

(整理番号) _____

農 薬 抄 録

一般名：プロピリスルフロン
『 除 草 剤 』

作成年月日： 平成20年 8月 6日
平成21年 1月 9日改訂
平成21年10月13日改訂

作成会社： 住友化学株式会社

作成責任者名・所属： 国際アグロ事業部 登録部

連絡先	： 会社名： 住友化学株式会社
担当部課	： 国際アグロ事業部 登録部

目 次

	頁
I. 開発の経緯	1
II. 物理的・化学的性状	2
III. 生物活性	19
IV. 適用及び使用上の注意	21
V. 残留性及び環境中予測濃度算定関係	26
VI. 有用動植物等に及ぼす影響	37
VII. 使用時安全上の注意、解毒法等	55
VIII. 毒性	56
A. 原体を用いた試験成績	61
1 急性毒性	61
2 皮膚及び眼に対する刺激性	65
3 皮膚感作性	69
4 急性神経毒性	72
5 亜急性毒性	75
6 反復経口投与神経毒性	95
7 慢性毒性及び発がん性	98
8 繁殖性に及ぼす影響及び催奇形性	158
9 変異原性	187
10 生体の機能に及ぼす影響	194
B. 代謝物を用いた試験成績	200
C. 製剤を用いた試験成績	208
IX. 動植物及び土壌等における代謝分解	224
〔附〕プロピリスルフロンの開発年表	294

I. 開発の経緯

水稻分野において、スルホニル尿素系（以下、SU系）成分は、一発型除草剤という分野を確立させ農業従事者に対し除草作業の低減という多大なる役割を果たす一方で、近年SU系除草剤抵抗性（以下、SU-R）雑草の発生が大きな問題となっている。当社では、将来さらにSU-R雑草が全国に蔓延し問題が拡大すると予測し、SU-R雑草に有効な化合物の研究を開始した。

当社で合成したSU系統の化合物についてSU-R雑草に対する活性を調べたところ、化学構造上共通の特徴を有する一連の化合物が、SU-R雑草に対して除草活性を示すことが示唆された。

その候補検体のうち、SU-R雑草に幅広く高い除草効果を示すと共に、水稻に対する安全性の高いプロピリスルフロロン（ISO申請中、）を候補化合物として選抜し本格開発を開始した。

これまでの検討において、プロピリスルフロロンは、広葉雑草各種をはじめとして、イヌホタルイやタイヌビエに対しても高い除草効果を示し、単剤でも水稻用一発処理剤となり得る性能を有することが明らかになった。またSU-R雑草に対する効果では、様々な地域のSU-Rのイヌホタルイ、コナギ、アゼナ、アメリカアゼナ、アゼトウガラシ等に優れた除草効果を示した。

2005年よりプロピリスルフロロン1キロ粒剤（試験名：TH-547(2)-1kg粒剤）の日植調委託試験を開始し、効果薬害ともに良好な試験結果が得られ、2006年に実用性判定を取得した。また2006年よりプロピリスルフロロンフロアブル及びジャンボ（試験名：TH-547(2)フロアブル、TH-547(2)ジャンボ）について委託試験を開始し、両剤とも2007年に実用性判定を取得した。

諸外国での開発・登録・使用状況

現時点で本剤の国際的な評価はされていない。海外においては、2004年より米国及び韓国での評価を開始しており、水稻分野において実用可能性が示唆される結果が得られている。

II. 物理的・化学的性状

1. 有効成分の名称及び化学構造

	和名	英名
一般名	プロピリスルフロ [ISO名(申請中)]	Propyrisulfuron [ISO申請中]
化学名	1-(2-クロロ-6-プロピルイミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-3-イルスルホニル)-3-(4,6-ジメトキシピリミジン-2-イル)尿素 (IUPAC名)	1-(2-chloro-6-propylimidazo [1,2- <i>b</i>]pyridazin-3-ylsulfonyl)-3-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)urea (IUPAC)
	2-クロロ-N-[[[4,6-ジメトキシ-2-ピリミジン-2-イル)アミノ]カルボニル]-6-プロピルイミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-3-イルスルホンアミド (CA名)	2-chloro-N-[[[4,6-dimethoxy-2-pyrimidinyl)amino]carbonyl]-6-propylimidazo[1,2- <i>b</i>]pyridazine-3-sulfonamide (CA)
構造式		
分子式	C ₁₆ H ₁₈ ClN ₇ O ₅ S	
分子量	455.88	
CAS No.	570415-88-2	

2-1. 有効成分の物理化学的性状

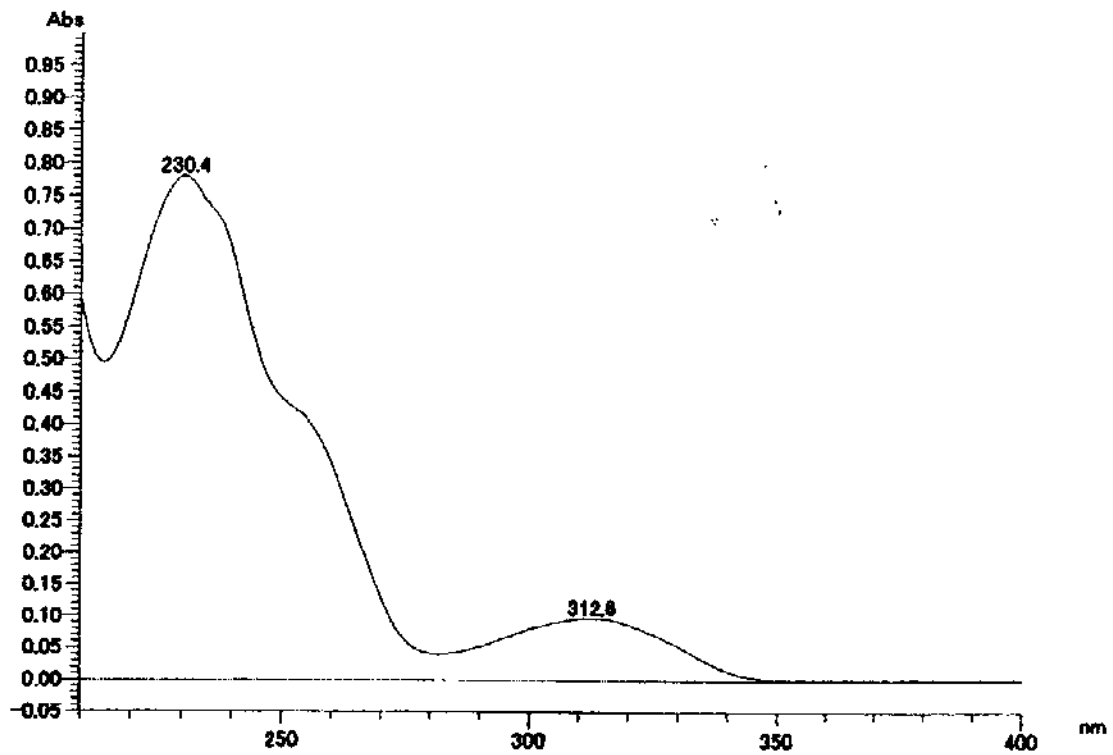
項目 [住友 Ref 番号]	測定値 (測定条件)	測定方法/試験機関/GLP(報告年)	
色調 [TKP-0001J]	白色 (室温)	目視/住武/(2003)	
形状 [TKP-0002J]	固体[結晶] (室温)	目視/住武/(2003)	
臭気 [TKP-0003J]	無臭 (室温)	官能法/住武/(2003)	
密度 [TKP-0013]	1.775 g/mL (20℃)	比重瓶法 OECD109/Ricerca/GLP(2007)	
融点 [TKP-0008J]	>193.5 °C (分解)	熱分析法 OECD102/住武/GLP(2003)	
沸点 [TKP-0013]	218.9 °C (分解)	熱分析法 OECD103/Ricerca/GLP(2007)	
蒸気圧 [TKP-0022J]	10 ⁻⁵ Pa 未満が推定されるため試験省略	-	
解離定数(pKa) [TKP-0010J]	PKa : 4.89 (20℃)	分光光度法 OECD112/住武/GLP(2004)	
溶解度	水 [TKP-0009J]	0.98 mg/L (20℃)	カラム溶出法 OECD105/住武/GLP(2004)
	有機溶媒 [TKP-0012J]		
	ヘキサン	<0.01 mg/L (20℃)	
	トルエン	0.156 g/L (20℃)	
	クロロホルム	28.6 g/L (20℃)	
	酢酸エチル	1.61 g/L (20℃)	
	アセトン	7.03 g/L (20℃)	
メタノール	0.434 g/L (20℃)		

項目 [住友 Ref 番号]	測定値 (測定条件)	測定方法/試験機関/GLP (報告年)
オクタン-1-オール/水分配係数 (Log Pow) [TKP-0011J]	Log Pow 2.9 (25°C, HPLC 法)	HPLC 法 OECD117/住武/GLP (2004)
生物濃縮性	Log Pow : 3.5 未満であることから試験省略	-
土壌吸着係数* [TKM-0003]	$K_{F(ads)}$ (mL/g) (25°C): 1.22 (宮崎)、12.37 (埼玉-1)、 7.05 (栃木)、5.85 (埼玉-2) $K_{Foc(ads)}$ (mL/g) (25°C): 194 (宮崎)、390 (埼玉-1)、 410 (栃木)、138 (埼玉-2)	バッチ平衡法 OECD106/Ricerca/ GLP (2007)
加水分解性* [TKM-0004]	$t_{1/2}$ =0.18-0.20 日 (pH4, 50°C) $t_{1/2}$ =2.5-2.6 日 (pH7, 50°C) $t_{1/2}$ =2.4-2.6 日 (pH9, 50°C) $t_{1/2}$ =6.3-6.7 日 (pH4, 25°C) $t_{1/2}$ =77.0-90.0 日 (pH7, 25°C) $t_{1/2}$ =100.4 日 (pH9, 25°C) $t_{1/2}$ =0.73-0.76 日 (pH4, 40°C) $t_{1/2}$ =11.0-11.3 日 (pH7, 40°C) $t_{1/2}$ =11.5-11.6 日 (pH9, 40°C)	OECD111/Ricerca/GLP (2007)
水中 光分解性* [TKM-0001J]	自然水 (pH 7.9) (滅菌) 測定波長範囲 : 300~400nm 蒸留水 (pH 6.5) (滅菌) $t_{1/2}$ =4.61-5.37 日 (25°C、光強度 : 16.9W/m ² 、 測定波長範囲 : 300~400nm)	12 農産第 8147 号 (2-6-2)/ 残研/GLP (2007)
熱安定性 [TKP-0013]	安定	熱分析 OECD113/Ricerca/ GLP (2007)
スペクトル UV [TKP-0021J] 赤外吸収 [TKP-0005J] ¹ H-NMR、 ¹³ C-NMR [TKP-0007J] 質量スペクトル [TKP-0006J]	図 1~4 および表 1~3 参照	UV/VIS : OECD101/広栄テクノ/GLP (2007) 赤外吸収 : ヌジョール法/住武/GLP (2003) ¹ H-NMR、 ¹³ C-NMR : 住武/GLP (2003) 質量スペクトル: 住武/GLP (2004)

* : 運命試験で実施

住武 : 住化武田農薬株式会社 (現 : 住友化学株式会社)、残研 : 財団法人残留農薬研究所
広栄テクノ : 広栄テクノ株式会社、Ricerca : Ricerca Biosciences LLC (米国)

酸性溶液 (1 mol/L 塩酸)



ブランク溶液

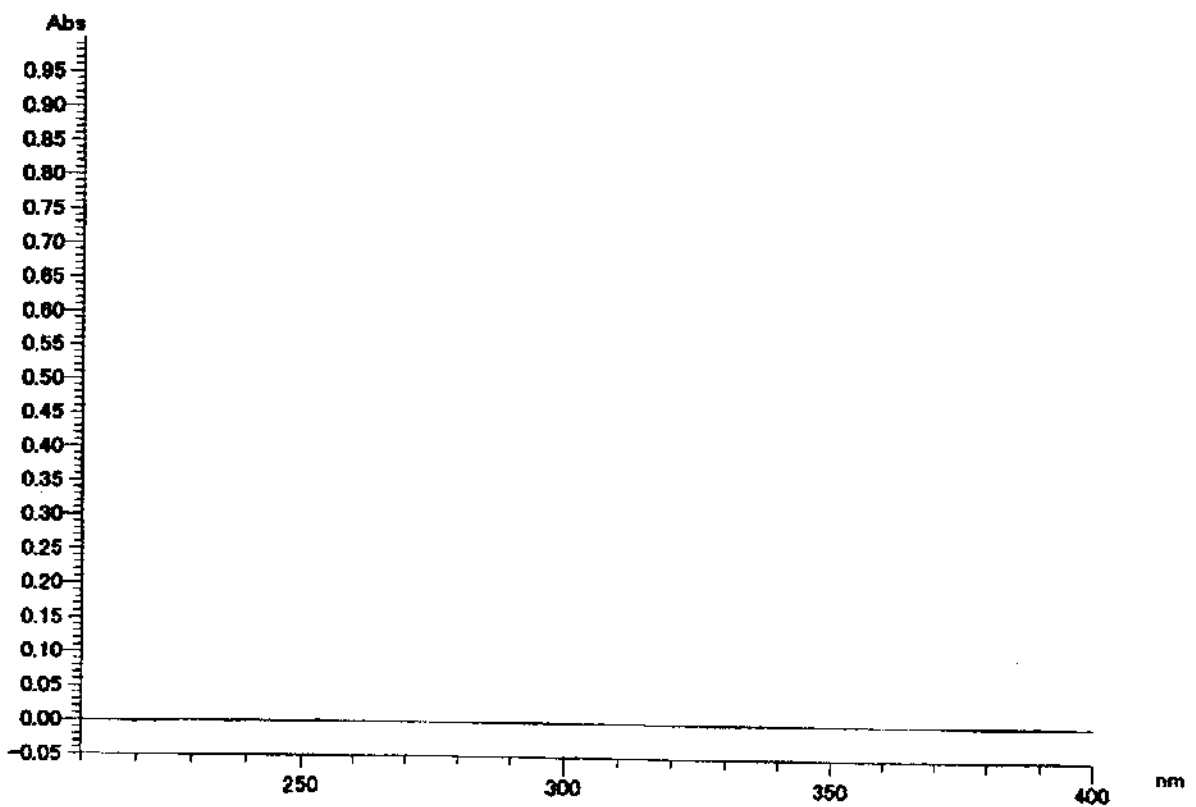
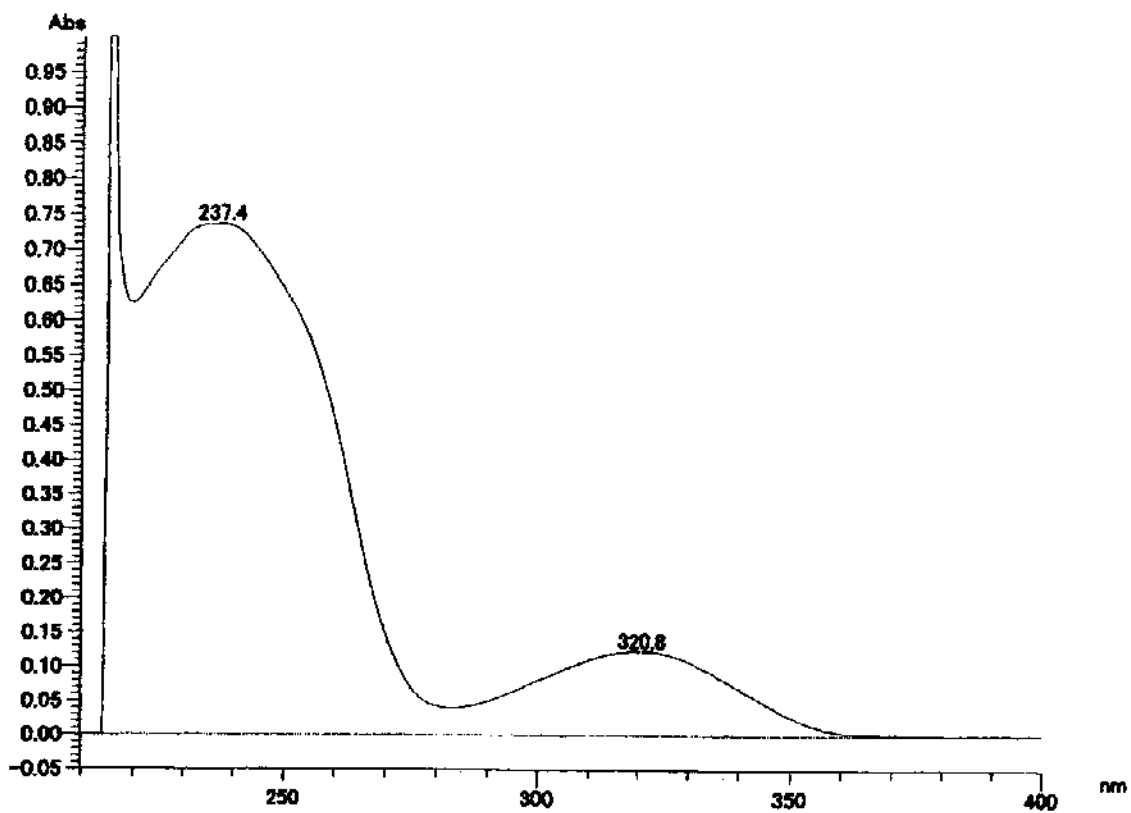


図 1-1 : 酸性条件下でのプロピルスルフロンの UV/VIS スペクトル

塩基性溶液 (1 mol/L NaOH 水溶液)



ブランク溶液

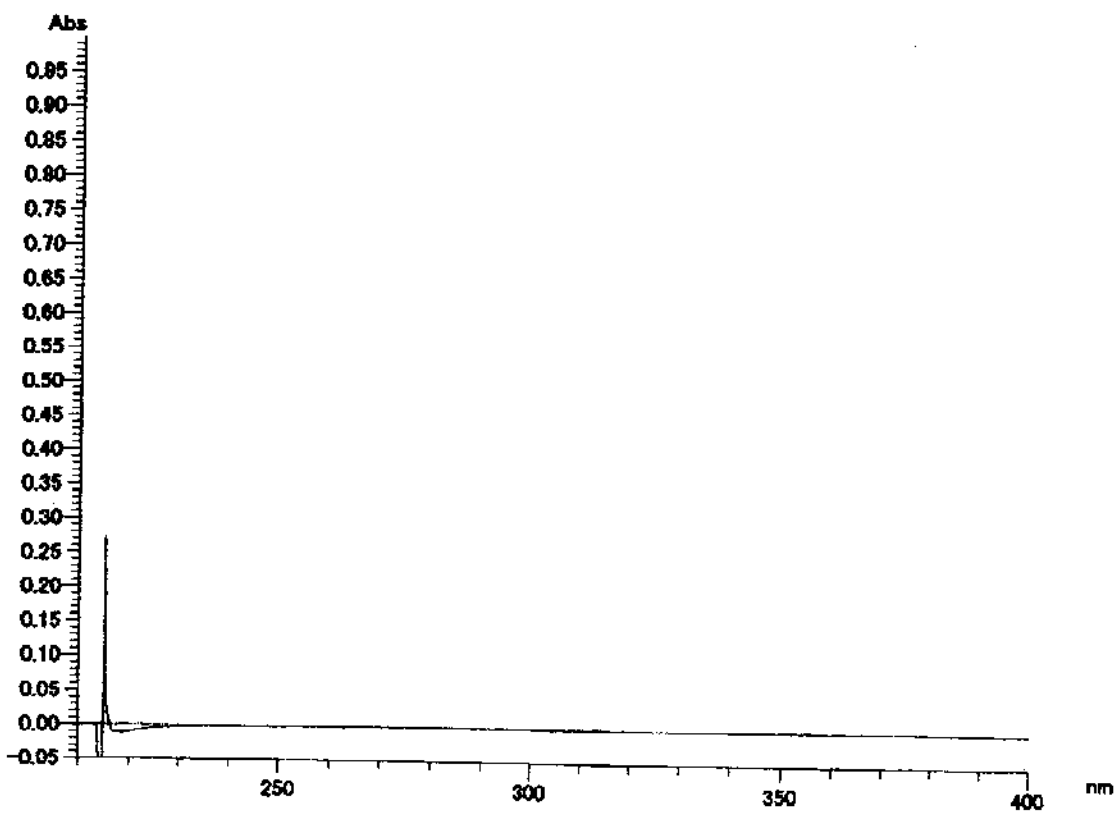
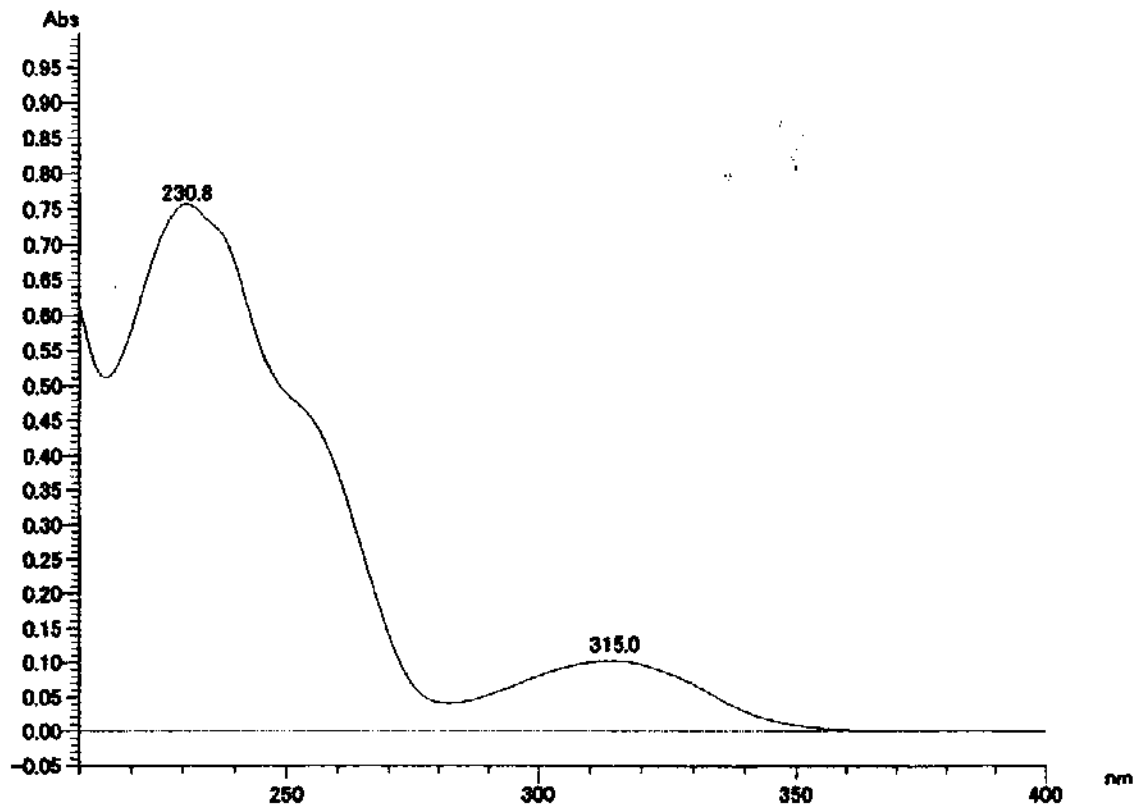


図1 2 : 塩基性条件下でのプロピルスルフロンの UV/VIS スペクトル

中性溶液 (水)



ブランク溶液

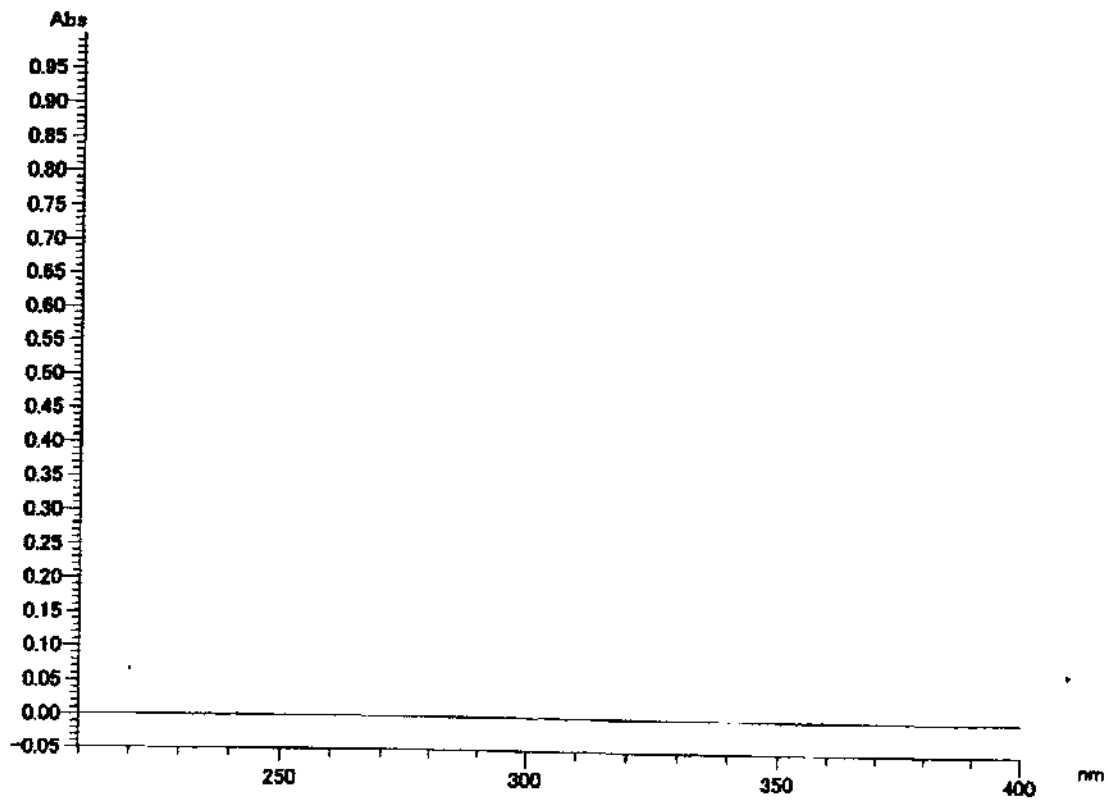


図 1 - 3 : 中性条件下でのプロピルスルフロンの UV/VIS スペクトル

試験溶液	溶媒比 (V/V)	モル吸光係数 (ϵ) [極大吸収波長]		約 310-320nm の ピークバンド幅
		約 310-320nm	約 230-240nm	
酸性溶液	1 mol/L HCl 水溶液/ メタノール(1/9)	4100 [312.6 nm]	32600 [230.4 nm]	43.0 nm
中性溶液	水/メタノール(1/9)	4260 [315.0 nm]	31600 [230.8 nm]	44.5 nm
塩基性溶液	1 mol/L NaOH 水溶液/ メタノール(1/9)	5140 [320.8 nm]	30800 [237.4 nm]	48.0 nm

表 1 : プロピリスルフロンの UV/VIS スペクトルの結果

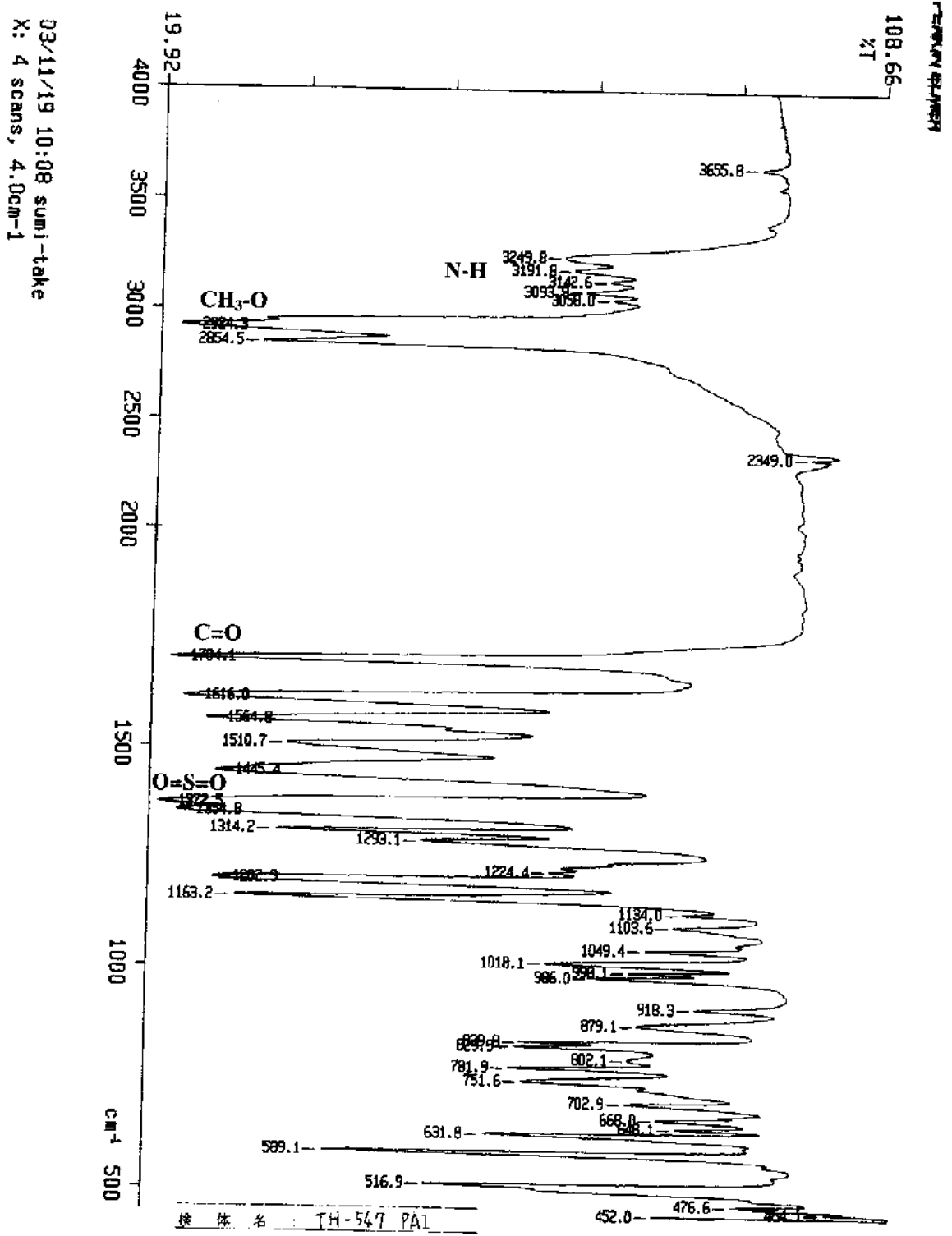


図2：プロピルスルフロンの赤外吸収スペクトル及びピークの帰属

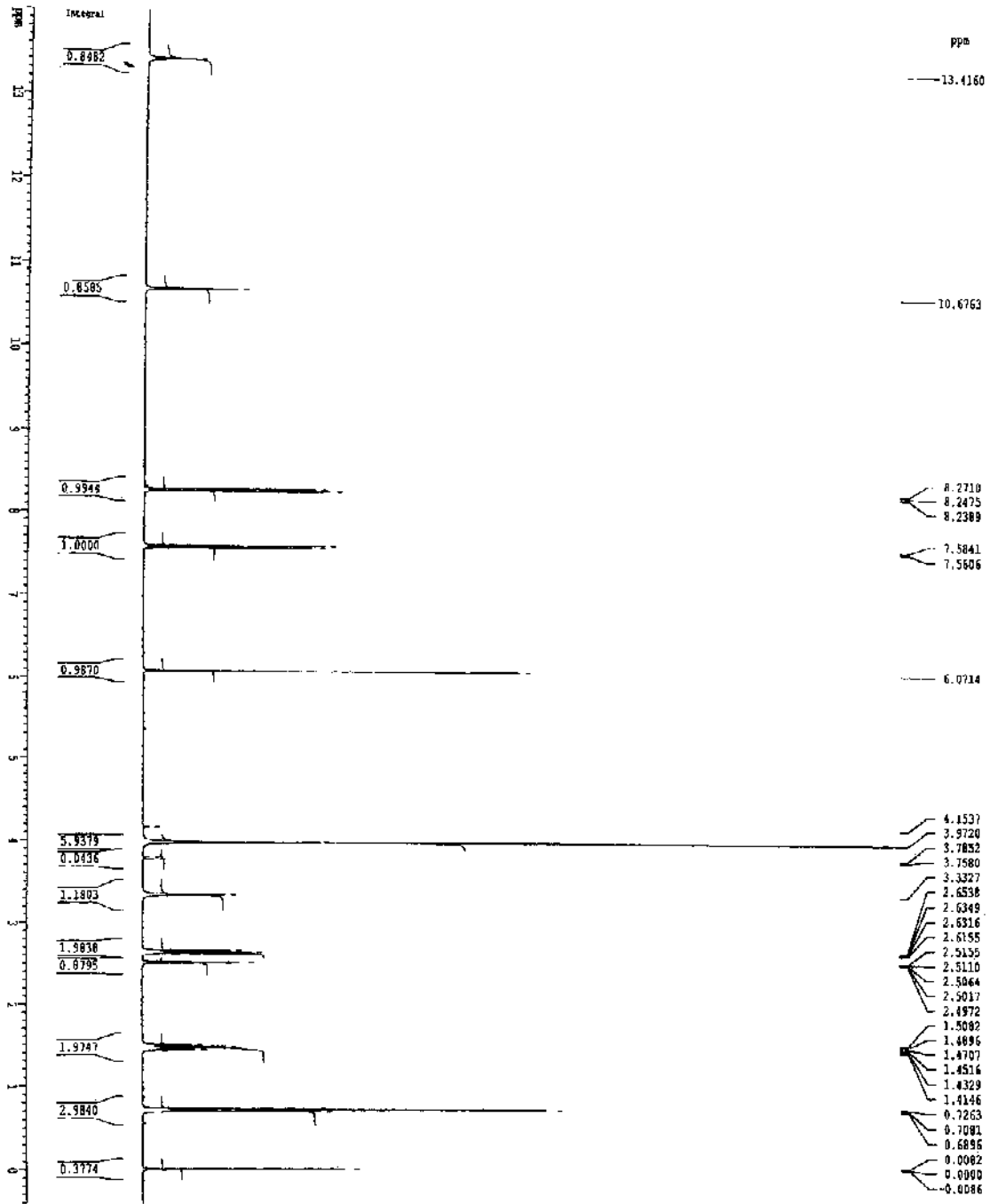


図3-1: プロピルスルホン物の ¹H-NMR スペクトル

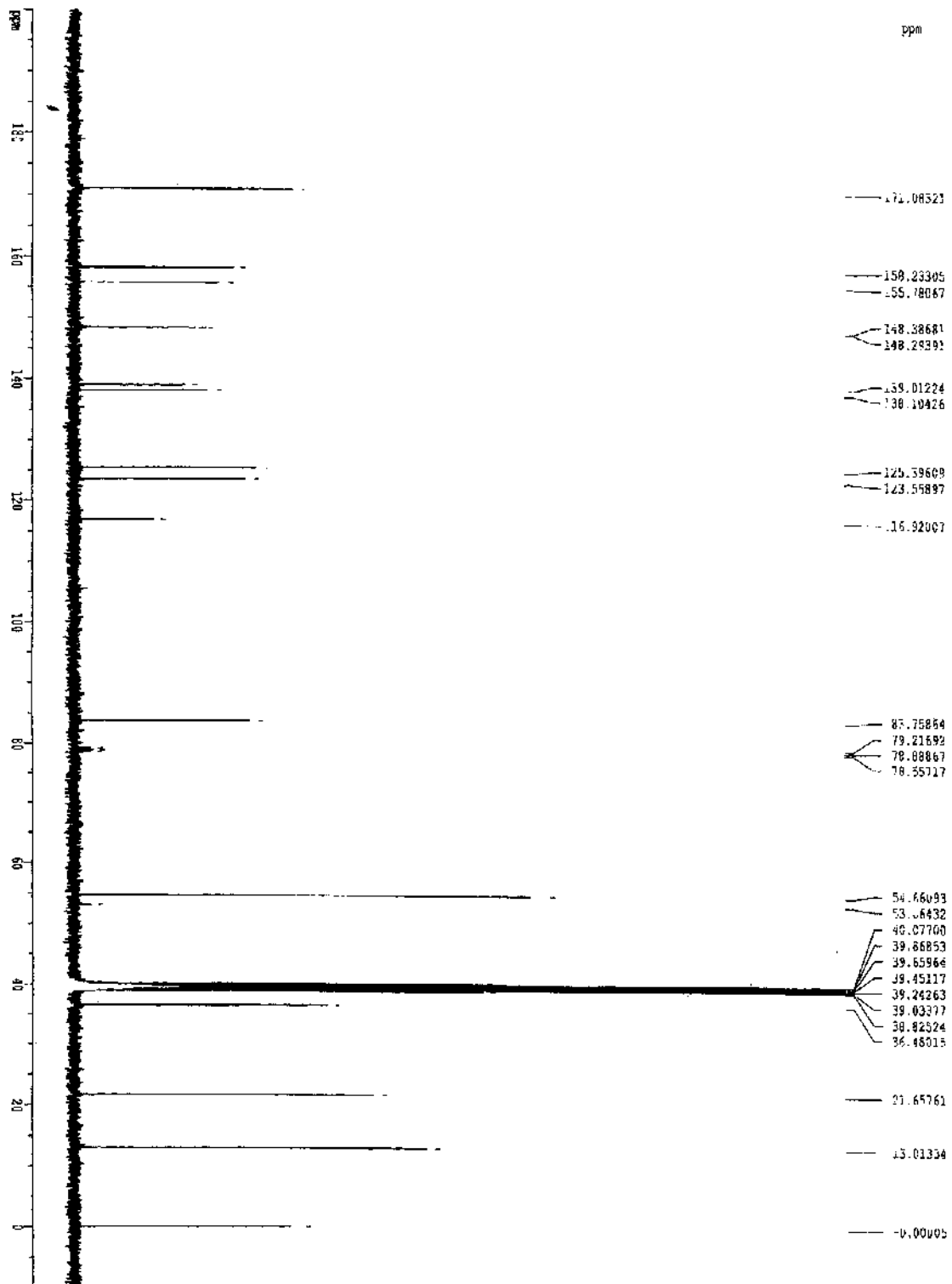
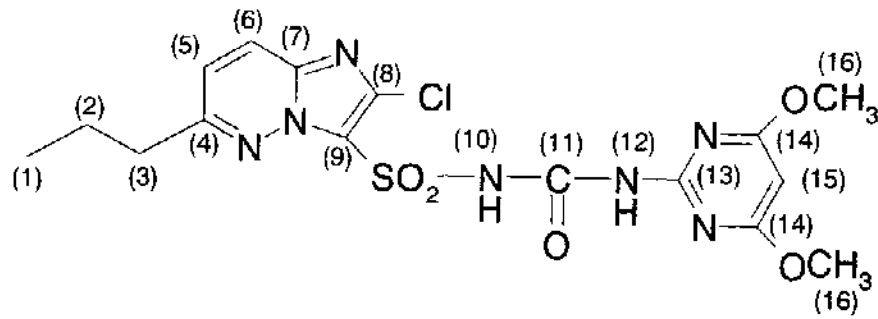


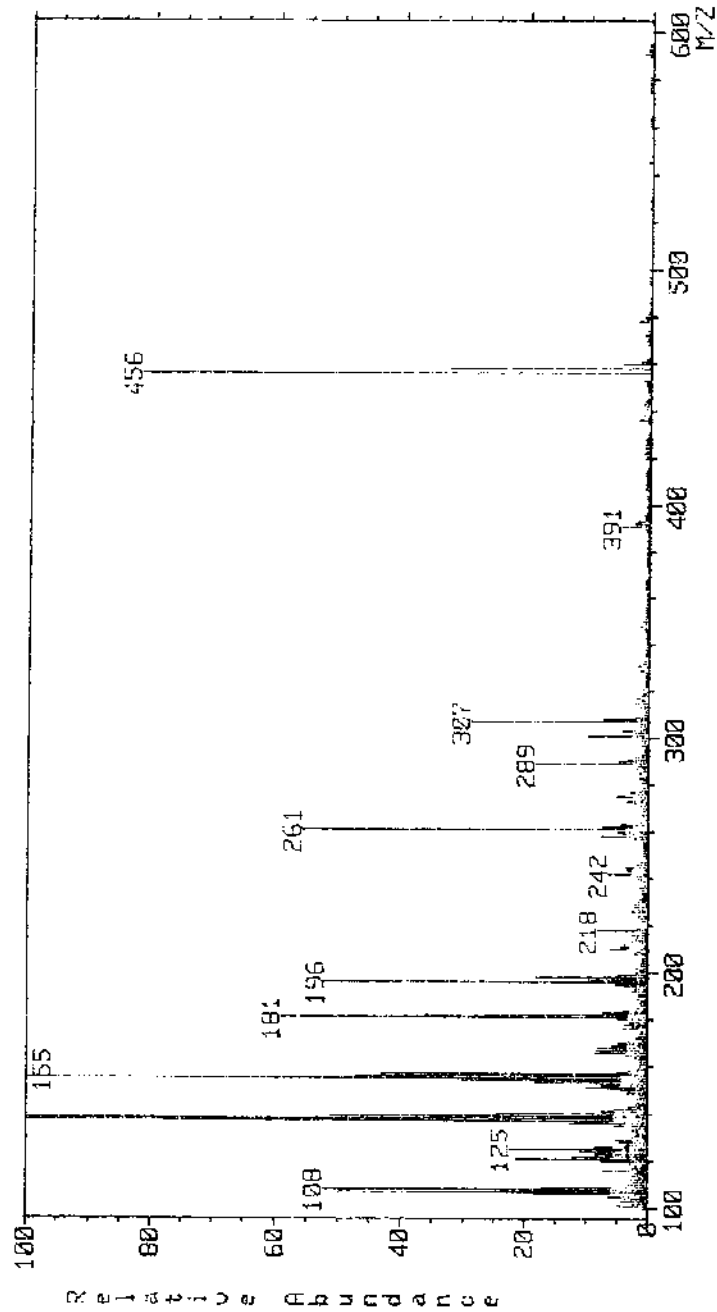
図 3-2 : プロピリスルフロンの ^{13}C -NMR スペクトル



番号	¹ H-NMR 化学シフト (ppm)	¹³ C-NMR 化学シフト (ppm)
(1)	0.71 (3H, t, <i>J</i> =7.3Hz)	13.01
(2)	1.41~1.51 (2H, m)	21.66
(3)	2.61~2.66 (2H, m)	36.88
(4)	—	158.23
(5)	7.57 (1H, d, <i>J</i> =9.4Hz)	123.56
(6)	8.26 (1H, d, <i>J</i> =9.4Hz)	125.40
(7)	—	138.10
(8)	—	139.01
(9)	—	116.92
(10)	13.42 (1H, s)	—
(11)	—	148.39
(12)	10.68 (1H, s)	—
(13)	—	155.78
(14)	—	171.08
(15)	6.07 (1H, s)	83.76
(16)	3.97 (6H, s)	54.66

表2：プロピルスルフロンの ¹H-NMR 及び ¹³C-NMR スペクトルにおけるピークの帰属

MASS SPECTRUM Data File: GLP 26-MAR-4 14:29
 Sample: TH-547 PAI
 RT: 1.08" FAB(Pos.) GC 1.4c BP: m/z 139.0000 Int. 94.5036 Lv 0.00
 Scan# (18)



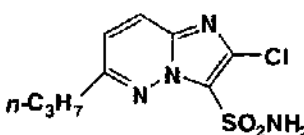
質量数	フラグメントイオンの推定構造
456	$\left[\text{C}_6\text{H}_4(\text{n-C}_3\text{H}_7)\text{N}_2\text{Cl} \text{---} \text{SO}_2\text{NHCONH} \text{---} \text{C}_5\text{H}_2(\text{OCH}_3)_2 \right]^+ + \text{H}$
261	$\left[\text{SO}_2\text{NHCONH} \text{---} \text{C}_5\text{H}_2(\text{OCH}_3)_2 \right]^+$

図4：プロピルスルフロンの質量スペクトル及びピークの帰属（正イオンモード；FAB）

表3 各種スペクトルの測定条件

スペクトル	測定条件
UV/VIS	機器：紫外可視分光光度計（日立製作所製 U2010） 光源：ハロゲンおよびキセノンランプ 操作波長範囲：210～400nm スキャン速度：100 nm/min スリット幅：2 nm 試料セル：光路長10mmの石英製セル
赤外吸収	機器：フーリエ変換型赤外分光光度計（PERKIN ELMER 社製 Paragon 1000） 測定モード：透過率モード（%T） 波数範囲：4000～400 cm ⁻¹ 積算回数：4回 分解：4 cm ⁻¹
¹ H-NMR、 ¹³ C-NMR	機器：超伝導核磁気共鳴スペクトル装置（Bruker 社製 AV400） 観測核： ¹ H 及び ¹³ C 積算回数：16回（ ¹ H）、2048回（ ¹³ C） 化学シフトの基準：TMSのメチル基由来のピークを0.00ppmとした。 スペクトルの描き出し範囲：-0.5ppm～14.0ppm（ ¹ H） -10～200ppm（ ¹³ C）
質量	機器：質量分析計（日本電子 AX505W） イオン化法式：高速原子衝撃法（FAB、陽イオンを測定） 測定モード：スキャン（SCAN）測定 測定質量範囲：m/z 100～600 衝突ガス：キセノン 衝突ガス加圧電圧：6keV マトリックス：3-ニトロベンジルアルコール 試料導入：直接導入（DI）法

2-2. 代謝物 P1SN の物理化学的性状

	和名	英名
化学名	2-クロロ-6-プロピルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イルスルホアミド	2-chloro-6-propylimidazo [1,2-b]pyridazin-3-ylsulfonamide
構造式		

項目 [住友 Ref 番号]	測定値 (測定条件)	測定方法/試験機関/GLP (報告年)
蒸気圧 [TKM-0010J]	10 ⁻⁶ Pa 未満が予想されることから試験省略	—
水溶解度 [TKP-0019]	102 mg/L (20℃)	フラスコ振盪法 OECD105/Ricerca/GLP (2007)
土壌吸着係数* [TKM-0009]	$K_{F(ads)}$ (mL/g) (25℃): 0.74 (宮崎) 2.26 (埼玉-1) 3.19 (栃木) 10.53 (埼玉-2) $K_{Foc(ads)}$ (mL/g) (25℃): 107 (宮崎) 75 (埼玉 1) 222 (栃木) 254 (埼玉-2)	バッチ平衡法 OECD106/Ricerca/GLP (2007)
オタノール水分配係数	水溶解度が 10mg/L 以上であるため試験省略	
水中光分解* [TKM-0007]	光照射区 (滅菌蒸留水): $t_{1/2}$ = 0.8 日、25℃、光強度: 37.30W/m ² 、測定波長範囲: 300~400nm	12 農産第 8147 号/Ricerca/GLP (2007)
加水分解 [TKM-0010J]	プロピリスルフロロン加水分解試験の結果から安定と考えられるため試験省略	

* : 運命試験で実施

Ricerca : Ricerca Bioscience LLC (米国)

3. 原体の成分組成

区分	名称				含有量 (%)	
	一般名	化学名	構造式	分子式	分子量	規格値 通常値又はレンジ
有効成分	プロピリスルフロン		X			
原体混在物						

注) 化学名、構造式、分子式、分子量は次表に示す。

	化学名	構造式	分子式	分子量
X	1-(2-chloro-6-propylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylsulfonyl)-3-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)urea		$C_{16}H_{18}ClN_7O_5S$	455.88

	化学名	構造式	分子式	分子量
--	-----	-----	-----	-----

4. 製剤の組成

0. 9%粒剤（ゼータワン1キロ粒剤）

プロピリスルフロ	0.90%
界面活性剤・鋳物質微粉等	99.1%

1. 7%水和剤（ゼータワンフロアブル）

プロピリスルフロ	1.7%
水・界面活性剤等	98.3%

Ⅲ. 生物活性

1. 活性の範囲

プロピリスルフロンは水稻栽培で発生する数多くの重要雑草に対して広い殺草スペクトラムを示し、湛水処理において下記に挙げる雑草種に対する高い効果が確認されている。

感受性の高い一年生イネ科雑草

Echinochloa oryzicola

Echinochloa crus-galli

Echinochloa crus-galli var formosensis

感受性の高い一年生カヤツリグサ科雑草

Cyperus difformis

感受性の高い一年生広葉雑草

Ammannia coccinea

Elatine triandra

Lindernia pocombens

Lindernia dubia

Lindernia angustifolia

Monochoria vaginalis

Rotala indica

感受性の高い多年生雑草

Cyperus serotinus

Eleocharis acicularis

Eleocharis kuroguwai

Potamogeton distinctus

Scirpus juncoides var. ohwianus

Scirpus nipponicus

Scirpus planiculmis

Sagittaria pygmaea

Sagittaria trifolia

2. 作用機構

プロピリスルフロンはSU系の除草剤である。SU系除草剤の第一次作用点として、分岐鎖アミノ酸であるバリン、ロイシン及びイソロイシンの生合成経路の初期段階に関与するアセト乳酸合成酵素（ALS）の活性阻害が報告されている。プロピリスルフロンについても、水稻栽培における雑草のイヌホタルイ (*Scirpus juncooides* var. *ohwianus*) から抽出したALS粗酵素の活性を阻害することが確認されている。一方で、プロピリスルフロンが水稻から抽出したALS粗酵素の活性も同程度に阻害することが確認されており、プロピリスルフロンの水稻－雑草間の選択性は、植物体内における解毒代謝能の違いに起因することが推察される。

3. 作用特性と防除上の利点等

プロピリスルフロンは非ホルモン型吸収移行性の除草剤である。湛水中に処理された後、雑草の幼芽部、茎葉基部、根部から速やかに吸収され、その生育（伸長、増殖）を抑制する。雑草は次第に退色、褐変し、ついには枯死する。条件によっては、一部の雑草は生育を強く抑制され、処理時のまま残存することがあるが、水稻との競合によって大半の個体は最終的に枯死する。

また、プロピリスルフロンの移植水稻に対する安全性については多くの品種で検討されており、通常の栽培条件においては、90g ai/haの処理薬量で収量に影響が出るような薬害はない。

IV. 適用及び使用上の注意

1. 適用病害虫の範囲及び使用方法

(1) ゼータワン1キロ粒剤 (プロピリスルフロン 0.9%粒剤)

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	プロピリスルフロンを含む農薬の総使用回数
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 ミズガヤツリ (北海道を除く) ヘラオモダカ (北海道) ヒルムシロ セリ (九州を除く)	移植後 5日～7月12.5葉期 ただし、移植後 30日 まで	砂壤土 ～ 埴土	1kg /10a	2回 以内	湛水 散布	全域の 普通期 及び 早期栽培 地帯	2回以内

(2) ゼータワンフロアブル (プロピリスルフロン 1.7%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	プロピリスルフロン を含む農薬の 総使用回数
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 ミズガヤツリ (北海道を除く) ヘラオモダカ (北海道、東北) ヒルムシロ セリ (北陸、九州 を除く)	移植後 5 日～ルイ 2.5 葉期 ただし、 移植後 30 日まで	砂壤土 ～ 埴土	500 mL ／10a	2 回 以内	湛水 散布	東北	2 回以内
			壤土 ～埴土				東北を除く 全域の 普通期及 び早期栽 培地帯	

2. 使用上の注意事項

[ゼータワン1キロ粒剤]

- (1) 本剤は雑草の発生前から生育初期に有効なので、ノビエの 2.5 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ブレが出るので、必ず適期に散布するように注意すること。
ホタルイは 2 葉期まで、ウリカワは 2 葉期（東北、北陸は発生始期）まで、ヘラオモダカは 2 葉期まで、ミズガヤツリは 2 葉期まで、ヒルムシロは発生期まで、セリは再生前から再生始期までが本剤の散布適期である。
- (2) 浅植え、浮き苗が生じないように、代かき、均平化作業及び植付けはていねいにおこなうこと。未熟有機物を施用した場合は、特にていねいにおこなうこと。
- (3) 散布の際は、水の出入りを止めて湛水状態（水深 3~5 cm）で、まきむらが生じないように均一に散布すること。また、極端な浅水や深水での使用は避けること。
- (4) 散布後 3~4 日間はそのまま湛水を保ち、田面を露出させないようにし、散布後 7 日間は落水、かけ流しはしないこと。また、人水は静かにおこなうこと。
- (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の大きな水田（減水深が 2 cm/日以上）。
 - ② 軟弱な苗を移植した水田。
 - ③ 極端な浅植えの水田。
- (6) 著しい多雨条件では除草効果が低下する場合があるので使用はさしひかえること。
- (7) 本剤は、移植前に生育したミズガヤツリには効果が劣るので、物理的防除方法などを用いて移植前に防除してから使用すること。
- (8) 散布田の田面水を他の作物に灌水しないこと。
- (9) 本剤はその殺草特性からいぐさ、れんこん、せり、くわいなどの生育を阻害するおそれがあるので、これらの作物の生育期に隣接田で使用する場合は十分注意すること。
- (10) いぐさ栽培予定水田では使用しないこと。
- (11) 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に注意し、特に初めて使用する場合や異常気象時は、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。

[ゼータワンフロアブル]

- (1) 使用前には容器を軽く振ること。また、使用後の空の容器は放置せず、安全な場所に廃棄すること。
- (2) 本剤は雑草の発生前から生育初期に有効なので、ノビエの 2.5 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。
ホタルイは 2 葉期（北陸は発生始期）まで、ウリカワは 2 葉期（北海道、東北、北陸は発生始期）まで、ヘラオモダカは 2 葉期（東北は発生始期）まで、ミズガヤツリは 2 葉期（北陸は発生始期）まで、ヒルムシロは発生期まで、セリは再生前から再生始期までが本剤の散布適期である。
- (3) 浅植え、浮き苗が生じないように、代かき、均平化作業及び植付けはていねいに行うこと。未熟有機物を施用した場合は、特にていねいに行うこと。
- (4) 散布の際は水の出入りを止めて湛水状態のまま本剤を水田全面にゆきわたるように散布すること。
- (5) 本剤処理後、少なくとも 3~4 日間は通常の湛水状態（水深 3~5 cm）を保ち、田面を露出させたり水を切らしたりしないように注意すること。また、散布後 7 日間は落水、かけ流しはしないこと。
- (6) 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の大きな水田（減水深が 2 cm/日以上）。
 - ② 軟弱な苗を移植した水田。
 - ③ 極端な浅植えの水田。
- (7) 著しい多雨条件では除草効果が低下する場合があるので使用はさしひかえること。
- (8) 本剤は、移植前に生育したミズガヤツリには効果が劣るので、物理的防除方法などを用いて移植前に防除してから使用すること。
- (9) 散布田の田面水を他の作物に灌水しないこと。
- (10) 本剤はその殺草特性からいぐさ、れんこん、せり、くわいなどの生育を阻害する恐れがあるので、これらの作物の生育期に隣接田で使用する場合は十分注意すること。
- (11) いぐさ栽培予定水田では使用しないこと。
- (12) 本剤の使用に当っては、使用量、使用時期、使用方法など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、病害虫防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。

3. 水産動植物に有毒な農薬については、その旨

[ゼータワン1キロ粒剤]

- (1) 水産動植物（藻類）に影響を及ぼすので、河川、養殖池等に飛散、流入しないよう注意して使用すること。
- (2) 散布後は水管理に注意すること。

[ゼータワンフロアブル]

- (1) 水産動植物（藻類）に影響を及ぼすので、河川、養殖池等に飛散、流入しないよう注意して使用すること。
- (2) 散布後は水管理に注意すること。
- (3) 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、空袋等は水産動植物に影響を与えないよう適切に処理すること。

V. 残留性及び環境中予測濃度算定関係

1. 作物残留

1) 分析法の原理と操作概要

含水アセトニトリルで抽出。溶媒留去後、固相カートリッジ (GL-Pak PLS カートリッジ) で精製し、高速液体クロマトグラフ付質量分析計 (LC/MS/MS) で定量。

2) 分析対象の化合物

プロピリスルフロロン

化学名: 1-(2-chloro-6-propylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylsulfonyl)-3-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)urea

1-(2-クロロ-6-プロピルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イルスルホニル)-3-(4,6-ジメトキシピリミジン-2-イル)尿素

分子式 C₁₆H₁₈N₇O₅SCl

分子量: 455.88

3) 残留試験結果

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型 (有効成分含量) 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 ¹⁾	分析結果 (ppm)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					プロピリスルフロロン		プロピリスルフロロン	
					最高値	平均値	最高値	平均値
					(財) 残留農業研究所		住友化学株	
水稻 (露地) (玄米) 平成18年度	粒剤 (0.9%) 1 kg/10 a 散布	植調 (牛久)	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	61	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	76	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	91	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		植調 (福岡)	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	60	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	75	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	86	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	フロアブル (1.7%) 500 mL/10 a 散布	植調 (牛久)	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	61	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	76	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	91	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
植調 (福岡)	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
	2	60	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
	2	75	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
	2	86	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		

1) 各分析試料における移植後の経過日数

試料調製場所	最終処理後の経過日数	移植後の経過日数	
		1回目	2回目
植調(牛久)	61	15	65
	76	15	50
	91	15	35
植調(福岡)	60	15	41
	75	15	26
	86	8	15

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型 (有効成分含量) 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 ¹⁾	分析結果			
					公的分析機関		社内分析機関	
					プロピリスルフロン		プロピリスルフロン	
					最高値	平均値	最高値	平均値
					(財)残留農業研究所		住友化学株	
水稻 (露地) (稲わら) 平成18年度	粒剤 (0.9%) 1 kg/10 a 散布	植調 (牛久)	0	-	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
			2	61	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
			2	76	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
			2	91	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
		植調 (福岡)	0	-	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
			2	60	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
	フロアブル (1.7%) 500 mL/10 a 散布	植調 (牛久)	2	75	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
			2	86	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
			0	-	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
			2	61	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
		植調 (福岡)	2	76	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
			2	91	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
0	-	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			
2	60	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			
2	75	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			
2	86	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			

1) 各分析試料における移植後の経過日数

試料調製場所	最終処理後の経過日数	移植後の経過日数	
		1回目	2回目
植調(牛久)	61	15	65
	76	15	50
	91	15	35
植調(福岡)	60	15	41
	75	15	26
	86	8	15

【参考データ】植物代謝物PISN、ADNG、PIHUの作物残留

1) 分析法の原理と操作概要

含水アセトニトリルで抽出。溶媒留去後、固相カートリッジ (GL-Pak PLS カートリッジ) で精製し、高速液体クロマトグラフ付質量分析計 (LC/MS/MS) で定量。

2) 分析対象の化合物

①PISN

②ADNG

③PIHU

3) 残留試験結果

作物名 (栽培形態) (分析単位) 年度	剤型 (有効成分含量) 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) ¹⁾											
					公的分析機関						社内分析機関					
					PISN		ADNG		PIHU		PISN		ADNG		PIHU	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
					(財) 残留農薬研究所						住友化学(株)					
水稻 (露地) (玄米) 平成18年度	粒剤 (0.9%) 1 kg/10 a 散布	植調 (牛久)	0	-	<0.017	<0.017	<0.015	<0.015	<0.011	<0.011	<0.017	<0.017	<0.015	<0.015	<0.011	<0.011
			2 ²⁾	61	<0.017	<0.017	<0.015	<0.015	<0.011	<0.011	<0.017	<0.017	<0.015	<0.015	<0.011	<0.011
			2 ²⁾	76	<0.017	<0.017	<0.015	<0.015	<0.011	<0.011	<0.017	<0.017	<0.015	<0.015	<0.011	<0.011
		2 ²⁾	91	<0.017	<0.017	<0.015	<0.015	<0.011	<0.011	<0.017	<0.017	<0.015	<0.015	<0.011	<0.011	
		植調 (福岡)	0	-	<0.017	<0.017	<0.015	<0.015	<0.011	<0.011	<0.017	<0.017	<0.015	<0.015	<0.011	<0.011
			2 ²⁾	60	<0.017	<0.017	<0.015	<0.015	<0.011	<0.011	<0.017	<0.017	<0.015	<0.015	<0.011	<0.011
	2 ²⁾		75	<0.017	<0.017	<0.015	<0.015	<0.011	<0.011	<0.017	<0.017	<0.015	<0.015	<0.011	<0.011	
	フロアブル (1.7%) 500 mL/10 a 散布	植調 (牛久)	0	-	<0.017	<0.017	<0.015	<0.015	<0.011	<0.011	<0.017	<0.017	<0.015	<0.015	<0.011	<0.011
			2 ²⁾	61	<0.017	<0.017	<0.015	<0.015	<0.011	<0.011	<0.017	<0.017	<0.015	<0.015	<0.011	<0.011
			2 ²⁾	76	<0.017	<0.017	<0.015	<0.015	<0.011	<0.011	<0.017	<0.017	<0.015	<0.015	<0.011	<0.011
		2 ²⁾	91	<0.017	<0.017	<0.015	<0.015	<0.011	<0.011	<0.017	<0.017	<0.015	<0.015	<0.011	<0.011	
		植調 (福岡)	0	-	<0.017	<0.017	<0.015	<0.015	<0.011	<0.011	<0.017	<0.017	<0.015	<0.015	<0.011	<0.011
2 ²⁾			60	<0.017	<0.017	<0.015	<0.015	<0.011	<0.011	<0.017	<0.017	<0.015	<0.015	<0.011	<0.011	
2 ²⁾	75		<0.017	<0.017	<0.015	<0.015	<0.011	<0.011	<0.017	<0.017	<0.015	<0.015	<0.011	<0.011		
2 ²⁾	86	<0.017	<0.017	<0.015	<0.015	<0.011	<0.011	<0.017	<0.017	<0.015	<0.015	<0.011	<0.011			
水稻 (露地) (稲わら) 平成18年度	粒剤 (0.9%) 1 kg/10 a 散布	植調 (牛久)	0	-	<0.083	<0.083	<0.072	<0.072	<0.052	<0.052	<0.083	<0.083	<0.072	<0.072	<0.052	<0.052
			2 ²⁾	61	<0.083	<0.083	<0.072	<0.072	<0.052	<0.052	<0.083	<0.083	<0.072	<0.072	<0.052	<0.052
			2 ²⁾	76	<0.083	<0.083	<0.072	<0.072	<0.052	<0.052	<0.083	<0.083	<0.072	<0.072	<0.052	<0.052
		2 ²⁾	91	<0.083	<0.083	<0.072	<0.072	<0.052	<0.052	<0.083	<0.083	<0.072	<0.072	<0.052	<0.052	
		植調 (福岡)	0	-	<0.083	<0.083	<0.072	<0.072	<0.052	<0.052	<0.083	<0.083	<0.072	<0.072	<0.052	<0.052
			2 ²⁾	60	<0.083	<0.083	<0.072	<0.072	<0.052	<0.052	<0.083	<0.083	<0.072	<0.072	<0.052	<0.052
	2 ²⁾		75	<0.083	<0.083	<0.072	<0.072	<0.052	<0.052	<0.083	<0.083	<0.072	<0.072	<0.052	<0.052	
	2 ²⁾	86	<0.083	<0.083	<0.072	<0.072	<0.052	<0.052	<0.083	<0.083	<0.072	<0.072	<0.052	<0.052		
	フロアブル (1.7%) 500 mL/10 a 散布	植調 (牛久)	0	-	<0.083	<0.083	<0.072	<0.072	<0.052	<0.052	<0.083	<0.083	<0.072	<0.072	<0.052	<0.052
			2 ²⁾	61	<0.083	<0.083	<0.072	<0.072	<0.052	<0.052	<0.083	<0.083	<0.072	<0.072	<0.052	<0.052
			2 ²⁾	76	<0.083	<0.083	<0.072	<0.072	<0.052	<0.052	<0.083	<0.083	<0.072	<0.072	<0.052	<0.052
		2 ²⁾	91	<0.083	<0.083	<0.072	<0.072	<0.052	<0.052	<0.083	<0.083	<0.072	<0.072	<0.052	<0.052	
植調 (福岡)		0	-	<0.083	<0.083	<0.072	<0.072	<0.052	<0.052	<0.083	<0.083	<0.072	<0.072	<0.052	<0.052	
		2 ²⁾	60	<0.083	<0.083	<0.072	<0.072	<0.052	<0.052	<0.083	<0.083	<0.072	<0.072	<0.052	<0.052	
	2 ²⁾	75	<0.083	<0.083	<0.072	<0.072	<0.052	<0.052	<0.083	<0.083	<0.072	<0.072	<0.052	<0.052		
2 ²⁾	86	<0.083	<0.083	<0.072	<0.072	<0.052	<0.052	<0.083	<0.083	<0.072	<0.072	<0.052	<0.052			

1) 分析結果は全て親化合物プロピリスルフロンの換算した数値である。

2) 1回目の処理については、移植15日後に実施。

3) 1回目の処理については、移植8日後に実施。

2. 土壌残留性

(1) 分析法の原理と操作概要

試料をアセトニトリル/2%アンモニア水混液で加温抽出 (50°C) 後濃縮し、残渣を固相カートリッジ (プロピリスルフロンの CDPM および PIHU : Oasis WAX カートリッジ、ADPM、PISN および UDPM : Oasis MCX カートリッジ) で精製し、高速液体クロマトグラフ付質量分析計 (LC/MS/MS) を用いて定量する。

(2) 分析対象の化合物

① プロピリスルフロンの

化学名: 1-(2-chloro-6-propylimidazo[1,2-*b*]pyridazin-3-ylsulfonyl)-3-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)urea

1-(2-クロロ-6-プロピルイミダゾ[1,2-*b*]ピリダジン-3-イルスルホニル)-3-(4,6-ジメトキシピリミジン-2-イル)尿素

分子式: $C_{16}H_{18}N_7O_5SCl$

分子量: 455.88

② ADPM

③ CDPM

④ PIHU

⑤ PISN

⑥ UDPM

(3) 残留試験結果

(i) 水田土壌 (容器内試験)

① 親化合物(プロピリスルフロンの)

半減期 : 日本植物調節剤研究協会研究所 (火山灰、軽埴土) 33 日
 大阪府立食とみどりの総合技術センター (洪積土、埴壤土) 6 日

② 親化合物(プロピリスルフロンの)+代謝物 (ADPM 及び PISN のうち残留濃度の高い化合物)+代謝物 (CDPM)+代謝物(PIHU)+代謝物 (UDPM)

半減期 : 日本植物調節剤研究協会研究所 (火山灰、軽埴土) 70 日
 大阪府立食とみどりの総合技術センター (洪積土、埴壤土) 19 日

分析機関：住友化学株式会社

試料調製 及び 採取場所	被験物質の 処理方法		経過 日数	測定値 (mg/kg)												合計 #
	濃度	回数		親化合物 プロピリスル フロンの		代謝物* ADPM		代謝物* CDPM		代謝物* PIHU		代謝物* PISN		代謝物* UDPM		
				最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
日本植物 調節剤 研究協会 研究所 (火山灰、軽埴土) 水田 平成 18 年度	標準品 20 µg/mL アセトニトリル溶液 0.225 mL 土壌濃度： 0.45 mg/kg 25℃	0	—	<0.002	<0.002	<0.006	<0.006	<0.006	<0.006	<0.003	<0.003	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.022
		1	0	0.465	0.442	<0.006	<0.006	<0.006	<0.006	<0.003	<0.003	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	0.462
		1	1	0.338	0.330	0.009	0.009	<0.006	<0.006	<0.003	<0.003	0.085	0.081	0.069	0.069	0.489
		1	3	0.375	0.373	0.015	0.012	<0.006	<0.006	0.004	0.004	0.086	0.083	0.074	0.071	0.537
		1	7	0.328	0.322	0.015	0.012	<0.006	<0.006	0.004	0.004	0.091	0.090	0.071	0.069	0.491
		1	14	0.292	0.288	0.015	0.015	<0.006	<0.006	0.004	0.004	0.091	0.090	0.060	0.060	0.448
		1	30	0.234	0.232	0.012	0.012	<0.006	<0.006	0.005	0.004	0.095	0.093	0.053	0.051	0.386
		1	60	0.141	0.140	0.012	0.012	<0.006	<0.006	0.003	0.003	0.120	0.111	0.037	0.037	0.297
		1	91	0.092	0.085	0.009	0.006	<0.006	<0.006	0.003	0.003	0.101	0.096	0.030	0.028	0.218
		1	120	0.069	0.066	0.009	0.009	<0.006	<0.006	<0.003	<0.003	0.100	0.093	0.028	0.023	0.191
		1	183	0.049	0.046	0.012	0.012	<0.006	<0.006	<0.003	<0.003	0.108	0.106	0.016	0.014	0.175
1	399	0.013	0.012	0.021	0.012	<0.006	<0.006	<0.003	<0.003	0.118	0.111	0.018	0.014	0.146		
大阪食と みどり総合 技術センター (洪積土、埴壤土) 水田 平成 18 年度	標準品 20 µg/mL アセトニトリル溶液 0.225 mL 土壌濃度： 0.45 mg/kg 25℃	0	—	<0.002	<0.002	<0.006	<0.006	<0.006	<0.006	<0.003	<0.003	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.022
		1	0	0.485	0.480	<0.006	<0.006	<0.006	<0.006	<0.003	<0.003	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	0.500
		1	1	0.366	0.360	0.009	0.006	<0.006	<0.006	0.009	0.008	0.085	0.083	0.067	0.062	0.519
		1	3	0.373	0.360	0.012	0.012	<0.006	<0.006	0.045	0.039	0.083	0.083	0.062	0.062	0.550
		1	7	0.218	0.217	0.012	0.012	<0.006	<0.006	0.079	0.072	0.085	0.083	0.046	0.044	0.422
		1	14	0.110	0.107	0.009	0.006	<0.006	<0.006	0.101	0.099	0.085	0.083	0.021	0.018	0.313
		1	30	0.059	0.048	<0.006	<0.006	<0.006	<0.006	0.077	0.066	0.076	0.076	0.007	0.007	0.203
		1	60	0.019	0.018	<0.006	<0.006	<0.006	<0.006	0.019	0.016	0.083	0.083	<0.005	<0.005	0.128
		1	95	0.025	0.024	<0.006	<0.006	<0.006	<0.006	0.027	0.026	0.083	0.080	0.005	0.005	0.141
		1	120	0.019	0.018	<0.006	<0.006	<0.006	<0.006	0.034	0.031	0.068	0.066	<0.005	<0.005	0.126
		1	183	0.010	0.008	0.006	0.006	<0.006	<0.006	0.009	0.006	0.091	0.080	<0.005	<0.005	0.105
1	399	0.002	0.002	0.012	0.012	<0.006	<0.006	<0.003	<0.003	0.075	0.073	<0.005	<0.005	0.089		

* 代謝物 ADPM、代謝物 CDPM、代謝物 PIHU、代謝物 PISN および代謝物 UDPM の測定値は、親化合物プロピリスルフロンの換算した数値である。

合計値はプロピリスルフロンの代謝分解経路を考慮し、以下の様に計算した。
 合計 = 親(平均値) + ADPM及びPISNのうち残留濃度の高い化合物 (平均値) + CDPM (平均値)
 + PIHU (平均値) + UDPM (平均値)

(ii) 水田土壌 (圃場試験)

(1) グラフから求めた半減期

① 化合物(プロピリスルフロロン)

半減期 : 日本植物調節剤研究協会研究所 (火山灰、軽埴土) 2日
 大阪府立食とみどりの総合技術センター (洪積土、埴埴土) 5日

②親化合物(プロピリスルフロロン)+代謝物 (ADPM 及び PISN のうち残留濃度の高い化合物)+代謝物(CDPM)+代謝物(PIHU)+代謝物 (UDPM)

半減期 : 日本植物調節剤研究協会研究所 (火山灰、軽埴土) 8日
 大阪府立食とみどりの総合技術センター (洪積土、埴埴土) 5日

(2) 計算式から求めた半減期

①化合物(プロピリスルフロロン)

半減期 : 日本植物調節剤研究協会研究所 (火山灰、軽埴土) 22日(近似式:Gustafson)
 大阪府立食とみどりの総合技術センター (洪積土、埴埴土) 5日(近似式:Gustafson)

②親化合物(プロピリスルフロロン)+代謝物 (ADPM 及び PISN のうち残留濃度の高い化合物)+代謝物(CDPM)+代謝物(PIHU)+代謝物 (UDPM)

半減期 : 日本植物調節剤研究協会研究所 (火山灰、軽埴土) 2日
 (近似式:Double First Order in Parallel)
 大阪府立食とみどりの総合技術センター (洪積土、埴埴土) 9日
 (近似式:Double First Order in Parallel)

分析機関:住友化学株式会社

試料調製 及び 採取場所	被験物質の 処理方法		経過 日数	測定値 (mg/kg)													
	濃度・量	回数		親化合物 プロピリスル		代謝物* ADPM		代謝物* CDPM		代謝物* PIHU		代謝物* PISN		代謝物* UDPM		合計#	
				最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値		
日本植物 調節剤 研究協会 研究所 (火山灰、軽埴土) 水田 平成18年度	粒剤 (0.9%) 5 kg/10 a 田面散布	0	—	<0.002	<0.002	<0.006	<0.006	<0.006	<0.006	<0.003	<0.003	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.022	
			2	0	1.30	1.25	0.115	0.109	<0.006	<0.006	0.007	0.006	0.110	0.106	0.021	0.018	1.39
			2	1	0.681	0.684	0.106	0.106	<0.006	<0.006	0.007	0.006	0.100	0.098	0.016	0.016	0.798
			2	3	0.613	0.608	0.123	0.118	0.005	0.006	0.005	0.005	0.100	0.098	0.028	0.028	0.765
			2	7	0.586	0.578	0.126	0.123	<0.006	<0.006	0.009	0.009	0.129	0.129	0.025	0.025	0.747
			2	14	0.391	0.378	0.100	0.100	<0.006	<0.006	0.006	0.006	0.106	0.103	0.023	0.023	0.516
			2	30	0.370	0.351	0.109	0.109	<0.006	<0.006	0.005	0.005	0.158	0.154	0.021	0.018	0.534
			2	59	0.136	0.132	0.065	0.059	<0.006	<0.006	0.003	0.003	0.143	0.134	0.012	0.012	0.287
			2	91	0.167	0.165	0.068	0.065	<0.006	<0.006	0.003	0.003	0.251	0.239	0.009	0.009	0.423
			2	120	0.160	0.142	0.050	0.047	<0.006	<0.006	<0.003	<0.003	0.159	0.158	0.009	0.009	0.316
			2	182	0.091	0.074	0.035	0.035	<0.006	<0.006	<0.003	<0.003	0.121	0.120	0.009	0.009	0.212
			2	273	0.108	0.107	0.038	0.035	<0.006	<0.006	<0.003	<0.003	0.221	0.216	0.012	0.009	0.341
			2	343	0.032	0.032	0.024	0.024	<0.006	<0.006	<0.003	<0.003	0.125	0.120	0.005	0.005	0.166
			大阪食と みどり総合技 術センター (洪積土、埴埴土) 水田 平成18年度	粒剤 (0.9%) 5 kg/10 a 田面散布	0	—	<0.002	<0.002	<0.006	<0.006	<0.006	<0.006	<0.003	<0.003	<0.004	<0.004	<0.005
2	0	0.354				0.338	0.018	0.018	<0.006	<0.006	0.024	0.024	0.032	0.030	0.009	0.009	0.407
2	1	0.525				0.507	0.044	0.041	<0.006	<0.006	0.044	0.043	0.056	0.056	0.012	0.012	0.624
2	3	0.697				0.694	0.056	0.056	0.006	0.006	0.124	0.124	0.121	0.120	0.018	0.018	0.962
2	7	0.164				0.162	0.029	0.029	<0.006	<0.006	0.046	0.045	0.065	0.063	0.007	0.005	0.281
2	15	0.015				0.014	<0.006	<0.006	<0.006	<0.006	0.005	0.005	0.032	0.032	<0.005	<0.005	0.082
2	30	0.006				0.006	<0.006	<0.006	<0.006	<0.006	<0.003	<0.003	0.030	0.030	<0.005	<0.005	0.050
2	60	0.003				0.002	<0.006	<0.006	<0.006	<0.006	<0.003	<0.003	0.022	0.022	<0.005	<0.005	0.038
2	90	0.002				0.002	<0.006	<0.006	<0.006	<0.006	<0.003	<0.003	0.015	0.015	<0.005	<0.005	0.031
2	120	0.002				0.002	<0.006	<0.006	<0.006	<0.006	<0.003	<0.003	0.027	0.027	<0.005	<0.005	0.043
2	180	0.002				0.002	<0.006	<0.006	<0.006	<0.006	<0.003	<0.003	0.020	0.020	<0.005	<0.005	0.036
2	269	<0.002				<0.002	<0.006	<0.006	<0.006	<0.006	<0.003	<0.003	0.032	0.032	<0.005	<0.005	0.048
2	360	<0.002				<0.002	<0.006	<0.006	<0.006	<0.006	<0.003	<0.003	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.022

* 代謝物 ADPM、代謝物 CDPM、代謝物 PIHU、代謝物 PISN および代謝物 UDPM の測定値は、親化合物プロピリスルフロロンに換算した数値である。

合計値はプロピリスルフロロンの代謝分解経路を考慮し、以下の様に計算した。
 合計=親(平均値)+ADPM 及び PISN のうち残留濃度の高い化合物 (平均値)+CDPM (平均値)+PIHU (平均値)
 +UDPM (平均値)

3. 環境中予測濃度算定関係

水質汚濁性

(1) 分析法の原理と操作概要

プロピリスルフロンの分析手法

試料を陰イオン交換系ミニカラムで抽出し、高速液体クロマトグラフ付質量分析計 (LC/MS/MS) を用いて定量する。

代謝分解物 ADPM、CDPM、PISN および UDPM の分析手法

試料を陽イオン交換系ミニカラムで抽出し、高速液体クロマトグラフ付質量分析計 (LC/MS/MS) を用いて定量する。

(2) 分析対象の化合物名

① プロピリスルフィン

化学名： 1-(2-chloro-6-propylimidazo[1,2-*b*]pyridazin-3-ylsulfonyl)-3-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)urea

1-(2-クロロ-6-プロピルイミダゾ[1,2-*b*]ピリダジン-3-イルスルホニル)-3-(4,6-ジメトキシピリミジン-2-イル)尿素

分子式： $C_{16}H_{18}N_7O_5SCl$

分子量： 455.88

② ADPM

③ CDPM

④ PIHU

⑤ PISN

⑥ UDPM

(3) 試験結果

(i) 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	被験物質の 処理方法 濃度・量	使用 回数	経過 日数	測定値 (mg/L)											
				プロピリスルホン		代謝物 ADPM*		代謝物 CDPM*		代謝物 PIHU*		代謝物 PISN*		代謝物 UDPM*	
				最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
残留農薬研究所 試験区1 (灰色低地土、 軽塩土) 水田 平成18年度	粒剤 (0.9%) 1 kg/10 a 田面散布	0	—	<0.0001	<0.0001	<0.00030	<0.00030	<0.00011	<0.00011	<0.00011	<0.00011	<0.00020	<0.00020	<0.00021	<0.00021
		1	0	0.0997	0.0996	0.00294	0.00294	<0.00011	<0.00011	<0.00011	<0.00011	0.00226	0.00222	0.00023	0.00023
		1	1	0.0959	0.0948	0.00206	0.00176	0.00015	0.00015	0.00031	0.00031	0.00166	0.00163	<0.00021	<0.00021
		1	3	0.0458	0.0458	0.00147	0.00147	0.00018	0.00018	0.00041	0.00041	0.00138	0.00136	<0.00021	<0.00021
		1	7	0.0127	0.0124	0.00118	0.00118	0.00015	0.00015	0.00021	0.00021	0.00078	0.00076	<0.00021	<0.00021
1	14	0.0030	0.0019	0.00059	0.00059	<0.00011	<0.00011	<0.00011	<0.00011	0.00043	0.00043	<0.00021	<0.00021		
残留農薬研究所 試験区2 (多湿黒ボク土、 塩壌土) 水田 平成18年度	粒剤 (0.9%) 1 kg/10 a 田面散布	0	—	<0.0001	<0.0001	<0.00030	<0.00030	<0.00011	<0.00011	<0.00011	<0.00011	<0.00020	<0.00020	<0.00021	<0.00021
		1	0	0.129	0.128	0.00235	0.00235	<0.00011	<0.00011	<0.00011	<0.00011	0.00168	0.00168	<0.00021	<0.00021
		1	1	0.0918	0.0906	0.00176	0.00176	0.00011	0.00011	<0.00011	<0.00011	0.00128	0.00128	<0.00021	<0.00021
		1	3	0.0440	0.0440	0.00118	0.00118	0.00018	0.00015	<0.00011	<0.00011	0.00111	0.00110	<0.00021	<0.00021
		1	7	0.0138	0.0136	0.00088	0.00088	0.00015	0.00015	<0.00011	<0.00011	0.00068	0.00066	<0.00021	<0.00021
1	14	0.0016	0.0016	0.00059	0.00059	<0.00011	<0.00011	<0.00011	<0.00011	0.00028	0.00027	<0.00021	<0.00021		

* 代謝物 ADPM、CDPM、PIHU、PISN および UDPM の測定値は、親化合物プロピリスルホンに換算した数値である。

(ii) 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	被験物質の 処理方法 濃度・量	使用 回数	経過 日数	測定値 (mg/L)											
				プロピリスルホン		代謝物 ADPM*		代謝物 CDPM*		代謝物 PIHU*		代謝物 PISN*		代謝物 UDPM*	
				最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
残留農薬研究所 試験区1 (灰色低地土、 軽塩土) 水田 平成18年度	粒剤 (0.9%) 1 kg/10 a 田面散布	0	—	<0.0001	<0.0001	<0.00030	<0.00030	<0.00011	<0.00011	<0.00011	<0.00011	<0.00020	<0.00020	<0.00021	<0.00021
		1	7	<0.0001	<0.0001	<0.00030	<0.00030	<0.00011	<0.00011	<0.00011	<0.00011	<0.00020	<0.00020	<0.00021	<0.00021
		1	14	<0.0001	<0.0001	<0.00030	<0.00030	<0.00011	<0.00011	<0.00011	<0.00011	<0.00020	<0.00020	<0.00021	<0.00021
残留農薬研究所 試験区2 (多湿黒ボク土、 塩壌土) 水田 平成18年度	粒剤 (0.9%) 1 kg/10 a 田面散布	0	—	<0.0001	<0.0001	<0.00030	<0.00030	<0.00011	<0.00011	<0.00011	<0.00011	<0.00020	<0.00020	<0.00021	<0.00021
		1	7	<0.0001	<0.0001	<0.00030	<0.00030	<0.00011	<0.00011	<0.00011	<0.00011	<0.00020	<0.00020	<0.00021	<0.00021
		1	14	<0.0001	<0.0001	<0.00030	<0.00030	<0.00011	<0.00011	<0.00011	<0.00011	<0.00020	<0.00020	<0.00021	<0.00021

* 代謝物 ADPM、CDPM、PIHU、PISN および UDPM の測定値は、親化合物プロピリスルホンに換算した数値である。

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

資料 No.	試験の種類・ 被験物質 [住友 Ref 番号]	供試 生物	1 群 当りの 供試数	試験 方法	試験 水温 (℃)	結果 [LC ₅₀ 又はEC ₅₀ 値(mg/L) *]				試験機関 (報告年)	記載頁
						24h	48h	72h	96h		
1-1 (GLP)	魚類 急性毒性試験 原体(純度 ()) [TKW-0001J]	コイ	10	止水	21.9 ~ 22.1	>10 (9.8)	>10 (9.8)	>10 (9.6)	>10 (9.6)	STS (2006)	38
1-2 (GLP)	シジミ類 急性遊泳阻害試験 原体(純度 ()) [TKW-0002J]	材 シジミ	20	止水	20.0 ~ 20.4	>10 (9.6)	>10 (9.6)	-	-	STS (2006)	40
1-3 (GLP)	藻類 生長阻害試験 原体(純度 ()) [TKW-0003J] [TKW-0012J]	緑藻**	初期 濃度 1x10 ⁴ cells/ mL	振盪 培養	22.7 ~ 23.8	ErC ₅₀ (0-72h) : >0.011 (>0.011) [NOECr(0-72h) : 0.0011 (0.0011)] [EbC ₅₀ (0-72h) : 0.0052 (0.0050)] [NOECb(0-72h) : 0.0011 (0.0011)]				STS (2006)	42
製 1-1 (GLP)	魚類 急性毒性試験 0.9%粒剤 [TKW-0008J]	コイ	10	止水	22.2 ~ 22.4	>1000	>1000	>1000	>1000	STS (2007)	44
製 1-2 (GLP)	シジミ類 急性遊泳阻害試験 0.9%粒剤 [TKW-0006J]	材 シジミ	20	止水	20.0 ~ 20.1	>1000	>1000	-	-	STS (2007)	46
製 1-3 (GLP)	藻類 生長阻害試験 0.9%粒剤 [TKW-0007J]	緑藻**	初期 濃度 1x10 ⁴ cells/ mL	振盪 培養	20.5 ~ 21.6	ErC ₅₀ (0-72h) : 1.5 [NOECr(0-72h) : 0.041]				STS (2007)	48
製 1-4 (GLP)	魚類 急性毒性試験 1.7%707ブル [TKW-0009J]	コイ	10	止水	21.9 ~ 22.5	>1000	>1000	>1000	>1000	STS (2008)	49
製 1-5 (GLP)	シジミ類 急性遊泳阻害試験 1.7%707ブル [TKW-0010J]	材 シジミ	20	止水	19.7 ~ 19.8	>1000	>1000	-	-	STS (2008)	51
製 1-6 (GLP)	藻類 生長阻害試験 1.7%707ブル [TKW-0011J]	緑藻**	初期 濃度 1x10 ⁴ cells/ mL	振盪 培養	19.8 ~ 21.3	ErC ₅₀ (0-72h) : 0.90 [NOECr(0-72h) : 0.10]				STS (2008)	53

結果の項* : 設定濃度に基づく値、()内は有効成分換算値

供試生物の項 緑藻** : 学名 *Pseudokirchneriella subcapitata*

STS : 住化テクノサービス株式会社

(1) プロピリスルフロンの魚類(コイ)を用いた急性毒性試験 (資料 1-1)

試験機関：住化テクノサービス(株)
 [GLP 対応]
 報告書作成年：2006 年

被験物質：プロピリスルフロンの原体(純度)

供試生物：コイ(学名 *Cyprinus carpio*)

一群各 10 尾

平均全長：4.5 cm (4.1~4.8 cm)、平均体重：1.04 g (0.86~1.21 g)

方法：

暴露条件：止水式

環境条件：試験には総ガラス製水槽(300 × 300 × 300 H mm、容量 20 L)を用いた。

照明は室内光で、明暗周期は明 16 時間/暗 8 時間であった。試験開始 48 時間前から給餌を止めた。暴露期間中の水質は、pH 7.7~7.8、溶存酸素濃度 6.4~8.3 mg/L であった。

試験液の調製方法：

溶解助剤として *N,N*-ジメチルホルムアミド(DMF)を使用した。被験物質 500 mg を 5 mL 容メスフラスコに秤取り、溶解助剤で 5 mL に定容して、試験原液を調製した(被験物質濃度 100 mg/mL)。この原液 2.0 mL を希釈水 20 L を充たした容器へ攪拌しながら添加した。

なお、対照には希釈水のみ(対照区)と、溶解助剤(DMF)のみ(助剤対照区(100 µL/L))を設けた。

試験水温：21.9~22.1℃

結果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	10	
	実測濃度(平均)	9.6	
LC ₅₀ 値 (mg/L) * **	24 時間	> 10	(9.6) ***
	48 時間	> 10	(9.6) ***
	72 時間	> 10	(9.6) ***
	96 時間	> 10	(9.6) ***
NOEC (mg/L) *	96 時間	10	(9.6) ***

* : 試験液中の被験物質濃度の変動が設定濃度の ± 20% 未満であったため、設定濃度に基づいた。

** : 限度試験としたため、統計手法による LC₅₀ の算出はしなかった。

*** : () 内は有効成分換算値。

試験溶液中の被験物質濃度の測定結果は、試験開始時は 10.0 mg/L (設定濃度の 100%)、試験終了時は 9.1 mg/L (設定濃度の 91%) であり、平均実測濃度は 9.6 mg/L (設定濃度の 96%) であった。試験液中の被験物質濃度の変動が設定濃度の $\pm 20\%$ 未満であったため、毒性結果は設定濃度に基づいた。

10 mg/L のみの限度試験において、供試生物に何ら異常は観察されず、影響は認められなかった。

調製した試験液に肉眼的沈殿や析出は認められず、暴露期間中の試験液はすべて透明であった。

(2) プロピリスルフロンのミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 1-2)

試験機関：住化テクノサービス(株)

[GLP 対応]

報告書作成年：2006 年

被験物質：プロピリスルフロンの原体 (純度)

供試生物：オオミジンコ (学名 *Daphnia magna*、生後 24 時間以内の雌の幼体)

一群各 20 頭 (5 頭/容器 × 4 連)

方法：

暴露条件：止水式

環境条件：試験には 100 mL 容ガラス製ビーカーを用い、試験液量を 100 mL とした。

照明は室内光 (741~1020 lx) で、明 16 時間/暗 8 時間とした。給餌およびエアレーションは実施しなかった。暴露期間中の試験液の溶存酸素濃度は 8.3~8.8 mg/L、pH は 7.7~7.9 であった。

試験液の調製方法：

溶解助剤として *N,N*-ジメチルホルムアミド (DMF) を使用した。被験物質 10.0 mg に溶解助剤で 100 μ L を加えて溶解した。これを攪拌されている希釈水に十分量の希釈水で洗いこみ、その後 1 L に定容してさらに攪拌した。対照には希釈水のみ対照区と、10 mg/L 区と同じ溶解助剤濃度の助剤対照区 (100 μ L/L) を設けた。

試験水温：20.0~20.4℃

結果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	10	
	実測濃度 (平均)	9.6	
EC ₅₀ 値 (mg/L) * **	24 時間	> 10 (> 9.6) ***	
	48 時間	> 10 (> 9.6) ***	
NOEC (mg/L) *	48 時間	10 (9.6) ***	

* : 試験液中の被験物質濃度の変動が設定濃度の \pm 20% 未満であったため、設定濃度に基づいた。

** : 暴露 24 および 48 時間のいずれにおいても遊泳阻害率が 0% であったため、統計手法による EC₅₀ の算出はしなかった。

*** : () 内は有効成分換算値。

試験溶液中の被験物質濃度の測定結果は、試験開始時は 9.9 mg/L (設定濃度の 99%)、試験終了時は 9.3 mg/L (設定濃度の 93%) であり、平均実測濃度は 9.6 mg/L (設定濃度の 96%) であった。試験液中の被験物質濃度の変動が設定濃度の $\pm 20\%$ 未満であったため、毒性結果は設定濃度に基づいた。

中毒症状は暴露 24 および 48 時間のいずれにおいても見られなかった。

調製した試験液には沈殿は認められず、試験期間を通じて無色透明であった。

(3) プロピリスルフロンの藻類生長阻害試験

(資料 1-3)

試験機関：住化テクノサービス(株)

[GLP 対応]

報告書作成年：2006 年

被験物質：プロピリスルフロンの原体 (純度)

供試生物：淡水緑藻 (学名 *Pseudokirchneriella subcapitata*, ATCC22662 株)

初期濃度 1×10^4 cells/mL

方 法：

暴露条件：振盪培養

環境条件：pH 暴露開始時 7.8、暴露終了時 8.1~9.0

培養器内の照度 3900~4400 lx で連続照明

振盪速度 100 rpm

試験液の調製方法：

溶解助剤として *N,N*-ジメチルホルムアミド (DMF) を使用した。被験物質 10.0 mg に溶解助剤を添加してよく混和し 10 mL に定容後、さらに溶解助剤で適宜希釈して各試験原液を調製した。これらの試験原液からそれぞれ一定量を培地に添加し、500 mL の定容して各設定濃度の試験液を調製した。対照には被験物質を加えない培地のみが無処理対照区と、試験最高濃度区と同じ助剤濃度の助剤対照区 (50 μ L/L) を設けた。

培養温度：22.7~23.8℃

結 果：次表に示す。

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0.00050, 0.0011, 0.0023, 0.0050, 0.011
	実測濃度 (平均)	0.00053, 0.00099, 0.0023, 0.0050, 0.011
生長曲線下面積の比較による阻害濃度 (面積法)		
EbC ₅₀ 値 (mg/L) * ** [95%信頼限界]	0~72 時間	0.0052 (0.0050) **** [0.0046~0.0059 (0.0044~0.0057) ****]
NOECb (mg/L) * ***		0.0011 (0.0011) ****
生長速度比較による阻害濃度 (速度法)		
ErC ₅₀ 値 (mg/L) *	24~48 時間	> 0.011 (> 0.011) ****
NOECr (mg/L) * ***		0.0023 (0.0022) ****
ErC ₅₀ 値 (mg/L) *	24~72 時間	> 0.011 (> 0.011) ****
NOECr (mg/L) * ***		0.0023 (0.0022) ****
ErC ₅₀ 値 (mg/L) *	0~72 時間	> 0.011 (0.011) ****
NOECr (mg/L) * ****		0.0011 (0.0011) ****

* : 試験液中の被験物質濃度の変動が設定濃度の ± 20% 未満であったため、設定濃度に基づいた。

** : ロジット (Logit) 法により算出

*** : 多重比較検定 (Dunnnett 法) により算出

**** : () 内は有効成分換算値。

***** : 計算ソフト Ecotox Statics ver. 2.3b により解析した (Dunnnett 法)。

試験溶液中の被験物質濃度の測定結果は、試験開始時は 0.00049, 0.0010, 0.0022, 0.0051 および 0.011 mg/L (設定濃度の 90.9~102%)、試験終了時は 0.00056, 0.00098, 0.0023, 0.0049 および 0.010 mg/L (設定濃度の 89.1~112%) であり、平均実測濃度は 0.00053, 0.00099, 0.0023, 0.0050, 0.011 mg/L (設定濃度の 90~105%) であった。試験液中の被験物質濃度の変動が設定濃度の ± 20% 未満であったため、毒性結果は設定濃度に基づいた。

暴露終了時、0.0050 mg/L 以上の濃度区で変形細胞 (膨張) が観察され、被験物質濃度に依存してその割合が増加した。他の濃度 (0.00050, 0.0011 および 0.0023 mg/L)、助剤対照区および無処理対照区では形態学的な異常は認められなかった。調製した試験液はすべて無色透明で、沈殿などは認められず、72 時間後の試験液にも沈殿などは認められなかった。

(4) プロピリスルフロン 0.9% 粒剤の魚類(コイ)を用いた急性毒性試験 (資料 製 1-1)

試験機関：住化テクノサービス(株)

[GLP 対応]

報告書作成年：2007 年

被験物質：0.9% 粒剤

[組成] プロピリスルフロン 0.9%

界面活性剤、鉍物質微粉等 99.1%

供試生物：コイ (学名 *Cyprinus carpio*)

一群各 10 尾

平均全長：4.4 cm (4.1~4.6 cm)、平均体重：0.92 g (0.81~1.08 g)

方 法：

暴露条件：止水式

環境条件：試験には総ガラス製水槽 (300 × 300 × 300 H mm、容量 20 L) を用いた。

照明は室内光で、明暗周期は明 16 時間/暗 8 時間であった。試験開始 48 時間前から給餌を止めた。暴露期間中の水質は、pH 7.5~7.8、溶存酸素濃度 5.4~8.5 mg/L であった。

試験液の調製方法：

被験物質 20.0001 g を秤量し、希釈水 (試験水温に温度調節した脱塩素水) 20 L を入れた容器に添加、調製した。対照には被験物質を加えない希釈水のみを無処理対照区を設けた。

試験水温：22.2~22.4℃

結 果：

試験濃度 (設定濃度、mg/L)	1000	
LC ₅₀ 値 (mg/L) *	24 時間	> 1000
	48 時間	> 1000
	72 時間	> 1000
	96 時間	> 1000
NOEC (mg/L) *	1000	

* : 結果は全て設定濃度に基づく

暴露開始 96 時間後における供試生物の死亡率は、無処理対照区および 1000 mg/L 区とも 0% で、両区とも中毒症状は認められなかった。

試験液は調製時から暴露終了時まで濁りが認められ不透明であった。また、終了

時の試験液に沈殿が認められた。

(5) プロピリスルフロンのミジンコ類急性遊泳阻害試験 (資料 製1-2)

試験機関：住化テクノサービス (株)

[GLP 対応]

報告書作成年：2007 年

被験物質：0.9%粒剤

[組成] プロピリスルフロンの 0.9%
界面活性剤、鉍物質微粉等 99.1%

供試生物：オオミジンコ (学名 *Daphnia magna*, 生後 24 時間未満の幼体)

一群各 20 頭 (5 頭/容器 × 4 連)

方 法：

暴露条件：止水式

環境条件；試験には 100 mL 容ガラス製ビーカーを用い、試験液量を 100 mL とした。照明は室内光で、明暗周期は明 16 時間/暗 8 時間とした。給餌およびエアレーションは実施しなかった。暴露期間中の試験液の溶存酸素濃度は 8.3~8.8 mg/L、pH は 7.7~8.0 であった。

試験液の調製方法：

被験物質を電子天秤で 0.5630 g 秤量し、希釈水で 100 mL に定容して試験原液を使用時に調製した。この試験原液から各設定濃度に必要な量を採取し、希釈水で 500 mL に定容して試験液を調製した。1000 mg/L 区については、被験物質を必要量秤量し直接希釈水に懸濁して試験液を調製した。

対照には希釈水 (人工調製水 Elendt M4) のみの対照区を設けた。

試験水温：20.0~20.1℃

結 果：

試験濃度 (設定濃度, mg/L)	46, 100, 220, 460, 1000	
EC ₅₀ 値 (mg/L) *	24 時間	> 1000
	48 時間	> 1000
NOEC (mg/L) *	48 時間	46

* : 結果は全て設定濃度に基づく

中毒症状は暴露 24 時間では見られなかったが、暴露 48 時間では 100 mg/L 区以上において自発的遊泳減少が見られた。

暴露 24 および 48 時間のいずれにおいても、試験最高濃度区 (1000 mg/L) における遊泳阻害率が 50% 未満であった。

試験液は調製直後に沈殿と濁りが認められ、1000 mg/L では暴露 48 時間後まで継続して沈殿と濁りが認められた。

(6) プロピリスルフロン 0.9%粒剤の藻類生長阻害試験

(資料 製 1-3)

試験機関：住化テクノサービス (株)

[GLP 対応]

報告書作成年：2007 年

被験物質：0.9%粒剤

[組成] プロピリスルフロン 0.9%

界面活性剤、鉱物質微粉等 99.1%

供試生物：淡水緑藻 (学名 *Pseudokirchneriella subcapitata*, ATCC22662 株)

初期濃度 1×10^4 cells/mL

方 法：

暴露条件：振盪培養

環境条件：pH 暴露開始時 7.8~7.9、暴露終了時 7.7~8.1

培養器内の光量子束密度 60~70 $\mu\text{E}/\text{m}^2/\text{s}$ で連続照明

振盪速度 100 rpm

試験液の調製方法：

被験物質を電子天秤で 0.0495 g 秤量し、培地で 100 mL に定容後、更に適宜希釈して各試験原液を調製した。各濃度区の試験液は、使用時にこれらの試験原液からそれぞれ設定濃度となるように必要量を採取し、培地で 500 mL に定容して一括調製した。

対照には培地 (OECD ガイドラインに記載のもの) のみの無処理対照区を設けた。

培養温度：20.5~21.6°C

結 果：

試験濃度 (設定濃度, mg/L)	0.041, 0.10, 0.26, 0.64, 1.6, 4.0, 10	
ErC ₅₀ 値 (mg/L) * **	0~72 時間	1.5 (1.3~1.7)
NOECr (mg/L) * ***		0.041

* : 結果は全て設定濃度に基づく

** : Logit 法により算出、カッコ内は 95%信頼限界

*** : 多重比較検定 (Dunnett 法) により算出

暴露終了時、全ての濃度区で細胞の凝集が認められたものの、無処理対照区を含む全試験区で形態的な異常は認められなかった。

試験液の状態は、10 mg/L の濃度区で調製直後に濁りが認められた。72 時間後には 0.26mg/L 以上の濃度区で沈殿物が確認され、その量は濃度依存的に増加した。

(7) プロピリスルフロンの1.7%フロアブルの魚類（コイ）を用いた急性毒性試験

(資料 製1-4)

試験機関：住化テクノサービス（株）

[GLP 対応]

報告書作成年：2008 年

被験物質：1.7%水和剤

[組成] プロピリスルフロンの 1.7%
水、界面活性剤等 98.3%

供試生物：コイ（学名 *Cyprinus carpio*）

一群各 10 尾

平均全長：4.4 cm (4.2~4.6 cm)、平均体重：0.87 g (0.70~1.05 g)

方 法：

暴露条件：止水式

環境条件：試験には総ガラス製水槽（300 × 300 × 300 H mm、容量 20 L）を用いた。

照明は室内光で、明暗周期は明 16 時間/暗 8 時間であった。試験開始 48 時間前から給餌を止めた。暴露期間中の水質は、pH 7.4~7.8、溶存酸素濃度 5.6~8.4 mg/L であった。

試験液の調製方法：

電子天秤を用いて設定濃度区毎に必要な量の被験物質を個別秤量し、これを希釈水（試験水温に温度調節した脱塩素水）で容器へ洗いこみ 20 L に定容した。対照には被験物質を加えない希釈水のみが無処理対照区を設けた。

試験水温：21.9~22.5℃

結 果：

試験濃度（設定濃度、mg/L）	320、560、1000	
LC ₅₀ 値 (mg/L) *	24 時間	> 1000
	48 時間	> 1000
	72 時間	> 1000
	96 時間	> 1000
NOEC (mg/L) *	560	

* : 結果は全て設定濃度に基づく

暴露期間中の無処理対照区の死亡率は 0% であった。プロピリスルフロンの 1.7% フロアブルに 96 時間暴露された供試生物の死亡率は 560 mg/L 区以下で 0% であり、1000

mg/L 区で 20%であった。560 mg/L 区以下では暴露期間を通して何ら異常は観察されず、無処理対照区と差がなかったものの、1000 mg/L 区では生残個体に遊泳異常（緩慢遊泳）が認められた。

試験液の外観は、320 mg/L 区では調製時から暴露終了時まで透明であったものの、560 mg/L 区以上では濁りが認められ、1000 mg/L 区では調製時に不透明であったが、24 時間後から半透明となった。

(8) プロピリスルフロンの1.7%フロアブルのミジンコ類急性遊泳阻害試験 (資料 製1-5)

試験機関：住化テクノサービス (株)

[GLP 対応]

報告書作成年：2008 年

被験物質：1.7%水和剤

[組成] プロピリスルフロンの 1.7%
水、界面活性剤等 98.3%

供試生物：オオミジンコ (学名 *Daphnia magna*, 生後 24 時間未満の幼体)

一群各 20 頭 (5 頭/容器 × 4 連)

方 法：

暴露条件：止水式

環境条件；試験には 100 mL 容ガラス製ピーカーを用い、試験液量を 100 mL とした。照明は室内光で、明暗周期は明 16 時間/暗 8 時間とした。給餌およびエアレーションは実施しなかった。暴露期間中の試験液の溶存酸素濃度は 8.4~8.8 mg/L、pH は 7.6~8.0 であった。

試験液の調製方法：

被験物質を電子天秤で 0.5421 g 秤量し、希釈水で 100 mL に定容して試験原液を使用時に調製した。この試験原液から各設定濃度に必要な量を採取し、希釈水で 500 mL に定容して試験液を調製した。1000 mg/L 区については、被験物質を必要量秤量し直接希釈水に懸濁して試験液を調製した。

対照には希釈水 (人工調製水 Elendt M4) のみの対照区を設けた。

試験水温：19.7~19.8℃

結 果：

試験濃度 (設定濃度, mg/L)	320, 560, 1000	
EC ₅₀ 値 (mg/L) *	24 時間	> 1000
	48 時間	> 1000
NOEC (mg/L) *	48 時間	320

* : 結果は全て設定濃度に基づく

中毒症状は暴露 24 時間では見られなかったが、暴露 48 時間では 560 mg/L 区以上において自発的遊泳減少が見られた。

暴露 24 および 48 時間のいずれにおいても、試験最高濃度区 (1000 mg/L) における遊泳阻害率が 50% 未満であった。

試験液は 560 mg/L の濃度区で調製直後に濁りが認められ、24 時間以降沈殿と濁りが継続して認められた。320 mg/L 区では調製直後は透明であったが、暴露 24 時間以降沈殿が認められた。

(9) プロピリスルフロロン 1.7%フロアブルの藻類生長阻害試験 (資料 製1-6)

試験機関：住化テクノサービス (株)

[GLP 対応]

報告書作成年：2008 年

被験物質：1.7%水和剤

[組成] プロピリスルフロロン 1.7%
水、界面活性剤等 98.3%

供試生物：淡水緑藻 (学名 *Pseudokirchneriella subcapitata*, ATCC22662 株)

初期濃度 1×10^4 cells/mL

方 法：

暴露条件：振盪培養

環境条件：pH 暴露開始時 7.7~7.8、暴露終了時 7.8~8.1

培養器内の光量子束密度 60~67 $\mu\text{E}/\text{m}^2/\text{s}$ で連続照明

振盪速度 100 rpm

試験液の調製方法：

被験物質を電子天秤で 0.0426 g 秤量し、培地で 100 mL に定容後、更に適宜希釈して各試験原液を調製した。各濃度区の試験液は、使用時にこれらの試験原液からそれぞれ設定濃度となるように必要量を採取し、培地で 500 mL に定容して一括調製した。

対照には培地 (OECD ガイドラインに記載のもの) のみの無処理対照区を設けた。

培養温度：19.8~21.3℃

結 果：

試験濃度 (設定濃度、mg/L)	0.10、0.22、0.46、1.0、2.2、4.6	
ErC ₅₀ 値 (mg/L) ^{*, **}	0~72 時間	0.90 (0.80~1.0)
NOEC _r (mg/L) ^{*, ***}		0.10

* : 結果は全て設定濃度に基づく

** : Logit 法により算出、カッコ内は 95%信頼限界

*** : 多重比較検定 (Dunnnett 法) により算出

暴露終了時、全ての濃度区で細胞の凝集が認められたものの、無処理対照区を含む全試験区で形態的な異常は認められなかった。

試験液の状態は、全ての試験区において調製直後および暴露終了後の試験液に沈殿などは認められなかった。

2. 蚕、ミツバチ、天敵等に対する影響

試験の種類 被験物質 [住友 Ref 番号]	供試生物	1 試験区当りの 供試数	投与方法	投与量*	試験結果	試験機関 (報告年)
ミツバチ影響試験 原体 (純度) [TKW-0005J]	セイヨウミツバチ (<i>Apis mellifera</i>) (成虫)	1 区 10 頭 5 反復	接触投与 (胸部背面 局所施用)	100 μg/頭	LD ₅₀ (48h): >100 μg/頭	STS (2006)
蚕影響試験 原体 (純度) [TKW-0005J]	蚕 (<i>Bombyx mori</i> , 春嶺×鐘月) (4 令幼虫)	1 区 20 頭 5 反復	経口投与 (食葉浸漬法)	450 ppm 希釈 液に浸漬し た食葉を給 餌した。	死虫率(10 日) : 0.0% (無処理区 0.0%)	STS (2006)
天敵昆虫等 影響試験 原体 (純度) [TKW-0005J]	タイリクオオカマシ (<i>Orius strigicollis</i>) (成虫)	1 区 20~24 頭 4 反復	接触投与 (虫体浸漬法)	450 ppm 希釈 液に供試虫 を浸漬した。	死虫率 (48h): 19.6% (無処理区 9.5%)	STS (2006)
天敵昆虫等 影響試験 原体 (純度) [TKW-0005J]	アヘリウスアジキ (<i>Aphelinus asychis</i>) (成虫)	1 区 36~61 頭 3 反復	接触投与 (トライアル法)	450 ppm 希釈 液を塗布し たスクリュー管内 に供試虫を 放虫した。	死虫率 (48h): 2.4% (無処理区 1.6%)	STS (2006)
天敵昆虫等 影響試験 原体 (純度) [TKW-0005J]	ハミテト (<i>Harmonia axyridis</i>) (幼虫)	1 区 12 頭 3 反復	接触投与 (虫体浸漬法)	450 ppm 希釈 液に供試虫 を浸漬した。	死虫率 (48h): 0.0% (無処理区 0.0%) 羽化率(14 日 後): 94.5% (無処理区 100%)	STS (2006)

*: 設定濃度に基づく値、STS: 住化テクノサービス株式会社

3. 鳥類に対する影響

試験の種類・ 被験物質 [住友 Ref 番号]	供試 生物	1 群当りの 供試数	投与 方法	投与量*	LD ₅₀ (mg/kg)	観察され た影響等	試験機関 (報告年)
急性経口毒性試験 原体(純度) [TKW-0004]	コリンズウ (<i>Colinus virginianus</i>)	雌雄 各 5 羽	強制 経口 投与	292, 486, 810, 1350, 2250 mg/kg	LD ₅₀ : >2250	なし	Wildlife (2007)

*: 設定濃度に基づく値、Wildlife: Wildlife International Ltd. (米国)

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

[ゼータワン1キロ粒剤]

- (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。
- (2) 眼に入った場合には直ちに水洗すること。

[ゼータワンフロアブル]

- (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・長袖の作業衣等を着用すること。
- (3) 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は十分に注意すること。

2. 製造時、使用時等における事故例

現在までのところ、特に報告例はない。

VIII. 毒性

<毒性一覧表>

A. 原体を用いた毒性試験成績

資料 No.	試験の種類・期間 [住友 Ref 番号]	供試動物	1群当り 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または 無毒性量 [NOAEL] (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
1-1 (GLP)	急性毒性 14日間観察 [TKT-0013J]	ラット	♀3	経口	♀: 2000 mg/kg	♀: >2000	住友化学 (2007)	61
1-2 (GLP)	急性毒性 14日間観察 [TKT-0014J]	ラット	♂♀各5	経皮	♂♀: 2000 mg/kg	♂♀: >2000	住友化学 (2007)	62
1-3 (GLP)	急性毒性 14日間観察 [TKT-0015J]	ラット	♂♀各5	吸入	♂♀: 4300 (mg/m ³) 4時間鼻部曝露	♂♀: LC ₅₀ >4300 (mg/hr)	住友化学 (2007)	63
2-1 (GLP)	皮膚刺激性 72時間観察 [TKT-0007J]	ウサギ	♂3	皮膚貼付	0.5 g/皮膚	刺激性なし	住友化学 (2006)	65
2-2 (GLP)	眼刺激性 72時間観察 [TKT-0008J]	ウサギ	♂3	眼へ適用	0.06 g (0.1 ml. 容量)	ごく軽度の刺激性	住友化学 (2006)	67
3-1 (GLP)	皮膚感作性 24日間観察 [TKT-0009J]	モット	♀20	GPM法	一次感作(皮内): 5% 二次感作(経皮): 25% 惹起(経皮): 25%	感作性なし	住友化学 (2006)	69
4	急性神経毒性 [TKT-0035J]	急性経口投与毒性試験等の結果から、神経毒性を有するおそれがないと考えられることから試験省略						72
-	急性遅発性 神経毒性	急性毒性試験等の試験成績から、コリンエステラーゼ阻害性を有さないと考えられるため試験省略						-
5-1 (GLP)	亜急性毒性 90日間 [TKT-0031J]	ラット	♂♀各10	飼料混入	♂♀: 0, 200, 2000, 20000 ppm (♂: 0, 12.6, 129, 1365) (♀: 0, 14.9, 148, 1544)	♂: 20000 ppm (1365) ♀: 2000 ppm (148)	残研 (2008)	75
5-2 (GLP)	亜急性毒性 90日間 [TKT-0037J]	イヌ	♂♀各4	飼料混入	♂♀: 0, 400, 4000, 40000 ppm (♂: 0, 10, 115, 1080) (♀: 0, 12, 118, 1211)	♂: 400 ppm (10) ♀: 400 ppm (12)	日生研 (2008)	85

住友化学：住友化学株式会社、残研：財団法人 残留農薬研究所、
日生研：(財) 日本生物科学研究所

原体を用いた毒性試験成績 (続き)

資料 No.	試験の種類・期間 [住友 Ref 番号]	供試動物	1群当り 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または 無毒性量[NOAEL] (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
6	反復経口投与 神経毒性 [TKT-0036J]	亜急性投与毒性試験等の結果から、神経毒性を有するおそれがないと考えられることから試験省略						95
-	28日間反復投与 遅発性神経毒性	急性毒性試験等の試験成績から、コリンエステラーゼ阻害性を有さないと考えられ、急性遅発性神経毒性試験を提出する必要がないため、試験省略						-
7-1 (GLP)	慢性毒性・ 発がん性 2年間 [TKT-0040J]	ラット	慢性毒性 ♂♀各 51 発がん性 ♂♀各 12	飼料 混入	♂♀ : 0, 200, 2000, 6000 20000 ppm (♂ : 0, 7.51, 74.2, 230, 781) (♀ : 0, 10.4, 102, 309, 1071)	♂ : 2000 ppm (74.2) ♀ : 6000 ppm (309) 発がん性なし	残研 (2008)	98
7-2 (GLP)	発がん性 18カ月間 [TKT-0039J]	マウス	♂♀各 68	飼料 混入	♂♀ : 0, 70, 700, 7000ppm (♂ : 0, 7.38, 75.3, 761) (♀ : 0, 6.68, 68.4, 693)	♂ : 7000 ppm (761) ♀ : 7000 ppm (693) 発がん性なし	残研 (2008)	126
7-3 (GLP)	慢性毒性 1年間 [TKT-0038J]	イヌ	♂♀各 4	飼料 混入	♂♀ : 0, 40, 350, 3500, 35000 ppm (♂ : 0, 0.999, 8.45, 92.7, 951) (♀ : 0, 1.11, 10.5, 102, 1009)	♂ : 350 ppm (8.45) ♀ : 40 ppm (1.11)	残研 (2008)	146
8-1 (GLP)	繁殖性 [TKT-0034J]	ラット	♂♀各 24	飼料 混入	♂♀ : 0, 200, 2000, 20000 ppm (♂ : P : 0, 12.4, 125, 1295, F1 : 0, 14.7, 145, 1516) (♀ : P : 0, 19.5, 195, 2003, F1 : 0, 20.9, 210, 2122)	親動物 : ♂♀ 2000 ppm (♂ P 125) (♂ F1 145) (♀ P 195) (♀ F1 210) 児動物 : ♀ 2000 ppm (♀ P 195) (♀ F1 210) 繁殖性 : ♂♀ 20000 ppm (♂ P 1295) (♂ F1 1516) (♀ P 2003) (♀ F1 2122)	残研 (2008)	158
8-2 (GLP)	催奇形性 [TKT-0024J]	ラット	♀ : 24	経口	♀ : 0, 100, 300, 1000	母動物 : 1000 胎児 : 1000 催奇形性なし	残研 (2007)	174
8-3 (GLP)	催奇形性 [TKT-0016J]	ウサギ	♀ : 25	経口	♀ : 0, 100, 300, 1000	母動物 : 1000 胎児 : 1000 催奇形性なし	残研 (2007)	180

残研：財団法人 残留農薬研究所

原体を用いた毒性試験成績 (続き)

資料 No.	試験の種類・期間 [住友 Ref 番号]	供試動物	1 群当り 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または 無毒性量[NOAEL] (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
9-1 (GLP)	変異原性 (復帰突然変異) [TKT-0010J]	ネズミチフス菌: TA98, TA100, TA1535, TA1537 大腸菌: WP2uvrA		<i>in vitro</i> (プレート メソ法)	±S9: 156, 313, 625, 1250, 2500, 5000 μg/プレート	陰性	住友化学 (2006)	187
9-2 (GLP)	変異原性 (染色体異常) [TKT-0011J]	ハムスター肺由来 細胞(CHL/IU)		<i>in vitro</i> (6 時間処理 および 24 時 間連続処理)	6 時間処理: (±S9) 1250, 2500, 5000 μg/mL 24 時間連続処理: (-S9) 1250, 2500, 5000 μg/mL	陰性	住友化学 (2006)	190
9-3 (GLP)	変異原性 (小核試験) [TKT-0012J]	マウス	♂5	経口 24 及び 48 時間	♂: 500, 1000, 2000 mg/kg	陰性	住友化学 (2006)	192
10 (GLP)	生体の機能に 及ぼす影響 [TKT-0017J]	<u>ラットの中樞神経系に対する作用</u> ①一般状態及び行動(♂♀各3, 経口, 0, 125, 500, 2000): 影響なし ②自発運動量(♂5, 経口, 0, 125, 500, 2000): 125 mg/kg で影響なし ③誘発痙攣に対する協力作用(♂10, 経口, 0, 125, 500, 2000): 影響なし ④誘発痙攣に対する拮抗作用(♂10, 経口, 0, 125, 500, 2000): 影響なし <u>ラットの腎機能に対する作用</u> 尿量・尿中電解質に対する作用(♂10, 経口, 0, 125, 500, 2000): 影響なし <u>ラットの呼吸器に対する作用</u> 呼吸数, 1 回換気量及び分時換気量(♂6, 経口, 0, 125, 500, 2000): 影響なし <u>イヌの循環器系に対する作用</u> 血圧, 心拍数, 心電図(♂4, 経口, 0, 125, 500, 2000): 影響なし				パナ (2007)	194	

住友化学: 住友化学株式会社,

パナ: 株式会社 パナファームラボラトリーズ[現: 株式会社 三菱化学安全科学研究所熊本
研究所]

B. 代謝物を用いた毒性試験成績

資料 No.	試験の種類・期間 [住友 Ref 番号]	供試動物	1群当り 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または 無毒性量 [NOAEL] (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
代 1-1 (GLP)	急性毒性 (PISN) 14 日間観察 [TKT-0020J]	ラット	♀ 3	経口	♀ : 2000 mg/kg	♀ : >2000	安科研 (2007)	200
代 1-2 (GLP)	急性毒性 (ADNG) 14 日間観察 [TFT-0059J]	マウス	♂♀ 各 10	経口	♂♀ : 0, 5000 mg/kg	♂♀ : >5000	臨医研 (1991)	201
代 2-1 (GLP)	変異原性 (PISN) 復帰突然変異 [TKT-0019J]	ネズミチフス菌 : (TA98, TA100, TA1535, TA1537) 大腸菌 (WP2uvrA)		<i>in vitro</i> (プレインキュ ベーション法)	± S9 : 156, 313, 625, 1250, 2500, 5000 μg/プレート [TA1537(-S9) のみ 最高用量 2500 μg/ プレート、最低用量 78.1 μg/プレート]	陰性	住友化学 (2007)	202
代 2-2 (GLP)	変異原性 (ADNG) 復帰突然変異 [TFT-0060J]	ネズミチフス菌 : (TA98, TA100, TA1535, TA1537) 大腸菌 (WP2uvrA)		<i>in vitro</i> (プレート法)	± S9 : 313, 625, 1250, 2500, 5000 μg/プレート	陰性	化検協 (1991)	205

安科研：株式会社 三菱化学安全科学研究所、臨医研：株式会社 臨床医科学研究所、

住友化学：住友化学株式会社、

化検協：財団法人 化学品検査協会 [現：財団法人 化学物質評価研究機構]

C. 製剤を用いた毒性試験成績

資料 No.	試験の種類・期間 [住友 Ref 番号]	供試動物	1群当り 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または 無毒性量 [NOAEL] (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
製 1-1 (GLP)	急性毒性 (0.9%粒剤) 14日間観察 [TKT-0025J]	ラット	♀ 3	経口	♀ : 2000 mg/kg	♀ : >2000	ボゾ (2007)	208
製 1-2 (GLP)	急性毒性 (0.9%粒剤) 14日間観察 [TKT-0026J]	ラット	♂♀各 5	経皮	♂♀ : 2000 mg/kg	♂♀ : >2000	ボゾ (2007)	209
製 1-3 (GLP)	皮膚刺激性 (0.9%粒剤) 72時間観察 [TKT-0021J]	ウサギ	♀ 3	皮膚 貼付	0.5 g/皮膚 (2.5 cm×2.5 cm)	刺激性なし	ボゾ (2007)	210
製 1-4 (GLP)	眼刺激性 (0.9%粒剤) 72時間観察 [TKT-0022J]	ウサギ	♀ 3	眼へ 適用	0.0843 g (0.1 mL 容量)	ごく軽度の 刺激性あり (48時間以内に 回復)	ボゾ (2007)	212
製 1-5 (GLP)	皮膚感作性 (0.9%粒剤) 30日間観察 [TKT-0023J]	モルモット	♀ : 20	Buehler 法	感作(経皮):100% 惹起(経皮):100%	感作性なし	ボゾ (2007)	214
製 2-1 (GLP)	急性毒性 (1.7%7077 [®] ル) 14日間観察 [TKT-0032J]	ラット	♀ 3	経口	♀ : 2000 mg/kg	♀ : >2000	ボゾ (2008)	216
製 2-2 (GLP)	急性毒性 (1.7%7077 [®] ル) 14日間観察 [TKT-0033J]	ラット	♂♀各 5	経皮	♂♀ : 2000 mg/kg	♂♀ : >2000	ボゾ (2008)	217
製 2-3 (GLP)	皮膚刺激性 (1.7%7077 [®] ル) 72時間観察 [TKT-0028J]	ウサギ	♀ 3	皮膚 貼付	0.5 mL/皮膚 (2.5 cm×2.5 cm)	刺激性なし	ボゾ (2008)	218
製 2-4 (GLP)	眼刺激性 (1.7%7077 [®] ル) 72時間観察 [TKT-0027J]	ウサギ	♀ 3	眼へ 適用	0.1mL	ごく軽度の 刺激性あり (24時間以内に 回復)	ボゾ (2008)	220
製 2-5 (GLP)	皮膚感作性 (1.7%7077 [®] ル) 30日間観察 [TKT-0029J]	モルモット	♀ : 20	Buehler 法	感作(経皮):100% 惹起(経皮):50%	感作性あり (陽性率 70%)	ボゾ (2008)	222

ボゾ：株式会社 ボゾリサーチセンター

△. 原体を用いた試験成績

1. 急性毒性

(1) プロピリスルフロンのラットにおける急性経口毒性試験 (資料 1-1)

試験機関：住友化学株式会社
生物環境科学研究所
[GLP 対応]

報告書作成年：2007年

検体純度：

供試動物：BrlHan:WIST@Jcl (GALAS) ラット、各段階雌 3 匹

投与時週齢；8 週齢、投与時体重；145～159 g

観察期間：14 日間

試験方法：毒性等級法

投与方法：検体をコーンオイルに懸濁して 10mL/kg の割合で単回強制経口投与した。投与前 20 時間と投与後 4 時間は絶食させた。投与は 2000 mg/kg の投与量で 2 回実施した。

観察・検査項目：一般状態および生死を 14 日間観察し、体重測定を投与日、投与後 7 および 14 日に実施した。観察期間終了時の全供試動物について器官・組織の剖検を実施した。

結 果：

投 与 方 法	経 口
投与量 (mg/kg)	2000
LD ₅₀ (mg/kg)	> 2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び消失時間	症状発現例なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000

一般症状、体重および剖検において、いずれも異常は認められず、検体の投与による影響は認められなかった。

(2) プロピリスルフロンのラットにおける急性経皮毒性試験 (資料 1-2)

試験機関 : 住友化学株式会社
 生物環境科学研究所
 [GLP 対応]

報告書作成年 : 2007 年

検体純度 :

供試動物 : Br/Han:WIST@Jcl (GALAS) ラット、一群雌雄各 5 匹

投与時週齢 : 8 週齢、投与時体重 ; 雄 238~267 g 雌 157~167 g

観察期間 : 14 日間

投与方法 : 2000 mg/kg の投与量で単回経皮投与した。すなわち、所定量の検体を注射用水にて湿らせ、刈毛した背部に塗布して閉塞し、24 時間後に検体を拭き取った。

観察・検査項目 : 一般状態及び生死を 14 日間観察し、体重測定を投与日、投与後 6 (雌のみ)、7 (雄のみ) および 14 日に行った。観察期間終了時、全供試動物を安楽死させ、投与部位を含む全身の主要な器官・組織について剖検を実施した。

結 果 :

投 与 方 法	経 皮
投与量 (mg/kg)	2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄 > 2000 雌 > 2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び消失時間	症状発現例なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄共 2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄共 2000

症状の発現は認められず、体重測定においても、検体投与による影響は認められなかった。剖検においては雄 1 例において肺に暗赤色巣が認められたが、本変化は本系統ラットでは自然発生的に認められるものであり、検体投与に起因した影響ではないと考えられた。また、投与部位の皮膚にも刺激性およびその他の異常は認められなかった。

(3) プロピリスルフロンのラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 1-3)

試験機関：住友化学株式会社
生物環境科学研究所
[GLP 対応]

報告書作成年：2007 年

検体純度：

供試動物：BrlHan:WIST@Jcl (GALAS) ラット、一群雌雄各 5 匹、

曝露時週齢；8 週齢、曝露時体重；雄 252~273 g、雌 161~175 g

観察期間：14 日間

曝露方法：乳鉢で粉碎した検体をライトダストフィーダーを用いてダストエアロゾルを発生させ、4 時間鼻部曝露させた。曝露空気をガラスフィルターを用いて捕集し、化学分析及び重量分析により実測気中濃度を求めた。また、対照群には空気のみを曝露させた。

曝露条件：

設定濃度 (mg/m ³)	5000
実測気中濃度 (mg/m ³)	4300 (化学分析値) 4560 (重量分析値)
粒子径分布 (%) ¹⁾	
< 14.9 (μm)	72.6
< 8.9	59.1
< 5.1	43.0
< 2.1	16.7
< 1.55	3.2
< 0.75	0.0
空気力学的質量中位径 (μm)	7.05
幾何学標準偏差 (GSD)	2.77
呼吸可能な粒子 (<4μm) の割合 (%)	31.1
チャンバー容積 (L)	50
チャンバー内通気量 (L/分)	80
曝露条件	ダストエアロゾル 4 時間 鼻部曝露

1) カスケードインパクターを用いて 2 回測定した平均

観察・検査項目：曝露日は曝露前、曝露中（曝露開始後 30 分、1 時間、2 時間、3 時間及び 4 時間）及び曝露終了後（曝露終了直後、ならびに、その後は 1 時間間隔で 4 時間まで）に、全動物について一般症状を観察した。曝露中の観察は、観察

可能な死亡、振戦等についてのみ実施した。曝露日翌日以降は 14 日間、全動物について 1 日 1 回の観察を実施した。

曝露日、曝露終了後 3 日、7 日及び 14 日目に全動物について体重を測定した。また、体重増加量を算出した。

観察期間終了時、全動物について全ての器官及び組織の詳細な剖検を実施した。

結 果：

投与方法	吸 入
曝露濃度 (mg/m ³)	5000 mg/ m ³ (設定値) <4300 mg/m ³ (化学分析値) > <4560 mg/m ³ (重量分析値) >
LC ₅₀ (mg/m ³)	雄 > 4300 雌 > 4300
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び消失時間	症状発現例なし
死亡例の認められなかった 最高曝露濃度 (mg/m ³)	4300

中毒症状は認められず、また、剖検でも何ら特記すべき変化は認められなかった。体重値の有意な変化はみられなかったが、体重増加量においてのみ曝露後 7 日目に雄の 5000 mg/m³ 群において高値が認められた。しかし、その後の体重推移は対照群と同等であったことから、本変化は一過性であり、毒性学的意義は低いと判断された。

2. 皮膚及び眼に対する刺激性

(1) プロピリスルフロンのウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 2-1)

試験機関：住友化学株式会社
 生物環境科学研究所
 [GLP 対応]

報告書作成年：2006 年

検体純度：

供試動物：ニュージーランドホワイト種雄性ウサギ、一群 3 匹、
 使用時週齢；16 週齢、使用時体重；2656.0～2991.9 g

観察期間：検体除去後 72 時間

投与方法：検体 0.5 g を 0.5 mL の注射用水で湿らせたリント布 (2.5 cm × 2.5 cm) 上に
 均一に展延したものを、剪毛した背部の無傷皮膚 1 カ所に貼付し、閉塞固定し
 した。暴露時間は 4 時間とし、皮膚表面に付着した検体は水を用いて拭き取った。

観察項目：検体除去の 1、24、48 及び 72 時間後に適用部分の刺激性変化 (紅斑、痂皮、浮
 腫) の有無等を観察し、Draize 法に従って採点した。また、試験期間中、一般
 状態についても観察した。

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。

動物番号	項目	最高評点	暴露後時間 (時間)			
			1	24	48	72
1	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
2	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
3	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	12	0	0	0	0
	浮腫	12	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮		0	0	0	0
	浮腫		0	0	0	0

試験期間中、一般状態に異常は認められず、また観察期間を通じて、皮膚の刺激性変化は認められなかった。

以上の結果から、プロピリスルフロンの原体はウサギの皮膚に対して、刺激性はないと判断された。

(2) プロピリスルフロンのウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 2-2)

試験機関：住友化学株式会社
生物環境科学研究所
[GLP 対応]

報告書作成年：2006 年

検体純度：

供試動物：ニュージーランドホワイト種雄性ウサギ、一群各 3 匹、

非洗浄群： 使用時週齢；17 週齢、使用時体重；2846.5～3071.5 g

洗浄群： 使用時週齢；18 週齢、使用時体重；3019.3～3194.5 g

観察期間：72 時間

投与方法：検体をウサギの片側下眼瞼結膜嚢に 1 匹あたり 0.06 g (0.1 mL 容量) を適用した。非洗浄群では、適用後 24 時間後の観察まで洗浄を実施しなかった。

洗浄群では、適用後 30 秒後に、300 mL の水で 30 秒間洗浄した。

観察項目：適用の 1、24、48 及び 72 時間後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、Draize 法に従って反応の強さを点数化して記録し、Kay and Calandra の方法により分類した。

結果：観察した刺激性変化の採点の結果を表 1 及び 2 に示す。

非洗浄群では、検体適用後、3 例全例で結膜潮紅(強さ 1)及び結膜浮腫(強さ 1)が認められ、内 2 例で虹彩充血(強さ 1)、1 例で眼脂分泌(強さ 1)が認められた。これら全ての局所反応は適用 48 時間後には消失した。また適用後 72 時間以内の刺激点数の平均合計点 (MTS) の最大値 (MMTS) は 7.3 であった。従って非洗浄群の検体は、ごく軽度の刺激性ありと判定された。

洗浄群では、検体適用後、3 例全例で結膜潮紅(強さ 1)が認められ、内 2 例には結膜浮腫(強さ 1)及び眼脂分泌(強さ 1)が認められた。これらの局所反応は適用 72 時間後には全て消失した。これらの結果から、MMTS は 4.0 であった。従って、洗浄群の検体は、軽度の刺激性ありと判定された。また、虹彩における局所反応のなかったこと及び MMTS も低下したことにより、洗浄効果はあると考えられた。

以上の結果から、プロピリスルフロンの原体はウサギ眼粘膜に対して、ごく軽度の刺激性があると判断された。

表 1 プロピリスルフロンのウサギの眼に対する局所反応の強さ(非洗浄群)

項 目				最高 評点*	適用後時間 (時間)				
					1	24	48	72	
非 洗 浄 群	動物 番号 1	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	
			面積	4	0	0	0	0	
		虹 彩		2	1	0	0	0	
		結膜	潮紅	3	1	1	0	0	
			浮腫	4	1	0	0	0	
			眼脂分泌	3	0	0	0	0	
	動物 番号 2	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	
			面積	4	0	0	0	0	
		虹 彩		2	0	0	0	0	
		結膜	潮紅	3	1	0	0	0	
			浮腫	4	1	0	0	0	
			眼脂分泌	3	0	0	0	0	
	動物 番号 3	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	
			面積	4	0	0	0	0	
		虹 彩		2	1	0	0	0	
		結膜	潮紅	3	1	0	0	0	
			浮腫	4	1	0	0	0	
			眼脂分泌	3	0	1	0	0	
	合計*				330	22	4	0	0
	平均合計点 (MTS)				110	7.3	1.3	0	0

: 判定基準の最高評点、: Draize 法による点数 (最高 110 点/匹)

表 2 プロピリスルフロンのウサギの眼に対する局所反応の強さ(洗浄群)

項 目				最高 評点*	適用後時間 (時間)				
					1	24	48	72	
洗浄群 (3 匹平均)	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0		
		面積	4	0	0	0	0		
	虹 彩		2	0	0	0	0		
	結膜	潮紅	3	1	0.7	0.3	0		
		浮腫	4	0.7	0.3	0.3	0		
		眼脂分泌	3	0.3	0.3	0	0		
	平均合計点 (MTS) *				110	4.0	2.7	1.3	0

: 判定基準の最高評点、: Draize 法による点数 (最高 110 点/匹)

3. 皮膚感作性

(1) プロピリスルフロン原体のモルモットを用いた皮膚感作性試験 (資料 3-1)

試験機関：住友化学株式会社
生物環境科学研究所
[GLP 対応]

報告書作成年：2006 年

検体純度：

供試動物：Hartley (SPF) 系モルモット、雌、対照群 10 匹、検体処理群 20 匹、

試験開始時週齢：6 週齢、試験開始時；体重 295.1～365.0 g

観察期間：24 日間（感作開始から惹起後の観察終了まで）

試験操作：Guinea Pig Maximization Test (GPM 法)

用量設定根拠；

感 作；一次感作（皮内）

背部を刈毛し、肩部正中線の両側にそれぞれ以下に示す 3 対の皮内注射 (0.1 mL /箇所) を行った。

上部：注射用水とフロイント完全アジュバント (FCA) との 1:1 混合乳化物

中部：コーンオイルで調製した 5%濃度の検体液

下部：FCA で調製した 10%濃度の検体液と注射用水との 1:1 混合乳化物

対照群は投与液に検体を含まないことを除き、検体処理群と同様に処置した。

二次感作（経皮）

一次感作の 6 日後に、刈毛した一次感作処理部位に 10%SDS (Sodium dodecyl sulfate) ワセリン軟膏 0.5 mL /箇所を塗布して前処理した。翌日、一次感作の 7 日後に、検体処理群には 25%濃度の検体液（媒体：ワセリン）、対照群に

は媒体をそれぞれ 0.4 g ずつ塗布したパッチ (2 cm×4 cm) を同一部位に 48 時間閉塞貼付した。

惹起；二次感作の 2 週間後、検体処理群及び対照群の動物の刈毛した右腹側部に、25%濃度の検体液 (媒体：ワセリン) 0.2 g を塗布したパッチ (2 cm×2 cm) を、24 時間閉塞貼付した。

観察項目：惹起暴露開始の 48 (パッチ除去後 24) および 72 (パッチ除去後 48) 時間後に以下の基準に従って適用部位の紅斑及び浮腫等の皮膚反応を評価した。

評点	判定基準
0	変化なし
1	境界不明瞭 (軽度) な反応を示す
2	境界明瞭 (中等度) な反応を示す
3	強度な反応を示す

誘発後の観察において、対照群に認められない皮膚反応が検体処理群で認められた場合に陽性とした。

検体の皮膚感作性の強さの判定は、陽性反応を示した動物の比率 (陽性率) から Magnusson and Kligman の判定基準に従った。

$$\text{陽性率} = \frac{\text{観察期間中に陽性反応を示した感作動物数}}{\text{全感作動物数}} \times 100$$

結果：各観察時間における皮膚反応が認められた動物数およびその評点を下表に示す。

	群		供試動物数	皮膚反応種類	感作反応動物数								陽性動物数	陽性率 (%)
					48 時間後				72 時間後					
					皮膚反応評点				皮膚反応評点					
対照	一次: 媒体 ^{a)}	25% 検体 ^{b)}	10	紅斑	10	0	0	0	10	0	0	0	—	—
	二次: 媒体 ^{b)}			浮腫	10	0	0	0	10	0	0	0		
検体	一次: 5% 検体 ^{a)}	25% 検体 ^{b)}	20	紅斑	20	0	0	0	20	0	0	0	0	0
	二次: 25% 検体 ^{b)}			浮腫	20	0	0	0	20	0	0	0		

^{a)}: 媒体はコーンオイル

^{b)}: 媒体はワセリン

検体処理群及び対照群の何れの動物においても皮膚反応は認められなかった（評点 0）。従って検体処理群の陽性率は 0%であった。

また、陽性対照（HCA： α -ヘキシルシンナムアルデヒド）を用いた試験（住友化学株式会社、試験期間：平成 18 年 3 月 28 日～平成 18 年 9 月 27 日、一次感作（皮内）5%、二次感作（経皮）100%、惹起 10%の濃度で実施）において、HCA 処理群では陽性率 100%であった。

以上の結果より、プロピリスルフロロン原体は皮膚感作性なしと結論した。

4. 急性神経毒性

プロピリスルフロンの急性神経毒性試験

(資料 4)

試験未実施

プロピリスルフロンの急性神経毒性試験の省略理由

ラットを用いた急性経口投与毒性試験及び 90 日間反復経口投与毒性試験において神経毒性に関連する検査を実施し、生体機能への影響に関する試験において神経系への作用に基づく有害反応を評価した。また、検体と既知神経毒性物質との化学的構造相関について検討した。

下記に、神経毒性に関連する観察内容等の概要および総合考察を記載する。

1. 急性経口投与毒性試験 (資料 1-1)

2000 mg/kg の用量で雌ラットに強制経口投与し、生存動物について投与後 14 日間の観察を行った。

(1) 一般状態の観察

2000 mg/kg 群において死亡及び臨床症状ともに認められなかった。

(2) 剖検

2000 mg/kg 群において全身の主な器官・組織に肉眼的異常は認められなかった。

2. ラット 90 日間反復経口毒性試験 (資料 5-1)

0、200、2000 及び 20000 ppm (雄：12.6～1365 mg/kg/day、雌：14.9～1544 mg/kg/day) の用量で雌雄ラットに 93 日間混餌投与を行った。

(1) 一般状態の観察

いずれの用量群においても検体投与に関連する異常は認められなかった。

(2) 詳細な状態の観察

ホームケージ：興奮、鎮静、異常姿勢、異常行動

ハンドリング：取り扱い難さ、筋緊張の変化、振戦、眼瞼閉鎖、瞳孔径の変化、流涎、流涙、分泌物、眼球突出、体温の変化、呼吸異常音、被毛の変化、皮膚及び可視粘膜の変化

オープンフィールド：跳躍、旋回、痙攣、歩様異常、自発運動、身づくろい動作、立ち上がり姿勢、呼吸、発声、立毛、排尿、排便、異常姿勢、異常行動

上記の項目について詳細に観察した結果、いずれの用量群においても検体投与に関連する異常は認められなかった。

(3) 機能検査

自発運動量、握力、感覚運動反応 (位置視覚、接近反応、聴覚反応、触覚反応、痛覚反応、空中立ち直り反射)

投与 11 週時に上記の項目について詳細に検査した結果、いずれの用量群においても特異的な神経毒性を示唆する所見は認められなかった。

(4) 病理組織学的検査

脳（大脳、小脳、橋、延髄）、脊髄（頸部、胸部、腰部）、坐骨神経、眼球（網膜及び視神経を含む）、下腿三頭筋について病理組織学的検査を実施したが、いずれの用量群においても検体投与に関連する変化は認められなかった。

(5) その他の検査項目

脳重量及び眼科学的検査について、いずれの用量群においても検体投与に関連する異常は認められなかった。

3. 生体機能への影響に関する試験（資料 10）

(1) 一般状態及び行動に及ぼす影響

0、125、500 及び 2000 mg/kg の用量で雌雄ラットに単回経口投与を行った。投与 0.5、1、2、4、8、24 時間後に Irwin の変法に準じて運動性、異常行動、情動性反応、平衡感覚と歩行、中枢興奮、感覚運動反応、筋緊張度、自律神経系の各項目について詳細に観察した。いずれの用量群においても検体投与に関連する異常及び変化は認められなかった。

(2) 自発運動量に及ぼす影響

0、125、500 及び 2000 mg/kg の用量で雄ラットに単回経口投与を行った。投与 2 時間後に自発運動センサーを用いて 90 分間測定し、10 分ごとの自発運動量を収集・解析した。その結果、500 及び 2000 mg/kg 投与群の測定開始後 10 分間でのみ対照群と比較して自発運動量が有意に減少したが、一過性で明確な用量依存性が見られない変化であった。

(3) ペンテトラゾール誘発痙攣自発運動量に及ぼす影響

0、125、500 及び 2000 mg/kg の用量で雄ラットに単回経口投与を行った。投与 2 時間後にペンテトラゾールを 45 あるいは 90 mg/kg 腹腔内投与し、投与後 30 分までの間代性痙攣及び強直性痙攣の有無を観察した。その結果、検体投与によるペンテトラゾール誘発痙攣に対する協力作用及び拮抗作用はいずれも認められなかった。

上記の生体機能への影響に関する試験結果から、検体投与による神経系への特異的な影響はないと考えられた。

4. 既知神経毒性物質との化学構造の相関

有機リン、カーバメート、ピレスロイド化合物などの既知神経毒性物質^{1),2)}との化学的構造相関はない。

5. 考察・結論

ラット急性経口投与毒性試験及び90日間反復経口毒性試験、生体機能への影響に関する試験で神経毒性に関連する観察項目を網羅しており、神経毒性を示す所見はなかった。よって、致死量以下の用量で特異な神経毒性は認められないと考えられた。また、検体は既知神経毒性物質と化学的構造相関がない。以上のことから、急性神経毒性試験実施の必要性はないと判断した。

[参考文献]

- 1) EPA Guidelines for Neurotoxicity Risk Assessment (1998)
- 2) WHO Environmental Health Criteria 223, Neurotoxicity Risk Assessment for Human Health: Principles and Approaches (2001)

5. 亜急性毒性

(1) プロピリスルフロンの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 5-1)

試験機関：財団法人 残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：2008 年

検体純度：

供試動物：Wistar Hannover 系 SPF (BrlHan:WIST@Jcl [GALAS]) ラット、1 群雌雄各 10 匹

投与開始時週齢；5 週齢

投与開始時体重；雄 124~141 g、雌 101~117 g

投与期間：93 日間（雄 2006 年 7 月 28 日~2006 年 10 月 29 日、雌 2006 年 8 月 4 日~2006 年 11 月 5 日）

投与方法：検体を 0、200、2000 及び 20000 ppm の濃度で飼料に混入し、雌雄それぞれ 1 群各 10 匹のラットに 93 日間、混餌経口投与した。投与期間中、検体を混入した飼料は投与開始前に 1 回、その後 4 週間に 1 回の頻度で調製した。

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。また、触診を含む観察を週 1 回実施した。

死亡率；いずれの投与群においても、投与期間中、動物の死亡はなかった。

一般状態の観察；雌雄いずれの投与群においても、対照群に比較して有意に増減した所見は認められなかった。

詳細な状態の観察；投与開始前 1 回と投与期間中週 1 回、次表の項目について詳細な臨床症状を観察した。

その結果、雌雄いずれの投与群においても、対照群に比較して有意に増減した所見は認められなかった。

ケージ内：	興奮、鎮静、異常姿勢（腹臥、横臥など）、異常行動（後ずさり、常同行動、自傷行動など）
ハンドリング	取り扱い難さ、筋緊張の変化（亢進、低下）、振戦、眼瞼閉鎖、瞳孔径の変化（散瞳、縮瞳）、流涎、流涙、分泌物（鼻孔、耳孔、膣などからの分泌物）、眼球突出、体温の変化（上昇、下降）、呼吸異常音、被毛の変化（外陰部湿潤）、皮膚及び可視粘膜の変化（充血）
オープンフィールド：	跳躍、旋回、痙攣、歩様異常（運動協調性を含む、よろめき歩行、ひきずり歩行、後肢麻痺など）、自発運動（亢進、低下）、身づくろい動作（頻度）、立ち上がり姿勢（頻度）、呼吸（促迫、緩徐）、発声、立毛、排尿（回数）、排便（個数）、異常姿勢（腹臥、横臥など）、異常行動（後ずさり、常同行動、自傷行動など）

機能検査；投与11週時に、全動物について機能検査を実施した。検査は以下の項目について行った。

その結果、いずれの検査項目においても、統計学的に有意な変化は認められなかった。

自発運動量、握力（前肢、後肢）、感覚運動反応（位置視覚、接近反応、聴覚反応、触覚反応、痛覚反応、空中立ち直り反射）

体重変化；全生存動物について、投与開始時（調製飼料の給餌開始直前、0週）、投与期間中毎週1回、体重を測定した。また各群について雌雄別に週毎の平均体重、前週からの平均体重増加量及び全期間にわたる総体重増加量を算出した。

平均体重（g）、平均体重増加量（g）及び総体重増加量（g）に関して統計学的有意差がみられた群の投与週及び値を下表に示す。

項目	週	投与量（ppm）							
		雄				雌			
		0	200	2000	20000	0	200	2000	20000
平均 体重 増加量 （g）	4-5	27			↓22(81)				
	6-7	20		↓15(75)					
	8-9					1	↑5(500)		↑5(500)
	9-10					9			↓5(56)
	12-13					-1	↑4(#)	↑3(#)	

()の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

(#):%表示不能、統計検定:Dunnett 検定又は Dunnett 型検定、↑↓、 $p \leq 0.05$; ↑↓、 $p \leq 0.01$ 。

20000 ppm 群では雄の投与 4 から 5 週にかけての体重増加量、雌の投与 9 から 10 週にかけての体重増加量に有意な減少がみられた。しかしこれらの変化はいずれも一時的なものであり、同群の平均体重は対照群の値とほぼ同様に推移したことから、毒性学的意義のない偶発性の変化であると判断した。

その他、統計学的に有意な変化として、2000 ppm 群の雄の投与 6 から 7 週にかけての体重増加量に減少が、20000 及び 200 ppm 群の雌の投与 8 から 9 週にかけての体重増加量と 2000 及び 200 ppm 群の雌の投与 12 から 13 週にかけての体重増加量に増加がみられたが、いずれも用量との関連がなく、検体投与とは関連のない変化であると考えられた。

雌雄いずれの投与群においても、平均体重は対照群の値とほぼ同様に推移し、総体重増加量についても対照群との間に差はなかった。

摂餌量及び食餌効率；全ケージについて、投与期間中毎週 1 回、連続 3 H 又は 4 日分のケージ別摂餌量を測定し、食餌効率も算出した。

統計学的有意差のみられた群の投与週及び値、ならびに各群の総平均摂餌量及び総平均食餌効率を下表に示す。

項目	週	投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		0	200	2000	20000	0	200	2000	20000
平均摂餌量 (g/rat/day)	3	21.4			↑23.2 (108)				
	7	22.4		↓20.8 (93)					
	8	21.6		↓19.8 (92)					
	9	20.8		↓19.2 (92)					
総平均 摂餌量 (g/rat/day)	0-13	20.8	20.3	19.7	21.3	14.1	14.9	14.5	14.9
食餌効率 (%)	0-13	15.7	16.6	15.1	14.4	9.9	10.3	10.0	9.2

() の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したものを。

統計検定：Dunnett 検定又は Dunnett 型検定、↑↓、 $p \leq 0.05$ 。

摂餌量；

20000 ppm 群の雄の摂餌量は投与 3 週に有意な高値を示したが、全投与期間を通

じた総平均摂餌量は対照群と同等であり、偶発的な変動であると考えられた。

2000 ppm 群の雄の摂餌量は投与 7 から 9 週に有意な低値を示したが、用量との関連のない変化であった。

雄の 200 ppm 群及び雌の全投与群の摂餌量は、対照群の値と同様であった。

食餌効率；

雌雄いずれの投与群の食餌効率にも対照群との間に明らかな差は認められなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

(単位: mg/kg/day)

投与量 (ppm)	雄	雌
200	12.6	14.9
2000	129	148
20000	1365	1544

血液学的検査；13 週間投与終了後の全生存動物の後大静脈より採血し、以下の項目に関する血液学的検査を実施した。なお、血液塗抹標本を作製したが、検査は実施しなかった。

ヘマトクリット値 (Hi)、血色素量 (Hb)、赤血球数 (RBC)、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、血小板数 (PLT)、網赤血球数 (Retics)、プロトロンビン時間 (PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)、白血球数 (WBC)、白血球のディファレンシャルカウント [リンパ球 (L)、好中球 (N)、単球 (M)、好酸球 (E)、好塩基球 (B)、大型非染色球 (LUC)]

検査項目 (略号)。網赤血球数及び白血球のディファレンシャルカウントは絶対値。

さらに、大腿骨髄から骨髄細胞を採取し、骨髄有核細胞数の測定及び塗抹標本の作製を行った。ただし、血液学的検査及び骨髄有核細胞数において、検体による造血器系への影響を疑うような変化は認められなかったため、塗抹標本を用いた骨髄細胞形態検査は実施しなかった。

血液学的検査で投与群に認められた統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

検査項目	投与量 (ppm)					
	雄			雌		
	200	2000	20000	200	2000	20000
Retics	88	90	↓84	87	87	84
L	90	↓74	93	101	93	108
M	80	↓67	73	114	86	100

表中の数値は変動の日安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

統計検定: Dunnett 検定又は Dunnett 型検定 ↑↓、 $P \leq 0.05$ 。

20000 ppm 群の雄で網赤血球数 (Retics) の有意な減少がみられたが、この減少は下表に示すように対照群の網赤血球数 (Retics) が背景データに比較して高い値であったことによるものであった。また、骨髓有核細胞数測定あるいは病理組織学的検査において、骨髓の造血機能に対する検体投与の影響はみられず、貧血も認められなかった。これらのことから、網赤血球数 (Retics) の減少は検体投与と関連のない変化であると考えられた。

雄の網赤血球数 (Retics) の背景データとの比較

検査項目	背景データ	当該試験の投与量 (ppm)			
		0	200	2000	20000
Retics ($10^9/L$)	138.5 ± 23.5 (69)	176.1 ± 31.0 (10)	154.9 ± 25.0 (10)	159.1 ± 21.5 (10)	↓148.6 ± 14.1 (10)

表中の数値は平均値 ± 標準偏差、() 内の数値は検査動物数。

統計検定: Dunnett 検定又は Dunnett 型検定 (当該試験の 0 ppm 群と比較) ↑↓、 $p \leq 0.05$ 。

その他の血液学的検査項目でみられた有意な変動は用量と関連しない偶発性の変化であった。

血液生化学的検査: 13週間投与終了後に全動物について以下の項目に関する血液生化学的検査を実施した。

アルカリホスファターゼ (ALP)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ (GGTP)、クレアチニン (Creat)、尿素窒素 (BUN)、総蛋白 (TP)、アルブミン (Alb)、グロブリン (Glob)、アルブミン/グロブリン比 (A/G ratio)、血糖 (Gluc)、総コレステロール (T.Chol)、トリグリセライド (TG)、総ビリルビン (T.Bil)、カルシウム (Ca)、無機リン (P)、ナトリウム (Na)、カリウム (K)、塩素 (Cl)

検査項目 (略号)。

血液生化学的検査で投与群に認められた統計学的に有意な変動を次表に示す。

検査項目	投与量 (ppm)					
	雄			雌		
	200	2000	20000	200	2000	20000
ALP	108	108	↑124	↓79	↓76	↓72
AST	↓88	95	92	99	86	↓79
Glob	101	98	98	100	93	↓85
A/G ratio	99	103	105	98	104	↑120
T. Bil	83	↓83	↓67	86	↓71	↓57
K	↑106	102	98	102	101	100

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

統計検定：Dunnett 検定又は Dunnett 型検定 ↑↓、 $P \leq 0.05$; ↑↓、 $P \leq 0.01$ 。

20000 ppm 群の雄でアルカリホスファターゼ (ALP) の有意な増加が、雌でグロブリン (Glob) の有意な減少とそれに伴うアルブミン/グロブリン比 (A/G ratio) の有意な増加が認められた。

アルカリホスファターゼ (ALP) の有意な増加は、下表に示すように、背景データの平均値 $\pm 1SD$ (199~301 U/L) の範囲内であり、その変動はごく僅かなものであった。また、先に実施された「本検体のラットにおける 90 日間反復経口投与毒性試験 (非 GLP、資料 7-1 予備試験)」において、同様の変化は認められなかった。従って、本変化は検体投与とは関連しない偶発性的変化であると考えられた。

雄のアルカリホスファターゼ (ALP) の背景データとの比較

検査項目	背景データ	当該試験の投与量 (ppm)			
		0	200	2000	20000
ALP (U/L)	250 \pm 51 (69)	237 \pm 46 (10)	256 \pm 49 (10)	255 \pm 44 (10)	↑293 \pm 56 (10)

表中の数値は平均値 \pm 標準偏差、() 内の数値は検査動物数。

統計検定：Dunnett 検定又は Dunnett 型検定 (当該試験の 0 ppm 群と比較) ↑↓、 $p \leq 0.05$ 。

また、雌にみられたグロブリン (Glob) の有意な減少とそれに伴うアルブミン/グロブリン比 (A/G ratio) の有意な増加は、肝臓への影響が示唆されたが、この変化は総蛋白の減少を伴わず、その影響は極めて軽度であったことから、毒性

学的意義はないものと考えられた。

さらに、検体投与によって生じたものとみなされる変化として、雌雄の 20000 及び 2000 ppm 群で総ビリルビン (T. Bil) の、雌の全投与群でアルカリホスファターゼ (ALP) の、雌の 20000 ppm 群でアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) の有意な減少がみられたが、その減少に毒性学的意義はないものと考えられた。

その他の血液生化学的検査項目でみられた有意な変動は用量と関連しない偶発性の変化であった。

尿検査；投与13週時に全動物について下表に示す項目に関する尿検査を実施した。

A：尿比重、ブドウ糖、ビリルビン、ケトン体、潜血、pH、蛋白質、ウロビリノーゲン
B：尿色、尿量、尿沈渣

A：新鮮尿、B：24時間の蓄積尿。

統計学的に有意な変動のみられた検査項目について下表に纏める。

検査項目		投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		0	200	2000	20000	0	200	2000	20000
尿 pH	6.5						1		
	7.0					1	1		
	7.5				2	3	2	1	
	8.0	6	6	5	5	5	3	2	6
	8.5	4	4	5	3	1	3	7	4
有意差								↑	

数値は動物数。

統計検定：Dunnett 型検定、 $\uparrow\downarrow$ 、 $p \leq 0.05$ 。

2000 ppm 群の雌において、尿 pH が対照群に比較して有意な高値を示したが、用量との関連のない偶発性の変化であった。

雄の全投与群及び雌の 20000 及び 200 ppm 群には対照群に比較して有意に変動した尿検査項目はなかった。

眼科学的検査；馴化期間中に全動物について、また投与 13 週時に対照群と高用量群の全動物について、以下の部位の眼科学的検査を行った。

眼球、眼瞼、結膜、角膜、前眼房、瞳孔、虹彩、水晶体／硝子体、眼底

結果を下表に示す。

検査週	病変及び部位	投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		0	200	2000	20000	0	200	2000	20000
-1	異常なし	10	10	10	10	10	10	10	10
13	異常なし	8	-	-	10	10	-	-	9
	角膜混濁	1	-	-	0	0	-	-	1
	虹彩における瞳孔反射の減弱	1	-	-	0	0	-	-	0

数値は発生動物数。-：検査未実施

13週時の眼科学的検査において、0 ppm群の雄では角膜混濁あるいは虹彩における瞳孔反射の減弱が各1例に、20000 ppm群の雌では角膜混濁が1例に観察されたが、20000 ppm群の雌雄で検体投与に関連するような異常は認められなかった。

臓器重量；13週間投与終了後の全動物について、剖検時に以下の臓器の絶対重量を測定し、相対重量も算出した。

脳、下垂体、甲状腺（ヒ皮小体を含む、両側）、心臓、胸腺、肝臓、腎臓（両側）、脾臓、副腎（両側）、精巣（両側）、精巣上体（両側）、卵巣（両側）、子宮

臓器重量において統計学的有意差の認められた臓器を下表に示す。

臓器		投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		200	2000	20000	200	2000	20000
胸腺	絶対重量	103	↓78	106	99	103	101
心臓	相対重量	96	104	108	104	104	↑107
肝臓	相対重量	104	98	↑108	104	104	↑110
腎臓	相対重量	98	100	105	100	100	↑106

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

統計検定：Dunnett 検定又は Dunnett 型検定 ↑↓、 $p \leq 0.05$ ；↑↓、 $p \leq 0.01$ 。

20000 ppm群の雌雄において肝臓の相対重量が対照群に比較して有意に増加した。肝臓の病理組織学的検査では、雄の9/10例に小葉中心性肝細胞肥大が観察された

ものの、肝細胞傷害を示す所見は認められなかった。また、血液生化学的検査においても肝機能障害を示唆する項目の変動は認められなかった。従って、20000 ppm群でみられた肝重量の増加及び小葉中心性肝細胞肥大は、検体投与に対する生体の適応変化であり、毒性学的意義はないものと判断した。

20000 ppm 群の雌では心臓及び腎臓に相対重量の有意な増加が認められた。先に実施した「本検体 のラットにおける 90 日間反復経口投与毒性試験（非 GLP、資料 7-1 予備試験）」においても、20000 ppm 群の雌で心臓及び腎臓の相対重量の増加が認められていることから、これらの変化は検体投与による影響であると考えられた。しかし、重量増加の程度は僅かであり、病理組織学的検査では、これらの臓器に検体投与の影響によると考えられる所見は観察されなかったことから、その毒性学的意義は明らかでなかった。

その他の変化は投与量と関連のない偶発的な変動であった。

肉眼的病理検査；全動物について剖検を実施し、肉眼的異常を記録した。

雌雄のいずれの投与群においても、対照群と比較して病変の発生頻度に統計学的に有意な増減は認められなかった。

病理組織学的検査；次に示す動物／臓器・組織を対象にして病理組織学的検査を実施した。

- (1) 0及び20000 ppm群の全動物から採取した下表に示す臓器・組織
- (2) 200 及び 2000 ppm 群の雄動物から採取した肝臓及び全動物から採取した肉眼的異常部位

脳（大脳、小脳、橋及び延髄）、脊髄（頸部、胸部及び腰部）、坐骨神経（片側）、下垂体、胸腺、甲状腺（両側）、上皮小体（両側）、副腎（両側）、脾臓、骨及び骨髓（胸骨及び片側大腿骨）、リンパ節（頸部及び腸間膜）、心臓、大動脈、唾液腺（顎下腺及び舌下腺）、食道、胃（前胃及び腺胃）、肝臓、膵臓、十二指腸、空腸、回腸（パイエル氏板を含む）、盲腸、結腸、直腸、鼻腔、咽頭、喉頭、気管、肺（気管支を含む）、腎臓（両側）、膀胱、精巣（両側）、精巣上体（両側）、前立腺、精のう（両側）、凝固腺（両側）、卵巣（両側）、子宮（角部及び頸部）、瞳、眼球（網膜及び視神経を含む、両側）、ハーダー腺（両側）、下腿三頭筋（片側）、膝関節（片側）、皮膚（腰背部）、乳腺（腹部）、肉眼的異常部位

病理組織学的検査において統計学的に有意な発生頻度の変動がみられた病変を下表に示す。

臓器及び病変		投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		0	200	2000	20000	0	200	2000	20000
臓器	病変/検査動物数	10	10	10	10	10	0	0	10
肝臓	小葉中心性肝細胞肥大	0	0	0	↑ 9	0	—	—	0

表中の数値は病変を示した動物数。—：検査未実施。

統計検定：Fisher の直接確率計算法、 \uparrow 、 $p \leq 0.01$ 。

20000 ppm 群の雄の肝臓において 10 例中 9 例に小葉中心性肝細胞肥大が観察された。この変化は臓器重量の項で詳述したように毒性学的意義はないものと判断した。

2000 及び 200 ppm 群の雄及び雌の全投与群では、検索した臓器・組織において、対照群と比較して発生頻度に明らかな差が認められた病理組織学的所見はなかった。

以上の結果から、20000 ppm 群の雌において心臓及び腎臓に対する検体投与による影響がみられた。従って、本試験条件下での Wistar Hannover 系 SPF ラットにおける検体の無毒性量 (NOAEL) は、雄は 20000 ppm (1365 mg/kg/day)、雌は 2000 ppm (148 mg/kg/day) と判断した。

(2) プロピリスルフロンの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 5-2)

試験機関：財団法人 日本生物科学研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：2008 年

検体純度：

供試動物：イヌ (ビーグル)、1 群雌雄各 4 頭

投与開始時月齢：6 ヶ月齢

投与開始時体重：雄 7.6~9.4 kg、雌 7.3~9.0 kg

投与期間：91~94 日間 (2006 年 2 月 28 日~2006 年 6 月 1 日)

投与方法：検体を 0、400、4000 及び 40000 ppm の濃度で飼料に混入し、雌雄それぞれ 1 群各 4 頭のイヌに 13 週間、混餌経口投与した。投与期間中、検体を混入した飼料は投与開始前に 1 回、その後約 1 ヶ月に 1 回の頻度で投与期間中 3 回、調製した。

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。

死亡率；いずれの投与群においても、投与期間中、動物の死亡はなかった。

一般状態の観察；

4000 ppm 群の雄 1 例で、投与 4 週後から頭部皮膚に軽度の痂皮形成が観察され、試験終了時まで継続したが、この所見は用量に関係せず、検体投与に関連する変化ではなかった。その他、対照群及び全投与群の雌雄において、検体投与と関連する変化は認められなかった。

詳細な状態の観察；投与開始前 1 回 (試験 -1 週) と投与期間中週 1 回、次表の項目について詳細な臨床症状を観察した。

その結果、雌雄いずれの投与群においても、対照群に比較して有意に増減した所見は認められなかった。

ホームケージ：	姿勢、呼吸、身づくろいの頻度、常同行動の有無、振戦の有無、筋のひきつりの有無、痙攣の有無
ハンドリング：	受動性、流涎の有無、流涙の有無、分泌物の有無、皮膚及び可視粘膜の色の程度、瞳孔径、腹筋緊張度
オープンフィールド：	飼育ケージから取り出す時の容易さ、眼瞼下垂の程度、眼球突出の有無、被毛の状態、立毛の有無、排尿(回数も計測)、排便(回数も計測)、下痢の有無、警戒性、立ち上がり姿勢、異常歩行、発声、耳介反射、角膜反射、触反応、疼痛反応

体重変化：全動物について、投与開始前1及び2週（試験-1及び-2週）、投与開始日（給餌前、試験1日）、投与期間中毎週1回、給餌前に体重を測定した。また各群について雌雄別に週毎の平均体重及び1-6週間並びに1-13週間にわたる体重増加量と平均体重増加量を算出した。

体重変化を図1及び2に、平均体重増加量を次表に示す。

図1 雄における体重変化

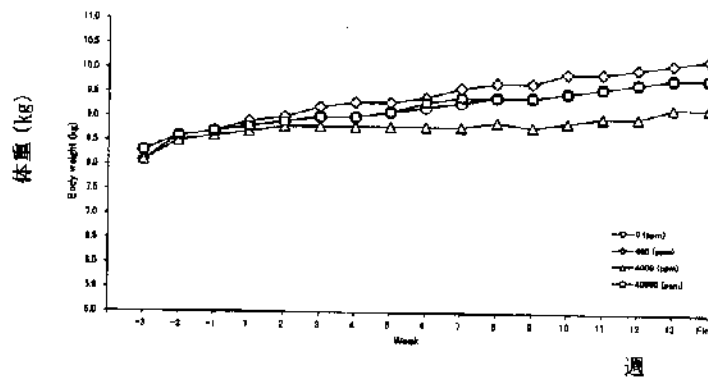
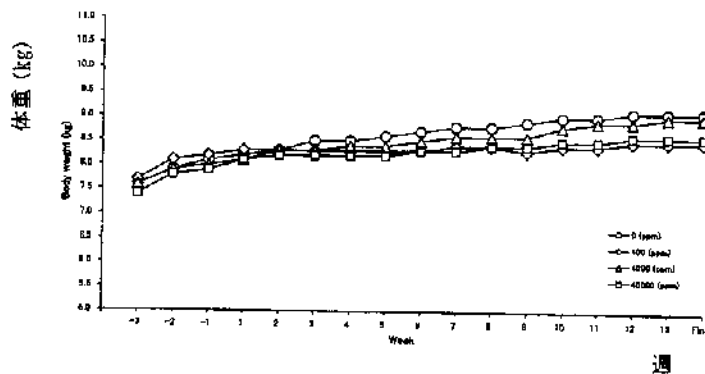


図2 雌における体重変化



群平均体重増加量 (kg)

検査週	投与量 (ppm)							
	雄				雌			
	0	400	4000	40000	0	400	4000	40000
1-6	0.4±0.3	0.6±0.2	0.1±0.6	0.5±0.3	0.5±0.1	0.0±0.4	0.3±0.1	0.2±0.2
1-13	1.0±0.6	1.3±0.3	0.5±0.8	1.0±0.5	0.9±0.2	0.3±0.7	0.9±0.1	0.5±0.3

表中の数値は平均値±SD。統計検定：Dunnett 検定又は Steel 検定。

検体投与全群の雌雄における体重及び体重増加量には、対照群と比較して有意な差はみられなかった。

なお、個体別には 4000 ppm 群の雄 1 例では試験期間を通じて、体重増加量の抑制がみられたが、投与量との関連性はなかった。

摂餌量；検査期間、馴化期間及び投与期間中は、毎日、個別動物について摂餌量を測定し、さらに摂餌量から毎日の検体摂取量も算出した。

その結果、試験期間を通じて、全ての検体投与群の雌雄の摂餌量に対照群と比較して有意差はみられなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

(単位：mg/kg/day)

投与量 (ppm)	雄	雌
400	10	12
4000	115	118
40000	1080	1211

血液学的検査；全動物について、投与開始前 1 週 (試験-1 週)、試験 4 週、8 週及び 13 週に前肢の静脈より採血し、以下の項目に関する血液学的検査を実施した。

赤血球数 (RBC)、血色素量 (HGB)、ヘマトクリット値 (HCT)、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)、白血球数 (WBC)、血小板数 (PLT)、白血球型別分類 (桿状核及び分葉核好中球、リンパ球、単球、好酸球及び好塩基球)、網赤血球数、プロトロンビン時間 (PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)、フィブリノーゲン (Fibrinogen)

検査項目 (略号)。網赤血球数及び白血球型別分類値は絶対値。

また、胸骨骨髓の骨髓塗抹標本を作製し、保存した。血液学的検査において、検体投与による貧血性変化が認められたが、病理組織学的検査において造血亢進が観察されたため、骨髓検査は実施しなかった。

血液学的検査で投与群に統計学的有意差の認められた検査週と項目を下表に示す。

検査項目	検査週	投与量 (ppm)						
		雄			雌			
		400	4000	40000	400	4000	40000	
RBC	8	103	86	89	93	92	↓83	
	13	104	↓87	↓88	91	95	↓87	
HCT	13	105	↓89	91	↓88	95	90	
MCV	8	100	↑103	↑105	97	100	104	
	13	100	103	↑104	97	100	103	
MCH	8	101	↑105	↑105	98	102	↑106	
	13	101	↑105	↑105	98	103	↑106	
MCHC	13	101	102	100	101	↑104	103	
WBC	4	104	117	↑143	103	121	136	
	13	117	104	↑136	116	108	96	
白血球 型別分類	桿状核 好中球	4	81	112	113	103	153	↑193
	分葉核 好中球	4	126	158	↑188	123	130	188
	好酸球	~1	↑228	128	156	88	71	125
4		256	200	↑356	33	59	37	
APTT	13	86	↓62	↓66	75	83	80	

表中の数値は変動の日安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

統計検定：Dunnett 検定又は Steel 検定 ↑↓、 $P \leq 0.05$; ↑↓、 $P \leq 0.01$ 。

また、血液学的検査において背景値の範囲を逸脱しており、個体別に高値あるいは低値と判断されたもののうち、毒性影響と考えられた項目と検査週を次表に示す。

検査項目	検査週	投与量 (ppm)				
		雄				雌
		4000		40000		40000
		No. 303	No. 304	No. 401	No. 404	No. 451
HGB	8		12.7			12.9
	背景値	13.4~19.0				13.3~18.5
HCT	8		37.4			37.8
	背景値	40.3~57.1				38.9~56.5
PLT	4		41.6	35.5		
	8	37.2	50.2	35.3	38.3	38.2
	13		51.4			
	背景値	15.6~33.2				12.3~36.7

単位 HGB : g/dL, HCT : %, PLT : $10^4/\mu\text{L}$ 。背景値は平均値 $\pm 2\text{SD}$ の範囲で表示(いずれも9~10ヶ月齢, n=24)

40000 ppm 群では、雌雄に赤血球数 (RBC) の有意な低値 (雄 : 13 週、雌 : 8、13 週) 及び平均赤血球血色素量 (MCH) の有意な高値 (8、13 週) が認められ、雄では平均赤血球容積 (MCV) の有意な高値 (8、13 週) も認められた。また、同群の雌 1 例ではヘモグロビン量 (HGB) 及びヘマトクリット値 (HCT) の低値が、雄 2 例及び雌 1 例では血小板数 (PLT) の高値も認められた。4000 ppm 群では雄で赤血球数 (RBC) 及びヘマトクリット値 (HCT) の有意な低値 (何れも 13 週) 並びに平均赤血球血色素量 (MCH) 及び平均赤血球容積 (MCV) の有意な高値 (MCH : 8、13 週、MCV : 8 週) が認められた。また、同群の雄 1 例ではヘモグロビン量 (HGB) 及びヘマトクリット値 (HCT) の低値が、雄 2 例では血小板数 (PLT) の高値が認められた。これらの変化は貧血を示唆する変化であった。その他、4000 ppm 群の雌で平均赤血球血色素濃度 (MCHC) の有意な高値が認められたが、同群では赤血球数 (RBC)、ヘモグロビン量 (HGB) やヘマトクリット値 (HCT) など他のパラメータに異常はなく、偶発的な変化と考えられた。

4000 ppm 以上の群の雄で活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) の有意な低値 (試験 13 週) が認められたが、同パラメータのみの短縮に毒性学的意義はないと考えられた。

その他の血液学的検査項目でみられた有意な変動は、投与量や投与期間との関連性がないこと、変化に一貫性がないこと、病理組織学的検査において関連所見が観察されなかったことから、検体投与に起因したものとは考えられなかった。

血液生化学的検査：全動物について、投与開始前1週（試験-1週）、試験4週、8週及び13週に以下の項目に関する血液生化学的検査を実施した。

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アルカリホスファターゼ (ALP)、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ (γ -GT)、尿素窒素 (UN)、クレアチニン (CRE)、総コレステロール (TCHO)、中性脂肪 (TGL)、血糖 (GLU)、総ビリルビン (TB)、総蛋白 (TP)、アルブミン (ALB)、アルブミン/グロブリン比 (A/G)、カルシウム (Ca)、無機リン (P)、ナトリウム (Na)、カリウム (K)、塩素 (Cl)

検査項目（略号）。

血液生化学的検査で投与群に認められた統計学的に有意な変動を次表に示す。

検査項目	検査週	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		400	4000	40000	400	4000	40000
TP	13	↓93	96	↓92	100	100	101
ALB	4	100	96	↓92	100	101	97
	13	99	97	↓92	96	100	94
TGL	4	111	87	141	131	91	↑168
	13	114	115	↑142	112	70	↑139
TB	-1	108	123	90	↑149	83	91
	4	92	↓71	↓69	109	53	55
	8	91	66	68	115	↓56	↓64
	13	90	↓64	↓64	84	↓48	↓48
ALT	8	87	86	↓66	83	84	104
Na	-1	99	↓99	99	101	101	100
K	8	102	107	↑107	99	102	98
Cl	13	101	101	↑102	101	100	101

表中の数値は変動の日安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

統計検定：Dunnett 検定又は Steel 検定 ↑↓、 $P \leq 0.05$ ；↓、 $P \leq 0.01$ 。

40000 ppm 群において、雄ではアルブミン (ALB；4、13 週) 及び総蛋白 (TP；13 週) の有意な低値が、雌雄では中性脂肪 (TGL；雄 13 週、雌 4、13 週) の有意な高値が認められ、さらに、一過性ではあるがアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) の高値を示す個体が雌雄各 1 例 (それぞれ 86.6 および 254.9 IU/L) にみられ、背景値の範囲 (9-10 ヶ月齢 雄 24 匹の平均値 \pm 2SD: 16.9-52.1 IU/L, 9-10 ヶ月齢雌 24 匹の平均値 \pm 2SD: 3.0-67.0 IU/L) を上回っていた。これらの変化は検体投与による肝臓への影響を示唆する変化であった。

また、40000 ppm 群の雄でカリウム (K) の有意な高値 (8 週) 及びクロール (Cl) の

有意な高値（13週）が認められたが、個体別には下表に示す通りであった。

検査項目	検査週	単位	40000 ppm 群の雄			
			動物識別番号			
			401	402	403	404
K	8	mEq/L	4.58	4.62	4.38	4.84
C1	13		112	113	111	113

これらの結果は何れも背景値の範囲内（9～10ヶ月齢雄 24例の平均値±2SD：K；4.13～4.93 mEq/L、C1；109～117 mEq/L）であり、毒性学的意義はないものと考えられた。

4000 ppm 以上の群の雌雄で総ビリルビン（TB）の低値がみられた。これらの変化は必ずしも投与用量或いは投与期間との関連性は明らかではなかったが、400 ppm 群にはみられない変化であることから検体投与による影響である可能性も考えられた。しかしながら、本変化は減少方向への変動であることから毒性学的意義はないと判断された。

その他に認められた有意な変化は、試験-1週又は8週においてのみ認められた変化あるいは投与量との関連性がない変化であることから偶発的な変化と判断された。

尿検査；全動物について、投与開始前1週（試験-1週）、試験4週、8週及び13週に下表に示す項目に関する尿検査を実施した。

A：	濁度 (Turbidity)、色調 (Color)、比重 (Specific gravity)、pH、ケトン体 (Ketone)、総蛋白 (Protein)、糖 (Glucose)、潜血 (Occult blood)、ウロビリノーゲン (Urobilinogen)、ビリルビン (Bilirubin)、沈渣 (白血球、赤血球、円柱及び上皮細胞)
B：	尿量

A：新鮮尿、B：24時間の蓄積尿。

統計学的に有意な変動のみられた検査項目について次表に示す。

検査項目	検査週	投与量 (ppm)						
		雄			雌			
		400	4000	40000	400	4000	40000	
pH	4	113	90	109	107	107	↑129	
尿沈渣	白血球	13	86	94	71	100	↓43	57
	円柱	13	66	80	↓66	82	100	100

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの (グレード変換値の平均値)。統計検定: Dunnett 型検定, $\uparrow\downarrow$, $p \leq 0.05$

試験13週において40000 ppm群の雄の尿沈渣の円柱及び4000 ppm群の雌の尿沈渣の白血球の出現頻度の有意な低値が認められたが、この変動は減少性変化であり、投与用量との関連性がないことから偶発的な変化と考えられた。

40000 ppm群の雌の試験4週におけるpHの有意な高値は試験8週及び13週に同様の変化がみられないことから偶発的な変化と考えられた。

その他の尿検査項目に有意な変化はなかった。

眼科学的検査; 全動物の両眼について、前眼部、中間透光体及び眼底を投与開始前1週 (試験-1週) 及び試験13週に検査した。

その結果、検査したすべての動物に異常な所見が観察されなかった。従って眼底部の写真撮影は実施しなかった。

臓器重量; 13週間投与終了後の全動物について、剖検時に以下の臓器の絶対重量を測定し、相対重量も算出した。

心臓、脾臓、胸腺、肝臓 (含胆嚢)、腎臓 (左右)、精巣 (左右)、精巣上体 (左右)、前立腺、卵巣 (左右)、子宮、脳、下垂体、甲状腺 (含上皮小体、左右)、副腎 (左右)

臓器重量において統計学的有意差あるいは高値傾向の認められた臓器を次表に示す。

臓器		投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		400	4000	40000	400	4000	40000
肝臓	絶対重量	114	116	↑126	100	102	112
	相対重量	109	126	125	106	103	↑118
脾臓	絶対重量	118	91	125	96	102	120
	相対重量	113	96	123	102	103	126
腎臓	絶対重量	104	115	114	92	100	100
	相対重量	100	122	114	99	101	106
甲状腺	絶対重量	109	117	105	92	99	92
	相対重量	106	↑126	104	100	99	97
脳	絶対重量	↑115	108	99	94	101	97
	相対重量	111	117	99	101	102	103

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

統計検定 : Dunnett 検定又は Steel 検定 ↑↓、 $P \leq 0.05$; ↑↓、 $P \leq 0.01$ 。

肝臓では、40000 ppm 群の雌雄で絶対重量或いは相対重量の有意な高値或いは高値傾向がみられた。これらの群では、肉眼的或いは病理組織学的に肝臓重量変化に対応する形態学的変化はなかったが、関連するその他の変化として血液生化学的検査において一過性ながらアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) の高値がみられ、また、総蛋白 (TP) やアルブミン (ALB) の低値或いは中性脂肪 (TGL) の高値もみられたことから、検体投与による肝臓への影響が示唆された。この他、4000 ppm 群の雄 1 例で相対重量の高値がみられ、これに伴い群平均値が高値傾向を示した。しかしながら、同群では他の関連する検査項目に異常はなかったことから、本変化に毒性学的意義はないものと考えられた。

脾臓では、40000 ppm 群の雌雄で絶対或いは相対重量の高値傾向がみられ、これは下表に示した通り、個体別に雄 2 例でみられた相対重量の高値ならびに雌 2 例でみられた絶対及び相対重量の高値によるものであった。本変化は病理組織学的に認められたうっ血に関連したものと考えられた。

臓器		投与量 (ppm)			
		雄		雌	
		40000		40000	
		No. 403	No. 404	No. 452	No. 454
脾臓	絶対重量			36.2	35.2
				15.7~34.5	
	相対重量	3.07	2.98	3.98	3.71
		1.80~2.88		1.82~3.38	

単位 絶対重量 : g, 相対重量 : g/kg。表中の下段は背景値を示し、平均値 $\pm 2SD$ の範囲で表示 (いずれも $n=8$)

腎臓では、40000 ppm 群の雄 1 例で絶対及び相対重量が高値を示した。さらに、4000 ppm 群の雄では絶対或いは相対重量の高値傾向がみられ、個体別には 2 例で絶対重量の高値が、3 例で相対重量の高値がみられた。しかしながら、同変化は発現例数に投与用量との関連性が明確でなく、尿検査、血液生化学的検査及び病理組織学的検査において検体投与に関連する異常はなかったことから、毒性学的意義はないと考えられた。この他、雌においても 400 および 4000 ppm 群の各 1 例で腎臓の相対重量の高値が認められたが、同様の変化は対照群の雌 1 例においても認められており、検体投与の影響とは考えられなかった。

4000 ppm 群で認められた雄の甲状腺の相対重量及び 400 ppm 群で認められた雄の脳の絶対重量の高値は投与用量との関連性がないことから、検体投与に起因した変化ではなく偶発性の変化と考えられた。

肉眼的病理検査；全動物について剖検を実施し、肉眼的異常を記録した。

雌雄のいずれの投与群においても、対照群と比較して病変の発生頻度に統計学的に有意な増減は認められなかった。

なお、個体別では 40000 ppm 群の雌 1 例で肺の灰白色斑が、別の雌 1 例で脾臓の灰白色斑が認められたが、いずれも同月齢のイヌでは自然発生することが知られているものであることから、検体投与に起因したものではなく偶発性の変化と考えられた。また、4000 ppm 群では投与量と関連性のある所見はなく、400 ppm 群では肉眼的変化はなかった。

病理組織学的検査；全動物について次に示す臓器・組織を対象にして病理組織学的検査を実施した。

心臓、大動脈、脾臓、胸腺、骨髄・骨(胸骨、右大腿骨+膝関節)、頸部(顎下)リンパ節、腸間膜リンパ節、気管、肺(含気管支)、咽頭、喉頭、唾液腺(下顎腺+耳下腺)、食道、胃(噴門部、胃底部、幽門部)、十二指腸、空腸、回腸(含パイエル氏板)、盲腸、結腸、直腸、肝臓、胆嚢、膵臓、腎臓(左右)、膀胱、精巣(左右)、精巣上体(左右)、前立腺、卵巣(左右)、子宮、膣、脳(大脳、小脳、延髄、橋を含む)、脊髄(頸部・胸部・腰部)、脊髄神経節(腰部)、坐骨神経(右)、眼球(左右、網膜及び視神経を含む)、涙腺(左右)、下垂体、甲状腺(左右)、上皮小体(左右)、副腎(左右)、骨格筋(右大腿部)、皮膚(背部)、乳腺、鼻、肉眼的病変部

病理組織学的検査において統計学的に有意な発生頻度の変動がみられた病変を表に示す。

臓器及び病変		投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		0	400	4000	40000	0	400	4000	40000
臓器	病変/検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
脾臓	うっ血	0	0	1	↑4	0	0	1	↑4
骨髄	造血亢進	0	0	2	↑4	0	1	0	3

表中の数値は病変を示した動物数。統計検定：Fisherの直接確率計算法 ↑、 $p \leq 0.05$ 。

脾臓のうっ血が40000 ppm群の雌雄全例及び4000 ppm群の雌雄各1例に観察された。また、骨髄造血亢進が40000 ppm群の雄全例及び雌3例並びに4000 ppm群の雄2例に観察された。これらは、血液学的検査において認められた貧血性の変化に関連したものである可能性が考えられた。その他、400 ppm群の雌1例でも骨髄造血亢進は認められたが、雌では4000 ppm群において同様の変化がないこと、さらに発生率が低くその程度が軽微なことから、この変化は偶発性の変化と考えられた。

その他には、検索した臓器・組織において、対照群と比較して発生頻度に明らかな差が認められた病理組織学的所見はなかった。

以上の結果から、検体をイヌに13週間にわたって飼料に混入して反復経口投与することにより、4000 ppmの雄および40000 ppmの雌雄に血液学的検査における貧血性変化が認められ、これに関連する変化として4000 ppm以上の用量において雌雄に病理組織学的検査における脾臓のうっ血が、40000 ppm群の雌雄に脾臓重量の高値が、4000 ppm以上の群の雄及び40000 ppm群の雌に骨髄の造血亢進が認められたこと、40000 ppm群の雌雄に肝臓への影響を示唆する毒性変化が認められたことから、本試験条件下における無毒性量 (NOEL) は雌雄とも400 ppm (雄 10 mg/kg/day、雌 12 mg/kg/day) と判断された。

6. 反復経口投与神経毒性

プロピリスルフロンの反復経口投与神経毒性試験

(資料 6)

試験未実施

プロピリスルフロンの反復経口投与神経毒性試験の省略理由

ラット 90 日間反復経口投与毒性試験及び 2 年間慢性・発癌性試験において神経毒性に関連する検査を実施した。また、その他の長期毒性試験における神経系への作用を示唆する所見について及び検体と既知神経毒性物質との化学的構造相関について検討した。

下記に、神経毒性に関連する観察内容等の概要および総合考察を記載する。

1. ラット 90 日反復経口毒性試験 (資料 5-1)

0、200、2000 及び 20000 ppm (雄：12.6～1365 mg/kg/day、雌：14.9～1544 mg/kg/day) の用量で雌雄ラットに 93 日間混餌投与を行った。

(1) 一般状態の観察

いずれの用量群においても検体投与に関連する異常は認められなかった。

(2) 詳細な状態の観察

ホームケージ：興奮、鎮静、異常姿勢、異常行動

ハンドリング：取り扱い難さ、筋緊張の変化、振戦、眼瞼閉鎖、瞳孔径の変化、流涎、流涙、分泌物、眼球突出、体温の変化、呼吸異常音、被毛の変化、皮膚及び可視粘膜の変化

オープンフィールド：跳躍、旋回、痙攣、歩様異常、自発運動、身づくろい動作、立ち上がり姿勢、呼吸、発声、立毛、排尿、排便、異常姿勢、異常行動

上記の項目について詳細に観察した結果、いずれの用量群においても検体投与に関連する異常は認められなかった。

(3) 機能検査

自発運動量、握力、感覚運動反応 (位置視覚、接近反応、聴覚反応、触覚反応、痛覚反応、空中立ち直り反射)

投与 11 週時に上記の項目について詳細に検査した結果、いずれの用量群においても特異的な神経毒性を示唆する所見は認められなかった。

(4) 病理組織学的検査

脳 (大脳、小脳、橋、延髄)、脊髄 (頸部、胸部、腰部)、坐骨神経、眼球 (網膜及び視神経を含む)、下腿三頭筋について病理組織学的検査を実施したが、いずれの用量群においても検体投与に関連する変化は認められなかった。

(5) その他の検査項目

脳重量及び眼科学的検査について、いずれの用量群においても検体投与に関連

する異常は認められなかった。

2. ラット 2 年間慢性毒性・発癌性試験 (資料 7-1)

0、200、2000、6000 及び 20000 ppm(雄:7.51~781 mg/kg/day、雌:10.4~1071 mg/kg/day)の用量で雌雄ラットに 2 年間混餌投与を行った。

(1) 一般状態の観察

いずれの用量群においても検体投与に関連する異常は認められなかった。

(2) 詳細な状態の観察

ホームケージ：興奮、鎮静、異常姿勢、異常行動

ハンドリング：取り扱い難さ、筋緊張の変化、振戦、眼瞼閉鎖、瞳孔径の変化、流涎、流涙、分泌物、眼球突出、体温の変化、呼吸異常音、被毛の変化、皮膚及び可視粘膜の変化

オープンフィールド：跳躍、旋回、痙攣、歩様異常、自発運動、身づくろい動作、立ち上がり姿勢、呼吸、発声、立毛、排尿、排便、異常姿勢、異常行動

上記の項目について詳細に観察した結果、いずれの用量群においても検体投与に関連する異常は認められなかった。

(3) 機能検査

自発運動量、握力、感覚運動反応（位置視覚、接近反応、聴覚反応、触覚反応、痛覚反応、空中立ち直り反射）

投与 49 週時に上記の項目について詳細に検査した結果、いずれの用量群においても特異的な神経毒性を示唆する所見は認められなかった。

(4) 病理組織学的検査

脳（大脳、小脳、橋、延髄）、脊髄（頸部、胸部、腰部）、坐骨神経、眼球（網膜及び視神経を含む）、下腿三頭筋について病理組織学的検査を実施したが、いずれの用量群においても検体投与に関連する変化は認められなかった。

(5) その他の検査項目

脳重量及び眼科学的検査について、いずれの用量群においても検体投与に関連する異常は認められなかった。

3. その他の反復投与試験

下記の 90 日以上反復投与試験において、致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する症状および病理所見は認められなかった。

(1) 亜急性毒性試験（イヌ；2008 年、資料 5-2）

(2) 慢性毒性試験（イヌ；2008 年 資料 7-3）

(3) 発がん性試験（マウス；2008 年、資料 7-2）

(4) 繁殖試験（ラット；2008 年、資料 8-1）

4. 既知神経毒性物質との化学構造の相関

有機リン、カーバメート、ピレスロイド化合物などの既知神経毒性物質^{1),2)}との化学的構造相関はない。

5. 考察・結論

ラットにおける90日間反復経口毒性試験および2年間慢性・発がん性試験で詳細な状態の観察及び機能検査を実施したが、特異的な神経症状を示唆する症状は認められず、神経毒性に関する病理組織学的異常も認められなかった。その他の90日以上反復投与試験結果においても、致死量以下の用量で神経毒性を示唆する所見はなかった。また、検体は既知神経毒性物質と化学的構造相関がない。以上のことから、反復神経毒性試験実施の必要性はないと判断した。

[参考文献]

- 1) EPA Guidelines for Neurotoxicity Risk Assessment (1998)
- 2) WHO Environmental Health Criteria 223, Neurotoxicity Risk Assessment for Human Health: Principles and Approaches (2001)