

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

農 薬 抄 録

スピロメシフェン

(殺虫剤)

平成 25 年 8 月 22 日改訂

バイエルクロップサイエンス株式会社



目 次

	頁
I 開発の経緯	1
II 物理的・化学的性状	4
III 生物活性	15
IV 適用及び使用上の注意	21
V 残留性及び水質汚濁性	24
VI 有用動植物等に及ぼす影響	40
VII 使用時安全上の注意、解毒法等	51
VIII 毒性	毒 - 1
1. 原体	
(1) 急性毒性	毒 - 6
(2) 皮膚及び眼に対する刺激性	毒 - 13
(3) 皮膚感作性	毒 - 15
(4) 急性神経毒性	毒 - 19
(5) 急性遅発性神経毒性	毒 - 23
(6) 90日間反復経口投与毒性	毒 - 24
(7) 21日間反復経皮投与毒性	毒 - 61
(8) 90日間反復吸入毒性	毒 - 62
(9) 反復経口投与神経毒性	毒 - 63
(10) 28日間反復投与遅発性神経毒性	毒 - 69
(11) 1年間反復経口投与毒性及び発がん性	毒 - 70
(12) 繁殖毒性及び催奇形成	毒 - 137
(13) 変異原性	毒 - 168
(13) 生体の機能に及ぼす影響	毒 - 177
2. 原体混在物及び代謝物	
(1) 急性毒性(エノール体/メシチル酢酸エステル体)	代・混 - 182
(2) 変異原性(エノール体/メシチル酢酸エステル体)	代・混 - 186
3. 製剤	
30%フロアブル	毒 - 192
22.9%フロアブル	毒 - 205
IX 動植物及び土壌等における代謝分解	
1 動物	運命 - 15
2 植物	運命 - 43
3 土壌	運命 - 61
4 水中	運命 - 75
5 土壌表面光	運命 - 92
6 土壌吸着	運命 - 95
7 代謝分解の要約	運命 - 100
[附] スピロメシフェンの開発年表 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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

I. 開発の経緯

スピロメシフェン（社内コード番号：BSN2060、委託試験番号：0161、BCI-033）はバイエルクロップサイエンス社（バイエル）で創製された環状ケトエノールに属するテトロン酸誘導体で、コナジラミ類などの吸汁性半翅目害虫と植物寄生性ダニ類に広範囲な活性を示す新規の構造を有する殺虫・殺ダニ剤である。

バイエル社によりハダニ類に活性のある化合物を目指して合成・検索研究が続けられた結果、1980年代の後半にケトエノール基を持つ一連の化合物が、りん翅目害虫やハダニ類を始めとする昆虫類に対して活性を有することを見出した。その後ケトエノールの合成と生物活性の検索を続けていく過程で、環状ケトエノールを持つテトロン酸誘導体がハダニ類に対し殺幼虫、殺卵活性を有するだけでなく、コナジラミ類に対しても高い活性を持つことが確認された。その後の最適化検索によりスピロジクロフェン（ダニエモンフロアブル[®]：委託試験番号 9761）と共に、1994年にスピロメシフェンが創製された。

そしてドイツを始めとするヨーロッパ諸国やアメリカ等世界各国において、各種作物での生物試験が開始され、スピロメシフェンの実用性についての検討がなされた。諸外国においては、ハダニ類とともに抵抗性コナジラミの防除も重要な課題として挙げられ検討を重ねてきた。同時に日本においても1995年から社内での検討がなされ、果樹、野菜分野においてその実用性について検討をかさね、コナジラミ類、ハダニ類、サビダニ類に対しての高い活性が確認され、アブラムシ類、アザミウマ類に対する活性も認められた。

これらの結果をもとに、日本ではスピロメシフェンを果菜類、落葉果樹、茶におけるコナジラミ類、ハダニ類の防除剤として開発することを決定した。2001年より果菜類のトマトのコナジラミ類に対して委託試験番号 0161 フロアブル（22.9%（w/w）、240 mg/L；クリアザールフロアブル）として日本植物防疫協会を通じて全国各地の試験機関で試験を開始した。その結果、本剤は薬害もなく、オンシツコナジラミとシルバーリーフコナジラミに高い防除活性を有し、その高い実用性が実証された。また2003年から落葉果樹類及び茶のハダニ類に対して委託試験番号 BCI-033 フロアブル（30%；ダニゲッターフロアブル）として委託試験を実施した。また2004年から果菜類での幅広いスペクトラムを持った混合剤として、アクリナトリン 6%とスピロメシフェン 30%を含む BCI-041 水和剤（クリアオール水和剤）の委託試験を実施した。

海外での開発状況

ヨーロッパではイギリス、オランダ、ギリシャ等でトマト、なす、ズッキーニ、いちご、観賞用植物等に登録を取得している。

アメリカでは、2002年11月に野菜、コーン、ばれいしょ、イチゴ、わたで申請し、2005年5月に最初の登録を取得した。その他の国の登録作物と比較すると、米国では最も広範囲の作物に登録を取得している。

メキシコでは、野菜、わた、イチゴ等の登録を取得している。南米諸国では、コス

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

タリカ共和国、エルサルバドル共和国、グアテマラ共和国、ニカラグア共和国、パナマ共和国では野菜などですでに2004年に登録を取得している。アジア環太平洋では、インドネシアでりんごと茶について2003年5月に登録申請し、9月に登録取得した。また韓国でもイチゴ、きゅうりなどについて2004年9月に申請し、2005年3月に登録を取得している。その他、タイ、インド、ニュージーランド等で登録を取得している。

海外における残留基準値

EU及び米国における残留基準値を次に示した。JMPRによる評価は行われていない。

EU

作物名	基準値 mg/kg
いちご	1
パッションフルーツ	1
パパイヤ	1
トマト (ミニトマトを含む)	1
ペッパー(チリペッパー)	0,5
なす (Pepino)	0,5
きゅうり	0,3
ガーキン	0,3
ズッキーニ類 (サマスカッシュ, マロ-(patisson))	0,3
うり類-皮は非食用	0,3
メロン(キワノ)	0,3
かぼちゃ(ウィンタースカッシュ)	0,3
すいか	0,3
その他のうり類	0,3
まめ類 (さや付き)((さやいんげん, さやえんど う), scarlet runner bean, slicing bean, yardlong beans)	1
その他のスパイス	0,05

定量限界の値を除く

Reg. (EC) No 839/2008

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

米国における基準値

作物名	ppm
あぶらな科, 結球及び茎, サブグループ 5A	2
豆, 乾燥	0.02
豆, 可食のさや付き	0.8
豆, succulent	0.1
とうもろこし, 圃場, 茎葉	5
とうもろこし, 穀粒	0.02
とうもろこし, stover	8
ポップコーン, 穀粒	0.02
ポップコーン, stover	4
スイートコーン, 茎葉	17
スイートコーン, 実及び穂軸, 除去された外皮	0.02
スイートコーン, stover	12
わた, gin byproducts	15
わた, undelinted seed	0.5
ベリー及び小果実, 丈の低いベリー, サブグループ 13-07G	2
トマト, ペースト	0.8
緑葉あぶらな科野菜, サブグループ 5B	12
うり科野菜, グループ 9	0.1
果菜, グループ 8	0.45
緑葉野菜, サブグループ 4A	12
根茎及び球茎野菜, サブグループ 1C	0.02
アルファルファ, 茎葉	1.5
アルファルファ, 干草	3
大麦, 穀粒	0.03
大麦, 干草	0.25
大麦, わら	0.15
てんさい, 根部	0.03
てんさい, 葉部	0.2
Cowpea (飼料用ささげ), 茎葉	30
Cowpea (飼料用ささげ), 干草	86
オーツ麦, 茎葉	0.2
オーツ麦, 穀粒	0.03
オーツ麦, 干草	0.25
オーツ麦, わら	0.25
小麦, 茎葉	0.2

小麦, 穀粒	0.03
小麦, 干草	0.15
小麦, わら	0.25
牛, 脂肪	0.1
牛, 肉	0.02
牛, 可食部	0.20
やぎ, 脂肪	0.1
やぎ, 可食部	0.20
馬, 脂肪	0.1
馬, 肉	0.02
馬, 可食部	0.20
牛乳	0.01
牛乳, 脂肪	0.25
羊, 脂肪	0.1
羊, 肉	0.02
羊, 可食部	0.20
大豆, 種子	0.02*
大豆, 茎葉	30*
大豆, hay	86*

*:time limited tolerance (2011/12/31まで)

2009年4月8日付FRまで改訂

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： スピロメシフェン、spiromesifen (ISO 名)

2) 別名： 商品名： クリアザールフロアブル

試験コード名： BSN 2060、0161、BCI-033

3) 化学名 IUPAC

[和名]： 3-メシチル-2-オキソ-1-オキサスピロ[4.4]ノナ-3-エン-4-イル
=3,3-ジメチルブチラート

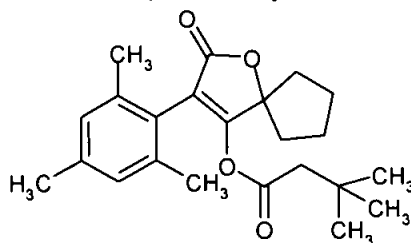
[英名]： 3-mesityl-2-oxo-1-oxaspiro[4.4]non-3-en-4-yl 3,3-dimethylbutyrate

CAS

[和名]： 2-オキソ-3-(2,4,6-トリメチルフェニル)-1-オキサスピロ[4.4]ノ
ナ-3-エン-4-イル=3,3-ジメチルブタノアート

[英名]： 2-oxo-3-(2,4,6-trimethylphenyl)-1-oxaspiro[4.4]non-3-en-4-yl
3,3-dimethylbutanoate

4) 構造式：



5) 分子式： $C_{23}H_{30}O_4$

6) 分子量： 370.49

7) CAS No.： 283594-90-1

2. 有効成分の物理的・化学的性状

1) 外観・臭気	無色結晶・強い特異臭	官能法	2000年、GLP
2) 密度	1.13 g/cm ³ (20°C)	固体用浮力法	2000年、GLP
3) 融点	結晶型 1：98.7°C 結晶型 2：96.7°C	溶融顕微鏡法	2000年、GLP
4) 沸点	>350°C(分解するため、測定不能)	キャピラリー(光電セル検出)法	2000年、GLP
5) 蒸気圧	7×10 ⁻⁶ Pa(20°C) 1×10 ⁻⁵ Pa(25°C)	気体流動法	2000年、GLP

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

6) 溶解度(20°C)

水	0.13 mg/L	カラム溶出法	2000年、GLP
n-ヘプタン	23 g/L	フラスコ法	2000年、GLP
キシレン	>250 g/L		
ジクロロメタン	>250 g/L		
2-プロパノール	115 g/L		
1-オクタノール	60 g/L		
ポリエチレングリコール	22 g/L		
アセトン	>250 g/L		
酢酸エチル	>250 g/L		
アセトニトリル	>250 g/L		
ジメチルスルホキシド	55 g/L		

7) 解離定数 (pKa) 水中では酸性も塩基性も 各 pH における水溶解度からの推定
示さない 2000年、GLP

8) 分配係数 log Pow = 4.55 (20°C) HPLC 法
(n-オクタノール/水) 2000年、GLP

9) 安定性

熱	250°Cまで安定	示差熱分析及び熱重量分析法/	2000年、GLP
加水分解性	半減期 (25°C) pH 4 : 53.3 日 pH 7 : 24.8 日 pH 9 : 4.3 日	OECD 法 No.111	2000年、GLP
水中光分解性 緩衝液(pH 4.1)	t _{1/2} : 1.7 日 (25°C) (680 W/m ² , 300-800 nm)	2001年、GLP	
水中光分解性 (自然水)	シヒト ¹⁴ C t _{1/2} : 1.8 日 (25°C) t _{1/2} : 17 日 (東京)	2004年、GLP	
	フェニル-UL- ¹⁴ C 及びシクロヘンチ ル-1- ¹⁴ C t _{1/2} : 1.7 日 (25°C) t _{1/2} : 12 日 (東京)	2004年、GLP	

10) 土壌吸着 K_F^{ads}_{oc} : 5053~179226 2004年、GLP

11) UV、赤外、MS、NMR 等のスペクトル

次頁以降に、紫外吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル、質量スペクトル、
核磁気共鳴スペクトルを示す。 2000年、GLP

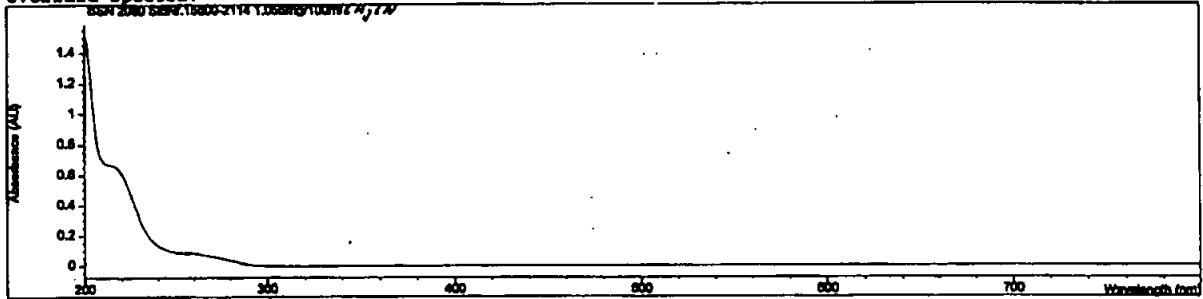
12) 生物濃縮性 BCF_{ss}=616 (1.0µg/L)
(申請者による計算) 2001年、GLP

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

Fixed Wavelength Report
Labor Dr. Thielking Tel.: 3844/3946

Date 13.12.99 Time 15:00:25 Page 1 of 1

Method file : ~~untitled~~ *Ym.1*
Information : Default Method
Data File : C:\HPCHEM\1\DATA\BSN2060.SD Created : 12/13/99 14:54:16
Molar Abs: 23360 - 1000002 - SSE
Overlaid Spectra:



#	Name	Abs@214nm
1	BSN 2060 StdWr.1	0.66672 (1cm(10))

Report generated by : Brust

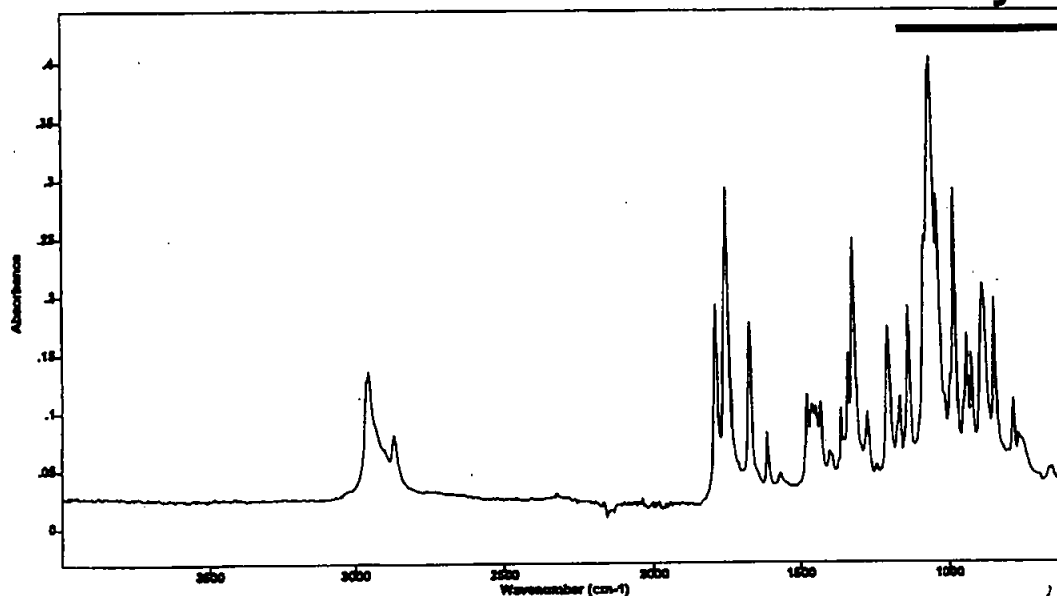
Molar Absorption 23360 ^{1000 cm²} Signature: *[Signature]*
*** End Fixed Wavelength Report ***

被験物質	スピロメシフェン (バッチ : M00391)
純度	
日付	2000年2月1日
試験機関	
測定条件	
測定機器	UV/VIS 分光光度計 HP8453 (Hewlett-Packard)
測定結果	
最大吸収波長	214 nm
モル吸光係数	23360 (1000cm ² /mmol)

図 1. 紫外可視吸収スペクトル

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

PF-E / FT-EA Labor Chem. Analytik

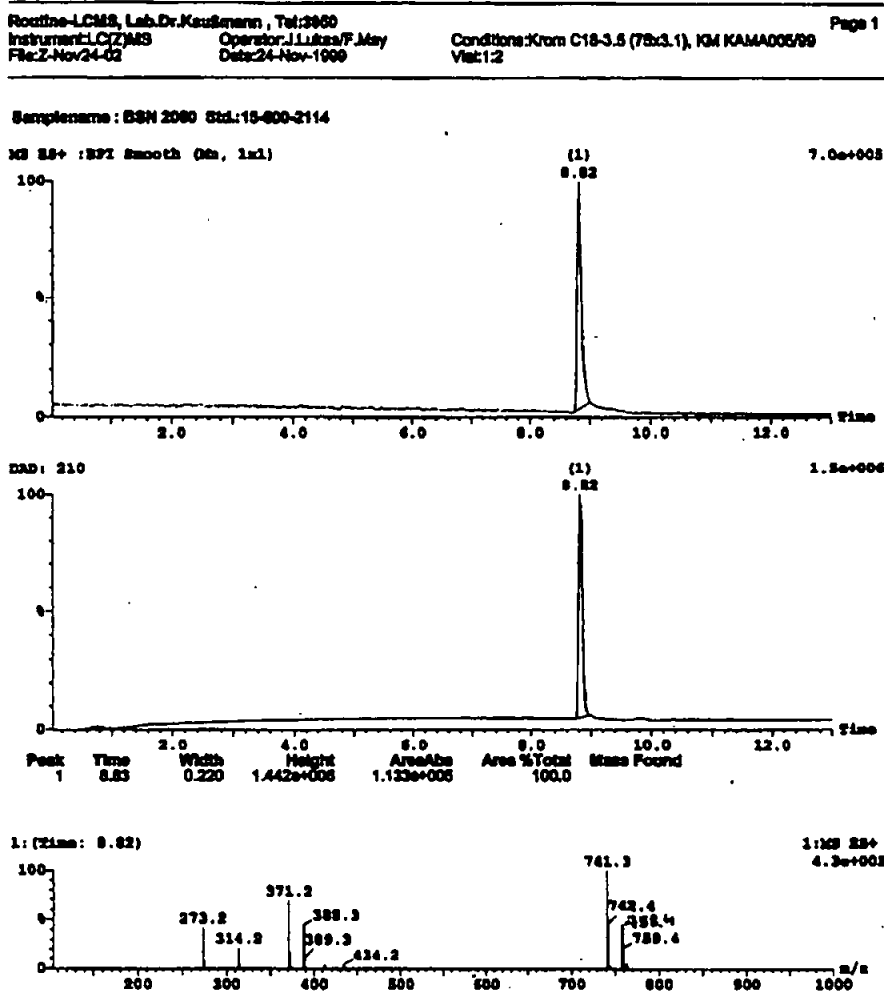


39-11-30

Kommentar: BICH 2000 16-000-0114 000201 100016-000-0114 RA
 Probe: Pfad-C:\BICH\FORSPER\THERMESTR_0114.SPC
 Background: Pfad-C:\BICH\FORSPER\THERMESTR_0114.SPC
 Auflösung (Resolution): 4 cm⁻¹
 Anzahl der Scans (Number of Scans): 16
 Verstärkung (Gain): 16
 Spectrum erstellt (Data collected): 1999-11-30 09:24

被験物質	スピロメシフェン (バッチ : M00391)	
純度		
日付	2000年2月1日	
試験機関		
測定条件	BIO-RAD FTIR-Spectrometer FTS 7	
測定機器	全反射(ATR)法(ダイヤモンドに均一に薄膜状に塗布)	
測定法		
ピークの帰属	吸収波長(cm ⁻¹)	吸収部位
	1672	C=C
	1751	COOR
	2872	CH
	2956	CH

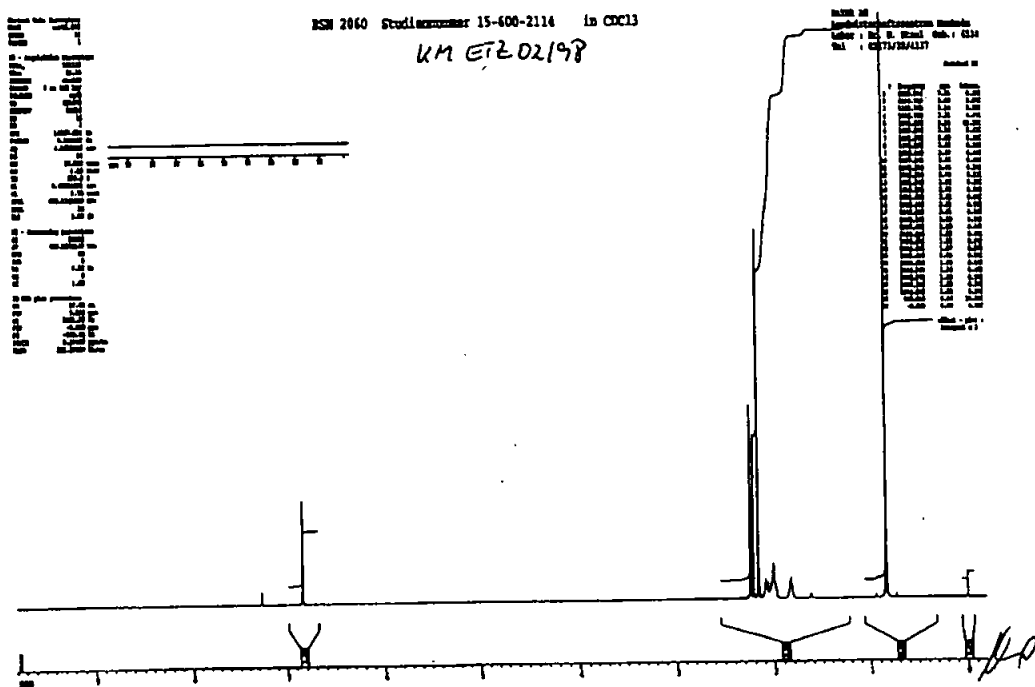
図 2. 赤外吸収スペクトル



被験物質	スピロメシフェン (バッチ : M00391)
純度	
日付	2000年2月1日
試験機関	
測定条件	
測定機器	Micromass LC-Z
注入量	5 µL
溶媒	0.08%蟻酸水溶液/0.1%蟻酸アセトニトリル
導入法	高速液体クロマトグラフ HP 1100
イオン化法	エレクトロスプレー(ESI)正イオン化
キャピラリー	2.5-4 kV
電圧	
コーン電圧	20-30 V

図3. 質量スペクトル

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



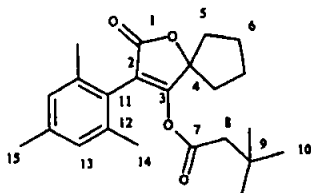
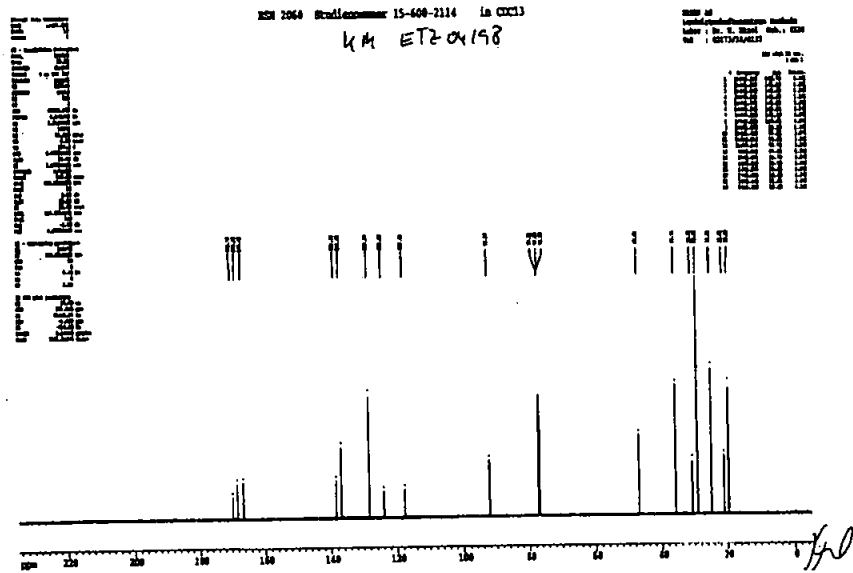
被験物質	スピロメシフェン (バッチ : M00391)																																				
純度																																					
日付	2000年2月1日																																				
試験機関																																					
測定条件	Bruker DMX 600																																				
測定機器	600.13MHz																																				
周波数	クロロホルム-d1 (CDCl3)																																				
溶媒	テトラメチルシラン (TMS)																																				
内部標準	約 0.03 mol/L																																				
濃度																																					
ピークの帰属	 <table border="1"> <thead> <tr> <th>H-atom</th> <th>δ/ppm</th> <th>mult.</th> <th>rel. No. H</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>5 a,b</td> <td>2.11-1.96</td> <td>m</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>6 a</td> <td>2.11-1.96</td> <td>m</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>6 b</td> <td>1.86-1.79</td> <td>m</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>8</td> <td>2.21</td> <td>s</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>10</td> <td>0.84</td> <td>s</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td>13</td> <td>6.84</td> <td>s</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>14</td> <td>2.16</td> <td>s</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>15</td> <td>2.24</td> <td>s</td> <td>3</td> </tr> </tbody> </table>	H-atom	δ /ppm	mult.	rel. No. H	5 a,b	2.11-1.96	m	6	6 a	2.11-1.96	m	6	6 b	1.86-1.79	m	2	8	2.21	s	2	10	0.84	s	9	13	6.84	s	2	14	2.16	s	6	15	2.24	s	3
H-atom	δ /ppm	mult.	rel. No. H																																		
5 a,b	2.11-1.96	m	6																																		
6 a	2.11-1.96	m	6																																		
6 b	1.86-1.79	m	2																																		
8	2.21	s	2																																		
10	0.84	s	9																																		
13	6.84	s	2																																		
14	2.16	s	6																																		
15	2.24	s	3																																		

図 4. 核磁気共鳴スペクトル (^1H)

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



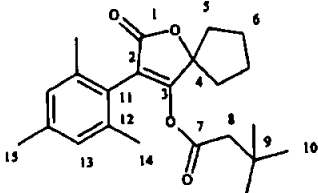
被験物質	スピロメシフェン (バッチ : M00391)																																																																
純度																																																																	
日付	2000年2月1日																																																																
試験機関	バイエル モンハイム研究所																																																																
測定条件 測定機器 周波数 溶媒 内部標準 濃度	Bruker DMX-600 150.90MHz クロロホルム-d1 (CDCl ₃) 溶媒 (CDCl ₃ , d ₆ -DMSO, D ₂ O/TSP) 約 0.3 mol/L																																																																
ピークの帰属	 <table border="1"> <thead> <tr> <th>C-atom</th> <th>δ/ppm</th> <th>mult.</th> <th>rel. No. C</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>1</td><td>169.7</td><td>s</td><td>1</td></tr> <tr><td>2</td><td>117.6</td><td>s</td><td>1</td></tr> <tr><td>3</td><td>168.3</td><td>s</td><td>1</td></tr> <tr><td>4</td><td>92.2</td><td>s</td><td>1</td></tr> <tr><td>5</td><td>35.7</td><td>t</td><td>2</td></tr> <tr><td>6</td><td>24.8</td><td>t</td><td>2</td></tr> <tr><td>7</td><td>166.4</td><td>s</td><td>1</td></tr> <tr><td>8</td><td>47.0</td><td>t</td><td>1</td></tr> <tr><td>9</td><td>30.7</td><td>s</td><td>1</td></tr> <tr><td>10</td><td>29.0</td><td>q</td><td>3</td></tr> <tr><td>11</td><td>123.9</td><td>s</td><td>1</td></tr> <tr><td>12</td><td>136.8</td><td>s</td><td>2</td></tr> <tr><td>13</td><td>128.2</td><td>d</td><td>2</td></tr> <tr><td>14</td><td>19.6</td><td>q</td><td>2</td></tr> <tr><td>15</td><td>21.0</td><td>q</td><td>1</td></tr> </tbody> </table>	C-atom	δ/ppm	mult.	rel. No. C	1	169.7	s	1	2	117.6	s	1	3	168.3	s	1	4	92.2	s	1	5	35.7	t	2	6	24.8	t	2	7	166.4	s	1	8	47.0	t	1	9	30.7	s	1	10	29.0	q	3	11	123.9	s	1	12	136.8	s	2	13	128.2	d	2	14	19.6	q	2	15	21.0	q	1
C-atom	δ/ppm	mult.	rel. No. C																																																														
1	169.7	s	1																																																														
2	117.6	s	1																																																														
3	168.3	s	1																																																														
4	92.2	s	1																																																														
5	35.7	t	2																																																														
6	24.8	t	2																																																														
7	166.4	s	1																																																														
8	47.0	t	1																																																														
9	30.7	s	1																																																														
10	29.0	q	3																																																														
11	123.9	s	1																																																														
12	136.8	s	2																																																														
13	128.2	d	2																																																														
14	19.6	q	2																																																														
15	21.0	q	1																																																														

図 5. 核磁気共鳴スペクトル (¹³C)

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

3. 代謝物の名称及び化学構造

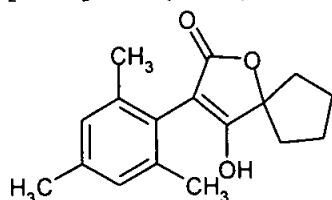
1) 名称： エノール体[M1]

2) 化学名： IUPAC

[和名]：4-ヒドロキシ-3-メシチル-1-オキサスピロ[4.4]ノナ-3-エン-2-オン

[英名]：4-hydroxy-3-mesityl-1-oxaspiro[4.4]non-3-en-2-one

3) 構造式：



4) 分子式： C₁₇H₂₀O₃

5) 分子量： 272.34

6) CAS No.： 148476-30-6

4. 代謝物エノール体[M1]の物理的・化学的性状

1) 蒸気圧	7.2 × 10 ⁻⁷ Pa(20°C) 1.5 × 10 ⁻⁶ Pa(25°C)	蒸気圧天秤法 、2004年、GLP
2) 水溶解度	pH 4 : 19 mg/L(20°C) pH 7 : 18 g/L pH 9 : 1800 g/L	フラスコ法 、2000年、GLP
3) 分配係数 (n-オクタノール/水)	log Pow (20°C) pH 4 : 3.1 pH 7 : 0.2 pH 9 : -1.8	フラスコ振とう法 、2000年、GLP
4) 安定性		
加水分解性	半減期 (25°C) pH 4 : 安定 pH 7 : 安定 pH 9 : 安定	OECD 法 No.111 、2000年、GLP
水中光分解性 緩衝液(pH 4.1)	安定 (25°C) (680 W/m ² , 300-800 nm)	2001年、GLP
5) 土壌吸着	K _f ^{ads} _{oc} : 0.527, 3.03, 3.19, 31.8	、2004 年、GLP

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

4. 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

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

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

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

5. 製剤の組成

1) 22.9%フロアブル (クリアザールフロアブル)

スピロメシフェン	22.9%
水、界面活性剤等	77.1%

2) 30.0%フロアブル (ダニゲッターフロアブル)

スピロメシフェン	30.0%
水、界面活性剤等	70.0%

Ⅲ. 生物活性

1. 生物活性の範囲

本剤はコナジラミ類とハダニ類に高い活性を示すだけでなく、サビダニ類やチャノホコリダニを含めた植物寄生性のダニ類とアブラムシ類、アザミウマ類に対しても活性を示す。コナジラミ類に対しては 50ppm で、テトラニカス属やパノニカス属のハダニ類に対して 150ppm の濃度で、高い防除効果を示す結果が社内試験と委託試験から得られている。また、パノニカス属のハダニに対してはより低い濃度でも十分な効果を示すことが社内試験により実証されている。その他、鞘翅目、りん翅目、双翅目の害虫や線虫類等には活性を示さない。

蚕、ミツバチ等の有用昆虫やカスミカメムシ (*Macrolophus caliginosus*, *Nesidiocoris tenuis*)、ハナカメムシ (*Orius sauteri* O. *strigicollis*)、寄生蜂 (*Encarsia formosa*, *Aphidius rhopalosiphii*, *Apanteles glomeratus*)、クサカゲロウ (*Chrysoperla carnea*)、クモ類 (*Lycosa pseudoannulata*)、カブリダニ (*Phytoseiulus* sp.) 等の天敵類に対しては影響の少ない薬剤であることが国内外での研究により判っている。

社内試験や委託試験を通じて得られた本剤のコナジラミ類、アブラムシ類、アザミウマ類、ダニ類に対する活性は以下のとおりである。

表 1. スピロメシフェンの各種害虫に対する活性

コナジラミ類 (50-150ppm)		
シルバーリーフコナジラミ	<i>Bemisia argentifolii</i>	+++
ホソツコナジラミ	<i>Trialeurodes vaporariorum</i>	++(+)
アブラムシ類 (75-150ppm)		
モモアザミウマ (150ppm)	<i>Myzus persicae</i>	++
ワタアザミウマ	<i>Aphis gossypii</i>	+
アザミウマ類 (75-150ppm)		
チャノキアザミウマ	<i>Scirtothrips dorsalis</i>	++
ミカンキアザミウマ	<i>Frankliniella occidentalis</i>	+(+)
シシキアザミウマ	<i>Thrips palmi</i>	+(+)
テトラニカス属 (72-150ppm)		
ナミハダニ	<i>Tetranychus urticae</i>	++(+)
カンザワハダニ (150ppm)	<i>Tetranychus kanzawai</i>	++(+)
パノニカス属 (25~150ppm)		
リンゴハダニ (150ppm)	<i>Panonychus ulmi</i>	+++
ミカンハダニ (25ppm)	<i>Panonychus citri</i>	++(+)

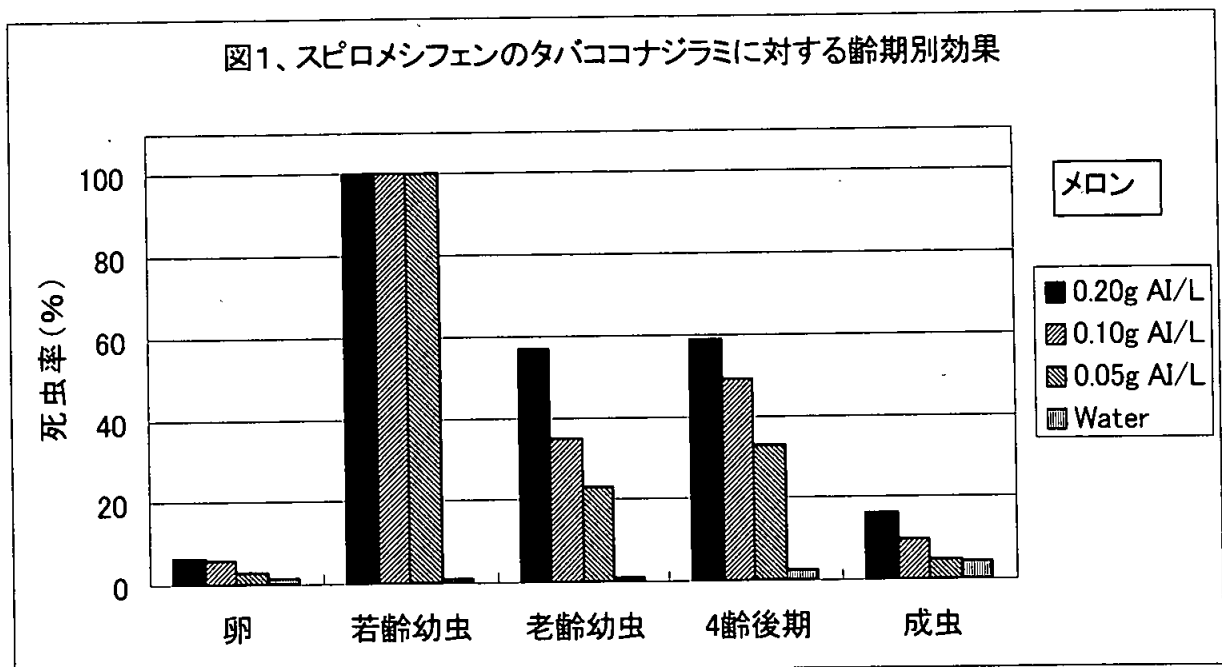
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

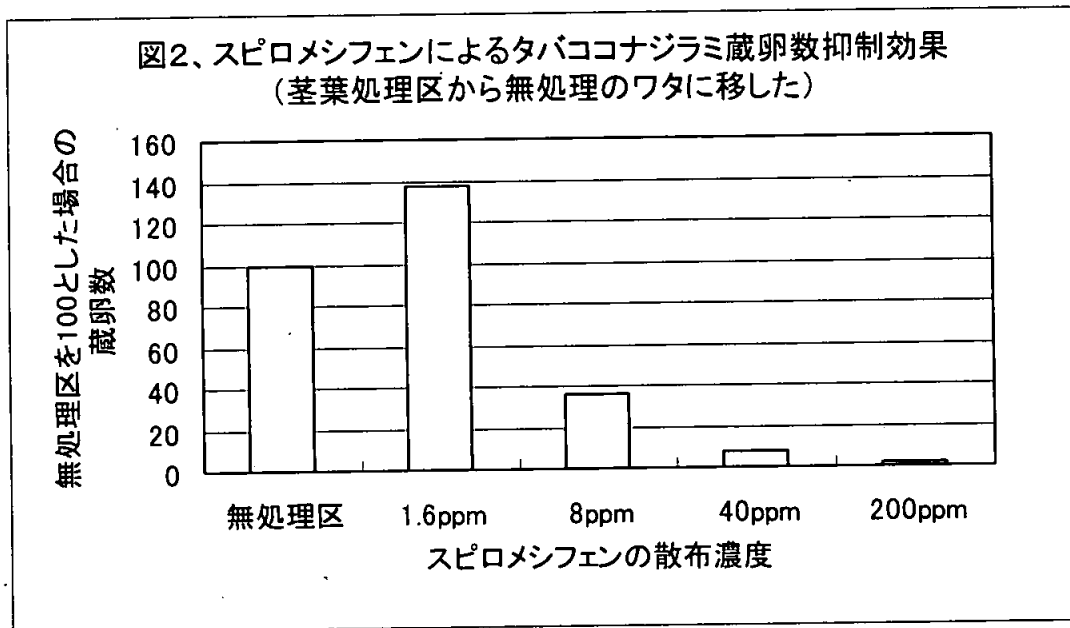
2. 作用機構

本剤の作用機構は、2003年8月に日本で登録されたスピロジクロフェン剤（ダニエモン®）と同様、脂質の生合成阻害である。

3. コナジラミ類に対する活性

本剤はタバココナジラミ、シルバーリーフコナジラミ、オンシツコナジラミのいずれの種類のコナジラミ類に対しても高い効果を示す。若齢幼虫に対してはより低い濃度で活性があり(T-X.Liu:2004, 図1)、また、本剤茎葉散布の影響を受けたタバココナジラミ雌成虫の産卵数は著しく減少した。この産卵数は薬量に比例して急激に減少し、8ppm という低濃度でも大きな影響が見られた。40ppm と 200ppm では無処理区と比較して少なくとも90%減少した。(Nauen et al. 2002, 図2)





交差抵抗性の研究

Elbert&Nauen(1996)の方法に従い、ワタの葉を用い、各地で採集されたタバココナジラミ2齢幼虫に対する感受性を検討した。その結果、スピロメシフェンは有機リン剤、カーバメート剤、ピレスロイド剤、エンドスルファンに抵抗性を発達させた系統において感受性系統と同様の感受性を示し、交差抵抗性は認められなかった(Nauen et al. 2002, 表2)。スペインのアルメニア地方で採集され(Qタイプ系統)、ネオニコチノイド系殺虫剤に抵抗性を示す系統においても、スピロメシフェンは高い活性を示した。幼若ホルモン系殺虫剤のピリプロキシフェンに対し、抵抗性を発達させた系統においても、同様にスピロメシフェンは低い感受性を認めなかった。したがってスピロメシフェンは有機リン剤、カーバメート剤、ピレスロイド剤、CNI剤、エンドスルファン、ピリプロキシフェンに対し交差抵抗性を示さないものと推察された。これらのことは現時点で知られている薬剤抵抗性系統に対し、スピロメシフェンは高い殺虫活性を示し、本剤が将来の有望なコナジラミ防除剤のひとつであることを示している。

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

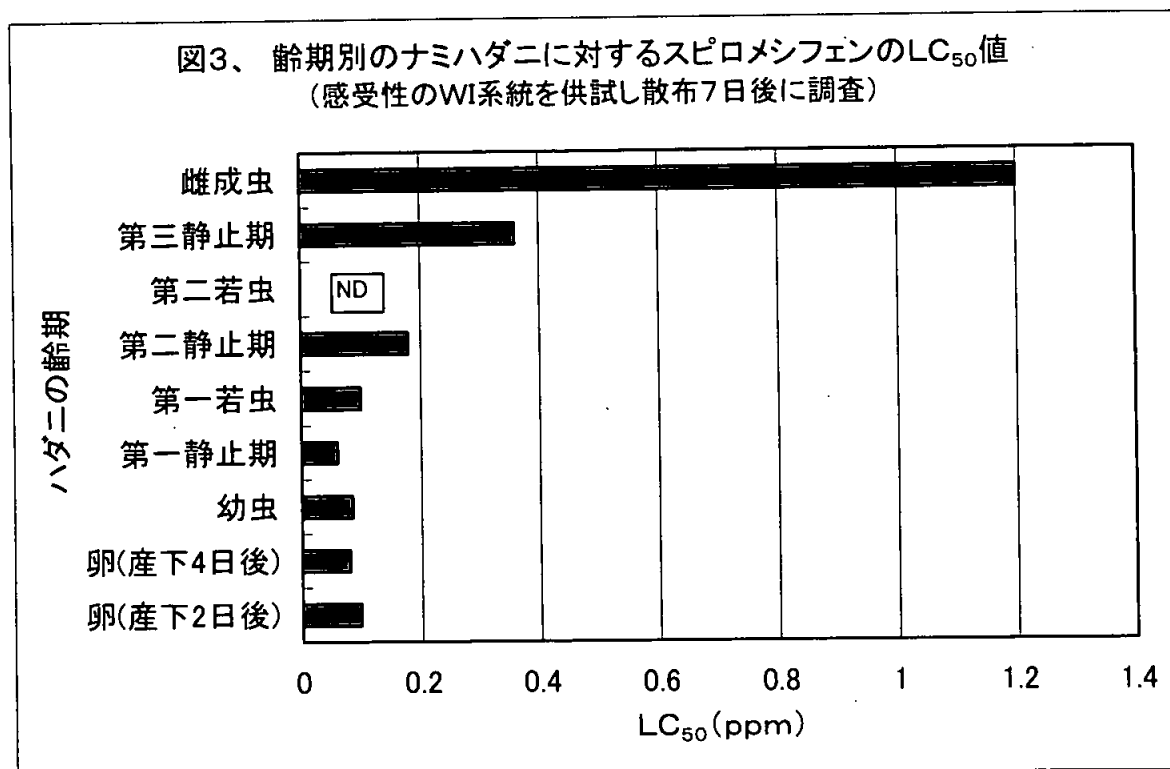
表2. 葉浸漬検定法による異なる系統のタバココナジラミ幼虫に対するスピロメシフェンの半数致死薬量

系統	LC ₅₀ g litre ⁻¹	信頼限界	傾き	知られている抵抗性 ¹
SUD-S	0.42	0.25-0.64	0.96	感受性
CAL-1	0.91	0.59-1.2	1.85	OP, CA, END, PYR
JAP-1	0.53	0.41-15	1.19	OP, CA, END, PYR
LMPA-2	0.54	0.18-0.98	1.35	OP, CA, END, PYR
ESP-98	0.34	0.083-0.74	0.94	CNI
ESP-00	0.36	0.17-0.70	0.68	CNI
PYRI-R	0.10	0.02-0.22	0.99	Pyriproxyfen
Koppert	1.03	0.50-1.8	1.29	Pyriproxyfen
PAK-9	2.00	1.1-3.1	1.25	OP, CA, END, PYR

¹ OP:有機リン CA:カーバメート END:エンドスルファン PYR:ピレスロイド
CNI:ネオニコチノイド剤 (クロロニコチニル系殺虫剤)

4. ハダニ類に対する活性

スピロメシフェンはハダニ類に対し全ての生育ステージで殺ダニ活性を示す。ハダニの各生育ステージ別の薬剤感受性を比較すると、卵～若虫期に高い活性を示す(図4)。



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

交差抵抗性の研究

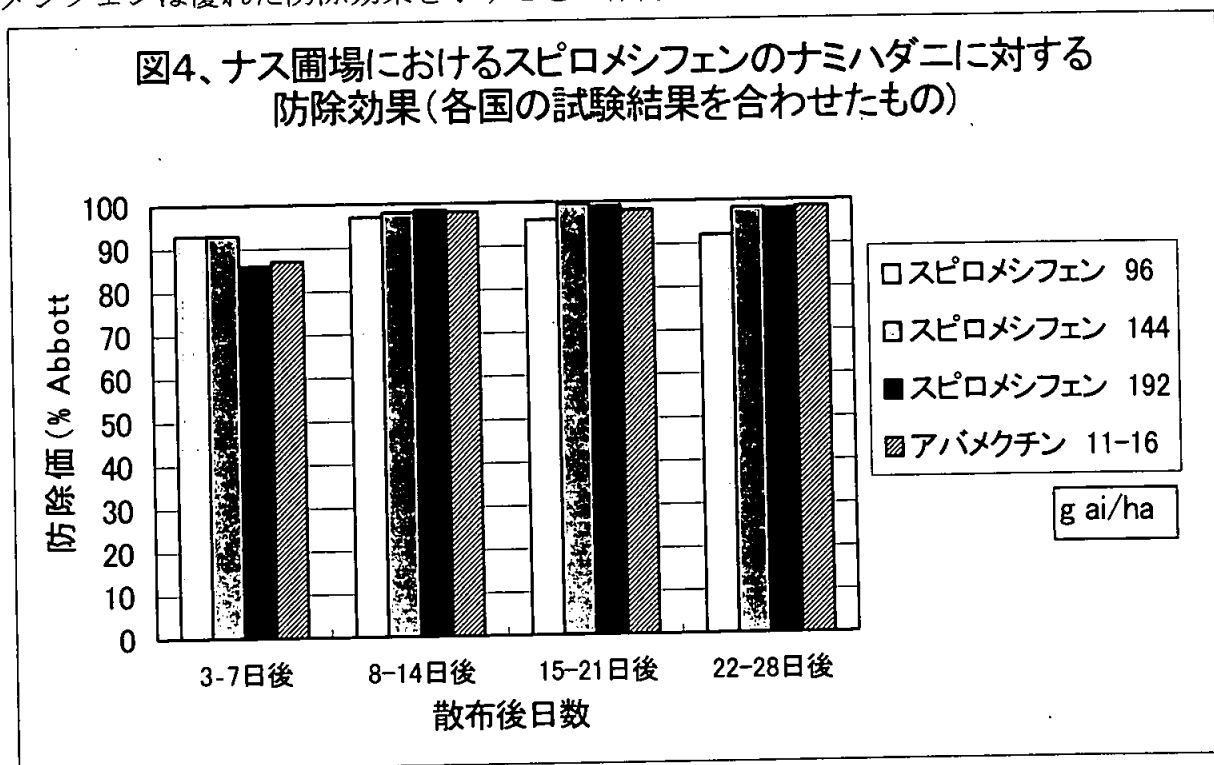
数種類の系統のナミハダニを供試した交差抵抗性の一連の研究において、有機りん系、ヘキサチアゾックス、ジコホル、クロフェンテジン、ピリダベン、フェンプロキシメート、アバメクチン、エトキサゾール等既存のダニ剤との交差抵抗性は認められていない(表3)。スピロジクロフェン(ダニエモン®)と同様に本剤は既存ダニ剤とは異なる新しい系統の化合物に属し、交差抵抗性を示さないため、抵抗性のハダニで防除が困難になっている地域においても安定した効果が発揮できる。

表3. 各種系統ナミハダニのLC50値に基づく異なるダニ剤の抵抗性係数

殺ダニ剤	WI	NL-00	AKITA	UK-99	AU
アバメクチン	1	54	3	-	2
ピリダベン	1	22	2000	860	13
フェンプロキシメート	1	-	1400	74	5
ヘキサチアゾックス	1	-	4	-	1100
クロフェンテジン	1	-	4	-	>770
スピロメシフェン	1	4	1	1	3

圃場でのナミハダニ防除効果

世界各国の様々な気候条件下でナミハダニに対する圃場試験を行った結果、スピロメシフェンは優れた防除効果を示すことが確認された。(図5)



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

5. 防除上の利点

- 1) 本剤はコナジラミ類とハダニ類に高い活性を有することから、これらの害虫が問題となる果菜類等における利用性が高い。コナジラミ類成虫の殺虫効果は低いが、その蔵卵数を減少させ、幼虫に対して高い活性と長い残効性を示すことから、コナジラミ類を長期にわたり防除することができる。ハダニ類成虫に対する殺虫活性はやや遅効的であるが、低濃度においても殺卵効果や成虫に対する産卵抑制効果が優れ、長い残効性を有していることから、長期間ハダニ類の密度を抑制することができる。
- 2) 本剤は農業生産上重要なコナジラミ類とハダニ類だけでなく、アブラムシ類、アザミウマ類、サビダニ、チャノホコリダニにも効果を示すため、作物や防除時期によってはこれら害虫の同時防除が可能となる。
- 3) 本剤は新しい系統の化合物に属し、脂質生合成を阻害する新しい作用性を有するため、既存の殺虫殺ダニ剤との交差抵抗性はない。抵抗性を獲得したコナジラミ類、ハダニ類、サビダニ類に対しても高い活性が認められているため、抵抗性発達のため防除が困難になっている地域においても安定した効果を発揮できる。既存の薬剤に対し感受性の低下したコナジラミ類、ハダニ類やサビダニ類が拡大していく中、極めて有効な殺虫殺ダニ剤として位置付けられるものと考えられる。
- 4) スピロメシフェンは天敵類に影響が少なく IPM 防除体系に組み入れることが可能な薬剤である。また蚕に対して安全性の高いため桑園の近くでも安心して使用できる。

6. 参考文献

- Elbert & Nauen(1996) Bioassays for imidacloprid for a resistance monitoring against the whitefly *Bemisia tabaci*. Proceedings of the Brighton Crop Protection Conference - Pests and Diseases 2, 731-738
- Nauen, R. et al. (2002) Toxicological and mechanistic studies on neonicotinoid cross resistance in Q-type *Bemisia tabaci*. Pest Management Science 58, 868-875
- Lui, T-X. (2004) Toxicity and efficacy of spiromesifen, a tetroneic acid insecticide, against sweetpotato whitefly (homoptera: aleyrodidae) on melons and collards. Crop Protection 23; 505-513

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) クリアザールフロアブル (スピロメシフェン 22.9%)

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	スピロメシフェンを含む農薬の総使用回数
トマト ミニトマト	コナジラミ類	2000～4000倍	100～300 L/10a	収穫前日まで	2回以内	散布	2回以内
	トマトサビダニ	2000倍					

2) ダニゲッターフロアブル (スピロメシフェン 30.0%)

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	スピロメシフェンを含む農薬の総使用回数
りんご	リンゴハダニ ナミハダニ リンゴサビダニ	2000倍	200～700 L/10a	収穫前日まで	1回	散布	1回
もも	モモサビダニ						
ネクタリン	ハダニ類						
小粒核果類							
おうとう	ニセナシサビダニ						
なし	ハダニ類						
ぶどう	ミカンハダニ ミカンサビダニ チャノホコリダニ						
かんきつ	カンザワハダニ チャノナガサビダニ ミカントゲコナジラミ チャノホコリダニ	200～400 L/10a	摘採7日前まで				
茶	チャーリップサビダニ	500倍	-	植付前	15分間球根浸漬		

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

3) クリアオール水和剤 (スピロメシフェン 30.0%、アクリナトリン 6.0%)

作物名	適用 病害虫名	希釈 倍数	使用 液量	使用 時期	本剤の 使用 回数	使用 方法	アクリナトリン を含む農薬 の 総使用回数	スピロメシフェン を含む農薬の 総使用回数
なす	コナジラミ類 ミカンキイロアザミウマ ハダニ類 アブラムシ類 チャノホコリダニ	2000 倍	100~300 L/10a	収穫 前日 まで	2 回 以内	散布	4 回以内	2 回以内
トマト	コナジラミ類 トマトサビダニ オオタバコガ ミカンキイロアザミウマ						3 回以内	
ミニトマト	コナジラミ類 ハダニ類 ミカンキイロアザミウマ						2 回以内	
ピーマン とうがらし 類	ハダニ類 ミカンキイロアザミウマ アブラムシ類 コナジラミ類 チャノホコリダニ						2 回以内	
すいか	コナジラミ類 ハダニ類 アブラムシ類						5 回以内	
茶	チャノミドリヒメヨコ バイ チャノキイロアザミウマ カンザワハダニ チャノナカサビダニ	200~400 L/10a	摘採 14 日 前ま で	1 回	3 回以内	1 回		

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

2. 使用上の注意事項

1) クリアザールフロアブル (スピロメシフェン 22.9%)

- (1) 本剤は貯蔵中に分離することがあるので、使用に際しては容器をよく振ること。
- (2) キャベツ、はくさい、こまつな、ねぎ、ばら、シンビジウム等のラン類、みょうがに対して薬害を生ずる恐れがあるので、付近にある場合はかからないように注意して散布すること。
- (3) 開花期の水稻に本剤がかかった場合、不稔などの薬害を生じる場合があるのでかからないように注意すること。
- (4) 本剤の使用に当たっては、使用量、使用時期、使用方法を誤らないように注意し、とくに初めて使用する場合は、病害虫防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。

2) ダニゲッターフロアブル (スピロメシフェン 30.0%) (一部省略)

- (2) ボルドー液との同時散布及び前後14日以内の近接散布は効果が劣る恐れがあるので避けること。
- (3) 新梢伸長期の日本なし(二十世紀を除く)に使用する場合、以下の事項を守ること。
 - 1) 豊水、新高、長十郎には新葉に薬害を生じる恐れがあるので使用しないこと。
 - 2) 有機リン剤との同時散布及び10日以内の近接散布は新葉に薬害を生じる恐れがあるので避けること。
- (4) おうとうに使用する場合は、新梢伸長期に薬害を生ずることがあるので、葉の硬化を待つて使用すること。
- (5) ぶどうに使用する場合は新芽、新葉に薬害を生じる恐れがあるので以下の事に注意すること。
 - 1) ぶどう未成木樹への散布は避けること。
 - 2) 品種「瀬戸ジャイアンツ」への使用は避けること
- (6) 適用作物群に属する作物又はその新品種に本剤をはじめて使用する場合は、使用者の責任において事前に薬害の有無を十分確認してから使用すること。なお、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) クリアオール水和剤 (スピロメシフェン30.0%、アクリナトリン6.0%) (一部省略)

- (1) ハダニ類は薬剤抵抗性が発達しやすいので、本剤の連続使用は避け、作用性の異なる他の殺ダニ剤と輪番で使用すること。また、本剤の年間使用回数もできるだけ少なくするよう努めること。
- (2) 蚕に対しては長期間毒性があるので、近くに桑園のある場合には絶対にかからないようにすること。
- (4) 薬害を生ずる恐れがあるので、機能性展着剤との混用および2週間以内の近接散布を避けること。
- (5) 本剤の使用に当たっては、使用量、使用時期、使用方法を誤らないように注意し、とくに初めて使用する場合は、病害虫防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。

V. 残留性及び水質汚濁性

作物残留

(1) スピロメシフェン[I]

1) 分析法の原理と操作概要

均質化した試料(均質化時にぎ酸添加)をアセトニトリル/水/ぎ酸混液で抽出後、*n*-ヘキサン/酢酸エチル混液に転溶後、シリカゲルミニカラム、グラファイトカーボンミニカラムで精製し、ガスクロマトグラフ質量分析計(GC/MS)または高速液体クロマトグラフ/質量分析計(LC/MS または LC/MS/MS)で定量。

2) 分析対象の化合物

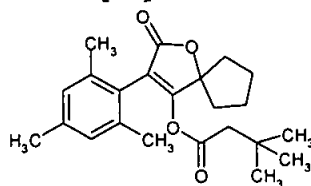
スピロメシフェン

化学名：3-メシチル-2-オキシノ-1-オキサスピロ[4.4]ノナ-3-エン-4-イル 3,3-ジメチルブチラート

分子式：C₂₃H₃₀O₄

分子量：370.49 g/モル

代謝経路図での記号：[I]



(2) エノール体[M1]

1) 分析法の原理と操作概要

a) LC/MS 法：均質化した試料(均質化時にぎ酸添加)をアセトニトリル/水/ぎ酸混液で抽出後、*n*-ヘキサン/酢酸エチル混液に転溶後、シリカゲルミニカラム及びイオン交換ミニカラム(またはグラファイトカーボンミニカラム)で精製、LC/MS または LC/MS/MS で定量。b) GC/MS 法：均質化した試料(均質化時にぎ酸添加)をアセトニトリル/水/ぎ酸混液で抽出後、*n*-ヘキサン/酢酸エチル混液に転溶後、シリカゲルミニカラムで精製、メチル誘導化後、酢酸エチルに転溶後、シリカゲルミニカラムで精製、ガスクロマトグラフ質量分析計(GC/MS)で定量。

2) 分析対象の化合物

エノール体[M1]

化学名：4-ヒドロキシ-3-メシチル-1-オキサスピロ[4.4]ノナ-3-エン-2-オン

代謝経路図での記号：[M1]

分子式：C₁₇H₂₀O₃

分子量：272.35 g/モル

換算係数：1.36

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

3) 残留試験結果

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年 度	剤型(有効成分量) 希釈倍数又は 使用量 使用方法	試料調製 場所	使用 回数	経過 日数	分析結果(ppm)										
					公的分析機関					社内分析機関					
					スピロメシフェン		エノール体[M1] ^a		合計値	スピロメシフェン		エノール体[M1] ^a		合計値	
					最大値	平均値	最大値	平均値		最大値	平均値	最大値	平均値		
分析機関名															
トマト (施設) 果実 (へたを除く) 平成15年度	フロアブル 22.9%(240 g/L) 4000倍 250L/10a(高知) 215.5L/10a(宮崎)	日植防高知	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	
			2	1	0.05	0.04	<0.01	<0.01	0.05	0.08	0.08	0.01	0.01	0.09	
			2	3	0.05	0.05	<0.01	<0.01	0.06	0.08	0.08	<0.01	<0.01	0.09	
			2	7	0.07	0.06	0.01	0.01	0.07	0.06	0.05	0.01	0.01	0.06	
	日植防宮崎	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	
		2	1	0.13	0.12	<0.01	<0.01	0.13	0.22	0.20	<0.01	<0.01	0.21		
		2	3	0.11	0.10	<0.01	<0.01	0.11	0.19	0.18	<0.01	<0.01	0.19		
		2	7	0.14	0.14	0.01	0.01	0.15	0.16	0.15	<0.01	<0.01	0.16		
	フロアブル 22.9%(240 g/L)1600倍 250L/10a(高知) 215.5L/10a(宮崎) ^b	日植防高知	2	1	0.13	0.12	0.01	0.01	0.13	0.11	0.11	0.01	0.01	0.12	
			2	3	0.13	0.12	0.01	0.01	0.13	0.07	0.07	<0.01	<0.01	0.08	
			2	7	0.12	0.12	0.01	0.01	0.13	0.10	0.10	0.01	0.01	0.11	
			日植防宮崎	2	1	0.30	0.30	0.01	0.01	0.31	0.25	0.24	0.01	0.01	0.25
2	3	0.36		0.35	0.01	0.01	0.36	0.27	0.26	<0.01	<0.01	0.27			
りんご (露地) 果実 (花おち、 しん及び果 梗の基部を 除く) 平成16年度	フロアブル30% 2000倍 600L/10a(青森) 500L/10a(石川)	青森県植防	0	-	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	
			1	1	0.79	0.76	<0.02	<0.02	0.78	0.88	0.84	<0.02	<0.02	0.86	
			1	3	0.61	0.61	<0.02	<0.02	0.63	0.72	0.72	<0.02	<0.02	0.74	
			1	7	0.70	0.68	<0.02	<0.02	0.70	0.53	0.52	<0.02	<0.02	0.54	
			1	14	0.33	0.32	<0.02	<0.02	0.34	0.26	0.26	<0.02	<0.02	0.28	
			1	21	0.24	0.24	<0.02	<0.02	0.26	0.25	0.24	<0.02	<0.02	0.26	
		石川県植防	0	-	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.03
			1	1	0.24	0.23	<0.02	<0.02	0.25	0.36	0.35	<0.02	<0.02	0.37	
			1	3	0.24	0.24	<0.02	<0.02	0.26	0.27	0.26	<0.02	<0.02	0.28	
			1	7	0.13	0.13	<0.02	<0.02	0.15	0.11	0.10	<0.02	<0.02	0.12	
			1	14	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	
			1	21	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	

a: 親化合物換算値。b: 無処理区は4000倍と共通。

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

3) 残留試験結果 (続き)

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年 度	剤型(有効成分量) 希釈倍数又は 使用量 使用方法	試料調製 場所	使用 回数	経過 日数	分析結果(ppm)									
					公的分析機関					社内分析機関				
					スピロメシフェン		エノール体[M1] ^a		合計値	スピロメシフェン		エノール体[M1] ^a		合計値
					最大値	平均値	最大値	平均値		最大値	平均値	最大値	平均値	
なし (露地) 果実 (花おち、 しん及び果 梗の基部を 除く) 平成16年度	フロアブル30% 2000倍 500L/10a	新潟県農 業総合研 究所園芸 研究セン ター	0	-	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
			1	1	0.45	0.44	<0.02	<0.02	0.46	0.55	0.54	<0.02	<0.02	0.56
			1	3	0.33	0.30	<0.02	<0.02	0.32	0.37	0.36	<0.02	<0.02	0.38
			1	7	0.41	0.40	<0.02	<0.02	0.42	0.40	0.40	<0.02	<0.02	0.42
			1	14	0.14	0.14	<0.02	<0.02	0.16	0.22	0.22	<0.02	<0.02	0.24
		1	21	0.13	0.12	<0.02	<0.02	0.14	0.18	0.18	<0.02	<0.02	0.20	
		長野県植 防南信研 究所	0	-	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
			1	1	0.32	0.31	<0.02	<0.02	0.33	0.29	0.28	<0.02	<0.02	0.30
			1	3	0.20	0.20	<0.02	<0.02	0.22	0.33	0.32	<0.02	<0.02	0.34
			1	7	0.17	0.16	<0.02	<0.02	0.18	0.24	0.23	<0.02	<0.02	0.25
1	14		0.18	0.18	<0.02	<0.02	0.20	0.13	0.12	<0.02	<0.02	0.14		
1	21	0.13	0.12	<0.02	<0.02	0.14	0.11	0.10	<0.02	<0.02	0.12			
おうとう (施設) 果実 (果梗及び 種子を除 く) 平成16年度	フロアブル30% 2000倍 500L/10a	岩手県植 防	0	-	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
			1	1	2.72	2.61	0.02	0.02	2.63	1.88	1.87	0.03	0.03	1.90
			1	3	1.95	1.90	0.04	0.04	1.94	2.58	2.56	0.07	0.07	2.63
			1	7	2.53	2.44	0.04	0.03	2.47	1.93	1.90	0.19	0.19	2.09
			1	14	1.28	1.27	0.39	0.39	1.66	1.54	1.50	0.44	0.43	1.93
		日植防東 北 駐 在 (秋田)	0	-	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
			1	1	2.67	2.64	0.02	0.02	2.66	2.00	1.90	0.02	0.02	1.92
			1	3	0.89	0.88	0.03	0.03	0.91	0.91	0.88	0.03	0.03	0.91
			1	7	0.67	0.65	0.08	0.08	0.73	0.69	0.67	0.10	0.09	0.76
			1	14	0.77	0.77	0.20	0.19	0.96	0.86	0.84	0.23	0.22	1.06

a: 親化合物換算値。

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

3) 残留試験結果 (続き)

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年 度	剤型(有効成分量) 希釈倍数又は 使用量 使用方法	試料調製 場所	使用 回数	経過 日数	分析結果(ppm)									
					公的分析機関					社内分析機関				
					スピロメシフェン		エノール体[M1] ^a		合計値	スピロメシフェン		エノール体[M1] ^a		合計値
					最大値	平均値	最大値	平均値		最大値	平均値	最大値	平均値	
茶 (露地) 荒茶 平成16年度	フロアブル30% 2000倍 400L/10a	埼玉農林総合センター茶業特産研究所	0	-	<0.05	<0.05	<0.06	<0.06	<0.2	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.1
			1	3	66.18	64.74	16.32	15.68	80.4	55.00	54.65	18.4	18.1	72.8
			1	7	14.81	14.74	6.26	6.23	21.0	13.7	13.6	8.05	7.88	21.5
			1	14	3.37	3.31	1.65	1.63	4.9	2.89	2.86	1.89	1.85	4.7
		鹿児島県茶業試験場	0	-	<0.05	<0.05	<0.06	<0.06	<0.2	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.1
			1	3	70.57	70.52	30.84	30.80	101.3	50.9	50.6	33.5	32.6	83.2
茶 (露地) 浸出液 平成16年度	フロアブル30% 2000倍 400L/10a	埼玉農林総合センター茶業特産研究所	1	7	2.86	2.84	3.55	3.52	6.4	2.89	2.73	3.75	3.67	6.4
			1	14	0.92	0.92	2.49	2.48	3.4	0.64	0.63	2.88	2.80	3.4
			0	-						<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.1
			1	3						0.54	0.52	22.2	22.0	22.5
		1	7						0.13	0.12	7.38	7.24	7.4	
		1	14						<0.05	<0.05	1.73	1.72	1.8	
鹿児島県茶業試験場	0	-							<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.1	
	1	3							0.44	0.43	40.1	37.6	38.0	
	1	7							<0.05	<0.05	3.03	2.97	3.0	
	1	14							<0.05	<0.05	2.19	2.12	2.2	

a: 親化合物換算値。

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

3) 残留試験結果 (続き)

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型(有効成分量) 希釈倍数又は 使用量 使用方法	試料調製 場所	使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)										
					公的分析機関					社内分析機関					
					スピロメシフェン		エノール体[M1] ^a		合計値	スピロメシフェン		エノール体[M1] ^a		合計値	
					最大値	平均値	最大値	平均値		最大値	平均値	最大値	平均値		
分析機関名			日植防研究所					バイエルクロップサイエンス㈱							
もも (露地・無袋) 果肉 (果皮及び種子を除く) 平成18年	フロアブル30% 2000倍 400~600L/10a	長野県植 防南信研 究所	0	-	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	
			1	1	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	
			1	3	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	
			1	7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	
		福岡県農 業総合試 験場豊前 分場	0	-	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	
			1	1	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	
			1	3	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	
			1	7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	
もも (露地・無袋) 果皮 平成18年	フロアブル30% 2000倍 400~600L/10a	長野県植 防南信研 究所	0	-	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	
			1	1	7.97	7.97	0.07	0.07	8.04	4.55	4.50	0.02	0.02	4.52	
			1	3	4.35	4.30	0.03	0.03	4.33	2.83	2.81	<0.02	<0.02	2.83	
			1	7	5.34	5.32	0.05	0.04	5.36	2.09	2.08	0.02	0.02	2.10	
		福岡県農 業総合試 験場豊前 分場	0	-	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
			1	1	6.92	6.80	0.08	0.08	6.88	3.13	3.06	0.02	0.02	3.08	
			1	3	7.70	7.36	0.11	0.11	7.48	4.48	4.39	0.04	0.04	4.43	
			1	7	5.25	5.20	0.08	0.08	5.28	2.43	2.38	0.03	0.03	2.41	
うめ (露地) 果実 平成18年	フロアブル30% 2000倍 300~400L/10a	奈良県植 物防疫協 会	0	-	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	
			1	1	2.13	2.12	<0.02	<0.02	2.14	1.28	1.28	<0.02	<0.02	1.30	
			1	3	1.32	1.31	<0.02	<0.02	1.33	1.52	1.49	<0.02	<0.02	1.51	
			1	7	0.52	0.52	<0.02	<0.02	0.54	0.71	0.69	<0.02	<0.02	0.71	
		和歌山県 植物防疫 協会	0	-	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	
			1	1	0.86	0.84	<0.02	<0.02	0.86	0.69	0.68	<0.02	<0.02	0.70	
			1	3	0.49	0.48	<0.02	<0.02	0.50	0.44	0.42	<0.02	<0.02	0.44	
			1	7	0.23	0.22	<0.02	<0.02	0.24	0.18	0.17	<0.02	<0.02	0.19	

a: 親化合物換算値。

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

3) 残留試験結果 (続き)

a: 親化合物換算値。

作物名 (栽培形態)	剤型(有効成分量) 希釈倍数又は 使用量 使用方法	試料調製 場所	使用 回数	経過 日数	分析結果(ppm)									
					公的分析機関					社内分析機関				
					スピロメシフェン		エノール体[M1] ^a		合計値	スピロメシフェン		エノール体[M1] ^a		合計値
					最大値	平均値	最大値	平均値		最大値	平均値	最大値	平均値	
分析機関名														
すもも (露地・無袋) 果実 (果梗及び種子を除く) 平成18年	フロアブル30% 2000倍 300~700L/10a	群馬県植 物防疫協 会	0	-	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03					
			1	1	0.13	0.13	<0.02	<0.02	0.15					
			1	3	0.22	0.22	<0.02	<0.02	0.24					
		長野県植 防南信研 研究所	0	-	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03					
			1	1	0.07	0.07	<0.02	<0.02	0.09					
			1	3	0.06	0.06	<0.02	<0.02	0.08					
1	7	0.07	0.06	<0.02	<0.02	0.08								
ネクタリン (露地・無袋) 果実 (果梗及び種子を除く) 平成18年	フロアブル30% 2000倍 400~500L/10a	青森県植 防	0	-	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03					
			1	1	0.48	0.48	<0.02	<0.02	0.50					
			1	3	0.47	0.46	<0.02	<0.02	0.48					
		長野県植 防南信研 研究所	0	-	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03					
			1	1	0.43	0.42	<0.02	<0.02	0.44					
			1	3	0.22	0.21	<0.02	<0.02	0.23					
1	7	0.33	0.33	<0.02	<0.02	0.35								
分析機関名														
なす (施設) 果実 (へたを除いたもの) 平成17年	フロアブル30% 2000倍 130~220L/10a	日本植物 防疫協会 研究所 高知試験 場	0	-	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
			4	1	0.60	0.56	0.10	0.10	0.66	0.46	0.46	0.08	0.08	0.54
			4	3	0.27	0.26	0.10	0.10	0.36	0.32	0.32	0.08	0.08	0.40
			4	7	0.11	0.10	0.08	0.08	0.18	0.09	0.09	0.07	0.07	0.16
		日本植物 防疫協会 研究所 宮崎試験 場	0	-	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
			4	1	0.79	0.78	0.23	0.22	1.00	0.41	0.40	0.16	0.16	0.56
			4	3	0.31	0.31	0.19	0.19	0.50	0.26	0.25	0.19	0.18	0.43
			4	7	0.13	0.12	0.10	0.10	0.22	0.12	0.12	0.08	0.08	0.20

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

3) 残留試験結果 (続き)

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型(有効成分量) 希釈倍数又は 使用量 使用方法	試料調製 場所	使用 回数	経過 日数	分析結果(ppm)										
					公的分析機関					社内分析機関					
					スピロメシフェン		エノール体[M1] ^a		合計値	スピロメシフェン		エノール体[M1] ^a		合計値	
					最大値	平均値	最大値	平均値		最大値	平均値	最大値	平均値		
分析機関名															
ミニトマト (施設) 果実 (へたを除く) 平成17年	フロアブル30% 2000倍 250~300L/10a	日本植物 防疫協会 研究所	0	-	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	
			2	1	1.06	1.06	0.03	0.03	1.09	0.65	0.64	0.03	0.03	0.67	
			2	3	1.00	0.97	0.03	0.03	1.00	0.76	0.74	0.03	0.03	0.77	
			2	7	0.92	0.90	0.03	0.03	0.93	0.61	0.60	0.03	0.03	0.63	
		2	14	1.02	1.01	<0.02	<0.02	1.03	0.67	0.66	0.02	0.02	0.68		
		熊本県農 業研究セ ンター 天草農業 研究所	0	-	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	
			2	1	0.82	0.79	0.03	0.03	0.82	0.77	0.75	0.02	0.02	0.77	
			2	3	0.76	0.74	0.03	0.02	0.76	0.71	0.68	0.03	0.03	0.71	
			2	7	0.74	0.74	0.03	0.03	0.77	0.67	0.64	0.02	0.02	0.66	
			2	14	0.51	0.51	0.03	0.03	0.54	0.51	0.50	0.02	0.02	0.52	
2	14		0.51	0.51	0.03	0.03	0.54	0.51	0.50	0.02	0.02	0.52			
ピーマン (施設) 果実 (へたを除く) 平成18年	30%水和剤 2000倍 250L/10a	日本植物 防疫協会 研究所	0	0	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	
			2	1	1.38	1.36	0.02	0.02	1.38	1.14	1.12	0.03	0.03	1.15	
			2	3	0.94	0.92	0.02	0.02	0.94	0.81	0.79	<0.02	<0.02	0.81	
			2	7	0.19	0.18	<0.02	<0.02	0.20	0.18	0.18	<0.02	<0.02	0.20	
		日本植物 防疫協会 研究所高 知試験場	0	0	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	
			2	1	0.76	0.75	0.02	0.02	0.77	0.51	0.50	<0.02	<0.02	0.52	
			2	3	0.46	0.44	<0.02	<0.02	0.46	0.54	0.52	0.02	0.02	0.54	
			2	7	0.26	0.26	<0.02	<0.02	0.28	0.32	0.32	<0.02	<0.02	0.34	
			2	7	0.26	0.26	<0.02	<0.02	0.28	0.32	0.32	<0.02	<0.02	0.34	
			2	7	0.26	0.26	<0.02	<0.02	0.28	0.32	0.32	<0.02	<0.02	0.34	
きゅうり (施設) 果実 (つるを除く) 平成19年	30%水和剤 2000倍 200~300L/10a	群馬県植 物防疫協 会	0	-	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	
			2	1	0.14	0.14	0.05	0.05	0.19	0.11	0.10	0.05	0.04	0.14	
			2	3	0.09	0.09	0.07	0.07	0.16	0.05	0.05	0.04	0.04	0.09	
			2	7	0.03	0.03	0.04	0.04	0.07	0.02	0.02	0.03	0.03	0.05	
		日本植物 防疫協会 研究所高 知試験場	0	-	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	
			2	1	0.30	0.30	0.07	0.07	0.37	0.23	0.22	0.05	0.05	0.27	
			2	3	0.14	0.14	0.05	0.05	0.19	0.11	0.10	0.05	0.05	0.15	
			2	7	0.04	0.04	0.03	0.02	0.06	0.03	0.03	0.03	0.03	0.06	
			2	7	0.04	0.04	0.03	0.02	0.06	0.03	0.03	0.03	0.03	0.06	
			2	7	0.04	0.04	0.03	0.02	0.06	0.03	0.03	0.03	0.03	0.06	

a: 親化合物換算値。

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

3) 残留試験結果 (続き)

作物名 (栽培形態)	剤型(有効成分量) 希釈倍数又は 使用量 使用方法	試料調製 場所	使用 回数	経過 日数	分析結果(ppm)									
					公的分析機関					社内分析機関				
					スピロメシフェン		エノール体[M1] ^a		合計値	スピロメシフェン		エノール体[M1] ^a		合計値
					最大値	平均値	最大値	平均値		最大値	平均値	最大値	平均値	
分析機関名														
メロン (施設) 果実 (果皮を除く) 平成18年	30%水和剤 2000倍 250~300L/10a	日本植物 防疫協会 研究所高 知試験場	0	0	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
			2	1	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
			2	3	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
			2	7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
		熊本県農業研 究センター 生活環境研究 所	0	0	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
			2	1	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
			2	3	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	0.01	0.01	<0.02	<0.02	<0.03
			2	7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
すいか (施設) 果実 (果皮を除く) 平成18年	30%水和剤 2000倍 200~250L/10a	石川県植 物防疫協 会	0	-	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
			2	1	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
			2	3	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	0.05	0.04	<0.02	<0.02	0.06
			2	7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
		日本植物 防疫協会 研究所高 知試験場	0	-	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
			2	1	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
			2	3	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
			2	7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
いちご (施設) 果実 (へたを除く) 平成17年	フロアブル30% 2000倍 200L/10a	岐阜県植 物防疫協 会	0	-	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
			4	1	2.01	1.98	0.49	0.48	2.46	1.12	1.08	0.41	0.41	1.49
			4	3	1.78	1.77	0.50	0.50	2.27	0.96	0.94	0.42	0.42	1.36
			4	7	0.64	0.62	0.45	0.43	1.05	0.48	0.46	0.46	0.46	0.92
		三重県植 物防疫協 会	0	-	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
			4	1	1.03	1.02	0.08	0.08	1.10	0.72	0.72	0.05	0.05	0.77
			4	3	0.82	0.81	0.08	0.08	0.89	0.76	0.76	0.08	0.08	0.84
			4	7	0.40	0.40	0.10	0.10	0.50	0.30	0.28	0.08	0.08	0.36

a: 親化合物換算値。

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

3) 残留試験結果 (続き)

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年 度	剤型 (有効成分量) 希釈倍数又は 使用量 使用方法	試料 調製 場所	使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)									
					公的分析機関					社内分析機関				
					スピロメシフェン		エノール体[M1]a		合計値	スピロメシフェン		エノール体[M1]a		合計値
					最大値	平均値	最大値	平均値		最大値	平均値	最大値	平均値	
分析機関名														
ぶどう (施設) 果実 (果梗を除 去したも の) 平成19年	フロアブル30% 2000倍 500L/10a	長野県植防 南信研究所	0	-	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
			1	1	0.90	0.89	<0.02	<0.02	0.91	1.15	1.13	<0.02	<0.02	1.15
			1	3	0.62	0.62	<0.02	<0.02	0.64	0.68	0.66	<0.02	<0.02	0.68
			1	7	0.42	0.42	<0.02	<0.02	0.44	0.77	0.76	<0.02	<0.02	0.78
			1	14	0.57	0.56	<0.02	<0.02	0.58	0.71	0.69	<0.02	<0.02	0.71
		三重県科学 技術振興セ ンター農業 研究部	0	-	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
			1	1	3.44	3.42	<0.02	<0.02	3.44	2.03	2.02	<0.02	<0.02	2.04
			1	3	4.15	4.12	0.02	0.02	4.14	2.84	2.76	<0.02	<0.02	2.78
			1	7	4.20	4.15	0.03	0.03	4.18	2.83	2.82	<0.02	<0.02	2.84
			1	14	2.20	2.15	0.02	0.02	2.17	1.40	1.40	<0.02	<0.02	1.42
分析機関名														
ししとう (施設) 果実 平成21年	フロアブル 30% 2000倍 250L/10a	高知県農業 技術セン ター	0	-	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04					
			2	1	2.66	2.60	0.07	0.07	2.67					
			2	3	1.19	1.18	0.05	0.05	1.23					
			2	7	0.35	0.34	0.03	0.03	0.37					
	フロアブル 30% 2000倍 252L/10a	日植防研究 所宮崎試験 場	0	-	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04					
			2	1	2.87	2.84	0.08	0.08	2.92					
			2	3	2.66	2.58	0.08	0.08	2.66					
			2	7	1.44	1.42	0.05	0.05	1.47					
甘長とうが らし (施設) 果実 平成21年	フロアブル 30% 2000倍 270L/10a	日植防研究 所(牛久)	0	-	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01					
			2	1	0.985	0.959	0.031	0.030	0.99					
			2	3	0.608	0.600	0.020	0.019	0.62					
	フロアブル 30% 2000倍 211L/10a	日植防研究 所宮崎試験 場	2	7	0.368	0.359	0.011	0.011	0.37					
			0	-	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01					
			2	1	0.259	0.258	0.020	0.019	0.28					
2	3	0.126	0.126	0.011	0.011	0.14								
2	7	0.037	0.036	0.005	0.005	0.04								

a: 親化合物換算値。

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

3) 残留試験結果 (続き)

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年 度	剤型 (有効成分) 希釈倍数又は 使用量 使用方法	試料 調製 場所	使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)																			
					公的分析機関					社内分析機関														
					スピロメシフェン		エノール体[M1]a		合計値	スピロメシフェン		エノール体[M1]a		合計値										
					最大値	平均値	最大値	平均値		最大値	平均値	最大値	平均値											
分析機関名																								
夏みかん (露地、無袋)	フロアブル 30% 2000倍 500L/10a	日本植物 防疫協会 千葉試験 場	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02															
			1	1	0.88	0.88	<0.01	<0.01	0.89															
			1	3	0.98	0.97	0.01	0.01	0.98															
			1	8	1.01	0.99	0.01	0.01	1.00															
			1	15	0.84	0.84	<0.01	<0.01	0.85															
1	22	0.95	0.94	<0.01	<0.01	0.95																		
果実全体 平成23年 GLP	フロアブル 30% 2000倍 556L/10a	日本植物 防疫協会 宮崎試験 場	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02															
			1	1	0.78	0.78	<0.01	<0.01	0.79															
			1	3	0.68	0.68	<0.01	<0.01	0.69															
			1	8	0.43	0.43	<0.01	<0.01	0.44															
			1	15	0.34	0.34	<0.01	<0.01	0.35															
1	22	0.41	0.40	<0.01	<0.01	0.41																		
すだち (露地、無袋) 果実全体 平成23年	フロアブル 30% 2000倍 583L, 542L/10a	徳島県植 物防疫協 会	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02															
			1	1	0.73	0.72	<0.01	<0.01	0.73															
			1	3	0.62	0.62	<0.01	<0.01	0.63															
			1	7	0.50	0.50	<0.01	<0.01	0.51															
			1	14	0.01	0.01	<0.01	<0.01	0.02															
1	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02																		
かぼす (露地、無袋) 果実全体 平成23年	フロアブル 30% 2000倍 556L/10a	大分県肥 料植物防 疫協会	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02															
			1	1	0.27	0.26	<0.01	<0.01	0.27															
			1	3	0.24	0.24	<0.01	<0.01	0.25															
			1	7	0.13	0.13	<0.01	<0.01	0.14															
			1	14	0.05	0.04	<0.01	<0.01	0.05															
1	21	0.02	0.02	<0.01	<0.01	0.03																		

a: 親化合物換算値。

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

3) 残留試験結果 (続き)

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年 度	剤型 (有効成分量) 希釈倍数又は 使用量 使用方法	試料 調製 場所	使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)											
					公的分析機関					社内分析機関						
					スピロメシフェン		エノール体[M1] ^a		合計値	スピロメシフェン		エノール体[M1] ^a		合計値		
					最大値	平均値	最大値	平均値		最大値	平均値	最大値	平均値			
分析機関名																
温州みかん (施設) 果肉 平成23年 GLP	フロアブル 30% 2000倍 625L/10a または 667L/10a	日本植物 防疫協会 千葉試験 場	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02							
			1	1	0.02	0.02	<0.01	<0.01	0.03							
			1	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02							
			1	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02							
			1	14	0.01	0.01	<0.01	<0.01	0.02							
		1	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02								
		大分県肥 料植物防 疫協会	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02							
			1	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02							
			1	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02							
			1	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02							
1	14		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02									
1	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02										
温州みかん (施設) 果皮 平成23年 GLP	フロアブル 30% 2000倍 625L/10a または 667L/10a	日本植物 防疫協会 千葉試験 場	0	-	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.1							
			1	1	3.92	3.86	<0.05	<0.05	3.9							
			1	3	3.32	3.30	<0.05	<0.05	3.4							
			1	7	3.54	3.51	<0.05	<0.05	3.6							
			1	14	3.43	3.32	<0.05	<0.05	3.4							
		1	21	3.34	3.30	<0.05	<0.05	3.4								
		大分県肥 料植物防 疫協会	0	-	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.1							
			1	1	0.47	0.47	<0.05	<0.05	0.5							
			1	3	0.86	0.86	<0.05	<0.05	0.9							
			1	7	0.43	0.42	<0.05	<0.05	0.5							
1	14		1.92	1.91	0.05	0.05	2.0									
1	21	0.38	0.37	<0.05	<0.05	0.4										

a : 親化合物換算値。

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

参考資料 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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。
土壌残留

1) 分析法の原理と操作概要

アセトニトリル/水/ギ酸混液で抽出後、*n*-ヘキサン/酢酸エチル混液に転溶後、C18 ミニカラムで精製し高速液体クロマトグラフ/質量分析計(LC/MS)で定量。エノール体[M1]及び4-カルボン酸体[M3]は C18 ミニカラムで精製後、更にシリカゲルミニカラムで精製し、高速液体クロマトグラフ/質量分析計(LC/MS)で定量。

2) 分析対象の化合物

スピロメシフェン[I]

化学名：3-メシチル-2-オキソ-1-オキサスピロ[4.4]ノナ-3-エン-4-イル 3,3-ジメチルブチラート

分子式：C₂₃H₃₀O₄

分子量：370.49 g/モル

代謝経路図での記号：[I]

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

3) 残留試験結果

①容器内試験

推定半減期： 親化合物

火山灰、軽埴土 10日

沖積、埴壤土 11日

No.	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) ^a						
		濃度	回数		スピロメシフェン						
					最高値	平均値					
1	日植防研究所 (茨城県) (火山灰、 軽埴土) 平成15年度	純品 1.2 mg/kg 25°C		0	—	<0.01	<0.01				
				1	0	1.21	1.19				
				1	1	1.10	1.08				
				1	3	0.93	0.92				
				1	7	0.75	0.74				
				1	14	0.46	0.45				
				1	30	0.23	0.23				
				1	59	0.09	0.09				
				1	90	0.04	0.04				
				1	120	0.03	0.03				
				1	150	0.03	0.02				
1	210	0.01	0.01								
2	日植防高知 (沖積、 埴壤土) 平成15年度	純品 1.2 mg/kg 25°C		0	—	<0.01	<0.01				
				1	0	1.23	1.20				
				1	1	1.06	1.05				
				1	3	0.94	0.94				
				1	7	0.71	0.71				
				1	14	0.54	0.54				
				1	30	0.30	0.29				
				1	59	0.12	0.12				
				1	90	0.06	0.06				
				1	120	0.05	0.04				
				1	150	0.03	0.03				
1	210	0.02	0.02								

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

②圃場試験

推定半減期： 親化合物

火山灰、軽埴土 8日

沖積、埴壤土 10日

No.	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) ^a						
					スピロメシフェン						
					濃度	回数	最高値	平均値			
1	日植防研究所 (茨城県) (火山灰、 軽埴土) 平成15年度	22.9% フロアフォーム (240 g/L) 1600倍 散布 700L/10a	0	—	<0.01	<0.01					
			2	0	4.08	4.06					
			2	1	3.45	3.31					
			2	3	3.02	2.94					
			2	7	2.36	2.31					
			2	14	1.01	0.96					
			2	30	0.19	0.18					
			2	60	0.07	0.06					
			2	90	0.02	0.02					
2	日植防高知 (沖積、 埴壤土) 平成15年度	22.9% フロアフォーム (240 g/L) 1600倍 散布 700L/10a	0	—	<0.01	<0.01					
			2	0	1.66	1.66					
			2	1	2.01	1.97					
			2	3	1.32	1.24					
			2	7	1.20	1.18					
			2	14	0.83	0.82					
			2	30	0.25	0.24					
			2	60	0.07	0.07					
			2	90	0.01	0.01					

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

番号	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(°C)	LC ₅₀ 又はEC ₅₀ 値* (mg/L)				試験期間(報告年)	備考頁
						24h	48h	72h	96h		
1 GLP	魚類急性毒性試験 原体 ()	コイ	10	半止水式	22.0~ 23.4	1.24	1.18	1.18	1.18	(2003年)	41
2 GLP	ミジンコ類急性遊泳阻害試験 原体 ()	オオミジンコ	30	止水式	19.4~ 20.4	>0.0923	>0.0923	-	-	(2000年)	43
3 GLP	藻類生長阻害試験 原体 ()	<i>Selenastrum capricornutum</i>	初期濃度; 1×10 ⁶ cell/mL	振とう培養法	24.0~ 25.2	EbC ₅₀ (0h-72h): >0.0443 ErC ₅₀ (0h-72h): >0.0443				(2002年)	44
4	魚類急性毒性試験 フロアブル (30%)	コイ	7	半止水式	22.1~ 22.8	>100	93	21	19	(2003)	45
5 GLP	ミジンコ類急性遊泳阻害試験 フロアブル (30%)	オオミジンコ	20	止水式	20.5~ 20.7	>6.4	0.22	-	-	(2003)	46
6 GLP	藻類生長阻害試験 フロアブル (30%)	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	初期濃度; 1×10 ⁶ cell/mL	振とう培養法	23.0~ 23.2	EbC ₅₀ (0h-72h): 87 ErC ₅₀ (24h-48h): 570 (24h-72h): 930 (0h-72h): 660				(2003)	47

*: 原体: 実測濃度に基づく値, 製剤: 製剤濃度に基づく値

水産動植物への影響に関する試験

原体

1) 魚類急性毒性試験

コイを用いた急性毒性試験

(資料 No. 1)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年月日：2003年10月8日

検体：スピロメシフェン原体 ()

供試生物：コイ (*Cyprinus carpio*)

一群各 10 尾, 平均体長：4.7cm, 平均体重：1.6g

方法：暴露条件は半止水式とし、検体を 96 時間暴露させた。収容密度は 0.40g 魚/L であった。

検体はジメチルホルムアミド(DMF)に溶解させた。

試験水温：22.0~23.4℃

溶存酸素：89~103%

pH：6.9~7.2

明暗周期：明期 16 時間 暗期 8 時間

結果

試験濃度 (mg/L)	設定濃度*	0(対照, 溶媒対照), 0.027, 0.088, 0.290, 0.967, 1.74, 3.13, 5.64, 10.2	
	実測濃度 ^{1**} (平均)	0(対照, 溶媒対照), 0.021, 0.078, 0.240, 0.814, 1.22, 1.97, 2.76, 4.47	
LC ₅₀ (mg/L) *** (95%信頼限界)	24 時間	1.30 (1.05~1.60)	
	48 時間	1.24 (0.996~1.55)	
	72 時間	1.24 (0.996~1.55)	
	96 時間	1.24 (0.996~1.55)	
NOEC (mg/L) ***	0.078		
死亡例の認められなかった 最高濃度(mg/L) ***	0.814		
試験濃度 (mg/L)	実測濃度 ^{2**} (平均)	0(対照, 溶媒対照), 0.020, 0.075, 0.234, 0.795, 1.16, 1.86, 2.67, 4.37	
		24 時間	1.24 (0.93~1.56)
LC ₅₀ (mg/L) *** (95%信頼限界)	48 時間	1.18 (0.86~1.50)	
	72 時間	1.18 (0.86~1.50)	
	96 時間	1.18 (0.86~1.50)	
	死亡例の認められなかった 最高濃度(mg/L) ***	0.814	

* : 有効成分換算値

^{1**} : 算術平均により算出

^{2**} : 申請者により時間加重平均に基づき算出

*** : 結果の算出は平均実測濃度に基づく

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

症状としては、長い間底あるいは水面に停滞、平衡失調、横転などがみられた。

試験液中の検体濃度の測定結果は、試験開始時は、0.031、0.110、0.290、1.10、1.88、2.75、3.62、5.64mg/L(設定濃度の55~115%)、試験終了時は、0.010、0.052、0.150、0.740、1.14、2.66、1.90[#]、3.30[#]mg/L(設定濃度の32~66%)であった。また、平均測定濃度(時間加重平均)は、設定濃度の43~85%であった。

#; 暴露開始後1日で全例死亡したため、1日後の分析値

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

2) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 No. 2)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年月日：2000年 6月 29日

検体 : スピロメシフェン原体 ()
供試生物 : オオミジンコ (*Daphnia Magna*), 一群各 30 頭(生後 24 時間以内の個体)
方法 : 暴露条件は止水式とし、検体を 48 時間暴露させた。
検体はジメチルホルムアミドに溶解させた。
試験水温 : 19.4~20.4°C
溶存酸素 : 8.4~8.5mg/L
pH : 7.9~8.3
明暗周期 : 明期 16 時間 暗期 8 時間

結果 :

試験濃度	設定濃度	0(対照, 溶媒対照), 120	
($\mu\text{g/L}$)	実測濃度 (平均)	0(対照, 溶媒対照), 92.3	
EC_{50} ($\mu\text{g/L}$) * (95%信頼限界)	48 時間	>92.3 (-)	
NOEC ($\mu\text{g/L}$) *		92.3	

* : 結果の算出は平均実測濃度に基づく

溶解限界濃度として設定された 120 $\mu\text{g/L}$ において、異常な症状は何ら認められなかった。試験液中の検体濃度の測定結果では、試験開始時は、96.0 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度の 80%)、試験終了時は、88.5 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度の 74%)であった。また、平均測定濃度は、設定濃度の 77%であった。

3) 藻類生長阻害試験

(資料 No. 3)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年月日：2002年 2月 19日

検体：スピロメシフェン原体 ()
 供試生物：淡水藻 (*Pseudokirchneriella subcapitata* (旧学名 *Selenastrum capricornutum*))
 初期濃度 10000cells/mL

方法：振とう培養法で検体を 72 時間以下に示す条件下で検体に暴露させた。検体はアセトンに溶解させた。

試験水温：24.0~25.2℃
 pH：7.4~8.9
 照度：4200 Lux

結果：

1) 初期実測濃度より算出

試験濃度 ($\mu\text{g/L}$)	設定濃度	0(対照, 溶媒対照), 15.6, 25.9, 43.2, 72.0, 120
	実測濃度	0(対照, 溶媒対照), 14.9, 24.8, 37.5, 66.0, 94.0
ErC ₅₀ ($\mu\text{g/L}$) (95%信頼限界)		(0h~72h) >94.0

*：有効成分換算値

2) 平均実測濃度より算出

試験濃度 ($\mu\text{g/L}$)	設定濃度	0(対照, 溶媒対照), 15.6, 25.9, 43.2, 72.0, 120
	実測濃度 (幾何平均**)	0(対照, 溶媒対照), 4.0, 6.8, 13.1, 27.1, 44.3
ErC ₅₀ ($\mu\text{g/L}$) (95%信頼限界)		(0h~72h) >44.3
NoErC($\mu\text{g/L}$)		13.1 $\mu\text{g/L}$

*：有効成分換算値

**：幾何平均; 初期実測濃度と 96 時間後の実測濃度を用いて申請者により算出

試験液中の検体濃度の測定結果では、試験開始時は、14.9, 24.8, 37.5, 66.0, 94.0 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度の 78~96%)、試験終了時は、1.06、1.88、4.60、11.1、20.9 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度の 7~17%)であった。また、幾何平均測定濃度は、設定濃度の 26~37%であった。

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

製剤

1) 魚類急性毒性試験

(資料 No. 4)

コイを用いた急性毒性試験

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年月日：2003年11月27日

検体：スピロメシフェン水和剤(30.0%)

供試生物：コイ (*Cyprinus carpio*)

一群各7尾, 体長:4.4~5.2cm(平均4.9cm), 体重:1.0~1.8g(平均1.5g)

方法：暴露条件は止水式とし、検体を96時間暴露させた。暴露日に検体を濃度区ごとに適当量秤量後、試験水25Lに投入し、十分に攪拌して、各濃度区を調製した。0mg/L(対照区)については試験水のみとした。下記の環境条件下に維持した。

試験水温：22.1~22.8℃、

pH：7.6~8.2

溶存酸素濃度：6.6~8.7mg/L

明暗周期：明期16時間 暗期8時間

症状観察及び観察期間：暴露開始後1、3、6、24、48、72および96時間に死亡個体数、毒性の徴候あるいは異常の有無を記録した。

結果：

試験濃度*1 (mg/L)	0, 0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30, 100	
LC ₅₀ (mg/L) *1 (95%信頼限界)	72時間	21(7.5~150)
	96時間	19(5.8~220)
NOEC (mg/L) *1	0.3	
死亡例の認められなかった 最高濃度 (mg/L) *1	0.3	

*1：各値は製剤濃度に基づく

毒性症状として活動亢進、遊泳異常、浮遊、きりもみ、横転、平衡失調が認められた。対照区では何ら異常および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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

2) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 No. 5)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年月日：2003年10月29日

検体：スピロメシフェン水和剤(30.0%)

供試生物：オオミジンコ (*Daphnia Magna*), 一群各 20 頭(生後 24 時間以内の個体)

方法：暴露条件は止水式とし、検体を 48 時間暴露させた。暴露日に検体を濃度区毎に秤量し、各濃度区の試験水調製用ビーカーに直接加え、試験水を調製した。1 容器あたり、10 頭ずつミジンコを投入した。

試験水温：20.5~20.7℃

pH：7.8~8.5

溶存酸素濃度：6.5~7.5mg/L

症状観察及び観察期間：暴露開始後 1、3、6、24、48 時間にミジンコの遊泳状態を観察した。

結果：

試験濃度*1 (mg/L)	0, 0.1, 0.2, 0.4, 0.8, 1.6, 3.2, 6.4	
EC ₅₀ (mg/L) *1 (95%信頼限界)	24 時間	>6.4
	48 時間	0.22 (0.13~0.32)
NOEC (mg/L) *1	24 時間	0.4
	48 時間	0.1

*1：各値は製剤濃度に基づく

遊泳阻害は暴露 48 時間にのみ認められたが、それ以外の毒性症状として活動性の低下が観察された。暴露 48 時間後には 0.2mg/L 以上で活動性の低下、遊泳阻害がみられた。

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

2) 藻類生長阻害試験

(資料 No. 6)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年月日：2003年10月23日

検体：スピロメシフェン水和剤(30.0%)

供試生物：単細胞緑藻類(*Pseudokirchneriella subcapitata*)

初期濃度 10000cells/mL

方法：振とう培養法で検体を24時間照明(4020-4680ルクス)で、72時間暴露させた。暴露日に予め1000mgを秤量し、OECD培地で10mLにメスアップし、これを試験原液(I)とした。また検体を100mg秤量し、OECD培地で100mLにメスアップし、試験原液(II)とした。この試験原液を1000 μ Lとり、OECD培地で100mLにメスアップし、これを試験原液(III)とした。試験原液(I)、(II)、(III)をそれぞれ試験容器に添加し、各試験濃度に調製した。濃度区毎3反復で行った。対照区には細胞浮遊液のみを用いた。尚、培養装置内の温度、照度の偏りを考慮し、暴露後24時間毎に試験容器のローテーションを行った。試験水温：23.0~23.2 $^{\circ}$ C、

pH：暴露開始時；7.4~7.7，終了時；8.4~8.6

計測及び観察：暴露後24、48、72時間に細胞濃度を測定した。また暴露終了時に細胞観察し形態異常及び細胞凝集の有無の観察を行った。

結果：

試験濃度*1 (mg/L)	0, 0.01, 0.1, 1, 10, 100, 280, 500, 900
EbC ₅₀ (mg/L)*1 (95%信頼限界)	0~72時間；87 (64~120)
ErC ₅₀ (mg/L)*1 (95%信頼限界)	24~48時間；570 (500~670) 24~72時間；930 (660~1400) 0~72時間；660 (490~950)
NOEC (mg/L) *1	面積法：0.1 速度法：(24~48時間) 500 (24~72時間) 1 (0~72時間) 1

*1：各値は製剤濃度に基づく

暴露終了時における藻類の形態観察の結果、全ての濃度区において形態異常や細胞凝集は観察されなかった。

2. 水産動植物以外の有用生物への影響に関する試験

(1) ミツバチ影響試験成績

供試生物	供試薬剤	供試虫数	試験方法	結果	試験機関 (報告年)
セイヨウミツバチ	試験薬剤： 原体 () 対照薬剤： パラチオン製剤 (520 g/L)	各試験群 10頭 (3連制)	経口試験 Tween85 1 mL + 50% ショ糖溶液 9 mLに所定量の原体を懸濁し、処理溶液を調製した。0.2 mLの処理溶液をミツバチに自由に摂取させた(3時間)。給餌後、重量を測定し、被験物質摂取量を求めた。 接触試験 CO ₂ で30秒間麻酔後、マイクロピペットを用いて個々のミツバチの胸部に5 µLの処理溶液を処理した。処理量は200 µg a.i./ハチとした。	経口試験 被験物質摂取量 ^a 補正死虫率(%) 4h 24h 48h 993.1 17 50 50 577.1 0 40 60 346.4 0 3 3 166.1 0 0 0 76.4 0 0 0 a 単位：µg a.i./ハチ 対照物質の処理48時間後の死虫率は0.39 µg/ハチ処理で97時間後であった。 LD ₅₀ は792.4 µg a.i./ハチであった(95%信頼区間 = 667.8~940.4)。 接触試験 200 µg a.i./ハチの処理量で胸部に処理したときの死虫率は、4時間後、24時間後及び48時間後で0%、3%及び8%であった。 対照物質の死虫率(処理量=0.15 µg/ハチ)は48時間後で100%であった。 LD50は算出しなかった。	(2000)

(2) 蚕影響試験成績

供試生物	供試薬剤	供試虫数	試験方法	結果	試験機関 (報告年)
蚕 4齢起蚕 春嶺 ×鐘月	原体() 処理濃度： 150 ppm、 15 ppm	1区 20頭 2反復	経口混餌(桑葉浸漬)処理 乳化させた原体を所定濃度に希釈後、各希釈液に桑葉を浸漬し、風乾後、給桑した。4齢期間中のみ処理葉を給桑した。	処理濃度 (ppm) 供試蚕数 4-5齢平均経過日数 発育斉一度 死亡蚕数 150 40 15 斉一 0 15 40 16 斉一 0 無処理 40 15 斉一 0 いずれの濃度においても、蚕は死亡せず、減蚕歩合は0%であった。また、中毒症状も観察されなかった。	(平成15年)
蚕 4齢起蚕 錦秋 ×鐘和	原体() 処理濃度： 150 ppm、	1区 10頭 2反復	経口混餌(桑葉浸漬)処理 乳化させた原体を所定濃度に希釈後、各希釈液に桑葉を浸漬し、風乾後、給桑した。4齢期間中のみ処理葉を給桑した。	処理濃度 (ppm) 供試蚕数 4-5齢平均経過日数 発育斉一度 死亡蚕数 150 20 17 斉一 0 無処理 20 17 斉一 0 蚕は死亡せず、減蚕歩合は0%であった。また、中毒症状も観察されなかった。	(平成15年)

(3)天敵嚙試験成績

供試生物	供試薬剤	供試虫数	試験方法	結果	試験機関 (報告年)
アオムシ シサムライ コマユバチ (成虫) 羽化後1~2日	原体() 処理濃度: 150 ppm 対照薬剤: ジメトエト乳剤	濾紙接触試験及び経口摂取試験とも 1区10頭 3反復	<u>濾紙接触試験</u> アセトンで所定濃度に希釈した溶液0.5 mLを径7 cmの濾紙に均一に処理した。処理1時間後、アオムシサムライコマユバチ(成虫)を10頭ずつ濾紙上に置き、48時間観察した。 <u>経口試験(混餌)</u> アセトンで所定濃度の20倍濃度に希釈した溶液と20%ショ糖溶液を混合後(1:19)、薬液を混合したショ糖溶液をペーパータオルに含ませ、試験容器側面に付着させた。アオムシサムライコマユバチ(成虫)を試験容器に移し、72時間観察した。	<u>濾紙接触試験</u> 150 ppmで処理した濾紙接触試験における48時間後の死虫率は0%であった。対照薬剤の死虫率は100%であった。 <u>経口試験(混餌)</u> 150 ppm経口試験における72時間後の補正死虫率は7.1%であった。対照薬剤の死虫率は100%であった。また、ショ糖液を加えない無処理における死虫率は100%であった。	(平成15年)
タイリクヒメハナカメムシ	原体() 処理濃度: 150 ppm 対照薬剤: ジメトエト乳剤	1区5頭 3反復(ドライフィルム法試験(成虫)) 15頭(リーフディスク接触試験(幼虫))	<u>ドライフィルム法試験(成虫)</u> アセトンで所定濃度に希釈した溶液0.05 mLを内径10 mm、容量9 mLのスクリーバイアルに加え、アセトンを留去し、内壁に薄膜状となるように処理した。処理1時間後、タイリクヒメハナカメムシ(成虫)を5頭ずつ濾紙上に置き、48時間観察した。 <u>リーフディスク接触試験(幼虫)</u> 乳化させた原体を所定濃度に水で希釈後、希釈液にリーフディスクを浸漬し、風乾後、タイリクヒメハナカメムシ(幼虫)を接種した。タイリクヒメハナカメムシ(幼虫)の餌として花粉荷をリーフディスク上に置いた。接種後72時間観察した。2齢幼虫を用いた。	<u>ドライフィルム法(成虫)</u> 150 ppm処理のドライフィルム法試験におけるタイリクヒメハナカメムシ(成虫)の48時間後の補正死虫率は0%であった。対照薬剤の死虫率は100%であった。 <u>リーフディスク接触(幼虫)</u> 150 ppm処理のリーフディスク接触試験におけるタイリクヒメハナカメムシ(幼虫)の72時間後の補正死虫率は0%であった。対照薬剤の死虫率は100%であった。	(平成15年)
キクヅキコモリグモ幼体 (体長4~6 mm)	原体() 処理濃度: 150 ppm 対照薬剤: ジメトエト乳剤	1区5頭 6反復	<u>薬液浸漬試験</u> 乳化させた原体を所定濃度に水で希釈後、希釈液に麻酔したキクヅキコモリグモ幼体を10秒間浸漬した。浸漬後、3日間観察した。	<u>薬液浸漬試験</u> 150 ppm処理の薬液浸漬試験におけるキクヅキコモリグモ幼体の3日後の死虫率は0%であった。対照薬剤の死虫率は2日後に100%であった。	(平成15年)

(4)鳥類に対する影響

番号	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)	LD ₅₀ 値 (mg/kg)	観察された影響等	試験機関 (報告年)
8 GLP	急性経口毒性試験原体 ()	ボブ ホワイト ウズラ	10羽 (♂5、♀5)	投与方法： 単回強制 経口投与 観察 期間： 14日間	♂♀： 500、 1000、 2000	♂♀： >2000 無影響 量： <500	中毒症状： 投与後2日目に下痢 投与後3日目に一次的な摂餌量の減少 死亡例： 雌雄共になし 剖検： 雌雄共に検体投与に関連した影響はなし	(1999)

(5)ミミズに対する影響

番号	供試薬剤 (純度)	供試生物	試験方法	試験期間	投与量 (mg/kg 土壌)	結果 (mg/kg 土壌)	試験機関 (報告年)
9 GLP	原体 ()	ミミズ (<i>Eisenia fetida</i>) 40匹/群 2ヵ月令以上 平均体重 0.38g	ミミズ試験用人工培養土に検体を添加混和後、1群4容器を用い、1容器に10匹のミミズを収容、7日及び14日後に生死を確認 (OECDガイドラインに準拠)	14日間	0、1000	LC ₅₀ >1000 死亡例：なし 体重低下：認められず 無毒性量：1000	(1998)

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

○22.9%水和剤(クリアザールフロアブル)

- (1) 誤飲などのないように注意すること。誤って飲み込んだ場合には吐き出させ、直ちに医師の手当を受けさせること。
- (2) 本剤は眼に対して刺激性があるので、眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。
- (3) かぶれやすい体質の人は取り扱いに十分注意すること。
- (4) 散布の際は農薬用マスク、手袋、長ズボン・長袖の作業衣などを着用すること。作業後は直ちに手足、顔などを石けんでよく洗い、洗眼・うがいをするとともに衣服を交換すること。
- (5) 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。

○30.0%水和剤(ダニゲッターフロアブル)

- (1) 誤飲などのないように注意すること。誤って飲み込んだ場合には吐き出させ、直ちに医師の手当を受けさせること。
- (2) 本剤は眼に対して刺激性があるので、眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。
- (3) かぶれやすい体質の人は取り扱いに十分注意すること。
- (4) 散布の際は農薬用マスク、手袋、長ズボン・長袖の作業衣などを着用すること。作業後は直ちに手足、顔などを石けんでよく洗い、洗眼・うがいをするとともに衣服を交換すること。
- (5) 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。

○スピロメシフェン30.0%、アクリナトリン6.0%水和剤(クリアオール水和剤)

- (1) 誤飲、誤食などのないように注意すること。誤って飲み込んだ場合には吐き出させ、直ちに医師の手当を受けさせること。
- (2) 本剤は眼に対して刺激性があるので眼に入らないよう注意すること。眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当てを受けること。
- (3) かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。
- (4) 散布の際は農薬用マスク、手袋、長ズボン・長袖の作業衣などを着用すること。作業後は直ちに手足、顔などを石けんでよく洗い、洗眼・うがいをするとともに衣服を交換すること。
- (5) 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。

2. 製造時、使用時等における事故例

製造時、試験散布および委託試験での散布時において、本薬剤による中毒症例は報告されていない。

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
1 GLP	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀各3	経口	♂♀:2000	LD ₅₀ ♂♀:>2500*	(1997年)	毒-6
2 GLP	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀各5	経皮	♂♀:2000	LD ₅₀ ♂♀:>2000	(1999年)	毒-8
3 GLP	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀各5	吸入流動式 (4時間)	ダスト ♂♀:0(空気), 895, 4873 (mg/m ³)	LC ₅₀ ♂♀:>4873 (mg/m ³)	(1999年)	毒-10
4 GLP	皮膚刺激性 (3日間観察)	ウサギ	♂3	背部に貼付	500mg/パッチ	刺激性なし	(1997年)	毒-13
5 GLP	眼刺激性 (3日間観察)	ウサギ	♂3	片側眼に強制投与	100mg/眼	刺激性なし	(1997年)	毒-14
6 GLP	皮膚感作性 Maximization (約4週間観察)	モルモット	感作群 ♀20 無感作群 ♀10	感作:皮内5%液 貼付50%液 惹起:貼付25%液		皮膚感作性あり	(1998年)	毒-15
7 GLP	急性神経毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀各12	経口	♂♀: 0(担体), 200, 700, 2000	♂:2000mg/kg ♀:200mg/kg 急性神経毒性作用なし	(2001年)	毒-19
8 除外	急性遅発性神経毒性	遅発性神経毒性を有する既知の化学物質との化学構造上の相関などからみて、遅発性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除外						毒-23
9 GLP	90日間反復経口投与毒性 (14+4週間)	ラット	♂♀各10 衛星群 ♂♀各10	飼料混入	0, 100, 500, 3000ppm ♂:0, 6.3, 31.7, 204.0 ♀:0, 7.7, 36.6, 232.1 mg/kg 体重/日	♂♀:100ppm ♂:6.3 ♀:7.7 mg/kg 体重/日	(2000年)	毒-24
10 GLP	90日間反復経口投与毒性 (13週間)	イヌ	♂♀各4	飼料混入	0, 20, 50, * 250, 2000ppm ♂:0, 0.71, 1.81, 9.19, 70.92 ♀:0, 0.78, 1.88, 9.29, 71.40 mg/kg 体重/日	♂♀:250ppm ♂:9.2 ♀:9.3 mg/kg 体重/日	(2001年)	毒-42

*: OECD ガイドライン 423(1996年3月22日付)の評価に基づく。

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
11 GLP	90日間反復経口投与毒性 (MTD) (13週間)	イヌ	♂♀各4	飼料混入	0, 3000, 5000ppm ♂:0, 98.4, 172.5 ♀:0, 102.8, 170.8 mg/kg 体重/日	—	(2001年)	毒 - 51
12 除外	21日間反復経皮投与毒性	急性経皮毒性試験の結果から、強い経皮毒性等を有するおそれがないと認められることから試験除外						毒 - 61
13 除外	90日間反復吸入毒性	急性吸入毒性に関する試験成績の結果から、強い吸入毒性を有するおそれがないと認められることから試験除外						毒 - 62
14 GLP	反復経口投与神経毒性 (13週間)	ラット	♂♀各12	飼料混入	0, 100, 500, 2000ppm ♂: 6.4, 31.8, 122.7 ♀: 7.9, 38.3, 149.3 mg/kg 体重/日	総体的 ♂♀: 500ppm ♂: 31.8 ♀: 38.3 mg/kg 体重/日	(2002年)	毒 - 63
15 除外	28日間反復投与遅発性神経毒性	遅発性神経毒性を有する既知の化学物質との化学構造上の相関などからみて、遅発性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除外						毒-69
16 GLP	1年間反復経口投与毒性 (1年)	ラット	♂♀各25	飼料混入	0, 50, 125, 300, 800ppm ♂: 2.6, 6.5, 15.9, 42.4 ♀: 3.0, 7.6, 19.3, 51.7 mg/kg 体重/日	♂: 125ppm ♀: 300ppm ♂: 6.5 ♀: 19.3 mg/kg 体重/日	(2001年)	毒 - 70
17 GLP	1年間反復経口投与毒性 (1年)	イヌ	♂♀各4	飼料混入	0, 50, 400, 4000ppm ♂: 1.4, 11.5, 109.0 ♀: 1.4, 10.8, 117.0 mg/kg 体重/日	♂♀: 400ppm ♂: 11.5 ♀: 10.8 mg/kg 体重/日	(2002年)	毒 - 83
18 GLP	発がん性 (2年)	ラット	♂♀各50	飼料混入	0, 50, 125, 300, 800ppm ♂: 2.5, 6.1, 14.8, 40.0 ♀: 3.3, 8.2, 19.5, 53.5 mg/kg 体重/日	♂: 125ppm ♀: 300ppm ♂: 6.1 ♀: 19.5 mg/kg 体重/日	(2001年)	毒 - 94
19 GLP	発がん性 (18ヵ月)	マウス	♂♀各50	飼料混入	0, 20, 140, 1000, 2000ppm ♂: 3.3, 21.7, 156.7, 334.6 ♀: 3.8, 29.9, 200.5, 400.6 mg/kg 体重/日	♂♀: 20ppm ♂: 3.3 ♀: 3.8 mg/kg 体重/日 発がん性なし	(2001年)	毒 - 118

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
20 GLP	繁殖毒性 (2世代、 1産児で継 代)	ラット	♂♀各25	飼料混入	0, 30, 120, 500ppm P世代 ♂: 0, 2.2, 8.8, 36.6 ♀: 0, 3.8, 14.2, 64.2 F1世代 ♂: 0, 3.3, 13.2, 76.2 ♀: 0, 4.6, 18.0, 90.9 mg/kg 体重/日	親動物; 30ppm ♂: 3.3mg/kg 体重 /日 ♀: 4.6mg/kg 体重 /日 児動物; 30ppm 繁殖性; ♂♀: 500ppm	(2002年)	毒 - 137
21 GLP	催奇形性	ラット	♀25	強制経口 (妊娠6 ~19)	0, 10, 70, 500 mg/kg	母動物; 10mg/kg/日 胎児: 500mg/kg/日 催奇形性なし	(2001年)	毒 - 155
22 GLP	催奇形性	ウサギ	♀22	強制経口 (妊娠6 ~28)	0, 5, 35, 250 mg/kg	母動物; 5mg/kg/日 胎児: 250mg/kg/日 催奇形性なし	(2001年)	毒 - 162
23 GLP	Ames 試験 復帰変異	カビ糸菌; TA100, TA98, TA1535, TA1537 TA102	3プレート/群 2回繰り 返し	in vitro	S-9 Mix 無添加 添加 0, 16, 50, 158, 500, 1581, 5000 µg/プレート	変異原性なし	(1997年)	毒 - 168
追加-1 GLP	V79-HPRT 前進突然 変異	チャイニーズ ハムスター由 来 V79 培 養細胞	3プレート/群 2回繰り 返し	in vitro フレイク ベーション法	S-9 Mix 無添加 0, 1, 2.5, 5, 10, 15, 20, 25µg/mL 添加 0, 10, 20, 35, 50, 65, 80, 95µg/mL	変異原性なし	(1997年)	毒 - 170-1
24 GLP	染色体異常	チャイニーズ ハムスター由 来 V79 細 胞	3プレート/群 2回繰り 返し	in vitro	S-9 Mix 無添加 0, 1, 5, 10, 20, 40µg/mL 添加 0, 10, 20, 40, 60, 80 µg/mL	染色体異常誘発 性なし	(1997年)	毒 - 171
25 GLP	小核	マウス	♂5	腹腔内 2回投与 (24 間隔)	0, 100, 200, 400mg/kg 投与後 24 時間 に標本作製	変異原性なし	(1999年)	毒 - 175

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	
26 GLP	生体の機能に及ぼす影響	一般定状 (Irwin)	ラット	♂5	経口	0, 200, 600, 2000	NOAEL ♂2000	(2003年)	毒 - 177
		中枢神経系 自発運動量	マウス	♂5	経口	0, 200, 600, 2000	NOAEL ♂2000		
		痙攣誘発 <電撃刺激>	マウス	♂5	経口	0, 200, 600, 2000	NOAEL ♂2000		
		体温	ラット	♂5	経口	0, 200, 600, 2000	NOAEL ♂2000		
		循環系 呼吸数, 血圧, 心拍数, 心電図	ウサギ	♂3~4	経口	0, 200, 600, 2000	NOAEL ♂2000		
		自律神経系 瞳孔径	ラット	♂5	経口	0, 200, 600, 2000	NOAEL ♂2000		
腎機能 尿量, 尿中電解質, 尿浸透圧	ラット	♂8	腹腔内	0, 200, 600, 2000	NOAEL ♂2000				

2. 原体混在物及び代謝物を用いた試験成績

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
1 GLP	急性毒性 エノール体 (14日間観察)	ラット	♀3	経口	♀ : 300, 2000	LD ₅₀ ♀ : GHS; >300 - 2000, cut-off ; 1000	(2003年)	毒 - 182
2 GLP	急性毒性 メチル酢酸エステル体 (14日間観察)	ラット	♀3	経口	♀ : 2000	LD ₅₀ ♀ : GHS; Category 5 or Unclassified, cut-off ; ≥ 5000	(2003年)	毒 - 184
3 GLP	Ames 試験 復帰変異 エノール体	カモフラ菌; TA100, TA98, TA102 TA1535, TA1537	3プレート/群	in vitro プレート法 及びプレ インキュベ ション法	S-9 Mix 無添加 添加 0, 16, 50, 158, 500, 1581, 5000 µg/プレート	変異原性なし	(2003年)	毒 - 186
4 GLP	Ames 試験 復帰変異 メチル酢酸エステル体	カモフラ菌; TA100, TA98, TA102 TA1535, TA1537	3プレート/群	in vitro プレート法 及びプレ インキュベ ション法	S-9 Mix 無添加 添加 0, 16, 50, 158, 500, 1581, 5000 µg/プレート	変異原性なし	(2003年)	毒 - 189

3. 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	
1 GLP	急性毒性 (30%フロアブル) (14日間観察)	ラット	♀5	経口	♀:2000	LD ₅₀ ♀:>2000	(2003年)	毒-192	
2 GLP	急性毒性 (30%フロアブル) (14日間観察)	ラット	♂♀各5	経皮	♂♀:2000	LD ₅₀ ♂♀:>2000	(2003年)	毒-194	
3 除外	急性吸入 (30%フロアブル) (14日間観察)	本剤はくん蒸剤、くん煙剤等当該農薬の成分物質を気化させて使用する農薬以外の農薬であることから試験除外							毒-196
4 GLP	皮膚刺激性 (30%フロアブル) (3日間観察)	ウサギ	♀3	背部に貼布	0.5mL/パッチ	無刺激物	(2003年)	毒-197	
5 GLP	眼刺激性 (30%フロアブル) (3日間観察)	ウサギ	非洗眼群: ♀3 洗眼群: ♀3	片側眼に強制投与	0.1mL/眼	軽度の刺激性あり 洗眼効果は非洗眼群の刺激性が極めて弱いため、僅かな差を認める程度であった。	(2003年)	毒-199	
6 GLP	皮膚感作性 (30%フロアブル) Buehler (約5週間観察)	モルモット	♀20	感作:100%貼付感作 惹起:75%液貼付惹起		皮膚感作性あり	(2003年)	毒-202	
7 代替	急性経口, 急性経皮, 皮膚刺激性, 眼刺激性, 皮膚感作性 (22.9%フロアブル) これらの試験成績を30%フロアブルの試験成績、毒性資料No. 製剤-1、-2、-4、-5、-6でそれぞれ代替する。							毒-205	
8 除外	急性吸入毒性 (22.9%フロアブル)	本剤はくん蒸剤、くん煙剤等当該農薬の成分物質を気化させて使用する農薬以外の農薬であることから試験除外							毒-206

1. 原体

(1) 急性毒性

スピロメシフェンのラットを用いた急性経口毒性試験

(毒性資料 No. 原体-1)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年月日：1997年6月2日

検体の純度：

供試動物：ウイスター(HsdCpb:WU)系雌雄ラット，1群雌雄各3匹
試験開始時；雄 約6週齢(178～188g)
雌 約8週齢(174～177g)

観察期間：14日間

試験方法：

検体調製

検体を所定量秤量し、脱塩水で懸濁液を調製し、投与検体とした。

投与方法

投与前約16～18時間絶食させたラットに胃ゾンデを用いて強制的に単回経口投与した。

投与容量は、体重100gあたり1mLとした。

一般症状の観察及び体重の測定

観察期間は14日間とし、検体投与日は頻繁に、翌日からは毎日1回以上注意深く臨床観察を行った。

体重測定は、検体投与直前、投与後7日及び14日に行った。

剖検

観察終了時に全生存動物をジエチルエーテル吸入麻酔下で屠殺後、剖検した。

LD50値に対する評価

OECDガイドライン(1996年3月22日付け)の“Interpretation of Results” Annex 3で示されているcut-off valuesに基づいて評価した。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄：>2500* 雌：>2500*
死亡開始時間及び 終了時間	雄：－ 雌：－
症状発現時間及び 消失時間	雄：－ 雌：－
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄：2000 雌：2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄：2000 雌：2000

*：OECD ガイドライン 423 (1996年3月20日付) の“Interpretation of Results”
Annex 3 で示されている cut-off values に基づいて評価

一般症状の観察及び体重の測定

中毒症状及び死亡は雌雄共に認められなかった。
順調な体重増加が雌雄共にみられた。

剖検

剖検において、雌雄共に検体に起因する所見は認められなかった。

スピロメシフェンのラットを用いた急性経皮毒性試験

(毒性資料 No. 原体-2)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年月日：1999年2月22日

検体の純度：

供試動物：ウイスター(HsdCpb:WU)系雌雄ラット，1群雌雄各5匹
試験開始時；雄約9週齢(240～258g)，
雌約14週齢(201～220g)

観察期間：14日間

試験方法：

検体調製

検体を湿ったガーゼ上に所定量秤量した。

投与方法

投与前日に剪毛した背部皮膚に検体をのせたガーゼを直接貼布した。粘着性の伸縮性テープを使って皮膚に固定した。

動物の体重及び検体をのせたガーゼの表面積(4.0×4.0 cm=16 cm²)に基づいて、以下の量を塗布した。

雄：2000mg/kg群 - 検体 30.0 ～ 32.3 mg/cm²

雌：2000mg/kg群 - 検体 25.1 ～ 27.5 mg/cm²

貼布時間は24時間とし、貼布除去後、塗布部位は石鹼と水で洗浄した。

一般症状の観察及び体重の測定

観察期間は14日間とし、検体投与日は頻繁に、翌日からは毎日1回以上注意深く臨床観察を行った。

体重測定は、検体投与直前、投与後7日及び14日に行った。

剖検

観察終了時の全生存動物をジエチルエーテル吸入麻酔下で屠殺後、剖検した。

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	雄：－ 雌：－
症状発現時間及び 消失時間	雄：－ 雌：－
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄：2000 雌：2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄：2000 雌：2000

一般症状の観察及び体重の測定

中毒症状及び死亡は雌雄共に認められなかった。また局部皮膚反応も認められなかった。

順調な体重増加が雌雄共にみられた。

剖検

剖検において、雌雄共に検体に起因する所見は認められなかった。

スピロメシフェンのラットを用いた急性吸入毒性試験

(毒性資料 No. 原体-3)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年月日：1999年6月25日

検体の純度：
供試動物：ウイスター(HsdCpb:WU)系ラット、1群雌雄各5匹
試験開始時；雌雄2～3ヵ月齢(雄；178～210g, 雌；172～190g)
観察期間：14日間

暴露方法：

検体を2種の粉塵発生装置を用い、ダスト化し、流動式吸入装置によりラットの鼻部に4時間1回曝露した。曝露空気をガラスファイバーフィルターを用いて捕集し、重量測定法により実測濃度を求めた。

曝露条件；

	1群	2群	3群
目標濃度(mg/m ³)	0	5000	5000
実際濃度(重量分析値)(mg/m ³)	空気対照	895	4873
発生装置*	-	WDF/Cycl	EXAC
給気流量(L/分)	15	28	28
排気流量(L/分)	13	24	24
空気力学的質量中位径(μm)	-	4.97	7.51
呼吸可能な粒子の割合(<4μm)%	-	41.2	20.7
チャンバー容積(L)	3.8		
暴露条件	ダスト4時間鼻部暴露		

*：WDF/Cyclone; Wright-Dust-Feeder + cyclone,
EXAC; Exactomat dust generator

観察・検査項目：

一般症状の観察及び体重の測定

観察期間は 14 日間とし、検体曝露日は数回、その後は少なくとも 1 日 1 回注意深く臨床観察を行った。観察項目は、皮膚及び被毛、眼、粘膜、呼吸器、循環器、自律及び中枢神経系、体性運動性並びに行動パターンの変化（振戦、痙攣、流涎、下痢、嗜眠、傾眠及び衰弱等）とした。

体重測定は、曝露開始前、曝露後 3 日、7 日及び 14 日に行った。

反射の測定

曝露日の曝露後に反射について調べた。

直腸温

曝露終了後 30 分以内に直腸温を測定した。

剖検

観察終了時の全生存動物をペントバルビタールナトリウムで麻酔後屠殺し剖検した。

【結果】

投与方法	吸入（ダスト）
曝露濃度（実測濃度；mg/m ³ ）	0, 895, 4873
LC ₅₀ （mg/m ³ ）	雄：>4873 雌：>4873
死亡開始時間及び 終了時間	雄：－ 雌：－
症状発現時間及び 消失時間	雄：1 日～6 日 雌：1 日～3 日
毒性徴候の認められなかった最 高曝露濃度（mg/m ³ ）	雄：895 雌：895
死亡例の認められなかった 最高曝露濃度（mg/m ³ ）	雄：4873 雌：4873

一般症状の観察及び体重の測定

死亡例は認められなかった。

中毒症状として、最高曝露濃度の 4873mg/m³ で雌雄共に立毛が認められた。

体重では、雌雄ともに、一過性の体重増加抑制がみられた。

直腸温

雌の検体曝露群に体温低下が有意に認められたが、その程度は僅かであり臨床的あるいは病理診断学的に問題がないものと考えられた。

反射

いずれの投与群において、異常は認められなかった。

剖検

生存例の剖検では検体に起因する所見は認められなかった。

(2) 皮膚及び眼に対する刺激性

スピロメシフェンのウサギの皮膚に対する一次刺激性試験

(毒性資料 No. 原体-4)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年月日：1997年10月16日

検体の純度：

供試動物：ヒマラヤン系雄ウサギ，1群3匹
試験開始時；2.8～3.0kg

観察期間：3日間

試験方法：

投与1日前に動物の背部刈毛した。投与部位には、検体500mg（4000mgの検体と3mLの蒸留水を混合、動物1匹当たりこのペースト875mgを投与）を非アレルギー性パッチにのせ貼布（約6cm²）した。適用部位を半閉塞性包帯でゆるく固定し、4時間暴露した。暴露後は包帯とパッチを除去し、暴露部位を注意深く水で洗浄した。周囲の処理しない皮膚を対照とした。

観察項目：

暴露終了後60分、24時間、48時間、72時間に塗布部位の刺激性変化（紅斑、痂皮、浮腫）の有無等を観察し、Draizeの判定基準に従って採点した。また、暴露終了後24時間、48時間、72時間の数値の総和を3で除した平均値を一次刺激指数（P. I. I.）として求めた。

皮膚以外にみられた変化についても観察し、また体重測定は、検体投与直前に行った。

結果：

投与後1時間、24時間、48時間及び72時間の観察において、検体に起因する所見は認められなかった（表参照）。

項目	最高評点	評価点（平均値）				P. I. I
		1時間	24時間	48時間	72時間	
紅斑／痂皮形成	4	0	0	0	0	0
浮腫形成	4	0	0	0	0	0

以上の結果から、本検体はウサギの皮膚に対して刺激性がないものと判定した。

スピロメシフェンのウサギの眼に対する一次刺激性試験

(毒性資料 No. 原体-5)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年月日：1997年9月25日

検体の純度：
供試動物：ヒマラヤン系雄ウサギ，1群3匹
試験開始時；2.8～3.0kg
観察期間：3日間

試験方法：

3匹の動物の一侧の下眼瞼を緩やかに眼球から引き離し、検体 100mg をその結膜嚢内に投与した。検体の損失を防ぐため、約1秒間、眼瞼を緩やかに合わせ保持した。もう一侧の眼は未処理の対照眼とした。

観察項目：

検体投与後1時間、24時間、48時間、72時間に、角膜、虹彩及び結膜の刺激性変化を観察し、Draizeの判定基準に従って採点した。なお、角膜の上皮欠損の有無を確認するために投与24時間後にフルオレセイン液を用いて検査した。

眼にみられた以外の変化についても観察し、また体重測定は、検体投与直前に行った。

結果：

投与後1時間、24時間、48時間及び72時間の観察において、検体に起因する眼の所見は認められなかった(表参照)。

中毒症状も認められなかった。

検査部位	項目	最高評点	評価点(3匹の平均値)			
			1時間	24時間*	48時間	72時間
角膜	混濁	4	0	0	0	0
	程度*	4	—	0	—	—
	面積*	4	—	0	—	—
虹彩		2	0	0	0	0
結膜	発赤	3	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0

*：フルオレセイン染色により検査

—：検査せず

以上の結果から、本剤はウサギの眼粘膜に対して刺激性がないものと判定した。

(3) 皮膚感作性

スピロメシフェンのモルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法)
(毒性資料 No. 原体-6)

試験機関 :

[GLP 対応]

報告書作成年月日 : 1998 年 3 月 17 日

検体の純度 :
供試動物 : Hsd Poc:DH 系雌モルモット、1 群 20 匹 (対照群 10 匹)
試験開始時 ; 5~6 週齢 (366~382g)
観察期間 : 約 4 週間

試験方法 :
Maximization 法により行った。

試験濃度設定の理由

検体試料の調製

検体投与前にプロピレングリコールで懸濁液を調製した。

1. 皮内感作

投与前 24 時間に刈毛した試験動物の背頸部の各長軸方向に、平行に 3ヶ所皮内注射を行った。第一注射部位と第二注射部位の間隔はできるだけ隣接させ、第二注射部位と第三注射部位間の距離は約 2 cm とした。注射部位あたりの投与容量は 0.1mL とした。

a) 感作群 (検体群)

第一注射部位 (頭方)

Freund の完全アジュバントと滅菌生理食塩水の 1 : 1 混液

第二注射部位 (中央)

プロピレングリコールで調製した検体の 5%液

第三注射部位（尾方）

プロピレングリコールで調製した検体液と Freund の完全アジュバント／滅菌生理食塩水 1 : 1 混液との等量混合液（検体の最終濃度：5%）

b) 無感作群（対照群）

対照群の動物は、検体群と同様に処理したが、第二と第三注射部位の調製液には検体が含まれていなかった。

2. 貼付感作（皮内注射 1 週間後）

貼付部位には貼付感作 1 日前に刈毛した。貼付感作日に低アレルギー性のパッチ (2×4 cm) を注射部位間及びその部位上に貼付し、アルミホイルで覆い、Fermoflex の粘着性テープで皮膚に 48 時間固定した。

パッチは次のように処理した。

a) 感作群：50%検体プロピレングリコール溶液，0.5mL

b) 無感作群：プロピレングリコール，0.5mL

48 時間の閉塞貼付後、塗布部位に残った検体を滅菌生理食塩水で取り除いた。

3. 貼付惹起（皮内注射から 3 週間後）

惹起操作 1 日前に動物の背部と左腹側部を刈毛した。惹起時に感作群と無感作群の左腹側部（尾方）に検体の 25%プロピレングリコール溶液で湿らせた低アレルギー性のパッチを、そして同じく左腹側部（頭方）に検体を含まない調製媒体のみで湿らせた低アレルギー性のパッチを貼付した。投与容量はそれぞれ 0.5mL とした。

4. 反応の評価

惹起開始後 48 時間と 72 時間の皮膚反応を、肉眼的に下記の基準に従って評価した。

0 = 反応なし

1 = 軽度の部分的な紅斑

2 = 中程度の融合性の紅斑

3 = 強い紅斑及び浮腫

5. 一般観察

全試験期間を通じて一日一回臨床観察を行った。

体重測定は、投与開始前と最終日 (24 日目) に行った。

試験結果：

結果の要約は以下の通りである。

皮膚反応を示した動物数

群	感作濃度 (%)	惹起濃度 (%)	動物数	感作反応動物数								平均評点		陽性動物数		感作陽性率 (%)	
				惹起後 48 時間				惹起後 72 時間				48 時間	72 時間	48 時間	72 時間	48 時間	72 時間
				皮膚反応評点													
				0	1	2	3	0	1	2	3						
感作	皮内;5 貼付;50	25	20	0	9	10	1	2	9	9	0	1.6	1.4	20	18	100	90
無感作	皮内;0 貼付;0	25	10	10	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0

一般観察及び体重増加において、感作群と対照群との差は認められなかった。ただし、感作群では皮内感作後、感作部位には膨疹および痂皮がみられ、貼布感作後においても塗布部位に皮膚反応がみられた。無感作群では皮膚反応は認められなかった。

惹起後の皮膚反応では、表に示したように、惹起後 48 時間後には感作群全例、72 時間後には 18 例に皮膚反応がみられた。無感作群ではいずれの動物においても、惹起後 48 時間、72 時間ともに皮膚反応は認められなかった。

以上の結果から本検体の皮膚感作性は陽性であると判断した。

Confidential

なお、既知の皮膚感作性陽性物質 2-メルカプトベンゾチアゾール[#] について、別
に実施した Maximization 法による試験結果を次に示す。

皮膚反応を示した動物数(1997年3月25日～4月25日)

群	感作濃度 (%)	惹起濃度 (%)	動物数	感作反応動物数								平均評点		陽性動物数		感作陽性率 (%)	
				惹起後 48 時間				惹起後 72 時間				48 時間	72 時間	48 時間	72 時間	48 時間	72 時間
				皮膚反応評点													
				0	1	2	3	0	1	2	3						
感作	皮内:2.5 貼付:40	40	① 10	3	4	2	1	4	4	2	0	1.1	0.8	7	6	70	60
			② 10	5	3	2	0	4	4	2	0	0.7	0.8	5	6	50	60
無感作	皮内:0 貼付:0	40	① 5	5	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
			② 5	5	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0

① ; 初回惹起, ② ; 第2回目惹起

上記に示す様に、既知の皮膚感作性陽性物質 2-メルカプトベンゾチアゾールには
明らかな感作性が認められ、動物の感作性物質に対する感受性が確認された。

[#]; 2-メルカプトベンゾチアゾール

OECD で推奨されている軽度から中等度の感作性を有する既知の陽性対照物質の一つ

(4) 急性神経毒性

スピロメシフェンのラットを用いた急性経口神経毒性

(毒性資料No.原体-7)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年月日：2001年12月10日

検体の純度：

供試動物：ウイスター(Cr1:WI[Glx/BRL/Han]IGSBR)系ラット、1群雌雄各12匹

試験開始時；雄9週齢(平均体重240g)

雌9週齢(平均体重164g)

観察期間：14日間

試験方法：

投与用量設定の理由及び作用ピーク時間の確定

投与方法

投与前一晚絶食させたラットに、0(担体)、200、700及び2000mg/kgの用量で強制的に単回経口投与した。投与液は、0.5%メチルセルロース/0.4%Tween 80の脱イオン水に懸濁し調製した。投与容量は、体重100gあたり1mLとした。

臨床症状の観察及び体重の測定

観察期間は14日間とし、少なくとも1日1回、詳細な身体検査を含め臨床観察を行った。

体重は、機能観察検査(FOB)の一環として週1回測定した。

機能観察検査(FOB)及び運動能試験

本試験に割り当てられた動物は、全て4回(被験物質投与1週間前、投与4時間、7日及び14日後)FOB及び運動能試験を行った。

FOBは個々の動物についてMoser*により記述された一連の試験法に準拠した。

運動能試験は、8の字型迷路法を用いた自動化運動能測定装置で行い、運動能と移動運動能について検査した。運動能及び移動運動能は、各々10分間隔で90分間の試験を行った。運動能は、試験時間中に赤外線ビームを遮断する回数を計測して測定した。移動運動能は、ラットが迷路中で新しい場所に移動し、別のビームの一つを遮断する回数を計測して測定した。なお、90分間のセッション間中の経時的な活動性の減少を順応性として評価した。

剖検及び脳重量の測定

投与14日後に、臓器組織採取用の動物(各用量群から雌雄各6匹)は、ペントバルビタール(50mg/kg)の腹腔内投与で深麻酔した後、亜硝酸ナトリウム溶液を用いて灌流し、その後10%緩衝ホルマリン溶液で灌流した。他の動物は、CO₂を用いて窒息によって屠殺した。剖検は、全ての動物の全臓器、体腔、剖面、天然孔及び体表の検査を行った。

脳は灌流固定後頭蓋骨から摘出し、ホルマリンによる固定前に重量を測定して脳:体重比を算出した。尚、最終体重の測定は灌流固定前の麻酔後に行った。

病理組織学的検査

高用量群(2000mg/kg)の雌雄動物の組織を、対照群動物の組織と比較検討した。検体に起因した病変は明白ではなかったため、中、低用量群の動物については検査を行わなかった。尚、病理組織学的検査を行った臓器は脳(8カ所)、脊髄(4カ所)、ガッセル神経節、脊髄神経根および背根神経節、坐骨神経、脛骨神経、腓腹神経、視神経、眼および腓腹筋であった。

*: V. C. Moser, "Screening Approaches to Neurotoxicity: A Functional Observational Battery", J. Am. Coll. Toxicol., 1989, 8, pp. 85-93.

結果：

臨床観察及び体重の測定

雌の 700mg/kg で 1 例また 2000mg/kg で 3 例にみられた尿の着色以外、検体の影響と考えられる臨床所見は認められなかった。いずれもこの変化は投与日に明らかとなったが、投与後 2 日には消失した。雄では検体の影響と考えられる臨床所見は認められなかった。

死亡例は雌雄共に認められなかった。

体重測定の結果、雌雄共に検体の影響は認められなかった。

機能観察検査 (FOB)

雌雄共にいずれの投与用量においても、0 日目の神経行動作用が起こる時点(作用の予想ピーク時点)において検体投与に起因した症状は認められなかった。

運動能及び移動運動能

運動能及び移動運動能の低下が雌の高用量で投与 0 日で認められた。この低下に統計学的な有意差は認められなかった。この影響は次の測定時期である 7 日には認められなかった。雌のその他の用量及び雄のいずれの投与群においては運動能に影響は認められなかった。順応性はいずれの用量においても雌雄共に影響は認められなかった。

運動能試験結果の要約(90分間のセッション)

雄

用量	投与前	%	投与後0日	%	投与後7日	%	投与後14日	%
0mg/kg	392 ± 133	-	194 ± 62	-	427 ± 108	-	368 ± 123	-
200mg/kg	449 ± 146	115	251 ± 96	129	482 ± 163	113	441 ± 150	120
700mg/kg	439 ± 149	112	208 ± 89	107	458 ± 93	107	425 ± 110	115
2000mg/kg	512 ± 136	131	252 ± 130	130	410 ± 115	96	464 ± 107	126

雌

用量	投与前	%	投与後0日	%	投与後7日	%	投与後14日	%
0mg/kg	524 ± 103	-	343 ± 85	-	441 ± 145	-	555 ± 150	-
200mg/kg	542 ± 186	103	363 ± 162	106	502 ± 170	114	537 ± 111	97
700mg/kg	581 ± 143	111	375 ± 63	109	528 ± 139	120	592 ± 137	107
2000mg/kg	585 ± 120	112	279 ± 143	81	536 ± 128	122	586 ± 150	106

ANOVA検定実施，試験セッションにおける遮光回数：平均値±標準偏差 動物数；12
表中の%値は、変動の目安として対照群を100とした場合の値を表わしたもの(平均値の比較)。

移動運動能試験結果の要約

雄

用量	投与前	%	投与後0日	%	投与後7日	%	投与後14日	%
0mg/kg	255±100	-	119±39	-	280±80	-	233±93	-
200mg/kg	302±119	118	153±53	129	323±123	115	272±109	117
700mg/kg	289±115	113	129±56	108	288±58	103	241±58	103
2000mg/kg	352±108	138	162±86	136	257±73	92	287±63	123

雌

用量	投与前	%	投与後0日	%	投与後7日	%	投与後14日	%
0mg/kg	335±105	-	221±78	-	289±113	-	378±126	-
200mg/kg	343±138	97	226±102	102	310±117	107	313±64	83
700mg/kg	364±102	109	217±46	98	356±106	123	377±107	100
2000mg/kg	376±106	112	160±100	72	352±105	122	357±104	94

ANOVA検定実施，試験セッションにおける遮光回数：平均値±標準偏差 動物数；12
 表中の%値は、変動の目安として対照群を100とした場合の値を表わしたもの(平均値の比較)。

剖検

剖検において、雌雄共に検体投与に起因する肉眼的所見は認められなかった。

脳重量

脳重量に、雌雄共に検体投与に起因した影響は認められなかった。

病理組織学的検査

2000mg/kg 群の雌雄共に、検体投与に起因した病変は認められなかった。

以上のことから、検体の本試験における総合的な NOAEL は、雄では 2000mg/kg、雌では尿の着色の点から 200mg/kg と判断した。

(5) 急性遅発性神経毒性

スピロメシフェンの急性遅発性神経毒性試験

(毒性資料 No. 原体-8)

試験成績の提出除外

本薬についての急性遅発性神経毒性試験成績は、「農薬の登録申請に係る試験成績について」(平成12年11月24日付け12農産第8147号農林水産省農産園芸局長通知)の運用についての「第4 試験成績の提出の除外について」

(2) の⑧のイ」の試験成績の提出の除外にあてはまる。

[除外根拠]

本農薬原体は、リン酸エステル系で、かつ、コリンエステラーゼ阻害性を有する農薬以外の農薬である。したがって、本農薬原体は遅発性神経毒性を有する既知の化学物質との化学構造上の相関等からみて、遅発性神経毒性を有するおそれがないと認められるため、本急性遅発性神経毒性試験の提出は不要であると判断した。

(6) 90 日間反復経口投与毒性

スピロメシフェ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

(毒性資料No.原体-9)

試験機関:

報告書作成年月日: 2000 年 2 月 3 日

検体の純度 :

試験動物

: ウィスター(HsdCpb:WU)系ラット、

主群; 雌雄各 10 匹

回復群[投与後 4 週間](0, 3000ppm); 雌雄各 10 匹

試験開始時; 雄 5~6 週齢(平均体重 149g)

雌 5~6 週齢(平均体重 104g)

投与期間 : 14 週間(1997 年 11 月 14 日~1997 年 2 月 17 日)

投与方法:

検体を 0、100、500 及び 3000ppm の用量で飼料(1%のピーナッツ油添加)中に混合し 14 週間投与した。その後 0 及び 3000ppm の用量については回復性、持続性、あるいは毒性の遅発発現を確認するため、検体を混入していない調製飼料を 4 週間投与した。

投与用量設定の根拠;

観察・検査項目及び結果：

1. 一般症状及び死亡率

臨床症状及び生死を少なくとも1日2回(週末と休日は1回)観察した。個々の動物の詳細な観察として、例えば体表、天然孔、姿勢、一般行動、呼吸及び排泄物などについて、毎週1回実施した。

その結果、雄ではいずれの用量群においても臨床症状は認められなかった。3000ppm群の雌では鼻口部の出血、硬い便、一般状態不良、うずくまり、攻撃性、ケージを開けた際の神経過敏、よろめき歩行及び間代性跳躍痙攣がみられた。回復期間中にこれらの症状に回復性がみられ、回復期間終了時には症状は消失していた。

投与期間中、3000ppm群の雌3例[主群1例(瀕死状態により屠殺)、回復群2例(そのうち1例は事故死)]に死亡が認められた。回復期間には死亡例は認められなかった。

2. 体重(図1a, 図1b, 図1c)

各動物の体重は、初回投与前に測定し、その後は週1回14週目まで(主群)そして18週目(回復群)まで測定した。加えて計画した剖検の直前にも体重を記録し、臓器対体重比の計算に用いた。

その結果、主群では3000ppm群の雌雄動物では著しい体重増加抑制により低体重となった。投与期間終了時に体重は雄で約-22%そして雌で-16%低かった。500ppm群の雄の体重は投与期間終了時に若干低かった(約-6%;統計学的な有意差なし)。100ppm群の雄及び100ppm群及び500ppm群の雌の体重増加は対照に対して明らかな差はなかった。

回復群では投与期間中は雌雄共に3000ppm群の動物の体重増加は主群の動物で観察されたのと同様に抑制を示したが、回復期間中に雌雄ともに増体重が著しく、回復期間終了時、雄では対照群との差はわずか(約-7%)となり、雌では対照とほぼ同じ体重まで回復した。

図 1 a 体重(主群) 雄

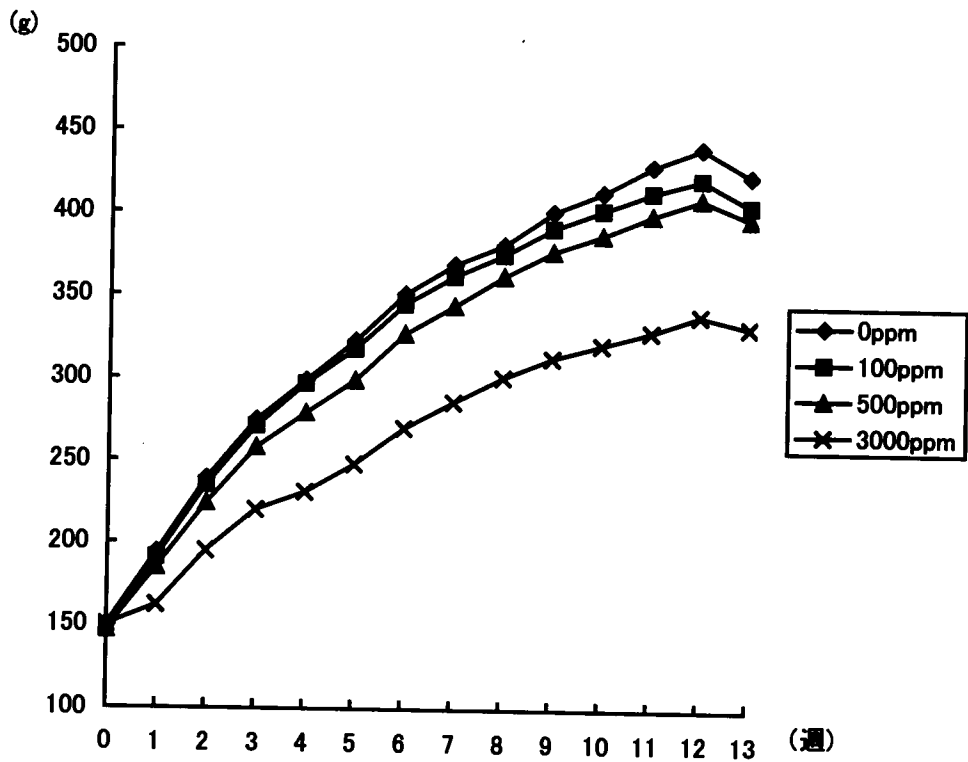


図 1 b 体重(主群) 雌

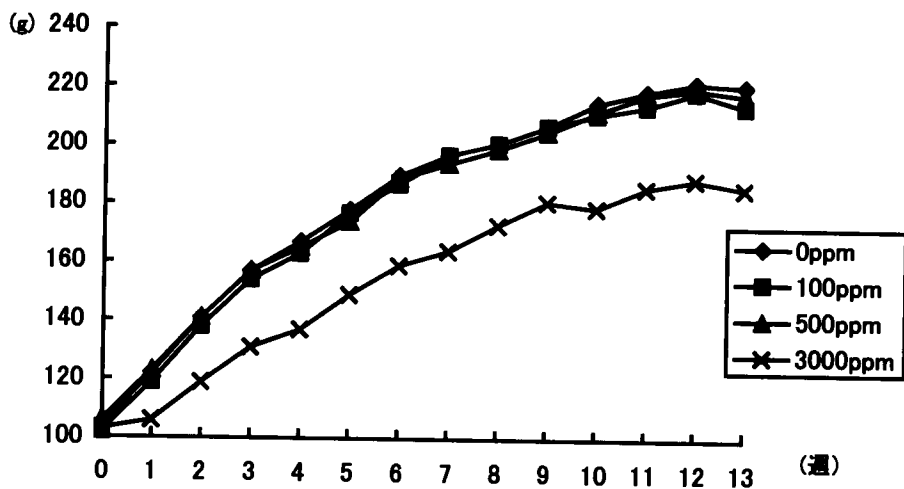
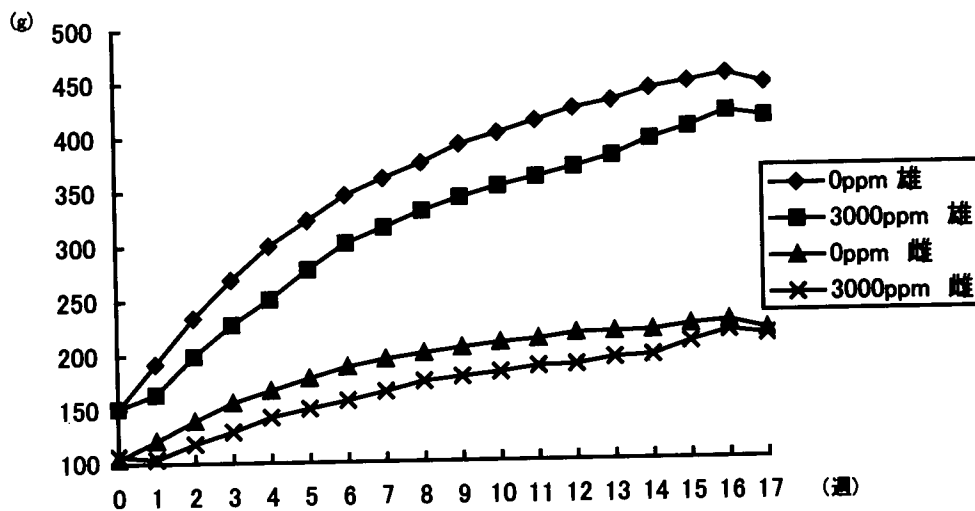


図 1c 体重(回復群)



3. 摂餌量、飲水量及び検体摂取量

摂餌量、飲水量を週 1 回、個体毎に測定した。

摂餌量(動物当たり)にはわずかな減少が認められたが、その減少の程度は毒性的に重要ではないものと考えられた。

平均飲水量(g/動物/日)は 500ppm 群の雄及び 3000ppm 群の雌雄で減少を示した。回復期間中飲水量は対照とほぼ同じであった。

飲水量を表 1 に、検体摂取量を表 2 に示した。

表 1 飲水量(g/動物/日) [主群: 0-96 日]

投与量(ppm)		0	100	500	3000
飲水量	雄	29.9(27.5)*	27.2	24.5	23.4
	雌	18.6	20.5	18.5	15.2

*: 飲水量が異常に多い動物が対照群 2 匹を除外して計算

回復群の対照群の飲水量[0-96 日]: 雄: 26.1g/動物/日, 雌: 18.1 g/動物/日

表 2 検体摂取量(mg/kg 体重/日)

投与量(ppm)		100	500	3000(主群)	3000(回復群)
検体摂取量	雄	6.3	31.7	204.0	209.4
	雌	7.7	36.6	232.1	245.6

4. 臨床検査

血液学的検査は、第 5 週、第 14 週(主群)及び第 18 週(回復群)に実施した。血液生化学検査は、第 4 週、13 週に測定したグルコースを除き、その他は第 5 週(その他)、第 14 週(主群)及び第 18 週(回復群)に実施した。尿検査は第 4 週、第 13/14 週(主群)及び第 18 週(回復群)に実施した。

4-1. 血液学的検査

エーテル麻酔下で、非絶食の動物の後眼窩静脈叢から採取した血液を用い、以下の項目について測定又は算定した。

白血球分画、赤血球数、ヘモグロビン量(Hb)、ヘマトクリット値(HCT)、白血球数、平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、平均赤血球容積(MCV)、網状赤血球数、血小板数、トロンボプラスチン時間(TP)、ハインツ小体、赤血球形態

表 3 に統計学的に有意差の認められた項目を示した。

赤血球系では、投与期間中、赤血球数、赤血球恒数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、網状赤血球及び血小板に関して、いずれの投与群においても、検体投与に関連する明らかな変化は認められなかった。尚、回復期間終了時に 3000ppm 群の雌で、赤血球数、ヘモグロビン量およびヘマトクリットに統計学的な有意な増加が認められた。これらは極めてわずかな増加であり、投与期間中に変動は認められていないことから、毒性学的に意味のないものと考えられた。赤血球形態検査では検体による影響は認められなかった。

トロンボプラスチン時間は投与期間中の検査の両検査日ともに 3000ppm 群の雌雄において有意に延長した。回復期間の終了時にはトロンボプラスチン時間はほぼ対照と同じであり、回復性がみられた。

白血球系では、3000ppm 群の雄の白血球数が 14 週で統計学的に有意に減少した。また白血球分画においては、リンパ球数が 3000ppm 群の雌雄で 14 週に減少した。好中球は 3000ppm 群の雄では 5 週に、雌では 14 週に増加し対照群に比べ統計学的に有意であった。14 週に統計学的に有意であった 3000ppm 群の雄の白血球数および雌雄リンパ球数は回復期間の終了時点においても減少していた。雌の 14 週で増加がみられた好中球は回復終了時において、対照群に比べ差は認められなかった。これら白血球数、リンパ球数、好中球数にみられた変動はいずれの背景データ範囲内にあった。その他の白血球系にみられた変動については経時的な関連性が明確ではなかった。以上のことから、白血球系に対する検体の影響はないものと考えられた。

表3 血液学的検査 (有意差の認められた項目)

用量 (ppm)	100			500			3000		
	投与		回復	投与		回復	投与		回復
	5週	14週	18週	5週	14週	18週	5週	14週	18週
雄									
HCT			/			/		↑104	
TP ^{K+U}			/	↑103		/	▲115	▲112	
白血球 ^{K+U}			/			/		↓72	▼71
好中球 ^{K+U}			/			/	↑153		▲134
リンパ球 ^{K+U}			/			/		▼67	▼66
好塩基球			/			/			↓67
雌									
赤血球 ^{V+D}			/			/			▲106
Hb ^{V+D}			/		↑103	/			▲106
HCT ^{V+D}			/			/			▲105
血小板数 ^{V+D}			/			/			↓88
TP ^{K+U}			/	↑105		/	▲127	▲118	
白血球 ^{K+U}			/			/			↓70
好中球 ^{K+U}			/			/		▲228	
リンパ球 ^{K+U}			/			/		↓69	↓66

↑ ↓ : p<0.05, ▲ ▼ : p<0.01 (V+D; variance+Dunnett, K+U; Kruskal-Wallis+adjusted U-test), 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, /: 群設定なし

[申請者註]

回復性のみられた 3000ppm 群雌雄のトロンボプラスチン時間値は個体値が当該施設の背景データ値(3S 幅)をわずかに上回っている例が散見された。一方、1年間反復経口毒性試験及び発がん性試験においてはトロンボプラスチン時間に影響は認められていなかった。今回認められたトロンボプラスチン時間の延長については、検体による肝障害(トランスアミナーゼの上昇など)が認められているため投与による影響は否定できないが、回復性があること、関連項目(血小板、臓器の出血傾向)に影響が認められていないこと、また長期的な暴露では影響が認められていないことから、本剤の凝固系への毒性学的意味は低いものと考えられた。

参考として背景データ [2SD 幅, ()内は 3SD 幅]

トロンボプラスチン時間(sec)

8-11 週齢/雄 24.5~30.1(23.1~31.5), 雌 22.9~29.0 (21.4~30.6)

12-25 週齢/雄 24.4~30.1(23.0~31.5), 雌 23.3~28.0 (22.1~29.2)

白血球 (10E9/L)

12-25 週齢/雄 6.36~13.38(4.91~15.13)

リンパ球 (10E9/L)

12-25 週齢/雄 5.23~11.96(3.55~13.64), 雌 2.50~9.75(0.69~11.56)

好中球 (10E9/L)

12-25 週齢/雄 0.06~1.40(~1.73), 雌~1.37 (~1.75)

4-2. 血液生化学的検査

以下の項目について測定を行った。尚、これらの項目のうち、グルコースは無麻酔下、絶食の動物の尾静脈から採血し除蛋白処理した全血を用い測定した。その他の項目の測定には、エーテル麻酔下で、非絶食のラットの後眼窩静脈叢から採血した末梢血の血漿を用いて行った。

酵素/アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALAT), 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 (ASAT)

基質/アルブミン (ALB), 総ビリルビン (BIL-t), コレステロール (CHOL), クレアチニン (CREA), 蛋白 (PROT), トリグリセリド (TRIGL), 尿素窒素 (UREA), グルコース (GLUC)

電解質/塩素 (Cl), カルシウム (Ca), 無機リン (P), カリウム (K), ナトリウム (Na)

甲状腺機能関連項目/トリヨードチロニン (T3), チロキシン (T4), チロキシン-結合能 (TBC), 甲状腺刺激ホルモン (TSH)

表 4-1、4-2 に統計学的に有意差の認められた項目を示した。

酵素

3000ppm 群では ASAT (雌) 及び ALAT (雌雄) で、投与期間中の両検査日に有意に高い活性を示した。ALAT に対する影響のほうが ASAT よりも強かった。ALP は 3000ppm の両性及び両検査日に有意に高かった。一方、500ppm 群の雌雄では 5 週の ALP 値が若干高かった (雄には有意性なし) が、14 週では認められず、投与中に回復を示した。剖検及び病理組織検査では関連する所見がみられていないため、この群における一過性の ALP 値の上昇は毒性学的関連性のないものと考えられた。

4 週間の回復期間後、ALP 活性は雄では完全に回復していた。一方、3000ppm 群の雌では ALP 活性は有意に高かったが、その上昇はわずかであり、8 例中 1 例を除き、背景データ幅 (2SD; 104-250U/L) 内であり、2SD 幅に入らなかった 1 例も 3SD 幅 (67-286U/L) には入ったことから、ほぼ正常範囲に至るまでの回復は認められているものと考えられた。その他の全ての酵素活性は雌雄において対照とほぼ同じであった。

基質

3000ppm 群の雌雄で認められた統計学的に有意な変動は、動物状態の悪化によるものと考えられた。しかしながら、本検体の作用機作 (脂質合成障害) を考慮し、また肝臓や副腎での病理組織学的所見が認められることから 3000ppm で認められた CHOL および TRIGL、BIL-t の統計学的に有意な減少は検体の直接的な影響が加わっているものと考えた。

尚、100ppm 群雄の 14 週と 500ppm 群雌雄の 5 週および 14 週で認められた CHOL

の統計学的に有意な減少は、いずれも背景データ範囲内(8-11週齢；雄：1.41～2.78mmol/L, 雌1.30～2.65mmol/L, 12-25週齢雄：1.41～3.30mmol/L, 雌0.376～1.33mmol/L)に入っていたため、毒性学的な意味はないものと考えられた。また、TRIGL濃度は、雄では100ppm群において14週で、雌では500ppm群において5週で統計学的に有意な低下がみられた。雄の対照動物の4匹は14週において高いTRIGL濃度を示したこと、また個体値全てが背景データ範囲内(0.65～2.88mmol/L)にあることを考慮すると、14週における100ppm群の雄のTRIGL値は、統計学的な有意差はみられたものの、毒性学的に問題となる低下ではないものと考えられた。さらに、500ppm群の雌での5週における統計学的に有意な低下は、何れも背景データ範囲内(0.21～2.15mmol/L)にあり、14週では有意差が認められないことから、検体の影響とは考えられなかった。この考察は100ppmおよび500ppm群では、CHOLやTRIGLの低下に関連した形態学的変化もみられないことから、支持されるものと考えられた。

電解質

3000ppm群の雌雄でみられた変動は、動物の全身状態の悪化による影響と考えられたが、いずれの変動も対照群に比べわずかであった。

表 4-1 血液生化学的検査/酵素・基質関連項目 (有意差の認められた項目)

用量 (ppm)	100			500			3000		
	投与		回復	投与		回復	投与		回復
	5 週	14 週	18 週	5 週	14 週	18 週	5 週	14 週	18 週
雄									
ALAT ^W			/			/	↑167	↑150	
ALP ^W			/			/	↑155	↑213	
CHOL ^W		↓85	/	↓75	↓75	/	↓40	↓42	
TRIGL ^{K+U}		↓71	/			/	↓37	↓35	
UREA ^{V+D}			/			/		↑120	
BILI-t ^{K+U}			/			/		↓83	
PROT ^{V+D}			/			/	↓92	↓92	
Ca ^W		↓99	/			/	↓96		
P ^W			/			/		↓62	
雌									
ASAT ^W			/			/	↑144	↑146	
ALAT ^W			/			/	↑230	↑282	
ALP ^W			/	↑136		/	↑214	↑296	↑143
CHOL ^W			/	↓69	↓68	/	↓36	↓30	
TRIGL ^{K+U}			/	↓65		/	↓39	↓23	
UREA ^{V+D}			/			/	↑116	↑117	
BILI-t ^{K+U}			/			/	↓77	↓67	↓77
PROT ^{V+D}			/			/	↓90	↓88	↓92
ALUB ^{V+D}			/			/	↓93	↓89	↓92
GLUC ^{V+D}			/			/			↓95
Na ^W			/			/			↓99
Cl ^W			/		↑102	/	↑102	↑102	
Ca ^W			/			/	↓97		
P ^W			/			/		↓66	↑128

↑ ↓ : p<0.05 , ↑↓ : p<0.01 (W; Adjusted Welsh, K+U; Kruskal-Wallis+U, V+D; variance+Dunnnett) , 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, / : 群設定なし

*グルコースは 4 週、13 週に測定

甲状腺機能関連項目

3000ppm 群の雄は有意に低い T3 (14 週) 及び T4 (5 及び 14 週) を示し、TBC (14 週) 及び TSH (5 週 (有意差なし) 及び 14 週) の上昇を伴っていた。同群の雌ではこれらの作用は雄に比べ軽度であり、TBC (5 週) 及び TSH (5 及び 14 週) の有意な上昇が認められたが、T3、T4 には有意な差が認められなかった。500ppm では雌において 14 週で統計学的に有意な TSH の増加が認められた。

対照から有意差があったその他いくつかの値 (TBC ; 100ppm 及び 500ppm 群の雌, 5 週) は投与用量との相関がないか又は対照との差が無視できる程小さいので毒性学的影響ではないものと考えられた。

回復期間の終了時には、3000ppm 群の雌の TBC 値を除いて全ての値が対照とほぼ同じであった。この雌において有意差の認められた TBC の個体値は背景データ値内(12-25 週 : 2SD/0.72~0.97TBI)にあった。

表 4-2 血液生化学的検査 甲状腺関連項目 (有意差の認められた項目)

用量 (ppm)	100			500			3000		
	投与		回復	投与		回復	投与		回復
	5 週	14 週	18 週	5 週	14 週	18 週	5 週	14 週	18 週
雄									
T3 ^{K+U}			/			/		↓84	
T4 ^{K+U}			/			/	↓75	↓73	
TBC ^{K+U}			/			/		↑111	
TSH ^{K+U}			/			/		↑228	
雌									
T3 ^{K+U}			/			/			
T4 ^{K+U}			/			/			
TBC ^{K+U}	↑109		/	↑108		/	↑113		↑105
TSH ^{K+U}			/		↑175	/	↑172	↑235	

↑ ↓ : p<0.05 , ↑ ↓ : p<0.01 (K+U;Kruskal-Wallis+U) ,
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、/ : 群設定なし

[申請者注]

雌に対する 4 週間反復経口投与毒性試験(本報告書に予備試験①として収載)において、5000ppm 群で、UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ(UDP-GT)の統計学的に有意な誘導(対照群の 191%)が認められた。従って、上記甲状腺関連項目の変動は、検体の甲状腺に対する直接的な作用ではなく、むしろ肝薬物代謝酵素である UDP-GT の誘導の影響によるものと考えられた。

4-3. 尿検査

尿検体は 16 時間(夜間)室温で採取した。尿採取期間中は水を自由に与えたが、餌は与えなかった。

半定量検査

潜血, ビリルビン, グルコース, ケトン体, pH, 蛋白質, 沈渣, ウロビリノーゲン

定量検査

クレアチニン(CREA)*, 比重, 蛋白(PROT)*, 尿素(UREA)*, 尿量(VOL), 蛋白/クレアチニン比(PROT/CREA) *尿総排泄量としても示す(濃度×VOL)

半定量的に測定した血液、ビリルビン、グルコース、蛋白質、ウロビリノーゲン及びケトン体濃度及び pH 値にも全動物群において異常はなかった。沈渣にも雌雄において異常はなかった。

定量検査において、統計学的に有意差の認められた項目を表5に示した。

3000ppm群の雌雄(雌;4および13/14週, 雄;4週)では尿量の低下(統計学的な有意差はなし)がみられ、クレアチニン(濃度×尿量)や蛋白排泄(濃度×尿量)のわずかな低下、および尿比重のわずかな増加を伴っていた。これらは病的な状況を示したものではなく尿量減少の二次的作用と考えられた。この低い尿量は若干低い飲水量によるものと思われ、これによって水を保持する腎臓の機能が亢進したものと考えられた。この群の動物では全身症状の悪化が認められているが、尿分析からは特別な病態の徴候は認められなかった。

回復期間の終了時には尿分析の結果に对照群と検体投与群との間で著明な差は認められなかった。

表5 尿検査(有意差の認められた項目)

用量(ppm)	100			500			3000		
	投与		回復	投与		回復	投与		回復
	4週	13/14週	18週	4週	13/14週	18週	4週	13/14週	18週
雄									
PROT* [†]			/			/	↓71		
CREA* [†]			/			/	↓71	↓76	
雌									
比重 ^{K+U}			/			/	↑101		
PROT* [†]			/			/			↑153
CREA* [†]			/			/	↓73		
Urea* [†]									↑118

* (濃度×尿量)値を比較。

↑↓: p<0.01 (V+D;variance+Dunnett, K+U;Kruskal-Wallis+adjusted U-test) ↑↓: p<0.05, 表中の数値は変動の目安として对照群を100とした場合の値を表したもの、/: 群設定なし

5. 眼科学的検査

眼科学的検査を全ての群の全動物について投与開始前(週0)に実施した。更に对照群及び最高用量群について、投与終了時(13週;主群)及び回復終了時(17週;回復群)に実施した。

両眼の瞳孔反射を最初に暗室で検査した。Mydriaticum-Stulln[®]の点眼により瞳孔を散大させた後、屈折系及び眼底について間接検眼鏡を使用して検査した。またスリットランプを使用して眼を検査した。

試験した全ての動物で、検体による眼に対する影響は観察されなかった。

6. 免疫毒性学的検査

14週に主群各用量6匹の動物を免疫毒性学的検査に供した。

下記項目について検査し、表6に統計学的に有意差の認められた項目を示した。

1) 脾臓内の細胞数

3000ppm群の雌雄において脾臓中の細胞数が減少し、雄では有意であった。

脾臓細胞の大きさについては、その分布に影響はみられなかった。

2) 脾臓細胞の亜分画解析(蛍光分析/FACScan分析；各群の動物毎に測定)

3000ppm群の雄においてB細胞(PanB^{total})及びマクロファージ(I-a^{total}；統計学的な有意差なし)の活性化マーカーの発現増加が認められた。T細胞(CD2^{total}, CD5^{total})及びヘルパーT細胞(CD4^{total}, CD4^{total(4/8)}(統計学的な有意差なし))のマーカーは3000ppm群の雌雄において低下した。

3) 脾臓におけるマクロファージ活性(各群の動物毎に測定)

3000ppm群の雌雄において脾臓細胞のマクロファージ活性状態は著しく上昇していた。

4) 血清中の抗体価(IgG、IgM及びIgA)(サンドイッチELISA法；動物毎に測定)

血清中のIgA及びIgGの抗体力価は3000ppm群の雌雄において減少した。

今回、3000ppm群の雌雄で上記のような変動がみられたが、これは顕著な毒性学的影響の結果として生じた二次的な変化であり、検体の直接的な免疫系への影響ではないと考えられた。

表6 免疫関連項目(有意差の認められた項目)

性別	雄			雌		
	100	500	3000	100	500	3000
投与量(ppm)						
脾臓細胞数			↓52			
FACScan Pan B ^{total}			↑142			
CD2 ^{total}			↓80			
CD5 ^{total}			↓77			↓79
CD4 ^{total}			↓85			↓80

↑↓: p<0.05 (CD5^{total} 雌のみ Willams の t 検定, その他; Dunnett 検定), 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の。

7. 剖検

投与終了時に主群のすべての動物を、また回復期間終了時に残りのすべての動物(回復群)を、エーテルの深麻酔下で放血致死させた。動物を解剖し、臓器・組織の詳細な病理解剖学的検査を実施した。変化が認められた場合には、その位置、大きさ、色及び硬さについて記録した。

投与期間および回復期間の終了時には特記すべき臓器の変化は認められなかった。

8. 臓器重量

投与期間の終了時及び回復期間の終了時、全生存動物を対照として、脳、心臓、肝臓、脾臓、腎臓(両側)、副腎(両側)、胸腺、精巣上体、卵巣(両側)及び精巣(両側)の臓器重量を測定し、それらの対体重比も算出した。

表7に統計学的に有意差の認められた項目を示した。

剖検時、主群雌雄 3000ppm 群の動物は、対照群に比べ明らかに低体重であり、回復期間終了時においても、統計学的有意差はみられなくなったものの低値であった。以下の臓器重量における変動は、この群でみられた低体重に起因したものと考えられた：

脳(雌雄、対体重比の増加)、副腎(雄、実重量の低下)、心臓(雌雄(雄のみ統計学的に有意)、実重量の低下)、精巣(対体重比の増加)、脾臓(雌雄、実重量の低下)、胸腺(雌雄、実重量、対体重比の低下)並びに腎臓(雌雄、対体重比の増加)。

一方、この体重の影響を考慮したとしても、3000ppm 群の雌雄における肝臓(対体重比の増加)の重量変化は、検体には薬物代謝酵素誘導作用があることから、検体投与との関連を否定することはできなかった。

回復群では腎臓の対体重比(雄)の増加、雌雄胸腺実重量(雌雄)及び対体重比(雌雄)の低下には回復傾向はみられるものの依然として統計学的有意な差がみられた。精巣上体の実重量の統計学的に有意な低下は、投与終了時には認められていないため、偶発的な変化と考えられた。

表 7 臓器重量 (有意差の認められた項目)

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		100	500	3000	100	500	3000
検査時期		投与終了時					
体重				↓79			↓86
脳	対体重比			↑124			↑116
副腎	実重量			↓81			
心臓	実重量			↓87			
	対体重比	↑109		↑111			
肝臓	実重量			↓88			
	対体重比			↑111			↑109
脾臓	実重量			↓75			↓75
胸腺	実重量			↓37			↓45
	対体重比			↓46			↓51
腎臓	対体重比		↑111	↑120			↑110
精巣	対体重比			↑125	/	/	/
検査時期		回復期間終了時					
体重				(94)			(97)
脳	対体重比	-	-		-	-	↑106
胸腺	実重量	-	-	↓51	-	-	↓60
	対体重比	-	-	↓54	-	-	↓61
腎臓	対体重比	-	-	↑113	-	-	
精巣上部	実重量	-	-	↓89	-	-	

↑ ↓ : p<0.05, ↑ ↓ : p<0.01 (Dunnett), () ; 統計学的に有意差なし
 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。

9. 病理組織学的検査

以下の臓器について Davidson 溶液で固定した。但し、肺(注入固定後)及び肝臓の1葉は、4%ホルムアルデヒド溶液中で固定した。膀胱は注入固定処理を行った。

副腎, 大動脈, 脳(大脳, 小脳, 橋/延髄), 精巣上部, 食道, 眼及び眼瞼, 外涙腺, 大腿骨(骨髄及び関節を含む), ハーダー氏腺, 頭部-鼻部-咽頭, 心臓, 十二指腸, 空腸, 回腸, 盲腸, 結腸, 直腸, 腸の残部, 腎臓, 喉頭, 肝臓, 肺, リンパ節(下顎及び腸間膜), 乳腺, 視神経, 卵巣, 卵管, 脾臓, 脳下垂体, 前立腺, 唾液腺, 坐骨神経, 精のう(凝固腺を含む), 骨格筋, 皮膚(乳腺部), 脊髄(頸部, 胸部及び腰部), 脾臓, 胸骨(骨髄を含む), 胃(前胃及び腺胃), 精巣, 胸腺(存在している場合), 甲状腺(上皮小体を含む), 舌, 気管, 尿管, 尿道, 膀胱, 子宮(頸部を含む), 陰, 外耳道腺, 個体識別部位(入墨した尾), そして肉眼所見を有するすべての臓器・組織

骨組織（大腿骨、頭、胸骨及び脊椎付きの腰骨）は最初に脱灰し、次いで他の組織と同様にパラプラストに包埋した。上記組織から約 5 μ m の厚さの切片を作製し（眼瞼、喉頭、残余小腸、尿管、尿道、外耳道腺及び個体識別を除く）、ヘマトキシリン及びエオジン（H&E）で染色した。追加して作製した精巣と精巣上体の切片は過ヨウ素酸シッフ反応（PAS）で、脾臓をプルシアンブルー法で、そして腎臓（雄）をアザンで染色した。またホルマリンで固定した肝臓の凍結切片はオイルレッド O（ORO）で染色した。

病理組織学的検査は下記のように実施した：

甲状腺（上皮小体/気管/食道と共に）、肝臓（ORO）、副腎、卵巣/子宮/膈、腎臓、十二指腸/空腸/回腸、大腿骨/胸骨（雌）、脾臓、胸腺、腸間膜リンパ節（雌）、肉眼所見を有する組織	全群
肝臓（H&E）、腎臓、肺	主群
その他の臓器	対照群+最高用量群

主要な病理組織学的所見は表 8 に示した。

小腸では 500ppm 群以上の雌及び 3000ppm 群の雄で、腸管細胞に細胞質空胞化が認められた。これは空腸において最も著明であったが、回復期間内に完全に回復した。

肝臓では、H&E 染色では群間に差は認められなかったが、ORO 染色の結果、3000ppm 群の雄で門脈周囲の肝細胞の脂肪貯蔵が減少がみられた。この所見（脂肪、門脈周囲）の程度は認められたラット全てにおいて軽微又は軽度であった。雌においては明確な差は認められなかった。回復群雄での脂肪貯蔵は対照に比較して依然として低かったが、統計学的な有意差はなくなり、また回復群雌においては対照群とほぼ同じ脂肪貯蔵を示した。

甲状腺では 3000ppm 群の雌雄において、ろ胞細胞肥大の発生頻度及び程度の増加が示された。500ppm 群の雌ではこの変化の発生頻度の増加が認められたが、統計学的な有意差はなく、また程度の平均値は対照とほぼ同じであった。3000ppm 回復群において、この所見は雄では回復性であったが、雌では統計学的に有意ではないものの、十分な回復にはいたらなかった。また、コロイド変化（濃縮し、部分的に凝集したコロイド）を示す例の増加が 3000ppm 群の雄で認められた。回復群では 3000ppm 群の雌雄で頻度の増加がみられた（雄では統計学的有意差なし）。甲状腺でみられたろ胞細胞肥大及びコロイド変化の増加は、本検体の UDP-GT 誘導に伴う二次的な影響と考えられた。

副腎では 3000ppm 群の雌で束状帯細胞に細胞質の好酸性化を示す動物数の増加が認められた（統計学的有意差なし）。この所見は細胞質が均質に染色されて

いる状態を示したものであった。この副腎でみられた所見はコレステロール貯蔵の減少を示唆しているものと考えられた。副腎皮質は血液由来のコレステロールを貯蔵し、その量は血液中のコレステロール濃度に大きく依存しているため、観察された血漿中のコレステロールの減少と関連しているものと考えられた。尚、この変化は回復期間後には完全に回復した。

子宮角の低形成が 3000ppm 群の雌 5 例に認められた。特に卵巣は正常であったので、この所見の病理機序は明らかではない。この変化は回復群では認められなかった。

胸腺の萎縮を示す例数の増加が 3000ppm 群の雌雄で主群また回復群(雌では有意差なし)で認められた。この変化は同群における著しい毒作用の二次的なものと考えられるが、このタイプの試験に使用される成熟ラットではこの所見の回復性を期待するのはむしろかしいとされている。

腸間膜リンパ節では 3000ppm 群の雌で泡沫細胞を伴う大きなマクロファージ塊の集簇を示す例数の増加がみられた。この所見は回復群の雌でも対照群に比べ頻度が高く認められた。

脾臓では、赤脾髄中のシデリン貯蔵が 3000ppm 群の雌雄において減少した。3000ppm 群の主群において脾臓実重量の低下がみられた。尚、この所見には回復性がみられた。さらに、3000ppm 群の雌 2 匹は髄外造血の増加を示した。

骨髄(大腿骨及び胸骨)において脂肪細胞の増加が 3000ppm 群の雌に認められたが、主群の 3000ppm 群の雄又は回復群の 3000ppm 群の雌ではそれぞれの対照群との間に差はなかった。骨髄における脂肪細胞数の増加は、通常造血低下を示唆しているといわれており、雌における白血球数及びリンパ球数の低下との関連は否定できない可能性もある。しかし、白血球及びリンパ球の数は雄でも低かったが、骨髄における変化と関連しなかった。さらに、赤血球に関しては相違は認められなかった。白血球分画における若干の変動は検体と関連するようであるが、脾臓及び骨髄の血液学的検査及び病理組織学的検査からはこれらの変化の機序について手がかりを得ることができなかった。

腎臓では 3000ppm 群の雄で近位尿細管に硝子滴の増加を示した。硝子滴は α -2-ミクログロブリンと思われる。このような例は以前に実施した亜急性試験の対照動物でも認められ、回復群の発生率は回復群対照とほとんど同じであったことから自然発生的なものと考えられた。また 500 及び 3000ppm 群の雌においてヘンレ係蹄の軽度の鉍質沈着を認めた。この所見は回復群でも認められた。

この所見の発生頻度に用量関連性が認められなかったこと、雌のみに認められ、雄では観察されなかったこと、また4週間の反復経口投与毒性試験(本資料に添付)の5000ppmにおいても認められなかったこと、1年反復経口投与毒性試験(毒性資料 No. 16)あるいは2年間発がん性試験(毒性資料 No. 18)で認められなかったことから、この所見は偶発的な所見であり、投与に関連していないものと考えられた。

表8 主要な病理組織学的所見

性群	雄						雌					
	主群				回復群		主群				回復群	
用量(ppm)	0	100	500	3000	0	3000	0	100	500	3000	0	3000
検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	8
十二指腸 細胞質の空胞化	0	0	0	5*	0	0	0	0	0	5*	0	0
空腸 細胞質の空胞化	1	0	0	10**	0	0	0	0	4*	9**	0	0
回腸 細胞質の空胞化	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
肝臓(ORO) 脂肪の貯蔵(門脈周囲)	7	7	7	1**	8	4	6	3	5	2	2	3
甲状腺 ろ胞細胞肥大 コロイド変化#	5 2	6 2	6 5	10* 10**	6 6	5 9	1 0	2 1	5 1	8** 3	2 1	5 7**
副腎皮質 細胞質の好酸性化	0	0	0	0	0	0	2	0	0	6	0	0
子宮 子宮角の低形成	-	-	-	-	-	-	0	0	0	5*	0	0
胸腺 萎縮	0	0	0	5*	0	4*	0	0	0	4*	0	2
リンパ節(腸間膜) 泡沫細胞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4*	0	5*
脾臓 シデリン 髓外造血の増加	10 0	10 0	10 0	8 0	10 0	10 0	10 0	10 0	10 0	3** 2	10 0	8 0
骨髄 大腿骨, 脂肪細胞の数の増加	0	-	-	0	0	0	0	0	0	5*	5	6
胸骨, 脂肪細胞の数の増加	0	-	-	0	0	0	0	1	1	4*	6	5
腎臓 硝子滴 鉍質沈着	3 0	2 0	4 0	6 0	6 0	4 0	0 0	0 0	0 5*	0 4*	0 0	0 3

- ; 検査せず/なし, * : p<0.05, ** : p<0.01 (Fisher 検定-申請者により実施)

: 濃縮し、部分的に凝集したコロイド

以上、本試験における検体の影響として、3000ppm 群では臨床症状(雌)、死亡例(雌)がみられ、明らかな増体重抑制(雌雄)、飲水量の低下(雌雄)がみられた。臨床検査では、トロンボプラスチン時間の延長(雌雄)、ASAT(雌)、ALAT(雌雄)、ALP(雌雄)、コレステロール(雌雄)、トリグリセリド(雌雄)、T3(雄)、T4(雄)の低下、TSHの増加(雌雄)、TBCの増加(雌雄)がみられた。臓器重量(雌雄)では、肝対体重比の増加がみられた。またその他体重減少の二次的な影響として、脳、副腎、心臓、脾臓、胸腺、腎臓、精巣に重量変化がみられた。病理組織学的検査では、十二指腸及び空腸の細胞質の空胞化(雌雄)、肝臓門脈周囲の脂肪貯蔵の減少(雄)、甲状腺ろ胞細胞肥大(雌雄)及びコロイド変化(雌雄)、副腎の細胞質の好酸性化(雌)、子宮角の低形成、胸腺萎縮(雌雄)、腸間膜リンパ節で泡沫細胞を伴う大きなマクロファージ塊の集簇(雌)、脾臓におけるシデリンの減少(雌)、骨髓の脂肪細胞の増加(雌)がみられた。

500ppm 群では低体重(最終時; 雄)、飲水量の低下(雄)、TSHの増加(雌)及び空腸の細胞質の空胞化(雌)がみられた。

100ppm 群では、検体投与による毒性徴候は認められなかった。

従って、本試験における無毒性量は、雌雄共に 100ppm (雄; 6.3mg/kg 体重/日, 雌: 7.7mg/kg 体重/日) であると判断した。