

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

農薬抄録

一般名：テフリルトリオン

「除草剤」

(作成年月日) 平成 19 年 2 月 14 日
平成 19 年 2 月 26 日改訂
平成 19 年 5 月 31 日改訂
平成 19 年 11 月 26 日改訂
平成 20 年 8 月 15 日改訂
平成 21 年 1 月 27 日改訂
平成 21 年 4 月 15 日改訂

(作成会社名) 全国農業協同組合連合会
北興化学工業株式会社
バイエルクロップサイエンス株式会社



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

目次

	頁
I. 開発の経緯	2
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	16
V. 残留性及び水質汚濁性	21
VI. 有用動植物等に及ぼす影響	28
VII. 使用時安全上の注意、解毒法等	44
VIII. 毒性	毒-1
1. 原体	毒-8
(1) 急性毒性	毒-8
(2) 皮膚及び眼に対する刺激性	毒-13
(3) 皮膚感作性	毒-16
(4) 急性神経毒性	毒-18
(5) 急性遅発性神経毒性	毒-19
(6) 90日間反復経口投与毒性	毒-20
(7) 反復経口投与神経毒性	毒-38
(8) 28日間反復投与遅発性神経毒性	毒-43
(9) 1年間反復経口投与毒性及び発がん性	毒-44
(10) 繁殖毒性及び発生毒性	毒-125
(11) 変異原性	毒-155
(12) 生体機能影響	毒-162
(13) その他	毒-167
2. 原体混在物及び代謝物	毒-194
3. 製剤	毒-218
IX. 動植物及び土壌等における代謝分解	代-1
[附] テフリルトリオンの開発年表	付-1

I. 開発の経緯

1. 発見の経緯

ヘキストシェーリングアグレボ株式会社（現バイエルクロップサイエンス株式会社）成東研究所は、1989年より、水田に発生する幅広い雑草に対し優れた効果があり、かつ、45日以上残効を有する高活性化合物の探索を進め、1990年初期にトリケトン系化合物が本条件に見合う除草活性を有することを見出した。その後、本系統化合物の構造と活性を精査し、1999年に、2-{2-クロロ-4-メシル-3-[(テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ)メチル]ベンゾイル}シクロヘキサン-1,3-ジオン（一般名：テフリルトリオン（ISO 申請中））を除草活性、水稻に対する安全性、製剤化のための物理化学性等の観点から最適化合物として選抜した（特許番号 特表 2002-527418号）。

2. 開発の経過

ヘキストシェーリングアグレボ株式会社での初期評価から2年後の2001年に、(財)日本植物調節剤研究協会委託試験において、テフリルトリオン（AVH-301）1キロ粒剤の検討を行い、2002年よりテフリルトリオン混合剤の検討を開始した。

その後、本剤の開発の進め方について検討し、2003年12月に、バイエルクロップサイエンス株式会社、全国農業協同組合連合会及び北興化学工業株式会社の3社が本剤を共同で開発することを決定した。本剤は、平成15年度の農林水産省新農薬開発促進事業に採用され、その事業の下に一部の安全性試験を実施した。

なお、ヘキストシェーリングアグレボ株式会社は、2000年1月1日に社名をアベンティスクロップサイエンスジャパン株式会社に、次いで、2001年10月1日にアベンティスクロップサイエンスシオノギ株式会社に、次いで、2002年10月1日にバイエルクロップサイエンス株式会社に社名変更した。

3. 薬剤の有効性及び作用特性

本剤は、社内試験において、水田条件下で移植直後の水稻に対して高い安全性を有し、ノビエの2.5葉期までに発生する一年生の広葉雑草、カヤツリグサ科雑草はもとより、多年生の広葉雑草、カヤツリグサ科雑草に対しても高い殺草活性を示すことが明らかになった。そこで、2001年から(財)日本植物調節剤研究協会の水稻作関係除草剤委託試験を開始した。まず、2001年の初中期一発剤の第一次作用性試験を実施した結果、ノビエ2.5葉期までの一年生雑草及び多年生雑草に対し殺草活性を有することが確認された。ただし、本剤はノビエに対して除草活性がやや弱いことから、ノビエに有効な除草剤と混合した一発剤として開発を進めることとした。2002年より、オキサジクロメホンとの混合フロアブル、2003年よりオキサジクロメホン、フェントラザミド及びメフェナセットと混合した1キロ粒剤の第二次適用性試験を開始し、これら全ての混合剤が実用性ありとの評価が得られた。さらに、2006年からは、ピラクロニルとの混合剤の試験を開始した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

4. 諸外国での開発

現在、日本以外においてテフリトリオン単剤及び同剤を含有する混合剤の開発は行っていない。

II. 物理的・化学的性状

1. 有効成分の名称及び化学構造

1) 一般名

テフリルトリオン (ISO 申請中)

tefuryltrione

2) 別名

商品名 : マイティーワン 1 キロ粒剤 (Mityone)

試験名 : AE 0173473、AVH-301、AE473

3) 化学名

英名 : 2-{2-chloro-4-mesyl-3-[(tetrahydrofuran-2-yl-methoxy)methyl]benzoyl}cyclohexane-1,3-dione (IUPAC 名)

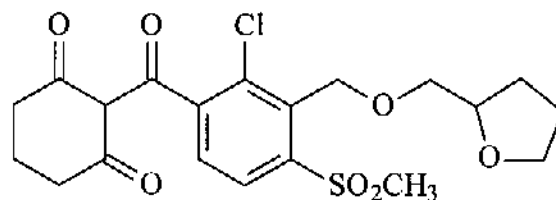
2- {2-chloro-4-mesyl-3-[(RS)-tetrahydrofuran-2-ylmethoxymethyl]benzoyl} cyclohexane-1,3-dione (IUPAC 名)

2- {2-chloro-4-mesyl-3-[(RS)-tetrahydro-2-furylmethoxymethyl]benzoyl} cyclohexane-1,3-dione (IUPAC 名)

1,3-Cyclohexanedione,2-2-chloro-4-(methylsulfonyl)-3-[[[tetrahydro-2-furanyl]methoxy]methyl]benzoyl (CA 名)

和名 : 2-{2-クロロ-4-メシル-3-[(テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ)メチル]ベンゾイル}シクロヘキサン-1,3-ジオン

4) 構造式



5) 分子式

$C_{20}H_{23}ClO_7S$

6) 分子量

442.91

7) CAS No.

473278-76-1

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

2. 有効成分の物理的・化学的性状

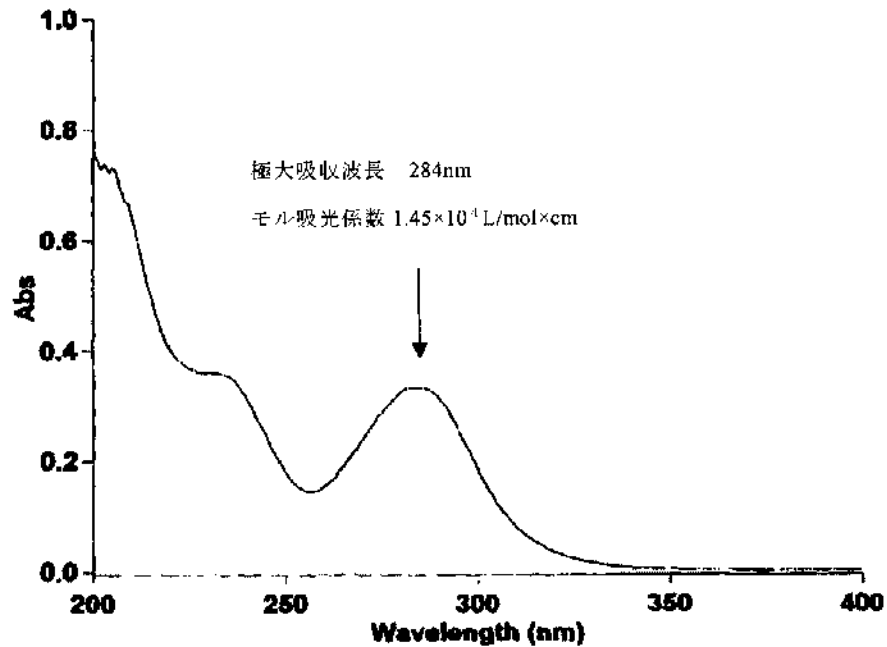
項目		結果	方法	試験機関（報告年） GLP適用	
1	色調・形状・臭気	淡黄色粉末、無臭	官能法	(2002)	
2	密度	1.42 g/cm ³ (20±1℃)	OECD109(比重瓶法)	(2004)、GLP	
3	融点	113.7～115.4℃	OECD102(熔融顕微鏡法)		
4	沸点	163℃付近で分解のため、測定できず	OECD103(示差熱分析)		
5	蒸気圧	< 1.0×10 ⁻⁵ hPa (20℃)	OECD104(蒸気圧天秤法)		、GLP
6	溶解度 有機溶媒	水	0.106 g/L (20℃, pH2) 64.2 g/L (20℃, pH7) 57.5 g/L (20℃, pH9)	OECD105(フラスコ法)	(2002)、GLP
		エタノール	6.7 g/L (20℃)	OECD105(フラスコ法)	
		n-ヘキサン	33.5 mg/L (20℃)		
		トルエン	48.2 g/L (20℃)		
		ジクロロメタン	>600 g/L (20℃)		
		アセトン	200～300 g/L (20℃)		
		酢酸エチル	70.0 g/L (20℃)		
DMSO	300～600 g/L (20℃)				
7	解離定数	pKa=3.2 (20℃)	OECD112(分光光度法)	(2002)、GLP	
8	分配係数	logPow=1.9 (25±1℃, pH2.0)	OECD107(フラスコ振とう法)	(2004)、GLP	
9	安定性	熱安定性	163℃付近で分解	OECD113(示差走査熱量分析法)	(2004)、GLP
		土壌吸着係数	K _{FOC} =108～1226	OECD106	(2005)、GLP
		加水分解	安定 (pH 4,7,9)	OECD111	(2004)、GLP
		水中光分解性	緩衝液 DT50 257～365hr 自然水 DT50 48.1～133.3hr	光強度 49.7W/m ² 測定波長 300～400nm	(2007)、GLP
10	UV/VIS、IR、MS、NMR スペクトル	別頁		(2002)、GLP	

① UV/VIS

UV/VIS - spectrum of AE 0173473 (acidic medium) 200-400 nm

21.01.02 15:24:26 Page 1 of 4

Aventia CropScience - Produktanalytik / Frankfurt
Gerät: UV 04
Instrument Serial Number EL90013401



Prüfeinrichtung : Aventia CropScience - Produktanalytik / Frankfurt
Prüfgegenstand : AE 0173473
Code - Nr. : AE 0173473 00 1899 0001
Studien - Nr. : PA02/002

Scan Report Mo 21 Jan 03:23:49 PM 2002

Batch: C:\Water\Cary WinUV\CropScience\Spektren\daten unter GLP\AE
0173473\sauer\sauer - Prüfgegenstand zu Ew.2 Verd.1.BSW

Software version: 01.00(B)

Operator: A.Wilche Konzentration : 10,21 mg/L
Lösungsmittel : Methanol G Chromasolv / Salzsäure 1 mol/L 90:10 (v/v)
Schichtdicke : 1 cm

Sample Name: sauer - Prüfgegenstand zu Ew.2 Verd.1

Collection Time 21.01.02 10:23:48

Peak Table

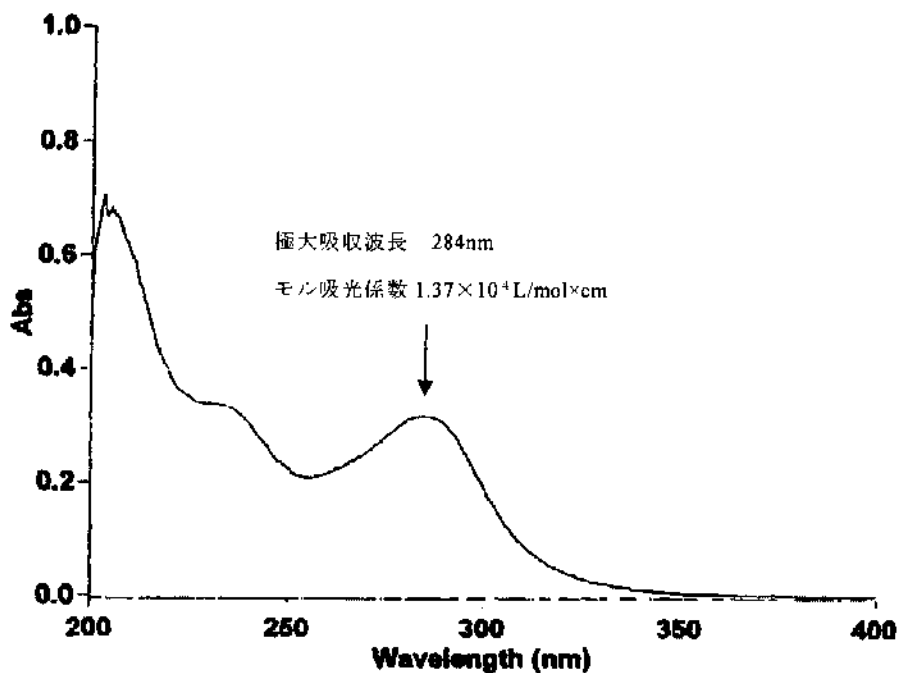
Peak Type Peaks
Peak Threshold 0.0200
Range 199.93nm to 200.00nm

Wavelength (nm) Abs

UV/VIS - spectrum of AE 0173473 (neutral medium) 200-400 nm

21.01.02 15:22:07 Page 1 of 4

Aventis CropScience - Produktanalytik / Frankfurt
Gerät: UV 04
Instrument Serial Number EI.88013401



Prüfeinrichtung : Aventis CropScience - Produktanalytik / Frankfurt
Prüfgegenstand : AE 0173473
Code - Nr. : AE 0173473 00 1899 0001
Studien - Nr. : PA02/002

Scan Report Mo 21 Jan 03:21:41 PM 2002

Batch: C:\Variant\Cary WinUV\CropScience\Spektroskopie unter GUPAE
0173473neutralneutral - Prüfgegenstand zu Ew.2 Verd.1.BSW

Software version: 01.00(8)

Operator: A.Wiche

Konzentration : 10,21 mg/L
Lösungsmittel : Methanol G Chromasolv
Schichttiefe : 1 cm

Sample Name: neutral - Prüfgegenstand zu Ew.2 Verd.1

Collection Time 21.01.02 09:46:16

Peak Table

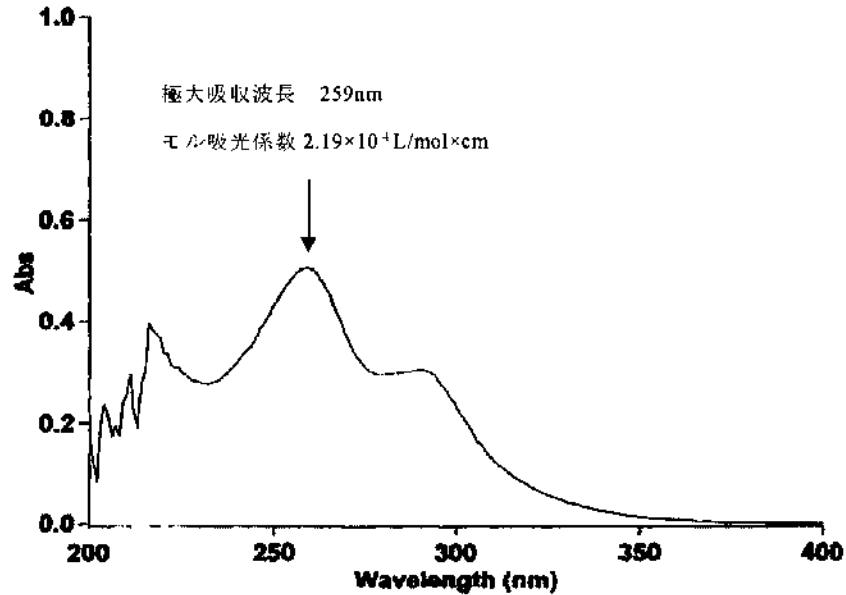
Peak Type	Peaks
Peak Threshold	0.0200
Range	799.93nm to 200.00nm

Wavelength (nm) Abs

UV/VIS - spectrum of AE 0173473 (alkaline medium) 200-400 nm

21.01.02 15:44:41 Page 1 of 4

Aventis CropScience - Produktdiagnostik / Frankfurt
Gerät: UV 04
Instrument Serial Number EL86013401



Prüfanrichtung : Aventis CropScience - Produktdiagnostik / Frankfurt
Prüfgegenstand : AE 0173473
Code - Nr. : AE 0173473 00 1899 0001
Studien - Nr. : PA02/002

Scan Report Mo 21 Jan 03:44:09 PM 2002

Batch: C:\Nytan\Cay WinUV\CropScience\Spektraldaten unter GUPAE
0173743\alkalisch\alkalisch - Prüfgegenstand zu Ew.2 Verd.1.
BSW

Software version: 01.00 Konzentration : 10,21 mg/L
Operator: A.Wiche Lösungsmittel : Methanol G Chromasolv / Natronlauge 1 mol/L 90:10 (v/v)
Schichttiefe : 1 cm

Sample Name: alkalisch - Prüfgegenstand zu Ew.2 Verd.1

Collection Time 21.01.02 11:18:40

Peak Table

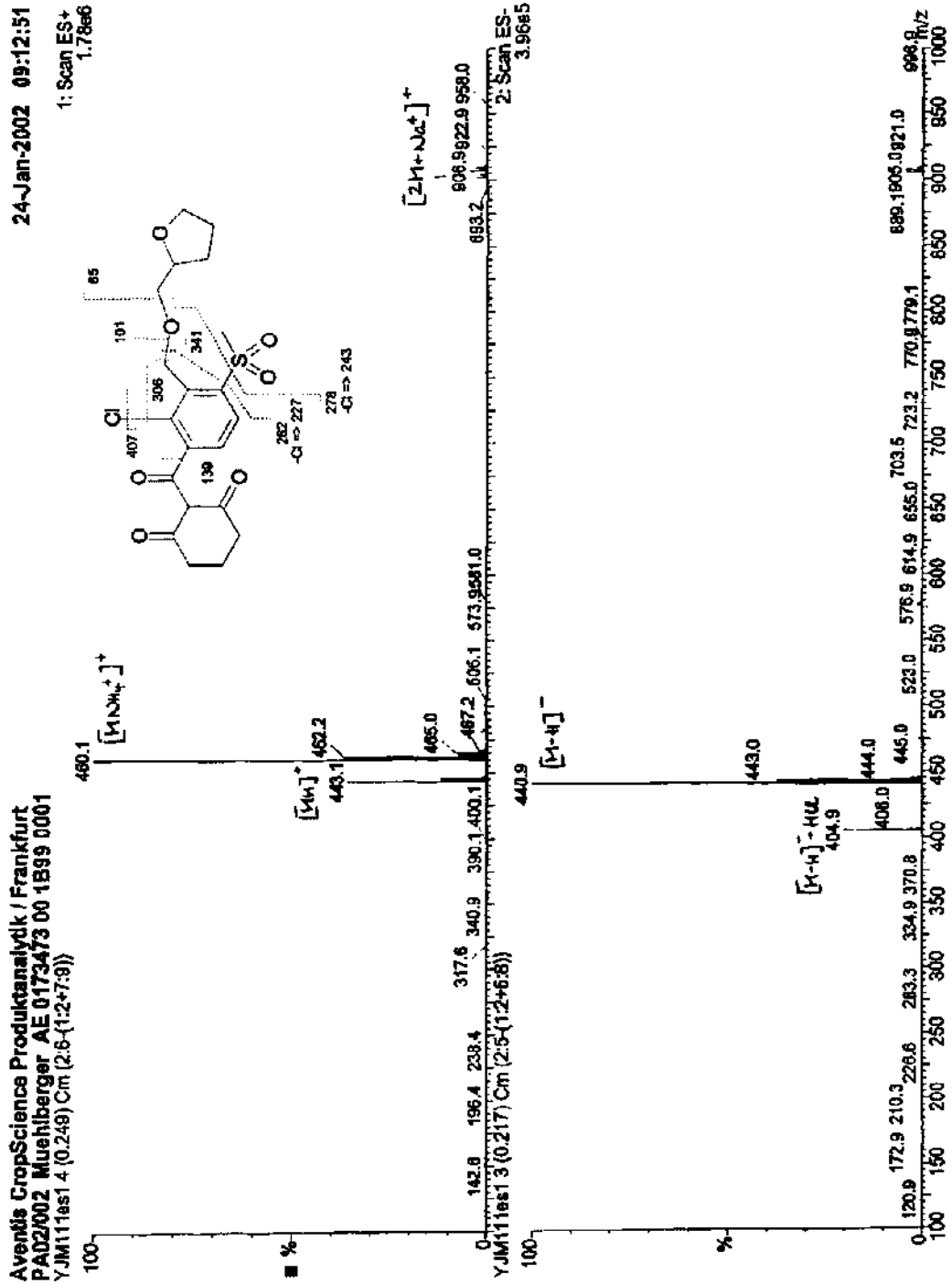
Peak Type	Peaks
Peak Threshold	0.0200
Range	799.93nm to 200.00nm

wavelength (nm)	Abs
-----------------	-----

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

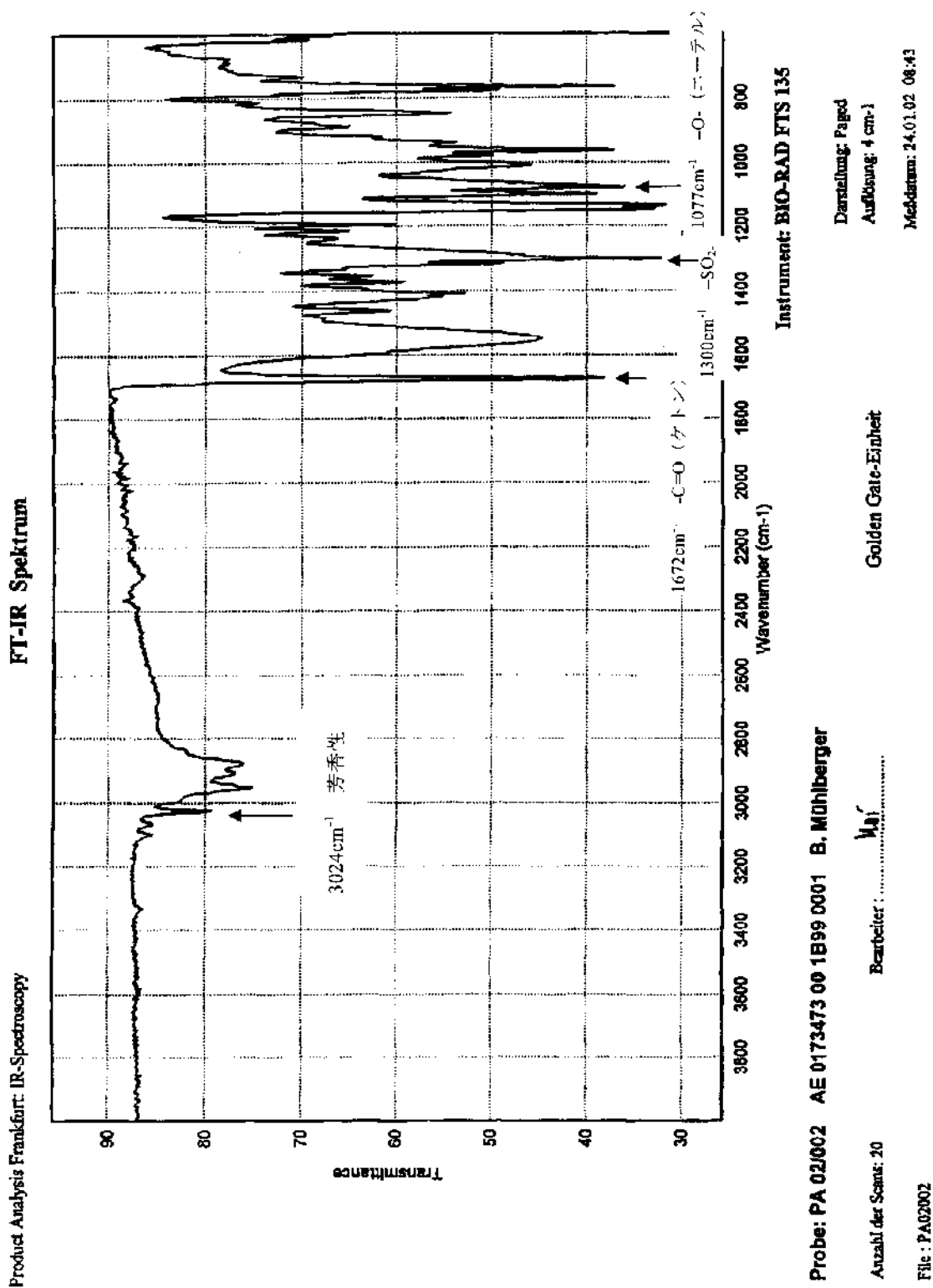
② MS

MS - Mass spectra (positive and negative mode) of AE0173473

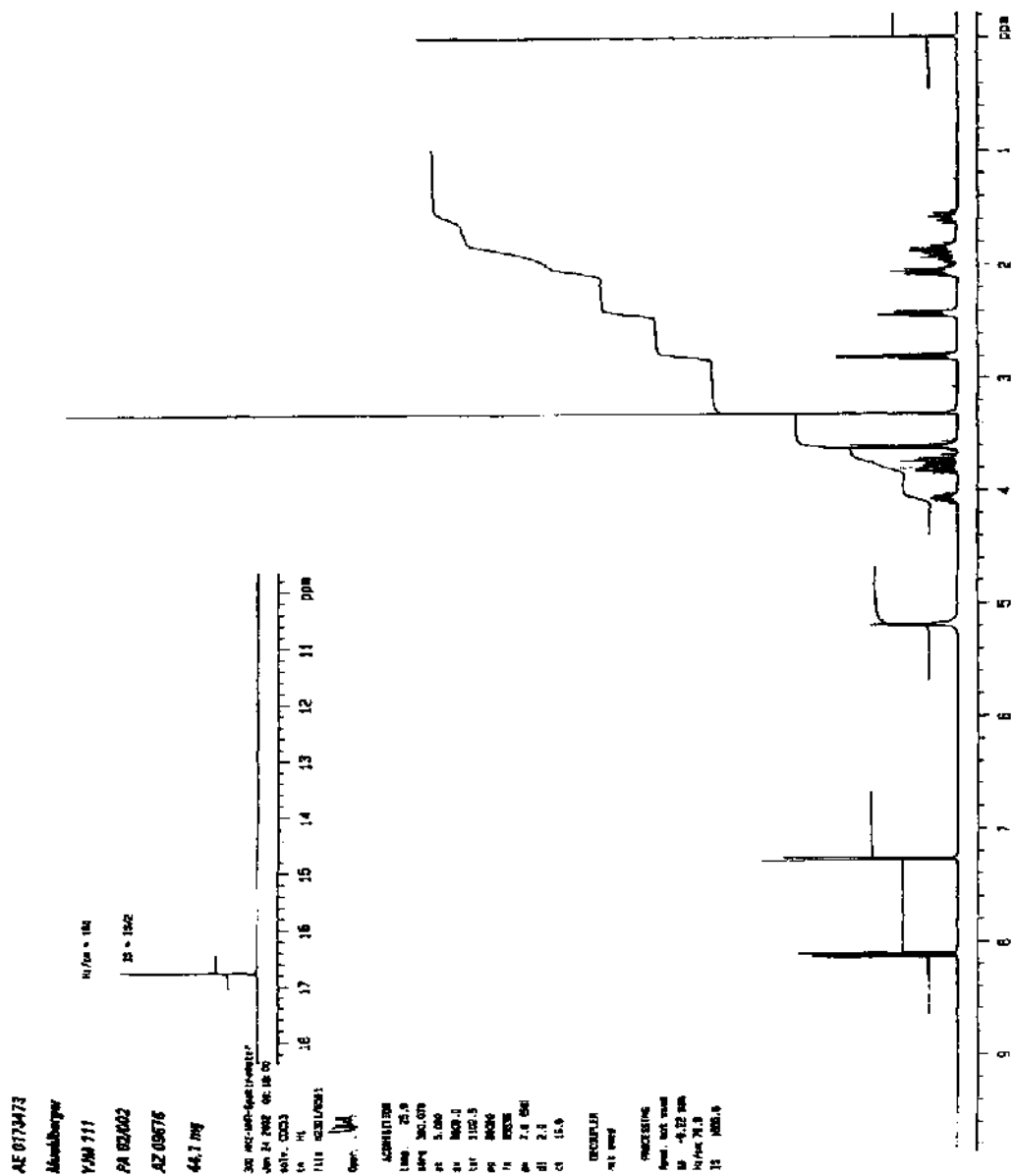
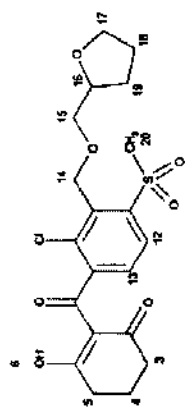


③ IR

IR – spectrum of AE0173473



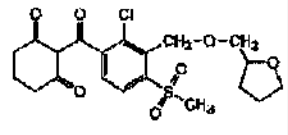
¹H - NMR - spectrum of AE0173473



chemical shift [ppm]	Multiplicity	Integration (no. of protons)	Assignment
2.8	triplet	2	H-3
2.1	pentet	2	H-4
2.4	triplet	2	H-5
16.8	Singlet	1	H-6
8.1	doublet	1	H-12
7.3	doublet	1	H-13
5.2	singlet	2	H-14
4.1	multiplet	1	H-16
3.7/3.8	multiplet	2	H-17
1.8	multiplet	2	H-18
1.6/1.9	multiplet	2	H-19
3.3	singlet	3	H-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全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

3. 原体の成分組成

区分	名称		構造式	分子式	分子量	原体中の含有量(%)	
	一般名	化学名				規格値	通常値
有効成分	テフリトリオン	2-{2-クロロ-4-メチル-3-[(テトラヒドロフuran-2-イル-メトキシ)メチル]ベンゾイル}シクロヘキサノン-1,3-ジオン		C ₂₀ H ₂₃ ClO ₇ S	442.91		
混在物							

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

製剤の組成

- 1) テフリルトリオン粒剤 (マイティーワン 1 キロ粒剤)

テフリルトリオン	3.0%
鋳物質微粉等	97.0%

- 2) オキサジクロメホン・テフリルトリオン粒剤 (エーワンジャンボ)

オキサジクロメホン	2.0%
テフリルトリオン	10.0%
鋳物質微粉等	88.0%

- 3) オキサジクロメホン・テフリルトリオン水和剤 (エーワンフロアブル)

オキサジクロメホン	1.2%
テフリルトリオン	6.0%
水、界面活性剤等	92.8%

III. 生物活性

1. 活性の範囲

テフリルトリオンは、水田条件ではノビエ、一年生広葉雑草、一年生カヤツリグサ科に加え、多年生広葉雑草及び多年生カヤツリグサ科雑草に対して殺草活性を示し、特に現在問題となっているスルホニルウレア抵抗性雑草に対して高い効果を示した。

2. 作用機構

テフリルトリオンは、非ホルモン系吸収移行型の除草剤で、植物の根部、基部及び茎葉部のいずれからも吸収され、茎葉部のクロロシス及び生育抑制を起こし、植物を枯死に至らしめる。植物のキノン類合成系のひとつである、4-ヒドロキシフェニルピルビン酸からホモケンチジン酸への合成経路の 4-ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼ (4-HPPDase) を本剤が阻害することにより、プラストキノンの合成が阻害され、植物色素の生合成が阻害される。

なお、テフリルトリオンの主代謝物は、テフリルトリオンの10倍の濃度相当でも除草効果を示さないことを社内試験で確認している。

3. 作用特性と防除上の利点等

テフリルトリオンは、水田条件下では移植同時から生育初期までの水稲に対する安全性が高く、一年生のカヤツリグサ科及び広葉雑草に除草活性を有する。また、近年増加しつつある、難防除多年生雑草に対しても効果が高いことから、水田用除草剤の混合母剤として有用である。本剤の性能は、水管理、温度、土壌条件等の要因により変動することが少なく、また、各種雑草に対する持続性は45から50日間と長い。

本剤は、人畜・魚介類に対して高い安全性を有する。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

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) マイティーン1キロ粒剤（テフリルトリオン粒剤）

適用病害虫の範囲及び使用方法

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯
移植水稲	水田一年生雑草(イネ科雑草を除く) 及びマツバイ ホタルイ ウリカワ ミズガヤツリ ヒルムシロ	移植後 15～ 30 日まで	壤土～埴土	1kg/10a	1 回	湛水 散布	関東・東山・ 東海

テフリルトリオンを含む 農薬の総使用回数
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全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

2) エーリンジャンボ（オキサジクロメホン・テフリルトリオン粒剤）

適用病害虫の範囲及び使用方法

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯
移植 水 稲	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ヘラオモダカ(北海道) ミズガヤツリ(北海道を除く) ウリカワ ヒルムシロ セリ(北陸、九州を除く)	移植後 5 日～ ノビユ 2.5 葉期 但し、移植後 30 日まで	壤土～ 埴土	小包装 (パック) 10 個 (300g) /10 a	1 回	水田に小包装(パック)のまま投げ入れる	北海道 東北 北陸 関東・ 東山・東 海、近畿・ 中国・四 国、九州

オキサジクロメホンを含む 農薬の総使用回数	テフリルトリオンを含む 農薬の総使用回数
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全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

3) エーワンフロアブル (オキサジクロメホン・テフリルトリオン水和剤)

適用病害虫の範囲及び使用方法

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯
移植水稲	水田一年生雑草及び マツバイ ホタルイ ヘラオモダカ (北海道、東北) ミズガヤツリ (北海道を除く) ウリカワ ヒルムシロ セリ (北陸、九州を除く)	移植後 5 H ~ ノビエ 2.5 葉期 但し、移植後 30 日まで	壌上 ~ 埴土	500ml /10a	1 回	原液 湛水 散布	北海道 東北 北陸 関東・東山・ 東海、近畿・中 国・四国、九州

オキサジクロメホンを含む 農薬の総使用回数	テフリルトリオンを含む 農薬の総使用回数
2 回以内	2 回以内

2. 使用上の注意事項

(3 製剤共通)

- (1) 本剤は雑草の発生前から生育初期に有効なので、ノビエの 2.5 葉期までに時期を失しないように散布すること。なお、多年生雑草は生育段階によって効果にブレが出るので、必ず適期に散布するように注意すること。ホタルイ、ヘラオモダカ、ミズガヤツリ、ウリカワは 2 葉期まで、ヒルムシロは発生期まで、セリは再生前から再生始期までが本剤の散布適期である。
- (2) 浅植え、浮き苗が生じないように、代かき、均平化及び植付け作業は丁寧に行うこと。木熟有機物を使用した場合は、特に丁寧に行うこと。
- (3) 散布の際は水の出入りを止めて湛水のまま田面に均一に散布すること。また、極端な浅水や深水での使用はさけること。散布後少なくとも 3~4 日間は通常の湛水状態(水深 3~5cm)を保ち、散布後 7 日間は落水、かけ流しはしないこと。また、入水は静かに行うこと。
- (4) 以下のような条件下では稗害が発生する恐れがあるので使用を避けること。
 - ①砂質土壌の水田及び漏水田(減水深 2cm/日以上)
 - ②軟弱な苗を移植した水田
 - ③極端な浅植の水田及び浮き苗の多い水田
- (5) 本剤はその殺草特性から、いぐさ、れんこん、せり、くわいなどの生育を阻害するおそれがあるので、これら作物の生育期に隣接田で使用する場合には、十分注意すること。
- (6) 散布後に多量の雨が予想される場合は除草効果が低下することがあるので使用を避けること。
- (7) 本剤は、移植前に生育したミズガヤツリには効果が劣るので、他の方法で完全に防除してから使用すること。
- (8) 散布田の水田水を他の作物に灌水しないこと。
- (9) 本剤の使用に当たっては、使用量、使用時期、使用方法などを誤らないよう注意し、特に初めて使用する場合や異常気象時は、病害虫防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。

(ジャンボ製剤のみ)

- (1) 本剤は小包装(パック)のまま 10 アール当たり 10 個の割合で水田に均等に投げ入れること。
- (2) 藻や浮草が多発している水田では、拡散が不十分となり、効果の劣る可能性があるため使用を避けること。
- (3) パックに使用しているフィルムは水溶性なので、ぬれた手で作業したり、降雨で破袋することのないように注意すること。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイオエルクロップサイエンス株式会社にある。

(フロアブル製剤のみ)

- (1) 使用量に合わせて秤量し、使いきること。
- (2) 使用前に容器を軽く振ること。
- (3) 散布器、ホース、ノズル、タンク等の器具は、使用后速やかに十分に水洗し、洗浄液は水田内で処理すること。また、使用した機器等は水稲用薬剤以外に使用しないこと。
- (4) 蚕に対して毒性があるので、桑葉にかからないように注意すること。

3. 水産動植物に有毒な農薬については、その旨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全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバリエルクロップサイエンス株式会社にある。

V. 残留性及び水質汚濁性

1. 作物残留性試験

1) 分析法の原理と操作概要

粉碎した試料に水を入れて膨潤させた後、アセトニトリルで抽出し、塩酸酸性下でC18ミニカラム及びグラファイトカーボンミニカラムで精製し、LC-MS/MSにて親化合物及びを定量した。

2) 分析対象の化合物

① 親化合物

一般名： テフリトリオン

化学名： 2-{2-クロロ-4-メシル-3-[(テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ)メチル]ベンゾイル}シクロヘキサ-1,3-ジオン

分子式： $C_{20}H_{23}ClO_7S$

分子量： 442.9

代謝経路図中の記号： [A]

② 代謝物

化学名：

分子式：

分子量：

代謝経路図中の記号：

親化合物への換算係数：

3) 作物残留性試験結果

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 (ppm)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					テフリトリオン		テフリトリオン	
					最高値	平均値	最高値	平均値
					(財) 残留農薬研究所		全国農業協同組合連合会	
水稲 (玄米) H17年度	粒剤* (3.0%) 1kg/10a	植調	0	—	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			牛久	2	90	<0.005	<0.005	<0.005
		福岡	0	—	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			2	87	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
水稲 (わら) H17年度	粒剤* (3.0%) 1kg/10a	植調	0	—	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04
			牛久	2	90	<0.04	<0.04	<0.04
		福岡	0	—	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04
			2	87	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04

* 粒剤 (エーワン 1キロ粒剤) ;オキサジクロホン0.8% + テフリトリオン3.0%

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

4) 参考資料； の分析結果

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 (ppm)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値

2. 土壌残留性試験

1) 分析法の原理と操作概要

試料をアセトニトリル／水混液(50/50,v/v)及びアセトニトリル／5%NaHCO₃ 水溶液混液(50/50,v/v)で超音波を用いて抽出し、抽出液を塩酸で pH1~2 に調整した。アセトニトリルを留去後、ギ酸を加えて、C18 で精製し、LC-MS/MS にて親化合物及び を定量した。

2) 分析対象の化合物

① 親化合物

一般名： テフリルトリオン

化学名： 2-{2-クロロ-4-メチル-3-[(テトラヒドロフラン-2-イルオキシ)メチル]ベンゾイル}シクロヘキサン-1,3-ジオン

分子式： C₂₀H₂₃ClO₇S

分子量： 442.9

代謝経路図中の記号： [A]

② 代謝物

化学名：

分子式：

分子量：

代謝経路図中の記号：

親化合物への換算係数：

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及び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 39 日
 洪積埴壤土 14 日
 親化合物+代謝物 火山灰軽埴土
 洪積埴壤土

分析機関：バイエルクロップサイエンス株式会社

No.	試料調製 及び 採取場所	被験物質の 処理方法		日 経 過 数	測定値 (mg/kg)					
		濃度	回数		親化合物		最高値	平均値	合計***	
					最高値	平均値				
1	日植調研 (火山灰軽埴土) 水田 H17 年度	粒剤* 1kg/10a		0	-	<0.005	<0.005			
				2	0	0.410	0.400			
				2	1	0.502	0.484			
				2	3	0.550	0.547			
				2	7	0.539	0.531			
				2	14	0.371	0.369			
				2	30	0.357	0.345			
				2	63	0.151	0.150			
				2	91	0.056	0.054			
				2	120	0.083	0.082			
2	177	0.029	0.028							
2	大阪府立 食とみどりの 総合技術センター (洪積埴壤土) 水田 H17 年度	粒剤* 1kg/10a		0	-	<0.005	<0.005			
				2	0	0.435	0.414			
				2	1	0.345	0.335			
				2	3	0.622	0.612			
				2	7	0.483	0.472			
				2	14	0.301	0.300			
				2	30	0.123	0.121			
				2	60	0.169	0.168			
				2	90	0.057	0.055			
				2	120	0.054	0.054			

* 粒剤 (エーワン 1 キロ粒剤) ;オキサジクロゾロン 0.8% + テフルトリオン 3.0%

**

***合計=親化合物(平均値) +

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

3. 水質汚濁性試験

1) 分析法の原理と操作概要

ろ過した試料に塩酸を加え、ポリマー系ミニカラムを用いて抽出し、アセトニトリルで溶出後、濃縮し溶媒を留去した。残留物をアセトニトリル/水混液(50/50,v/v)に溶解し、LC/MSを用いて親化合物及び を定量した。

2) 分析対象の化合物

① 親化合物

一般名： テフリルトリオン
化学名： 2-{2-クロロ-4-メチル-3-[(テトラヒドロフラン-2-イルメキシ)メチル]ベンゾイル}シクロヘキサン-1,3-ジオン
分子式： $C_{20}H_{23}ClO_7S$
分子量： 442.9
代謝経路図中の記号： [A]

② 代謝物

化学名：
分子式：
分子量：
代謝経路図中の記号：
親化合物への換算係数：

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

3) 水質汚濁性試験結果

① 田面水

分析機関：(財) 残留農薬研究所

試料調製 及び 採取場所	被験物質の 処理方法 濃度・量	使用 回数	経過 日数	測定値 (mg/L)			
				親化合物		最高値	平均値
				最高値	平均値		
残留農薬研究所 (灰色低地土、軽塩土) H18年度	粒剤** 1kg/10a	0	-	<0.001	<0.001		
		1	0*	0.377	0.374		
		1	1	0.273	0.271		
		1	3	0.124	0.123		
		1	7	0.046	0.046		
1	14	0.005	0.005				
残留農薬研究所 (多湿黒ボク土、埴壌土) H18年度	粒剤** 1kg/10a	0	-	<0.001	<0.001		
		1	0*	0.310	0.309		
		1	1	0.251	0.250		
		1	3	0.112	0.112		
		1	7	0.036	0.036		
1	14	0.005	0.005				

*処理3時間後

**粒剤 (エーワン1キロ粒剤) ;オキサジクロロホン 0.8% + ラブリン3.0%

② 浸透水

分析機関：(財) 残留農薬研究所

試料調製 及び 採取場所	被験物質の 処理方法 濃度・量	使用 回数	経過 日数	測定値 (mg/L)			
				親化合物		最高値	平均値
				最高値	平均値		
残留農薬研究所 (灰色低地土、軽塩土) H18年度	粒剤** 1kg/10a	0	-	<0.001	<0.001		
		1	7	<0.001	<0.001		
		1	14	<0.001	<0.001		
残留農薬研究所 (多湿黒ボク土、埴壌土) H18年度	粒剤** 1kg/10a	0	-	<0.001	<0.001		
		1	7	<0.001	<0.001		
		1	14	<0.001	<0.001		

*処理3時間後

**粒剤 (エーワン1キロ粒剤) ;オキサジクロロホン 0.8% + ラブリン3.0%

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 当りの 供試数	試験 方法	試験 水温 (℃)	LC50 又は EC50 値(mg/L) [()内は有効成分換算値]				試験 機関 (報告年)	頁
						24h	48h	72h	96h		
1 GLP	魚類急性 毒性試験 原体()%	コイ	10	半止水	22.9 ～ 23.6	>100 ()	>100 ()	>100 ()	>100 ()	(2002)	30
2 GLP	シジコ類急性 遊泳阻害試験 原体()%	材シジコ	20	止水	19.5 ～ 20.8	>100 ()	>100 ()			(2003)	31
3 GLP	藻類生長 阻害試験 原体()%	緑藻 <i>Pseudokir- chneriella subcapitata</i>	初期 濃度 10 ⁴ cells /ml	振とう 培養法	24.0 ～ 25.1	EbC ₅₀ (0h～72h) 3.0* ErC ₅₀ (0h～72h) 5.3* ※平均実測濃度				(2003)	32
4 GLP	魚類急性 毒性試験 1キロ粒剤	コイ	14	止水	19.0 ～ 21.2	>1000	>1000	>1000	>1000	(2006)	33
5 GLP	シジコ類急性 遊泳阻害試験 1キロ粒剤	材シジコ	20	止水	19.3 ～ 20.4	800	790			(2006)	34
6 GLP	藻類生長 阻害試験 1キロ粒剤	緑藻 <i>Pseudokir- chneriella subcapitata</i>	初期 濃度 10 ⁴ cells /ml	振とう 培養法	24±1	EbC ₅₀ (0h～72h) 33 ErC ₅₀ (0h～72h) 220				(2006)	35
7 GLP	魚類急性 毒性試験 エーワンジャンボ	コイ	7	半止水	18.6 ～ 21.2	420	420	420	420	(2006)	36
8 GLP	シジコ類急性 遊泳阻害試験 エーワンジャンボ	材シジコ	20	止水	20.2 ～ 22.7	680	63			(2006)	37

1キロ粒剤：テフリルトリオン 3.0%粒剤

エーワンジャンボ：オキサジシロメホン 2.0% + テフリルトリオン 10.0%粒剤

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバリエルクロップサイエンス株式会社にある。

No.	試験の種類・ 被験物質	供試生物	1群 当りの 供試数	試験 方法	試験 水温 (°C)	LC50 又は EC50 値(mg/L) [()内は有効成分換算値]				試験 機関 (報告年)	頁
						24h	48h	72h	96h		
9 GLP	藻類生長 阻害試験 エーワンジャンボ	緑藻 <i>Pseudokir- chneriella subcapitata</i>	初期 濃度 10 ⁴ cells /ml	振とう 培養法	24±1	EbC ₅₀ (0h~72h) 37 ErC ₅₀ (0h~72h) 110				(2006)	38
10 GLP	魚類急性 毒性試験 エーワンフロアブル	コイ	14	半止水	18.3 ~ 20.9	>1000	>1000	>1000	>1000	(2006)	39
11 GLP	シジノ類急性 遊泳阻害試験 エーワンフロアブル	材シジノ	20	止水	19.3 ~ 20.4	>10	6.9			(2006)	40
12 GLP	藻類生長 阻害試験 エーワンフロアブル	緑藻 <i>Pseudokir- chneriella subcapitata</i>	初期 濃度 10 ⁴ cells /ml	振とう 培養法	24+1	EbC ₅₀ (0h~72h) 58 ErC ₅₀ (0h~72h) 120				(2006)	41

エーワンジャンボ : オキサジクロメホン 2.0% + テフリルトリオン 10.0%粒剤

エーワンフロアブル : オキサジクロメホン 1.2% + テフリルトリオン 6.0%水和剤

水産動植物への影響に関する試験

1) 魚類急性毒性試験

コイを用いた急性毒性試験

(資料 水生-1)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2002年

被験物質：テフリトリオン原体（純度 %）

供試生物：コイ (*Cyprinus carpio*)

一群各 10 匹，平均全長：4.9±0.26cm，平均体重：1.3±0.22g

方法：試験は暴露開始 48 時間後に試験液の全量を交換する半止水式で行った。

試験用水は十分にエアレーションし、温度調節した脱塩素水道水を用い、30L を入れた 50L ガラス製水槽で試験した。暴露期間中、給餌及びエアレーションは行わなかった。

試験液の調製方法は被験物質に少量のアセトンを加え溶解させ、窒素パージによりアセトンを蒸留後、試験用水を加えて試験原液を調製した。

環境条件：試験水温；22.9～23.6 °C、溶存酸素濃度；5.3～8.6mg/L、pH；6.6～7.5

結果：

試験濃度* ¹ (mg/L)	100	
LC ₅₀ (mg/L)	24h	>100 () * ²
	48h	>100 ()
	72h	>100 ()
	96h	>100 ()
NOEC (mg/L)	≥ 100 () * ²	
死亡例の認められなかった 最高濃度(mg/L)	100 () * ²	

*¹：各値は設定濃度に基づく値

*²：() 内は有効成分換算値

試験期間中、試験生物に毒性症状は認められなかった。

試験液中の被験物質濃度の測定結果は、試験液調製時では設定濃度に対して 97.1 及び 99.0%、48 時間後では 98.7 及び 99.9% であり、設定濃度の±20%以内に保たれていた。

2) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 水生-2)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2003 年

被験物質：テフリトリオン原体（純度 %）

供試生物：オオミジンコ (*Daphnia magna*)

一群各 10 頭 2 反復（生後 24 時間以内の個体）

方法：試験方法は止水式とし、試験は試験水 200mL（希釈水には人工培地 M4（Elendt 1990）を用いた）を入れた 300mL 容ガラス容器で行った。

試験液はアセトン溶媒として 0.1mL 溶媒/L 培地で調製した。

環境条件：試験水温；19.5～20.8 °C、溶存酸素濃度；8.6～9.0mg/L、pH；7.4～7.8

結果：

試験濃度* ¹ (mg/L)	10、18、32、56、100	
EC ₅₀ (mg/L)	24h	>100 () * ²
	48h	>100 () * ²
NOEC (mg/L)	32 () * ²	

*¹：各値は設定濃度に基づく値

*²：() 内は有効成分換算値

中毒症状として、最高処理量の 100mg/L 区で底部付近での休止及び反応の遅延が認められた。56mg/L で 1 頭の遊泳阻害が認められた。

暴露期間を通じて試験液中の被験物質の平均実測値は設定濃度の 74.9%～97.0%であった。設定濃度 10mg/L 区のみで 80%を下回ったが EC₅₀ の算出に影響しない濃度における変動であったため、EC₅₀ は設定濃度を用いて表示した。なお、設定濃度 100mg/L における平均実測値は設定濃度の 96.6%であった。

3) 藻類生長阻害試験

(資料 水生-3)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2003 年

被験物質：テフリルトリオン原体（純度 %）

供試生物：緑藻 (*Pseudokirchneriella subcapitata*(Korshikov)Hindak)

初期濃度 1×10^4 cells/ml.

方法：試験は APP 培地 100mL を入れ、圧縮紙ストッパーで閉塞した 300mL 容の三角フラスコ中で藻類を培養した。これらフラスコは、 $25 \pm 1^\circ\text{C}$ に制御した水槽内の電動式振とう器（100 サイクル/分）に設置し、照度約 $67 \mu\text{E}/\text{m}^2/\text{s}$ で連続照明した。

試験液はアセトンを溶媒として 0.1mL 溶媒/L 培地で調製した。

培養温度： $24.0 \sim 25.1^\circ\text{C}$

結果：

試験濃度* ¹ (mg/L)	0.32、0.56、1.0、1.8、3.2、5.6		
EbC ₅₀ (mg/L)	(0h~72h)	設定濃度	3.0 () * ²
		平均実測濃度	3.0
ErC ₅₀ (mg/L)	(0h~72h)	設定濃度	>5.6 () * ²
		平均実測濃度	5.3
NOEC (mg/L)	1.0 () * ²		

*¹：各値は設定濃度に基づく値

*²：() 内は有効成分換算値

試験液中の被験物質の測定結果は、試験開始時においては設定濃度の 84.6~106.6%、全暴露期間の平均では 80.2~100.3% の範囲であった。

4) 魚類急性毒性試験

コイを用いた急性毒性試験

(資料 水生-4)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2006年

被験物質：マイティーワン1キロ粒剤（テフリルトリオン 3.0%）

供試生物：コイ (*Cyprinus carpio*)

一群各7匹2反復，平均全長：4.6±0.2cm，平均体重：2.04±0.48g

方法：試験は止水式で行った。

試験用水は水道水を活性炭フィルターで脱塩素化し、一部軟水化させ総硬度をCaCO₃として約140mg/Lにした後、温度調節を行い使用した。

各試験濃度について40Lのガラス製水槽を使用し、暴露期間中、試験水槽に細かい穴をあけたガラス管を通じてエアレーションを行った。給餌は行わなかった。

試験液の調製方法は被験物質（40g）を5Lの脱塩素水に分散させ、その全量を最終容量が40Lになるように試験用水に加えた。

環境条件：試験水温；19.0～21.2℃、溶存酸素濃度；7.9～9.5mg/L、pH；7.0～8.3

結果：

試験濃度* ¹ (mg/L)	1000	
LC ₅₀ (mg/L)	24h	>1000
	48h	>1000
	72h	>1000
	96h	>1000
NOEC (mg/L)	1000	
死亡例の認められなかった 最高濃度(mg/L)	1000	

*¹：各値は設定濃度に基づく値

試験期間中、試験生物に毒性症状は認められなかった。

5) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 水生-5)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2006 年

被験物質：マイティーワン 1 キロ粒剤 (テフリルトリオン 3.0%)

供試生物：オオミジンコ (*Daphnia magna*)

一群各 10 頭 2 反復 (生後 24 時間以内の個体)

方 法：試験方法は止水式とし、試験は試験水 200mL (希釈水には人工調製水 (ISO Test water(1)) を用いた) を入れた 250mL 容ガラス容器で行った。

試験液は被験物質を人工調製水に分散させ 0.1% の原液を調製し、この原液から 1 連の希釈を行い、各試験濃度液を調製した。

環境条件：試験水温；19.3～20.4 °C、溶存酸素濃度；7.0～9.1mg/L、pH；6.9～8.0

結 果：

試験濃度* ¹ (mg/L)	10、18、32、56、100、 180、320、560、1000	
EC ₅₀ (mg/L) (95%信頼限界)	24h	800 (740～870)
	48h	790 (740～840)
NOEC (mg/L)	560	

*¹：各値は設定濃度に基づく値

試験中に遊泳阻害されたオオミジンコの顕微鏡観察において、触角及び胸脚に被験物質の付着が観察された。

6) 藻類生長阻害試験

(資料 水生-6)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2006 年

被験物質：マイティーワン1キロ粒剤（テフリルトリオン 3.0%）

供試生物：緑藻（*Pseudokirchneriella subcapitata*(Korshikov)Hindak）

初期濃度 1×10^4 cells/mL

方 法：試験は ASTM 培地 100mL を入れ、発泡ポリウレタンの栓をした 250mL 容のガラス製三角フラスコ中で藻類を培養した。これらフラスコは、 $24 \pm 1^\circ\text{C}$ 、連続照明（約 4000 lux）の条件下で常時約 150rpm で振とうし、72 時間培養した。試験液は被験物質を培地中に分散させ 0.2% の原液を調製し、この原液から一連の希釈を行い、各試験濃度液を調製した。

培養温度： $24 \pm 1^\circ\text{C}$

結 果：

試験濃度* ¹ (mg/L)	1.0、3.2、10、32、100、320、1000
EbC ₅₀ (mg/L)	(0h~72h) 33
ErC ₅₀ (mg/L)	(0h~72h) 220
NOEC (mg/L)	1.0

*¹：各値は設定濃度に基づく値

7) 魚類急性毒性試験

コイを用いた急性毒性試験

(資料 水生-7)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2006年

被験物質：エーワソジヤンボ（オキサジメチル 2.0%、テフルトリオン 10.0%）

供試生物：コイ (*Cyprinus carpio*)

一群各 7 匹，平均全長：4.1±0.1cm，平均体重：1.28±0.08g

方法：試験は毎日試験溶液を交換する半止水式で行った。

試験用水は水道水を活性炭フィルターで脱塩素化し、一部軟水化させ総硬度を CaCO₃ として約 140mg/L にした後、温度調節を行い使用した。

各試験濃度について 20L のガラス製水槽を使用し、暴露期間中、試験水槽に細かい穴をあけたガラス管を通じてエアレーションを行った。給餌は行わなかった。

試験液の調製方法は被験物質（20g）を 5L の脱塩素水に分散させ、1000mg/L ではその全量を、他の濃度については所定の量を最終容量が 20L になるように試験用水に加えた。

環境条件：試験水温；18.6～21.2 °C、溶存酸素濃度；7.7～9.1mg/L、pH；7.3～8.3

結果：

試験濃度* ¹ (mg/L)	100、180、320、560、1000	
LC ₅₀ (mg/L) (95%信頼限界)	24h	420 (320～560)
	48h	420 (320～560)
	72h	420 (320～560)
	96h	420 (320～560)
NOEC (mg/L)	320	
死亡例の認められなかった 最高濃度(mg/L)	320	

*¹：各値は設定濃度に基づく値

中毒症状としては、死亡の認められた 560、1000mg/L で瀕死状態が観察された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

8) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 水生-8)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2006 年

被験物質：ユーワンジャンボ（オキサクロホン 2.0%、テフリトリオン 10.0%）

供試生物：オオミジンコ (*Daphnia magna*)

一群各 10 頭 2 反復（生後 24 時間以内の個体）

方 法：試験方法は止水式とし、試験は試験水 200mL（希釈水には人工調製水（ISO Test water(1)）を用いた）を入れた 250mL 容ガラス容器で行った。

試験液は被験物質を人工調製水に分散させ 0.1% の原液を調製し、この原液から一連の希釈を行い、各試験濃度液を調製した。

環境条件：試験水温；20.2～22.7 °C、溶存酸素濃度；8.0～9.6mg/L、pH；7.1～8.0

結 果：

試験濃度* ¹ (mg/L)	10、18、32、56、100、 180、320、560、1000	
EC ₅₀ (mg/L) (95%信頼限界)	24h	680 (570～820)
	48h	63 (51～77)
NOEC (mg/L)	18	

*¹：各値は設定濃度に基づく値

試験中に遊泳阻害されたオオミジンコの顕微鏡観察において、触角及び胸脚に被験物質の付着が観察された。

9) 藻類生長阻害試験

(資料 水生-9)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2006年

被験物質：エーワンジャンボ（オキザリノメホン 2.0%、テフリトリオン 10.0%）

供試生物：緑藻（*Pseudokirchneriella subcapitata*(CCAP278/4)）

初期濃度 1×10^4 cells/mL

方法：試験は ASTM 培地 100mL を入れ、発泡ポリウレタンの栓をした 250mL 容のガラス製三角フラスコ中で藻類を培養した。これらフラスコは、 $24 \pm 1^\circ\text{C}$ 、連続照明（約 4000 lux）の条件下で常時約 150rpm で振とうし、72 時間培養した。試験液は被験物質を培地中に分散させ 0.032% の原液を調製し、この原液から 1 連の希釈を行い、各試験濃度液を調製した。

培養温度： $24 \pm 1^\circ\text{C}$

結果：

試験濃度* ¹ (mg/L)	10、20、40、80、160
EbC ₅₀ (mg/L)	(0h~72h) 37
ErC ₅₀ (mg/L)	(0h~72h) 110
NOEC (mg/L)	10

*¹：各値は設定濃度に基づく値

10) 魚類急性毒性試験

コイを用いた急性毒性試験

(資料 水生-10)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2006年

被験物質：エーワンフロアブル (オキサジメホシ 1.2%、テフリトリオン 6.0%)

供試生物：コイ (*Cyprinus carpio*)

一群各7匹2反復，平均全長：4.1±0.1cm，平均体重：1.28±0.08g

方法：試験は毎日試験溶液を交換する半止水式で行った。

試験用水は水道水を活性炭フィルターで脱塩素化し、一部軟水化させ総硬度をCaCO₃として約140mg/Lにした後、温度調節を行い使用した。

各試験濃度について20Lのガラス製水槽を使用し、暴露期間中、試験水槽に細かい穴をあけたガラス管を通じてエアレーションを行った。給餌は行わなかった。

試験液の調製方法は被験物質(20g)を2Lの脱塩素水に分散させ、その全量を最終容量が20Lになるように試験用水に加えた。

環境条件：試験水温；18.3～20.9℃、溶存酸素濃度；6.2～9.1mg/L、pH；7.3～8.3

結果：

試験濃度*1 (mg/L)	1000	
LC ₅₀ (mg/L)	24h	>1000
	48h	>1000
	72h	>1000
	96h	>1000
NOEC (mg/L)	1000	
死亡例の認められなかった 最高濃度(mg/L)	1000	

*1：各値は設定濃度に基づく値

試験期間中、試験生物に毒性症状は認められなかった。

11) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 水生-11)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2006 年

被験物質：エーワンプロアブル（ネジダカメソ 1.2%、テフルトリオン 6.0%）

供試生物：オオミジンコ (*Daphnia magna*)

一群各 10 頭 2 反復（生後 24 時間以内の個体）

方 法：試験方法は止水式とし、試験は試験水 200mL（希釈水には人工調製水（ISO Test water(1)）を用いた）を入れた 250mL 容ガラス容器で行った。

試験液は被験物質を人工調製水に分散させ 0.01% の原液を調製し、この原液から一連の希釈を行い、各試験濃度液を調製した。

環境条件：試験水温；19.3～20.1 °C、溶存酸素濃度；8.6～9.3mg/L、pH；7.8～8.1

結 果：

試験濃度* ¹ (mg/L)	0.10、0.18、0.32、0.56、 1.0、1.8、3.2、5.6、10	
EC ₅₀ (mg/L) (95%信頼限界)	24h	>10
	48h	6.9 (3.6～23)
NOEC (mg/L)	0.10	

*¹：各値は設定濃度に基づく値

試験中に遊泳阻害されたオオミジンコの顕微鏡観察において、触角及び胸脚に被験物質の付着が観察された。

12) 藻類生長阻害試験

(資料 水生-12)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2006 年

被験物質：エーワンフロアブル (オキサジメチル 1.2%、テフリトリオン 6.0%)

供試生物：緑藻 (*Pseudokirchneriella subcapitata*(CCAP278/4))

初期濃度 1×10^4 cells/mL

方法：試験は ASTM 培地 100mL を入れ、発泡ポリウレタンの栓をした 250mL 容のガラス製三角フラスコ中で藻類を培養した。これらフラスコは、 $24 \pm 1^\circ\text{C}$ 、連続照明 (約 4000 lux) の条件下で常時約 150rpm で振とうし、72 時間培養した。試験液は被験物質を培地中に分散させ 0.032% の原液を調製し、この原液から一連の希釈を行い、各試験濃度液を調製した。

培養温度： $24 \pm 1^\circ\text{C}$

結果：

試験濃度* ¹ (mg/L)	10、20、40、80、160
EbC ₅₀ (mg/L)	(0h~72h) 58
ErC ₅₀ (mg/L)	(0h~72h) 120
NOEC (mg/L)	20

*¹：各値は設定濃度に基づく値

2. 水産動植物以外の有用生物に対する影響

2-1. 蚕

No.	供試生物 (齢期)	1群 当り 供試数	被験 物質	投与方法 投与量	結 果	試験 機関 (報告年)
1	蚕 [春嶺× 鐘月] (4齢起 蚕)	20頭/ 反復、 3反復	原体 (%)	急性経口 毒性 30g/10a 相 当量を人 工飼料に 混入	死亡率(給餌25日後): 71.7% 中毒症状: 体表の黄色、脱皮不良、成 育不良、摂食不良 繭質: 原体 無処理 上簇蚕数(頭) 17 60 結繭蚕数(頭) 17 60 健蛹歩合(%) 25 96.7 繭質調査繭重(g) ♂ 1.548* ♀ 2.358* ♂ 2.162 ♀ 2.737 繭層重(cg) ♂ 39.842* ♀ 51.333* ♂ 57.852 ♀ 61.788 繭層歩合(%) ♂ 25.606 ♀ 21.737 ♂ 26.81 ♀ 22.606 *無処理区と比較して有意差あり (FFISD検定) 繭重、繭層重において減少が認められ た。	(2005)

2-2. ミツバチ

No.	供試生物 (齢期)	1群当り 供試数	被験物質	投与方法 投与量	結 果	試験機関 (報告年)
1 GLP	セイヨウミツバチ (成虫)	10頭/ 反復、 5反復	原体 (%)	接触毒性 0, 10, 25, 50, 75, 100µg/頭、 対照 (トリアネブ)	LD ₅₀ >100µg/頭 (72時間)	(2002)
2 GLP				経口毒性 0, 0.01, 0.1, 1%(w/w)を飼料に混入 対照 (トリアネブ)	LD ₅₀ >95.78µg/頭 (72時間)	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイオエルクroppサイエンス株式会社にある。

2-3. 天敵

No.	供試生物 (菌株)	1群 当り 供試数	被験物 質	投与方法 投与量	結果	試験機関 (報告年)
1	シオカラトンボ (幼虫)	1頭 反復、 20反復	原 体 (%)	0、1、10ppm薬液中 に放虫	死虫率 (補正死虫率) 0ppm : 20.0% 1ppm : 15.0%(0.0%) 10ppm : 20.0%(0.0%) 影響は認められなかった。	(2004)
2	アメンボ (1-2齢幼虫)	5頭 反復、 5反復		0、1、10ppm薬液面 に放虫	死虫率 (補正死虫率) 0ppm : 24.0% 1ppm : 28.0%(5.3%) 10ppm : 32.0%(7.9%) 影響は認められなかった。	(2004)
3	アメンボ (成虫)	1頭 反復、 20反復		0、1、10ppm薬液面 に放虫	死虫率 (補正死虫率) 0ppm : 20.0% 1ppm : 10.0%(0.0%) 10ppm : 30.0%(12.5%) 影響は認められなかった。	(2004)
4	キクツキコモリグモ (成体)	1頭 反復、 30反復		0、1、10ppm薬液、 対照 (トレボン乳 剤 1000倍希釈液) を虫体散布	死虫率 (補正死虫率) 0ppm : 20.0% 1ppm : 26.7%(8.4%) 10ppm : 23.3%(4.1%) 対照 (トレボン乳剤 1000倍希 釈液) : 100.0% (1日後) 影響は認められなかった。	(2005)

2-4. 鳥類に対する影響

No.	試験の種類 ・ 被験物質	供試 生物	1群 当り 供試 数	投与 方法	投与量	LD ₅₀ 又は LC ₅₀ 及び無影響量	観察さ れた影 響等	試験機関 (報告年)
1	急性経口 毒性試験 原体 (%)	日本 ウズラ	雌雄 各 5	強制 経口 投与	500,1000, 2000 mg/kg	LD ₅₀ 雄 1625mg/kg 雌 >2000mg/kg NOEL 雄雌 500mg/kg	鎮静、閉 眼、首曲 り、膨羽	(2006)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイオエルクroppサイエンス株式会社にある。

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

粒剤・フロアブル

- (1) 誤飲・誤食などのないよう注意すること。
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。(粒剤)
- (3) 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、うがいをすること。

ジャンボ剤

- (1) 本剤は水溶性フィルムで小包装化されているため、通常の使用方法ではその該当がない。ただし、濡れた手で触らないこと。
- (2) 水溶性フィルム包装が破袋した場合は以下の点に注意すること。
 - ①誤食などのないよう注意すること。
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十分に水洗し、眼科医の手当を受けること。
 - ③皮膚に対して刺激性があるので皮膚に付着しないよう注意すること。
付着した場合には直ちに石けんでよく洗い落とすこと。
 - ④かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。
付着した場合には直ちに体を洗い流し、うがいをするとともに衣服を交換すること。

2. 解毒法及び治療法

なし

3. 製造時、使用時等における事故例

なし

VIII. 毒性

< 毒性試験一覧表 >

1. 原体を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	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
1 GLP	急性毒性 14日間観察	ラット	♀3+3	経口	2000	♀>2500**	(2004)	毒-8
2 GLP	急性毒性 14日間観察	マウス	♀3+3	経口	2000	♀>2000	(2007)	毒-9
3 GLP	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各5	経皮	2000	♂♀>2000	(2004)	毒-10
4 GLP	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各5	吸入	1.34mg/L	♂♀>1.34mg/L	(2004)	毒-11
5 GLP	皮膚刺激性	ウサギ	♀3	貼布	0.5g	刺激性なし	(2004)	毒-13
6 GLP	眼刺激性	ウサギ	♀3	点眼	0.1ml	刺激性なし	(2004)	毒-14
7 GLP	皮膚感作性 Maximization 法	モルモット	10 陽性対照 5	感作 惹起	1%CMC懸濁液 塗布感作及び 惹起; 潤滑粉末0.5g	陰性	(2006)	毒-16
8 省略	急性神経毒性	ラットを用いた90日間反復経口投与神経毒性試験の結果、神経毒性を示す所見は認められなかったことから試験省略。						毒-18
9 省略	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等から見て、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省略。						毒-19
10 GLP	90日間反復 経口投与毒性	ラット	♂♀各 10	飼料 混入	0, 1.25, 600, 4000, 12000ppm ♂: 0.08, 39.0, 259, 787 ♀: 0.09, 45.6, 302, 902	1.25ppm ♂:0.08 ♀:0.09	(2003)	毒-20
11 GLP	90日間反復 経口投与毒性	イヌ	♂♀各 4	飼料 混入	0, 20, 200, 2000ppm ♂:0, 0.564, 5.72, 58.6 ♀:0, 0.591, 5.57, 62.1	<20ppm ♂:<0.564 ♀:<0.591	(2007)	毒-29

** OECD テストガイドライン No.423 の分類基準による

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイオエレクトロップサイエンス株式会社にある。

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	
12 GLP	反復経口投与 神経毒性	ラット	♂♀各 10	飼料 混入	0, 150, 1500, 12000ppm ♂;0, 11.7, 113, 937 ♀;0, 12.9, 120, 1055	<150ppm ♂<11.7 ♀<12.9 神経毒性なし	(2006)	毒-38	
13 省略	28 日間 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等から見て、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省略。						(2006)	毒-43
14 GLP	1 年間 反復経口投与毒性 /発がん性 24 ヲ月	ラット	0,5000ppm ♂♀各 75 その他群 ♂♀各 60	飼料 混入	0, 2, 50, 1500, 5000ppm ♂;0,0.08,2.03,62.4 ,214 ♀;0,0.11,2.83,88.6 ,296	2ppm ♂ 0.08, ♀ 0.11 発がん性なし	(2006)	毒-44	
15 GLP	発がん性	マウス	♂♀各 60	飼料 混入	0, 150, 800, 4000ppm ♂;0, 21.0, 112, 583 ♀;0, 27.1, 142, 743	<150ppm ♂<21.0 ♀<27.1 発がん性なし	(2006)	毒-94	
16 GLP	1 年間 反復経口投与毒性	豚	♂♀各 4	飼料 混入	0, 1, 4, 20, 2000ppm ♂;0, 0.0247, 0.102, 0.515, 53.5 ♀;0, 0.0255, 0.102, 0.514, 53.6	4ppm ♂♀ 0.102	(2006)	毒-114	
17 GLP	繁殖毒性	ラット	♂♀各 24	飼料 混入	0, 2, 20, 200ppm (P 世代) ♂; 0, 0.126, 1.25, 13.1 ♀; 0, 0.202, 2.03, 20.4 (F1 世代) ♂; 0, 0.142, 1.40, 14.6 ♀; 0, 0.204, 2.03, 20.9	2ppm P;♂0.126, ♀0.202 F1;♂0.142, ♀0.204 繁殖性に影響なし	(2006)	毒-125	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

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	
18 GLP	催奇形性	ラット	♀24	経口	0, 1, 30, 1000	母動物、胎児; 1 催奇形性なし	(2005)	毒 -139	
19 GLP	催奇形性	ウサギ	♀25	経口	0, 0.1, 10, 1000	母動物; 10 胎児; 0.1 催奇形性なし	(2006)	毒 -146	
20 GLP	変異原性 復帰突然変異	サルネ細菌;TA100,TA98 TA1535,TA1537 大腸菌;WP2 uvrA		<i>in vitro</i>	0,50,150,500, 1500,5000 μ g/plate	陰性 (±S9)	(2004)	毒 -155	
21 GLP	変異原性 染色体異常	CHL		<i>in vitro</i>	276.9, 553.8, 1107.5, 3322.5 4430 μ g/ml	陰性 (±S9)	(2005)	毒 -158	
22 GLP	変異原性 小核試験	マウス	♂7	腹腔内	250,500,1000	陰性	(2005)	毒 -160	
23 GLP	生体機能への影響に関する試験	中枢神経系	一般状態	マウス	♂♀各4	経口	200 700以上で一時的な影響あり	(2006)	毒 -162
		自発運動量	マウス	♂6	0,200,700,2000		2000		
		抗痙攣作用	マウス	♂6	0,200,700,2000		2000		
		呼吸、循環器系	ウサギ	♂4	静注	0,5,50	50		
		腎機能	ラット	♂6	経口	0,200,700,2000	200 700以上で尿量の低下、比重の高値、Na及びClイオンの低値		
血液凝固能	ラット	♂6	0,200,700,2000	2000					

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

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
24	血漿中チロシン 濃度に対する影響 に関する考察						(2007)	毒 -167
24-1	4-HPPDase 活性 に対する <i>in vitro</i> 阻害試験						(2007)	毒 -172
24-2	単回投与後の 血漿中チロシン 濃度の変化						(2006)	毒 -174
24-3	単回投与後の 血漿中チロシン 濃度の変化						(2007)	毒 -177
24-4	混餌投与による 血漿中チロシン 濃度の変化 (14日間投与)						(2006)	毒 -179

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

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
24-5	混餌投与による血漿中チロシン濃度の変化 (14日間投与)						(2007)	毒 -181
24-6 GLP	培養肝細胞を用いた動物種間のチロシン代謝能比較						(2006)	毒 -183
24-7	尿中チロシン代謝物の測定						(2006)	毒 -186
25	肝薬物代謝酵素に関するメカニズム試験 (14日間投与)						(2007)	毒 -188

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

2. 原体中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 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
混-1 GLP	急性 毒性 14日間 観察	ラット	♀ 3+3	経口	2000	>2500**	(2006)	毒 -194
混-2 GLP		マウス		経口	2000	>2000	(2006)	毒 -195
混-3 GLP				経口	2000	>2000	(2006)	毒 -196
混-4 GLP				経口	300, 2000	300~ 2000	(2006)	毒 -197
混-5 GLP				経口	2000	>2000	(2006)	毒 -198
混-6 GLP				経口	2000	>2000	(2006)	毒 -199
混-7 GLP	変異 原性 復帰突 然変異		サレチ菌： TA98、TA100、 TA1535、 TA1537 大腸菌： WP2 <i>uvrA</i>	<i>in vitro</i>		0, 50, 150, 500, 1500, 5000 μ g/plate	陰性 (\pm S9)	(2006)
混-8 GLP					0, 312.5, 625, 1250, 2500, 5000 μ g/plate	陰性 (\pm S9)	(2006)	毒 -203
混-9 GLP					0, 312.5, 625, 1250, 2500, 5000 μ g/plate	陰性 (\pm S9)	(2006)	毒 -206
混-10 GLP					0, 312.5, 625, 1250, 2500, 5000 μ g/plate	陰性 (\pm S9)	(2006)	毒 -209
混-11 GLP					0, 312.5, 625, 1250, 2500, 5000 μ g/plate	陰性 (\pm S9)	(2006)	毒 -212
混-12 GLP					0, 312.5, 625, 1250, 2500, 5000 μ g/plate	陰性 (\pm S9)	(2006)	毒 -215

** OECD テストガイドライン No.423 の分類基準による

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

3. 製剤を用いた試験成績

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
製-1 GLP	単剤 3.0%粒剤	急性毒性 14日間観察	ラット	♀3+3	経口	2000	♀ >2000	(2006)	毒 -218
製-2 GLP		急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀5	経皮	0, 2000	♂♀ >2000	(2006)	毒 -219
製-3 GLP		皮膚刺激性 72時間観察	ウサギ	♂3	貼布	0.5g	刺激性なし	(2006)	毒 -220
製-4 GLP		眼刺激性 72時間観察	ウサギ	非洗眼 ♂3 洗眼 ♂3	点眼	0.1g	極軽度の刺激性	(2006)	毒 -221
製-5 GLP		皮膚感作性 Buehler 法 30日間観察	モルモット	♀20 陽性対照 ♀10	感作・惹起 100%検体		感作性 なし	(2006)	毒 -223
製-6 GLP	混合剤 ジャンボ**	急性毒性 14日間観察	ラット	♀3+3	経口	2000	♀ >2000	(2006)	毒 -225
製-7 GLP		急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀5	経皮	0,2000	♂♀ >2000	(2006)	毒 -226
製-8 GLP		皮膚刺激性 72時間観察	ウサギ	♂3	貼布	0.5g	中等度の刺激性	(2006)	毒 -227
製-9 GLP		眼刺激性 72時間観察	ウサギ	非洗眼 ♂3 洗眼 ♂3	点眼	0.1g	中等度の刺激性	(2006)	毒 -229
製-10 GLP		皮膚感作性 Buehler 法 30日間観察	モルモット	♀20 陽性対照 ♀10	感作・惹起 100%検体		中等度の感作性	(2006)	毒 -231
製-11 GLP	混合剤 フロアブル***	急性毒性 14日間観察	ラット	♀3+3	経口	2000	♀ >2000	(2006)	毒 -233
製-12 GLP		急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀5	経皮	0,2000	♂♀ >2000	(2006)	毒 -234
製-13 GLP		皮膚刺激性 72時間観察	ウサギ	♂3	貼布	0.5ml	刺激性なし	(2006)	毒 -235
製-14 GLP		眼刺激性 72時間観察	ウサギ	非洗眼 ♂3 洗眼 ♂3	点眼	0.1ml	刺激性なし	(2006)	毒 -236
製-15 GLP		皮膚感作性 Buchler 法 30日間観察	モルモット	♀20 陽性対照 ♀10	感作：100%検体 惹起：50%検体		感作性 なし	(2006)	毒 -238

** : オキサジクロメホン 2.0% + テフリルトリオン 10.0%粒剤 (ジャンボ)

*** : オキサジクロメホン 1.2% + テフリルトリオン 6.0%水和剤 (フロアブル)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイオエルクroppサイエンス株式会社にある。

毒性に関する試験成績概要

(1) 急性毒性

ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 1)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2004 年

検体純度： %

供試動物：Sprague-Dawley CD 系ラット、8～12 週齢、体重（雌）184～232g、
各段階 1 群雌 3 匹

観察期間：14 日間

試験方法：毒性等級法

投与方法：検体をピーナツ油に懸濁して 10ml/kg 体重の容量で単回強制経口投与した。
投与前日の夕方から投与 4 時間後までの間絶食した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を 14 日間観察した。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)	2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌 >2500*
死亡開始時間及び終了時間	死亡例は認められなかった
症状発現期間及び消失時間	投与後 2 時間から発現（円背位）、投与後 24 時間に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	<2000
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000

* OECD テストガイドライン No.423 の分類基準による。

1 匹の動物が投与 2 時間及び 4 時間後に円背位を示した以外、中毒症状は認められなかった。全動物とも剖検所見では異常は認められず、通常の体重増加を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 2)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2007 年

検体純度： %

供試動物：マウス Cr1jBgi:CD1(ICR)、8 週齢、
体重：雌 24.4~25.2g、各段階 1 群雌 3 匹

観察期間：14 日間観察

試験方法：毒性等級法

投与方法：検体に注射用水を加え懸濁し、1 回強制経口投与した。投与前約 4 時間絶食した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を 14 日間観察した。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)	2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌 >2000
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	症状発現なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000

一般状態、剖検において異常は認められなかった。

体重変動について、投与後 7 日に体重減少が認められたが (1 例)、投与後 14 日の観察では順調な増加が認められた。この変化は一過性の体重減少によると考えられ、検体投与による影響とは考えられなかった。その他の動物では順調な増加が認められた。

ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 3)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2004 年

検体純度： %

供試動物：Sprague-Dawley CD 系ラット、8～12 週齢、
体重：雄 297～300g、雌 227～240g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間：14 日間

投与方法：検体を適度に蒸留水で湿らせて投与前日の剪毛した背及び腹側部に 24 時間半閉塞貼付した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を 14 日間観察した。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	経皮
投与量 (mg/kg)	2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄雌 >2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例は認められなかった
症状発現期間及び消失時間	毒性症状は認められなかった
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000

全動物ともに中毒症状、剖検所見での異常は認められず、通常の体重増加を示した。また、投与部位の皮膚に、刺激性変化及びその他の異常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全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 4)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2004 年

検体純度： %

供試動物：Sprague-Dawley CD 系ラット、8～12 週齢、
体重：雄 306～341g、雌 231～260g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間：14 日間

暴露方法：吸入装置の頂部に設置した Wrights Dust Feeder (BGI Inc., Waltham, MA, USA) を用いて、可変速モーターを稼動し検体の粉末暴気を生成させ、4 時間鼻部のみを暴露させた。なお、1.34mg/L はダスト発生可能な最高濃度であった。ガラスフィルターを用いて暴露空気を捕集し、重量測定法により実濃度を求めた。

暴露条件：

設定濃度 (mg/L)	25.2
実際濃度 (mg/L)	1.34
粒子径分布 (%) 1)	
>9.3 (μm)	15.8
6.2～9.3	33.0
3.2～6.2	27.2
<3.2	23.9
空気力学的質量中位径 (μm)	4.84
呼吸可能な粒子 (< 4 μm) の割合 (%)	42.5
チャンバー容積 (L)	30
チャンバー内通気量 (L/分)	20
暴露条件	ダスト 4 時間 鼻部暴露

1) Marple personal Cascade Impactor (Schaefer Instruments Ltd, oxon, UK) を使用し、3 回測定した平均

観察・検査項目： 暴露中及び暴露後14日間、中毒症状及び生死を観察した。

観察期間終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

結 果：

投与方法	吸 入
暴露濃度(m g / L)	1.34
LC50 (m g / L)	雄雌 >1.34
死亡開始時間及び終了時間	雌雄とも死亡はなかった
症状発現及び消失時間	暴露中に発現 暴露後2~5日後に消失
死亡例が認められなかった最高暴露濃度(m g / L)	>1.34

中毒症状としては、雌雄に関係なく、湿毛、呼吸数の増加、円背位が観察された。

肉眼的病理検査では、何ら特記すべき変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

(2) 皮膚及び眼に対する刺激性

ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 5)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2004 年

検体純度： %

供試動物：ニュージーランド白色ウサギ、9～10 週齢、
体重：雌 2.7～3.2kg、1 群 3 匹

観察期間：3 日間

投与方法：検体 0.5g を約 6cm² のガーゼに添付し、滅菌水 0.5ml で湿らせて投与前日に刈毛した右腹部の皮膚に半閉塞で貼付した。
暴露時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体は蒸留水を用いて拭き取った。

観察項目：暴露終了 1 時間、24 時間、48 時間及び 72 時間後に適用部位の刺激性変化（紅斑、痂皮、浮腫）の有無を観察し、OECD ガイドライン No.404 の評価基準に従って採点した。

結 果：

項目	最高 評点	暴露後時間			
		1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
浮腫	4	0	0	0	0
合 計	8	0	0	0	0

紅斑・痂皮及び浮腫の刺激性変化は認められなかった。

以上の結果から、テフリトリオン原体はウサギの皮膚に対して刺激性はないものと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 6)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2004 年

検体純度： %

供試動物：ニュージーランド白色ウサギ、9～10 週齢、
体重：雌 3.1～3.2kg、1 群 3 匹

観察期間：3 日間

投与方法：検体 0.1ml を左眼に適用した。

観察項目：適用後 1 時間、24 時間、48 時間及び 72 時間に結膜、虹彩、角膜の刺激性変化を観察し、OECD ガイドライン No. 405 の評価基準に従って採点した。

評価：角膜混濁（程度のみ）、虹彩、発赤、浮腫のそれぞれについて 24、48 及び 72 時間における評点の平均評点（Mi）を求め、下表の Council Directive No. 67/548/EEC 及び修正の判断基準に従って眼一次刺激性を評価した。

表： 刺激性分類の基準

危険性の表示	リスクの表現	刺激性変化			
		角膜	虹彩	発赤	結膜浮腫
刺激性物質	R41：重度の眼刺激	Mi ≥ 3 最低 2 動物	Mi = 2 最低 2 動物	/	/
	R36：刺激性あり	2 ≤ Mi < 3 最低 2 動物	1 ≤ Mi < 2 最低 2 動物	Mi ≥ 2.5 最低 2 動物	Mi ≥ 2 最低 2 動物
無	必要なし	上記状況なし			

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

結 果：

項 目		最高* 評点	適用後時間						
			1時間後	24時間後	48時間後	72時間後	Mi		
非 洗 眼 群	動物 番号 1	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0	
		虹	彩	2	0	0	0	0	0
		結 膜	発 赤	3	0	0	0	0	0
			浮 腫	4	0	0	0	0	0
		動物 番号 2	角膜混濁	程 度	4	0	0	0	0
	面 積			4	0	0	0	0	
	虹		彩	2	0	0	0	0	0
	結 膜		発 赤	3	0	1	0	0	0.33
			浮 腫	4	0	0	0	0	0
	動物 番号 3		角膜混濁	程 度	4	0	0	0	0
		面 積		4	0	0	0	0	
虹		彩	2	0	0	0	0	0	
結 膜		発 赤	3	0	1	0	0	0.33	
		浮 腫	4	0	0	0	0	0	
合 計**			330	0	4	0	0	0.66	
平 均**			110	0.0	1.3	0.0	0.0	0.22	

*：判定基準の最高評点

**：Draize 法による評価点

角膜及び虹彩の刺激性変化は認められなかった。

結膜の刺激性変化は、軽度の発赤が適用後 24 時間に認められたが、48 時間後には消失した。

以上の結果から、テフリトリオン原体はウサギの眼粘膜に対して刺激性はないものと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイオクロップサイエンス株式会社にある。

(3) 皮膚感作性

モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 7)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2006 年

検体純度： %

供試動物：モルモット（白色 Hartley 系）、5～6 週齢、体重 349.8～402.1g、
一群 10 匹（対照群 5 匹）

試験期間：26 日間

試験操作：[Maximization 法]

投与量設定根拠：

感 作；肩部を刈毛し検体試験群について、左右 2 箇所以下に以下の 3 液を 1 箇所について 0.1ml 皮内投与した。

- ① 滅菌生理食塩水とフロイントの完全アジュバント(FCA) の等量 (50%)乳化液
- ② 1%検体の 1%CMC 液
- ③ 1%検体の滅菌生理食塩水と FCA の等量(50%)乳化液

その 7 日後、皮内注射した部位を含む肩甲骨後部を刈毛し、10%ラウリル硫酸ナトリウム含有のワセリン 0.5ml を塗布した。

再感作；皮内注射した 8 日後、未希釈の検体を飽和状態になるまでしみ込ませた 8cm² のろ紙を 48 時間閉塞貼付した。

惹 起；最終感作の 2 週間後、未希釈の検体を直径 1.1cm の濾紙に飽和状態になるまでしみ込ませ、刈毛した右腹側部に 24 時間閉塞貼布した。

観察項目；惹起 24 時間及び 48 時間後に適用部位の皮膚反応を OECD テストガイドライン No.406 の評価基準に従って肉眼的に観察した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

結 果：各観察時間における感作変化が認められた動物数を下表に示す。

試験 群	投与量		供試 動物 数	感作反応動物数										陽性率		
				24 時間後										24 時 間	48 時 間	
	感作			惹起		評点					評点					
0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4		
検体	皮内：1% 検体 経皮：未希釈検体		未希釈 検体	10	10					10					0	0
陰性 対照	皮内：溶媒 経皮：溶媒		未希釈 検体	5	5					5					0	0
陽性 対照*	皮内経皮共： 1%DNCB		1%DNCB	5	1 4					1 4					100	100

*：陽性対照は定期的な試験で実施した（2006年4月11日～5月6日実施、試験番号 20060154RT）

以上の結果から、被検物質の皮膚感作性は陰性であると判断された。

(4) 急性神経毒性

(資料 8)

本農薬についてはラットを用いた 90 日間反復経口投与神経毒性試験を実施したが神経毒性を示す所見は認められなかったことから急性神経毒性試験は実施しなかった。

以下に 90 日間反復経口投与神経毒性試験の概要及び本農薬の急性神経毒性に対する考察を記す。

90 日間反復経口投与神経毒性試験 (毒性資料 12) :

CD 系ラット雌雄各 10 匹に検体を 0、150、1500 及び 12000ppm (それぞれ雄 ; 0、11.7、113 及び 937 mg/kg 体重/日、雌 ; 12.9、120 及び 1055 mg/kg 体重/日) の濃度で 90 日間混餌投与し、一般症状の観察、行動、自発運動量、握力、感覚反応等の機能観察、眼科学的検査、脳重量及び脳・神経組織の病理組織学的検査を含む検査を実施した。この結果、何れの投与群においても投与による神経毒性を示す所見は認められなかった。なお、一般毒性として、12000ppm で死亡例、脱毛、被毛の汚れ、つま先歩行、増体重抑制及び腺胃肥厚が、1500ppm 以上で食餌効率の低下が認められた。また、150ppm 以上の雌雄で眼球混濁等の眼病変が認められた。

急性神経毒性に関する考察 :

本農薬の 90 日間反復経口投与において、約 1000mg/kg 体重までの投与量で投与期間中を含む何れの調査時期においても神経毒性を示唆する所見は認められなかったことから、本農薬の急性暴露により神経系に重篤な影響を及ぼす可能性は低いものと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイオエルクロップサイエンス株式会社にある。

(5) 急性遅発性神経毒性

(資料 9)

12 生産第 3986 号「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 4. 試験成績の除外について」(2)⑧のア及びイの規定に基づき下記の理由により試験を省略した。

- ・ 有効成分が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。

(6) 90 日間反復経口投与毒性

ラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (資料 10)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年： 2003 年

検体純度： %

供試動物：RJ: WI (IOPS HAN) Wistar 系ラット、1 群雌雄各 10 匹

投与開始時 約 6 週齢、体重；雄 196～227g、雌 158～186g

投与期間：90 日間 (2002 年 1 月 23 日～4 月 25 日)

投与方法：検体を 0、1.25、600、4000 及び 12000ppm の濃度で飼料に混入し、90～93 日間にわたり随時摂食させた。飼料調製は約 3 週ごとに行った。

用量設定根拠；

観察・検査項目及び結果：

一般症状及び死亡率；全動物について毎日一般状態及び生死を観察した。

12000ppm 群雄 2 匹が試験中に死亡した。内 1 例は投与 84 日目に死亡が確認され、死亡前の臨床症状は眼の退色、触診時の低体温、全身の蒼白化等が認められた。体重及び摂餌量に投与の影響は認められなかった。もう 1 例は投与 86 日目の採血用麻酔時に死亡した。この動物では生存中臨床所見は認められなかったが、78 から 84 日目の期間中に摂餌量が減少し、体重の減少が認められた。他に死亡例はなかった。

認められた主な所見を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

所見	性別及び投与量 (ppm)									
	雄					雌				
	0	1.25	600	4000	12000	0	1.25	600	4000	12000
検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
脱毛	0	0	0	2	1	2	0	0	2	▲6
被毛の汚れ	0	0	0	0	2	0	0	0	1	↑5
衰弱	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
眼の部分的白色化	0	0	1	2	1	0	1	1	0	0

Fisher の直接確率検定法： ↑↓ P≤0.05、▲◆ P≤0.01 (申請者実施)
表中の数値は所見発生数

投与に関連した所見として、局所的な脱毛が 4000ppm 以上の雌雄で、肛門性器部周辺の被毛の汚れが 12000ppm 群雄及び 4000ppm 以上の雌で認められ、また、12000ppm 群雌 1 匹が投与 90 日目に衰弱を示した。

600ppm 群の雄 1 匹、雌 1 匹 4000ppm 群の雄 2 匹及び 12000ppm 群雄 1 匹で眼の部分的白色化が認められた。

眼の部分的白色化は 1.25ppm 群でも投与 90 日目に雌 1 匹で認められたが、眼科学的検査における所見がなかったため、この所見は偶発的であり、投与の影響ではないと考えられた。他にも、幾つかの所見が散発的に認められたが、関連する所見がなく、投与の影響とは考えなかった。

神経毒性評価；馴化期間中及び投与第 12 週に以下の反射について検査した。

握り反射、立ち直り反射、角膜反射、瞳孔反射、聴覚性驚愕反射、頭部反転反射

何れの用量においても異常は認められなかった。

体重；全動物の体重を投与前、投与開始日、屠殺日及び投与期間中週 1 回測定した。対照群と比べ統計学的に有意差の認められた投与週を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

投与週	性別及び投与量 (ppm)							
	雄				雌			
	1.25	600	4000	12000	1.25	600	4000	12000
1				↓89				↓90
2				↓88			↑93	↓92
3				↓88				↑93
4				↓89			↑93	↑93
5				↓91			↑93	↑93
6				↓90			↑92	↓92
7				↓89				↑93
8				↓89				↑93
9				↓89				
10				↓90			↑93	↑92
11				↓90				
12				↓89				
13				↓89				

ANOVA 及び Dunnett 検定あるいは Kruskal-Wallis 及び Dunn 検定： ↑↓ P ≤ 0.05、◆↓ P ≤ 0.01
 表中の数値は変動の日安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの

雄では 12000ppm 群で投与期間を通じて、雌では 12000ppm 及び 4000ppm 群で多くの測定時点において、体重が対照群に比べ有意に減少した（最終体重では対照群に比べ、12000ppm 群で雄 9-12%、雌 6-10%及び 4000ppm で雌 3-8%減少）。体重増加量の低下は、雌雄とも第 1 週において最も顕著に認められた。

摂餌量；全動物の摂餌量を毎週測定した。

対照群と比べ統計学的に有意差の認められた投与週を次表に示す。

投与週	性別及び投与量 (ppm)							
	雄				雌			
	1.25	600	4000	12000	1.25	600	4000	12000
1				↓84			↓88	↓76
2				↑92				
13				↓89		↑113		

ANOVA 及び Dunnett 検定あるいは Kruskal-Wallis 及び Dunn 検定： ↑↓ P ≤ 0.05、◆↓ P ≤ 0.01
 表中の数値は変動の日安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの

雄では、12000ppm 群の第 1 週の摂餌量が対照群と比べ 16%減少し、総摂餌量も同じく 6%低下した。雌では第 1 週において対照群に比し、12000ppm 群で 24%、4000ppm 群で 12%減少したがその後は対照群と同等であった。4000ppm 群雄及び 600ppm 以下の雌雄では摂餌量に対する影響は認められなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下の通りであった。

投与量 (ppm)		1.25	600	4000	12000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	0.08	39.0	259	787
	雌	0.09	45.6	302	902

血液検査；全生存動物について投与 85 から 87 日の間に後眼窩静脈叢より採血し、以下の項目について検査した。

赤血球数 (RBC)、血色素量 (Hb)、ヘマトクリット値 (Ht)、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCHC)、平均赤血球血色素濃度 (MCH)、網状赤血球数、白血球総数 (WBC)、白血球百分比 (Differential.C)、血小板数 (Platelet) 及びプロトロンビン時間

対照群と比べ統計学的に有意差の認められた変化を次表に示す。

検査項目	性別及び投与量 (ppm)							
	雄				雌			
	1.25	600	4000	12000	1.25	600	4000	12000
プロトロンビン時間			↑125	(113)				

ANOVA 及び Dunnett 検定あるいは Kruskal-Wallis 及び Dunn 検定：↑↓ P ≤ 0.05、↑↓ P ≤ 0.01
 表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもので、かっこ内の数値は参考値

4000ppm 及び 12000ppm 群雄において、プロトロンビン時間が対照群に比べ高値（それぞれ対照群に比し 125%及び 113%）を示し、4000ppm では有意差が認められた。12000ppm 雄 1 匹において強度の赤血球数及び平均赤血球血色素濃度低下、好中球数の上昇を伴う白血球数の上昇、幼若細胞の存在が認められた（この動物は血液採取のための麻酔時に死亡した）。4000ppm 雄 1 匹では中等度の赤血球数及び平均赤血球血色素濃度の低下、強度の平均赤血球容積の上昇が認められた。

生化学的検査；血液学的検査で使用した血液から得られた血清及び血漿を用い、以下の項目について検査した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイオエルクroppサイエンス株式会社にある。

総蛋白、アルブミン、A/G 比、グルコース、総コレステロール、トリグリセライド、総ビリルビン、尿素窒素、クレアチニン、AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、アルカリホスファターゼ、電解質（ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム、無機リン）血漿及び血清の外観

対照群と比べ統計学的に有意差の認められた変化を次表に示す。

検査項目	性別及び投与量 (ppm)							
	雄				雌			
	1.25	600	4000	12000	1.25	600	4000	12000
検査動物数	10	10	10	9	10	10	10	10
総コレステロール		▲143	▲147	▲145				▲134
トリグリセライド		(141)	(146)	↑181				
グルコース						↓ 81	↓ 78	↓ 75
総蛋白			↑107					
アルブミン			▲110					
無機リン								↑116
ナトリウム				↓ 98				
カリウム				↑108		↓ 91		

ANOVA 及び Dunnett 検定あるいは Kruskal-Wallis 及び Dunn 検定： †‡ P<0.05、▲‡ P≤0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの

かっこ内の数値は参考値

総コレステロールの上昇が、600ppm 以上の雄及び 12000ppm 群雌で認められた。トリグリセライドの上昇が 600ppm 以上の雄で認められた。但し、600ppm 及び 4000ppm 群については統計学的な有意差は認められなかった。12000ppm 雌の無機リンが、対照群と比べ僅かに上昇した。

総蛋白及びアルブミンが 4000ppm 及び 600ppm 雄で僅かに上昇したが、高用量群において関連する変動が認められなかったため、これらの毒性学的意義は低いものと考えられた。600ppm 以上の雌においてはグルコースが低い傾向が認められた。しかしながら、各群とも少数の動物が関与したのみであり（各群とも 2/10 が対照群の範囲外であった）、これらの変動は毒性学的に意義があるとは考えられなかった。他に幾つか統計学的な有意差が認められたが、その頻度及び強度が低いことから毒性学的に意義がないものと考えられた。

尿検査；全生存動物について投与 91～94 日の間に採取した尿について以下の項目について検査した。

尿量、pH、蛋白、糖、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノーゲン、潜血、沈

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイオエルクroppサイエンス株式会社にある。

渣、比重

対照群と比べ統計学的に有意差の認められた変化を次表に示す。

検査項目	性別及び投与量 (ppm)							
	雄				雌			
	1.25	600	4000	12000	1.25	600	4000	12000
尿量								↑247
pH		↓99	↓88	(91)		↓88	↓88	(93)
ケトン体*		↑156	(133)	(119)		↑210	↑220	↑210

ANOVA 及び Dunnett 検定あるいは Kruskal-Wallis 及び Dunn 検定 : ↑↓ P ≤ 0.05、↑↓ P ≤ 0.01
 Kruskal-Wallis 及び Dunnett 検定 : ↑↓ P ≤ 0.05、↑↓ P ≤ 0.01 (*申請者実施)
 表中の数値は変動の日安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの(ケトン体の数値はスコアの平均値)
 かつこ内の数値は参考値

12000ppm 雌では尿量が上昇した(+147%)。600ppm 以上の雌雄では pH が低下し、ケトンレベルが上昇する傾向が認められた。

眼科学的検査；全生存動物について、投与前、投与期間中第 3、8、及び 12 週に眼科学的検査を実施した。

各検査時期に認められた所見のまとめを次表に示す。

検査項目	性別及び用量 (ppm)									
	雄					雌				
	0	1.25	600	4000	12000	0	1.25	600	4000	12000
検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
角膜混濁／血管新生	0	0	1	2	1	0	0	1	1	0
虹彩出血	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
網膜出血	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
眼底退色	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0

Fisher の直接確率検定法 : ↑↓ P ≤ 0.05、↑↓ P ≤ 0.01 (申請者実施)
 表中の数値は所見発生数

角膜の血管新生を伴う“snow flake”様の角膜混濁が 12000ppm 群雄 1 匹、4000ppm 群雄 2 匹雌 1 匹及び 600ppm 群雌雄各 1 匹に認められた。角膜混濁／血管新生が認められた 12000ppm 群雄 1 匹では第 3 週に虹彩に出血が認められ、他の 1 匹の雌では網膜の出血 (第 3 週、片眼) 及び眼底退色 (第 12 週、両眼) が認められた。4000ppm 群の雌 1 匹でも第 3 週に虹彩の出血が認められた。

臓器重量；最終計画殺に供された全生存動物を対象として以下の臓器重量を測定し、相

対重量（対体重比及び対脳重比）も算出した。

副腎、脳、精巣上体、心臓、腎臓、肝臓、卵巣、下垂体、前立腺、脾臓、
精巣、胸腺、甲状腺（及び上皮小体）及び子宮（及び子宮頸部）
対照群と比べ統計学的に有意差の認められた変化を次表に示す。

臓器		性別及び用量 (ppm)							
		雄				雌			
		1.25	600	4000	12000	1.25	600	4000	12000
検査動物数		10	10	10	8	10	10	10	10
最終体重					↓ 88				↓ 92
脳	対体重比				↓ 93				
肝臓	絶対重量		↑125	↑130	↑122				
	対体重比		↑131	↑138	↑138				↑112
	対脳重比		↑131	↑137	↑131				
腎臓	対体重比				↑114				
脾臓	絶対重量							↓ 94	↓ 75
	対体重比					↓ 84			↓ 82
	対脳重比								↓ 77

ANOVA 及び Dunnett 検定あるいは Kruskal-Wallis 及び Dunn 検定： ↑↓ $P \leq 0.05$ 、↑↓ $P \leq 0.01$
表中の数値は変動の日安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの

12000ppm 群の雌雄では最終体重が対照群に比べて統計学的に有意に減少した。
600ppm 群以上の雄で肝重量（絶対重量及び相対重量）が統計学的に有意に増加した。
12000ppm 群の雌では対体重比のみが統計学的に有意に増加したが、これは体重の低下に伴うものであり毒性ではないと考えた。
他にも統計学的有意差が認められたものの、用量との関連性が認められず、他に
関連する所見がないことから偶発的な変化と考えられた。

肉眼的病理検査；途中死亡及び計画屠殺したすべての動物について剖検を行った。

12000ppm 群雄 2 匹が途中死亡した。84 日目に死亡が確認された動物は被毛の汚れ、肝臓の腫大、肝臓における多数の赤色巣及び小葉明瞭、脾臓の白色膨隆部密在、胸腺の赤色巣密在、消化管の暗色内容物及び副腎の肥大が認められた。
もう 1 匹は 86 日目の採血のための麻酔時に死亡したが、この動物では鼻口部周辺の被毛の赤色汚れ、全身の蒼白化、消化管の暗色内容物、胸腺並びに膀胱表面の赤色巣密在が観察された。

計画殺動物では、12000ppm 群の雌 3 匹に被毛の汚れが認められた以外は検体投与の影響と考えられる所見はなかった。

病理組織学的検査；途中死亡及び計画屠殺したすべての動物について、以下の組織を採取した。

副腎、大動脈、関節面（大腿骨－脛骨）、骨（胸骨）、骨髓（胸骨）、脳、精巣上体、食道、前眼窩外涙腺、眼及び視神経、ハーダー腺、心臓、腸（十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸）、腎臓、咽頭／喉頭、肝臓、肺、リンパ節（顎下、腸間膜）、乳腺、鼻腔、卵巣、膵臓、下垂体、前立腺、坐骨神経、精囊、骨格筋、皮膚、脊髄（頸部、胸部、腰部）、脾臓、胃、顎下腺（唾液腺）、精巣、胸腺、甲状腺（上皮小体を含む）、舌、気管、膀胱、子宮（子宮頸管を含む）、膣

病理組織学的検査は対照群及び高用量群について実施し、肝臓、肺、腎臓、甲状腺、膵臓及び肉眼的に異常の認められた組織は全供試動物について実施した。

途中死亡した、12000ppm 群雄 2 匹では、肝臓において小葉中心性の急性肝細胞壊死（びまん性）、膵臓における壊死を伴う急性／亜急性膵炎及び胸腺における単細胞壊死、萎縮／退縮並びに実質の出血が認められた。うち 1 匹に副腎、脾臓、胃、小腸等に僅かな壊死巣が認められた。

計画殺動物で観察された主な変化を次表に示す。

臓器及び所見		性別及び投与量 (ppm)									
		雄					雌				
		0	1.25	600	4000	12000	0	1.25	600	4000	12000
肝臓	検査動物数	10	10	10	10	8	10	10	10	10	10
	小葉中心性肝細胞肥大	0	0	↑4	↑10	↑6	0	0	0	0	0
	限局性／多発性 間質各種細胞浸潤	1	1	0	0	1	4	↓0	↓0	↓0	↓0
脾臓	検査動物数	10	2	2	6	8	10	0	1	2	10
	限局性／多発性 皮膜嚢胞	0	0	1	↑4	0	1	0	0	2	1
膵臓	検査動物数	10	10	10	10	8	10	10	10	10	10
	壊死を伴う急性／亜急性膵炎	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	異型性導管周囲線維化	0	0	0	0	↑4	0	0	0	0	0
	間質性浮腫	0	0	0	2	3	0	0	0	0	0
	限局性間質細胞質内 褐色色素沈着	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
限局性／多発性 間質単核細胞浸潤	1	4	1	5	↑5	2	5	3	5	4	

Fisher の直接確率検定法： ↑↓ P ≤ 0.05、↑↓ P ≤ 0.01（申請者実施）
表中の数値は所見発生数

肝臓及び膵臓で投与関連性の変化が認められた。600ppm以上の雄数匹で極軽度から中等度の小葉中心性肝細胞肥大が認められた。この変化は肝重量の増加と関連していたが、雌では認められなかった。12000ppm雄の膵臓に、壊死を伴う軽度の急性／亜急性膵炎、軽微から軽度の異型性の導管周囲線維化、間質性浮腫及び限局性間質細胞質内の褐色色素沈着等、対照群では観察されなかった変化がみられた。4000ppmの雄2匹においても同様の間質性浮腫が認められた。他に認められた所見は用量との関連性がないこと、他に関連する所見がないこと又は実験用ラットに通常認められる所見であることから投与の影響ではないと考えられた。

(申請者注：申請者が統計検定を実施したところ12000 ppm群の雄の膵臓に間質単核細胞浸潤が有意な増加が認められ、上記の膵臓に対する影響との関連性が疑われたが、発生頻度には投与用量との関連性がないことから偶発性変化であろうと判断された。)

検体のラットに対する90日間反復経口投与毒性試験における影響として、600ppm以上の雄で総コレステロール並びにトリグリセライドの上昇、肝重量の増加、小葉中心性肝細胞肥大の増加が、雌雄で眼の部分的白色化(臨床症状観察)、角膜混濁／血管新生(眼検査)、尿pH値の低下並びにケトンレベルの上昇が、4000ppm以上の雄でプロトロンビン時間の延長、膵臓における間質性浮腫の増加が、雌で虹彩出血(眼検査)、被毛の汚れ(臨床症状観察)、対照群と比べて体重の低下が、12000ppm群雄で試験期間中に1例が死亡し、虹彩出血、網膜出血／眼底退色(眼検査)、被毛の汚れ(臨床症状観察)、体重の増加抑制並びに摂餌量の低下、肝臓の小葉中心性肝細胞壊死、膵臓における壊死を伴う急性／亜急性膵炎、異型性導管周囲線維化、間質細胞質内褐色色素沈着、胸腺における単細胞壊死、萎縮・退縮、実質性出血が、雌において脱毛および衰弱(臨床観察)、総コレステロール並びに無機リンの上昇及び尿量の上昇が認められた。

以上の結果、検体の無毒性量は雌雄とも1.25 ppm(雄では0.08mg/kg/day、雌では0.09mg/kg/day相当)であると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

イヌにおける 90 日間反復経口投与毒性試験

(資料 11)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2007 年

検体純度： % (有効期限後の再分析値 %)

供試動物：ビーグル犬

投与開始時週齢 雌雄とも 6 カ月齢

投与開始時体重 雄；7.5～9.5 kg、雌；7.3～9.5 kg

1 群雌雄各 4 匹

投与期間：13 週間 (2004 年 12 月 6 日～2005 年 3 月 15 日)

投与方法：検体を 0、20、200 及び 2000ppm の濃度で基礎飼料に混入し、13 週間にわたって投与した。

投与量設定根拠；

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；全動物について投与期間中、瀕死状態や死亡の有無の確認を 1 日

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイオクロップサイエンス株式会社にある。

2回、一般状態の観察を1日1回ケージサイドから行なった。また、詳細な状態の観察を投与開始前1回及び投与期間中毎週1回午後のほぼ一定の時間に実施した。

投与との関連性があると判断された変化を下表に示す。

所見	性及び用量 (ppm)							
	雄				雌			
	0	20	200	2000	0	20	200	2000
検査例数	4	4	4	4	4	4	4	4
眼球：白濁	0	0	0	0	0	1	0	0

Fisherの直接確率検定法： †‡ P≤0.05、◆‡ P≤0.01

表中の数値は所見発生数

20ppm群の雌1頭に眼球の白濁が観察され、検体投与の影響と考えられた。その他の投与群の雌雄には検体投与に関連すると見られる臨床症状の変化はなかった。

いずれの用量群においても死亡は認められなかった。

体重変化；全動物について、投与開始7日前、投与開始時及び投与期間中は毎週1回給餌前の体重を測定し、さらに剖検前に最終体重を測定した。

以下に投与開始から13週までの投与期間を通じた個体別体重増加量(kg)を示す。

用量	0 ppm		20 ppm		200 ppm		2000 ppm	
	動物番号	体重 増加量	動物番号	体重 増加量	動物番号	体重 増加量	動物番号	体重 増加量
雄	1	0.8	5	0.6	9	0.2	13	-0.9
	2	0.7	6	-0.2	10	-0.1	14	-1.3
	3	1.0	7	0.5	11	0.3	15	0.9
	4	0.5	8	-0.1	12	0.3	16	-0.8
	群平均値	0.8	群平均値	0.2	群平均値	0.2	群平均値	-0.5
雌	21	0.6	25	-0.2	29	0.9	33	-1.5
	22	0.4	26	0	30	1	34	-0.3
	23	0	27	-0.7	31	0	35	0.3
	24	1.1	28	0.2	32	0.4	36	1.6
	群平均値	0.5	群平均値	-0.2	群平均値	0.6	群平均値	-0.8

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイオエルクロップサイエンス株式会社にある。

2000ppm 群において、雌雄各 3 頭で投与期間に体重が減少した。その減少幅は 0.3 から 1.6 kg と顕著であり、検体投与によるものと考えた。20ppm 群の雌の 1 頭（動物番号 27）が 0.7 kg の減少を示したが、200ppm 群の体重には異常がなかったことから検体投与に関連しない偶発性の変化であると判断した。

摂餌量；馴化期間及び投与期間を通じて毎日、各動物の飼料残量を測定して各個体の摂餌量を算出した。

投与に関連すると考えられる摂餌量の変化はみられなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量（mg/kg/day）は以下のとおりであった。

用量 (ppm)	雄	雌
20	0.564	0.591
200	5.72	5.57
2000	58.6	62.1

眼科学的検査；投与開始前並びに投与 13 週時に検眼鏡を用い、全動物について以下の部位を観察した。

眼球、眼瞼、結膜、角膜、前眼房、瞳孔、虹彩、水晶体、硝子体、眼底
投与との関連性があると判断された変化を下表に示す。

所見	性及び用量 (ppm)							
	雄				雌			
	0	20	200	2000	0	20	200	2000
検査例数	4	4	4	4	4	4	4	4
角膜白濁	0	0	0	2	0	2	1	1
角膜血管新生	0	0	0	0	0	1	0	0

Fisher の直接確率検定法： ↑↓ $P \leq 0.05$ 、▲▼ $P \leq 0.01$
表中の数値は所見発生数

検体投与によると考えられる角膜白濁が 2000ppm 群の雄の 2 頭及び雌の 1 頭、200ppm 群の雌の 1 頭、20ppm 群の雌の 2 頭に観察された。このうち、20ppm 群の雌の 1 頭には角膜の血管新生も見られた。

血液学的検査； 投与開始前並びに投与 7 及び 13 週時に、一晩絶食させた全動物の撓側
 肘静脈から血液を採取し、以下の項目を測定した。

ヘマトクリット値 (Ht)、血色素量 (Hb)、赤血球数 (RBC)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH)、白血球数 (WBC)、血小板数 (PLT)、白血球百分比、網赤血球数 (Retics)、プロトロンビン時間 (PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)

また、13 週間投与終了後の剖検時には胸骨骨髓を採取し骨髓有核細胞数を測定した。

統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

検査項目及び検査週		性及び用量 (ppm)					
		雄			雌		
		20	200	2000	20	200	2000
赤血球数	13 ^a			↑119			
平均赤血球容積	7			↓ 86			↓ 89
	13			↓ 77			↓ 75
平均赤血球血色素量	7			↓ 86			↓ 87
	13			↓ 74			↓ 72
平均赤血球血色素濃度	13			↓ 96			
血小板数	7						↑229
	13						↑202
活性化トロンボプラスチン時間	13			↓ 92			
白血球の分類							
好中球数	7						↑186
好酸球数	7	↑239					
	13	↑300					

表中の数値は対照群を 100 としたときの相対値
 Dunnett の多重比較法： ↑↓ P≤0.05、◆↓ P≤0.01
^a：検査時期（週）

2000ppm 群の雌雄における平均赤血球容積及び平均赤血球血色素量の有意な減少、雄における赤血球数の有意な増加と平均赤血球血色素濃度の有意な減少、雌における血小板数及び好中球数の有意な増加は検体投与による変化であると判断した。一方雄における活性化部分トロンボプラスチン時間の有意な減少は、先に実施された予備試験において当該試験よりも高い用量を投与した動物においても観察されなかったことから、検体投与とは関連しない偶発性の変化と判断した。

20ppm 群の雄において好酸球数が有意に増加したが、この変化には用量との

関連性がないため偶発性のものと判断した。

血液生化学的検査；投与開始前並びに投与 7 及び 13 週に、血液学的検査用に採取した血液から得られた血漿を用い、以下の項目の測定を行った。

総蛋白、アルブミン、グロブリン、アルブミン/グロブリン比 (A/G 比)、尿素窒素、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、カルシウム、無機リン、塩素、総コレステロール、アルカリホスファターゼ、トリグリセライド、総ビリルビン、グルコース、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ

統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

検査項目及び検査週		性及び用量 (ppm)					
		雄			雌		
		20	200	2000	20	200	2000
アルカリホスファターゼ	7 ^a	↑140	↑144	(140)			
総ビリルビン	7					↓70	

表中の数値は対照群を 100 としたときの相対値、かつこの数字は参考値

Dunnett の多重比較法； $\uparrow\downarrow P \leq 0.05$ 、 $\blacktriangle\blacklozenge P \leq 0.01$

^a：検査時期 (週)

200 及び 20ppm 群の雄において投与 7 週にアルカリホスファターゼが有意に増加し、2000ppm 群の雄でも増加傾向を示したが、これらの変化には明らかな投与用量との関連性がなく、また、先に実施された予備試験において当該試験より高用量を投与された動物でもアルカリホスファターゼの増加は見られなかったことから、検体とは関連しない偶発性のものであると判断した。

200ppm 群の雌において投与 7 週に総ビリルビンが有意に減少したが、この変化には用量との関連性がなかったことから偶発性のものであると判断した。

尿検査；投与開始前並びに投与 7 及び 13 週に全動物について新鮮尿または一晚 (約 24 時間) の尿を清浄なトレイを用いて採取し、以下の項目を検査した。

尿量、pH、蛋白、糖、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノーゲン、潜血、沈渣、比重

統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

検査項目及び 検査週		性及び用量 (ppm)							
		雄				雌			
		0	20	200	2000	0	20	200	2000
pH	7*	8.5		↓7.9	↓7.6				
ケトン体	7	0			↑1.6	0			(0.5)
	13	0			(0.8)	0			(0.5)

表中の数値はスコアの平均値

Dunnett の多重比較法： ↑↓、 $P \leq 0.05$ ；↑↓、 $P \leq 0.01$

*：検査時期（週）

カッコ内の数値は参考値

すべての投与群の雌雄に低い尿 pH を示す動物が見られ、2000 及び 200ppm 群の雄の投与 7 週では統計学的有意差が見られた。また、2000ppm 群の雌雄でケトン体陽性を示す動物が観察され、雄の投与 7 週には統計学的有意差が見られた。

肉眼的病理検査；全動物について、ペントバルビタールの静脈内過剰投与下で放血により安楽死させ、剖検を行った。

投与との関連性があると判断された変化を下表に示す。

所見	性及び用量 (ppm)							
	雄				雌			
	0	20	200	2000	0	20	200	2000
検査例数	4	4	4	4	4	4	4	4
眼球：白濁	0	0	0	0	0	1	0	0

Fisher の直接確率検定法： ↑↓ $P \leq 0.05$ 、↑↓ $P \leq 0.01$

表中の数値は所見発生数

発生頻度が対照群に比較して有意に増減した所見はいずれの投与群にも観察されなかったが、検体投与に関連する変化として、20ppm 群の雌の 1 頭に眼球の白濁が観察された。

臓器重量；13 週間投与終了後に全動物について以下の臓器重量を測定した。

脳、下垂体、甲状腺（上皮小体を含む、両側）、心臓、胸腺、肝臓（胆汁を抜いた後の胆のうをともに秤量）、腎臓（両側）、脾臓、副腎（両側）、精巣（両側）、精巣上体（両側）、前立腺、卵巣（両側）、子宮

統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

臓器	性及び用量 (ppm)					
	雄			雌		
	20	200	2000	20	200	2000
脳	絶対重量				↓ 92	↓ 90
肝臓	相対重量					↑123

表中の数値は対照群を 100 としたときの相対値
Dunnett の多重比較法： ↑↓ P ≤ 0.05、↑↓ P ≤ 0.01

2000ppm 群の雌において肝臓の相対重量が増加し、検体の肝臓への影響を示すものと考えた。すべての投与群の雌で脳の絶対重量が有意に減少したが、相対重量に影響がなかったこと、病理組織学的検査で脳に変化が見られなかったこと及び先に実施された予備試験では脳重量に影響が見られなかったことから、この変化は検体投与と関連しない偶発性のものであると判断した。

病理組織学的検査：全動物を対象として、以下の組織についてヘマトキシリン・エオジン染色を施した病理標本を作製し、検鏡した。

脳（大脳、小脳、橋及び延髄）、脊髄（頸部、胸部及び腰部）、坐骨神経（片側、筋肉に近い部分）、下垂体、胸腺、甲状腺（両側）、上皮小体（両側）、副腎（両側）、脾臓（中央部及び尾部）、骨及び骨髄（胸骨、肋骨及び片側大腿骨）、リンパ節（頸部及び腸間膜）、心臓（左室壁、右室壁及び弁膜部を含む心室中隔）、大動脈、咽頭、唾液腺（下顎腺及び耳下腺）、食道、胃（噴門部、胃底部及び幽門部）、肝臓（外側左葉、外側右葉及び肝門部）、胆のう、膵臓、十二指腸、空腸、回腸（パイエル氏板を含む）、盲腸、結腸、直腸、鼻腔、喉頭、気管、肺（主要気管支を含む右葉起始部、左後葉及び右後葉）、腎臓（両側）、膀胱、精巣（両側）、精巣上体（両側）、前立腺、卵巣（両側）、子宮（角部、体部及び頸管部）、瞳、眼球（網膜及び視神経を含む、両側）、涙腺（両側）、大腿直筋（片側）、皮膚（腰背部）、乳腺（腹部）、肉眼的異常部位
投与との関連性があると判断された変化を下表に示す。

所見	性及び用量 (ppm)							
	雄				雌			
	0	20	200	2000	0	20	200	2000
検査例数	4	4	4	4	4	4	4	4
眼球:角膜上皮細胞変性	0	1	1	3	0	3	1	2
眼球:角膜血管新生	0	0	0	0	0	1	0	0
骨髓(胸骨・肋骨・大腿骨):造血亢進	0	0	0	3	0	0	0	2

Fisher の直接確率検定法: †‡ P ≤ 0.05, †‡‡ P ≤ 0.01

表中の数値は所見発生数

発生頻度が対照群に比較して有意に増減した所見はいずれの投与群にも観察されなかったが、検体投与に関連すると考えられる病理組織学的所見が眼球及び骨髓に観察された。

眼球では、2000ppm 群の雄 3 頭及び雌の 2 頭、200ppm 群の雌雄各 1 頭並びに 20ppm 群の雄 1 頭及び雌 3 頭に角膜上皮細胞の好酸性化及び壊死が観察され、一部では上皮細胞の剥離も見られた。また、変性した上皮細胞の細胞質内には微細な空胞が観察された。基底層の立方系の細胞が減少することにより角膜上皮は菲薄化する一方、基底部には大型で細胞質が淡明な細胞の出現が観察された。これらの所見をまとめて角膜上皮細胞変性とした。さらに、20ppm 群の雌の 1 頭では角膜上皮細胞変性に加えて血管新生も観察された。

血管新生を伴った個体を含めいずれの眼球にも好中球の浸潤など炎症性的変化は認められなかった。当該剤と構造の類似するトリケトン系化合物は肝臓のチロシン代謝経路の重要な酵素である 4-ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼ (4-HPPDase) を阻害し血中チロシン濃度を上昇させることが報告されている。代表的な 4-HPPDase 阻害活性を示すトリケトン系化合物である 2-[2-nitro-4-(trifluoromethyl) benzoyl]-1,3-cyclohexandione (NTBC) をラットに投与すると、血中のチロシン増加に伴い前眼房水のチロシン濃度の上昇がもたらされ、角膜病変が起こる。この病変は、チロシン結晶が角膜上皮細胞のライゾゾームにとりこまれることによってもたらされるものであり、ラットでは角膜上皮細胞の変性・壊死とそれに続発する炎症を特徴とする。したがって、当該試験及び先に実施された予備試験ですべての投与群の雌雄に観察された角膜上皮細胞変性は、検体の投与による血中チロシン濃度上昇に起因する変化であると考えられた。

骨髓では、2000 ppm 群の雄 3 頭及び雌 2 頭の全身骨髓(肋骨、胸骨及び大腿骨)に造血亢進が観察された。これらの動物では、検体投与によると考えられる血液への影響が見られており、また、先に実施した予備試験においても検体投与

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

の影響と判断される骨髄の造血亢進がすべての投与群で観察されていることから、当該試験における骨髄の造血亢進も検体投与の影響と考えた。

その他観察された病理組織学的所見は、1頭のみ認められたかあるいはその発生に明らかな用量との関連性が見られない偶発性のものであった。

以上の結果、検体をビーグル犬に対し90日間反復経口投与したところ、すべての投与群に検体投与による眼球病変及び尿性状の変化（pHの低下）が観察された。さらに2000 ppm群では体重増加抑制、血液に対する影響、尿ケトン体陽性、肝臓重量の増加及び全身骨髄の造血亢進が見られた。したがって、当該試験条件下における無毒性量（NOEL）は雌雄とも20 ppm（雄0.564 mg/kg/H、雌0.591mg/kg/日）を下回ると判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイオエルクroppサイエンス株式会社にある。

(7) 反復経口投与神経毒性

ラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与神経毒性試験 (資料 12)

試験機関 :

[GLP 対応]

報告書作成年 : 2006 年

検体純度 : %

供試動物 : Sprague-Dawley CrI:CD (SD) IGS BR 系ラット、1 群雌雄各 10 匹、
開始時 5~6 週齢、体重 ; 雄 129~162g、雌 121~160g

投与期間 : 90 日間 (2004 年 7 月 22 日~2004 年 10 月 21 日)

投与方法 : 検体を 0、150、1500 及び 12000ppm の濃度になるように飼料に混入し、90 日間
にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は 1 ヶ月間に 1 回調製した。

用量設定根拠 :

観察・検査項目及び結果 :

一般状態及び死亡率 ; 全動物を対象に一般状態及び生死を毎日観察した。

主な一般状態の観察所見を以下の表に示す。

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	150	1500	12000	0	150	1500	12000
検査例数		10	10	10	10	10	10	10	10
眼球混濁	90 ^a	0/10	↑10/10	↑10/10	1/7	0/10	↑8/10	↑8/10	1/10
眼球突出	23	0/10	0/10	0/10	↑4/10	0/10	0/10	0/10	2/10
脱毛	67	0/10	0/10	0/10	2/8	0/10	0/10	0/10	↑7/10
被毛の汚れ	42	0/10	0/10	0/10	1/9	0/10	0/10	0/10	0/10
	75	0/10	0/10	0/10	0/8	0/10	0/10	0/10	2/10
爪先歩行	86	0/10	0/10	0/10	0/7	0/10	0/10	0/10	1/10

Fisher の直接確率検定法 : ↑↓ P ≤ 0.05、↑↓ P ≤ 0.01

表中の数値は所見発生数/検査例数

* : 検査日 (最も変化の明らかな変化のみられた検査日を代表として掲載)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイオエクロップサイエンス株式会社にある。

一般状態の観察では、被験物質投与に関連づけられる神経毒性学的変化は観察されなかった。

12000ppm 群雄において、投与 39 日後に 1 匹の死亡が認められた。また、投与 63 日及び 82 日後に衰弱のためにそれぞれ雄 1 匹を屠殺した。

12000ppm 群雌雄で脱毛、被毛の汚れあるいは爪先歩行が認められた。また、いずれの投与群においても眼球混濁が認められたが、発生数は 150 及び 1500ppm 群に多かった。12000ppm 群雄 4 匹、雌 2 匹に眼球突出がみられたが、投与 31 日目には回復した。試験終了時の死亡率を次表に示す。

投与量 (ppm)		0	150	1500	12000
死亡率	雄	0/10	0/10	0/10	3/10
	雌	0/10	0/10	0/10	0/10

詳細な症状観察；投与開始前及び投与開始後第 2、4、8、12 週目に全生存動物を対象として詳細な症状観察を行った。

詳細な症状観察では、被験物質投与に関連づけられる神経毒性学的変化は観察されなかった。

オープンフィールド観察で 12000ppm 投与群の動物に円背位及び眼球突出を認めた。また、12 週目の観察で円背位、立毛、蒼白、呼吸様式の変化及び体温低下が認められた雄動物は衰弱のため投与 82 日後に屠殺した。

8 週目の検査で、150ppm 及び 1500ppm 群雌に眼の白濁が見られたが、神経毒性とは関係なかった。

体重変化；投与開始前及び投与開始後週 1 回すべての生存動物の体重を測定した。

対照群と比べ統計学的に有意差の認められた投与週を次表に示す。

投与週	性別及び投与量 (ppm)					
	雄			雌		
	150	1500	12000	150	1500	12000
1	(94)	↓76	↓34	↓77	↓66	↓34
2	(93)	(88)	↓68			
3	(92)	(86)	↓78			
4	(91)	↓77	(81)			
5	(100)	↓83	(86)			
6	(100)	(89)	(70)			

Dunnett 検定または Mann-whitney U 検定： ↓ P ≤ 0.05、↑↓ P ≤ 0.01、↑↓ P ≤ 0.001

表中の数値は変動の日安として対照を 100 とした場合の値を示したもの

かっこ内の数値は参考値

12000ppm及び1500ppm群雌雄並びに150ppm群雌の投与1週目に有意な体重増加抑制が見られた。12000ppm群雄の体重増加抑制は投与6週目までつづき、以後回復した。12000ppm雌雄の体重増加抑制は同群の食餌効率が低下していることから投与の影響によるものと考えられた。1500ppm以下の投与群での初期の体重増加抑制は一時的であり調製飼料の嗜好性によるものと考えられ、直接的な毒性とは考えられなかった。

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。

12000ppm群雌雄で投与2週間目まで摂餌量の減少があり、食餌効率も投与1週目で減少した。しかし、この食餌効率の減少は1週間目に限られ、その後は完全に回復した。したがって、この1週間の減少は直接的な毒性作用ではないと考えられた。

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)		150	1500	12000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	11.7	113	937
	雌	12.9	120	1055

機能検査；投与開始前及び第2、4、8、12週目にすべての生存動物について機能／行動検査をおこなった。機能検査（自発運動量、握力）は種々の刺激に対する感覚反応性も実施した。

測定した機能検査項目に検体投与に関連する変化はなかった。

12000ppm及び150ppm群雄の投与前検査で見られた活動性の有意な低下はわずかであり($p \leq 0.05$)、検体が投与されていないことから偶発性のものと考えられた。

感覚反応性に検体投与に関連する変化はなかった。

8週目の検査で、150ppm及び1500ppm群雌、それぞれ3匹及び5匹に眼の白濁が見られたが、神経毒性とは関係なかった。

眼科学的検査；対照群及び高用量群のすべての動物について、投与前及び最終週に眼科学的検査を実施した。検体投与に関連する影響が投与最終週の高用量群にみられたことから、最低用量及び中間用量群のすべての動物を検査した。

すべての投与群雌雄に角膜混濁及び血管新生を認めた。発生は150ppm及び1500ppm投与群に多く認められた。本所見は検体投与によるものであったが、神経毒性を示すものではないと判断された。次表に発生例数を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

性別	雄				雌			
	0	150	1500	12000	0	150	1500	12000
角膜混濁	0/10	▲10/10	▲8/10	2/7	0/10	▲7/10	▲9/10	3/10
角膜血管新生	0/10	▲7/10	▲10/10	2/7	0/10	▲10/10	▲10/10	0/10

Fisher の直接確率検定法： ↑↓ P≤0.05、▲▼ P≤0.01（申請者実施）

表中の数値は所見発生数/検査例数

脳重量；試験終了時に灌流固定した動物すべての脳重量を測定し、対体重比を算出した。
対照群と比べ統計学的有意差の認められたものを次表に示す。

性別	雄			雌		
	150	1500	12000	150	1500	12000
体重(g)	102	86	82	91	99	87
脳重量		↓94	↓91	↓92	↓91	↓86
脳相対重量			↑112			

Dunnett 検定または Mann-whitney U 検定： ↑↓ P≤0.05、▲▼ P≤0.01

表中の数値は変動の日安として対照を 100 とした場合の値を示したものの

12000ppm群の雄で脳相対重量に軽度であるが統計学的に有意な増加がみられた。このわずかな差異は、当該用量群における体重増加抑制に起因すると考えられた。投与群の雌雄（150ppmの雄を除く）で、脳絶対重量に対照群と比べて統計学的に有意な減少がみられた。この減少は、相対重量に反映せず、また、病理組織学的な関連性もないので、毒性学的意義はないと考えられた。

肉眼的病理検査；試験終了時にすべての生存動物及び途中死亡の動物について肉眼的病理検査を行った。

対照群と比べ統計学的に有意差の認められた所見を次表に示す。

所見	性別及び投与量 (ppm)							
	雄				雌			
	0	150	1500	12000	0	150	1500	12000
検査例数	10	10	10	7	10	10	10	10
腺胃上皮肥厚	0	0	0	↑4	0	0	0	0
脱毛	0	0	0	0	0	0	0	▲10
眼球混濁	0	▲7	▲9	1	0	▲10	▲9	1

Fisher の直接確率検定法： ↑↓ P≤0.05、▲▼ P≤0.01（申請者実施）

表中の数値は所見発生数

試験終了時の12000ppm投与群雄に腺胃上皮の肥厚を認めた。一方、雌では程度

差はあるがすべてに脱毛が認められた。その他の投与群ではこれらの所見を認めなかったが、150及び1500ppm投与群のほとんどの動物に眼球混濁が見られた。12000ppm投与群では雌雄各1匹のみ発生した。

途中死亡はすべて軽い身体の損傷を伴っていた。一匹の雄は歯が毀れ、胃に暗色異物を認めた。63日目に切迫屠殺した雄は尾に裂傷及び赤色肺を示した。この動物の血液は退色して希薄であることが認められた。他の途中死亡動物は内臓の退色を示した。口周りの汚染がはっきりしており、おそらく剖検で認められた舌の傷に起因しているものであった。

病理組織学的検査；試験終了時にすべての生存動物をペントバルビタール塩の静注で屠殺した。各群雌雄それぞれ5匹を心臓より、ヘパリン化生理食塩水による初期灌流をした後グルタルアルデヒドパラホルムアルデヒド(Pioneer Research Chemical Ltd., Colchester, UK)で灌流固定した。

残りの動物及び途中死亡の動物は剖検のみを行い、すべての肉眼的異常を記録した。

灌流固定したすべての動物から以下の臓器について病理組織学的検査を行った。

脳（嗅球、大脳の前脳中心部（含海馬）、中脳、小脳、脳橋及び延髄）、後根神経節（頸部及び腰部の領域）、後根及び前根神経線維（頸部及び腰部縦断面）、眼球、視神経、坐骨神経、脛骨神経、骨格筋（腓腹筋）、脊髄（頸部及び腰部）

投与に関連した異常は認められなかった。

以上の結果から検体のラットに対する90日反復経口投与神経毒性試験における影響として、最高用量12000ppm群での体重増加抑制及びすべての投与群（150、1500、12000ppm）での眼の混濁等の一般毒性作用が認められた。したがって、一般毒性に関する無毒性量（NOAEL）は得られなかった。

この試験では神経毒性は認められず、神経毒性に関する無影響量（NOEL）は12000ppmと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイオエルクロップサイエンス株式会社にある。

(8) 28日間反復投与逆発性神経毒性

(資料 13)

12生産第3986号「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4.試験成績の除外について」(2)⑬の規定に基づき下記の理由により試験を省略した。

- ・ 有効成分が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。