

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。

農 薬 抄 録

プロピザミド 「除草剤」

(作成年月日)

平成27年 2月20日 改訂

(作成会社名) ダウ・ケミカル日本株式会社

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。

目 次

	頁
I. 開発の経緯	I-1
II. 物理的・化学的性状	II-1
III. 生物活性	III-1
IV. 適用及び使用上の注意	IV-1
V. 残留性	V-1
VI. 有用動植物等に及ぼす影響	VI-1
VII. 使用時安全上の注意、解毒法等	VII-1
VIII. 毒 性	VIII-1
1. 原 体	
1) 急性毒性	VIII-6
2) 皮膚及び眼に対する刺激性	VIII-13
3) 皮膚感作性	VIII-14
4) 急性神経毒性	VIII-17
5) 急性遅発性神経毒性	VIII-18
6) 90日間反復経口投与毒性	VIII-19
7) 21日間反復経皮投与毒性	VIII-38
8) 90日間反復吸入毒性	VIII-39
9) 反復経口投与神経毒性	VIII-40
10) 反復投与遅発性神経毒性	VIII-41
11) 反復経口投与毒性及び発がん性	VIII-42
12) 繁殖毒性及び催奇形性	VIII-105
13) 変異原性	VIII-131
14) 生体機能影響	VIII-150
15) その他	VIII-154
2. 製 剤	VIII-182
IX. 動植物及び土壌等における代謝分解	IX-1
〔附〕プロピザミドの開発年表	附-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。

I. 開発の経緯

1. 開発の経緯

本剤は1965年米国のローム・アンド・ハース・カンパニーによって発明、開発された新規有機化合物の新型除草剤で、

本剤は、米国では試験名RH-315で水和剤を中心として、1966年より多くの試験場でアルファルファ、レタス、クローバー、芝等に対して圃場試験がなされ、多くの一年生及び多年生雑草に対して高い除草効果が認められた。その後各種作物に対して数多くの効果試験、これと並行して毒性試験が重ねられ、高い除草効果、作物に対する安全性が認められたので、1969年3月にアルファルファ、豆科植物、レタス、芝に対して米国で登録申請をし、現在米国を始め外国でレタス、芝、豆科植物並びに牧草類などの除草剤として既に商品名KERB(カーブ)で販売され、実用に供されている。

日本においては、1967年に三洋貿易(株)を通じて初めて紹介され、予備試験の後1968年より主にレタス、芝生の選択的除草剤として開発試験され、多くの試験場で高い除草効果が認められた為、1971年1月13日に芝に対して登録申請し、1973年2月28日に登録許可された。現在、芝生用除草剤(50%水和剤、カーブ水和剤)としてゴルフ場にて使用されている。また、レタスに対して安全でしかも高い除草効果を持つ除草剤が少なく、優れた除草剤が切望されており、今までの試験結果より本剤がレタスに対して安全であり、又除草効果も高いことを考慮して1973年11月15日にレタスに対して登録申請し、同製剤(商品名アグロマックス水和剤)で1979年12月7日に登録許可された次第である。

なお、平成10年8月の残留農薬安全性評価委員会において、マウスを用いた慢性毒性/発がん性併合試験(資料No. 14)の雄の無毒性量、1.95 mg/kg/日及び安全係数の100に基づいて、一日許容摂取量(ADI)が0.019 mg/kg/日に設定された。

2. 諸外国での登録状況及び使用状況

外国での評価状況は、以下の通りである。

- ① EPAは1994年にラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験の雄の無毒性量、8.46 mg/kg/日及び不確実係数100に基づいて、Reference Doseを0.08 mg/kg/日に設定した。
- ② JMPRでは、評価されていない。
- ③ オーストラリアでは、日本の残留農薬安全性評価委員会の結果と同様にADIを0.02 mg/kg/日(小数点第三位四捨五入)に設定した。

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。

外国での登録作物を以下の表に示した。

国名*	登録作物（食用及び飼料作物のみ記載）
米 国	アーティチョーク、ラズベリー、ブルーベリー、クローバー、ブラックベリー、ボイゼンベリー、イガマメ、オオゴンハギ、アルファルファ、赤チコリ、レタス、キクチシャ、エンダイブ、ダイオウ、ブルー、プラム、もも、おうとう、アンズ、梨、りんご、ぶどう
アルゼンチン	アルファルファ、レタス、エンダイブ
オーストラリア	レタス、クローバー、ウマゴヤシ
ベルギー	カノコソウ、レタス、エンダイブ、梨果類、カリフラワー、ブロッコリー、プラム、おうとう、ナタネ、
カナダ	アルファルファ、クローバー、いちご、りんご、梨、ブルーベリー、レタス
フランス	りんご、アーティチョーク、レタス、えんどう、梨、もも、バラモンジン、アンズ、エンダイブ、大豆、ナタネ、プラム、ヒマワリ、ぶどう、アーモンド、おうとう、クルミ、クリ、ハシバミ
デンマーク	ナタネ、アルファルファ、カレンズ、フタナミソウ、グズベリー、ラズベリー
英 国	ナタネ、レタス、いちご、ダイオウ、てんさい、いんげん豆、ラズベリー、ブラックベリー、グズベリー、りんご、カレンズ、梨、プラム、クローバー、ケール、カブ
ドイツ	ナタネ、グズベリー、梨果類、ぶどう、いちご、エンダイブ、レタス、おうとう
イタリア	アルファルファ、てんさい、クローバー、チコリ、レタス、フダンソウ、ハウレンソウ、ぶどう、梨
オランダ	チコリ、りんご、梨、レタス、エンダイブ
スペイン	アルファルファ、エンダイブ、レタス

(注) *—上記の国以外の登録を有する国；

アルジェリア、チリ、クロアチア、チェコ、ギリシャ、アイルランド
 スイス、スウェーデン、イスラエル、カザフスタン、マケドニア、
 ニュージーランド、ポーランド、ポルトガル、ルーマニア、セルビア、
 スロバキア、南アフリカ、トルコ

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

II. 物理的・化学的性状

1. 有効成分の名称及び化学構造

1) 一般名：プロピザミド(propyzamide) (ISO)

米国では、プロナミド(pronamide)

2) 別名：商品名；カーブ又はアグロマックス

試験名；RH-315

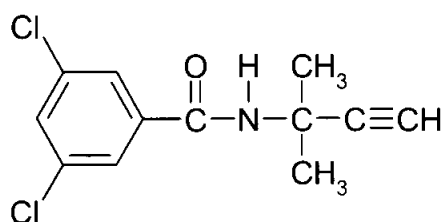
3) 化学名：3,5-dichloro-*N*-(1,1-dimethyl-2-propynyl)benzamide (MAFF, CA)

3,5-ジクロロ-*N*-(1,1-ジメチル-2-プロピニル)ベンズアミド (MAFF, CA)

3,5-dichloro-*N*-(1,1-dimethyl-2-propynyl)benzamide (IUPAC)

3,5-ジクロロ-*N*-(1,1-ジメチル-2-プロピニル)ベンズアミド (IUPAC)

4) 構造式



5) 分子式：C₁₂H₁₁Cl₂NO

6) 分子量：256.13

7) CAS No.：23950-58-5

2. 有効成分の物理的・化学的性状

1) 外観・臭気：白色針状結晶・かすかな臭い（常温）（アグリート株式会社、1999年）

2) 密度：1.359±0.02（22±0.5°C、空気比較比重法）（アグリート株式会社、1999年）

3) 融点：156.2°C（液浴法）（アグリート株式会社、1999年）

4) 沸点：229.1°C（示差熱及び熱重量分析）（残留農薬研究所、2001年、GLP）

5) 蒸気圧：5.80×10⁻⁵Pa（25°C、ガス飽和法）（Ricera Inc、1988年、GLP）

6) 溶解度：水-12.9 mg/L（25°C、フラスコ法）（Hazleton Lab、1987年、GLP）

有機溶媒*；アセトン139g/L、ジクロロメタン86.7 g/L、酢酸エチル86.7 g/L、
ヘキサン0.501 g/L、メタノール63.8 g/L、トルエン9.67 g/L

*有機溶媒の測定温度は、20°Cで測定法はフラスコ法である。

(Huntingdon Research、1994年、GLP)

7) 解離定数：測定不能

8) 分配係数（*n*-オクタール/水）：Log Pow = 2.95±0.23（25°C、フラスコ振盪法）

(Biospherics Inc、1985年)

9) 生物濃縮性：認められない（*n*-オクタール/水分配係数が、3.5未満のため）

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

10) 土壌吸着係数 : $K_f^{ads} = 1.96 \sim 6.19$ 、 $K_f^{ads}_{oc} = 171 \sim 128$

($25 \pm 1.0^\circ\text{C}$ 、OECDガイドライン準拠、化学分析コンサルタント、1992年)

11) 加水分解性 : $t_{1/2} > 42$ 日、pH 5, 7, 9 ($20.0 \pm 1^\circ\text{C}$) (ロム・アント・ハース、1973年)

12) 水中光分解性 : $t_{1/2} = 40.8$ 日、pH 7 緩衝液

($23 \sim 26^\circ\text{C}$) $t_{1/2} = 1.12$ 日、自然水代替 (pH 7 緩衝液に1%アセトン添加)

(キセノンランプ、光強度 383 W/m^2 、測定波長範囲 $300 \sim 750\text{nm}$)

(ABC Laboratory、1987年、GLP)

13) 安定性

① 熱安定性 : 229.1°C まで安定 ($18.0 \sim 20.0^\circ\text{C}$ 、湿度 $62 \sim 73\%$ 、示差熱及び熱重量分析)

(残留農薬研究所、2001年、GLP)

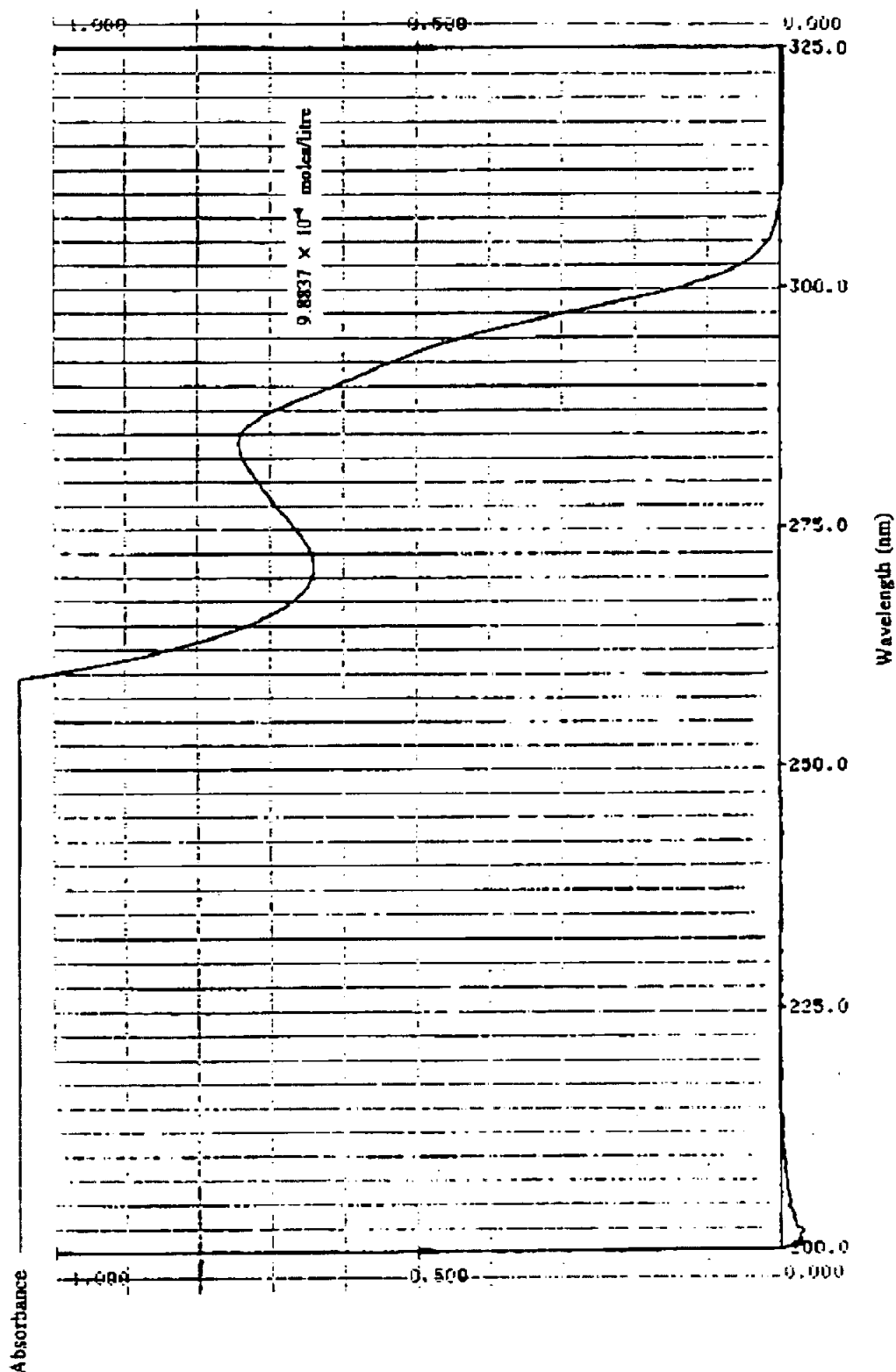
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

14) UV-VIS、赤外、MS、NMR等のスペクトル

図1-1 UV-VISスペクトラム (中性溶液)

(英国ハッチンソン・リサーチ・センター、1994年、GLP)

Typical spectrum: Propyzamide (pure) in methanol ($9.8837 \times 10^{-4} M$)

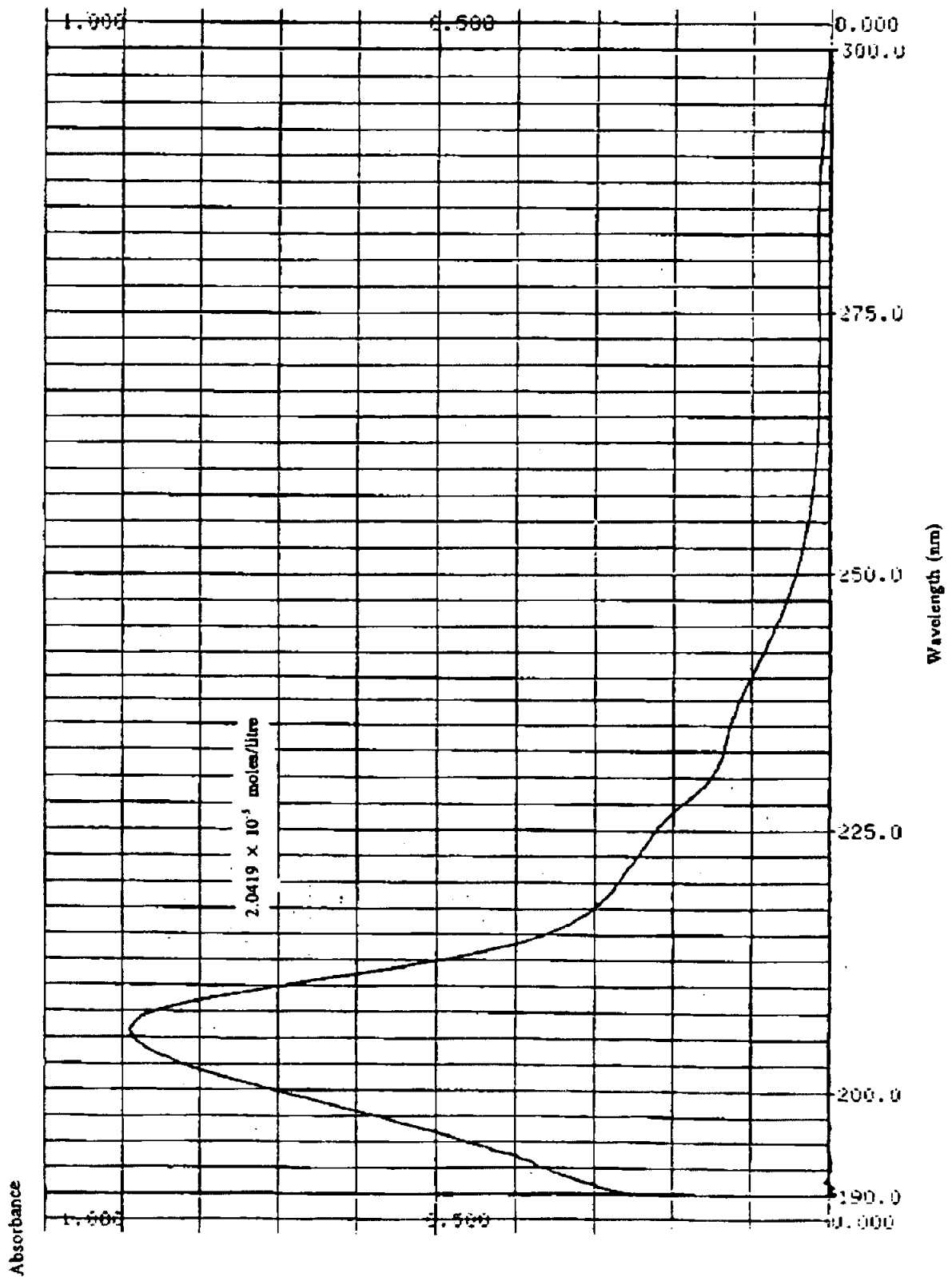


本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

図1-2 UV-VISスペクトラム (中性溶液)

(英国ハッチソン・リサーチ・センター、1994年、GLP)

Typical spectrum: Propyzamide (pure) in acetonitrile/water, 90/10

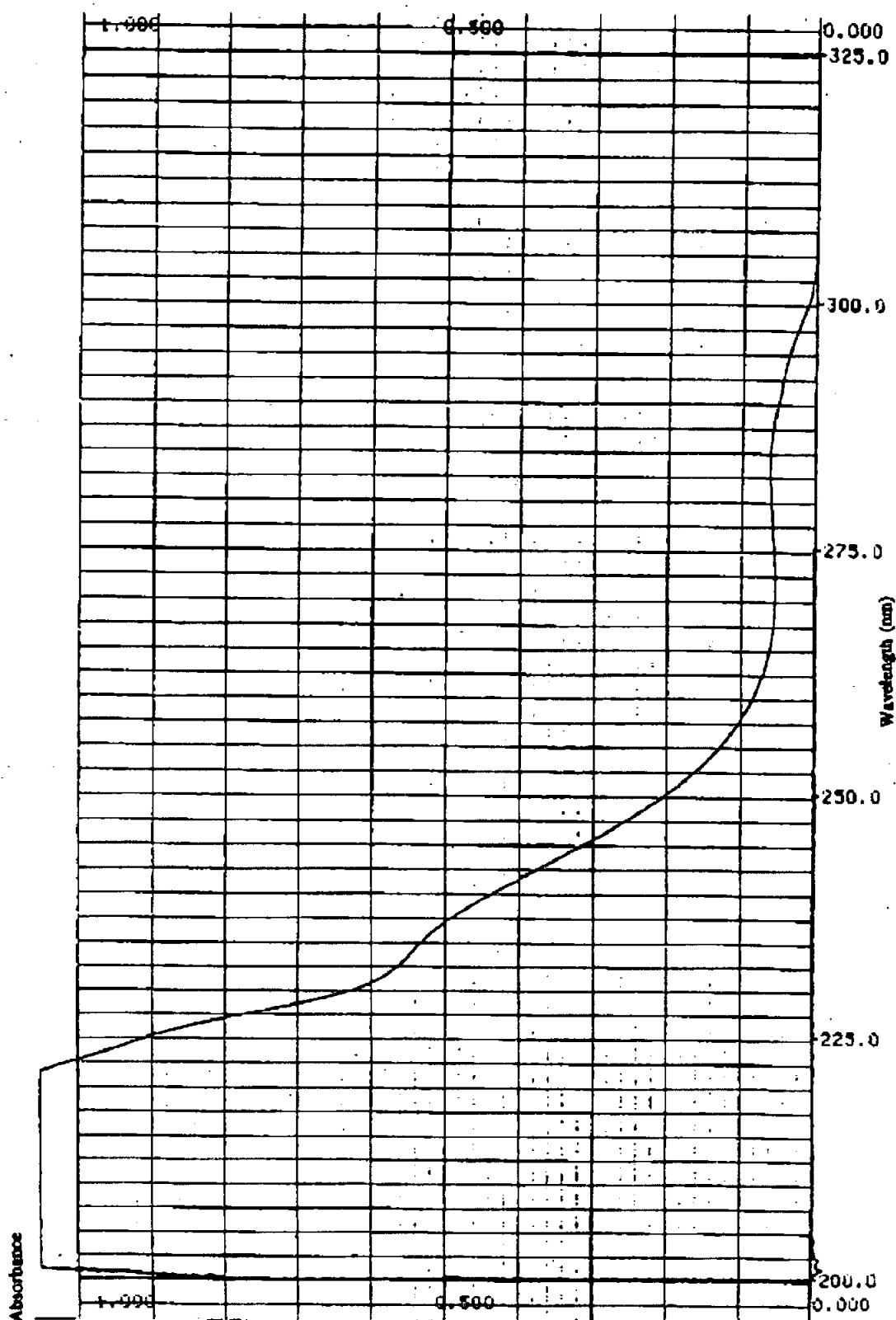


本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

図1-3 UV-VISスペクトラム (酸性溶液)

(英国ハチソン・リサーチ・センター、1994年、GLP)

Typical spectrum: Propyzamide (pure) under acidic conditions ($7.9069 \times 10^{-5}M$)

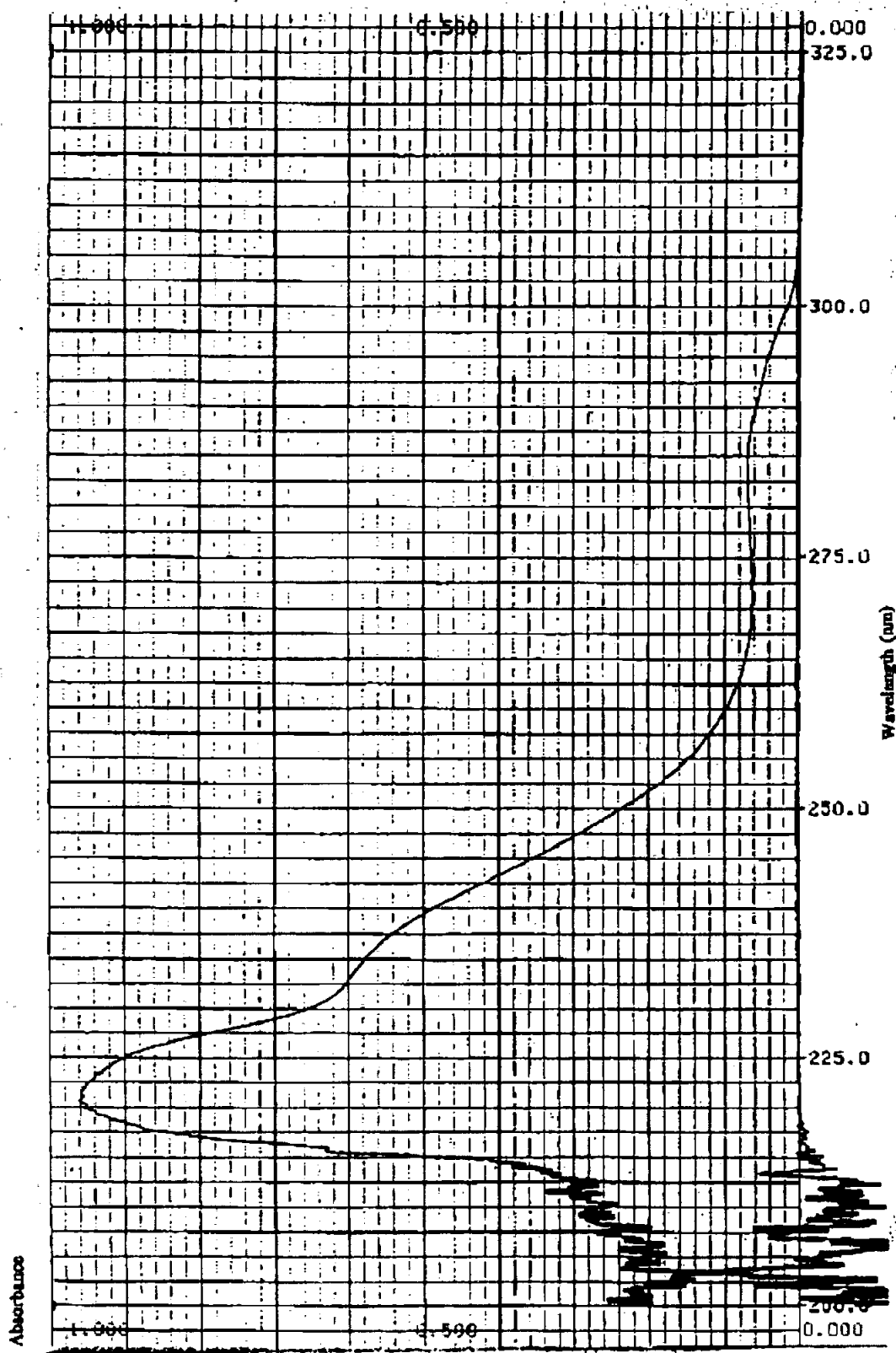


本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

図1-4 UV-VISスペクトラム (塩基性溶液)

(英国ハチソン・リサーチ・センター、1994年、GLP)

Typical spectrum: Propyzamide (pure) under alkaline conditions ($7.9069 \times 10^{-5}M$)



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。

プロピザミド (98.1%) は、UV-VIS スペクトラムで次の吸収極大を有する：

(中性溶液) 206nm ($\epsilon = 43424$) 及び 284nm ($\epsilon = 752$)

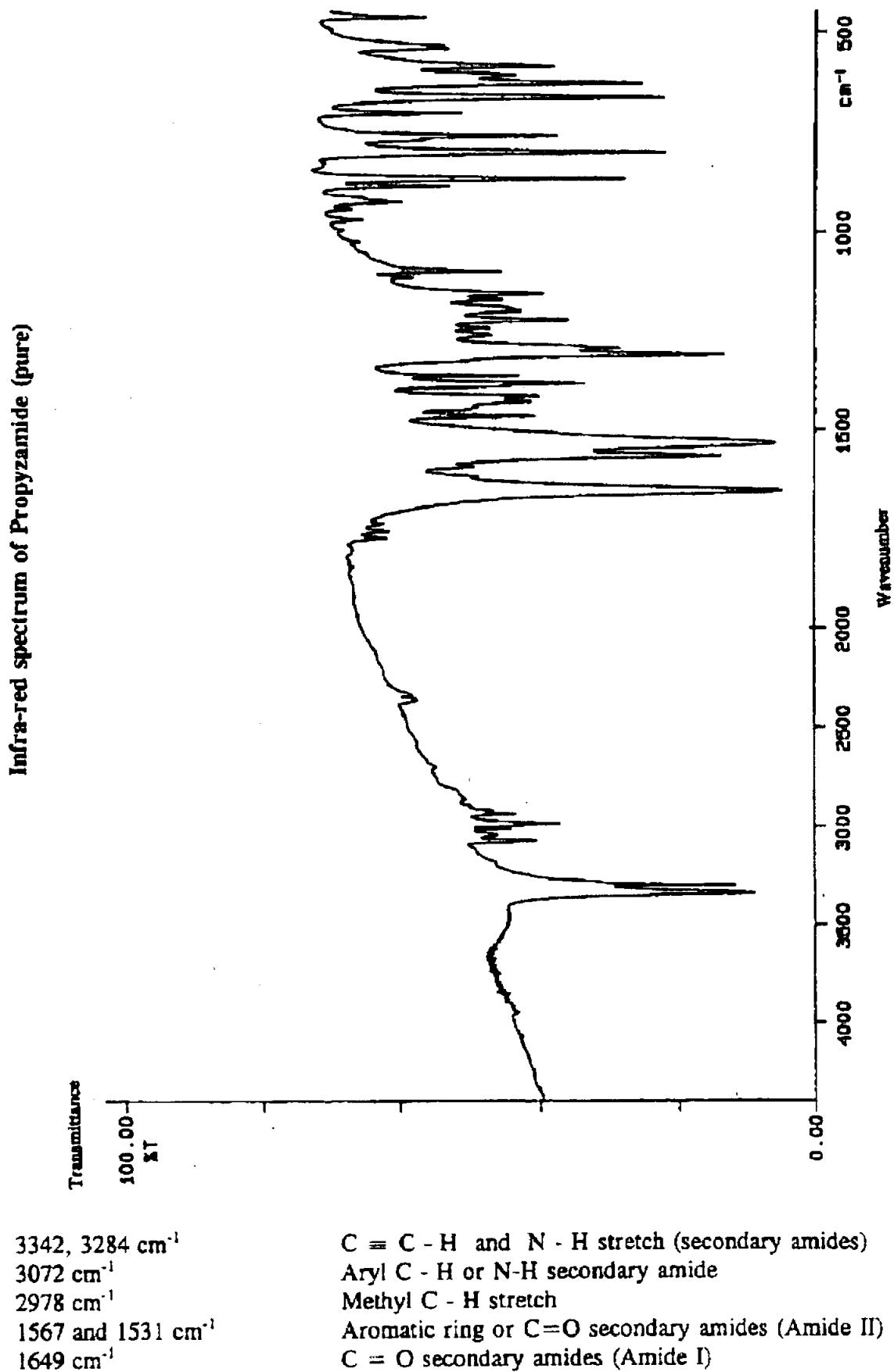
(酸性溶液) 有意な変化なし

(塩基性溶液) 有意な変化なし

分析データ

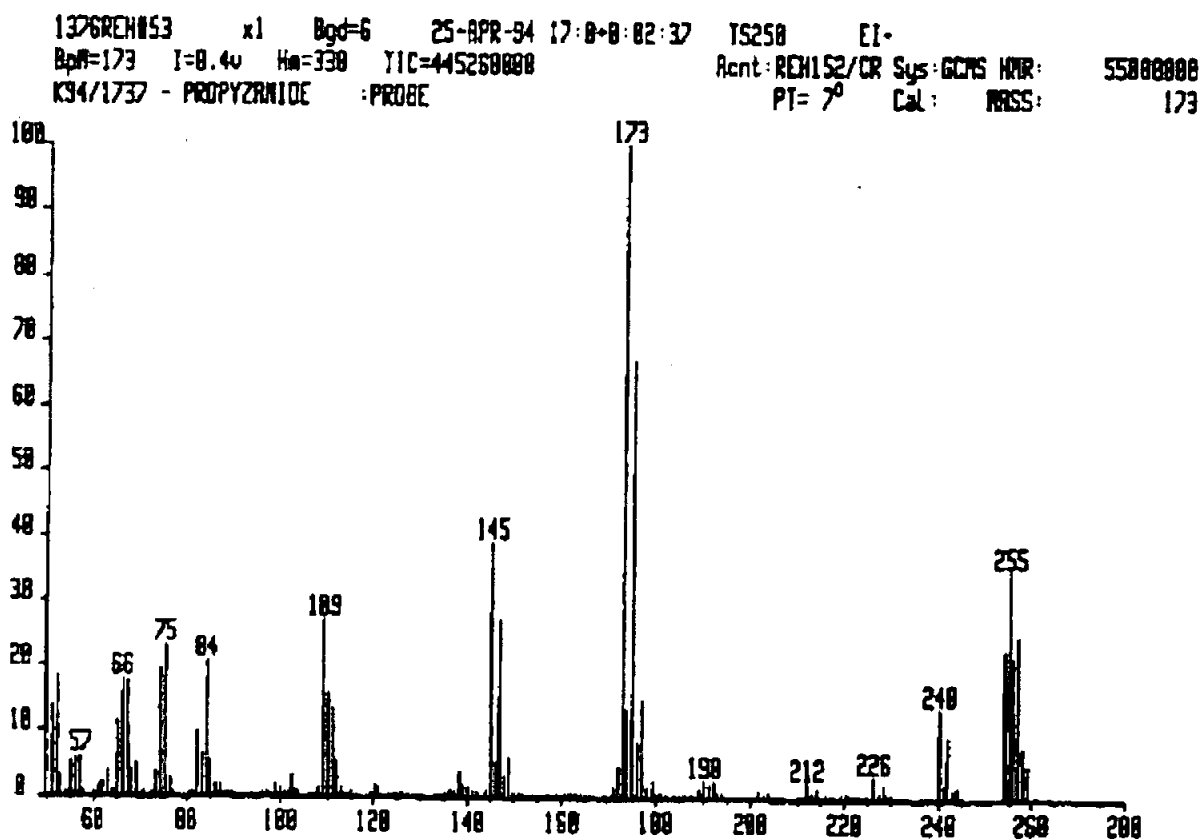
溶 媒	λ_{\max}	バンド幅 (nm)	モル吸収係数
メタノール	284	測定不能	752
アセトニトリル/水 (90/10 v/v)	206	19	43424
0.1M塩酸のメタノール/ 水 (90/10 v/v)	284	測定不能	766
0.1MNaOHのメタノール/ 水 (90/10 v/v)	284	測定不能	715

図2 IRスペクトラム (英国ハッチソン・リサーチ・センター、1994年、GLP、KBr法)



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。

図3 Massスペクトラム [英国ハッチソン・リサーチ・センター、1994年、EI (電子衝撃) 法]



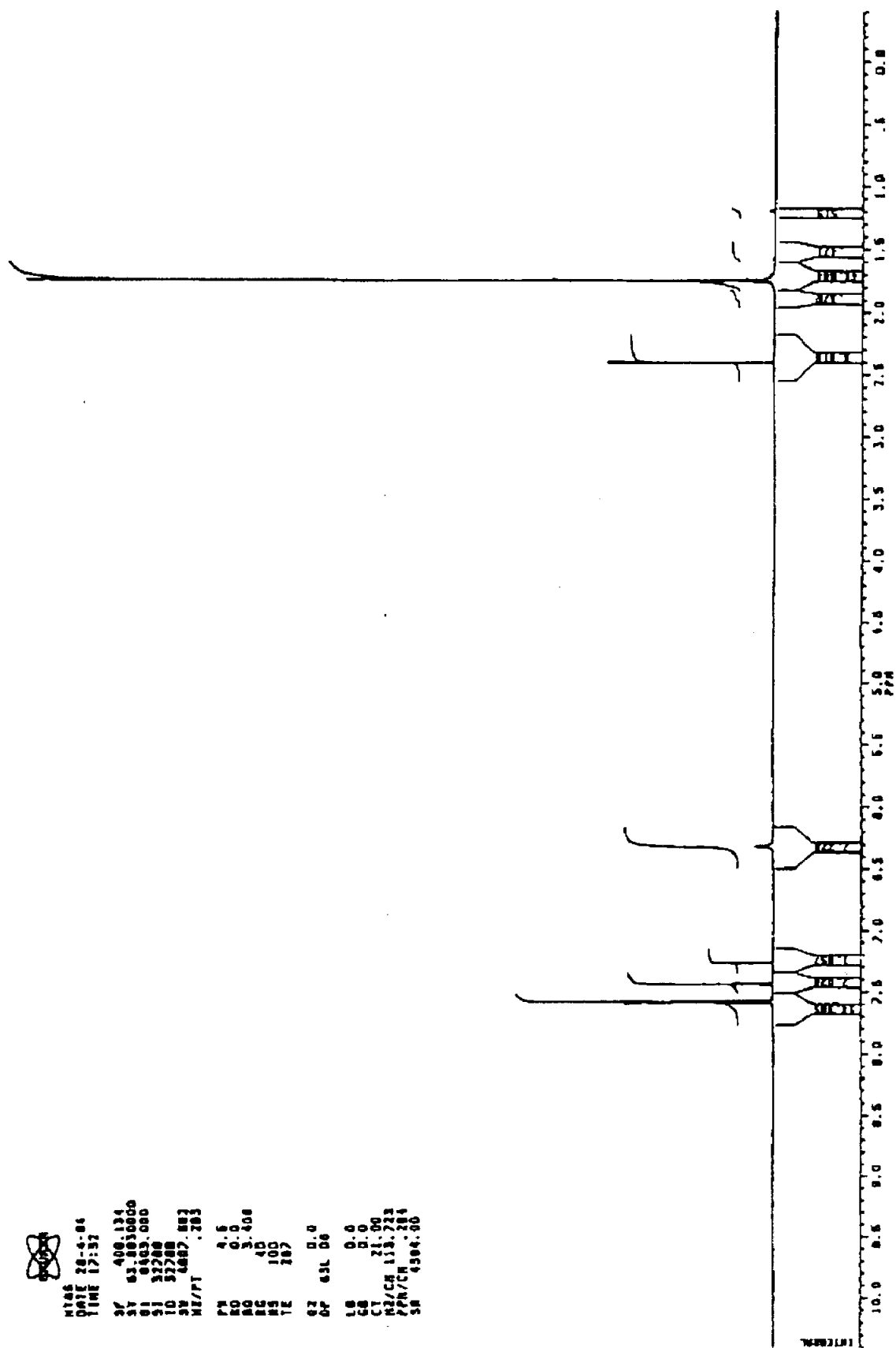
Interpretation of Major Mass Spectral Fragments

Structure of Fragment Ion	Observed Signal (m/z)
M:	255
[M-H] ⁺	254
[M-CH ₂] ⁺	240
[M-NH .C(CH ₃) ₂ .C=CH] ⁺	173
[173-CO] ⁺	145
[145-Cl] ⁺	110
[145-HCl] ⁺	109
[H ₂ N-C(CH ₃) ₂ -C=CH] ⁺	84

The A, A+2 and A+4 ions based on A=255, 240, 173 and 145 all exhibit intensity ratios of A:A+2:A+4 = 9:6:1. This indicated that the molecule contains 2 chlorine atoms.

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。

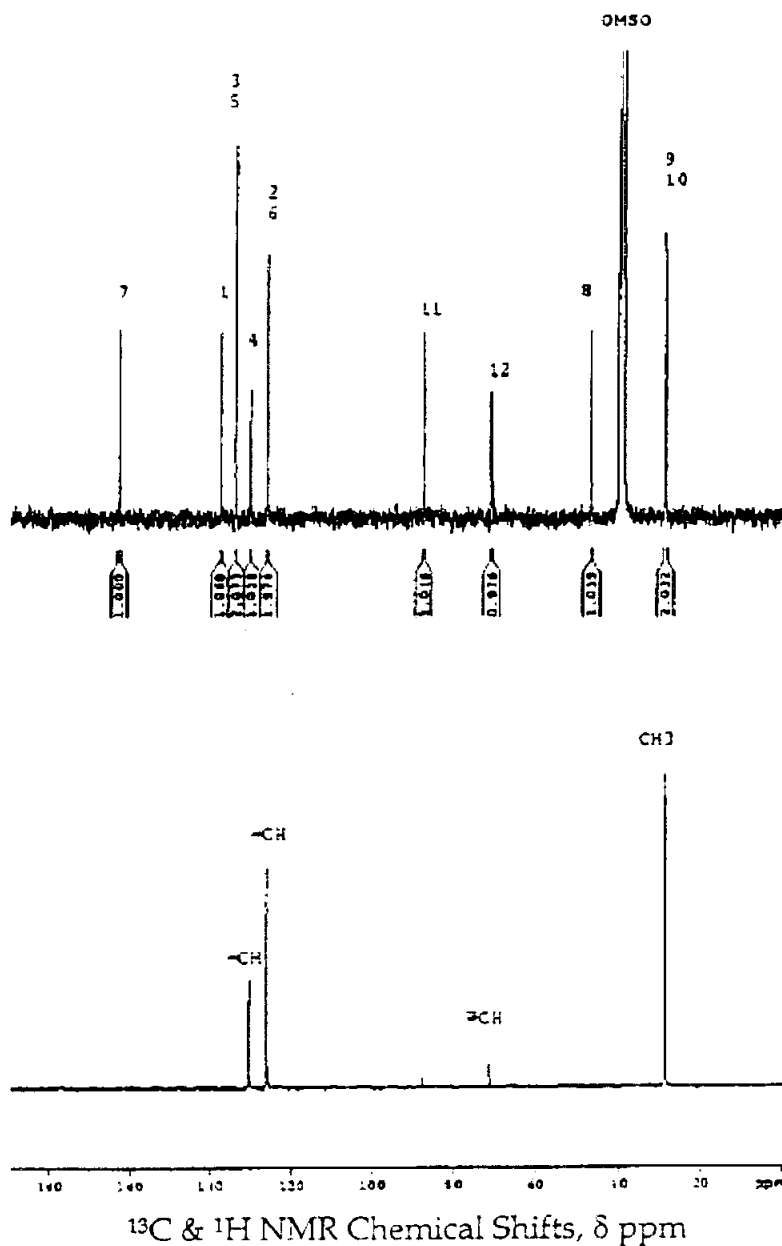
図4 1H-NMR スペクトラム (米国ロム・アント・ハス・カンパニー、2001年、GLP)



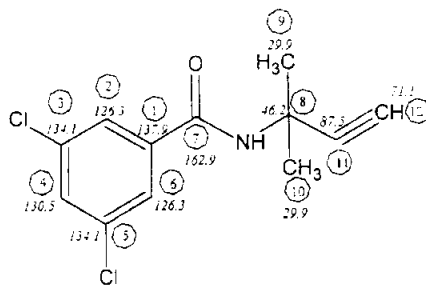
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

図5 ^{13}C & DEPT NMR スペクトラム
(米国ローム・アノト・ハース・カンパニー、2001年、GLP)

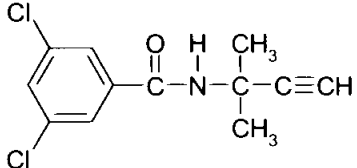
^{13}C & DEPT NMR Spectra of Kerb Herbicide
Active Ingredient RH23315 Lot RB04-92
in DMSO/TMS dmx1928.1.1 s 2.1 3/15/2001 CR Leslie



^{13}C & ^1H NMR Chemical Shifts, δ ppm



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	propyzamide	3,5-dichloro- <i>N</i> -(1,1-dimethyl-2-propynyl)benzamide		C ₁₂ H ₁₁ Cl ₂ NO	256.1		

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。

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) 50%水和剤（カーブ水和剤及びアグロマックス水和剤）

プロピザミド	50.0%
鉍物質微粉 等	50.0%

(2) 36%水和剤（カーブSC）

プロピザミド	36.0%
水、界面活性剤 等	64.0%

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

Ⅲ. 生物活性

1. 活性の範囲

一年生のイネ科雑草及び広葉雑草

2. 作用機構

マイクロチューブリン重合阻害による細胞分裂阻害により除草効果を示す。

3. 作用特性と防除上の利点等

作用特性：

本剤は非ホルモン系の吸収移行型に属する土壌処理剤で、本剤を雑草発生前か発生時に土壌に処理すると、成分が雑草の幼芽及び幼根から植物体内に吸収され、それらの生長点まで移動してそれに作用し、生長と分化を抑制して枯殺に至らしめる。

防除上の利点：

本剤は一年生のイネ科雑草及び広葉雑草などの発生前及び発生時に土壌処理して長期間発生を抑え、特に低温期の残効期間は長い。

こうらい芝、ひめこうらい芝及びバーミューダグラスなどの芝には選択的に安全性を持っている。

レタス（キク科）に対して本質的に選択性があるので、播種後処理及び生育期処理で安全に使用できる。

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. 適用及び使用上の注意

1. 適用病害虫の範囲及び使用方法

①アグロマックス水和剤

作物名	適用 雑草名	使用時期	使用量		本剤の 使用 回数	使用 方法	プロピサットを 含む農薬の 総使用回数
			薬量	希釈水量			
レタス (秋播栽培)	一年生 雑草 (キク科、カヅ リガサ科を除 く)	は種覆土後雑草発生前 但し、は種14日後まで	200～ 300g/10a	70～100 ℓ/10a	1回		1回
レタス (春播栽培)		定植後雑草発生前 但し、定植14日後まで					
キャベツ		定植前					
しゅんぎく		定植後雑草発生前 但し、定植14日後まで					
		定植直後 雑草発生前	200～ 300g/10a	100ℓ/10a			
		は種後発芽前 雑草発生前	300g/10a	70ℓ/10a			
たまねぎ (春播栽培)	一年生 イネ科雑草	定植後 雑草発生前 但し、収穫45日後まで	200～ 300g/10a		2回 以内	全面 土壌 散布	2回 以内
	一年生 広葉雑草 (キク科、カヅ リガサ科を除 く)		300g/10a				
たまねぎ (秋播栽培)	一年生雑草 (キク科、カヅ リガサ科を除 く)		200～ 300g/10a				
ブロッコリー	一年生雑草 (キク科、カヅ リガサ科を除 く)	定植後雑草発生前 但し、定植14日後まで	300g/10a		1回		1回
ごぼう (べたがけ栽培)		は種後発芽前 雑草発生前	100～ 200g/10a				
ごぼう			200～ 300g/10a				
きく		定植後 雑草発生前	200～ 400g/10a				
もりあざみ		は種後発芽前 雑草発生前	150～ 200g/10a				
チコリ							
チコリ (根株)		定植後または中耕後 雑草発生前 但し、収穫60日後まで	300g/10a		2回 以内		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カーブ水和剤

作物名	適用 雑草名	使用 時期	使用量		本剤の 使用 回数	使用方法	プロピザミドを 含む農薬の 総使用回数
			薬量	希釈 水量			
芝 (こうらいしば)	畑地 一年生 雑草	雑草 発生前	400～600	200～	2回 以内	所定量の水に希 釈し、噴霧機等 で全面均一散布 する。	2回以内
芝 (ひめこうらいしば)			g/10a	300ℓ/10a			

③カーブSC

作物名	適用 雑草名	使用 時期	使用量		本剤の 使 用 回 数	使用 方法	プロピザミドを 含む農薬の 総使用回数
			薬量	希釈 水量			
日本芝	一年生雑草 (キ科を除く)	芝生育期 (雑草発生前)	0.4～0.6 mL/m ²	200～ 300mL/10a	2回 以内	全面 土壌 散布	2回以内

2. 使用上の注意事項

①アグロマックス水和剤・カーブ水和剤・カーブSC共通

- (1) 本剤は雑草の発生後では効果が劣るので、散布は必ず雑草の発生前に土壌全面に均一に行うこと。
- (2) 桑に対して影響があるので、周辺の桑葉にはかからないようにすること。
- (3) 使用量に合わせて薬液を調製し、使いきること。散布器具の洗浄水等は河川等に流さないこと。また、空容器等は環境に影響を与えないよう適切に処理すること。

②カーブ水和剤・カーブSC共通

- (1) 本剤はキク科雑草には効果が劣るので、キク科雑草優占の場合には使用をさけること。
- (2) 芝ではメヒシバなどの発芽前の3～6月頃、スズメノカタビラなどの発芽前の10～11月頃が散布適期である。

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

③アグロマックス水和剤

- (1) 本剤はキク科、カヤツリグサ科には効果が劣るので、キク科、カヤツリグサ科雑草優占の場合には使用をさけること。
- (2) 砕土、整地、覆土は丁寧に行なうこと。特に水稻後作や水田転換畑では、土壤水分が適湿な時に丁寧に耕起作業を行なうこと。
- (3) 極端な乾燥土壤または過湿土壤での使用を避けること。特に水稻後作や水田転換畑では、畝間に水がたまるなど過剰な土壤水分条件下の使用は避けること。
- (4) 散布後に降雨が予想される時は使用を避けること。
- (5) 散布は噴霧状にならないよう注意すること。特に定植後処理では吐出圧を下げ、土壌全面に均一に行ない、重複散布を避けること。
- (6) 砂土や礫を含む土壤での使用は避けること。
- (7) 定植後散布の場合、他剤との同時施用や展着剤の使用は避けること。又他剤との近接散布の場合、少なくとも前後一日の間隔をあけること。
- (8) ごぼうの早春播き（べたがけ栽培）では薬害が生じやすいので注意すること。
- (9) 移植をする作物では、根が露出するような浅植えを避け丁寧に移植を行なうこと。

④カーブ水和剤

- (1) 本剤の散布には、かく拌器付きの散布機を使用すること。

⑤カーブSC

- (1) 使用前から容器をよく振ってから本剤の所要量を所定量の水にうすめ、よくかき混ぜてから散布すること。

3. 水産動植物に有毒な農薬については、その旨

(アグロマックス水和剤、カーブ水和剤・カーブSC共通)

この登録に係る使用方法では該当がない。

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

V. 残留性

1. 作物残留

A-(1) 分析法の原理と操作概要

本文分析法は、プロピザミド及びその変化生成物を硫酸加水分解により、3,5-ジクロロ安息香酸に統一した後、メチルエステル化してガスクロマトグラフィー (ECD) で測定し、3,5-ジクロロ安息香酸骨格を有する変化生成物を含む総プロピザミドの残留濃度を算出するものである。

A-(2) 分析対象の化合物

化学名：3,5-dichlorobenzoic acid

分子式：C₇H₄O₂Cl₂

分子量：191.01

代謝経路図中での記号：DCBA

親化合物(プロピザミド)の分子量

親化合物への換算係数：1.34 =

代謝物(DCBA)の分子量

A-(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) 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			
					公的分析機関		社内分析機関	
					プロピザミド			
					最高値	平均値	最高値	平均値
					農業技術研究所*	日本分析化学研究所		
レタス (可食部) 昭和46年度	水和剤(50%) 300g/10a 散布	(省)園試 興津支場	0	—	0.016	0.016	<0.01	<0.01
			1	60	0.041	0.025	<0.01	<0.01
		千葉農試	0	—	0.018	0.018	<0.01	<0.01
			1	57	0.016	0.011	<0.01	<0.01
					残留農薬研究所	ローム・アイト・ハース・ジャパン		
ごぼう (露地) (根部) 平成8年度	水和剤(50%) 400g/10a は種直後 全面散布	青森農試	0	—	<0.007	<0.007	<0.007	<0.007
			1	126	<0.007	<0.007	<0.007	<0.007
		新潟園試	0	—	<0.007	<0.007	<0.007	<0.007
			1	134	0.021	0.021	<0.007	<0.007
					残留農薬研究所	化学分析コンサルタント		
キャベツ (露地) (葉球) 平成9年度	水和剤(50%) 500g/10a 定植後 全面散布	日植調 (牛久)	0	—	<0.007	<0.007	<0.007	<0.007
			1 a	55	<0.007	<0.007	<0.007	<0.007
		愛知県 総農試	0	—	<0.007	<0.007	<0.007	<0.007
			1 b	76	0.008	0.008	0.011	0.010
					日本食品分析センター	化学分析コンサルタント		
たまねぎ (露地) (鱗茎) 平成11年度	水和剤(50%) 500g/10a 定植後 全面散布	(省)北海 道農試	0	—	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
			1 c	96	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
		日植調 十勝	0	—	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
			1 d	103	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005

(注) 処理日 a-1日後、b-直後、c-23日後、d-8日後

*一表中の数値は、報告書中の換算係数1.65を1.34として再計算した。

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。

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型(有効成分) 分量 使用量 使用方法	試料調製 場所	使用回数	経過日数	分析結果			
					公的分析機関		社内分析機関	
					プロピザミド			
					最高値	平均値	最高値	平均値
					残留農薬研究所		化学分析コンサルタント	
ブロッコリー (露地) (花蕾) 平成14年度	水和剤 (50%) 500g/10a 定植後 全面散布	日植調 岩手	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			1 f	36	0.01	0.01	0.01	0.01
			1 e	43	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		日植調 牛久	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			1 f	47	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			1 e	54	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
					化学分析コンサルタント			
もりあざみ (露地) (根部) 平成16年度	水和剤(50%) 200g/10a は種後発芽前 全面散布	道立道南 農試	0	—			<0.01	<0.01
			1 g	118			0.01	0.01
		道立十勝 農試	0	—			<0.01	<0.01
			1 e	112			<0.01	<0.01
					化学分析コンサルタント			
チコリ (施設) (茎葉部) 平成18年度	水和剤(50%) 300g/10a は種後 全面散布	岐阜農技 センター (恵那)	0	—			<0.01	<0.01
			1 h	145			<0.01	<0.01
			1 h	152			<0.01	<0.01
			1 h	159			<0.01	<0.01
		岐阜農技 センター (中津川)	0	—			<0.01	<0.01
			1 a	181			<0.01	<0.01
			1 a	188			<0.01	<0.01
			1 a	195			<0.01	<0.01
					化学分析コンサルタント			
チコリ (露地) (根株部) 平成18年度	水和剤(50%) 300g/10a は種後 全面散布	岐阜農技 センター (恵那)	0	—			<0.01	<0.01
			1 h	106			<0.01	<0.01
			1 h	113			<0.01	<0.01
			1 h	120			<0.01	<0.01
		岐阜農技 センター (中津川)	0	—			<0.01	<0.01
			1 a	142			<0.01	<0.01
			1 a	149			<0.01	<0.01
			1 a	156			<0.01	<0.01

(注) 処理日 a-1日後、e-7日後、f-14日後、g-2日後、h-6日後

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。

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型(有効成分) 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			
					公的分析機関		社内分析機関	
					プロピザミド			
					最高値	平均値	最高値	平均値
					残留農薬研究所		化学分析コンサルタント	
レタス (露地) (茎葉) 平成18年度	水和剤 (50%) 300g/10a 定植後 全面散布	日植調 牛久	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			1 f	35	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			1 e	42	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		三重県 植物防 疫協会	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			1 f	20	0.02	0.02	<0.01	<0.01
			1 e	27	0.02	0.02	<0.01	<0.01
					残留農薬研究所		化学分析コンサルタント	
たまねぎ (露地) (鱗茎) 平成20年度	水和剤(50%) 300g/10a 定植後 全面散布	日植調 北海道	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2 i	42	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2 i	56	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		日植調 牛久	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2 i	42	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2 i	56	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

(注) 処理日 e-7日後、f-14日後、g-2日後、h-6日後、
i-定植30日後及び収穫42日前又は56日前

B-(1) 分析法の原理と操作概要

試料をアセトンで抽出した後、フロリジル及びシリカゲルカラムで精製し、ガスクロマトグラフィー (ECD又はNPD) で定量する。

B-(2) 分析対象の化合物

化学名：親化合物 (プロピザミド)

分子式：C₁₂H₁₁Cl₂N₀

分子量：256.13

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。

B-(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) 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			
					公的分析機関		社内分析機関	
					プロピザミド			
					最高値	平均値	最高値	平均値
					残留農薬研究所	ロム・アクト・ハース・ジャパン		
ごぼう (露地) (根部) 平成8年度	水和剤(50%) 400g/10a は種直後 全面散布	青森農試	0	—	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			1	126	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		新潟農試	0	—	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			1	134	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
					日本食品分析センター			
たまねぎ (露地) (鱗茎) 平成11年度	水和剤(50%) 500g/10a 定植後 全面散布	(省)北海道農試	0	—	<0.005	<0.005		
			1 c	96	<0.005	<0.005		
		日植調十勝	0	—	<0.005	<0.005		
			1 d	103	<0.005	<0.005		
						化学分析コンサルタント		
チョコリー (露地) (塊茎) 平成22年度	水和剤(50%) 300g/10a 定植後 全面散布	北海道農研センター	0	—			<0.01	<0.01
			2 j	60			<0.01	<0.01
		日植調十勝	0	—			<0.01	<0.01
			2 j	60			<0.01	<0.01
					日本食品分析センター	福岡県農総試		
しゅんぎく (施設) (茎葉) 平成20年度	水和剤(50%) 300g/10a は種後発芽前 全面散布	福島県農業総合センター	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			1	70	0.01	0.01	0.01	0.01
			1	77	0.01	0.01	<0.01	<0.01
			1	84	0.01	0.01	<0.01	<0.01
		福岡県農業総合試験場	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			1	41	0.04	0.04	0.05	0.05
			1	48	0.05	0.04	0.06	0.06
			1	55	0.02	0.02	0.02	0.02

(注) 処理日 c-23日後、d-8日後、j-定植14日後及び収穫60日前

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

試料をアセトンで抽出、水・ベンゼンを加え転溶し、ECDガスクロマトグラフィーで定量する。

2) 分析対象の化合物

親化合物	化学名	分子式	分子量	代謝経路図記号
	3,5-ジクロロ-N-(1,1-ジメチル-2-プロピニル)ベンズアミド	C ₁₂ H ₁₁ Cl ₂ NO	256.13	プロピザミド

3) 残留試験結果

① 容器内試験

推定半減期：親化合物 沖積埴土 52日

沖積砂土 55日

分析機関：残留農薬研究所

採取場所	供試液の添加濃度	土壌の特性	使用回数	経過日数	分析値 (ppm)		
					最高値	回数	平均値
愛知県農業試験場 (沖積埴土) 畑地 昭和47年度	1.8 ppm 25~ 30°C	粘土含量：37% 全炭素量：0.45% 陽イオン置換容量：16.6 pH6.4 me/100g 最大容水量：40.4%	—	—	<0.005	2	<0.005
			1	0	1.59	2	1.58
			1	20	1.32	2	1.28
			1	40	1.10	2	1.06
			1	75	0.580	2	0.580
(省)園芸試験場(平塚) (沖積砂土) 畑地 昭和47年度	1.8ppm 25~ 30°C	粘土含量：3~7% 全炭素量：0.75-0.90% 陽イオン置換容量：9.4~ pH5.4 11.2 me/100g 最大容水量：35.1%	—	—	<0.005	2	<0.005
			1	0	1.76	2	1.73
			1	20	1.40	2	1.36
			1	40	1.05	2	1.02
			1	75	0.694	2	0.690

平均回収率：愛知 94.8% (0.4 ppm添加)、平塚 88.1% (0.4 ppm添加)

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。

推定半減期：親化合物 火山灰埴壤土 15日

沖積壤土 12日

分析機関：三洋貿易株式会社

採取場所	供試液の添加濃度	土壌の特性	水分量(%)	使用回数	経過日数	分析値 (ppm)		
						最高値	回数	平均値
東京都農業試験場 (火山灰埴壤土) 畑地 昭和55年度	4.38 ppm ／乾土 29℃	粘土含量 : 20% 全炭素量: 4.6% pH 6.0 陽イオン置換容量 30me/100g 最大容水量 141.0%	46	—	—	<0.001	2	<0.001
				1	0	4.26	2	4.26
				1	5	2.79	2	2.72
				1	10	2.62	2	2.54
				1	20	1.93	2	1.75
				1	40	0.819	2	0.803
				1	60	0.492	2	0.476
				1	90	0.459	2	0.394
				1	120	0.426	2	0.360
兵庫県農業試験場 (沖積壤土) 畑地 昭和55年度	3.66 ppm ／乾土 29℃	全炭素量: 2.0% pH5.5~6.0 陽イオン置換容量 10me/100g	22	—	—	<0.001	2	<0.001
				1	0	3.74	2	3.73
				1	5	2.88	2	2.66
				1	10	2.13	2	2.08
				1	20	1.53	2	1.44
				1	40	0.691	2	0.676
				1	60	0.695	2	0.606
				1	90	0.389	2	0.367
1	120	0.135	2	0.134				

平均回収率：東京 117% (0.438 ppm/乾土)、100% (4.38 ppm/乾土)

兵庫 104% (0.366 ppm/乾土)、101% (3.66 ppm/乾土)

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 ほ場試験

推定半減期：親化合物 火山灰砂壤土 40日
 沖積砂土 10日

分析機関：残留農薬研究所

試料調製及び採取場所	供試薬剤の濃度・量・回数	土壌の特性	水分量 (%)	使用回数	経過日数	分析値 (ppm)		
						最高値	回数	平均値
山梨県 農業 試験場 (岳麗) (火山灰 砂壤土) 畑地 昭和47年度	水和剤 (50%) 300g/10a 1回施用	pH 6.58	16.3	—	—	0.025	2	0.024
				1	0	1.97	2	1.87
				1	1	2.02	2	2.01
				1	3	1.95	2	1.94
				1	7	3.18	2	2.80
				1	15	1.32	2	1.11
				1	30	0.807	2	0.796
				1	60	0.568	2	0.526
農水省 園芸 試験場 (平塚) (沖積砂土) 畑地 昭和47年度	水和剤 (50%) 300g/10a 1回施用	pH 6.5	13.6	—	—	<0.004	2	<0.004
				1	0	0.766	2	0.764
				1	1	2.04	2	1.93
				1	3	1.55	2	1.48
				1	7	0.859	2	0.830
				1	15	0.726	2	0.712
				1	30	0.166	2	0.160
				1	60	0.039	2	0.036

平均回収率：山梨 102% (0.465 ppm/乾土)、平塚 105% (0.454 ppm/乾土)

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。

推定半減期：親化合物 火山灰埴壤土 50日
 沖積壤土 7日

分析機関：三洋貿易株式会社

試料調製及び採取場所	供試薬剤の濃度・量・回数	土壌の特性	水分量 (%)	使用回数	経過日数	分析値 (ppm)		
						最高値	回数	平均値
東京都 農業 試験場 (火山灰 埴壤土) 畑地 昭和55年度	水和剤 (50%) 600g/10a 1回施用	pH 6.0	46	—	—	<0.001	2	<0.001
			46	1	0	6.50	2	6.49
			48.6	1	5	6.92	2	6.86
			56.3	1	10	6.14	2	6.03
			47.1	1	21	5.71	2	5.58
			49.3	1	40	4.73	2	4.68
			50.4	1	60	2.36	2	2.24
			38.9	1	91	1.32	2	1.16
42.9	1	120	0.833	2	0.774			
兵庫県 農業 試験場 (沖積壤土) 畑地 昭和55年度	水和剤 (50%) 600g/10a 1回施用	pH 5.5~6.0	22.0	—	—	<0.001	2	<0.001
			22.0	1	0	5.83	2	5.81
			25.0	1	4	4.19	2	4.14
			17.7	1	11	1.79	2	1.70
			24.2	1	20	1.21	2	1.20
			24.8	1	40	1.31	2	1.30
			25.0	1	62	0.655	2	0.625
			25.0	1	90	0.357	2	0.320
23.5	1	120	0.115	2	0.106			

平均回収率：東京 90% (0.73 ppm/乾土)、97% (7.3 ppm/乾土)

兵庫 113% (0.61 ppm/乾土)、100% (6.1 ppm/乾土)

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・ 被験物質	供試 生物	1群当たり の供試数	試験 方法	試験 水温	LC50又はEC50値 (mg/L) (有効成分換算値)				試験機関 (報告年)	頁 VI
						24 h	48 h	72 h	96 h		
1 GLP	魚類急性毒性 原体	コイ	10	半止 水式	20.1~ 21.8°C	>9.4*	>9.4*	>9.4*	>9.4*	(2005)	2
2	ミジンコ類 急性遊泳阻害 原体	オオミ ジンコ	5頭 4反復	止水 式	20.1~ 20.8°C	>5.6	>5.6	—	—	(1980)	3
3 GLP	藻類生長阻害 原体	緑藻 ^a	初期濃度 0.3 x 10 ⁴ cells/ml	振と う培 養法	24~ 25°C	EbC50 : 0.98* (0-72h)				(1991)	4
						NOECb : 0.49*					
4 GLP	魚類急性毒性 水和剤 (50%)	ニジ マス	10	止水 式	12.4~ 17.2°C	—	—	—	220	(1992)	5
5 GLP	ミジンコ類 急性遊泳阻害 水和剤 (50%)	オオミ ジンコ	10頭 2反復	流水 式	20°C	>14	>14	—	—	(1998)	6
6 GLP	藻類生長阻害 水和剤 (50%)	緑藻 ^b	初期濃度 1.0 x 10 ⁴ cells/ml	振と う培 養法	24°C	ErC50 : 7.7 (0-72h)				(1998)	7
						NOECr : 1.4					
7 GLP	魚類急性毒性 フロアブル (35.9%)	ニジ マス	10	流水 式	13.9~ 14.8°C	>84.7	84.1	65.5	53.6	(2009)	8
8 GLP	ミジンコ類 急性遊泳阻害 フロアブル (35.9%)	オオミ ジンコ	5頭 4反復	流水 式	20°C	>99.2	>99.2	—	—	(2009)	9
9 GLP	藻類生長阻害 フロアブル (35.9%)	緑藻 ^b	初期濃度 1.0 x 10 ⁴ cells/mL	振と う培 養法	22.3~ 23.2°C	ErC50 : 10.4 (0-72h)				(2009)	10
						NOECr : 1.17					

(注) a : *Pseudokircheriella subcapitata* (旧学名 : *Selenastrum capricornutum*)

b : *Desmodesmus subspicatus* (旧学名 : *Scenedesmus subspicatus*)

*—実測値

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。

水産動植物への影響に関する試験

1) 原体のコイを用いた急性毒性試験

(資料水産1)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 2005年

被験物質: プロピザミド原体

供試生物: コイ (*Cyprinus carpio*)、一群各10匹

体長; 5.14±0.276cm、体重; 1.98±0.376g

方法:

暴露条件: 半止水式 (48時間後に試験液交換)、96時間

試験区: 試験液調製検討試験の結果では、最高試験濃度が10mg/L程度でかつ、この濃度での予備試験で死亡がみられなかったため、試験濃度として1.0及び10mg/Lを設定し、水対照区及び助剤対照区も設けた。

試験液の調製: 被験物質を助剤 (アセトン/Tween80=4/1 v/v) で0.1mL/Lとなるよう添加した後、さらに試験水で希釈して調製した。

環境条件:

収容密度; 10尾/50L

水温; 20.1~21.8°C

照明; 室内灯で14時間明暗

給餌; 暴露期間中無給餌

試験水; 活性炭により脱塩素した長野市水道水を用いた。

溶存酸素濃度; 5.5~9.0mg/L (飽和の64~106%)

pH ; 7.3~7.5

観察及び分析: 暴露開始24、48、72及び96時間後に供試魚の毒性症状及び死亡の有無を観察した。0時間、48時間の換水前後及び96時間にHPLC分析により、被験物質の濃度を測定した。

結果:

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0 (水及び助剤対照*)、1.0、10	
	実測濃度	<0.2、0.98、9.4	
LC50 (mg/L) **	24h	>9.4	
	48h	>9.4	
	72h	>9.4	
	96h	>9.4	
NOEC (mg/L) **	0.98		
死亡例の認められなかった 最高濃度 (mg/L) **	9.4		

(注) *—アセトン/Tween80=4/1 (v/v) **—平均実測濃度に基づく
毒性症状としては、行動不活発、横転、横臥、着底、呼吸数増加、遊泳姿勢不安定、
平衡失調、体色黒化、眼球突出、粘液過剰分泌及び刺激時のみ反応が認められた。
試験期間中、被験物質濃度は設定濃度の20%以内であった。

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

2) 原体のミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料水産2)

試験機関:

報告書作成年: 1980年

被験物質: プロピザミド原体

供試生物: オオミジンコ (学名 *Daphnia magna*)、一群各5頭4反復 (生後20時間以内の個体)

方法:

暴露条件: 止水式、48時間

試験区: 予備試験の結果及び被験物質の水溶解度に基づいて、最高濃度5.6mg/L、次いで4
試験濃度を設定し、試験濃度区に加えて水対照区及び溶媒対照区を設けた。

試験液の調製: 被験物質を溶媒 (*N, N*-ジメチルホルムアミド) を添加した後、希釈水で調製した。

環境条件:

試験液量: 5頭/250mL

水温: 20.1~20.8°C

給餌: 暴露期間中は無給餌

希釈水: 本研究所の井戸水を用いた。

溶存酸素濃度: 7.99~9.3mg/L (飽和の90~98%)

pH: 7.9

観察及び測定: 暴露開始24及び48時間後に遊泳阻害及び亜致死の影響を観察した。

被験物質の濃度測定は実施しなかった。

結果:

設定濃度 (mg/L)	0 (水及び溶媒対照*)	
	0.56、1.0、1.8、3.2、5.6	
EC50 (mg/L)	24h	>5.6
	48h	>5.6
NOEC (mg/L)	5.6	

(注) * - *N, N*-ジメチルホルムアミド

すべての濃度で死亡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。

3) 原体の藻類生長阻害試験

(資料水産3)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 1991年

被験物質: プロピザミド原体

供試生物: 緑藻 (学名; *Pseudokirchneriella subcapitata*, 旧名; *Selenastrum capricornutum*)

初期濃度 0.3×10^4 cells/mL

方法:

暴露条件; 振とう培養法、120時間

試験区; 予備試験の結果及び被験物質の水溶解度に基づいて、最高濃度10mg/L、次いで5試験濃度区、濃度0.10mg/Lのアセトン対照区及び水対照区を設けた。

試験液の調製; 被験物質を助剤アセトンに溶解して試験原液を調製し、さらに淡水藻類用栄養培養液で希釈した所定濃度の試験液を調製した。

指数増殖期にある供試藻類培養液を 0.3×10^4 cells/mLになるように接種した。

環境条件;

容器; 試験区・対照区とも125mL容フラスコを3個配置し、試験液は50mLとした。

培養温度; 24~25°C

照明; 300~3507-ルクソール

振とう速度; 100 rpm

pH ; 開始時7.0~7.6、120時間後7.7~9.9

観察及び分析; 暴露開始24、48、72、96及び120時間後に細胞濃度を測定した。細胞濃度、生長曲線下面積及び生長速度に基づき、生長阻害率を計算し、一般的に用いられている手法でEC50を算定した。

0及び120時間後にECD-UV分析により、被験物質の濃度を測定した。

結果:

設定濃度 (mg/L)	[0 (水及び溶媒対照)]、 0.32、0.64、1.3、2.5、5、10	
実測濃度 (mg/L)	[<0.035 (0h) <0.023 (120h)]、 0.26、0.49、0.90、1.9、3.8、7.5	
EbC50 (mg/L)* (95%信頼限界)	0~24hr	2.0 (0~6.0)
	0~48hr	1.9 (0.85~4.3)
	0~72hr	0.98 (0.41~2.3)
	0~96hr	0.90 (0~2.6)
	0~120hr	0.83 (0.38~1.8)
NOEC (mg/L)*	0.49 (細胞密度減少に基づく)	

(注) * - 平均実測濃度に基づく

0時間と120時間測定時の平均濃度に基づいて、暴露水準は設定濃度の69~81%の範囲であった。測定された濃度は一般的に各採取時期で一定であり、期待された濃度勾配であった。

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

4) 製剤のニジマスを用いた急性毒性試験

(資料水産4)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 1992年

被験物質: プロピザミド51.3%水和剤

供試生物: ニジマス (*Salmo gairdnerii*)、一群各10尾

体長; 4.66 ± 0.52 cm、体重; 0.88 ± 0.30 g

方法:

暴露条件; 止水式、96時間

試験区; 最高濃度571.2mg/Lを含む5試験濃度を設定し、水対照区も設けた。

試験液の調製; 試験水に被験物質を混合、攪拌して調製した。

環境条件;

収容密度; 10尾/17L

水温; 12.4~17.2°C

照明; 室内灯で16時間明/8時間暗

給餌; 暴露期間中無給餌

試験水; 水道水を用いた。

溶存酸素濃度; 飽和の76~88%

pH ; 7.6~8.1

観察及び分析: 暴露開始3、6、24、48、72及び96時間後に供試魚の毒性症状及び死亡の有無を観察した。

結果:

設定濃度 (mg/L)	0、12.5、32.5、 84.5、219.7、571.2	
LC50 (mg/L)	96h	220
NOEC (mg/L)	12.5mg/Lでも毒性症状あり	
死亡例の認められなかった 最高濃度 (mg/L)	84.5	

毒性症状としては、呼吸回数の増加、黒色着色、神経質、行動停止、よろめき遊泳などが認められた。

被験物質に起因する試験液の混濁が、すべての濃度で生じた。

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。

5) 製剤のミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料水産5)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 1998年

被験物質: プロピザミド53.7%水和剤

供試生物: オオミジンコ (学名 *Daphnia magna*)、一群各10頭2反復 (生後24時間以内の個体)

方法:

暴露条件: 流水式、48時間

試験区: 予備試験の結果に基づいて5試験濃度を設定し、試験濃度区に加えて水対照区を設けた。

試験液の調製: 被験物質1.70gを蒸留水100Lに溶解した後、希釈装置で5試験濃度の試験液を調製した。

環境条件:

試験液量: 10頭/1.6L

水温: 20°C

照明: 室内灯で16時間明/8時間暗

給餌: 暴露期間中は無給餌

希釈水: 井戸水を用いた。

溶存酸素濃度: 8.9~9.3mg/L (飽和の98~102%)

pH: 8.0~8.1

観察及び測定: 暴露開始24及び48時間後に遊泳阻害及び亜致死の影響を観察した。ミジンコ自身へ穏やかな刺激を与えても動きがない場合を遊泳阻害とみなした。EC50値が試験最高濃度以上であったので、統計解析を実施しなかった。

暴露開始直後(0h)及び48時間後に各処理区の製剤中のプロピザミド含量を測定した後、算術平均濃度を算出し、表示値53.7%に対する製剤濃度を補正した。

結果:

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0、2.2、3.7、6.1、10、17	
	補正濃度	<0.10、1.5、2.7、4.8、8.1、14	
EC50 (mg/L) *	24h	>14	
	48h	>14	
NOEC (mg/L) *	14		

(注) *: 補正濃度に基づく

すべての濃度で遊泳阻害又は悪影響 (たとえば、不活発) は観察されなかった。

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。

6) 製剤の藻類生長阻害試験

(資料水産6)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 1998年

被験物質: プロピザミド53.7%水和剤

供試生物: 緑藻 (学名; *Desmodesmus subspicatus*, 旧名: *Scenedesmus subspicatus*)

初期濃度 1.0×10^4 cells/mL

方法:

暴露条件; 振とう培養法、96時間

試験区; 予備試験の結果に基づいて6試験濃度を設定し、試験濃度区に加えて淡水藻類用栄養培養液のみの対照区を設けた。

試験液の調製; 被験物質0.020gを淡水藻類用栄養培養液2000mLに溶解して試験原液を調製し、さらに淡水藻類用栄養培養液で希釈した所定濃度の試験液を調製した。

指数増殖期にある供試藻類培養液を 1×10^4 cells/mLになるように接種した。

環境条件;

容器; 試験区・対照区とも250mL容三角フラスコを3個配置し、試験液は100mLとした。

培養温度; 24°C

照明; 4300~5400 lux

振とう速度; 100 rpm

pH ; 開始時7.2~7.4、96時間後7.6~10.2

観察及び分析; 暴露開始24、48及び72時間後に細胞濃度を測定した。細胞濃度、生長曲線下面積及び生長速度に基づき、生長阻害率を計算し、一般的に用いられている方法でEC50を算定した。

暴露開始直後(0日)及び96時間後に各処理区の製剤中のプロピザミド含量を測定した後、算術平均濃度を算出し、表示値53.7%に対する製剤濃度を補正した。

結果:

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0、0.10、0.26、0.64、1.6、4.0、10	
	補正濃度	<0.02、0.086、0.22、0.55、1.4、3.6、9.2	
EbC50 (mg/L)* (95%信頼限界)	0~72hr	2.9 (1.5~5.8)	
	0~96hr	2.9 (1.2~7.1)	
ErC50 (mg/L)* (95%信頼限界)	0~72hr	7.7 (6.3~9.3)	
	0~96hr	7.0 (5.2~9.0)	
NOECr (mg/L)*	0~72hr	1.4、0~96hr	1.4

(注) *: 補正濃度に基づく

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。

7) 製剤のニジマスを用いた急性毒性試験

(資料No.水産7)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 2009年

被験物質: プロピザミド35.9%フロアブル

供試生物: ニジマス (*Oncorhynchus mykiss*)、一群各10尾

体長; 平均53±3.4mm、体重; 平均1.335±0.2478g

方法:

暴露条件; 流水式、96時間

試験区; 予備試験の結果、100mg/L処理区で96時間死亡率が100%であったため、上限濃度100mg/Lを含む5試験濃度を設定し、水対照区も設けた。

試験液の調製; 試験水に被験物質を混合、攪拌して調製した。

環境条件;

収容密度; 10尾/15L

水温; 13.9~14.8°C

照明; 室内灯で16時間明/8時間暗

給餌; 暴露期間中無給餌

試験水; 逆浸透により脱塩した井戸水を用いた。

溶存酸素濃度; 7.8~9.1mg/L (飽和の80~93%)

pH; 8.0~8.3

観察及び分析; 暴露開始24、48、72及び96時間後に供試魚の亜致死影響及び死亡の有無を観察した。Probit法を用いてLC50を算出した。

暴露開始直後(0H)及び96時間後に各処理区の製剤中のプロピザミド含量を測定した後、算術平均濃度を算出し、表示値35.9%に対する製剤濃度を補正した。

結果:

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0、6.5、13、25、50、100	
	補正濃度	<MQL、5.73、11.1、23.7、45.8、84.7	
LC50 (mg/L) * (95%信頼限界)	24h	>84.7	
	48h	84.1 (55.4~128)	
	72h	65.5 (42.4~101)	
	96h	53.6 (43.2~66.4)	
NOEC (mg/L) *	96hr : 5.73		
死亡例の認められなかった 最高濃度 (mg/L) *	23.7		

(注) *: 補正濃度に基づく、MQL: 808 µgプロピザミド/L (2.25mg被験物質/L)
対照区及び5.73mg/L処理区の試験溶液は無色透明であり、試験期間を通して未溶解の被験物質、沈降及び水面の薄膜形成が観察されなかった。

11.1mg/L試験溶液は、僅かに白濁しており、23.7及び45.8mg/L試験溶液は白濁しており、84.7mg/L試験溶液は、濃く白濁していた。

11.1mg/L以上の処理区で亜致死影響として、溶液表面からの飛び上がり、底部での横たわり、不安定な遊泳パターン、急速、緩慢又は不規則な鰓蓋の動き、平衡機能の欠如等が認められた。

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

8) 製剤のミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料No.水産8)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 2009年

被験物質: プロピザミド35.9%フロアブル

供試生物: オオミジンコ (*Daphnia magna*)、一群各5頭4反復 (生後24時間以内)

方法:

暴露条件; 流水式、48時間

試験区; 予備試験の結果に基づいて5試験濃度を設定し、試験濃度区に加えて水対照区を設けた。

試験液の調製; 被験物質を希積水に懸濁して20.5g/Lを調製した後、希積装置で5試験濃度の試験液を調製した。

環境条件;

試験液量; 5頭/125ml

水温; 20.1~20.8°C

照明; 室内灯で16時間明/8時間暗

給餌; 暴露期間中は無給餌

希積水; 逆浸透により脱塩した井戸水を用いた。

溶存酸素濃度; 7.6~8.3mg/L (飽和の90~98%)

pH ; 8.2~8.4

観察及び測定: 暴露開始24及び48時間後に遊泳阻害及び亜致死の影響を観察した。試験容器を穏やかに攪拌するか又はミジンコ自身へ穏やかな刺激を与えた後、約15秒間遊泳できない場合を遊泳阻害とみなした。Probit法を用いてEC50を算出した。

暴露開始前、開始直後(0日)及び48時間後に各処理区の製剤中のプロピザミド含量を測定した後、幾何平均濃度を算出し、表示値35.9%に対する製剤濃度を補正した。

結果:

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0、6.5、13、25、50、100	
	補正濃度	<MQL、4.49、9.40、18.3、37.9、99.2	
EC50 (mg/L) * (95%信頼限界)	24h	>99.2	
	48h	>99.2	
NOEC (mg/L) *	48hr : 37.9		

(注) *: 補正濃度に基づく

MQL: 808 µgプロピザミド/L (2.25mg被験物質/L)

対照区及び9.40mg/L以下の処理区の試験溶液は無色透明であり、試験期間を通して未溶解の被験物質、沈降及び水面の薄膜形成が観察されなかった。

18.3mg/L以上の処理区の試験溶液は、試験期間を通して白濁していた。

99.2mg/L処理区でみられた亜致死影響(異物をひきずっているミジンコ)は、対照と比較して統計学的に有意であった。

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

9) 製剤の藻類生長阻害試験

(資料No.水産9)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 2009年

被験物質: プロピザミド35.9%フロアブル

供試生物: 緑藻 (*Pseudokirchneriella subcapitata* CCAP 2784株)

初期濃度 1×10^4 cells/mL

方法:

暴露条件; 振とう培養法、72時間

試験区; 予備試験の結果に基づいて6試験濃度を設定し、試験濃度区に加えて淡水藻類用栄養培養液のみの対照区を設けた。

試験液の調製; 被験物質を淡水藻類用栄養培養液に溶解して試験原液を調製し、さらに淡水藻類用栄養培養液で希釈した所定濃度の試験液を調製した。

指数増殖期にある供試藻類培養液を 1×10^4 cells/mLになるように接種した。

環境条件;

容器; 試験区・対照区とも250mL容三角フラスコを3個配置し、試験液は100mLとした。

培養温度; 22.3~23.2°C

照明; 8092~8774 lux

振とう速度; 100 rpm

pH ; 開始時7.5、72時間後7.6~9.5

観察及び分析; 暴露開始24、48及び72時間後に細胞濃度を測定した。細胞濃度、生長曲線下面積及び生長速度に基づき、生長阻害率を計算し、一般的に用いられている方法でEC50を算定した。

暴露開始直後(0日)及び72時間後に各処理区の製剤中のプロピザミド含量を測定した後、算術平均濃度を算出し、表示値35.9%に対する製剤濃度を補正した。

結果:

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0、0.50、1.0、2.0、4.0、8.0、16	
	補正濃度	<MQL、0.567、1.17、2.36、4.70、9.39、17.9	
ErC50 (mg/L) * (95%信頼限界)		0-24h: 9.91 (8.51~11.3) 0-48h: 9.77 (9.49~10.0) 0-72h: 10.4 (10.1~10.6)	
	EbC50 (mg/L) * (95%信頼限界)		0-24h: 5.83 (4.54~7.11) 0-48h: 4.27 (3.67~4.87) 0-72h: 4.91 (4.62~5.19)
		NOECr (mg/L) *	24h-2.36、48h-1.17、72h-1.17

(注) *: 補正濃度に基づく、MQL: 0.279mg被験物質/L

72時間の対照並びに0.567、1.17及び2.36mg/L処理区のpHが、藻類バイオマスの存在の結果として、0時間の測定値より1以上増加した。

しかしながら、対照区で許容される生長(16倍以上増加)がみられたので、この1以上のpHの逸脱は、本試験の結果に影響を及ぼさなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・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	剤型 (有効成分量)	1試験区 当りの 供試数	処理方法	処理量	結果	試験機関 (報告年)
1	蚕 (綿秋 × 鐘和)	原体 ()	20頭 (4齢起 3反復)	検体を人口 飼料に添加	1.500* a. i. mg/g 人口飼料 4日間 給餌	餌に対する忌避及び摂 食による死亡あり。 生育遅延及び三眠蚕の 出現。 結繭蚕数、健蛹歩合、 繭重及び繭層重に影響 あり。	(2005)
2	ミツ バチ	顆粒 水和剤 (75%)	2000頭 3反復	1) 巣箱周辺のコウライシハ に散布 2) 散布1、2及び3日後 のコウライシハの葉に働 きバチ20頭を1時 間接触	300倍液 散布量 (100L/ 10a)	1) 巣箱付近：働きバチ の異常行動及び死亡 なし。働きバチの出 帰巣及び幼虫への影 響なし。 2) 死亡なし	(2001)
3	キヌギコ モリゲモ	顆粒 水和剤 (75%)	1頭 8反復	成体に散布し、24及び 48時間後に生死を確認	150、 300倍液	死亡なし	(2001)
4	チカブリ ガニ	顆粒 水和剤 (75%)	5頭 8反復	雌成虫に散布し、48 時間後に生死を確認	150、 300倍液	死亡率：150倍5.0% 300倍7.5% (無処理区-0%) (陽性対照-95%)	(2001)
5	ヤマトクサ ゲウ	顆粒 水和剤 (75%)	1～4頭 10反復	ブロッコリー葉上の 幼虫に散布し、2日 後に生死を確認	150、 300倍液	有害作用は、認 められなかった。	(2001)
6	アシガ ゲモ	顆粒 水和剤 (75%)	1頭 10反復	成体に散布し、24及び 48時間後に生死を確認	150、 300倍液	死亡なし	(2001)

(注) *—10a当り有効成分量300gが桑葉に均等に付着すると仮定し、4齢蚕が摂取する桑葉面積から人口飼料中の濃度を決定した。

3. 鳥類に対する影響

No.	試験の種類・ 被験物質	供試 生物	1群当たり の供試数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD50 (mg/kg)	観察された 影響等	試験機関 (報告年)
1	急性経口 毒性試験 水和剤 (75%)	ウ ズ ラ	雌雄各4羽 (対照は 各2羽)	強制 経口 投与	0、4000、 6000、8000、 10000、12000	雄：9540 雌：8000	体重減少、 listlessness、 呼吸率の低下	(1969)
	急性経口 毒性試験 水和剤 (75%)	マ ガ モ	雌雄各 2羽	強制 経口 投与	0、14000、 20000**	雄雌共に >14000	体重減少、 listlessness	

(注) **—投与30時間以内に被験物質の大部分を吐き出した

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。

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

・アグロマックス水和剤・カーブ水和剤・カーブSC共通

- 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 本剤は皮膚に対して弱い刺激性があるので、皮膚に付着しないように注意すること。
付着した場合には直ちに石けんでよく洗い落とすこと。

・アグロマックス水和剤・カーブ水和剤共通

- ① 散布の際は保護眼鏡、農薬用マスク、手袋、長ズボン・長袖の作業衣などを着用すること。
作業後は手足・顔などを石けんでよく洗い、うがいをする。

・カーブSC

- ① 散布の際は農薬用マスク、手袋、長ズボン・長袖の作業衣などを着用すること。
作業後は手足・顔などを石けんでよく洗い、うがいをする。
- ② 公園等で使用する場合は、散布中及び散布後（少なくとも散布当日）に小児や散布に関係のない者が散布区域に立ち入らないよう縄囲いや立て札を立てるなど配慮し、人畜等に被害を及ぼさないよう注意を払うこと。

2. 製造時、使用時等における事故例

製造時、使用時において事故例の報告はない。

VIII. 毒性

1. 原体を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD50値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁VIII
1	急性毒性 14日間観察	マウス	♂♀ 5	経口	591, 887, 1,330	♂ 1,009 ♀ 1,012	(1971)	6
	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀ 5	経口	4,500, 6,800, 10,200 15,300, 22,950	♂ 8,074 ♀ 21,640		7
1	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀ 5	経口	100, 316, 1,000 3,160, 10,000	♂ 8,350 ♀ 5,620	(1966)	8
	急性毒性 7日間観察	イヌ	♂♀ 1	経口	316, 1,000 3,160, 10,000	♂♀ >10,000	(1966)	9
	急性毒性 14日間観察	ウサギ	♂♀ 4	経皮	100, 316 1,000, 3,160	♂♀ >3,160		10
3 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀ 6	吸入	2,100 mg/m ³	♂♀合わせて >2,100 mg/m ³	(1993)	11
1	眼一次刺激性 7日間観察	ウサギ	♂♀ 9	点眼	3 mg	刺激性なし	(1966)	13
4 (GLP)	皮膚感作性 Maximization法 25日間	モルモット	♀ 20 (対照) ♀ 5 ~10	皮内感作: 15% w/w FCA/鉱油 の1:1液 0.1ml塗布 経皮感作又は惹起: 100% w/v 食塩水0.4ml又は0.2ml塗布	陰性	(2000)	14	
50	急性神経毒性	急性経口及び反復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認められることから試験省略。						17
51	急性遅発性 神経毒性	有効成分はりん酸エステル系ではなく、かつ、コリンエステラーゼ阻害性を有さない。						18
9 (GLP)	90日間反復 経口投与毒性 3カ月間	ラット	♂♀ 10	飼料 混入	0, 40, 200, 1,000, 4,000 ppm	♂♀ 200ppm	(1989)	19
					♂ 0, 2.5, 12.3, 60.0, 254.0 ♀ 0, 3.1, 15.0 74.6, 289.2	♂ 12.3 ♀ 15.0		
7	90日間反復 経口投与毒性 3カ月間	マウス	♂ 6 ~15 ♀ 11 ~15	飼料 混入	0, 50, 100, 500, 1,000, 5,000, 10,000 ppm	♂♀ 100 ppm	(1971)	25
					♂ 0, 7.6, 14.7, 75.8, 159.3, 831.9, 1,536.9 ♀ 0, 9.2, 19.1, 92.6 168.6, 849.2, 1,617.6	♂ 14.7 ♀ 19.1		
7	90日間反復 経口投与毒性 3カ月間	ラット	♂ 14 ♀ 13 ~19	飼料 混入	0, 50, 100, 500, 1,000, 5,000, 10,000 ppm	♂♀ 100 ppm	(1971)	29
					♂ 0, 3.2, 6.6, 32.8, 62.5, 365.6, 878.9 ♀ 0, 3.1, 7.0, 33.8 67.4, 361.7, 687.3	♂ 6.6 ♀ 7.0		

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・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)	LD50値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁VIII
8 参考	90日間反復経口投与毒性 3カ月間	ラット	♂♀ 10	飼料混入	0、50、150、450 1,350、4,050 ppm	♂♀ 50ppm (♂♀ 2.5)	(1967)	34
	90日間反復経口投与毒性 3カ月間	イヌ	♂♀ 1	飼料混入	0、450、1,350、 4,050 ppm ♂ 0、11.5、33.4、87.3 ♀ 0、9.8、35.4、82.1	♂ 450 ppm ♀ 1,350 ppm ♂ 11.5 ♀ 35.4		36
52	21日間反復経皮投与毒性	原体及び製剤の急性経皮毒性試験の結果、原体で3,160mg/kg、製剤で10,000mg/kgで中毒症状及び皮膚刺激性が認められず、強い経皮毒性を有するおそれがない。						38
53	90日間反復吸入投与毒性	原体及び製剤の急性吸入毒性試験の結果、原体で2,100mg/m ³ 、製剤で5,000mg/m ³ で強い吸入毒性が認められなかった。						39
54	反復経口投与神経毒性	90日間、12カ月間及び24カ月間反復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認められることから試験省略。						40
55	反復投与遅発性神経毒性	有効成分はりん酸エステル系ではなく、かつ、コリンエステラーゼ阻害性を有さない。						41
15 (GLP)	52週間反復経口投与毒性	イヌ	♂♀ 6	飼料混入	0,300,875,1,750 ppm ♂ 0,11.9,33.1,67.7 ♀ 0,11.9,36.1,69.0	♂♀ 300 ppm ♂ 11.9 ♀ 11.9	(1991)	42
16-1 (GLP)	1年間反復経口投与毒性／発がん性 12カ月間	ラット	♂♀ 20	飼料混入	0、25～40、100～200、 400～1,000 ppm ♂ 0,1.76、8.73,42.3 ♀ 0,2.21,10.72,54.47	♂♀ 100～200 ppm ♂ 8.73 ♀ 10.72	(1990)	49
16-2 (GLP)	24カ月間反復経口投与毒性／発がん性 24カ月間	ラット	♂♀ 60	飼料混入	0、25～40、100～200、 400～1,000 ppm ♂ 0,1.73、8.46,42.59 ♀ 0,2.13,10.69,55.09	♂♀ 100～200 ppm ♂ 8.46 ♀ 10.69	(1990)	57
56 (GLP)	18カ月間反復発がん性 18カ月間	マウス	♂♀ 50	飼料混入	♂ 0.5.0.50.3,252.2 ♀ 0.5.1.50.3,251.9	無影響量 ♂ 5.0 ♀ 5.1	(2004)	71
14	発がん性 6,15,18,24ヵ月間	マウス	♂ 42 ～63	飼料混入	0、13.0、69.5、 329、2262 ppm	腫瘍♂ 13 ppm (♂ 1.95)	(1982)	86
13 参考	発がん性 18カ月間	マウス	♂♀ 125	飼料混入	0、1,000、2,000 ppm	♂：肝腫瘍の増加あり ♀：増加なし	(1974)	95
11 参考	2年間反復経口投与毒性 24カ月間	ラット	♂♀ 30	飼料混入	0、30、100、300 ppm	♂♀ >300 ppm (♂♀ >15)	(1970)	99
12 参考	2年間反復経口投与毒性 24カ月間	イヌ	♂♀ 4	飼料混入	0、30、100、300 ppm ♂ 0,0.86,2.91,8.57 ♀ 0,0.89,2.95,8.77	♂♀ >300 ppm ♂ >8.57 ♀ >8.77		102
22 (GLP)	繁殖毒性 2世代投与19～23週間	ラット	♂♀ 25	飼料混入	0、40、200、1,500ppm	親動物／繁殖 200ppm ♂ 15.4(P) 16.5(F1) ♀ 17.5(P) 18.5(F1)	(1990)	105

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)	LD50値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁VIII
21 参考	繁殖毒性 3世代	ラット	♂♀ 20	飼料混入	0, 30, 100, 300 ppm	繁殖>300ppm (>15)	(1970)	110
23	用量設定・催奇形性/投与13日間	ウサギ	妊娠♀ 6	経口	0, 10, 31.6, 100 215, 464, 1,000	母動物: 10	(1985)	114
24	催奇形性 投与13日間	ウサギ	妊娠♀ 18	経口	0, 5, 20, 80	母動物: 5 胚・胎児: 80 催奇形性なし		117
26 (GLP)	催奇形性 投与10日間	ラット	妊娠♀ 25	経口	0, 5, 20, 80, 160	母動物: 20 胎児: 160 催奇形性なし	(1987)	122
25 参考	催奇形性 投与11日間	ラット	妊娠♀ 26	経口	0, 7.5, 15	催奇形性なし	(1971)	129
27	変異原性 復帰変異	#1モネ細菌: TA1535 TA100, TA1537 TA1538, TA98 大腸菌: WP2 her		<u>in vitro</u>	0, 10, 50, 100, 500 1,000, 5,000 µg/プレート	陰性	(1978)	131
28	変異原性 復帰変異	#1モネ細菌: TA1535 TA100, TA1537 TA1538, TA98		<u>in vitro</u>	0, 1, 10, 100, 500 µg/プレート	陰性	(1975)	133
	変異原性 宿主經由	宿主: マウス #1モネ細菌: TA1530 大腸菌: D-3 G-6		<u>in vitro</u>	0, 50, 500, 5,000	陰性	(1973)	134
29	変異原性 遺伝子突然変異	ハムスター V79 細胞			0, 2.5, 5.0, 10.0 20.0, 40.0 µg/ml	陰性	(1984)	135
28	変異原性 <u>in vivo</u> 細胞遺伝	ラット	5	経口	0, 5, 50, 500	陰性	(1973)	138
	変異原性 優性致死	ラット	♂ 10	経口	0, 5, 50, 500	陰性		139
30	変異原性 <u>in vivo</u> 細胞遺伝	マウス	♂ 30	経口	0, 480, 1,940, 4,840 (有効成分)	陰性	(1984)	142
31	変異原性 <u>in vitro</u> 細胞遺伝	ハムスター 卵巣細胞			0, 50, 75, 100, 150 µg/ml	陰性	(1987)	144
27	変異原性 Rec-assay	枯草菌		<u>in vitro</u>	0, 20, 100, 200, 500 1,000, 2,000 µg/disk	陰性	(1978)	147
32 (GLP)	変異原性 不定期DNA合成	ラット 肝細胞		<u>in vitro</u>	0, 0.1, 0.5, 1.5, 10, 25, 50, 100, 500 µg/ml	陰性	(1987)	148

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)	LD50値 又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁Ⅷ
33 (GLP)	生体の機能に及ぼす影響	中枢神経系	一般症状	マウス	♂♀ 3	腹腔内	0、19.5、78.1、313 1,250、5,000	♂ 78.1 ♀ 313	(1993)	150
				ウサギ	♂ 3	経口	0、313、1,250、5,000	♂ 1,250		
			睡眠	マウス	♂ 10	腹腔内	0、1.22、4.88、19.5 78.1、313、1,250 (ヘキサフルオロベンゼン皮下投与)	♂ 4.88		
					♂ 8 ~10	腹腔内	0、78.1、313、1,250 5,000 (検体単独投与)	♂ 313		
				体温	ウサギ	♂ 3	経口	0、313、1,250、5,000		
		呼吸循環器系	呼吸数	ウサギ	♂ 3	経口	0、313、1,250、5,000	♂ 313		
								♂ 1,250		
								変化なし		
								変化なし		
		17 (GLP)	甲状腺機能及びチロキシンの肝臓でのクリアランス4及び15週間							
18-1 (GLP)	精巣の内分泌調節に及ぼす影響13週間							(1991)	161	
18-2 (GLP)	精巣の内分泌調節に及ぼす影響17週間							(1993)	166	
19 (GLP)	肝薬物代謝酵素誘導能2週間							(1996)	174	
20 (GLP)	肝薬物代謝酵素誘導能2週間							(1998)	178	

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)	LD50値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁VIII
1	急性毒性 75%水和剤 14日間観察	ラット	♂ 10	経口	450、750、1,500 3,000、6,000、7,500	♂ 4,125	(1968)	182
	急性毒性 50%水和剤 14日間観察	ラット	♂♀ 5	経口	464、1,000、2,150 4,640、10,000、21,500	♂♀ 16,000	(1970)	183
2 (GLP)	急性毒性 52.5%水和剤 14日間観察	マウス	♂♀ 6	経口	5,000	♂♀ >5,000	(1993)	184
1	急性毒性 75%水和剤 14日間観察	ウサギ	♂ 10	経皮	10,000、20,000	♂ >20,000	(1968)	185
	急性毒性 50%水和剤 14日間観察	ウサギ	4	経皮	316、1,000 3,160、10,000	>10,000	(1970)	186
1	急性毒性 50%水和剤 14日間観察	ラット	♂♀ 10 (対照 5)	吸入	0、3,320 mg/m ³	♂♀ >3,320 mg/m ³	(1970)	187
4 (GLP)	急性毒性 50%水和剤 14日間観察	ラット	♂♀ 10	吸入	5,000 mg/m ³	♂♀ >5,000 mg/m ³	(1987)	188
1	皮膚一次刺激性 50%水和剤 72時間観察	ウサギ	3	皮膚塗布	0.5 g	軽度の刺激性あり	(1970)	190
	眼一次刺激性 50%水和剤 7日間観察	ウサギ	2~6	点眼	100 mg	軽度の刺激性あり		191
5 (GLP)	皮膚感作性 50%水和剤 Buehlerの変法	モルモット	♂♀ 10 (対照5)	感作、惹起及び再惹起： 50% W/V懸濁液 0.4ml塗布		陰性	(1987)	193
6 (GLP)	皮膚感作性 52.6%水和剤 Maximization法	モルモット	♂ 20 (対照) ♂ 5 ~10	皮内感作及び惹起： 5% W/V水溶液 0.1ml塗布 経皮感作： 25% W/Wワセリン液 0.5ml塗布		陰性	(1996)	195
10	21日間反復 経皮投与毒性 75%水和剤	ウサギ	♂♀ 5	経皮	0、500、1,000	♂♀ 500	(1970)	197
	9週間反復 経皮投与毒性 75%水和剤	ウサギ	♂♀ 5	経皮	0、500、1,000 2,000、4,000	♂♀ 500		199

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

① マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 No. 1)

試 験 機 関：

報告書作成年：1971年

検体の純度：

試 験 動 物：IVCS系マウス、5週齢、平均体重：雄 23g 雌 19g、1群雌雄各5匹

試 験 期 間：14日間観察

方 法：検体を水に懸濁して経口投与した。

試 験 項 目：中毒症状及び生死を14日間観察した。死亡動物及び試験終了時の全生存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)	591、887、1,330
LD50 (mg/kg)	雄：1,009、雌：1,012
死亡開始時間及び終了時間	開始：4日後、終了：6日後
症状発現時間及び消失時間	—
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄：591 雌：591

—：記載なし

雌雄に関係なく全身脱力、腹臥、立毛、眼周囲の充血の症状を示し、ほとんど動かず、死亡例ではそれら症状が回復せず死亡した。

病理解剖の結果、死亡例では血尿（失禁）、右心の血液貯留、肺充血、肝うっ血、副腎肥大、胃～十二指腸の出血及び充血、脳充血の症状が認められた。

一方、生存動物では著しい変化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。

② ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No. 1)

試験機関：

報告書作成年：1971年

検体の純度：

試験動物：Wistar-Imamichi系ラット、6週齢、平均体重：雄 120g 雌 130g
1群雌雄各5匹

試験期間：14日間観察

方法：検体を水に懸濁して経口投与した。

試験項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について、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)	4, 500、6, 800、10, 200、15, 300、22, 950
LD50 (mg/kg)	雄：8, 074、雌：21, 640
死亡開始時間及び終了時間	開始：1日後、終了：7日後
症状発現時間及び消失時間	—
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄：4, 500mg/kg投与群でも1例死亡 雌：6, 800

—：記載なし

雌雄に関係なく全身脱力、腹臥、立毛、眼周囲の充血の症状を示し、ほとんど動かず、死亡例ではそれら症状が回復せず死亡した。

病理解剖の結果、死亡例では血尿（失禁）、右心の血液貯留、肺充血、肝うっ血、副腎肥大、胃～十二指腸の出血及び充血、脳充血の症状が認められた。一方、生存動物では著しい変化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。

③ ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No. 1)

試験機関：

報告書作成年：1966年

検体の純度：

試験動物：Sprague-Dawley系アルビノラット、体重：200～250g、1群雌雄各5匹

試験期間：14日間観察

方法：検体をコーンオイルに懸濁して経口投与した。投与前に24時間絶食させた。

試験項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。死亡動物及び試験終了時の全生存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)	100、316、1,000、3,160、10,000
LD50 (mg/kg)	雄：8,350、雌：5,620
死亡開始時間及び終了時間	開始：3日後、終了：6日後
症状発現時間及び消失時間	発現：－、消失：6～11日後
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄：1,000 雌：1,000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄：3,160 雌：3,160

－：記載なし

中毒症状；100、316及び1,000mg/kg投与群では観察されなかった。

3,160mg/kg投与群では雌雄とも自発運動の低下、呼吸困難、運動失調、体重減少が、雌のみに尾部を持ち上げ、つま先歩行及び多尿が観察された。

10,000mg/kg投与群では3,160mg/kg投与群で見られた症状以外に衰弱、眼周囲の血液性痂皮、振せん様の動作、正向反射及び踏み直り反射の抑制、虚脱が観察された。

肉眼的病理検査；

100、316、1,000及び3,160mg/kg投与群では特記すべき変化は認められなかった。

10,000mg/kg投与群では肺、腎、脾のうっ血、色は淡く顆粒様の肝が認められた。尚、遅れて死亡した雄の1例で肝小葉の肥厚、肝表面の薄黄色部位、脾の萎縮及び胃腸管内の血液様液体が認められた。

一方、生存動物では変化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。

④ イヌにおける急性経口毒性試験

(資料 No. 1)

試験機関：

報告書作成年：1966年

検体の純度：

試験動物：雑種犬、1群雌雄各1匹

試験期間：7日間観察

方法：検体をゼラチンカプセルに入れて経口投与した。

試験項目：中毒症状及び生死を7日間観察した。死亡動物及び試験終了時の全生存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)	316、1,000、3,160、10,000
LD50 (mg/kg)	雌雄共に>10,000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	—
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄：3,160 雌：3,160
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	死亡例なし

—：記載なし

中毒症状；316及び3,160mg/kg投与群では観察されなかった。

1,000mg/kg投与群では一時的に下痢症状が観察された。

10,000mg/kg投与群では、検体に類似する明るい色の糞便が観察された。

肉眼的病理検査では全投与群とも特記すべき変化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。

2) 急性経皮毒性

① ウサギにおける急性経皮毒性試験

(資料 No. 1)

試験機関：

報告書作成年：1966年

検体の純度：

試験動物：アルビノウサギ、体重；2.4～3.0kg、1群雌雄各4匹

試験期間：14日間観察

方法：原末を腹部の擦過及び無処置皮膚に塗布した。塗布時間は24時間とし、皮膚に残った原末は水をしみこませたスポンジを用いて拭き取った。

試験項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。100及び3,160mg/kg投与群について皮膚刺激性の有無を調べた。死亡動物及び試験終了時の全生存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)	100、316、1,000、3,160
LD50 (mg/kg)	雌雄共に>3,160
死亡開始時間及び終了時間	開始及び終了：10日後 (316mg/kg投与群の1例のみ)
症状発現時間及び消失時間	症状なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄：3,160 雌：3,160
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄：100 雌：100

検体投与に関連する中毒症状は観察されなかった。

皮膚刺激性は、いずれの投与群にも認められなかった。

肉眼的病理検査では、316mg/kg投与群の1例に腸炎が、1,000mg/kg投与群の1例に透明なゼリー状物質を含む腸膨満が認められた。それ以外の生存動物には特記すべき変化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。

3) 急性吸入毒性

① ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 No. 3)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 1993年

検体の純度:

試験動物: Cr1:CD(SD)BR系ラット、体重: 雄 199~230g 雌 204~227g

1群雌雄各6匹

試験期間: 14日間観察

暴露方法: 検体原末の粒子をエアージェットにより縮小させ、4時間鼻部のみを暴露させた。実際濃度は、フィルターディスクを通過する一定量のチャンパー内空気を吸引することにより重量学的に求めた。

設定濃度 (mg/m ³)	7,800
実際濃度 (mg/m ³)	2,100
粒子径分布*	
平均質量中位径 (μm)	2.9
平均幾何標準偏差	2.0
平均吸入分画	57.0%
チャンパー容積 (L)	240
チャンパー内通気量 (L/分)	80
暴露条件	ダスト 4時間 鼻部のみ暴露

*-Andersen法により粒度分布を測定した。

試験項目: 暴露中及び暴露後14日間、中毒症状及び生死を観察した。

暴露直前、暴露後1、7及び14日目に全生存動物の体重を測定した。

試験終了時の全生存動物につき、以下の臓器の肉眼的病理検査を行った。

副腎、膵臓、唾液腺、頸部リンパ節、脾臓、眼球、胃、生殖腺、胸腺、心臓、甲状腺、腸管、気管、腎臓、膀胱、肝臓、子宮、肺及び異常のある組織

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。

結 果：

投与方法	吸 入
暴露濃度 (mg/m ³)	2,100
LC50 (mg/m ³)	雌雄合わせて>2,100
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	発現：暴露後3時間、消失：暴露翌日
毒性徴候の認められなかった 最高暴露濃度 (mg/m ³)	—
死亡例の認められなかった 最高暴露濃度 (mg/m ³)	死亡例なし

暴露チャンバー内での高濃度のエアロゾルにより、4時間の暴露時間のほとんどで動物の顔及び鼻が観察できなかつたにもかかわらず、動物はすべて正常であった。暴露後3時間ですべての動物に不活発が観察されたが、翌日にはすべての動物は正常であった。

暴露後14日間では臨床症状または体重に関する検体暴露に関連した作用は観察されなかつた。

剖検所見では、検体暴露に関連した肉眼的病変は認められなかつた。

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) 皮膚及び眼に対する刺激性

1) 眼刺激性

① ウサギを用いた眼粘膜一次刺激性試験

(資料 No. 1)

試験機関：

報告書作成年：1966年

検体の純度：

試験動物：アルビノウサギ、体重 2.1～2.8kg、1群雌雄各9匹

試験期間：7日間観察

方法：検体 3.0mgを左眼に投与し、各3匹は2秒後及び4秒後に微温湯で洗眼した。
3匹については洗眼しなかった。

観察項目：投与後24時間、2、3、4及び7日目に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察した。

結果：角膜及び虹彩の刺激性変化は、洗眼群、非洗眼群とも認められなかった。
結膜の刺激性変化は非洗眼群で1例、2秒後洗眼群で1例及び4秒後洗眼群で2例、軽度の発赤が投与後24時間に認められたが、これらの変化は投与後2日目には消失した。

(3) 皮膚感作性

① モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料No. 4)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2000 年

検体の純度:

試験動物: Hartley 系モルモット、開始時約 8 週令、体重 413~571g、
1 群雌 20 匹 (対照群は 1 群雌 5~10 匹)

試験期間: 25 日間 (惹起後 24 及び 48 時間観察)

方法: Maximization 法

投与量設定根拠; 皮内投与では検体の 5、10 及び 25%w/w 滅菌生理食塩水溶液での予備試験の結果、25%の濃度で軽度な紅斑が認められた。しかしながら、Freund 完全アジュバント (FCA) を含むこの濃度では注射シリンジで吸引できなかったことから、さらに検体の 5、10、15 及び 20%w/w 鉱油液で試験を繰り返した。その結果、20%の濃度で軽度な紅斑が認められたが、この濃度でも注射シリンジで吸引できなかった。従って、皮内感作を 15%w/w 鉱油液で、経皮感作及び惹起を 100%w/v 生理食塩水混合液とした。

皮内感作; 検体感作群では、投与前に刈毛した背部 (2cm x 4cm) に以下の3種類の調製液 0.1mL を皮内投与した。

- ① 前部 - FCA/鉱油の 1:1 溶液
- ② 中間部 - 検体 15%w/w 鉱油液
- ③ 後部 - 検体 15%w/w FCA/鉱油の 1:1 溶液

陽性対照群では、検体にかえてヘキシルシナムアルデヒドの 5%w/v 鉱油液又は FCA/鉱油の 1:1 溶液を用いた。

一方、陰性対照群では鉱油又は FCA/鉱油の 1:1 溶液を用いた。

経皮感作; 皮内感作後 8 日目に再度刈毛した。次いで、ラウル硫酸ナトリウムの 10%w/w ワセリン混合液を 24 時間塗布後、検体の 0.4g を生理食塩水 0.4mL で湿らせたろ紙 (2cm x 4cm) を動物の背部皮膚に 48 時間、閉塞貼付した。

陽性対照群では、検体にかえて無希釈のヘキシルシナムアルデヒドを用いた。

一方、陰性対照群では生理食塩水を用いた。

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。

惹起；感作13日後に生理食塩水0.2 mLで湿らせた検体の0.2gを24時間、閉塞貼付した。

惹起適用の4.5時間後に動物の試験部位を脱毛した。

陽性対照群では、検体にかえて右側部でヘキシルシナムアルデヒド[®] 25%w/v 鉍油液を、左側部で鉍油を貼付した。

一方、陰性対照群では以下の2群を設けた。

①右側部－検体0.2g、左側部－生理食塩水

②右側部－ヘキシルシナムアルデヒド[®] 25%w/v 鉍油液、左側部－鉍油

観察項目；惹起24及び48時間後に適用部位の紅斑及び浮腫の有無等を肉眼的に観察した。

また、一般状態は毎日観察し、体重は皮内感作前日及び惹起後48時間時に全動物について測定した。

Magnusson らによる皮膚反応の判定基準は、以下のとおりである。

評点	皮膚反応
0	反応なし
1	軽度紅斑（散発性）
2	中等度のび漫性紅斑
3	浮腫をともなった重度紅斑

なお、評点1以上を陽性反応とし、30%以上の動物に陽性反応が認められた場合、検体を皮膚感作性物質と判断した。

結果：

皮内感作	経皮感作	惹起処理	検査動物数	惹起適用後 b		陽性数 (%)
				24時間	48時間	
検体	検体	検体	20	0.05	0.1	2 (10)
FCA/鉍油(1:1)	生理食塩水	検体	10	0.0	0.0	0 (0)
鉍油	FCA/鉍油(1:1)	陽性物質	5	0.6	0.0	3 (60)
陽性物質	陽性物質	陽性物質	9 a	1.0	0.8	8 (89)

(注) a－試験8日目に瀕死のため、1例切迫殺した。

b－表中の数値は平均値である。

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

検体で皮内・経皮感作及び惹起を行った動物では、惹起24時間後に20例中1例で、48時間後に2例で軽度の紅斑が認められた。

検体を惹起した陰性対照群では、皮膚反応は認められなかった。

陽性物質を惹起した陰性対照群の動物5例中3例に見られた軽度の反応（評点1、24時間のみ）は、偶発的所見と考えられた。

一方、陽性対照群では9例中8例で感作反応が認められた。 ●

以上の結果から、プロピザミド原体の皮膚感作性は陰性であると判断する。

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

(4) 急性神経毒性

急性神経毒性試験の提出除外の申し出書

(資料No. 50)

ダウ・ケミカル日本株式会社 (2007年)

1. 急性経口毒性試験からの考察

急性経口毒性試験における一般状態の観察において、致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

2. ラットの亜急性毒性試験からの考察

ラットの亜急性毒性試験において、以下のとおり致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

(1) 詳細な状態の観察項目

外観、体位、姿勢、自律神経系機能、歩行の異常、動物の取り扱い操作や環境刺激に対する反応並びに神経系及び異常行動について、報告書への記載はない。

しかし、試験実施機関の標準操作手順書では臨床症状観察を行うこととしており、動物の取り扱い操作や環境刺激に対する反応について試験動物になんらかの異常があれば、報告書に記載されることとなる。本報告書には何の記載もないことから、致死量以下の用量で外観、体位等に関する特異的な神経毒性を示唆する所見はなかったと考えられる。

(2) 病理組織学的検査項目

亜急性毒性試験において、致死量以下の用量で脳、末梢神経、骨格筋、脊髄並びに眼球及びその付属器に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

(3) その他の検査項目

亜急性毒性試験において、致死量以下の用量で脳重量及び眼科学的検査に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

3. 既知神経毒性物質との化学構造の相関について

現在の科学的知見において、本農薬プロピザミドは既知神経毒性物質との化学構造の相関はない。

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

(5) 急性遅発性神経毒性

(資料No. 51)

ダウ・ケミカル日本株式会社 (2007 年)

以下の理由により、当該試験成績を提出しなかった。

根拠条文	具体的理由
13生産第3986号-4-(2)-⑧-イ	有効成分はりん酸エステル系ではなく、かつ、コリンエステラーゼ阻害性を有さない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・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

① ラットを用いた90日間飼料混入投与による反復経口投与毒性試験

(資料 No. 9)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1989年

検体の純度：

試験動物：Cr1:CD(SD)BR系ラット、1群雌雄各10匹、開始時6週齢

試験期間：3ヵ月間（1988年2月2日～1988年6月10日）

投与方法：検体を0、40、200、1,000及び4,000ppmの濃度で飼料に混入し、3ヵ月間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は1週間に1回調製した。

なお、高用量群での影響の可逆性を確かめるために対照群及び4,000ppm投与群の雌雄各10匹については、さらに1ヵ月間の回復期間に対照飼料を投与した。

投与量設定根拠：

試験項目及び結果：

臨床症状及び死亡率；臨床症状及び生死を毎日観察した。

検体の3ヵ月間混餌投与期間または4週間の回復期間を通して、いずれの投与群にも投与に関連した臨床症状は認められなかった。

1,000ppm投与群において、雄1例が試験の第13週の間に瀕死のため屠殺し、雌1例も第3週の間に死亡した。しかしながら、死亡前のこれらの動物並びに1,000及び4,000ppm投与群の他のいずれの動物にも臨床症状がみられなかったことから、これらの死亡は投与に関連したものとは考えられなかった。

体重変化；投与開始1週間前から週1回全生存動物の体重を測定した。

200ppm以下の投与群では体重に対する投与に関連した影響は認められなかった。1,000ppm投与群の雌及び4,000ppm投与群の雌雄では試験期間全体を通して体重増加量の減少がみられ、さらに1週間当たり及び累積体重増加量も減少した。回復試験の期間中は対照群に比して4,000ppm投与群の雌雄で1週間当たりの体重増加量が多く、さらにこれらの群の間の平均体重の差は13週の投与期間終了時よりも回復期間終了時の方が少なかった。

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。

摂餌量及び食餌効率；全動物の摂餌量を週1回測定し、食餌効率も算出した。

200ppm以下の投与群では投与に関連した変化は観察されなかった。

1,000ppm投与群の雌及び4,000ppm投与群の雌雄で、摂餌量が減少した。

回復試験の期間中では4,000ppm投与群の雌雄の摂餌量は対照群と同程度であった。平均食餌効率は試験の最初の週で1,000ppm投与群の雌及び4,000ppm投与群の雌雄で低く、その後は4,000ppm投与群の雌雄のみに投与期間を通して散発的に減少した。それに反して、4週間の回復期間中では4,000ppm投与群の雌雄の平均食餌効率は増加した。

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。

投与量 (ppm)		40	200	1,000	4,000 *
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	2.5	12.3	60.0	254.0
	雌	3.1	15.0	74.6	289.2

*: 4,000ppm投与群は雌雄各20匹で計算した。

血液学的検査；投与後13週時及び回復期間終了時の全生存動物を対象として、腹大動脈より血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

ヘマトクリット値、赤血球数、ヘモグロビン量、白血球数・白血球百分比、血小板数、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)、赤血球形態及び網状赤血球数

以下に統計学的有意差の認められた項目を表に示す。

性 別	雄		雌	
	4,000	4,000 (回復)	4,000	4,000 (回復)
ヘマトクリット値				↓ 94
赤血球数		↓ 94		↓ 93
ヘモグロビン量				↓ 94
白血球数			↓ 68	
MCV	↑ 103	↑ 103		
MCH		↑ 106		
MCHC		↑ 103		

分散分析及びLeast Square Means ↑ ↓ : P < 0.05

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

1,000ppm以下の投与群では、いずれの血液学的検査項目においても、投与に関連した変化はみられなかった。

4,000ppm投与群に観察された投与に関連した唯一の変化は、雌のみの白血球数の減少であった。

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

4,000ppm投与群の雄にみられたMCVの統計学的に有意な増加は、その変化の程度（対照動物と処理動物でそれぞれ $70 \mu m^3$ 対 $72 \mu m^3$ ）及び赤血球に関する他の検査項目に変化がないことから、毒性学的に意義がないと考えられた。回復期間終了時にいくつかの血液学的検査項目において対照群と処理動物との間に統計学的に有意な変化が観察された。しかしながら、投与3カ月後これらの検査項目に差がないことから、これらの変化は毒性学的に意義があるとは考えられず、4,000ppm投与群の各平均値はすべて生理的に正常範囲内であると思われた。

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

GPT、GOT、コレステロール、アルカリフォスファターゼ、GGT、
尿素窒素、ブドウ糖、クレアチニン、総蛋白、総ビリルビン、アルブミン、
カルシウム、グロブリン、アルブミン/グロブリン比、無機リン、
トリグリセリド、ナトリウム、カリウム及び塩素

以下に統計学的有意差の認められた項目を示す。

性 別	雄		雌	
	1,000	4,000	4,000	4,000 (回復)
GOT		↑ 145		
コレステロール	↑ 145	↑ 171	↑ 184	↑ 141
アルカリフォスファターゼ		↑ 271		
尿素窒素			↑ 136	
総蛋白	↑ 107	↑ 111	↑ 122	↑ 108
アルブミン		↑ 123	↑ 119	
グロブリン			↑ 120	↑ 108
トリグリセリド		↓ 57	↑ 161	

分散分析及び Least Square Means ↑ ↓ : P < 0.05

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

200ppm以下の投与群では、いずれの血液生化学的検査項目においても、投与に関連した変化はみられなかった。

4,000ppm投与群の雄にみられたGOT活性及びアルカリフォスファターゼ活性の上昇は、おそらくこの群の雄の肝臓における中等度ないし著明な組織学的変化に関連したものであった。

4,000ppm投与群においてトリグリセリド値に関する雌雄の正反対な変化の毒性学的意義は知られていない。

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

血液尿素窒素濃度の増加が4,000ppm投与群の雌及び統計学的に有意ではないがこの群の雄にみられたが、腎臓に組織学的変化がないことから、この増加は多分本質的に前腎によるものであり、脱水に関連しているかもしれない。回復期間終了時では雌の総蛋白、グロブリン及びコレステロール濃度の増加以外、その他の血液生化学的検査項目において、変化はみられなかった。

尿検査；血液学的検査と同時期に採取した尿について、以下の項目を検査した。

比重、pH、タンパク質、グルコース、ケトン体、ビリルビン、
潜血、色調・透明度及び尿沈査の顕微鏡検査

1,000ppm以下の投与群の尿検査項目について、投与に関連した影響は認められなかった。

4,000ppm投与群の雌雄に尿のpHの低下が観察された。

回復期間終了の尿のpHにおいて、4,000ppm投与群雌雄と対照動物との間に統計学的有意差がないことから、この尿のpHの低下は可逆的であった。

眼科的検査；投与開始前及び投与後13週時に全生存動物を倒像検眼法で検査した。

検体に関連した眼の疾患を示唆する所見は認められなかった。

臓器重量；投与後13週時及び回復期間終了時の全生存動物を対象として、肝臓、腎臓、副腎、脳及び精巢の重量を測定し、対体重比も算出した。

以下に統計学的有意差の認められた項目を表に示す。

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		1,000	4,000	4,000 (回復)	1,000	4,000	4,000 (回復)
体重			↓ 78	↓ 87	↓ 90	↓ 77	↓ 88
肝臓	重量		↑ 147			↑ 158	
	対体重比	↑ 126	↑ 197		↑ 120	↑ 205	↑ 125
腎臓	重量				↑ 110		
	対体重比	↑ 126	↑ 140	↑ 115	↑ 120	↑ 127	
副腎	対体重比		↑ 156	↑ 125	↑ 127	↑ 136	↑ 122
脳	重量					↓ 95	
	対体重比	↑ 114	↑ 129	↑ 114		↑ 122	
精巢	対体重比		↑ 129	↑ 122			

分散分析及び Least Square Means ↑ ↓ : P<0.05

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

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。

200ppm以下の投与群ではいずれの臓器重量にも投与に関連した変化は認められなかった。

1,000ppm投与群の雌雄では、統計学的に有意ではないが、最小の変化として肝臓の重量の増加がみられ、さらに対体重比も増加した。

4,000ppm投与群の雌雄では肝臓の重量及び対体重比の著明な増加がみられた。

回復期間終了時の肝臓の重量において、4,000ppm投与群雌雄と対照動物との間に差がないことから、この肝臓重量の投与に関連した増加は可逆的であった。

1,000ppm投与群の雌に腎臓重量の増加が、また4,000ppm投与群の雌に脳重量の減少がみられたが、両臓器に病理組織学的所見が認められず、さらに腎臓の重量変化に関して用量-反応パターンも認められないことから、これらの所見はみかけ上の、投与に関連したものではないと考えられた。

1,000及び4,000ppm投与群の腎臓、副腎、脳及び精巣にみられた対体重比の増加は動物の最終体重の低下による二次的なものであり、検体による直接的な影響でないと考えられた。

肉眼的病理検査；途中死亡、瀕死屠殺及び試験終了時の全生存動物について剖検を行った。

4,000ppm投与群の雄10例中7例に外陰部の黄色の汚れが観察された。さらに、この所見が1,000ppm投与群の雄10例中1例及び回復期間後の4,000ppm投与群の雄10例中1例に観察されたが、その発生頻度が低いことから、投与に関連したものとは考えられなかった。

その他肉眼的変化は、この週齢のラットによく認められるものであり、各群とも同じ頻度で見られるか、または散発的にみられたことから、投与に関連したものとは考えられなかった。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の表に示した組織について病理標本を作成して、検鏡した。

投与量 (ppm)	検査組織
対照及び4,000ppm	副腎、大動脈、骨・骨髄、脳、精巣上部、食道、眼球・ハーダー腺、心臓、腸、腎臓、肝臓、肺、リンパ節、乳腺、骨格筋、末梢神経、卵巣、膵臓、下垂体、前立腺、唾液腺、精囊・凝固腺、皮膚、脊髄、脾臓、胃、精巣、胸腺、甲状腺・上皮小体、気管、膀胱、子宮、膣及び肉眼的病変部
40、200及び1,000ppm	肝臓、副腎、甲状腺、膵臓、下垂体及び肉眼的病変
4,000ppm (回復)	肝臓、副腎、甲状腺、膵臓、肉眼的病変部及び雄の下垂体

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。

投与に関連した顕微鏡的变化は、以下の表に示す。

性 別		雄					雌				
投与量 (ppm)		対照	40	200	1000	4000	対照	40	200	1000	4000
臓 器	所見/検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
甲状腺	ろ胞上皮細胞腫大	2	2	5	4	10 ↑	0	1	0	2	7 ↑
脾臓	島周囲腺房・ザイモ ジェン顆粒数増加	0	0	0	1	7 ↑	0	1	1	0	0
肝臓	小葉中心性肝 細胞腫大	0	0	0	7 ↑	10 ↑	0	0	0	7 ↑	10 ↑
	胆管内色素沈着	0	0	0	0	5 ↑	0	0	0	0	0
副腎	球状帯腫大	2	1	2	6	10 ↑	0	0	1	4	9 ↑
下垂体	個々の細胞肥大	5	5	5	8	10 ↑	0	0	0	0	0

性 別		雄		雌	
投与量 (ppm)		対照	4000 (回復)	対照	4000 (回復)
臓 器	所見/検査動物数	10	10	10	10
甲状腺	ろ胞上皮細胞腫大	5	4	1	1
脾臓	島周囲腺房・ザイモ ジェン顆粒数増加	0	1	0	0
肝臓	小葉中心性肝細胞腫大	0	0	0	0
	胆管内色素沈着	0	9 ↑	0	0
副腎	球状帯腫大	2	8 ↑	1	2
下垂体	個々の細胞肥大	1	1	-	-

Yateのカイ2乗検定 ↑ : P < 0.05 (申請者による)

4,000 ppm投与群における回復期間後では、対照群に比して肝臓胆管内の色素沈着及び副腎の球状帯細胞腫大の増加が認められた。

その他の顕微鏡的变化は、この週齢のラットによく認められるものであり、各群ごとに同じ頻度で見られるか又は散発的にみられたことから、検体投与に関連したものとは考えられなかった。

4,000ppm投与群雌及び1,000ppm投与群雄の各1例にみられたリンパ肉腫は以前に同じ週齢の対照ラットに認められていることから、投与に関連したものとは考えられなかった。

以上の結果から、本剤のラットに対する90日間飼料混入投与による反復経口投与毒性試験の影響として、1,000ppm以上の投与群に体重増加量の減少、摂餌量の減少、コレステロール及び総蛋白の増加、肝臓の重量及び対体重比の増加並びに肝臓、副腎及び下垂体の顕微鏡的变化が、さらに、4,000ppm投与群雄に脾臓の顕微鏡的变化が認められたので、無毒性量は雌雄とも200 ppm (雄 12.3mg/kg/日、雌 15.0mg/kg/日) であると判断される。

また、1カ月の回復期間後においてもなお4,000ppm投与群にみられた影響は、肝臓胆管の色素沈着及び副腎の球状帯細胞腫大のみであった。

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

② 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. 7)

試験機関：

報告書作成年：1971年

検体の純度：

試験動物：DDY系マウス、1群 雄6～15匹 雌11～15匹

試験期間：3ヵ月間（雄 1970年5月3日～8月3日、雌 1970年5月10日～8月10日）

投与方法：検体を0、50、100、500、1,000、5,000及び10,000ppmの濃度で粉末飼料に混入し、3ヵ月間にわたって随時摂食させた。

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；健康状態及び生死を観察した。

試験終了時の死亡率は10,000ppm投与群の雄で12.5%（8例中1例）であった。

それ以外のいずれの群の雌雄とも死亡は認められなかった。

体重変化；投与開始から週1回全生存動物の体重を測定した。

13週時5,000ppm投与群の雌及び10,000ppm投与群の雄にみられた体重の増加抑制以外、検体投与に伴う変化はなかった。

摂餌量；全動物の摂餌量を週1回測定した。

5,000ppm投与群の雌及び10,000ppm投与群の雌雄の摂餌量が対照群に比して減少した。

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。

投与量 (ppm)		50	100	500	1,000	5,000	10,000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	7.6	14.7	75.8	159.3	831.9	1,536.9
	雌	9.2	19.1	92.6	168.6	849.2	1,617.6

血液学的検査；投与期間終了時に1群当たり雄6～14匹、雌7～14匹より採取し、赤血球数、白血球数、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値を測定した。

以下に統計学的有意差の認められた項目を表に示す。

性別	雄	雌
投与量 (ppm)	10,000	10,000
赤血球数	↑128	
白血球数	↓ 59	↓ 59
ヘモグロビン量	↓ 64	
ヘマトクリット値	↓ 62	

t検定 ↑↓：P<1、↑↓：P<0.1

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

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。

血液生化学検査；血液学的検査で使用した血液から得られた血清を用いて総蛋白、アルカリフォスファターゼ、GPT、及びコリンエステラーゼ活性を測定した。

以下に統計学的有意差の認められた項目を表に示す。

性 別		雄		雌	
投与量 (ppm)		5,000	10,000	5,000	10,000
総 蛋 白			↑ 119		↑ 134
アルカリフォスファターゼ		↑1826	↑7906	↑2174	↑4378
G P T		↑ 403	↑ 741		↑1243
コリンエステ ラーゼ活性	血 漿	↑ 168	↑ 213		↑ 123
	血 球		↑ 208		

t 検定 ↑ ↓ : P < 1、↑ ↓ : P < 0.1

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

10,000ppm投与群雌雄では、血液学的及び血液生化学的検査項目の多くに有意差が認められたことから、本投与量は確実に中毒を起す量と考えられる。

一方、1,000ppm以下の投与群では異常は認められなかった。

臓器重量；試験終了時の全生存動物を対象として、肝、腎、脾、心、脳、下垂体、副腎、胸腺、精巣及び子宮の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

絶対重量について以下に統計学的有意差の認められた項目を表に示す。

対体重比については、統計学的処置を実施しなかったため、投与に関連した増加・減少に関する変動率 (%) を記載する。

性 別		雄				雌			
投与量 (ppm)		500	1,000	5,000	10,000	500	1,000	5,000	10,000
体 重					↓ 69			↓ 89	↓ 80
肝	重量		↑ 147	↑ 251	↑ 287			↑ 242	↑ 341
	対体重比	115	146	280	415	120	124	272	427
心	重量				↓ 57				↓ 89
脳	重量				↓ 68				
脾	対体重比								189
下垂体	重量							↓ 63	↓ 56
	対体重比			147	178			70	70
副腎	重量		↑ 142	↑ 154	↑ 208				
	対体重比		140	158	47				
胸腺	重量				↓ 43				↓ 35
卵巣	重量							↓ 50	↓ 45
	対体重比							56	56
子宮	重量							↓ 24	↓ 14
	対体重比							27	18

t 検定 ↑ ↓ : P < 1、↑ ↓ : P < 0.1 表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

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。

病理組織学的検査；試験終了時の全生存動物の内、各群雌雄とも6～7例の動物を対象として重量測定臓器を含め、膀胱、肺、胃、十二指腸、小腸、大腸及び膵臓について病理標本を作成し、検鏡した。

投与に関連した病変について、発生動物数を次頁の表に示す。

肝：グリソン鞘結合織増生・偽胆管増生並びに細胞質の混濁腫脹あるいは空胞変性及び核の濃縮あるいは崩壊が、500ppm以上の投与群の雌雄にみられた。

ヘモジデリン色素沈着及び胆汁による胆管閉塞が5,000ppm以上の投与群の雌雄にみられた。

腎：尿細管主部上皮の空胞変性、核濃縮及び壊死が500ppm投与群の雌と1,000ppm以上の投与群の雌雄にみられた。

糸球体萎縮が500ppm以上の投与群の雄と5,000ppm以上の投与群の雌にみられた。

脾：白髄萎縮が1,000ppm以上の投与群の雌と10,000ppm投与群の雄にみられた。

副腎：皮質萎縮が1,000ppm以上の投与群の雌雄にみられた。

心：心筋萎縮が1,000ppm以上の投与群の雄と10,000ppm投与群の雌にみられた。

精巣：精細管上皮萎縮及び精子形成停止が5,000ppm以上の投与群にみられた。

卵巣：間質の萎縮が5,000ppm投与群で、また卵胞の萎縮が10,000の投与群にみられた。

子宮：上皮及び間質の萎縮が5,000ppm以上の投与群にみられた。

胃：筋層の萎縮及び前胃部での出血性炎症が10,000ppm投与群の雄にみられた。

膵臓：外分泌部萎縮が1,000ppm以上の投与群の雄にみられた。

全群においてその他の臓器には著明な病変が認められなかった。

以上の結果から、本剤のマウスに対する90日間飼料混入投与による反復経口投与毒性試験の影響として、500ppm以上の投与群に肝のグリソン鞘結合織増生・偽胆管増生、細胞質の混濁腫脹あるいは空胞変性及び核の濃縮あるいは崩壊、腎尿細管上皮の空胞変性、核濃縮、壊死及び糸球体萎縮が認められたので、無毒性量は雌雄とも100ppm（雄；14.7mg/kg/日、雌；19.1mg/kg/日）であると判断される。

性別	雄										雌									
	0	50	100	500	1000	5000	10000	0	50	100	500	1000	5000	10000						
肝	投与量 (ppm)	0	50	100	500	1000	5000	10000	0	50	100	500	1000	5000	10000					
	グリソチン糖結合織・ 偽胆管増生	1/6	0/6	1/7	3/7	3/7	6/6↑	7/7↑	0/6	0/5	0/4	1/6	1/7	5/6↑	6/6↑					
	細胞質混濁腫脹、 空胞変性、核濃縮	0/6	0/6	1/7	6/7↑	6/7↑	6/6↑	7/7↑	0/6	0/5	0/4	2/6	5/7↑	6/6↑	6/6↑					
	ヘミグリア色素沈着	0/6	0/6	0/7	0/7	0/7	6/6↑	7/7↑	0/6	0/5	0/4	3/6	2/7	6/6↑	6/6↑					
腎	胆管閉塞	0/6	0/6	0/7	0/7	0/7	6/6↑	6/7↑	0/6	0/5	0/4	0/6	0/7	6/6↑	6/6↑					
	尿管閉塞	0/7	1/7	0/7	1/7	4/7	5/6↑	3/7	1/7	3/7	2/6	6/7↑	4/7	5/7↑	2/6					
副腎	尿細管主部上皮肥大*	0/7	0/7	0/7	0/7	1/7	5/6↑	6/7↑	0/7	0/7	0/6	5/7	7/7	2/7	5/6↑					
	尿細管主部上皮空胞 変性、核濃縮、壊死	0/7	0/7	0/7	2/7	2/7	2/6	7/7↑	0/7	0/7	0/6	0/7	0/7	1/7	5/6↑					
心	糸球体萎縮	0/6	0/6	0/7	0/6	0/7	0/5	5/7	0/6	0/7	0/6	0/7	3/7	2/6	6/6					
	皮質萎縮	0/6	0/7	0/7	0/6	0/7	0/5	5/7	0/6	0/7	0/6	0/7	3/7	2/6	6/6					
肺	心筋萎縮	0/6	0/6	0/7	0/6	0/7	0/5	5/7	0/6	0/7	0/6	0/7	3/7	2/6	6/6					
	軽度な気管支炎	0/6	0/7	0/7	0/6	0/7	0/5	5/7	0/6	0/7	0/6	0/7	3/7	2/6	6/6					
胃	筋層萎縮	0/6	0/6	0/7	0/6	0/7	0/5	5/7	0/6	0/7	0/6	0/7	3/7	2/6	6/6					
	前胃部出血性炎症	0/6	0/7	0/7	0/6	0/7	0/5	5/7	0/6	0/7	0/6	0/7	3/7	2/6	6/6					
膵	外分泌部萎縮	0/6	0/6	0/7	0/6	0/7	0/5	5/7	0/6	0/7	0/6	0/7	3/7	2/6	6/6					
	精巣	0/6	0/6	0/7	0/6	0/7	0/5	5/7	0/6	0/7	0/6	0/7	3/7	2/6	6/6					
卵巣	精子形成停止	0/6	0/6	0/7	0/6	0/7	0/5	5/7	0/6	0/7	0/6	0/7	3/7	2/6	6/6					
	強度な間質萎縮	0/6	0/6	0/7	0/6	0/7	0/5	5/7	0/6	0/7	0/6	0/7	3/7	2/6	6/6					
子宮	強度な卵胞萎縮	0/6	0/6	0/7	0/6	0/7	0/5	5/7	0/6	0/7	0/6	0/7	3/7	2/6	6/6					
	上皮及び間質萎縮	0/6	0/6	0/7	0/6	0/7	0/5	5/7	0/6	0/7	0/6	0/7	3/7	2/6	6/6					

(注) 表中の数値は、発生物数/検査例数 (但し、0/—は、発生物がないが、検査例数不明を意味する)

肝及び腎にみられた病変のみ統計学的処理実施 (↑: p<0.05, Yatesのカイ二乗検定)

*: 尿管主部の上皮細胞が、管腔に向かって高さを増し、時に管腔をふさぐ程度に変化。変性、核濃縮、壊死などの退行性変化は認められない。

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

③ 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. 7)

試験機関：

報告書作成年：1971年

検体の純度：

試験動物：Wistar-Imamichi系ラット、1群 雄14匹 雌 13～19匹

試験期間：3ヵ月間（雄 1970年4月7日～7月17日、雌 1970年4月22日～7月28日）

投与方法：検体を0、50、100、500、1,000、5,000及び10,000ppmの濃度で粉末飼料に混入し、3ヵ月間にわたって随時摂食させた。

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；健康状態及び生死を観察した。

試験終了時の死亡率は10,000ppm投与群の雌雄で各々57%（14例中8例）、26.7%（15例中4例）であった。

それ以外のいずれの群の雌雄とも死亡は認められなかった。

体重変化；投与開始から週1回全生存動物の体重を測定した。

13週時において1,000ppm投与群の雌及び5,000ppm以上の投与群の雌雄にみられた体重の増加抑制以外、検体投与に伴う変化はなかった。

摂餌量；全動物の摂餌量を週1回測定した。

5,000ppm以上の投与群において雌雄の摂餌量が対照群に比して減少した。

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。

投与量 (ppm)		50	100	500	1,000	5,000	10,000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	3.2	6.6	32.8	62.5	365.6	878.9
	雌	3.1	7.0	33.8	67.4	361.7	687.3

血液学的検査；投与期間終了時に雌では1群当たり10～19匹、雄では全生存動物より採取し、赤血球数、白血球数、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値を測定した。以下に統計学的有意差の認められた項目を表に示す。

性 別	雄		雌	
	5,000	10,000	5,000	10,000
赤 血 球 数	↓ 89	↓ 84	↓ 88	↓ 87
白 血 球 数		↓ 60		
ヘモグロビン量		↓ 81		↓ 87
ヘマトクリット値	↓ 93	↓ 82	↓ 92	↓ 86

t検定 ↑ ↓ : P < 1、⇕ ⇓ : P < 0.1

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

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。

血液生化学検査；血液学的検査で使用した血液から得られた血清を用いて総蛋白、アルカリ
 フォスファターゼ、GOT、GPT、及びコリンエステラーゼ活性を測定した。

以下に統計学的有意差の認められた項目を表に示す。

性 別		雄			雌			
投与量 (ppm)		1,000	5,000	10,000	500	1,000	5,000	10,000
総 蛋 白			↓ 93	↓ 69			↑ 111	
アルカリフォスファターゼ		↑ 175	↑ 251	↑ 327			↑ 180	↑ 338
GOT				↑ 370	↓ 64	↓ 56	↓ 43	
GPT				↑ 436			↓ 52	
コリンエステラー ゼ活性	血漿		↑ 149	↑ 156				
	脳				↓ 66			

t検定 ↑ ↓ : P < 1、↑ ↓ : P < 0.1

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

1,000ppm 以上の投与群雌雄では、血液学的及び血液生化学的検査項目の1つ以上に有意差が認められたことから、1,000ppm 以上の投与量は何等かの中毒を起していると考えられる。

臓器重量；試験終了時の全生存動物を対象として、肝、腎、脾、心、脳、下垂体、副腎、胸
 腺、精巣、卵巣及び子宮の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

絶対重量について以下に統計学的有意差の認められた項目を表に示す。

対体重比については、統計学的処置を実施しなかったもので、投与に関連した増
 加・減少に関する変動率 (%) を記載する。

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

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		500	1,000	5,000	10,000	500	1,000	5,000	10,000
体重				↓ 66	↓ 24		↓ 89	↓ 74	↓ 41
肝	重量				↓ 69			↑ 160	
	対体重比		128	178	290			216	291
腎	重量			↓ 82	↓ 55				↓ 67
	対体重比	113	116	123	33				
脾	重量			↓ 83	↓ 30			↓ 80	↓ 37
	対体重比			125	127				
心	重量			↓ 65	↓ 27			↓ 84	↓ 48
	対体重比				112				
脳	重量				↓ 83				↓ 85
下垂体	重量			↓ 81	↓ 44			↓ 68	↓ 37
	対体重比			123	190				
副腎	重量								↓ 67
	対体重比		110	154	476				
胸腺	重量				↓ 23				
精巣	重量				↓ 46				
	対体重比			157	194				
卵巣	重量								↓ 27
子宮	重量								↓ 13

t 検定 ↑ ↓ : P < 1、↑ ↓ : P < 0.1 表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

その他の臓器は対照群に比して全投与群とも同等の値を示した。

肉眼的病理検査；途中死亡した雄動物について剖検を行った。

1例に肺炎が認められ、それ以外の死亡動物では副腎の肥大、充血及び副腎以外の全臓器の萎縮が認められた。

病理組織学的検査；試験終了時の全生存動物の内、各群2～7匹の動物を対象として重量測定臓器を含め、膀胱、肺、胃、十二指腸、小腸、大腸及び脾臓について病理標本を作成し、検鏡した。

投与に関連した病変について、発生動物数を次頁の表に示す。

肝：肝グリソン鞘の偽胆管増生並びに肝細胞の混濁腫脹及び空胞変性が500ppm以上の投与群の雌雄にみられた。

腎：腎盂尿管上皮の石灰化が500ppm投与群の雌と1,000ppm以上の投与群の雌雄にみられた。尿管主部上皮の萎縮が1,000ppm以上の投与群の雌にみられた。糸球体萎縮が、500ppm以上の投与群の雄及び5,000ppm以上の投与群の雌にみられた。

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

脾：白髄萎縮が100及び500ppm投与群の雄及び1,000ppm以上の投与群の雌雄にみられたが、その内100ppm投与群では全例軽微であったことから、検体投与によるものとは考えられない。

心：心筋萎縮が10,000ppm投与群の雌にみられた。

副腎：萎縮が1,000ppm以上の投与群の雌にみられた。

胸腺：萎縮が1,000ppm投与群の雌と100ppm以上の投与群の雄にみられたが、1,000ppm投与群の雌と100～5,000ppm投与群の雄はいずれも軽微であった。

精巣：精細管上皮の萎縮及び精子形成停止が1,000及び10,000ppm投与群にみられた。

卵巣：間質及び卵胞の萎縮が5,000ppm以上の投与群にみられた。

子宮：筋層及び粘膜下織の萎縮が10,000ppm投与群にみられた。

胃：小潰瘍の形成が1,000及び5,000ppm投与群の雌にみられた。

腸管（十二指腸、小腸、大腸）：腸管上皮及び筋層の萎縮が10,000ppm投与群の雌にみられた。

睪臓：外分泌部の萎縮が10,000ppm投与群の雌にみられた。

全群において、その他の臓器には著明な病変が認められなかった。

以上の結果から、本剤のラットに対する90日間飼料混入投与による反復経口投与毒性試験の影響として、500ppm以上の投与群に肝グリソン鞘の偽胆管増生、肝細胞の混濁腫脹及び空胞変性並びに腎盂尿細管の石灰化及び糸球体萎縮が認められたので、無毒性量は雌雄とも100ppm（雄；6.6mg/kg/日、雌；7.0mg/kg/日）であると判断される。

性別	雄										雌									
	0	50	100	500	1000	5000	10000	0	50	100	500	1000	5000	10000						
肝	投与量 (ppm)	0/6	0/7	0/5	6/7↑	3/6	2/2	0/7	0/7	0/7	1/7	2/7	7/7↑	10000						
	ケリツ鞘の偽胆管増生 及び空胞変性	0/6	0/7	0/5	4/7	6/6↑	2/2	0/7	0/7	0/7	0/7	3/7	7/7↑	7/7↑						
腎	肝細胞の混濁腫脹 及び空胞変性	0/6	0/7	0/5	4/7	6/6↑	2/2	0/7	0/7	0/7	0/7	3/7	7/7↑	7/7↑						
	糸球体萎縮	0/6	0/7	1/5	4/7↑	3/6	1/3	0/7	0/7	0/7	0/7	0/7	3/7	7/7↑						
	腎盂尿細管の石灰化	1/6	3/7	3/5	0/7	6/6↑	3/3	0/7	0/7	0/7	3/7	7/7↑	7/7↑	7/7↑						
	尿細管上部上皮の萎縮	0/6	0/7	0/5	0/7	0/6	0/3	0/7	0/7	0/7	0/7	7/7↑	4/7	6/7↑						
脾	尿細管上部上皮肥大*	0/6	0/7	0/5	0/7	0/6	0/3	0/7	0/7	1/7	4/7	0/7	3/7	1/7						
	白髄萎縮	0/6	0/7	4/5 a	6/7↑	4/6	3/3↑	0/3	0/6	0/7	0/7	3/7	6/7	6/6						
	赤髄拡張脾柱増生	0/6	0/7	3/5	6/7↑	4/6	2/3	0/3	0/6	0/7	0/7	0/7	0/7	0/6						
	赤髄充血	0/6	0/7	0/5	0/7	0/6	0/3	0/3	1/6	4/7	1/7	2/7	5/7	6/6↑						
心	心筋萎縮	0/-	0/-	0/-	0/-	0/-	0/-	0/-	0/-	0/-	0/-	0/-	0/-	5/6						
	皮質萎縮	0/-	0/-	0/-	0/-	0/-	0/-	0/-	0/-	0/-	0/-	4/7	3/6	7/7						
胸腺	萎縮 (軽微)	0/5	0/6	1/6	1/6	1/5	1/2	0/2	0/2	0/4	0/4	a/5	0/2	0/3						
	萎縮 (重度)	0/5	0/6	0/6	0/6	0/5	0/2	0/2	0/2	0/4	0/4	0/5	2/2	3/3						
胃	小潰瘍形成	0/-	0/-	0/-	0/-	0/-	0/-	0/-	0/-	0/-	0/-	4/7	2/7	0/-						
腸管	上皮及び筋層の萎縮	0/-	0/-	0/-	0/-	0/-	0/-	0/-	0/-	0/-	0/-	0/-	0/-	6/6						
膵	外分泌部萎縮	0/-	0/-	0/-	0/-	0/-	0/-	0/-	0/-	0/-	0/-	0/-	0/-	4/4						
精巣	精細管上皮萎縮及び 精子形成停止	0/6	0/7	0/5	0/6	2/6	0/3	2/2												
	間質萎縮																			
卵巣	卵胞萎縮																			
	筋層及び粘膜下織萎縮																			
子宮																				

(注) 表中の数値は、発生物数/検査例数 (但し、0/-は、発生物がないが、検査例数不明である)

a- 全例軽微なもの

肝、腎及び脾にみられた病変のみ統計学的処理実施 (↑: p<0.05, Yatesのカイ二乗検定)

*: 尿細管上部の上皮細胞の高さが増した。

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。

④ ラットを用いた90日間飼料混入投与による反復経口投与毒性試験（参考資料）

（資料 No. 8）

試験機関：

報告書作成年：1967年

検体の純度：

試験動物：CD系アルビノラット、1群雌雄各10匹

試験期間：3ヵ月間

投与方法：検体を0、50、150、450、1,350及び4,050ppmの濃度で飼料に混入し、3ヵ月間にわたって随時摂食させた。

試験項目及び結果：

死亡率；試験終了時の死亡率は1,350ppm投与群の雌で10%（10例中1例）であった。それ以外のいずれの群の雌雄では死亡は認められなかった。

体重変化；投与開始から週1回全生存動物の体重を測定した。

1,350ppm投与群において雄では1週時に、雌では2週及び13週時に体重の増加抑制がみられた。

4,050ppm投与群において雄では1週及び2週時に、雌では全投与期間に体重の増加抑制がみられた。

摂餌量；全動物の摂餌量を4週及び13週目に3日間測定した。

雌雄とも摂餌量は4週時において、4,050ppm投与群で対照群に比して幾分低かった。

血液学的検査；投与後4週及び13週時に各群雌雄5匹ずつ対象として、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、白血球数及び白血球分画を測定した。

1,350及び4,050ppm投与群の雌でヘマトクリット値及びヘモグロビン量が対照群に比べて低い傾向を示したが、いずれも生理値の範囲内であった。

尿検査；投与後4週及び13週時に各群雌雄4匹ずつについて、比重、還元物質、蛋白、結晶性沈査、不定形物質、粘液系、上皮細胞、白血球及び赤血球を検査した。投与に相関する一定の傾向は認められなかった。

臓器重量；試験終了時の全生存動物を対象として、心、脾、腎、肝及び精巣の重量を測定し、対体重比も算出した。

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。

以下に統計学的有意差の認められた項目を表に示す。

性 別		雄					雌			
投与量 (ppm)		50	150	450	1,350	4,050	150	450	1,350	4,050
体 重									↓ 91	↓ 85
心	絶対重量	↑ 120	↑ 128	↑ 111			↑ 125			
	対体重比	↑ 116	↑ 121	↑ 111	↑ 125		↑ 115		↑ 109	↑ 116
脾	絶対重量					↓ 88				
腎	絶対重量		↑ 108							
	対体重比				↑ 109		↓ 91			
肝	絶対重量		↑ 117				↑ 129	↑ 122	↑ 113	↑ 129
	対体重比		↑ 111			↑ 118	↑ 118	↑ 117	↑ 124	↑ 150
精巣	絶対重量					↑ 113				
	対体重比					↑ 118				

t 検定 ↑ ↓ : P < 0.05 表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

心の重量及び対体重比の増加にはっきりした投与量との相関がないので検体に起因する影響かどうか疑わしい。

腎の重量及び対体重比で散発的に有意差を認めたが、投与に相関するとは解釈できない。

150ppm以上の投与群雌でみられた肝の重量及び対体重比の一貫した増加は、検体投与による影響と考えられる。

精巣の重量及び対体重比の増加が4,050ppm投与群で認められた。

病理組織学的検査；途中死亡及び試験終了時の全生存動物を対象として、以下の組織について病理標本を作成し、検鏡した。

心、脾、腎、肝、肺、膀胱、胃、小腸、大腸、盲腸、骨髄、リンパ節、骨格筋、皮膚、脳、下垂体、甲状腺、膵、副腎及び生殖腺

対 照 群：限局性脳炎及び限局性間質性腎炎（1例）

50ppm群：肝及び腎の急性うっ血（1例）

150ppm群：気管支拡張症（1例）、限局性慢性間質性腎炎（1例）

450ppm群：肝、腎及び肺の著明な急性うっ血（1例）

以上の病理組織学所見はいずれも検体投与によるものとは考えられない。

以上の結果から、本剤のラットに対する90日間飼料混入投与による反復経口投与毒性試験の影響として、150ppm以上の投与群雌雄に肝の重量及び対体重比の増加が、また、1,350ppm以上の投与群雄に体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雌雄とも50ppm (2.5 mg/kg/日、FDA方式) であると申請者は判断する。

(申請者注)：

本試験は報告書作成年が1967年と古く、non-GLP試験であることから、参考資料とします。

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。

⑤ イヌを用いた90日間飼料混入投与による反復経口投与毒性試験 (参考資料)

(資料 No. 8)

試験機関:

報告書作成年: 1967年

検体の純度:

試験動物: 純系ビーグル犬、1群雌雄各1匹、開始時約20カ月齢

試験期間: 3カ月間

投与方法: 検体を0、450、1,350及び4,050ppmの濃度で飼料に混入し、3カ月間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は1週間に1回調製した。

試験項目及び結果:

死亡率; 3カ月間の試験期間中、死亡は認められなかった。

体重変化; 投与開始から週1回全生存動物の体重を測定した。

4,050ppm投与群雌雄にみられた体重の低下以外、検体投与に伴う変化はなかった。

摂餌量; 全動物の摂餌量を毎日測定した。

雌雄とも摂餌量は4,050ppm投与群で投与前半に減少したが、後半は増加した。

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。

投与量 (ppm)		450	1,350	4,050
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	11.5	33.4	87.3
	雌	9.8	35.4	82.1

血液学的検査; 投与開始前、4週及び13週時にヘマトクリット値、ヘモグロビン量、白血球数、白血球分画及びプロトロンビン時間を測定した。

すべての投与群において、検査項目すべての値は生理値の範囲内であった。

血液生化学検査; 血液学的検査で使用した血液から得られた血清を用いて血糖値、尿素窒素、GOT、アルカリフォスファターゼ、コリンエステラーゼ及びBSPを測定した。

対照群と比べ、増加あるいは減少を示した項目を次頁の表に示す。

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

性 別	雄				雌	
投与量 (ppm)	1,350		4,050		4,050	
検査時期 (週)	4	13	4	13	4	13
アルカリフォスファターゼ	↑	↑	↑	↑	↑	↑

1,350ppm投与群の雄及び4,050ppm投与群の雌雄にアルカリフォスファターゼの増加がみられた。

アルカリフォスファターゼの増加は、4,050ppm投与群では肝の肥大が認められたことと相関するが、1,350ppm投与群では肝の肥大は認められなかった。

尿 検 査；血液学的検査と同じ時期に採取した尿について、比重、還元物質、蛋白、結晶性沈査、不定形物質、粘液系、上皮細胞、白血球及び赤血球を検査した。検体投与による影響は認められなかった。

臓器重量；試験終了時の全生存動物を対象として、心、脾、腎、肝及び精巢の重量を測定し、対体重比も算出した。

以下に対照群と比べ、増加あるいは減少を示した項目を表に示す。

性 別		雄	雌
投与量 (ppm)		4,050	4,050
体 重		↓	↓
肝	絶対重量	↑	↑
	対体重比	↑	↑

4,050ppm投与群雌雄では肝の重量及び対体重比の増加がみられ、検体の投与によると考えられる。

病理組織学的検査；試験終了時の全生存動物を対象として、以下の組織について病理標本を作成し、検鏡した。

心、肺、脾、腎、精巢、膵、肝、胃、小腸、大腸、盲腸、副腎、
甲状腺、長骨、骨格筋、皮膚、脳及び眼球

対照群の1例に認められた先天性の精巢奇形以外に検体投与に起因する病変は認められなかった。

以上の結果から、本剤のイヌに対する90日間飼料混入投与による反復経口投与毒性試験の影響として、4,050ppm投与群雌雄に体重の低下、血清アルカリフォスファターゼの増加並びに肝の重量及び対体重比の増加が、さらに1,350ppm投与群雄のみに血清アルカリフォスファターゼの増加が認められたので、無毒性量は雄で450ppm (11.5 mg/kg/日) 雌で1,350ppm (雌 35.4mg/kg/日) であると申請者は判断する。

(申請者注)：

本試験は報告書作成年が1967年と古く、non-GLP試験であることから、参考資料とします。

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。

(7) 21 日間反復経皮投与毒性

(資料No.52)

ダウ・ケミカル日本株式会社 (2008 年)

以下の理由により、当該試験成績を提出しなかった。

根拠条文	具体的理由
13 生産第 3986 号 - 4 - (2) - ⑩ - イ	原体及び製剤の急性経皮毒性試験の結果、原体で 3,160mg/kg、製剤で 10,000mg/kg で中毒症状及び皮膚刺激性が認められず、強い経皮毒性等を有するおそれがない。

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

(8) 90 日間反復吸入投与毒性

(資料No.53)

ダウ・ケミカル日本株式会社 (2008 年)

以下の理由により、当該試験成績を提出しなかった。

根拠条文	具体的理由
13 生産第 3986 号 - 4 - (2) - ㊸ - イ	原体及び製剤の急性吸入毒性試験の結果、原体で $2,100\text{mg}/\text{m}^3$ 、製剤で $5,000\text{mg}/\text{m}^3$ で、強い吸入毒性が認められなかった。

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。

(9) 反復経口投与神経毒性

反復経口投与神経毒性試験の提出除外理由書

(資料No. 54)

ダウ・ケミカル日本株式会社 (2007年)

1. ラットの亜急性毒性試験及び12カ月慢性毒性試験からの考察

ラットの亜急性毒性試験及び12カ月慢性毒性試験において、以下のとおり致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

(1) 詳細な状態の観察項目

外観、体位、姿勢、自律神経系機能、歩行の異常、動物の取り扱い操作や環境刺激に対する反応並びに神経系及び異常行動について報告書への記載はない。

しかし、12カ月慢性毒性試験報告書の臨床症状観察の要約表には同等の観察の結果が報告されている。また、試験実施機関の標準操作手順書では臨床症状観察を行うこととしており、動物の取り扱い操作や環境刺激に対する反応について試験動物になんらかの異常があれば、報告書に記載されることとなるが、本報告書には何の記載もないことから、致死量以下の用量で外観、体位等に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はなかったと考えられる。

(2) 病理組織学的検査項目

亜急性毒性試験において致死量以下の用量で脳、坐骨神経、骨格筋、脊髄並びに眼球及びその付属器に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

(3) その他の検査項目

亜急性毒性試験において致死量以下の用量で脳重量及び眼科学的検査に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

2. その他の試験 (12カ月より長期の慢性毒性/発がん性及び繁殖毒性) からの考察

ラットの慢性毒性/発がん性及びラットの繁殖毒性試験において、致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

3. 既知神経毒性物質との化学構造の相関について

現在の科学的知見において、本農薬プロピザミドは既知神経毒性物質との化学構造の相関はない。

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

(10) 28日間反復投与遅発性神経毒性

(資料No.55)

ダウ・ケミカル日本株式会社 (2008年)

以下の理由により、当該試験成績を提出しなかった。

根拠条文	具体的理由
13生産第3986号-4-(2)-⑬	有効成分はりん酸エステル系ではなく、かつ、コリンエステラーゼ阻害性を有さない。