の認められなかった最高投与量 (mg/kg体重)	5000

死亡例は認められなかった。

臨床症状としては、雄で 3/5 例、雌で 4/5 例で糞便・尿による被毛の汚れ、異常色の便、粘膜状便および口周囲の暗色物質が観察された。

剖検時には、3 例で肺病巣が認められたのみで、その他の異常所見は観察されなかった。

2) 急性経皮毒性

ウサギにおける急性経皮毒性試験

(資料No.2)

試験機関 スプリングボーン
研究所 (米国)
GLP対応
報告書作成年 2000年

検体の純度：

試験動物： ニュージーランド白色種ウサギ (開始時約 12 週令)
1 群雌雄各 5 匹 (体重 雄 2.4~2.6 kg, 雌 2.4~2.9 kg)

試験期間： 14 日間観察

方法： 検体を、1g に対し 1 mL の脱イオン水で湿らせ、ガーゼにのせて、
剃毛した範囲 (体表の約 10%) に 24 時間閉鎖貼付した。

試験項目： 中毒症状及び生死を 14 日間毎日観察した。試験終了時、全動物に
ついて適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg体重)	5000
LD ₅₀ (mg/kg体重)	5000 以上
死亡開始時間及び終了時間	死亡は認められなかった
症状発現及び消失時間	投与直後に発現 投与 4 日目で消失
毒性徴候の認められなかった最高 投与量 (mg/kg体重)	—
死亡の認められなかった最高投与量 (mg/kg体重)	5000

軟便、流涙、脱毛、痂皮形成、排便低下および顔領域周辺の暗色
物質が観察されたが、投与 4 日目までに全例が回復した。

剖検時には赤色化した乳腺、肝萎縮、卵管のう胞が認められたが
検体投与と関連性があるとは考えられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

3) 急性吸入毒性

ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料No.3)

試験機関 ハンチントンライフサイエンス研究所
(米国)
GLP対応
報告書作成年 1999年

検体の純度:

試験動物: Fischer 344 系ラット (開始時 10 週令) (体重 雄 224~243g, 雌 134~156g) 1 群雌雄各 5 匹

試験期間: 14 日間観察

方法: 検体を篩 (60 メッシュ) にかけて粉末化し, ダストフィーダーによりチャンバーへ送気し, 動物に 4 時間鼻部暴露させた。

設定濃度: 5.0 mg/L

測定濃度: 3.50 mg/L

なお実測濃度はラットの呼吸位置で粒子を採取し, 6 回測定した。

暴露条件

設定濃度 (mg/L)	5
測定濃度 (mg/L)	3.5±1.48
粒子径分布 (%)	(累計)
>10.0 (μm)	5.86 100
10 - 4.0	39.91 94.14
4.0 - 1.0	53.02 54.23
<1.0	1.21
空気力学的質量中位径 (μm)	3.874
呼吸可能な粒子 (<4 μm) の割合 (%)	54.23%
チャンバー容積 (L)	40
チャンバー内通気量 (L/分)	25.0
暴露条件	ダスト 4 時間 鼻部暴露

試験項目: 中毒症状及び生死に関しては, 暴露直前は個体別に, 暴露中の最初の 1 時間は 15 分ごとに, 残りの暴露期間は 1 時間ごとに群として動物を観察した。暴露後 2 時間は 1 時間ごとに個体別観察を実施した。試験 2 日目以降は 1 日に 1 回, 14 日間にわたって, 動物を詳細に観察した。

体重は暴露直前及び, 試験 1, 2, 4, 6, 8, 11, 15 日目に測定した。また肉眼的病理検査は, 全身的变化, 外部開口部, 脳及び脊

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

髄の表面，頭蓋，胸腔及び骨盤腔並びに頸部の臓器・組織，なら
びにカーカスについて実施した。

結 果：

投与方法	吸 入
暴露濃度 (mg/L)	3.5
LC50 (mg/L)	雄 雌 LC50 > 3.5
死亡開始時間及び終了時間	死亡は認められなかった
症状発現及び消失時間	暴露中 4 時間で発現
死亡の認められなかった最高投与量 (mg/L)	3.5

暴露開始後 4 時間目に 2/10 例で呼吸困難が認められた。暴露終了後は流涙，透明な鼻汁，流涎過剰，紅涙，顔面の乾燥赤色物質，呼吸困難及び湿性ラッセル音が観察された。暴露終了後 6 日目には，これらの症状は消失した。試験終了時まで被毛の汚れ・湿潤及び絡み合いが認められたが検体暴露との関連性は不明である。暴露の翌日にはほとんどの動物の体重が減少したが，その後，観察期間終了時にはすべての動物で体重が増加した。肉眼的病理検査では，何ら特記すべき変化は認められなかった。

以上の結果より，本剤の急性吸入 LC50 は雌雄ともに 3.5 mg/L 以上と判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

(2) 眼及び皮膚に対する刺激性

1) 皮膚刺激性

ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験

(資料No.4)

試験機関 スプリングボーン
研究所 (米国)
GLP対応
報告書作成年 2000年

検体の純度：

試験動物： ニュージーランド白色種ウサギ (約4ヵ月令) 1群雄3匹
(体重2.7~2.8 kg)

試験期間：72時間観察

方法： 検体0.5gを0.5mLの脱イオン水で湿らせ、刈毛したウサギの背部皮膚に4時間塗布した。

観察項目： 検体適用後1, 24, 48及び72時間に塗布部位を観察した。また、一般状態について午前と午後の毎日2回観察を行った。

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。
なお、判定は付表AのDraize法によった。(報告書35-38頁)

変 化	最高 評点	投与後観察			
		1時間	24時間	48時間	72時間
紅斑, 痂皮	4.0	1.0	0.3	0.0	0.0
浮腫	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0
合 計	8.0	1.0	0.3	0.0	0.0

注) 表の点数は3匹の平均値である。

投与後1時間では軽度の紅斑が認められ、24時間後まで残存したが、48時間後には回復した。

以上より、本剤は軽微な皮膚刺激性を有するものと思われる。

2) 眼刺激性

ウサギを用いた眼粘膜一次刺激性試験

(資料No.5)

試験機関 スプリングボーン
研究所 (米国)
GLP対応
報告書作成年 2000年

検体の純度：

試験動物： ニューゼーランド白色種ウサギ (開始時約 15 週令)

1 群雄 3 匹 (体重 3.1~3.4 kg)

試験期間： 72 時間観察

方法： 検体 0.063 g (0.1 mL 重量相当) を動物の右眼の結膜のう内に適用した。

観察項目： 検体適用後 1, 24, 48 及び 72 時間に角膜, 虹彩, 結膜の刺激性変化を観察した。

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。
なお, 判定は Draize 法によった。

項目	最高 評点	投与後観察 (時間)			
		1	24	48	72
角膜					
A. 混濁の程度	4	0.0	0.0	0.0	0.0
B. 混濁の面積	4	0.0	0.0	0.0	0.0
虹彩					
A. 基準	2	1.0	0.0	0.0	0.0
結膜					
A. 紅斑	3	1.0	1.0	1.0	0.0
B. 浮腫	4	1.0	1.0	0.3	0.0
C. 分泌物	3	0.3	0.0	0.0	0.0
角膜(I) = A×B×5	80	0.0	0.0	0.0	0.0
虹彩(II) = A×5	10	5.0	0.0	0.0	0.0
結膜(III) = (A+B+C)×2	20	4.6	4.0	2.6	0.0
合計 = I+II+III	110	9.6	4.0	2.6	0.0

注) 表の点数は 3 匹の平均値である。

適用後 1 時間に全例で軽度の虹彩変化, 結膜浮腫, 結膜分泌物及び結膜発赤が認められた。72 時間後の観察では全例が回復した。

以上の結果より, 検体は眼刺激性を有するものと思われる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

(3) モルモットを用いた原体の皮膚感作性試験

(資料No.6)

試験機関 スプリングボーン
 研究所 (米国)
 GLP対応
 報告書作成年 2000年

検体の純度：

試験動物： ハートレー系アルビノモルモット (約6~8週令) 1群 雌雄各10匹ずつ (試験群) または雌雄各5匹ずつ (対照群) (体重：雄363~434g, 雌336~376g)

試験期間： 48時間観察

方法： Maximization法によって行った。

投与量設定根拠；

感 作： 試験1日に、背肩甲骨部皮膚を刈毛し、2×4cmの領域内の背骨の左右にそれぞれ3カ所、計6カ所に表のように皮内感作した。試験6日に皮内感作部位をきれいに剃毛し、10%w/wラウリル硫酸ナトリウム (SLS) ワセリン懸濁液を0.5mL塗布し、翌日SLSを拭き取った後、24時間の経皮感作を行った。

試験群		検体感作群		対照感作群	
		検体	量	検体	量
皮内感作	(1)	50%FCA/滅菌水	0.1mL	50%FCA/滅菌水	0.1mL
	(2)	5%の検体/フ°ロビ°レンク°リコール溶液	0.1mL	フ°ロビ°レンク°リコール	0.1mL
	(3)	5%の検体/ FCA 溶液	0.1mL	5%のフ°ロビ°レンク°リコール/ FCA	0.1mL
経皮感作	各感作部位	希釈しない検体 (w/v)	0.3g	フ°ロビ°レンク°リコール	0.8mL

FCA：フロイド完全アジュバンド (滅菌水と 1:1 の割合で調製した)。

誘 発： 経皮感作2週間後に経皮感作と同様に、検体100%を約0.25g、試験群及び対照群の動物の体幹に塗布した。なお、陽性対照については、当該試験機関で行った既知感作物質検出能結果で確認した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

観察項目：誘発 24 並びに 48 時間後に適用部位の皮膚反応を肉眼的に観察した。また一般状態は毎日観察し、体重は皮内感作日と試験終了時に全動物を測定した。

結果：反応の程度を以下の 4 段階で示した。

評価点	処置に対する反応	評価点	処置に対する反応
紅斑程度 0	反応無し	—	—
紅斑程度 1	軽度の紅斑	浮腫程度 1	軽微の紅斑
紅斑程度 2	中程度の紅斑	浮腫程度 2	軽度の紅斑
紅斑程度 3	重度の紅斑	浮腫程度 3	中程度の紅斑
重度 3 (M-3)	著明な皮膚障害	浮腫程度 4	重度の紅斑

24 および 48 時間時の観察でも皮膚に感作反応は認められなかった。また、動物は正常で体重増加を示した。下表に誘発時に認められた皮膚反応を示す。

群	感作	誘発	供試動物数	感作反応動物数												陽性率		
				24 時間						48 時間								
				皮膚反応評点					平均	皮膚反応評点					平均			
0	±	1	2	3	4	平均	0	±	1	2	3	4	平均					
検体	5 % 100% 検体	100% 検体	20	20	0	0	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0	0/20
陰性 対照	プロピレング リコール	100% 検体	10	10	0	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0	0/10

当該試験機関で行った DNCB, HCA (ヘキシルシンナムアルデヒド) による感作物質検出能確認試験結果を以下に示す。

1. DNCB (1999 年 7 月 7 日および 7 月 31 日実施)

群			供試動物数	感作反応動物数												陽性率		
				24 時間						48 時間								
				皮膚反応評点					平均	皮膚反応評点					平均			
0	±	1	2	3	M3	平均	0	±	1	2	3	M3	平均					
①	0.1%DNCB	0.05% DNCB	10	0	0	0	5	0	5	2.5	0	0	1	2	0	8	2.7	10/10
	アセトン/ プロピレング リコール	0.05% DNCB	10	5	5	0	0	0	0	0.3	9	1	0	0	0	0	0.1	0/10
②	0.1%DNCB	0.1% DNCB	10	0	0	0	6	0	4	2.4	0	0	0	5	0	5	2.5	10/10
	アセトン/ プロピレング リコール	0.1% DNCB	10	6	4	0	0	0	0	0.2	7	3	0	0	0	0	0.2	0/10

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

2. HCA (1999年5月25日および6月18日実施)

群		供試動物数	感作反応動物数												陽性率			
			24時間						48時間									
			皮膚反応評点						平均	皮膚反応評点						平均		
0	±	1	2	3	M3	0	±	1		2	3	M3						
③	5% HCA	1% HCA	10	0	3	4	3	0	0	1.2	0	4	6	0	0	0	0.8	7/10
	フ°ロリア°レンク°リ コール	1% HCA	10	7	3	0	0	0	0	0.2	9	1	0	0	0	0	0.1	0/10
④	5% HCA	0.5% HCA	10	2	5	2	1	0	0	0.7	2	5	3	0	0	0	0.6	3/10
	フ°ロリア°レンク°リ コール	0.5% HCA	10	10	0	0	0	0	0	0.0	10	0	0	0	0	0	0.0	0/10

検体処理群においては皮膚感作性反応は認められず、一方、陽性対照群においては全動物に明瞭な紅班が、DNCB感作群には浮腫も認められた。
以上の結果により、本剤の皮膚感作性は陰性であると考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

(4) 急性神経毒性

ラットを用いた急性神経毒性試験

(資料No.7)

試験機関	ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー (米国)
	GLP対応
報告書作成年	2000年

検体の純度：

試験動物： Fischer系ラット 1群 雌雄10匹，開始時約6週令

試験期間： 単回投与，14日間観察

方法： 検体を0.5%メチルセルロース溶液と懸濁して，0，500，1000，2000 mg/kg体重の用量で単回強制経口投与した。

投与量設定根拠；

観察・検査項目及び結果：

死亡率；生死を毎日2回観察した。死亡は認められなかった。

一般状態及び死亡率；一般状態を毎日観察した。

検体投与に関連した臨床症状は認められなかった。

体重変化；投与開始前，投与当日及び投与開始後8，15日にすべての動物の体重を測定した。検体投与に関連した変化は認められなかった。

詳細な状態の観察；毎日2回，すべての動物を対象として以下の項目の測定（ケージサイド観察）を行った。皮膚，被毛，粘膜，呼吸，震顫，痙攣，下痢を含む中枢神経系機能，行動。

また，試験開始後，2，3，4日に，ハンドリング観察（削瘦，肥満，眼・鼻の赤色痂皮等の一般状態，眼瞼閉鎖，流涙，流涎，皮膚または被毛の異常，会陰部汚れ，筋緊張，震顫，痙攣などの異常な動作，異常呼吸，ハンドリングに対する反応）を実施した。

いずれの動物にも投与に関連した異常は認められなかった。

機能検査；投与開始前，投与後5時間時及び投与後8，15日時に全動物を対象として以下の項目の測定を行った。

感覚運動反応（眼瞼閉鎖，流涙，瞳孔の大きさと反応性，流涎，筋緊張，伸筋衝動反応，ハンドリングに対する反応，運動性，音刺激に対

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

する反応，触覚反応，痛覚反応，歩行異常，尿及び糞排泄，皮膚，被毛，粘膜，行動，呼吸，筋肉，眼，糞の異常，被毛の汚れ，一般状態（姿勢），直腸温度，握力，着地時間脚幅，運動量。

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を下表に示す。

2000 mg/kg 体重投与群で，鋭い音に対する反応において中等度の反応を示した例数が，雄では統計学的に有意に増加，雌では減少した。総合的に考察すると，これらは検体投与に起因したものではないと判断される。

眼科学的検査；試験前及び剖検時に全動物について検査した。

いずれの動物にも検体投与に関連した異常は認められなかった。

肉眼的病理検査；試験終了時に全動物を対象に検査した。

対照群の雌 1 例及び 2000 mg/kg 体重投与群の雄 1 例で肝横隔膜面結節がみられたが，本所見は，Fischer 系ラットに自然発生的に観察される所見であり，検体投与の影響とは考えられなかった。その他，異常所見は認められなかった。

病理組織学的検査；試験終了時に全動物を対象に，メトキシフルランを吸入麻醉し，グルタルアルデヒド・ホルムアルデヒド固定液を用いて灌流固定した後，以下の組織について病理標本を作成し検鏡した。

嗅球，大脳（前葉，頭頂葉，側頭葉，後頭葉），視床・視床下部，中脳，橋，小脳，延髄，三叉神経節及び三叉神経，下垂体，視神経を含む眼，脊髓（頸部及び腰部），嗅上皮，骨格筋，脊髓神経根（頸部及び腰部），脊髓神経節（頸部及び腰部），末梢神経（坐骨及び脛骨（近位・遠位，膝部・腓腹筋分岐部））。

対照群及び 2000 mg/kg 体重投与群の動物に延髄台形体の神経線維の軽微な変性がみられた。また，対照群を含むすべての群の数例の動物において，その他の神経組織に原発性病変が観察された。各所見とも程度は軽微であり，大部分は 1 本の神経線維にのみ影響を及ぼす限局性所見で，発生傾向は散発的であった。以上を考慮するとこれらの所見は自然発生性変化で検体投与と関連しないと考えられた。

2000 mg/kg 体重投与群の雄 1 例，雌 1 例で視神経の軽度萎縮と片側視策萎縮をとまなう中等度の片側網膜変性が観察された。本所見は神経節細胞の消失，内顆粒層，内網状層及び外網状層の菲薄化が特徴であったが外顆粒層（桿状体及び錐状体細胞）には影響がなく，網膜周囲で顕著であり視神経円板近位では軽度であった。本所見は片側のみ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

の発生であり組織像も特徴的であることから、同系ラットで報告される自然発生性の網膜編成の典型的変化であり、検体投与には関連しないと考えられた。

また、対照群を含むすべての群で角膜、嗅粘膜及び視神経近接動脈に鉍質沈着巣がみられたが、軽度であり対照群の動物にも観察されたことから検体投与の影響ではないと考えられた。

以上の結果から、本剤のラットに対する急性経口神経毒性試験では検体投与に関連した影響は認められなかったので本剤の神経毒性に関する無毒性量は雌雄とも 2000 mg/kg 体重以上であると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

(6) 90 日間反復経口投与毒性

ラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (資料No.8)

試験機関	ザ・ダウ・ケミカル・ カンパニー (米国) GLP 対応
報告書作成年	2000 年

検体の純度：

試験動物： Fischer 系ラット 1 群 雌雄 10 匹，開始時約 7 週令

投与期間： 13 週間 (1999 年 6 月 15 日～1999 年 9 月 16 日及び 1999 年 10 月 14 日一回復群)

方法： 検体と基礎飼料を混合して，0，5，50，250，500 mg/kg 体重/日の用量で 13 週間にわたって随時摂取させた。また，0 および 500 mg/kg 体重/日の用量で 13 週間飼料混入投与した後，4 週間基礎飼料を与えて回復群とした。検体を混入した飼料は，高濃度の検体/飼料混合物 (プレミックス) を粉末飼料で段階的に希釈し，毎週調製した。

投与量設定根拠；

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日 2 回観察した。また，投与前，投与後は 1 週間に 1 回，全動物を対象にして以下の項目に関する詳細な臨床症状の観察を行った；行動の異常，動物の取扱操作及び環境に対する反応，眼瞼閉鎖，流涙，瞳孔の大きさ，流涎，筋緊張，伸筋衝動反応，歩行異常，眼の異常，排泄状態，胃腸の異常，四肢の異常，筋肉の異常運動 (震顫，痙攣等)，塊・腫脹，姿勢・体位，繁殖器官の異常，呼吸，皮膚，被毛，粘膜，過度の汚れ，その他の異常。

一般症状に異常は認められなかった。また，試験期間中，死亡も認められなかった。詳細な臨床症状の観察では，投与開始 12 日前の観察時には 500 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 例で眼周囲の赤色汚れが観察されたが，投与開始前日の観察ではすべての動物で異常は認められなかった。雌では投与後 8 日から 50 mg/kg 体重/日以上投与群で，雄では投与後 50 日から 250 mg/kg 体重/日以上投与群で，会陰部の尿による汚れが観察され検体投与による影響と考えられた。また，雌の 50

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

mg/kg 体重/日投与群で中程度の流涙の増加が認められたが 500 mg/kg 体重/日投与群では発生が認められず、対照群でも発生していること、また雌のみで発生していること、より検体投与の影響ではないと考えられた。なお、検体には眼刺激性があることが判明しており、本所見は飼料中の検体が直接眼に触れることによる刺激性反応と考えられた。回復試験においては、雄では会陰部の尿による汚れが消失したが、雌ではほとんど消失しなかった。また、流涙に関して統計学的有意差は認められなかった。

体重変化；全動物について、試験開始前と投与第 1 週は 2 回、その後の投与期間及び回復期間は週 1 回体重を測定した。

投与終了時（90 日）、250 mg/kg 体重/日以上 of 群の雄で体重値及び体重増加量が統計学的に有意に減少した。

回復群での雄の体重値は対照群と同程度であった。

雌の全投与群及び雄のその他の投与群では検体投与に関連した変化は認められなかった。

摂餌量及び食餌効率；すべての動物について摂餌量を週 1 回測定し、食餌効率も計算した。

投与期間を通して、250 mg/kg 体重/日以上 of 群の雄の摂餌量は対照群と比べ低値で推移し統計学的有意差が認められた。

雌の全投与群及び雄のその他の投与群では検体投与に関連した変化は認められなかった。

食餌効率には、検体投与の影響は認められなかった。

検体摂取量；食餌中の検体の実測濃度、体重及び摂餌量から算出した平均検体摂取量は以下のとおりであった。

設定用量 (mg/kg 体重/日)		5	50	250	500	500 (回復群)
検体摂取量	雄	5.3	53.3	263.4	527.3	529.3
(mg/kg 体重/日)	雌	5.2	52.3	260.6	515.8	517.1

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

血液学的検査；投与後 13 週時，各群雄雌全動物を対象にして，眼窩静脈より採血し，以下の項目の測定を行った。

ヘマトクリット値，ヘモグロビン濃度，赤血球数，総白血球数，血小板数，白血球百分率，平均赤血球容積 (MCV)，平均赤血球ヘモグロビン量 (MCH) 及び平均赤血球ヘモグロビン濃度 (MCHC)，プロトロンビン時間。

対照群と比較して統計学的有意差のみられた項目を下表に示す。

250 mg/kg 体重/日以上投与群の雄では，赤血球関連項目が統計学的に有意に，しかも用量に相関して減少した。その内，赤血球数は 500 mg/kg 体重/群の雄で 5.5%減少したが，その値は当試験施設の対照背景値の範囲内であり，臨床的意義はないと考えられた。250 および 500 mg/kg 体重/日投与群の雄では，ヘモグロビン濃度がそれぞれ，3.8 および 8.1%減少し，ヘマトクリット値がそれぞれ，3.5 および 7.3%減少した。250 mg/kg 体重/日投与群の雄では，これらの項目の値は背景データの範囲内であった。また，250 mg/kg 体重/日投与群の雄では，平均赤血球容積 (MCV)，平均赤血球血色素量 (MCH)，平均赤血球血色素濃度 (MCHC) が軽度に減少したが，これは赤血球数と比べ，ヘモグロビン濃度とヘマトクリット値の減少がやや不均衡なことに起因すると考えられる。以上の赤血球関連項目（赤血球数，ヘモグロビン濃度，ヘマトクリット値，MCV，MCH，MCHC）の変化は検体投与の影響と考えられた。

50 mg/kg 体重/日以上投与群の雄において血小板数が軽度に増加し，回復試験においても同様の傾向が認められた。500 mg/kg 体重/日投与群の雄でプロトロンビン時間が延長したが，250 mg/kg 体重/日以上の投与群の雌では，逆に有意に短縮した。また，これらの値は当該実施

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

機関の背景データの範囲内であったことから考えて、プロトロンビン時間の変化は、検体投与の影響ではないと判断された。

その他、検体投与に関連した変化は認められなかった。

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

アルカリホスファターゼ (ALP) , アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) , アスパルギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) , アルブミン, コレステロール, クレアチニン, 電解質 (Na, K, P, Cl, Ca) , 血糖, 総ビリルビン, 総蛋白, 尿素窒素。

対照群と比べ統計学的有意差のみられた項目を下表に示す。

250 mg/kg 体重/日以上投与群の雄では ALT および AST が有意に減少した。これらの血清中酵素の変動は肝毒性に関連しているが、一般的には酵素活性の増加のみが問題であって、減少には毒性学的意義はないと考えられている。しかしながら、4 週間の予備試験においても同様の所見が認められた。また、回復試験では高用量群の雄で、軽度ではあるもののこれらの酵素活性の減少は、4 週間の回復期間中も持続した (それぞれ 32.9%, 26.7% 減少)。これらの血清 ALT および AST 活性の減少の毒性学的意義は明らかではないが、医薬の前臨床試験においてもイヌやラットで観察されていることから、肝組織中においてもこれらの酵素が同程度減少している現象を反映していると考えられる。50 mg/kg 体重/日投与群の雄において ALP がわずかながら統計学的に有意に減少したが、用量反応性に欠き、高用量では有意な変化がなかったことから、偶発的な変動であることが示唆された。

250 mg/kg 体重/日以上投与群の動物では総蛋白が対照群と比べ統計学的に有意に増加した。これは 250 と 500 mg/kg 体重/日でアルブミンの平均値はともに 5.3 mg/dL で、当試験施設の対照背景値よりわずかに増加していた。したがって、本所見は投与に関連していると考えられた。

250 mg/kg 体重/日以上投与群の雄では血清コレステロールも有意に増加した。

回復期間後、高用量群の雄の総蛋白、アルブミンおよびコレステロールの値は、対照群と比べ統計学的有意差はなかった。

投与の影響がみられた血液生化学的検査項目はすべて、雄ラットの肝臓に対する影響（小葉中心性肝細胞肥大）に関連したものと考えられる。

その他、検体投与に関連した変化は認められなかった。

尿検査； 血液検査と同時期に、各群雄雌全動物を対象にして、以下の項目の測定を行った。色調、外観、比重、pH、ビリルビン、尿糖、蛋白、ケトン体、潜血、ウロビリノーゲン及び尿沈渣（各群につき尿試料をプールしたもの）。

500 mg/kg 体重/日投与群の雌 2 例、250 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 例において尿糖が陽性であったが、高用量群の雌 2 例の尿量は群中で最も少なく、尿比重も高かったことに起因すると考えられる。また、陽性結果が得られた 250 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 例と高用量群の雌 1 例の血糖値は、それぞれ 113 および 101 mg/dl であり、対照群の範囲内（83～122 mg/dl）であった。他の高用量群の雌 1 例は血清糖が 147 mg/dl であり統計学的分布からは外れていた。血清糖に対照群と投与群間に統計学的有意差はなかったことより、尿検査における本所見に毒性学的意義はないと判断された。尿沈渣では非特異的な結晶は対照群および検体投与群で観察されたが、検体由来の結晶は検出されなかった。

その他に検体投与に関連した変化は認められなかった。

眼科学的検査； 試験前及び剖検時に、全動物について検査した。

いずれの動物にも異常は認められなかった。

臓器重量； 投与 13 週時に全動物を対象として最終体重及び以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。脳、肝、腎、心、副腎、精巣、精巣上体、子宮、卵巣、胸腺及び脾臓。

対照群と比べ統計学的に有意差のみられた項目を次表に示す。

250 および 500 mg/kg 体重/日投与群の雄では、最終体重が対照群と比べそれぞれ 6.9%または 5.4%低下した。50 mg/kg 体重/日以上投与群の雄では肝重量および対体重比が増加し、50 mg/kg 体重/日投与群の雄および 250 mg/kg 体重/日以上投与群雌雄において統計学的有意差がみられた。50 mg/kg 体重/日投与群の雄の肝の平均重量は対照群より約 7%増加し、当該試験機関における背景データを超えていた。回復群では、500 mg/kg 体重/日投与群の雄で肝の対体重比が 7.2%増加し統計学的に有意であった。肝重量は対照群より 5.7%の増加であり、回復が進行していることが示されたものの 4 週間では回復はまだ完全ではないと考えられた。250 mg/kg 体重/日以上投与群の雌では肝重量および対体重比が対照群と比べ約 10%増加し、統計学的に有意であった。回復群では 500 mg/kg 体重/日群の雌において肝重量および対体重比が対照群より、それぞれ 6.7%および 5.7%増加した。これらのデータから、雄と同様、雌においても肝重量の増加は徐々に回復していることが示された。主群および回復群とも、対照群の雌の肝の対体重比の平均値は当試験施設の対照背景値より低値であり、雌における肝重量の増加に関して、生物学的意義は明らかではないと推察された。

500 mg/kg 体重/日群の雄で、脳、腎臓および精巣の対体重比が統計学的に有意に増加し、250 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で精巣上体重量が有意に減少したが、これは 250 mg/kg 体重/日以上投与群の雄でみられた体重低下に起因し、検体投与による直接的な影響ではないと考えられた。回復群では、精巣上体（ホルマリン固定後）および腎重量に対照群との差はなかった。脳および精巣重量は回復群では測定しなかった。また 50 および 250 mg/kg 体重/日投与群の雌では、心の対体重比が統計学的に

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

有意に増加したが用量との相関性はなく、これらの有意差は、対照群の値が最新の背景データより低かったことに起因するもので、値は正常な変動の範囲内にあると考えられた。その他は、検体投与に関連した変化は認められなかった。

肉眼的病理検査；試験終了時、全動物を対象として剖検を行った。

検体投与の影響は認められなかった。

病理組織学的検査；対照群及び 500 mg/kg体重/日投与群の全動物を対象として以下の組織について病理標本を作成し検鏡を行った。

副腎，大動脈，聴覚皮脂腺，骨（関節などを含む），骨髓，脳（大脳，脳幹，小脳），盲腸，頸管，凝固腺，結腸，頭蓋神経，十二指腸，精巢上体，食道，眼，心，回腸，空腸，腎*#，涙腺・ハーダー腺，喉頭，肝*#，肺*，乳腺，縦隔洞リンパ節，縦隔洞組織，腸間膜リンパ節，腸間膜組織，鼻腔，口腔，卵巣，卵管，腓，上皮小体，末梢神経，下垂体，前立腺，直腸，唾液腺，精のう，骨格筋，皮膚・皮下組織，脊髓（頸部，胸廓，腰部），脾，胃，精巢，胸腺，甲状腺，舌，気管，膀胱，子宮，肉眼的病変部*。

*：全群について検査した。

#：回復群の全動物について検査した。

以下に主要病変について示す。

500 mg/kg 体重/日投与群の雄において 8/10 例に軽度の小葉中心性肝細胞肥大が観察された。本所見は同群の雄に観察された肝重量の増加と関連すると考えられる。本所見は対照群の 2/10 例および 250 mg/kg 体重/日投与群の 2/10 例にも観察されたが、回復群には観察されなかった。500 mg/kg 体重/日投与群の雌では、軽微から軽度の腎盂上皮鉍質沈着が 6/10 例に観察された。本系統のラットの腎の実質組織に通常見られる正常範囲の鉍質沈着小巢と比較すると、これらの病巣はより大きく、しばしば 2~3 枚の玉ねぎ様の層を有していた。また、個々の鉍質沈着巣の中心部には数個の大きな類上皮細胞がみられた。鉍質沈着部位は黒色で、しばしば針状の結晶構造を呈していた。沈着物は多く

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

が腎乳頭基底部にみられ、常に腎盂上皮の隣接部位の軽微～軽度の過形成反応をとめない、沈着した鉍質の単純な局部物理的刺激箇所と一致していた。この所見は、雌の 250 mg/kg 体重/日以下の投与群では観察されず、雄においてはいずれの投与群でも観察されなかった。回復群では 500 mg/kg 体重/日投与群の雌 5/10 例の腎臓に同様の鉍質沈着が観察された。そのうち 2 例の沈着物は上皮過形成をとまっていた。以上より鉍質沈着は容易には消失せず、刺激が持続しているものと思われた。膀胱に結晶・結石は観察されなかった。

投与 13 週間後に屠殺した対照群および 500 mg/kg 体重/日投与群の雄各 3 例について肝切片の電子顕微鏡検査を実施した。超微細構造への投与の影響は認められなかった。

以上の結果から、本剤の 13 週間飼料混入投与による反復投与毒性試験における影響として、50 mg/kg 体重/日以上投与群の雄では肝重量の増加が、雌では会陰部の汚れが認められた。また 250 mg/kg 体重/日投与群以上の投与群の雄では会陰部の汚れ、体重減少、体重増加抑制、摂餌量の減少、赤血球関連項目の軽微な減少、肝機能関連の血清酵素活性の減少、総たんぱく・アルブミン・コレステロールの増加、肝小葉中心性肝細胞肥大が、雌では肝重量の増加が認められた。また、500 mg/kg 体重/日投与群では、雄で小葉中心性肝細胞肥大が、雌では腎盂上皮鉍質沈着が認められた。以上により、本剤の無毒性量は雄で 53.3 mg/kg 体重/日、雌で 52.3 mg/kg 体重/日であると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

(6) 90 日間反復経口投与毒性

マウスを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (資料No.9)

試験機関	ザ・ダウ・ケミカル・ カンパニー (米国) GLP対応
報告書作成年	2002 年

検体の純度：

試験動物： CD-1 系マウス 1 群 雌雄 10 匹，開始時約 7 週令

投与期間： 13 週間 (1999 年 6 月 29 日から 1999 年 9 月 30 日)

方法： 検体と基礎飼料を混合して，0，10，100，500，1000 mg/kg 体重/日の用量で 13 週間にわたって随時摂取させた。検体を混入した飼料は，高濃度の検体・飼料混合物を粉末飼料で段階的に希釈し，毎週調製した。

投与量設定根拠；

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日 2 回観察した。また，投与前，投与後は 1 週間に 1 回，全動物を対象にして以下の項目に関する詳細な臨床症状の観察を行った；行動の異常，動物の取扱操作及び環境に対する反応，眼瞼閉鎖，流涙，瞳孔の大きさ，流涎，筋緊張，伸筋衝動反応，歩行異常，眼の異常，排泄状態，胃腸の異常，四肢の異常，筋肉の異常運動（震顫，痙攣等），塊・腫脹，姿勢・体位，繁殖器官の異常，呼吸，皮膚，被毛，粘膜，過度の汚れ，その他の異常。

500 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 例が投与開始後 38 日目に死亡し，死因は腎壊死及び炎症で，膀胱結石の二次的影響と考えられた。試験期間中，その他の死亡は認められなかった。一般状態に検体投与の影響は認められなかった。

体重変化；全動物について，試験開始前と投与第 1 週は 2 回，その後の投与期間は週 1 回体重を測定した。

すべての投与群で対照群と比較して有意差は認められなかった。

摂餌量及び食餌効率；すべての動物について摂餌量を週 1 回測定し，食餌効率も計算した。

すべての投与群で対照群と比較して有意差は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

検体摂取量；食餌中の検体の実測濃度，体重及び摂餌量から算出した平均検体摂取量は以下のとおりであった。

設定用量 (mg/kg体重/日)		10	100	500	1000
検体摂取量	雄	10.2	101.8	511.3	1027.1
(mg/kg体重/日)	雌	10.4	103.7	524.1	1029.7

血液学的検査；投与後 13 週時，各群雄雌全動物を対象にして，眼窩静脈より採血し，以下の項目を測定を行った。

ヘマトクリット値，ヘモグロビン濃度，赤血球数，総白血球数，血小板数，白血球百分率，平均赤血球容積 (MCV)，平均赤血球ヘモグロビン量 (MCH) 及び平均赤血球ヘモグロビン濃度 (MCHC)。

検体投与に関連した変化は認められなかった。

血液生化学的検査；血液検査で使用した血液から得られた血清を用い，以下の項目を測定を行った。

アルカリホスファターゼ (ALP)，アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)。

対照群と比べ統計学的有意差のみられた項目を下表に示す。

1000 mg/kg 体重/日投与群の雄で ALP 活性が対照群と比べ統計学的に有意に増加した。これは検体投与に関連したものと考えられた。

その他，検体投与に関連した変化は認められなかった。

眼科学的検査；試験前及び剖検時に，全動物について検査した。

いずれの動物にも異常は認められなかった。

臓器重量；投与 13 週時に全動物を対象として最終体重及び以下の臓器重量を測定し，対体重比も算出した。脳，肝，腎，心，副腎，精巣，精巣上体，子宮，卵巣，胸腺及び脾臓。

対照群と比べ統計学的に有意差のみられた項目を次表に示す。

500 mg/kg 体重/日以上以上の群の雌雄で肝重量の増加が認められ、これは検体投与に関連したものと考えられた。また、1000 mg/kg 体重/日投与群の雌で副腎重量に統計学的に有意な増加がみられたが、病理組織学的検査では副腎に異常は認められず、また、有意差がみられた値 (0.0149g) は当該試験機関の背景データの範囲内(0.0140g±0.011g)であったため、本所見は検体投与に関連しないものと判断された。その他、検体投与に関連した変化は認められなかった。

肉眼的病理検査；試験終了時、全動物を対象として剖検を行った。

500 mg/kg 体重/日投与群の雄 2 例及び 1000 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 例に肝の退色がみられ、検体投与に関連した所見と考えられた。その他、検体投与の影響は認められなかった。

病理組織学的検査；対照群及び 1000 mg/kg 体重/日投与群の全動物及び途中死亡した 500 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 例を対象として以下の組織について病理標本を作成し検鏡を行った。

副腎，大動脈，聴覚皮脂腺，骨（関節などを含む），骨髓，脳（大脳，脳幹，小脳），盲腸，頸管，凝固腺，結腸，頭蓋神経，十二指腸，精巢上体，食道，眼，胆のう，心，回腸，空腸，腎*，涙腺・ハーダー腺，喉頭，肝*，肺*，乳腺，縦隔洞リンパ節，縦隔洞組織，腸間膜リンパ節，腸間膜組織，鼻腔，口腔，卵巣，卵管，睪，上皮小体，末梢神経，下垂体，前立腺，直腸，唾液腺，精のう，骨格筋，皮膚・皮下組織，脊髄（頸部，胸廓，腰部），脾，胃，精巢，胸腺，甲状腺，舌，気管，膀胱，子宮，肉眼的病変部*。

*：全群について検査した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

以下に主要病変について示す。

100, 500 または 1000 mg/kg 体重/日投与群雌雄に、小葉中心性または小葉中心性および中間帯の肝細胞肥大（大型化）が認められ、検体投与に関連した所見と考えられた。影響のみられた肝には、直径約 1～2 ミクロンの細胞質小胞もしばしば観察された。

以上の結果から、本剤の 13 週間飼料混入投与による反復投与毒性試験における影響として、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雄では小葉中心性肝細胞肥大（ただし 100 mg/kg 体重/日投与群の肝細胞肥大は、肝重量増加等の所見を伴っていないため毒性学的意義は明らかではないと考えられ、無毒性量は 100 mg/kg 体重/日とした。）、小葉中心性・中間帯肝細胞肥大が、500 mg/kg 体重/日投与群以上の投与群の雌雄では肝重量の増加が、雌では小葉中心性肝細胞肥大が、雄では肝退色が認められた。また、1000 mg/kg 体重/日投与群の雄で電子顕微鏡検査を実施した結果、滑面小胞体の増加及び細胞質内封入体の増加が認められた。以上により、本剤の無作用量は雄で 10.2 mg/kg/日、雌で 10.4 mg/kg/日、無毒性量は雄で 101.8 mg/kg 体重/日、雌で 103.7 mg/kg 体重/日であると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

(6) 90 日間反復経口投与毒性

イヌを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (資料No.10)

試験機関 ザ・ダウ・ケミカル・
カンパニー (米国)
GLP対応
報告書作成年 2000 年

検体の純度：

試験動物： ビーグル犬 1群 雌雄4匹，開始時約6ヶ月令

投与期間： 13週間 (1999年6月22日～1999年9月23日)

方法： 検体を 0, 0.015, 0.045, 0.15 % の濃度で基礎飼料と混合して，13 週間にわたって随時摂取させた。検体を混入した飼料は，高濃度の検体／飼料混合物を粉末飼料で段階的に希釈し，毎週調製した。

投与量設定根拠；

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日 2 回観察した。また，投与前，投与後は1週間に 1 回，全動物を対象にして以下の項目に関する詳細な臨床症状の観察を行った；行動の異常，歩行異常，眼瞼閉鎖，姿勢・体位，眼の運動，瞳孔の大きさ，流涙，流涎，筋緊張，動物の取扱操作及び環境に対する反応，皮膚，被毛，粘膜，呼吸，筋肉の異常運動（震顫，痙攣等），眼の異常，過度の汚れ，排泄状態，その他の異常。試験期間中，死亡は認められなかった。一般状態に検体投与の影響は認められなかった。

体重変化；全動物について，試験開始前と投与期間中，週1回体重を測定した。

全投与群の雌雄で検体投与に関連した変化は認められなかった。

摂餌量及び食餌効率；すべての動物について摂餌量を週1回測定した。

検体投与の影響は認められなかった。

検体摂取量；食餌中の検体の実測濃度，体重及び摂餌量から算出した平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量 (%)		0.015	0.045	0.15
検体摂取量	雄	5.9	17.8	49.4
	雌	5.7	19.9	57.1

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

血液学的検査；投与後 13 週時，各群雄雌全動物を対象にして，一晚絶食後，頸静脈より採血し，以下の項目を測定を行った。

ヘマトクリット値，ヘモグロビン濃度，赤血球数，総白血球数，血小板数，白血球百分率，平均赤血球容積 (MCV)，平均赤血球ヘモグロビン量 (MCH) 及び平均赤血球ヘモグロビン濃度 (MCHC)，プロトロンビン時間。

検体投与に関連した変化は認められなかった。

血液生化学的検査；血液検査で使用した血液から得られた血清を用い，以下の項目を測定を行った。

アルカリホスファターゼ (ALP)，アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)，アスパルギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)， γ -グルタミルトランスペプチターゼ，アルブミン，コレステロール，クレアチニン，電解質 (Na, K, P, Cl, Ca)，血糖，総ビリルビン，総蛋白，尿素窒素。

0.15%群の平均総ビリルビン濃度について雌雄を総合して統計学的解析を行ったところ試験期間を通して減少していた。同時に実施した対照群からの平均総ビリルビン値の変動はごく小さく，本研究所において最近実施された複数の試験における背景データ内(雌雄とも 0.2 mg/dL)か，あるいはこれに近いものであることから，この変化は正常の変動と考えられる。さらに，総ビリルビンにおいて誘発される毒性影響は本項目の増加をおこすのが典型的であり，減少ではないことから考えて，総ビリルビンの変化は検体投与に関連したものではないと判断された。その他の項目においても検体投与に関連した変化は認められなかった。

尿検査；試験開始前，試験期間のほぼ中間期及び試験終了直前に，以下の項目を測定を行った。色調，外観，比重，pH，ビリルビン，尿糖，蛋白，ケトン体，潜血，ウロビリノーゲン及び尿沈渣。

検体投与に関連した変化は認められなかった。

眼科学的検査；試験前及び試験終了前に，全動物について検査した。

いずれの動物にも異常は認められなかった。

臓器重量；投与 13 週時に全動物を対象として最終体重及び以下の臓器重量を測定し，対体重比も算出した。脳，肝 (胆のうを含む)，腎，心，精巣，精巣上体，子宮，卵巣，胸腺，下垂体，副腎，脾臓及び甲状腺 (上皮小体を含む)。

対照群と比べ統計学的に有意差のみられた項目を下表に示す。

0.15%群の雌雄で肝対体重比が対照群と比べ統計学的に有意に増加し、検体投与の影響と考えられた。その他の項目で統計学的有意差が散見されたが、中・高用量群のみにみられたものであり、検体投与に関連した変化ではないと判断された。

肉眼的病理検査；試験終了時、全動物を対象として剖検を行った。

検体投与の影響は認められなかった。0.15%群の雌 1 例で下垂体にのう胞がみられたが 1 例のみの発生であり、検体投与に関連した変化ではないと考えられた。

病理組織学的検査；全動物を対象として以下の組織について病理標本を作成し検鏡を行った。

副腎，大動脈，骨（関節などを含む），骨髓，脳（大脳，脳幹，小脳），盲腸，頸管，頭蓋神経一対，結腸，十二指腸，精巣上体，食道，眼，胆のう，心，回腸，空腸，腎，喉頭，肝，肺，乳腺，縦隔洞リンパ節，縦隔洞組織，腸間膜リンパ節，腸間膜組織，鼻腔，口腔，卵巣，卵管，睪，上皮小体，末梢神経，下垂体，前立腺，直腸，唾液腺，骨格筋，皮膚・皮下組織，脊髄（頸部，胸廓，腰部），脾，胃，精巣，胸腺，甲状腺，舌，扁桃，気管，膀胱，子宮，膣，肉眼的病変部。

以下に主要病変について示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

0.15%群の雄 2 例および雌 2 例で軽微な腎盂上皮の多発性過形成および腎盂・集合管における結晶が観察された。腎盂上皮の過形成はほとんどが腎乳頭の基底部ならびに辺縁部にみられ、腎乳頭の先端には過形成はみられなかった。過形成をおこした腎盂上皮部位における腎盂の尿路には剥離した上皮細胞、赤血球および結晶がしばしば認められた。結晶はさまざまな形態をしており、あるものはおおよそ円形で中心が同心円状、また、あるものは表面がふぞろいな粒子であった。腎盂の尿路にある結晶は好酸性であったが、腎乳頭の集合管腔内にある結晶のほとんどは好塩基性であった。上記の所見は検体投与の影響と考えられた。膀胱に結晶・結石は観察されなかった。この他に観察されたすべての組織学的所見は自然発生性の変化であり、検体投与とは無関係であると考えられた。

以上の結果から、本剤の 13 週間飼料混入投与による反復投与毒性試験における影響として、0.15%群の雌雄で腎盂上皮の過形成および腎盂・集合管の結晶が認められ、同群雌雄で肝対体重比が有意に増加し、検体投与の影響と考えられた。これらの所見は血液生化学的あるいは病理組織学的変化を伴うものではなかった。

以上により、本剤の無毒性量は雌雄ともに 0.045% (雄 17.8 mg/kg 体重/日, 雌 19.9 mg/kg 体重/日) であると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

(9) 反復経口投与神経毒性

ラットを用いた反復経口投与神経毒性試験

(資料No.11)

試験機関	ザ・ダウ・ケミカル・ カンパニー (米国)
報告書作成年	GLP対応 2002年

検体の純度：

試験動物： Fischer 系ラット 1群 雌雄 10 匹(うち各群 5 匹は神経組織病理学検査用)，開始時約 7 週令

投与期間： 12 ヶ月間 (2000 年 3 月 2 日～2001 年 3 月 14 日) 本試験は 2 年間慢性毒性・発がん性併合試験 (資料 11) と併合して実施したものである。

方法： 検体と基礎飼料を混合して，0，5，50，250 mg/kg 体重/日の用量で 12 ヶ月間にわたって随時摂取させた。

投与量設定根拠；

観察・検査項目及び結果：

死亡率；生死を毎日観察した。死亡は認められなかった。(本試験は 2 年間慢性毒性・発がん性併合試験－資料 11 と併合して実施したものであり，本項目は資料 11 から引用した。)

一般状態及び死亡率；一般状態を毎日観察した。

250 mg/kg 体重/日投与群において投与開始後，雄で 3 ヶ月時，雌で 1 ヶ月時から会陰部の尿による汚れが認められ，検体投与に関連する所見と考えられた。その他には検体投与に関連した臨床症状は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

体重変化；投与開始前，開始後 1, 3, 6, 9, 12 ヶ月時に，機能検査の前にすべての動物の体重を測定した。試験期間をとおしていずれの検査時期においても検体投与に関連した影響は認められなかった。（本試験は 2 年間慢性毒性・発がん性併合試験－資料 11 と併合して実施したものであり，体重測定は資料 11 で実施したため，内容は資料 11 から引用した。）

摂餌量及び食事効率；全動物の摂餌量を最初の 13 週間は毎週 1 回，その後は毎月 1 回の頻度で測定した。食事効率も計算した。データの統計処理は慢性毒性・発がん性併合試験（資料 11）の動物も含めて実施した。摂餌量は投与群で増加傾向にあったが，食事効率ともに検体投与に関連した変化は認められなかった。

検体摂取量；食餌中の検体の実測濃度，体重及び摂餌量から算出した平均検体摂取量は以下のとおりであった。

設定用量 (mg/kg体重/日)		5	50	250
検体摂取量	雄	5.1	51.6	258.1
	雌	5.0	50.5	252.5

詳細な状態の観察；週に 1 回，慢性毒性・発がん性併合試験（資料 11）の動物も含めたすべての動物を対象として以下の項目の測定を行った。（本試験は 2 年間慢性毒性・発がん性併合試験－資料 11 と併合して実施したものであり，本項目は資料 11 から引用した。）

行動の異常，動物の取扱操作及び環境に対する反応，眼瞼閉鎖，流涙，瞳孔の大きさ，流涎，筋緊張，伸筋衝動反応，歩行異常，眼の異常，排泄状態，胃腸の異常，四肢の異常，筋肉の異常運動（震顫，痙攣等），塊・腫脹，姿勢・体位，繁殖器官の異常，呼吸，皮膚，被毛，粘膜，過度の汚れ，その他の異常。

50 及び 250mg/kg 体重/日投与群の雌雄で会陰部の尿による被毛の汚れの増加が観察され特に雌で顕著であった。これは検体あるいはその代謝物が尿に排泄されることによる非特異的症状で，日常の毛づくろいに影響したものであると考えられた。会陰部の尿による被毛の汚れは，最初に 8 日目に観察され，その後数ヶ月にわたって発生頻度が増加，投与開始後 1 年時には，雌雄とも各投与群で発生頻度は定常値になった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

以下に本所見の発生頻度を示す。

その他は投与に関連した異常は認められなかった。

機能検査；投与開始前，開始後 1, 3, 6, 9, 12 ヶ月時に，神経毒性病理組織学的検査用の動物各群雌雄各 5 匹及び慢性毒性用動物から無作為に選出した各群雌雄各 5 匹，計 10 匹を対象として以下の項目の測定を行った。感覚運動反応，眼瞼閉鎖，流涙，瞳孔の大きさと反応性，流涎，筋緊張，伸筋衝動反応，ハンドリングに対する反応，運動性，音刺激に対する反応，触覚反応，痛覚反応，歩行異常，尿及び糞排泄，皮膚，被毛，粘膜，行動，呼吸，筋肉，眼，糞の異常，被毛の汚れ，一般状態，姿勢，直腸温度，握力，着地時間脚幅，運動量。

50 mg/kg 体重/日以上投与群雌雄に会陰部の尿による被毛の汚れが投与 1 カ月後（雌）と投与 3 カ月後（雄）に観察された。これらの影響は，慢性毒性・発がん性群でみられた本所見の進行的な増加と一致しており検体投与の影響と考えられた。

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を下表に示す。

また，50 mg/kg 体重/日投与群の雄において試験 6 カ月時の検査で排尿に統計学的有意差がみられた。その他の群には統計学的有意差も認められなかったため本所見は検体投与の影響ではないと考えられた。その他，検体投与の影響は認められなかった。

眼科学的検査；試験前及び試験終了前に全動物について検査した。

いずれの動物にも投与に関連した異常は認められなかった。

肉眼的病理検査；試験終了時に全動物を対象に検査した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

250 mg/kg 体重/日投与群で神経病理検査群の動物の、雄で 3/5 例に雌で 4/5 例に、被毛が黄褐色に着色する汚れが観察された。その他、異常所見は認められなかった。

病理組織学的検査；試験終了時に対照群及び 250 mg/kg 体重/日投与群の全動物を対象に、イソフルランを吸入麻酔し、グルタルアルデヒド・ホルムアルデヒド固定液を用いて灌流固定した後、以下の組織について病理標本を作成し検鏡した。

嗅球、大脳（前葉、頭頂葉、側頭葉、後頭葉）、視床・視床下部、中脳、橋、小脳、延髄、三叉神経節及び三叉神経、下垂体、視神経を含む眼、脊髄（頸部及び腰部）、嗅上皮、骨格筋、脊髄神経根（頸部及び腰部）、脊髄神経節（頸部及び腰部）、末梢神経（坐骨及び脛骨（近位・遠位、膝部・腓腹筋分岐部））。

以下に主要な病変について示す。

対照群及び 250 mg/kg 体重/日投与群の動物の中樞神経ないし末梢神経のさまざまな部位に神経線維変性が観察された。この変性は髄鞘球形成、軸索崩壊、貪食細胞の出現によって特徴付けられた。中樞神経系では、変性した神経線維の隣接部位にしばしば神経膠細胞数の減少が観察された。神経線維 1 本のみに影響がみられた場合は限局性とし、複数の繊維や部位に影響がみられた場合は多発性とした。神経線維変性は延髄の台形体（対照群および 250 mg/kg 体重/日投与群の 5 例中 3 例）、脛骨神経（雄の供試動物全例）、脊髄頸部（2~4 例/群）、脊髄腰部（2 または 3 例/群）に多く観察された。神経線維変性はまた、腰部脊髄神経節、三叉神経、坐骨神経、腓腹神経にも観察されたが、これらの部位では神経線維変性は散発的に発生し（通常 1 例/群）、用量相関性は認められなかった。

その他、発生頻度は少ないものの、軸策空胞あるいは水腫が観察された。これらの所見では、軸策に傷害はなく、空隙によって取り囲まれている部分が特徴であった。パラフィン包埋切片でこれがみられた場合には空胞とし、プラスチック包埋切片で軸索からの髄鞘球の剥離が明らかであった場合には水腫とした。また、稀であるが、三叉神経

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

運動根および頸部または腰部脊髄神経節に付随する神経根に観察された。個々の病変で神経線維変性を伴うものに関しては、各発生は軽微であり多くが1本の神経のみの影響であった（限局性）。

対照群および 250 mg/kg 体重/日投与群の動物全例に延髄軸索膨化が観察された。また脊髄頸部（対照群と 250 mg/kg 体重/日投与群で 1/5 例それぞれ 1/5 例ずつ）および末梢脛骨神経（250 mg/kg 体重/日投与群で 1/5 例）にも観察された。本所見の特徴は好酸性の直径 30 ミクロンより小さな硝子様スフェロイドが存在することで、これらのスフェロイドのいくつかには小さな空隙または空胞が観察された。

以上の観察されたすべての神経系病変は、本齢の Fischer 344 ラットに典型的な自然発生病変であると考えられた。

その他、神経系以外の病変に関しては、対照群および 250 mg/kg 体重/日投与群の動物に鉍質沈着小巣が、角膜および視神経近接血管及び嗅粘膜部位に観察された。これらは軽度であり、自然発生性病変で検体投与の影響ではないと判断された。

以上の結果から、本剤のラットに対する反復経口投与神経毒性試験における影響として、250 mg/kg 体重/日投与群雌雄で会陰部の尿による被毛の汚れが認められた。以上により、本剤の無毒性量は雌雄ともに 250 mg/kg 体重/日以上であると判断される。