

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

No. _____

農 薬 抄 録

チ ア ジ ニ ル

(殺菌剤)

(作成年月日) 平成13年8月2日

(改訂日) 平成14年5月20日

(改訂日) 平成14年7月12日

(改訂日) 平成14年11月8日

(改訂日) 平成15年1月15日

(改訂日) 平成18年12月19日

(改訂日) 平成19年2月26日

(作成会社名) 日本農薬株式会社

(作成責任者・所属)

	(会社名)	(担当部課)	(担当者名)	(Tel)
連絡先	日本農薬株式会社			

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

目 次

	頁
I. 開発の経緯	1
II. 物理的・化学的性状	2
III. 生物活性	14
IV. 適用および使用上の注意	16
V. 農薬残留量および水質汚濁性	19
VI. 有用動植物等に及ぼす影響	29
VII. 使用時安全上の注意、解毒法等	33
VIII. 毒性	
<毒性試験一覧表>	35
1. 急性毒性	40
2. 皮膚および眼に対する刺激性	44
3. 皮膚感作性	47
4. 急性神経毒性	51
5. 90日間反復経口投与毒性	52
6. 反復経口投与神経毒性	68
7. 反復経口投与毒性および発がん性	74
8. 繁殖毒性および催奇形性	137
9. 変異原性	154
10. 生体機能への影響	165
11. 代謝物の毒性	169
12. 製剤の毒性	178
IX. 動植物および土壌等における代謝分解	
<代謝分解試験一覧表>	192
<代謝分解物一覧表>	197
1. 動物における代謝	199
<動物における代謝経路>	218
2. 植物における代謝	219
3. 土壌における運命	232
4. 土壌吸着試験	241
5. 水中光分解試験	245
6. 加水分解試験	254
<代謝分解のまとめ>	257
<動植物、土壌および光における代謝分解経路>	259
<代謝分解の概要>	260
[附] チアジニルの開発年表	265

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

I. 開発の経緯

チアジニル(NNF-9850)は、日本農薬株式会社で発明・合成されたチアジアゾールカルボキサミド系の新規骨格を有する浸透性殺菌剤である。

本剤は 年(注)に日本農薬㈱総合研究所にて初めて合成され、稲いもち病に対する高い活性が発見された。その後、 年から 年に社内の圃場試験において、稲いもち病に対して育苗箱処理および本田湛水散布処理で既存薬剤と比較し同等から優る効果が確認され、実用に値する性能を有すると判断された。さらに、箱処理分野では、移植当日処理、緑化期処理はもとより、播種時覆土前に処理した場合でも、実用上問題となる薬害はなく、既存剤と同等から優る防除効果が確認された。一方、本田処理分野では、既存剤が通常処理される葉いもちの初発 7 日前あるいはより早く処理しても、既存剤の初発 7 日前処理と同等の防除効果を示し、処理適期幅の広い本田粒剤であることが確認された。また、本剤の作用性面から、いもち病以外の本田の細菌性病害およびごま葉枯病に対する防除効果も確認された。

以上の結果、「本剤は、処理時期の汎用性と長期間持続する高い防除効果を兼ね備えたいもち病防除剤として、農作業の効率化に貢献できる」と判断され、GLP に準拠した広範な安全性試験が開始された。

1998 年より、箱処理粒剤として NNF-9850 粒剤 12、本田処理粒剤として NNF-9850 粒剤 6 のコード番号で(社)日本植物防疫協会を通じて稲いもち病に対する委託試験が開始された。その結果、稲いもち病(葉・穂)に対して浸透移行性を有し、優れた予防効果と持続性を示すことが確認された。また、2000 年には、NNF-9850 粒剤 12 は、処理時期を播種時覆土前処理で、NNF-9850 粒剤 6 は、初発 20 日前処理で優れた予防効果と持続性を示すことが確認され、処理時期の汎用性も確認された。

以上の試験成績を取りまとめ、2001 年 8 月に粒剤を申請した。その後、安全性などを含めた各種の審査がなされ、ADI は 0.04 mg/kg/日と設定された(2002 年 12 月開催、残留農薬安全性評価委員会)。粒剤(ブイゲット箱粒剤およびブイゲット粒剤)は 2003 年 4 月に農薬登録され、さらに、水和剤(フロアブル剤)も 2004 年に登録された。

なお、海外においては、韓国で 6%粒剤(水稻)が登録されている。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

II. 物理的・化学的性状

1. 名称および化学構造式

1) 有効成分の一般名

和名：チアジニル

英名：tiadinil (ISO名)

2) 別名

商品名：ブイゲット®

試験名：SV-89601、NNF-9850

3) 化学名

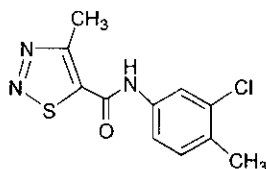
和名：3'-クロロ-4,4'-ジメチル-1,2,3-チアジアゾール-5-カルボキサニリド (IUPAC)

N-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-4-メチル-1,2,3-チアジアゾール-5-カルボキサミド (CA)

英名：3'-chloro-4,4'-dimethyl-1,2,3-thiadiazole-5-carboxanilide (IUPAC)

N-(3-chloro-4-methylphenyl)-4-methyl-1,2,3-thiadiazole-5-carboxamide (CA)

4) 構造式：



5) 分子式：C₁₁H₁₀ClN₃OS

6) 分子量：267.74

7) CAS番号：223580-51-6

2. 有効成分の物理的・化学的性状

1) 外観、臭気：うすい黄色、固体(粉末)、弱い特異臭

(日本エコテック(株)大阪分析センター、2000年、GLP)

2) 密度：1.47g/cm³(20°C、比重瓶法)

(日本エコテック(株)大阪分析センター、2000年、GLP)

3) 融点：112.2°C(毛細管法)

(日本エコテック(株)大阪分析センター、2000年、GLP)

4) 沸点：250°C付近で発熱を伴う反応を起こし、特定されなかった(TG-DTA法)。

(日本エコテック(株)大阪分析センター、2000年、GLP)

5) 蒸気圧：1.03 × 10⁻⁶Pa(25°C、気体流動法)

(日本エコテック(株)大阪分析センター、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日本農薬㈱にある。

6) 溶解性 :

溶 媒	溶 解 度 (g/L)	
水	0.0132	(pH 6.13~6.48) (20°C、フラスコ法)
n-ヘキサン	0.0740	(20°C、フラスコ法)
トルエン	11.8	(20°C、フラスコ法)
ジクロロメタン	156	(20°C、フラスコ法)
アセトン	434	(20°C、フラスコ法)
メタノール	124	(20°C、フラスコ法)
酢酸エチル	198	(20°C、フラスコ法)

(水溶解度:日本農薬(株)総合研究所、1998年、GLP)

(有機溶媒に対する溶解度:日本エコテック(株)大阪分析センター、2000年、GLP)

7) 解離定数 : $pK_a = 10.84$ (20°C、分光光度法)

(日本エコテック(株)大阪分析センター、2000年、GLP)

8) オクタノール/水分配係数($P_{O/W}$) : $\log P_{O/W} = 3.68$ (25°C、pH 6.22~6.25、フラスコ振とう法)

(日本農薬(株)総合研究所、1998年、GLP)

9) 土壌吸着係数 : $K_F = 9.6 \sim 28.4$ 、 $K_{FOC} = 998.3 \sim 1263.7$ (25°C、OECD 106法)

10) 安定性

熱 : 200°Cまで安定(DSC法)

(日本エコテック(株)、大阪分析センター、2000年、GLP)

酸、アルカリ : 加水分解性(OECD 111法)

pH4 安定 (50°C、5日後)

pH7 半減期 866日 (25°C)

pH9 半減期 286日 (25°C)

(日本農薬(株)総合研究所、2000年、GLP)

光 : 水中光分解性(9農産第5089号)

半減期 蒸留水 36.4~39.6時間

自然水 33.6~41.7時間

(25.5°C、77.4~84.1W/m²、280~800nm)

(日本農薬(株)総合研究所、1999年、GLP)

11) UV/VIS、IR、NMR および MS のスペクトラム

図-1~図-5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日本農薬(株)にある。

(参考)

(D;代謝分解物一覧表(P196)参照)

化学名 :

構造式 :

理化学的性質 :

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

Figure 1 UV-VIS Absorption Spectrum of SV-89601 (Acidic Condition)

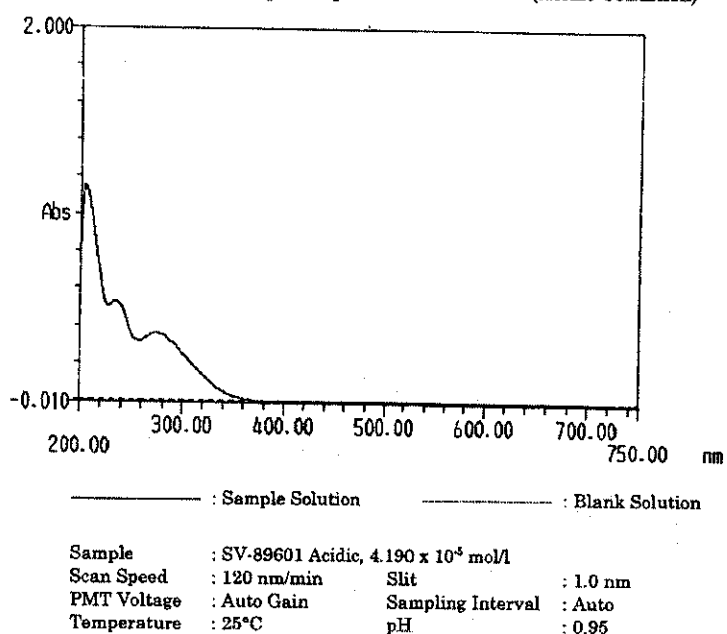


図1-1. メタノール/1N-HCl:9/1 (v/v)

Figure 2 UV-VIS Absorption Spectrum of SV-89601 (Neutral Condition)

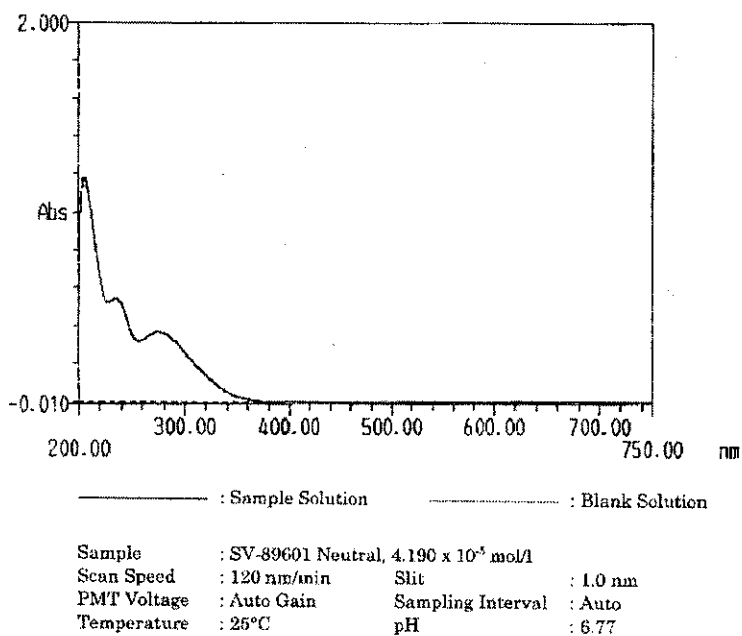


図1-2. メタノール

図-1 チアジニル純品の UV/VIS スペクトラム

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

Figure 3 UV-VIS Absorption Spectrum of SV-89601 (Alkaline Condition)

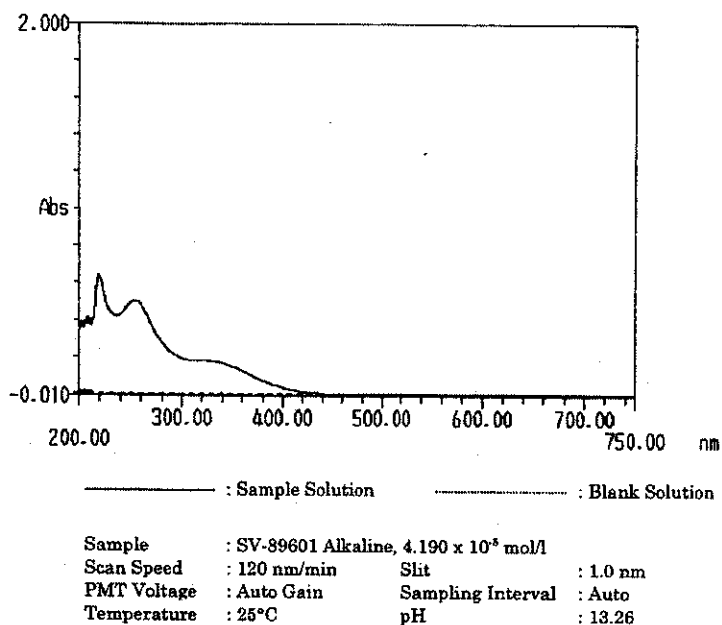


図1-3 メタノール/1N-NaOH:9/1 (v/v)

pH	吸収波長 (nm)	分子吸光係数 ($M^{-1}cm^{-1}$)
0.95	205.0	27472
	235.0	12564
	274.0	8586
6.77	204.6	28193
	234.8	13010
	274.2	8715
13.26	218.8	15227
	254.2	12001
	310.2	4331

試験機関 : 日本農薬株式会社 (1998年、GLP)

測定方法 : OECD 101法

使用溶媒 : 酸性 ; メタノール/1N-HCl = 9/1 (v/v)

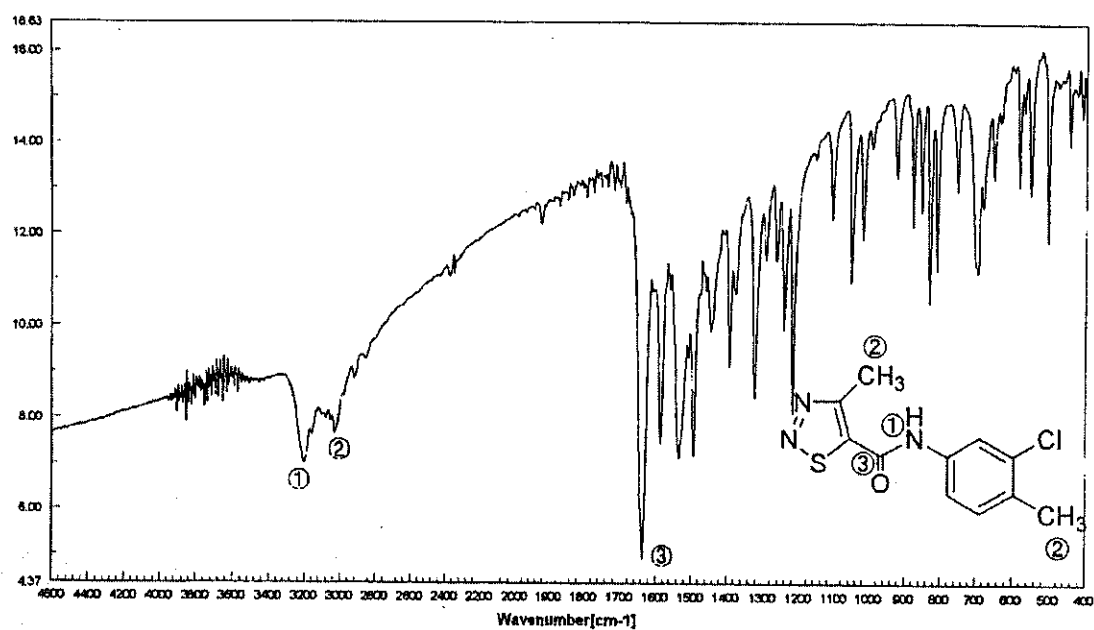
中性 ; メタノール

塩基性 ; メタノール/1N-NaOH = 9/1 (v/v)

使用機器 : Double-beam Spectrophotometer U-3000

図-1 (続き) チアジニル純品の UV/VIS スペクトラム

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。



波数 (cm ⁻¹)	帰属
3200	N-H
3000~2900	脂肪族 C-H
1636	C=O

試験機関 : 日本エコテック株式会社 (2000 年、GLP)

使用機器 : FT/IR-5300 (日本分光工業)

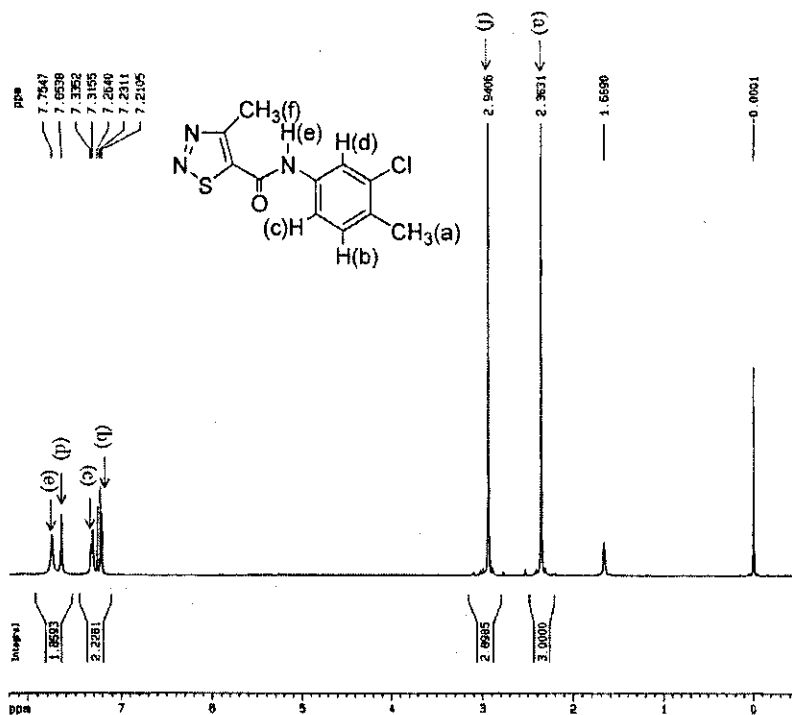
測定方法 : KBr 錠剤法

測定波数 : 400~4600 cm⁻¹

分解能 : 4 cm⁻¹

図-2 チアジニル純品の IR スペクトラム

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。



化学シフト(ppm)	帰属	プロトン数	多重度
2.36	(a)	3	singlet
2.94	(f)	3	singlet
7.21	(b)	1	doublet
7.33	(c)	1	doublet
7.65	(d)	1	singlet
7.75	(e)	1	singlet

試験機関 : 日本エコテック株式会社(2000年、GLP)

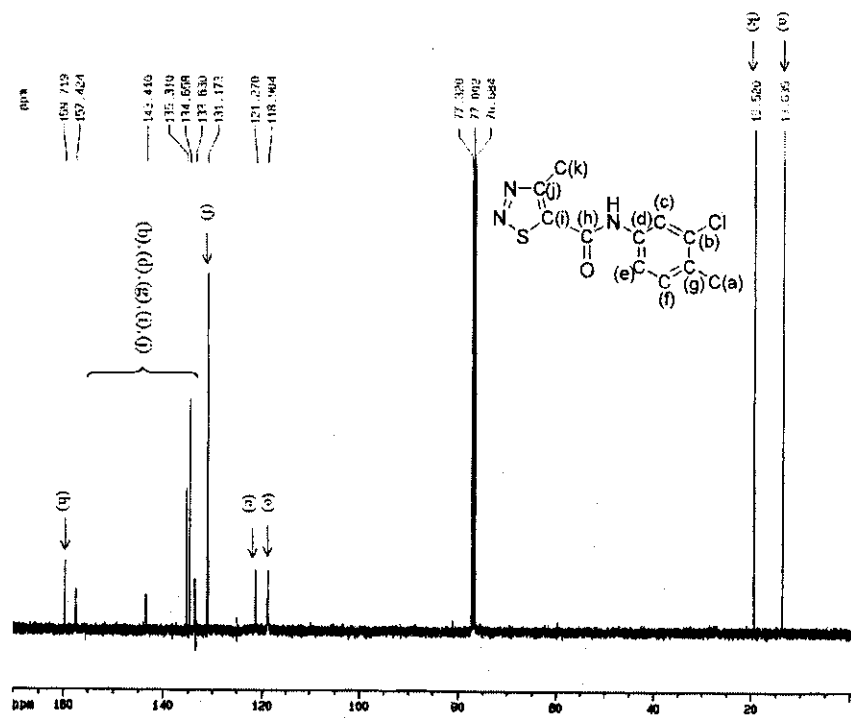
使用機器 : ARX-400 (BRUKER社)

測定溶媒 : CDCl₃

基準物質 : テトラメチルシラン

図-3 チアジニル純品の¹H-NMRスペクトラム

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。



化学シフト(ppm)	帰属
13.64	(a)
19.52	(k)
118.90	(e)
121.27	(c)
131.17	(f)
133.63	(b), (d), (g), (i), (j)
134.66	
135.31	
143.41	
157.42	
159.72	(h)

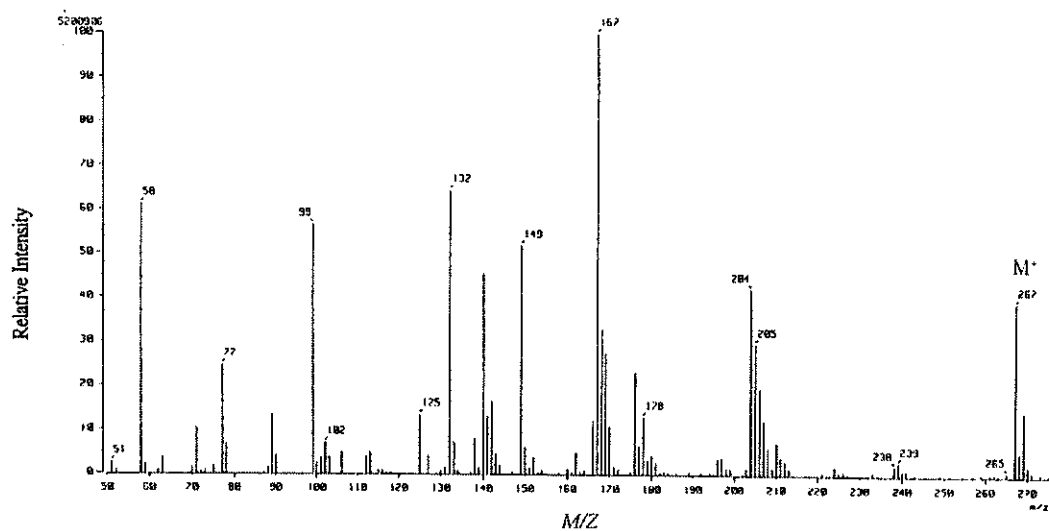
試験機関 : 日本エコテック株式会社(2000年、GLP)

使用機器 : ARX-400 (BRUKER社)

測定溶媒 : CDCl_3

図-4 チアジニル純品の ^{13}C -NMRスペクトラム

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬(株)にある。



m/z	推定構造
267	分子イオンピーク、M ⁺
204	M ⁺ - (N ₂ , Cl)
168	M ⁺ - (C ₃ H ₃ N ₂ S)
167	168 - (H)
140	168 - (CO)
132	167 - (Cl)
125	140 - (NH)
99	C ₃ H ₃ N ₂ S, C ₄ H ₃ OS
58	C ₂ H ₂ S

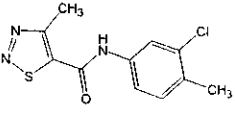
試験機関：日本農薬株式会社(2000年、GLP)

使用機器：JMS-700(日本電子株)

図-5 チアジニル純品のマススペクトラム

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

1. 成分組成

区分	名称		構造式	分子式	分子量	含有量(%)	
	一般名	化学名				規格値	通常値
有効成分	チアジニル	3'-クロロ-4,4'-ジメチル-1,2,3-チアジアゾール-5-カルボキサニリド		C ₁₁ H ₁₀ ClN ₃ OS	267.74		
原体混在物							

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱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
原体 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日本農薬㈱にある。

4. 製剤の組成

- 1) 種類 : チアジニル粒剤
名称 : ブイゲット®箱粒剤
有効成分含量 : 12.0%
組成 :

チアジニル	12.0 %
鉱物質微粉等	88.0 %
合計	100.0 %

- 2) 種類 : チアジニル粒剤
名称 : ブイゲット®粒剤
有効成分含量 : 6.0%
組成 :

チアジニル	6.0 %
鉱物質微粉等	94.0 %
合計	100.0 %

- 3) 種類 : チアジニル水和剤
名称 : ブイゲット®フロアブル
有効成分含量 : 30.0%
組成 :

チアジニル	30.0 %
水、界面活性剤等	70.0 %
合計	100.0 %

Ⅲ. 生物活性

1. 活性の範囲

チアジニルは稲に箱処理あるいは本田で湛水散布処理することにより、稲いもち病に対して高い効果を示す。また、白葉枯病、籾枯細菌病に対しても活性があることが確認されている。また、遅効的ではあるが、いもち病に対する茎葉散布での効果も確認されている。

また、稲以外の作物では、麦類うどんこ病、キュウリうどんこ病、べと病、斑点細菌病、はくさい黒斑病などに、散布あるいは根部からの吸収移行により活性を示すことが確認されており、園芸場面での糸状菌病害、細菌性病害に対しても幅広く活性を有する。

2. 作用機構

抗菌力試験の結果、稲いもち病菌の培地上での菌糸生育やセロファン法による孢子発芽、付着器形成、付着器侵入に対する阻害は認められず、いもち病菌に対して直接的抗菌力を持たないことが明らかとなった。

また、稲の表皮組織を用いた葉鞘検定法でも、いもち病菌の孢子発芽、付着器形成、侵入に対する阻害は認められなかった。一方、侵入菌糸の細胞組織内進展度を解析した結果、侵入した細胞内および隣接する細胞への進展度が低いことが明らかとなった。本剤で観察された阻害は、いもち病に対して抵抗性を持つ稲品種の表皮細胞で観察される抵抗性反応と非常に類似しており、本剤を処理することにより稲のいもち病に対する抵抗性が誘導されていることが示唆された。

さらに、生化学的な解析の結果、本剤を稲に処理した 1 日後にいもち病菌を接種すると、無処理区に比べ Phenylalanine ammonia-lyase(PAL)活性、Lipoxygenase(LOX)活性が上昇することが明らかとなった。一般に、植物の抵抗性誘導に伴い PAL や LOX 活性が上昇することが知られている。

また、キュウリを用いた検討結果から、本剤は作物の代謝経路のうちサリチル酸の蓄積を伴わずに抵抗性を誘導していることが明らかとなっている。

以上のことから、本剤を処理することで稲に抵抗性が誘導され、それが効果発現に寄与している可能性が示唆された。

3. 作用特性と防除上の利点等

本剤は、稲に処理することによって根部から吸収移行し、いもち病に対して優れた予防効果と持続性を有する。このような特性を生かし、長期持続型の箱処理剤(ブイゲット[®]箱粒剤ほか)および本田湛水散布用粒剤が登録され、その後は殺虫剤との各種混合剤が開発・上市されている。また、側条施用に対応したブイゲットフロアブルも登録された。

箱処理剤であるブイゲット[®]箱粒剤(12%粒剤)は、いもち病に対して移植当日、緑化期はもちろん播種時覆土前に処理しても、実用上問題となる薬害もなく、既存剤と比較して同等の高い防除効果と持続性を有する。また、播種時覆土前処理することで、育苗箱内に発生する苗いもち病あるいは褐条病を抑制する効果を有する。これらの特性より、本剤は移植当日の農作業の省力化、播種時に機械処理することによる均一処理、更には育苗箱内で発生する病害防除を可能とした。すなわち、環境への負荷や省力性、効果の安定および農薬の安全使用面から、本剤は非常に有用な箱処理資材と考えられる。

一方、本田粒剤であるブイゲット[®]粒剤(6%粒剤)は、現行の葉いもち対象の処理時期である初発 7 日前に処理することによって、既存剤と同等の高い防除効果を示すことに加えて、初発 20 日前という早い時期に処理しても既存剤と遜色のない防除効果と持続性を示す。従って、近年の移植の

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

早期化に伴い、早い時期に葉いもちが発生した場合でも、本剤を初発 7 日以前の早い時期に処理することにより、防除が可能である。

本剤は、稲に抵抗性を誘導し、各種病原菌に対する稲の防御機構を強化することでいもち病以外に白葉枯病、籾枯細菌病、ごま葉枯病にも効果を示すことから、これら病害の同時防除が可能であり、省力的かつ環境面でのメリットも大きい。また、効果に影響を及ぼす要因として挙げられる漏水、土壌種や湛水深の影響も受け難く、安定した防除効果と長い持続性を発揮する。

以上のような特性から、本剤は比較的少量の有効成分で箱処理および本田湛水散布処理も可能な高性能長期持続型いもち防除薬剤であり、農業生産の安定と省力化に応えられる資材として有用と考える。

IV. 適用および使用上の注意

1. 適用病害虫の範囲および使用方法

1) 種類：チアジニル粒剤

名称：ブイゲット®箱粒剤

作物名	適用 病害虫名	1箱当りの 使用量	使用時期	本剤の 使用回数	使用方法	チアジニルを含む農薬の 総使用回数
稲 (箱育苗)	いもち病	育苗箱(30×60 ×3cm、使用土 壌約5L) 1箱当り50g	は種時覆土前～ 移植当日	1回	育苗箱中の苗 (籾)の上から均 一に散布する。	3回以内 (育苗箱散布及び側条施用は 合計1回以内、本田での散布 は2回以内)
	もみ枯細菌病 白葉枯病		移植3日前 ～移植当日			

2) 種類：チアジニル粒剤

名称：ブイゲット®粒剤

作物名	適用 病害虫名	10アール当りの 使用量	使用時期	本剤の 使用回数	使用方法	チアジニルを含む農薬の 総使用回数
稲	いもち病 穂枯れ (ごま葉枯病 菌)	3kg/10a	葉いもちの 初発20～7日前 (収穫45日前ま で)	2回以内	湛水散布	3回以内 (育苗箱散布及び側条施用 は合計1回以内、本田での散 布は2回以内)

3) 種類：チアジニル水和剤

名称：ブイゲット®フロアブル

作物名	適用 病害虫名	10アール当りの 使用量	使用時期	本剤の 使用回数	使用方法	チアジニルを含む農薬の 総使用回数
稲	いもち病	500mL/10a	移植時	1回	ペースト肥料 に混合し側条 施肥田植機で 施用する。	3回以内 (育苗箱散布及び側条施用は 合計1回以内、本田での散 布は2回以内)

2. 使用上の注意事項

1) 種類：チアジニル粒剤

名称：ブイゲット®箱粒剤

- (1) 育苗箱の上から均一に散布し、葉に付着した薬剤を払い落とし、軽く散水して田植機で移植すること。
- (2) イネ葉が濡れている場合には、散布前に葉に付いている露を払い落としてから薬剤を散布すること。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

- (3) 軟弱徒長苗、ムレ苗又は苗の生育が不良な場合には、薬害が生じる恐れがあるので注意すること。
- (4) 本田の整地が不均整な場合は、薬害を生じる恐れがあるので、代かきは丁寧に行い、移植後に田面が露出しないよう注意すること。
- (5) は種時覆土前に使用する場合、水分が極端に多い特殊な育苗条件(プール育苗、苗を一定期間水没させる等)では、育苗箱中の根の生育不良を生じる恐れがあるため使用を避けること。
- (6) 本剤の使用に当っては、使用量、使用時期、使用方法等を誤らないように注意し、特に初めて使用する場合には病虫害防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。

2) 種類: チアジニル粒剤

名称: ブイゲット[®]粒剤

- (1) 散布に当っては、田水深を3~5cm以上にし、均一に散布すること。散布後少なくとも3~5日間は湛水状態を保ち、田面を露出させないこと。また、散布後7日間は落水、かけ流しはしないこと。
- (2) 葉いもちに対して処理時期が遅れた場合、効果が劣ることがあるので、発生予察情報に注意し適期を失しないよう散布時期に注意し、予防的に散布すること。
- (3) 穂いもちが多発することが予想される場合には他の穂いもち剤との組み合わせで使用すること。
- (4) 本剤の使用に当っては、使用量、使用時期、使用方法等を誤らないように注意し、特に初めて使用する場合には病虫害防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。

3) 種類: チアジニル水和剤

名称: ブイゲット[®]フロアブル

- (1) 本剤をペースト肥料に加えて均一に混合し、側条施肥田植機で本田に施用すること。
- (2) 使用量に合わせ秤量し、使い切ること。また、本剤と混合したペースト肥料は、速やかに使用すること。
- (3) 同一の病害を防除対象とする育苗箱施用薬剤とは併用しないこと。
- (4) 本田の整地が不均整な場合は、薬害を生じる恐れがあるので、代かきは丁寧に行い、移植後は湛水状態(水深3~5cm)を保ち、稲苗が活着するまで田面が露出しないように水管理に注意すること。
- (5) 砂質土壌の水田や漏水田、未熟有機物多用田の場合には使用を避けること。
- (6) 軟弱徒長苗、ムレ苗又は苗の生育が不良な場合には、薬害を生じる恐れがあるので注意すること。
- (7) 本剤の使用に当っては、使用量、使用時期、使用方法等を誤らないように注意し、特に初めて使用する場合には病虫害防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。

3. 水産動植物に有毒な農薬については、その旨

1) 種類: チアジニル粒剤

名称: ブイゲット[®]箱粒剤

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

(1) 本剤は水産動物に影響を及ぼすので、本剤を使用した苗は養魚田への移植を避けること。

2) 種類：チアジニル粒剤

名称：ブイゲット[®]粒剤

(1) 本剤は水産動物に影響を及ぼすので、養魚田での使用は避けること。

3) 種類：チアジニル水和剤

名称：ブイゲット[®]フロアブル

(1) 本剤は水産動物に影響を及ぼすので、養魚田での使用は避けること。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬(株)にある。

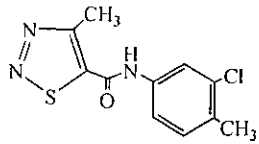
V. 農薬残留量および水質汚濁性

1. 作物残留

1) 分析法の原理と操作概要

試料を塩酸酸性アセトニトリルで抽出し、溶媒を減圧留去後、多孔性ケイソウ土カラムを用いてチアジニル画分と代謝物画分に分離する。以降チアジニル画分は C₁₈ ミニカラム、シリカゲルミニカラムおよびフロリジルミニカラムで精製後、高速液体クロマトグラフィー(UV検出器)を用いて定量する。代謝物画分は C₁₈ ミニカラムで精製した後、ポリマー系ミニカラムを用いて SV-03 画分と SV-04 画分に分離する。SV-03(D)についてはシリカゲルミニカラムにて精製した後、SV-04(E)については精製せずにメチル化を行い、さらにシリカゲルミニカラムにて精製後、高速液体クロマトグラフィー(UV検出器)を用いて定量する。

2) 分析対象化合物

名 称	化学名・構造式	分子式 (分子量)	代謝経路図 中での記号
チアジニル	3'-クロロ-4,4'-ジメチル-1,2,3-チアジアゾール-5-カルボキサリド 	C ₁₁ H ₁₀ ClN ₃ OS (267.74)	A
SV-03	4-メチル-1,2,3-チアジアゾール-5-カルボン酸	C ₄ H ₄ N ₂ O ₂ S (144.15)	D
SV-04	4-ヒドロキシメチル-1,2,3-チアジアゾール-5-カルボン酸	C ₄ H ₄ N ₂ O ₃ S (160.15)	E

$$\text{SV-03 からチアジニルへの換算係数 : } \frac{267.74}{144.15} = 1.86$$

$$\text{SV-04 からチアジニルへの換算係数 : } \frac{267.74}{160.15} = 1.67$$

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

3) 残留試験結果

(1) 12%粒剤(育苗箱用)1回および6%粒剤(本田用)2回:

公的分析 分析機関: (財)残留農薬研究所

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	分析値(チアジニル換算値、ppm)						平均値 の合計
					チアジニル		主要代謝物				
							SV-03		SV-04		
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
水稻 (露地) [玄米] 平成11年度	粒剤 (12および6%) 12%: 50g/箱処理 6%: 3kg/10a 散布	日植防 牛久	0	-	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.05
			3	28	<0.01	<0.01	0.24	0.22	0.02	0.02	0.25
			3	42	<0.01	<0.01	0.19	0.19	0.02	0.02	0.22
		岐阜植防	0	-	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.05
			3	27	<0.01	<0.01	0.19	0.19	0.02	0.02	0.22
			3	41	<0.01	<0.01	0.17	0.17	0.02	0.02	0.20
3	55	<0.01	<0.01	0.11	0.11	0.03	0.03	0.15			
水稻 (露地) [稲わら] 平成11年度	粒剤 (12および6%) 12%: 50g/箱処理 6%: 3kg/10a 散布	日植防 牛久	0	-	<0.05	<0.05	<0.10	<0.10	<0.09	<0.09	<0.3
			3	28	0.37	0.36	8.26	8.17	6.06	6.05	14.6
			3	42	0.16	0.16	5.30	5.21	5.69	5.44	10.8
		岐阜植防	0	-	<0.05	<0.05	<0.10	<0.10	<0.09	<0.09	<0.3
			3	27	1.47	1.42	7.68	7.48	12.4	12.3	21.2
			3	41	0.05	0.05	3.12	3.09	8.67	8.67	11.8
3	55	<0.05	<0.05	2.16	2.08	8.17	7.92	10.1			

数値は報告書の数値に基づき、農薬検査所の指示に従い再計算した。

12%粒剤(育苗箱用)1回および6%粒剤(本田用)2回:

社内分析 分析機関: 日本農薬株式会社総合研究所

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	分析値(チアジニル換算値、ppm)						平均値 の合計
					チアジニル		主要代謝物				
							SV-03		SV-04		
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
水稻 (露地) [玄米] 平成11年度	粒剤 (12および6%) 12%: 50g/箱処理 6%: 3kg/10a 散布	日植防 牛久	0	-	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.05
			3	28	<0.01	<0.01	0.22	0.22	<0.02	<0.02	0.25
			3	42	<0.01	<0.01	0.13	0.13	0.02	0.02	0.16
		岐阜植防	0	-	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.05
			3	27	<0.01	<0.01	0.19	0.19	<0.02	<0.02	0.22
			3	41	<0.01	<0.01	0.19	0.19	<0.02	<0.02	0.22
3	55	<0.01	<0.01	0.13	0.11	0.03	0.03	0.15			
水稻 (露地) [稲わら] 平成11年度	粒剤 (12および6%) 12%: 50g/箱処理 6%: 3kg/10a 散布	日植防 牛久	0	-	<0.05	<0.05	<0.10	<0.10	<0.09	<0.09	<0.3
			3	28	0.40	0.40	8.44	8.41	5.93	5.48	14.3
			3	42	0.12	0.12	5.84	5.65	5.59	5.14	10.9
		岐阜植防	0	-	<0.05	<0.05	<0.10	<0.10	<0.09	<0.09	<0.3
			3	27	1.16	1.09	6.79	6.62	11.3	11.2	18.9
			3	41	0.15	0.14	3.16	3.05	9.00	8.95	12.1
3	55	<0.05	<0.05	2.57	2.31	8.30	7.78	10.1			

数値は報告書の数値に基づき、農薬検査所の指示に従い再計算した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(2) 30%フロアブル(側条施用)1回および6%粒剤(本田用)2回:

公的分析 分析機関: (財)残留農薬研究所

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	分析値(チアジニル換算値、ppm)						平均値 の合計
					チアジニル		主要代謝物				
					最高値	平均値	SV-03		SV-04		
		最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値				
水稲 [玄米] 平成13年度	フロアブル(30%) 粒剤(6%) フロアブル: 500ml/10a 側条施用 粒剤: 3kg/10a 散布	新潟植防	0	-	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.05
			3	28	<0.01	<0.01	0.19	0.19	0.02	0.02	0.22
			3	42	<0.01	<0.01	0.24	0.22	0.08	0.08	0.31
			3	56	<0.01	<0.01	0.20	0.20	0.12	0.12	0.33
水稲 [稲わら] 平成13年度	フロアブル(30%) 粒剤(6%) フロアブル: 500ml/10a 側条施用 粒剤: 3kg/10a 散布	新潟植防	0	-	<0.05	<0.05	<0.10	<0.10	<0.09	<0.09	<0.3
			3	28	0.16	0.16	4.22	4.20	6.81	6.51	10.9
			3	42	0.12	0.12	3.96	3.94	8.38	8.22	12.3
			3	56	0.09	0.08	4.04	4.02	14.2	14.0	18.1

数値は報告書の数値に基づき、農薬検査所の指示に従い再計算した。

30%フロアブル(側条施用)1回および6%粒剤(本田用)2回:

社内分析 分析機関: 日本エコテック株式会社

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	分析値(チアジニル換算値、ppm)						平均値 の合計
					チアジニル		主要代謝物				
					最高値	平均値	SV-03		SV-04		
		最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値				
水稲 [玄米] 平成13年度	フロアブル(30%) 粒剤(6%) フロアブル: 500ml/10a 側条施用 粒剤: 3kg/10a 散布	新潟植防	0	-	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.05
			3	28	<0.01	<0.01	0.09	0.07	<0.02	<0.02	0.10
			3	42	<0.01	<0.01	0.13	0.13	0.02	0.02	0.16
			3	56	<0.01	<0.01	0.22	0.22	0.07	0.07	0.30
水稲 [稲わら] 平成13年度	フロアブル(30%) 粒剤(6%) フロアブル: 500ml/10a 側条施用 粒剤: 3kg/10a 散布	新潟植防	0	-	<0.05	<0.05	<0.10	<0.10	<0.09	<0.09	<0.3
			3	28	0.49	0.48	4.93	4.93	6.35	6.25	11.7
			3	42	0.11	0.10	6.70	6.66	7.78	7.55	14.3
			3	56	<0.05	<0.05	4.24	4.24	18.7	18.4	22.7

数値は報告書の数値に基づき、農薬検査所の指示に従い再計算した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

(3) 30%フロアブル(側条施用)1回および6%粒剤(本田用)2回:

公的分析 分析機関: (財)残留農薬研究所

作物名 (栽培形態)	剤型 (有効成分量)	試料調製 場所	使用 回数	経過 日数	分析値(チアジニル換算値、ppm)						平均値 の合計
					チアジニル		主要代謝物				
							SV-03		SV-04		
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
水稻 (露地) [玄米] 平成14年度	フロアブル(30%) 粒剤(6%)	岩手植防	0	-	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.05
			3	30	<0.01	<0.01	0.07	0.07	0.07	0.07	0.15
			3	45	<0.01	<0.01	0.09	0.07	0.07	0.07	0.15
			3	60	<0.01	<0.01	0.04	0.04	0.13	0.13	0.18
	フロアブル: 500ml/10a 側条施用 粒剤: 3kg/10a 散布	福井植防	0	-	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.05
			3	30	<0.01	<0.01	0.28	0.28	0.07	0.07	0.36
			3	45	<0.01	<0.01	0.20	0.20	0.13	0.13	0.34
			3	60	<0.01	<0.01	0.15	0.15	0.20	0.20	0.36
水稻 (露地) [稲わら] 平成14年度	フロアブル(30%) 粒剤(6%)	岩手植防	0	-	<0.05	<0.05	<0.10	<0.10	<0.09	<0.09	<0.3
			3	30	3.03	2.96	4.59	4.58	11.4	11.3	18.8
			3	45	0.80	0.79	3.12	3.05	2.74	2.61	6.5
			3	60	<0.05	<0.05	5.26	4.98	17.0	16.5	21.5
	フロアブル: 500ml/10a 側条施用 粒剤: 3kg/10a 散布	福井植防	0	-	<0.05	<0.05	<0.10	<0.10	<0.09	<0.09	<0.3
			3	30	1.07	1.06	6.99	6.92	7.57	7.31	15.3
			3	45	0.07	0.06	6.27	6.10	9.82	9.62	15.8
			3	60	<0.05	<0.05	6.73	6.44	6.26	6.25	12.7

数値は報告書の数値に基づき、農薬検査所の指示に従い再計算した。

30%フロアブル(側条施用)1回および6%粒剤(本田用)2回:

社内分析 分析機関: 日本エコテック㈱

作物名 (栽培形態)	剤型 (有効成分量)	試料調製 場所	使用 回数	経過 日数	分析値(チアジニル換算値、ppm)						平均値 の合計
					チアジニル		主要代謝物				
							SV-03		SV-04		
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
水稻 (露地) [玄米] 平成14年度	フロアブル(30%) 粒剤(6%)	岩手植防	0	-	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.05
			3	30	<0.01	<0.01	0.06	0.06	0.05	0.05	0.12
			3	45	<0.01	<0.01	0.07	0.07	0.05	0.05	0.13
			3	60	<0.01	<0.01	0.07	0.07	0.13	0.12	0.20
	フロアブル: 500ml/10a 側条施用 粒剤: 3kg/10a 散布	福井植防	0	-	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.05
			3	30	<0.01	<0.01	0.30	0.30	0.05	0.05	0.36
			3	45	<0.01	<0.01	0.20	0.19	0.15	0.13	0.33
			3	60	<0.01	<0.01	0.09	0.07	0.25	0.25	0.33
水稻 (露地) [稲わら] 平成14年度	フロアブル(30%) 粒剤(6%)	岩手植防	0	-	<0.05	<0.05	<0.10	<0.10	<0.09	<0.09	<0.3
			3	30	3.72	3.72	4.41	4.39	10.1	9.10	17.2
			3	45	0.28	0.28	3.05	3.01	1.59	1.57	4.9
			3	60	0.08	0.08	4.71	4.65	11.0	10.7	15.4
	フロアブル: 500ml/10a 側条施用 粒剤: 3kg/10a 散布	福井植防	0	-	<0.05	<0.05	<0.10	<0.10	<0.09	<0.09	<0.3
			3	30	1.33	1.32	4.72	4.69	7.33	7.08	13.1
			3	45	0.07	0.06	3.83	3.83	9.35	9.07	13.0
			3	60	<0.05	<0.05	7.59	7.59	6.68	6.55	14.2

数値は報告書の数値に基づき、農薬検査所の指示に従い再計算した。

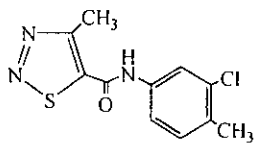
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業㈱にある。

2. 土壌残留

1) 分析法の原理と操作概要

試料をアセトニトリル・水混液および塩酸酸性アセトニトリルで抽出し、有機溶媒を減圧留去する。チアジニルは濃縮液の一部を液々分配後、C₁₈ ミニカラム、シリカゲルミニカラムを用いて精製、
 についても濃縮液の一部を液々分配と C₁₈ ミニカラムにより精製し、いずれも高速液体クロマトグラフィー (UV 検出器) を用いて定量する。
 は濃縮液の一部を液々分配後、直ちにガスクロマトグラフィー／質量分析計を用いて定量する。

2) 分析対象化合物

名 称	化学名・構造式	分子式 (分子量)	代謝経路図 中での記号
チアジニル	3'-クロロ-4,4'-ジメチル-1,2,3-チアジアゾール-5-カルボキサニリド 	C ₁₁ H ₁₀ ClN ₃ OS (267.74)	A

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

3) 残留試験結果

(1) 圃場試験 (水田状態)

分析機関: 日本農薬㈱総合研究所

試料調製および採取場所 [土壌種] 年度	剤型 (有効成分量) 使用量	使用回数	経過日数	分析値 (チアジニル換算値 ppm、回数: 2)						推定半減期		
				チアジニル		代謝分解物				平均 値の 合計	チアジニル	チアジニル +代謝分解 物1種
				最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値			
熊本 農研センター (熊本県) [火山灰、埴土] 平成11年度	粒剤 (6%) 3kg/10a	0	—	<0.05	<0.05	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.09	1.7日	2.4日
		3	0	3.25	3.24	2.21	2.14	0.93	0.90	5.38		
		3	1	3.46	3.45	2.10	2.05	1.00	0.85	5.50		
		3	3	1.55	1.50	1.54	1.48	0.93	0.92	2.98		
		3	7	0.51	0.48	0.80	0.77	0.42	0.40	1.25		
		3	15	0.45	0.44	0.37	0.36	0.43	0.36	0.80		
		3	30	0.19	0.18	0.07	0.06	0.28	0.28	0.46		
		3	60	0.09	0.09	0.04	0.04	0.15	0.15	0.24		
3	90	0.11	0.10	<0.04	<0.04	0.13	0.12	0.22				
3	180	0.07	0.07	<0.04	<0.04	0.06	0.04	0.11				
日植防研 (高知県) [沖積、 砂質埴土] 平成11年度	粒剤 (6%) 3kg/10a	0	—	<0.05	<0.05	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.09	1.5日	12.0日
		3	0	0.74	0.70	1.58	1.48	0.93	0.90	2.18		
		3	1	0.84	0.78	1.65	1.60	0.96	0.90	2.38		
		3	3	0.31	0.30	1.54	1.54	0.62	0.60	1.84		
		3	7	0.14	0.14	1.56	1.56	0.51	0.50	1.70		
		3	14	0.06	0.06	1.10	1.06	0.45	0.45	1.12		
		3	30	0.06	0.06	0.37	0.36	0.26	0.26	0.42		
		3	59	0.06	0.06	0.07	0.07	0.26	0.26	0.32		
3	91	<0.05	<0.05	0.09	0.08	0.13	0.12	0.17				
3	184	<0.05	<0.05	0.04	0.04	0.09	0.08	0.13				

注: および の分析値は、換算係数を乗じてチアジニル本体に換算した。また、平均値の合計は、チアジニルの値と代謝分解物の内どちらか高い値との合計とし、代謝分解物の双方が検出限界以下の場合、検出限界値を用いた。

(2) 容器内試験 (水田状態)

実施および分析機関: 日本農薬㈱総合研究所



試料調製および採取場所 [土壌種] 年度	剤型 (有効成分量) 使用量	使用回数	経過日数	分析値 (チアジニル換算値 ppm、回数: 2)						推定半減期		
				チアジニル		代謝分解物				平均 値の 合計	チアジニル	チアジニル +代謝分解 物1種
				最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値			
熊本 農研センター (熊本県) [火山灰、埴土] 平成11年度	純品 (100%) 1.8ppm	0	—	<0.05	<0.05	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.09	2.7日	330.3日
		1	0	1.55	1.38	0.04	0.04	0.08	0.08	1.46		
		1	1	1.08	1.06	0.58	0.56	0.23	0.22	1.62		
		1	3	0.65	0.64	0.87	0.84	0.32	0.30	1.48		
		1	7	0.38	0.36	0.98	0.98	0.72	0.62	1.34		
		1	14	0.42	0.38	1.10	1.08	0.74	0.70	1.46		
		1	28	0.31	0.25	1.00	0.98	0.66	0.65	1.23		
		1	84	0.12	0.11	1.30	1.06	0.19	0.18	1.17		
1	185	<0.05	<0.05	1.19	1.11	0.26	0.24	1.16				
1	385	<0.05	<0.05	0.76	0.66	0.13	0.12	0.71				
日植防研 (高知県) [沖積、 砂質埴土] 平成11年度	純品 (100%) 1.8ppm	0	—	<0.05	<0.05	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.09	0.8日	>385日
		1	0	1.65	1.65	<0.04	<0.04	0.11	0.11	1.76		
		1	1	0.80	0.71	0.78	0.78	0.66	0.58	1.49		
		1	3	0.28	0.23	1.47	1.44	0.76	0.70	1.67		
		1	7	0.11	0.10	1.50	1.44	0.72	0.66	1.54		
		1	14	0.09	0.09	1.60	1.58	0.66	0.65	1.67		
		1	28	0.08	0.08	1.45	1.44	0.59	0.58	1.52		
		1	84	<0.05	<0.05	1.49	1.46	0.32	0.32	1.51		
1	185	<0.05	<0.05	1.37	1.30	0.21	0.18	1.35				
1	385	<0.05	<0.05	1.23	1.18	0.11	0.09	1.23				

注: および の分析値は、換算係数を乗じてチアジニル本体に換算した。また、平均値の合計は、チアジニルの値と代謝分解物の内どちらか高い値との合計とし、代謝分解物の双方が検出限界以下の場合、検出限界値を用いた。

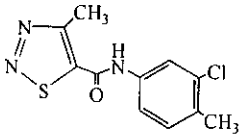
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

3. 水質汚濁性

1) 分析法の原理と操作概要

チアジニルおよび  については、試料を酢酸エチルで抽出した後、C₁₈ ミニカラムで精製し、高速液体クロマトグラフィー(UV検出器)を用いて定量する。
 については、試料をC₁₈ミニカラムで抽出後、ガスクロマトグラフィー/質量分析計を用いて定量する。

2) 分析対象化合物

名 称	化学名・構造式	分子式 (分子量)	代謝経路図 中での記号
チアジニル	3'-クロロ-4,4'-ジメチル-1,2,3-チアジアゾール-5-カルボキサニリド 	C ₁₁ H ₁₀ ClN ₃ OS (267.74)	A

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬(株)にある。

3) 残留試験結果

(1) 田面水

実施および分析機関：(財)残留農薬研究所

土壌の採取場所 [土壌種] 年度	剤型 (有効成分量) 使用量 使用方法	処理 回数	経過 日数	分析値 (チアジニル換算値 mg/L、回数: 2)						平均値 の 合計
				チアジニル		代謝分解物				
				最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
茨城県つくば市 [灰色低地土、 軽埴土] 平成 12 年度	粒 剤 (6%) 3kg/10a 湛水散布	0	-	<0.001	<0.001	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.003
		1	0*	0.103	0.102	0.004	0.004	0.008	0.008	0.110
		1	1	0.251	0.250	0.080	0.076	0.034	0.034	0.326
		1	3	0.270	0.268	0.329	0.312	0.076	0.074	0.580
		1	7	0.072	0.072	0.507	0.487	0.055	0.053	0.559
		1	14	0.002	0.002	0.130	0.130	0.006	0.006	0.132
		1	21	<0.001	<0.001	0.033	0.033	0.004	0.004	0.034
1	28	<0.001	<0.001	0.009	0.009	NA	NA	0.010		
栃木県鹿沼市 [多湿黒ボウ土、 埴壤土] 平成 12 年度	粒 剤 (6%) 3kg/10a 湛水散布	0	-	<0.001	<0.001	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.003
		1	0*	0.092	0.090	0.002	0.002	0.008	0.008	0.098
		1	1	0.264	0.262	0.078	0.078	0.038	0.038	0.340
		1	3	0.285	0.282	0.266	0.260	0.074	0.072	0.542
		1	7	0.081	0.080	0.620	0.609	0.070	0.068	0.689
		1	14	0.004	0.004	0.141	0.137	0.008	0.008	0.141
		1	21	0.001	0.001	0.059	0.059	0.004	0.004	0.060
1	28	<0.001	<0.001	0.024	0.024	NA	NA	0.025		

*: 処理後 3 時間、NA: 測定せず

注: および の分析値は、換算係数を乗じてチアジニル本体に換算した。また、平均値の合計は、チアジニルの値と代謝分解物の内どちらか高い値との合計とし、代謝分解物の双方が検出限界以下の場合、検出限界値を用いた。

(2) 浸透水

実施および分析機関：(財)残留農薬研究所

土壌の採取場所 [土壌種] 年度	剤型 (有効成分量) 使用量 使用方法	処理 回数	経過 日数	分析値 (チアジニル換算値 mg/L、回数: 2)						平均値 の 合計
				チアジニル		代謝分解物				
				最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
茨城県つくば市 [灰色低地土、 軽埴土] 平成 12 年度	粒 剤 (6%) 3kg/10a 湛水散布	0	-	<0.001	<0.001	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.003
		1	3	<0.001	<0.001	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.003
		1	7	<0.001	<0.001	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.003
		1	14	<0.001	<0.001	0.095	0.095	<0.002	<0.002	0.096
		1	21	<0.001	<0.001	0.271	0.267	<0.002	<0.002	0.268
		1	28	<0.001	<0.001	0.297	0.297	NA	NA	0.298
		1	35	NA	NA	0.212	0.208	NA	NA	0.209
1	42	NA	NA	0.141	0.141	NA	NA	0.142		
1	49	NA	NA	0.089	0.089	NA	NA	0.090		
栃木県鹿沼市 [多湿黒ボウ土、 埴壤土] 平成 12 年度	粒 剤 (6%) 3kg/10a 湛水散布	0	-	<0.001	<0.001	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.003
		1	3	<0.001	<0.001	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.003
		1	7	<0.001	<0.001	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.003
		1	14	<0.001	<0.001	0.022	0.022	<0.002	<0.002	0.023
		1	21	<0.001	<0.001	0.093	0.093	<0.002	<0.002	0.094
		1	28	<0.001	<0.001	0.145	0.145	NA	NA	0.146
		1	35	NA	NA	0.158	0.156	NA	NA	0.157
1	42	NA	NA	0.124	0.123	NA	NA	0.124		
1	49	NA	NA	0.113	0.111	NA	NA	0.112		

NA: 測定せず

注: および の分析値は、換算係数を乗じてチアジニル本体に換算した。また、平均値の合計は、チアジニルの値と代謝分解物の内どちらか高い値との合計とし、代謝分解物の双方が検出限界以下の場合、検出限界値を用いた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

4. 乳汁残留

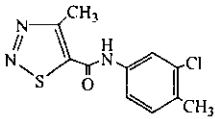
1) 分析法の原理と操作概要

チアジニルについては、試料を酢酸エチル／*n*-ヘキサンで抽出した後、アセトニトリル／*n*-ヘキサンの液々分配および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ィー(UV 検出器)を用いて定量する。

は試料にアセトンを加えて除タンパクし、次いで*n*-ヘキサンで脱脂後、酢酸エチル／*n*-ヘキサンで抽出し、高速液体クロマトグラフィー(UV 検出器)を用いて定量する。

は試料にアセトンを加えて除タンパクし、次いで酢酸エチル／*n*-ヘキサンで脱脂後、酢酸エチルで抽出し ODS ミニカラムで精製し、高速液体クロマトグラフィー(UV 検出器)を用いて定量する。

2) 分析対象化合物

名 称	化学名・構造式	分子式 (分子量)	代謝経路図 中での記号
チアジニル	3'-クロロ-4,4'-ジメチル-1,2,3-チアジアゾール-5-カルボキサンリド 	C ₁₁ H ₁₀ ClN ₃ OS (267.74)	A

3) 残留試験結果

(1) 乳汁

分析機関：(財)畜産生物科学安全研究所

試料調製施設 供試動物 年度	投与化合物 (投与量) 投与期間および 方法	試料採取日	分析値 (μg/g)			
			牛 1		牛 2	
			チアジニル		チアジニル	
(財)畜産生物科学 安全研究所 ホルスタイン種系 搾乳牛(2頭) 平成 12 年度	チアジニルおよ び (0.64 および 24mg/牛/日)*	投与開始前日	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		投与開始後				
		1 日	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		3 日	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	7 日	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
	最終投与後					
	1 日	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
3 日	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
5 日	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		

*: 投与量設定根拠: チアジニルおよび が 0.16 および 5.83ppm 残留した稲わらを、牛 1 頭当たり 1 日 2kg

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

摂取すると仮定し、その倍量である 0.64 および 24mg/牛/日を投与量とした。

(2) 乳汁

分析機関：日本農薬株式会社総合研究所

試料調製施設 供試動物 年度	投与化合物 (投与量) 投与期間および 方法	試料採取日	分析値 (μg/g)	
			牛 1	牛 2
(財)畜産生物科学 安全研究所 ホルスタイン種系 搾乳牛(2頭) 平成 13 年度	(36.04mg/牛/ 日)* 7 日間カプセル 投与	投与開始前日	<0.01	<0.01
		投与開始後		
		1 日	<0.01	<0.01
		3 日	<0.01	<0.01
		7 日	<0.01	<0.01
		最終投与後		
		1 日	<0.01	<0.01
3 日	<0.01	<0.01		
5 日	<0.01	<0.01		

*: 投与量設定根拠; が 9.01ppm 残留した稲わらを、牛 1 頭当たり 1 日 2kg 摂取すると仮定し、その倍量である 36.04mg/牛/日を投与量とした。

記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

VI. 有用動植物等に及ぼす影響

1. 水産動植物に対する影響

No.	試験の種類 被験物質	供試生物	1群当り 供試数	試験方法	試験 水温	LC ₅₀ またはEC ₅₀ (mg/L)				試験実施 機関 (報告年)
						24時間	48時間	72時間	96時間	
1	魚類急性毒性試験 原体()	コイ	10	半止水式	20.2~ 21.5	—	7.1	—	7.1	日本農薬㈱ (1999年)
3 GLP	魚類急性毒性試験 原体()	ニジマス	10	止水式	14.9~ 15.7	4.1 (実測値に よる)	3.4 (実測値に よる)	—	3.4 (実測値に よる)	NOTOX* (2001年)
4	ミジンコ類 急性遊泳阻害試験 原体()	オオミジンコ	20	止水式	19.5~ 20.2	3.3	1.6	—	—	日本農薬㈱ (1998年)
6 GLP	藻類生長阻害試験 原体()	緑藻 <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	10 ⁴ cells /mL	振とう培養法	23±2	EbC ₅₀ (0-72時間): 1.18 ErC ₅₀ (24-48時間): 2.85 ErC ₅₀ (24-72時間): 2.87				化評研** (2000年)
7 GLP	魚類急性毒性試験 6%粒剤	コイ	10	止水式	19.5~ 20.1	—	141	—	100	日本農薬㈱ (2000年)
8 GLP	ミジンコ類 急性遊泳阻害試験 6%粒剤	オオミジンコ	20	止水式	19.7~ 20.5	19.8	16.0	—	—	日本農薬㈱ (2000年)
9	藻類生長阻害試験 6%粒剤	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	10 ⁴ cells /mL	振とう培養法	23±2	EbC ₅₀ (0-72時間): 30.2 ErC ₅₀ (24-48時間): 48.1 ErC ₅₀ (24-72時間): 49.8				化評研** (2001年)
10 GLP	魚類急性毒性試験 12%粒剤	コイ	10	止水式	19.6~ 20.1	77	73	73	71	日本農薬㈱ (2001年)
11 GLP	ミジンコ類 急性遊泳阻害試験 12%粒剤	オオミジンコ	20	止水式	20.0~ 20.6	16	9.3	—	—	日本農薬㈱ (2001年)
12	藻類生長阻害試験 12%粒剤	<i>Selenastrum Capricornutum</i>	10 ⁴ cells /mL	振とう培養法	23±2	EbC ₅₀ (0-72時間): 20.7 ErC ₅₀ (24-48時間): 23.2 ErC ₅₀ (24-72時間): 22.2				化評研** (2001年)
13 GLP	魚類急性毒性試験 30%フロアブル	コイ	10	止水式	18.9~ 19.3	28	27	26	25	日本農薬㈱ (2001年)
14 GLP	ミジンコ類 急性遊泳阻害試験 30%フロアブル	オオミジンコ	20	止水式	20.9~ 21.2	8.3	4.3	—	—	日本農薬㈱ (2001年)
15 GLP	藻類生長阻害試験 30%フロアブル	<i>Selenastrum Capricornutum</i>	10 ⁴ cells /mL	振とう培養法	22.6~ 24.7	EbC ₅₀ (0-72時間): 7.1 ErC ₅₀ (24-48時間): 8.6 ErC ₅₀ (24-72時間): 9.0				日本農薬㈱ (2001年)
2 参考	魚類急性毒性試験 原体()	ヒメダカ	10	半止水式	21.3~ 21.5	—	6.9 (実測値に よる)	—	6.8 (実測値に よる)	日本農薬㈱ (1999年)
5 参考	甲殻類急性毒性試 験 原体()	ミナミヌマエビ	10	半止水式	19.2~ 19.4	>13.2	>13.2	>13.2	>13.2	日本農薬㈱ (1998年)

*: NOTOX Safety & Environmental Research B.V.(オランダ)、**: (財)化学物質評価研究機構

記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

2. 有用昆虫に対する急性毒性

被験物質	供試生物	1群当り供試数	方法および結果	試験実施機関(報告年)
原体 ()	カイコガ (春嶺×鐘月)	20	桑葉に浸漬処理し自由摂取させた(4令幼虫7日間観察)。 無影響濃度は400ppmであり、実用上問題となる急性毒性はないと考えられた。	日本農薬㈱ (2000年)
原体 ()	セイヨウミツバチ	20	40%蔗糖液に所定濃度を溶解させ自由摂取させた(外勤蜂、48時間観察)。 LD ₅₀ は>10000ppmであり、急性毒性は低いと考えられた。	日本農薬㈱ (2000年)

3. 鳥類に対する影響

No.	試験の種類 被験物質	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量	LD ₅₀ 、LC ₅₀ または 無影響量	観察された 影響等	試験実施 機関 (報告年)
1 GLP	急性経口 毒性試験 原体()	ウズラ	♂:5、♀:5	強制経口投与	0、0.6、2.0、6.0、 20および64 (mg/kg)	♂:7.4、♀:10.1 (mg/kg)	死亡、うずくまり、 眼瞼下垂、歩行異常、 腹側部弛緩 解剖所見**	NOTOX* (2000年)
2 GLP	急性経口 毒性試験 原体()	マガモ	♂:5、♀:5	強制経口投与	0、25および1000 (mg/kg)	♂:>25、♀:>25 (mg/kg)	死亡、嘔吐 解剖所見**	NOTOX* (2001年)
3 GLP	急性経口 毒性試験 原体()	ニワトリ	♀:5	強制経口投与	0、10、50および 100 (mg/kg)	♀:10~50 (mg/kg)	死亡、嘔吐 解剖所見**	NOTOX* (2001年)
4 GLP	混餌投与 毒性試験 原体()	ウズラ	20(対照群)および10 (性別不明)	5日間混餌投与	0、15、36、87、 208および500 (ppm)	LC50:212.4ppm 無影響量:15ppm (3mg/kg/日相当)	死亡、眼瞼下 垂、うずくまり 解剖所見**	NOTOX* (2001年)

*: NOTOX Safety & Environmental Research B.V.(オランダ)

** : 腹腔内器官周囲のフィブリン様コーティング

4. その他の有用動植物に対する影響

被験物質	供試生物	1群当り供試数	試験方法	LC ₅₀ (mg/kg 人工土壌)	NOEC (mg/kg 人工土壌)	試験実施機関 (報告年)
原体 (%)	ミミズ	40	OECD 207 法 14日間観察	>1000	1000	日本農薬㈱ (1999年)

5. 周辺作物に対する影響

剤型 使用量	供試作物		処理時 ステージ	結果	試験実施機関(報告年)
6%粒剤 3kg/10a 処理田面水の灌注	マメ科	ダイズ	2.0L	薬害なし	日本農薬㈱(1998年)
	ウリ科	キュウリ	4.1L	薬害なし	日本農薬㈱(1998年)
	ナス科	トマト	4.1L	薬害なし	日本農薬㈱(1998年)
		ナス	2.1L	薬害なし	日本農薬㈱(1998年)

記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

6. 後作物に対する影響

剤型 使用量 供試土壌	供試作物		処理時 ステージ	結 果	試験実施機関 (報告年)
6%粒剤 6kg/10a 処理土壌への播種ま たは定植	アブラナ科	ダイコン	播種	葉害なし	日本農薬㈱ (1998年)
		ハクサイ	苗の定植	葉害なし	日本農薬㈱ (1998年)
		カンラン	苗の定植	葉害なし	日本農薬㈱ (1998年)
	ウリ科	キュウリ	苗の定植	葉害なし	日本農薬㈱ (1998年)
6%粒剤 6kg/10a 処理土壌に処理稲わ らを鋤き込んだ後、 播種または定植	アブラナ科	ダイコン	播種	葉害なし	日本農薬㈱ (1998年)
		ハクサイ	苗の定植	葉害なし	日本農薬㈱ (1998年)
		カンラン	苗の定植	葉害なし	日本農薬㈱ (1998年)
	ウリ科	キュウリ	苗の定植	葉害なし	日本農薬㈱ (1998年)
	マメ科	ダイズ	播種	葉害なし	日本農薬㈱ (1998年)

記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業㈱にある。

7. コイにおける濃縮性

被験物質	供試生物	平均暴露濃度 (mg/L)	水温 (°C)	濃縮倍率 (倍)					試験実施機関 (報告年)
				5 時間	10 時間	24 時間	48 時間	96 時間*	
原体 (%)	コイ	0.01	20.6~20.7	<20	<19	<19	<17	<16	日本農業㈱ (2000 年)
		0.1		25	18	17	14	15*	

供試数: 45 尾/濃度区、試験方式: 流水式

*: 以後 168 時間まで排泄期間を設けた。24 時間後には既に検出限界 (0.2mg/kg) 以下となり、排泄は速やかであった。

VII. 使用時安全上の注意、解毒法等

1. 使用時安全上の注意

- 1) 種類：チアジニル粒剤
名称：ブイゲット[®]箱粒剤

- (1) 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。
(2) かぶれやすい体質の人は取り扱いに十分注意すること。

- 2) 種類：チアジニル粒剤
名称：ブイゲット[®]粒剤

- (1) 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。
(2) かぶれやすい体質の人は取り扱いに十分注意すること。

- 3) 種類：チアジニル水和剤
名称：ブイゲット[®]フロアブル

- (1) かぶれやすい体質の人は取り扱いに十分注意すること。

2. 解毒法および治療法

- 1) 種類：チアジニル粒剤
名称：ブイゲット[®]箱粒剤

なし

- 2) 種類：チアジニル粒剤
名称：ブイゲット[®]粒剤

なし

- 3) 種類：チアジニル水和剤
名称：ブイゲット[®]フロアブル

なし

3. 製造時、使用時等における事故例

- 1) 種類：チアジニル粒剤
名称：ブイゲット[®]箱粒剤

記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

なし

- 2) 種類: チアジニル粒剤
名称: ブイゲット[®]粒剤

なし

- 3) 種類: チアジニル水和剤
名称: ブイゲット[®]フロアブル

なし

記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬(株)にある。

Ⅷ. 毒性

<原体の毒性試験一覧表>

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)	LD ₅₀ または無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
T-1 GLP	急性毒性 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経口	♂♀ 1600, 2240, 3136, 4390, 6147	♂♀ >6147	日本農薬(株) (2000年)	40
T-2 GLP	急性毒性 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経皮	♂♀ 0, 2000	♂♀ >2000	日本農薬(株) (1999年)	41
T-3 GLP	急性毒性 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	吸入 (ダスト)	♂♀ 0, 2.48mg/L	♂♀ >2.48mg/L	HLS Ltd. ^a (1999年)	42
T-4 GLP	皮膚刺激性 3日間観察	ウサギ	♂ 6	貼付	0.5g/6.25cm ²	刺激性なし	日本農薬(株) (2000年)	44
T-5 GLP	眼刺激性 3日間観察	ウサギ	非洗眼群 ♂ 6 洗眼群 ♂ 3	点眼	0.1mL/眼	刺激性なし	日本農薬(株) (2000年)	45
T-6 GLP	皮膚感作性 2日間観察	モルモット	♀ 20 対照群 ♀ 20	Maxi- miza- tion 法	感作: 5%皮内 50%経皮 誘発: 10%経皮	4/19例で陽性 軽度	日本農薬(株) (2000年)	47
T-7 GLP	皮膚感作性 2日間観察	モルモット	♀ 20 対照群 ♀ 20	Buehler 法	感作: 50%経皮 誘発: 10, 25%経皮	感作性なし	(株)ホソリサーチ センター (2000年)	49
T-7-2 省略	急性神経毒性	反復経口投与神経毒性試験を実施して、神経毒性所見なしの結果を得ており、急性神経毒性を有するおそれがないと認められることなどから試験省略。						51
T-8 GLP	90日間 反復経口 投与毒性	ラット	♂ 10 ♀ 10	混餌	0, 80, 400, 2000 5000ppm ♂ 0, 6.06, 28.0, 139, 359 ♀ 0, 6.36, 32.8, 157, 411	♂ 400ppm ♀ 80ppm ♂ 28.0 ♀ 6.36	日本農薬(株) (2000年)	52
T-9 GLP	90日間 反復経口 投与毒性	イヌ	♂ 4 ♀ 4	経口 カプセル	♂♀ 0, 20, 100, 500	♂♀ 20	(株)実医研 (2000年)	58
T-9-2 GLP	反復経口 投与神経 毒性試験	ラット	♂ 10 ♀ 10	混餌	0, 400, 2000, 5000ppm ♂ 0, 27, 139, 355 ♀ 0, 29, 146, 360	♂♀ 2000ppm ♂ 139 ♀ 146 神経毒性所見なし	HLS Ltd. ^a (2002年)	68
T-10 GLP	1年間 反復経口 投与毒性	イヌ	♂ 4 ♀ 4	経口 カプセル	♂♀ 0, 4, 20, 100	♂♀ 4	(株)実医研 (2000年)	74

a: Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)

□: 残留農薬安全性評価委員会で評価済の成績

記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ または無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
T-11 GLP	2年間 反復経口 投与毒性/ 発がん性	ラット	♂ 50 ♀ 50 各中間 解剖群 ♂ 10 ♀ 10	混餌	0、80、400、2000 ppm	♂♀ 400ppm	日本農薬㈱ (株)ホゾリサーチ センター (2001年)	83
					♂ 0、3.67、19.0、95.2 ♀ 0、4.57、23.2、115	♂ 19.0 ♀ 23.2 発がん性なし		
T-12 GLP	発がん性 (78週)	マウス	♂ 50 ♀ 50 中間解剖 群 ♂ 10 ♀ 10	混餌	0、150、1000、7000 ppm	♂♀ 1000ppm	(株)実医研 (株)札幌総合 病理研究所 (2001年)	119
					♂ 0、29.0、196、1310 ♀ 0、40.0、267、1790	♂ 196 ♀ 267 7000ppm 群の雌 雄で肝細胞腺腫 の発生が増加		
T-13	肝薬物代謝 酵素誘導、 細胞増殖、 酸素ストレス (14日間)	マウス				7000ppm 群以上の 雌雄で肝薬物 代謝酵素が誘導 され、30000ppm の雌雄で細胞増 殖活性が亢進	(財)残留 農薬研究所 (2001年)	132
T-14 GLP	繁殖毒性	ラット	♂ 24 ♀ 24	混餌	0、80、600、5000 ppm	親動物 ♂♀ 600ppm 児動物 ♂♀ 600ppm	(財)残留 農薬研究所 (2000年)	137
					P世代 ♂ 0、4.90、36.4、300 ♀ 0、7.15、53.6、448 F1世代 ♂ 0、5.63、42.2、353 ♀ 0、7.72、58.4、489	P世代 ♂ 36.4 ♀ 53.6 F1世代 ♂ 42.2 ♀ 58.4 繁殖能力 5000ppm ♂ 300~353 ♀ 448~489 繁殖能力に影響 なし		
T-15 GLP	催奇形性	ラット	♀ 24	経口	0、30、150、750	母動物 150 胎児 750 催奇形性なし	(財)残留 農薬研究所 (2000年)	146

☐ : 残留農薬安全性評価委員会で評価済の成績

記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ または無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁	
T-16 GLP	催奇形性	ウサギ	♀ 22	経口	0、30、150、600	母動物 150 胎児 600 催奇形性なし	(財)残留農薬研究所 (2000年)	150	
T-17 GLP	変異原性 (復帰突然変異)	サルモネラ菌・大腸菌		<i>in vitro</i>	15.6~5000 µg/プレート	陰性	㈱実医研 (2000年)	154	
T-18 GLP	変異原性 (染色体異常)	CHL細胞		<i>in vitro</i>	7.4~117.8µg/mL	陽性	日本農薬㈱ (2000年)	160	
T-19 GLP	変異原性 (小核)	マウス	♂ 5	経口	0、500、1000、2000	陰性	日本農薬㈱ (2000年)	164	
T-20 GLP	生体機能への影響	中枢神経系	マウス (一般状態)	♂ 3 ♀ 3	腹腔内	0、128、320、800、2000、5000	♂ 128 ♀ 128	(財)残留農薬研究所 (2000年)	165
			ラット (一般状態)	♂ 5	経口	0、800、2000、5000	♂ 2000		
			マウス (ヘキサハルビタール睡眠)	♂ 8	腹腔内	0、51.2、128、320、800、2000、5000	♂ 128		
			ラット (体温)	♂ 5	経口	0、800、2000、5000	♂ 2000		
		循環器系	ラット (血圧、心拍数)	♂ 5	経口	0、800、2000、5000	♂ 5000		
		自律神経系	ラット (瞳孔径)	♂ 5	経口	0、800、2000、5000	♂ 5000		
		消化器	マウス (炭末輸送)	♂ 8	腹腔内	0、51.2、128、320、800、2000、5000	♂ 128		
		骨格筋	ラット (握力)	♂ 5	経口	0、800、2000、5000	♂ 5000		
腎機能	ラット (尿量、尿中電解質排泄量、浸透圧、pH、潜血、蛋白、ケトン体、グルコース)	♂ 5	経口	0、800、2000、5000	♂ 5000				

☐ : 残留農薬安全性評価委員会で評価済の成績

記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

<代謝物の毒性試験一覧表>

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)	LD ₅₀ または無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
T-21 GLP	急性毒性代謝物 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経口	♂♀ 0、2000	♂♀ >2000	(株)ホソリサーチセンター (2000年)	169
T-22 GLP	変異原性代謝物 (復帰変異)	サルモネラ菌・大腸菌		<i>in vitro</i>	313~5000 μg/プレート	陰性	日本農薬㈱ (2000年)	170
T-23 GLP	急性毒性代謝物 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経口	♂♀ 0、2000	♂♀ >2000	(株)ホソリサーチセンター (2000年)	173
T-24 GLP	変異原性代謝物 (復帰変異)	サルモネラ菌・大腸菌		<i>in vitro</i>	78.1~5000 μg/プレート	陰性	日本農薬㈱ (2000年)	174

: 残留農薬安全性評価委員会で評価済の成績

記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

<製剤の毒性試験一覧表>

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)	LD ₅₀ または無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
T-25 GLP	急性毒性 12%粒剤 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経口	♂♀ 2000	♂♀ >2000	日本農薬㈱ (2000年)	178
T-26 GLP	急性毒性 12%粒剤 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経皮	♂♀ 0、2000	♂♀ >2000	日本農薬㈱ (2000年)	179
T-27 GLP	皮膚刺激性 12%粒剤 3日間観察	ウサギ	♂ 6	貼付	0.5g/6.25cm ²	軽度	日本農薬㈱ (2000年)	180
T-28 GLP	眼刺激性 12%粒剤 5日間観察	ウサギ	非洗眼群 ♂ 6 洗眼群 ♂ 3	点眼	0.1mL/眼	軽度	日本農薬㈱ (2000年)	181
T-29 GLP	皮膚感作性 12%粒剤 2日間観察	モルモット	♀ 20 対照群 ♀ 10	Buehler法	感作: 50%経皮 誘発: 50%経皮	感作性なし	日本農薬㈱ (2000年)	183
T-30 GLP	急性毒性 30%フロアブル 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経口	♂♀ 2000	♂♀ >2000	㈱ボゾリサーチセンター (2001年)	185
T-31 GLP	急性毒性 30%フロアブル 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経皮	♂♀ 0、2000	♂♀ >2000	㈱ボゾリサーチセンター (2001年)	186
T-32 GLP	皮膚刺激性 30%フロアブル 3日間観察	ウサギ	♀ 3	貼付	0.5mL/6.25cm ²	刺激性なし	㈱ボゾリサーチセンター (2002年)	187
T-33 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	点眼	0.1mL/眼	刺激性なし	㈱ボゾリサーチセンター (2002年)	188
T-34 GLP	皮膚感作性 30%フロアブル 2日間観察	モルモット	♀ 20 対照群 ♀ 10	Buehler法	感作: 100%経皮 誘発: 25%経皮	感作性なし	㈱ボゾリサーチセンター (2002年)	190

□ : 残留農薬安全性評価委員会で評価済の成績

記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある

1. 急性毒性

1) 急性経口毒性

(1) ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 T-1)

試験機関：日本農薬㈱

報告書作成年：2000年[GLP 対応]

検体の純度 :

試験動物 : Sprague-Dawley 系ラット、6~7 週齢、体重；雄 169~205g、雌 129~155g、1 群雌雄各 5 匹

試験期間 : 14 日間観察

方 法 : 微粉末化した検体を 0.5% カルボキシメチルセルロース水溶液に懸濁させて単回強制経口投与した。動物は、投与約 17 時間前より投与約 3 時間後まで絶食させた。

試験項目 : 一般症状および生死を 14 日間観察し、投与時、投与 3、7 および 14 日後に体重測定を行った。死亡動物および試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結 果 :

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄共に 1600、2240、3136、4390 および 6147
LD ₅₀ (mg/kg)	雄 >6147 雌 >6147
死亡開始時期 および終了時期	4390 および 6147mg/kg 群の雄各 1 例が 投与 1 日後に死亡
症状発現および 消失時期	投与 1 時間後に発現 投与 3 日後に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 3136 雌 6147

一般症状では、赤褐色分泌物(眼周辺部、鼻周辺部)、自発運動の低下、腹臥、横臥、流涙、被毛の汚れ(口周辺部)および尿失禁が観察された。

肉眼的病理検査では、検体投与に起因すると考えられる所見は認められなかった。体重減少例は認められなかった。

記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある

2) 急性経皮毒性

(1) ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 T-2)

試験機関：日本農薬㈱

報告書作成年：1999年[GLP 対応]

検体の純度 :

試験動物 : Sprague-Dawley 系ラット、雄 7 週齢、雌 11 週齢、体重；雄 230～242g、雌 200～223g、1 群雌雄各 5 匹

試験期間 : 14 日間観察

方 法 : 微粉末化した検体を 0.5% カルボキシメチルセルロース水溶液に懸濁させてリン
ト布に均一に塗布し、剪毛した皮膚(約 4cm×5cm)に 24 時間閉塞貼付した。

試験項目 : 一般症状および生死を 14 日間観察し、投与時、投与 7 および 14 日後に体重測定
を行った。試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結 果 :

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	雌雄共に 0 および 2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄 >2000 雌 >2000
死亡開始時期 および終了時期	死亡例なし
症状発現および 消失時期	投与に起因すると考えられる症状発現例なし
死亡例の認められなかった 最高用量 (mg/kg)	雄 2000 雌 2000

一般症状では、変化は認められなかった。

肉眼的病理検査では、検体投与に起因すると考えられる所見は認められなかった。

体重減少例は認められなかった。

記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある

3) 急性吸入毒性

(1) ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 T-3)

試験機関: Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)

報告書作成年: 1999 年 [GLP 対応]

検体の純度 :

試験動物 : Sprague-Dawley 系ラット、8~9 週齢、体重; 雄 237~281g、雌 199~216g、1 群雌雄各 5 匹

試験期間 : 14 日間観察

方法 : 鼻部暴露型吸入チャンバーを用い、粉碎した検体を 4 時間連続吸入暴露した。なお、23.3mg/L は最大暴露可能濃度であった。

設定濃度 : 23.3mg/L

実際濃度 : 2.48mg/L

暴露条件 :

設定濃度 (mg/L)	0、23.3
実際濃度 (mg/L)	0、2.48
粒子径分布 (%) ^a	
<21.30 (μm)	99.8
<14.80	97.5
<9.80	74.5
<6.00	39.0
<3.50	20.5
<1.55	5.0
<0.93	0.8
<0.52	0.0
空気力学的質量中位径 (μm)	5.0
チャンバー容積 (L)	30
チャンバー内通気量 (L/分)	2
暴露条件	ダスト、4 時間、鼻部暴露

a: Marple カスケードインパクターを用いて重量分析法により 2 回測定した検体粒度分布の平均値

試験項目 : 暴露中および暴露後 14 日間、一般症状および生死を観察し、暴露開始直前、暴露 7 および 14 日後に体重測定を行った。観察期間終了時の全動物について肉眼的病理検査を行った。

記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業㈱にある

結 果 :

投与方法	吸入
暴露濃度 (mg/L)	雌雄共に 0 および 2.48
LC ₅₀ (mg/L)	雄 >2.48 雌 >2.48
死亡開始時間および 終了時間	死亡例なし
症状発現および 消失時間	暴露に起因すると考えられる症状発現例なし
死亡例の認められなかった 最高暴露濃度 (mg/L)	雄 2.48 雌 2.48

一般症状では、暴露に起因すると考えられる変化は認められなかった。
肉眼的病理検査では、検体暴露に起因すると考えられる所見は認められなかった。
体重減少例は認められなかった。

記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある

2. 皮膚および眼に対する刺激性

1) 皮膚刺激性

(1) ウサギにおける皮膚刺激性試験

(資料 T-4)

試験機関：日本農薬㈱

報告書作成年：2000 年 [GLP 対応]

検体の純度 :

試験動物 : 日本白色種雄ウサギ、9 週齢、体重：1.97～2.08kg、1 群 6 匹

試験期間 : 3 日間(貼付除去後 72 時間)観察

方 法 : 微粉末化した検体 0.5g を蒸留水で湿らせ、剪毛した動物の背部皮膚(2.5cm × 2.5cm)に 4 時間閉塞貼付した。貼付除去後、皮膚に残った検体は水を含ませた脱脂綿で清拭した。

観察項目 : 貼付除去 1、24、48 および 72 時間後に貼付部位の刺激性変化(紅斑、痂皮、浮腫)の有無等を観察し、Draize の方法および農水省のガイドラインに従って採点した。

結 果 : 観察した刺激性変化の評点は以下の通りである。

項目	最高評点 ^a	貼付除去後の時間			
		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

表の点数は 6 匹の平均値

a: 判定基準の最高評点

貼付除去 1、24、48 および 72 時間後ともに刺激性変化は認められなかった。

以上のように、検体はウサギの皮膚に対して刺激性を示さなかった。

記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある

2) 眼刺激性

(1) ウサギにおける眼刺激性試験

(資料 T-5)

試験機関：日本農薬㈱

報告書作成年：2000年[GLP 対応]

検体の純度 :

試験動物 : 日本白色種雄ウサギ、9週齢、体重：1.92～2.05kg、非洗眼群 6匹、洗眼群 3匹

試験期間 : 3日間(投与後 72時間)観察

方法 : 微粉末化した検体 58mg(0.1mL 相当)を左眼に投与した。3匹については投与 2分後に洗眼した。

観察項目 : 投与 1、24、48 および 72 時間後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、Draize の方法および農水省のガイドラインに従って採点した。

結果 : 観察した刺激性変化の評点は以下の通りである。

項目		最高 評点 ^a	投与後時間				
			1時間	24時間	48時間	72時間	
非洗眼群 (6匹平均)	角膜	混濁程度	4	0	0	0	0
		混濁面積	4	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1.0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
		分泌物	3	0.17	0	0	0
	合計 ^b		110	2.3	0	0	0
洗眼群 (3匹平均)	角膜	混濁程度	4	0	0	0	0
		混濁面積	4	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1.0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
		分泌物	3	0	0	0	0
	合計 ^b		110	2.0	0	0	0

a: 判定基準の最高評点

b: Draize の方法による評点

記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある
角膜および虹彩の刺激性変化は、洗眼群、非洗眼群ともに認められなかった。
結膜の刺激性変化は、非洗眼群では、一部の血管が明らかに充血する程度の発赤
(評点 1)および正常より少し多い分泌物(評点 1)を示す個体が投与 1 時間後に認め
られたが、24 時間後には全て消失した。洗眼群では、評点 1 の発赤が投与 1 時間後
に認められたが、24 時間後には全て消失した。

以上の結果から、検体はウサギの眼粘膜に対してごく弱い結膜の発赤および分泌物を誘発するものの、AFNOR の基準に従い無刺激物に分類された。また、洗眼効果については検体の刺激性が弱いため確認出来なかった。

記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある

3. 皮膚感作性

1) モルモットにおける皮膚感作性試験(Maximization 法)

(資料 T-6)

試験機関: 日本農薬㈱

報告書作成年: 2000 年[GLP 対応]

検体の純度 :

試験動物 : Hartley 系雌モルモット、6 週齢、体重: 347~407g、検体投与群 20 匹、溶媒対照群 20 匹、陽性対照試験: 陽性対照群 10 匹、溶媒対照群 10 匹

試験期間 : 24 日間観察

方 法 : Maximization 法
【投与量設定根拠】

感 作 : 皮内感作 頸部背側を剪毛ならびに剃毛し、蒸留水と Freund's complete adjuvant (FCA) で乳化した液(検体を含まず)、検体を流動パラフィンに懸濁させ 5% に調製した液および検体を FCA に懸濁させた後蒸留水と乳化して 5% に調製した液の各 0.05ml を 2ヶ所ずつ計 6ヶ所に皮内投与した。陽性対照群には 2,4-ジニトロクロロベンゼン(DNCB)の 0.1% (w/v) 溶液を検体と同様に調製し皮内投与した。

経皮感作 皮内感作投与 7 日後に、プロピレングリコールに懸濁させた検体の 50% 貼付液 0.3ml を頸部背側(前日に剪毛ならびに剃毛した 2cm × 4cm の皮膚)に 48 時間閉塞貼付した。陽性対照群には DNCB の 0.5% (w/v) 溶液を検体と同様に調製し、閉塞貼付した。経皮感作貼付終了 1 日後より惹起日までの間、毎日適用部位の紅斑および浮腫の有無等を Draize の方法により評価した。なお、検体の経皮感作により刺激反応が認められることが予備試験結果から明らかであったため、刺激反応誘発のための 10%ラウリル硫酸ナトリウムの塗布は行わなかった。

惹 起 : 皮内感作投与 21 日後に、プロピレングリコールに懸濁させた検体の 10% 薬液 0.15ml を左側腹部(前日に剪毛ならびに剃毛した 2cm × 2cm の皮膚)に 24 時間閉塞貼付した。陽性対照群には DNCB の 0.3% 溶液を検体と同様に調製し、閉塞貼付した。

記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業㈱にある
 観察項目 : 経皮惹起貼付除去 24 および 48 時間後に適用部位の紅斑および浮腫の有無等を肉眼的に観察し、下記の Magnusson らの方法により採点した。

皮膚反応の採点基準	点数
肉眼的に変化なし	0
散在性の軽度の紅斑	1
中等度およびびまん性の紅斑	2
強度の紅斑および浮腫	3

結果 : 各観察時間における感作性変化が認められた動物数を下表に示した。

投与群	皮内感作 投与濃度 (%)	経皮感作 貼付濃度 (%)	惹起 濃度 (%)	供試 動物 数	惹起後 時間 (時間)	感作反応動物数				感作陽性動物数/ 供試動物数 ^a (感作陽性率(%)) ^b	
						皮膚反応評点					
						0	1	2	3		
検体	感作	5	50	10	20	24	2	14	3	0	4/19 ^c (21.1)
						48	4	12	3	0	
	溶媒 対照	0	0	10	20	24	11	9	0	0	0/20 (0)
						48	15	5	0	0	
陽性 対照	感作	0.1	0.5	0.3	10	24	0	0	0	10	10/10 (100)
						48	0	0	0	10	
	溶媒 対照	0	0	0.3	10	24	3	6	0	0	0/9 ^c (0)
						48	2	7	0	0	

- a: 評点 2 以上を陽性と判定した。
- b: (感作陽性動物数/供試動物数) × 100
- c: 衰弱したため惹起当日または翌日に 1 例を切迫屠殺した。

本試験において検体投与群の皮膚感作陽性率は 21.1%であり、Magnusson らの基準に従い軽度に分類された。一方、陽性対照 DNCB 投与群は 100%の皮膚感作陽性率を示し、極度に分類され、本試験の信頼性を十分保証しているものと考えられる。

以上の結果から、検体のモルモットにおける Maximization 法による皮膚感作性は陽性(軽度)であると判断した。

記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある

2) モルモットにおける皮膚感作性試験(Buehler 法)

(資料 T-7)

試験機関: ㈱ボゾリサーチセンター

報告書作成年: 2000 年 [GLP 対応]

- 検体の純度 :
試験動物 : Hartley 系雌モルモット、7 週齢、体重: 322~443g、検体投与群 20 匹、溶媒対照群 20 匹、陽性対照試験; 陽性対照群 5 匹、溶媒対照群 5 匹
試験期間 : 30 日間観察
方 法 : Buehler 法
【投与量設定根拠】
- 感 作 : 試験開始前日に剃毛した左側腹部の皮膚に、直径 2.5cm のパッチに塗布した検体の 50%懸濁液を 6 時間閉塞貼布した。7 および 14 日後に同じ手順を繰り返した。一方、陽性対照群には、2,4-ジニトロクロロベンゼン(DNCB)の 0.1%(w/v)オリーブ油溶液を同様に適用した。各感作終了 24 時間後に適用部位の紅斑および浮腫の程度を Draize の方法により評価した。
- 惹 起 : 最終感作の 14 日後に、予め剃毛した右側腹部に 2cm × 2cm のパッチに塗布した検体の 10 および 25%懸濁液を 6 時間閉塞貼布した。陽性対照群には、DNCB の 0.1%(w/v)オリーブ油溶液を同様に適用した。
- 観察項目 : 惹起貼付除去 24 および 48 時間後に適用部位の紅斑および浮腫の有無等を肉眼的に観察し、Draize の方法により採点した。紅斑および浮腫の評点の平均値を重篤度として算出した。
- 結 果 : 各観察時間において紅斑および浮腫が認められた動物数およびその評点を次頁に示した。

記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある

投与群	感作濃度 (%)	惹起濃度 (%)	供試動物数	惹起後時間 (時間)	感作反応動物数					重篤度	感作陽性動物数 ^b (感作陽性率(%)) ^c	
					皮膚反応評点 ^a							
					0	1	2	3	4			
検体	感作	50	10	20	24	20/20	0/0	0/0	0/0	0/0	0	0
					48	20/20	0/0	0/0	0/0	0/0	0	(0)
		25	24		20/20	0/0	0/0	0/0	0/0	0	0	
			48		20/20	0/0	0/0	0/0	0/0	0	(0)	
	溶媒対照	0	10	20	24	20/20	0/0	0/0	0/0	0/0	0	0
					48	20/20	0/0	0/0	0/0	0/0	0	(0)
		25	24		20/20	0/0	0/0	0/0	0/0	0	0	
			48		20/20	0/0	0/0	0/0	0/0	0	(0)	
陽性対照	感作	0.1	0.1	5	24	0/5	4/0	1/0	0/0	0/0	1.2	5
					48	0/5	5/0	0/0	0/0	0/0	1.0	(100)
	溶媒対照	0	0.1	5	24	5/5	0/0	0/0	0/0	0/0	0	0
					48	5/5	0/0	0/0	0/0	0/0	0	(0)

a: 紅斑/浮腫

b: 評点 1 以上を陽性と判定した。

c: (感作陽性動物数/供試動物数) × 100

本試験において検体投与群の皮膚感作陽性率は 0%であった。一方、陽性対照である DNCB 投与群は 100%の皮膚感作陽性率を示したことから、本試験の信頼性を十分保証しているものと考えられる。

以上の結果から、検体のモルモットにおける Buehler 法による皮膚感作性は陰性であると判断した。

記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある

4. 急性神経毒性

(1) 急性神経毒性試験

(資料 T-7-2)

試験省略

試験省略理由：ラットにおける反復経口投与神経毒性試験(T-9-2)を実施して、神経毒性所見なしの結果を得ていること、かつ、既知神経毒性物質と化学構造に類似性がないことから、急性神経毒性を有するおそれがないと認められることなどから試験を省略する。

記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある

5. 90日間反復経口投与毒性

1) ラットを用いた90日間反復経口投与毒性試験

(資料 T-8)

試験機関: 日本農薬㈱

報告書作成年: 2000年[GLP 対応]

検体の純度 :

試験動物 : Sprague-Dawley 系ラット(Slc:SD)、6週齢、体重; 雄 169~194g、雌 133~156g、
1群雌雄各10匹

試験期間 : 13週間(雄; 1997年10月23日~1998年1月22日、雌; 1997年10月30日
~1998年1月29日)

方 法 : 検体を0、80、400、2000および5000ppmの濃度で粉末飼料に混入し、13週間に
わたって自由摂食させた。検体を混入した飼料は2週間に1回の頻度で調製した。
【投与量設定根拠】

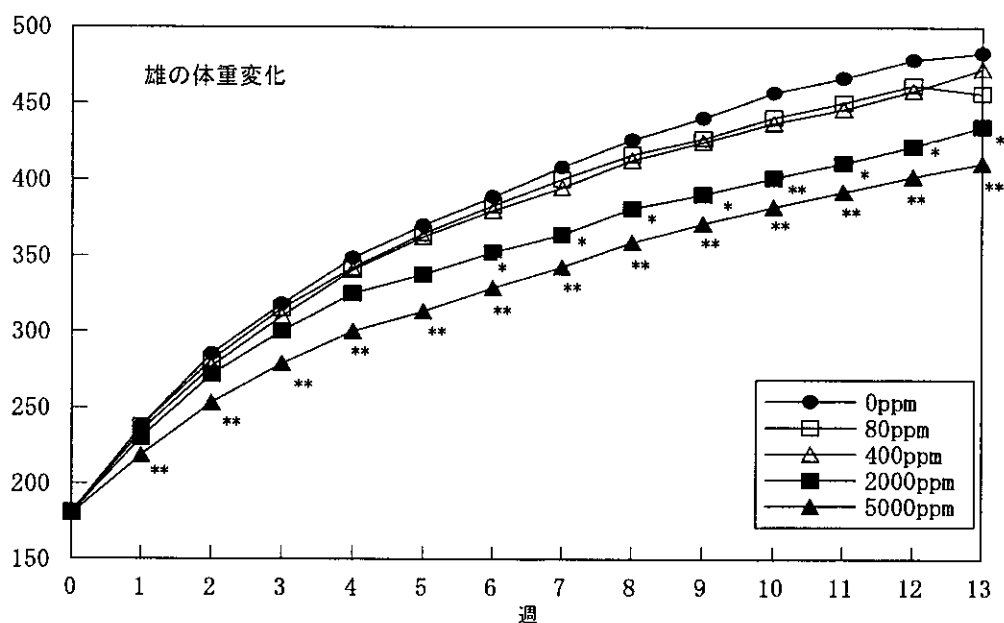
試験項目および結果:

一般状態および死亡率: 一般状態および生死を毎日観察した。

5000ppm群雌雄の一部の個体に消瘦が認められた。検体投与に関連する死亡は認められなかった。

体 重 : 投与期間中全動物の体重を毎週測定した。

次頁の図に雄の平均体重の推移を示した。5000ppm群では投与期間を通して、2000ppm群では投与6週から有意な体重増加抑制が見られ、検体の影響と考えられた。5000ppm群の雌では対照群と比較し低値で推移したが有意ではなかった。80および400ppm群の雌雄ならびに2000ppm群の雌の体重推移には、対照群と比較し差は認められなかった。



雄の平均体重の推移 (*: p<0.01、**: p<0.05)

摂餌量および食餌効率； 全動物の摂餌量を毎週測定し、食餌効率を算出した。

摂餌量については、5000ppm 群の雄で投与 1~4 週、7~11 週において、2000ppm 群の雄で 7~11 週まで有意な低下が認められ、検体の影響と考えられた。400ppm 以下の雄の各群および雌の全用量群では検体の影響は認められなかった。食餌効率については、5000ppm 群の雌雄では、投与期間を通して低値であり、雄の投与 1 および 5 週には有意差が認められた。2000ppm 群の雄でも、投与期間を通して低値であり、投与 5 および 9 週には有意差が認められた。これらはいずれも検体の影響と考えられた。80ppm 群の雄に認められた投与 9 週の有意な低値は、前後の検査において影響が見られないことから偶発的な変化と考えられた。80 および 400ppm 群の雌雄および 2000ppm 群の雌に検体の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下表の通りである。

	用量 (ppm)							
	雄				雌			
	80	400	2000	5000	80	400	2000	5000
平均検体摂取量 (mg/kg/日)	6.06	28.0	139	359	6.36	32.8	157	411

血液学的検査； 投与期間終了後に全動物を対象として後大静脈から血液を採取し、以下の項目について測定を行った。

赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、平均赤血球容積、平均赤血球色素量(MCH)、平均赤血球色素濃度、血小板数、白血球数、白血球型別百

記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある
 分率、網状赤血球出現率(対照群および 5000ppm 群のみ)

下表に統計学的有意差の認められた項目を示した。

検査項目	用量 (ppm)							
	雄				雌			
	80	400	2000	5000	80	400	2000	5000
MCH								↓96

↓: $p < 0.05$ (Dunnett の多重比較法)

表中の数値は対照群を 100 とした時の相対値

5000ppm 群の雌に MCH の減少が認められ、検体の影響と考えられた。そこで、対照群および 5000ppm 群の雌雄について網状赤血球出現率の測定を行ったが、両群の間に差は認められなかった。その他の群に検体の影響は認められなかった。

血液生化学的検査；血液学的検査で使用した血液から得られた血漿を用い、以下の項目について測定を行った。

アルカリホスファターゼ、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ、 γ -グルタミルトランスぺプチダーゼ(γ -GTP)、乳酸脱水素酵素、コリンエステラーゼ、クレアチニン、尿酸、尿素窒素、総蛋白、アルブミン、アルブミン/グロブリン比(A/G比)、グルコース、総コレステロール、遊離コレステロール、トリグリセライド、総胆汁酸、総ビリルビン(T-Bil)、カルシウム、無機リン、ナトリウム、カリウム、塩素

下表に統計学的有意差の認められた項目を示した。

検査項目	用量 (ppm)							
	雄				雌			
	80	400	2000	5000	80	400	2000	5000
γ -GTP								↑ ^a
T-Bil				↓73				
A/G比			↑111	↑120				

↑↓: $p < 0.01$ 、↑: $p < 0.05$ (Dunnett の多重比較法)

表中の数値は対照群を 100 とした時の相対値

a: 対照群では 0(IU/L)であったのに対し、1(IU/L)であった。

5000ppm 群の雄では T-Bil の低値および A/G 比の高値が認められ、同群の雌では γ -GTP の増加が認められた。2000ppm 群の雄の A/G 比に高値が認められた。これらの変化は検体の影響と考えられた。80、400ppm 群の雌雄および 2000ppm 群の雌には検体投与に関連する変化は認められなかった。

尿検査；投与 13 週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、比重、pH、蛋白、グルコース、ケトン体、潜血、ウロビリノーゲン、ビリルビン、白血球、亜硝酸塩、尿沈渣

統計学的有意差および増加または減少傾向が認められた項目を次頁の表に示し

記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある
た。

検査項目	用量 (ppm)							
	雄				雌			
	80	400	2000	5000	80	400	2000	5000
尿量			↓60	↓55				
ケトン体				↑				↑
ウロビリノーゲン							↑	増加傾向
蛋白			↑	増加傾向			↑	増加傾向
比重				低下傾向				低下傾向

↑↓: p<0.01、↑↓: p<0.05(Mann-Whitney の U 検定)

表中の数値は対照群を 100 とした時の相対値

雄において、5000ppm で尿量低下、ケトン体の増加、蛋白の増加傾向および比重の低下傾向が、2000ppm で尿量の低下および蛋白の増加が認められた。雌において、5000ppm でケトン体の増加、ウロビリノーゲンの増加傾向、蛋白の増加傾向および比重の低下傾向が、2000ppm 群でウロビリノーゲンおよび蛋白の増加が認められた。これらの変化は、いずれも検体の影響と考えられた。80 および 400ppm 群の雌雄には検体投与に関連する変化は認められなかった。

眼科学的検査 : 投与開始前および投与 13 週に、全生存動物について眼科学的検査を実施した。検体投与に関連する異常は観察されなかった。

臓器重量 : 試験終了時の全生存動物を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比を算出した。

脳、胸腺、副腎(両側)、脾臓、心臓、肝臓、肺、腎臓(両側)、精巣(両側)、卵巣(両側)

下表に統計学的有意差の認められた項目を示した。

臓器		用量 (ppm)							
		雄				雌			
		80	400	2000	5000	80	400	2000	5000
体重			↓90	↓84					
脳	絶対重量					↑104			
	対体重比			↑113	↑116				
肝臓	絶対重量					↑115	↑116	↑116	
	対体重比			↑114	↑124	↑109	↑113	↑123	
腎臓	絶対重量				↓96				
	対体重比				↑115			↑113	
心臓	絶対重量					↑108			
	対体重比				↑109				

↑↓: p<0.01、↑↓: p<0.05(Dunnett の多重比較法)

表中の数値は対照群を 100 とした時の相対値

5000ppm 群では、雄において肝臓の対体重比の増加、腎臓の絶対重量の減少および対体重比の増加が、雌において肝臓の絶対重量、対体重比および腎臓の対体重

記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある
 比の増加が認められ検体の影響と考えられた。2000ppm 群の雄では肝臓の対体重比が増加した。これらはいずれも検体の影響と考えられた。2000 および 5000ppm 群の雄に脳の対体重比の増加ならびに 5000ppm 群の雄に心臓の対体重比の増加が認められたが、体重減少の影響を受けにくい臓器であることおよび病理組織学的に異常が認められないことから、これらの変化はいずれも体重増加の抑制に伴う二次的な変化と考えられた。400 および 2000ppm 群の雌に肝臓の絶対重量および対体重比の増加が認められたが、病理組織学的検査を含む他の検査に影響が見られないことから、毒性を伴わない生体の適応現象と考えられた。また、400ppm 群の雌における脳および心臓の絶対重量の増加は、用量依存性がないことから検体の影響ではないと考えられた。

80ppm 群の雌雄および 400ppm 群の雄には検体の影響は認められなかった。

(申請者注:申請者は、雌 400 および 2000ppm 群で認められた肝重量変化は、病理組織学的異常あるいは関連検査値の変動を伴わないが、用量依存性があることから、検体の影響と判断する。)

肉眼的病理検査; 全ての動物について剖検を行った。

下表に示す各所見が認められたが、いずれも低頻度であり用量依存性がないことから、検体の影響ではないと考えられた。

臓器	所見	用量 (ppm)										
		雄					雌					
		0	80	400	2000	5000	0	80	400	2000	5000	
検査動物数		10	10	9	10	10	10	10	10	10	10	10
胸腺	赤色斑		1						1			
肺	白色斑							1				
肝臓	小葉明瞭	1						1				
胃	淡黄色異常内容物									1		
小腸	結節		1									
膀胱	淡黄色内容物				1							
顎下部リンパ節	肥大		1			1						
	淡赤色/赤色		1			1						
卵巣	囊水腫								1		1	
	暗赤色/赤色								2		1	

表中の数値は所見が認められた動物数

病理組織学的検査; 肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の臓器および組織について病理標本を作製し、検鏡した。

脳、脊髄(頸部)、坐骨神経、下垂体、胸腺、甲状腺および上皮小体、副腎、脾臓、骨および骨髓(大腿骨および胸骨)、リンパ節(顎下部)、心臓、大動脈弓、唾液腺(顎下腺および舌下腺)、食道、胃、肝臓、脾臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、気管、肺、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、精囊、卵巣、子宮、腔、眼球、骨格筋(大腿部)、皮膚、乳腺

発生頻度に統計学的有意差の認められた非腫瘍性病変および検体の影響であると思われる所見を次頁の表に示した。

臓器	所見	用量 (ppm)										
		雄					雌					
		0	80	400	2000	5000	0	80	400	2000	5000	
検査動物数		10	10	9	10	10	10	10	10	10	10	
肝臓	単細胞壊死	7	↓1	5	7	6	6	5	7	9	8	
	肝細胞の 空胞変性	-	5	6	4	4	2	7	5	2	6	6
		+	5	4	5	5	5	2	4	8	3	4
		+				1	1	1	1		1	
		++					2					
+++												

-: 変化なし、±: 極軽度、+: 軽度、++: 中等度、+++: 高度

↓: $p < 0.05$ (Fisher の直接確率計算法)

表中の数値は所見が認められた動物数

5000ppm 群の雄では、肝細胞の空胞変性の発生頻度および程度に有意差はないものの増加傾向が認められ、検体の影響と考えられた。80ppm 群の雄に単細胞壊死の減少が認められたが、用量依存性はないことから偶発的な変化と考えられた。その他の群に検体投与によると考えられる変化は認められなかった。また、全動物に腫瘍性病変は認められなかった。

以上のように、5000ppm 群の雌雄および 2000ppm 群の雄において、食餌効率の低下を伴う体重増加抑制あるいは抑制傾向が認められた。5000ppm 群の雄あるいは雌においては、体重増加抑制の他、肝臓および腎臓に重量の変化がみられ、関連した変化が血液学的検査、尿検査および病理組織学的検査において認められた。さらに、同群の雌では、血液学的検査において MCH の低下が認められ、検体の影響と考えられた。2000ppm 群の雄では尿検査、血液生化学的検査および肝臓重量に、雌では尿検査に変化がみられ、検体投与の影響と考えられた。400ppm 以下の投与群では、検体投与の影響は認められなかった。従って、本試験における無毒性量 (NOAEL) は雌雄ともに 400ppm (雄 28.0mg/kg/日、雌 32.8mg/kg/日) であると判断した。

申請者注: 申請者は雌 400 および 2000ppm 群の肝重量変化も検体投与の影響と判断した。従って、本試験における無毒性量 (NOAEL) は雄 400ppm (28.0mg/kg/日)、雌 80ppm (6.36mg/kg/日) であると判断した。

記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬(株)にある

2) イヌを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験

(資料 T-9)

試験機関: (株)実医研

報告書作成年: 2000 年 [GLP 対応]

- 検体の純度 :
試験動物 : ビーグル犬 (Marshall Beagle)、6 ヶ月齢、体重; 雄 9.4~10.7kg、雌 6.1~8.3kg、1 群雌雄各 4 匹
試験期間 : 13 週間 (雄: 1998 年 10 月 27 日~1999 年 1 月 26 日、雌: 1998 年 10 月 27 日~1999 年 1 月 27 日)
方法 : 検体をゼラチンカプセルに封入し、0、20、100 および 500mg/kg/日の用量で 13 週間にわたって 1 日 1 回、連日給餌前に経口投与した。500mg/kg/日群については、当初の予想より強い毒性影響が認められ、投与 9 週に雌雄各 2 例を瀕死期切迫屠殺したため、それ以降投与量を 300mg/kg/日に変更した (500・300 mg/kg/日群)。
【投与量設定根拠】

試験項目および結果:

一般状態および死亡率: 一般状態および生死を毎日観察した。

500・300mg/kg/日群では雌雄全例で投与開始直後より嘔吐が頻繁に見られ、投与 3~4 週以降に流涎が頻繁に認められるようになった。その後、不活発、消瘦、血便、目脂、異常歩行、衰弱が認められた雌雄各 1 例について、投与 60 日および 62 日にそれぞれ切迫屠殺した。100mg/kg/日群では、嘔吐、流涎、粘液便、軟便が対照群と比較し高頻度で認められ、検体の影響と考えられた。20mg/kg/日投与群では、検体の影響は認められなかった。下表に死亡 (切迫屠殺) 動物数および死亡率を示した。

用量 (mg/kg/日)		0	20	100	500・300
死亡動物数/供試動物数 (%)	雄	0/4 (0)	0/4 (0)	0/4 (0)	2/4 (50)
	雌	0/4 (0)	0/4 (0)	0/4 (0)	2/4 (50)

記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある

体 重

； 投与期間中全ての動物の体重を毎週 1 回測定した。

500・300mg/kg/日群の雄では投与 3 週以降、雌では 1 週以降に、100mg/kg/日群の雄 2 例では 2 あるいは 7 週以降体重減少が認められ、検体の影響と考えられた。100mg/kg/日群の雌および 20mg/kg/日群の雌雄では、検体の影響は見られなかった。

摂 餌 量

； 全ての動物の摂餌量を毎日測定し、各週毎の平均値を算出した。

500・300mg/kg/日群の雌雄で、投与 1 週より摂餌量の有意な低下あるいは低下傾向が認められ、その後 10 週には用量を下げたことから回復したが、11 週以降は再び有意な低下あるいは低下傾向を示し、検体の影響と考えられた。個体別に見ると、切迫屠殺動物で投与 7 から 8 週、生存動物で投与 12 から 13 週に摂餌量が対照群の約 5～20%以下に激減した個体、あるいは摂食がほぼ廃絶に至る個体も認められた。その他の投与群に摂餌量の低下は認められなかった。

血液学的検査

； 投与開始前および 5(500・300mg/kg/日群のみ)、7、13 週ならびに切迫屠殺時(雌雄各 2 例)に全動物を対象として橈側皮静脈から血液を採取し、以下の項目について測定した。

赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、血小板数、白血球数、白血球型別百分率、網状赤血球数、プロトロンビン時間(PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)

下表に切迫屠殺例の屠殺前(瀕死期)の異常値を示した。

項目	用量 (mg/kg/日)			
	500・300			
	雄		雌	
	03M02	03M03	03F01	03F04
検査時期 (週)	9	9	9	9
赤血球数	112		124	88
ヘマトクリット値	112		119	91
ヘモグロビン量	117		133	93
MCV		91		
MCHC		118	112	
血小板数	178	81	43	79
PT	146	177		110
APTT	183	176	370	131
白血球数	180	260	180	
リンパ球比	81	28	25	48
分葉核好中球比	113	131	131	111

表中の数値は、最も近い定期検査時の対照群を 100 とした時の相対値

雄では 2 例ともに PT および APTT の延長ならびにリンパ球比の低下と分葉核好中球比の上昇を伴う白血球数の増加が認められた。また、1 例(No.03M02)では赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量および血小板数の増加、他の 1 例(No.03M03)では MCV の低値および MCHC の高値ならびに血小板数の低値が認め

記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある
 られた。雌では PT あるいは APTT の延長ならびにリンパ球比の低下と分葉好中球
 比の上昇ならびに血小板数の低値が見られ、1 例(No.03F01)では白血球数の増加
 ならびに赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量および MCHC の増加あるいは
 高値が認められた。他の 1 例(No.03F04)では赤血球数、ヘマトクリット値およびヘモ
 グロビン量の減少が認められた。

定期検査時に統計学的有意差が認められた項目および増加あるいは減少傾向が
 認められた項目を下表に示した。

項目	検査 時期 (週)	用量 (mg/kg/日)					
		雄			雌		
		20	100	500・300	20	100	500・300
赤血球数	5	—	—	90	—	—	
	7			86			
ヘマトクリット値	5	—	—	92	—	—	
	7			89			
ヘモグロビン量	5	—	—	92	—	—	
	7			89			
MCH	0			↑106			
網状赤血球数	5	—	—	43	—	—	
血小板数	0			134			
	7			↑157			
	13			156 ^a			148 ^a
PT	7			107			
	13			116 ^a			
APTT	5	—	—	110	—	—	
	7			110			
	13			132 ^a			
白血球数	0		↑142		↓66		↓69
	5	—	—	160	—	—	
	7			137			
リンパ球比	0				↑157		↑163
	5	—	—	46	—	—	
	7			78			
	13			56 ^a			58 ^a
単球比	0	↓60					
分葉核好中球比	5	—	—	142	—	—	
	7			108			
	13			125 ^a			125 ^a

↑↓: p<0.01、↑↓: p<0.05(Student の t 検定)

表中の数値は対照群を 100 とした時の相対値

—: 検査を行っていない。

a: 検査例数が 2 例であったため、有意差検定を実施していない。

500・300mg/kg/日群の雄で投与 7 および 13 週に、雌で 13 週に血小板数の高値が
 認められ、検体の影響と考えられた。また、雄ではいずれかの検査時期に PT および
 APTT の延長傾向、リンパ球比の低下ならびに分葉核好中球の増加を伴う白血球数

記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある
 の増加傾向が見られ、切迫屠殺例でも同様の変動が見られることから検体の影響と
 考えられた。同群の雌においても 13 週にリンパ球比の低下傾向ならびに分葉核好
 中球比の増加傾向が認められ、検体の影響と考えられた。表には示していないが、
 100mg/kg/日群の雌 1 例で、7 週において切迫屠殺例と同様リンパ球比の低下およ
 び分葉核好中球比の上昇を伴う白血球数の増加が認められ、検体の影響と考えられ
 た。100mg/kg/日群の雄および 20mg/kg/日群の雌雄では検体の影響は認められな
 かった。

血液生化学的検査：血液学的検査で使用した血液から得られた血漿を用い、以下の項目について
 測定した。

アルカリホスファターゼ(ALP)、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ
 (GOT)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ(GPT)、 γ -グルタミルトラン
 スペプチダーゼ(γ -GTP)、オルニチンカルバミルトランスフェラーゼ(OCT)、ク
 レアチニン、尿素窒素(BUN)、総蛋白、アルブミン、アルブミン/グロブリン比
 (A/G 比)、グルコース、総コレステロール、トリグリセリド、リン脂質、総ビリルビ
 ン、カルシウム(Ca)、無機リン(IP)、ナトリウム(Na)、カリウム(K)、塩素(Cl)

下表に切迫屠殺例の屠殺前(瀕死期)の異常値を示した。

項目	用量 (mg/kg/日)			
	500・300			
	雄		雌	
	03M02	03M03	03F01	03F04
検査時期 (週)	9	9	9	9
GOT		136		
GPT		330		183
γ -GTP		596		
ALP		234		
OCT	273	225		
総ビリルビン	939	37061	47600	3200
総コレステロール	43	18		70
リン脂質	44	21		75
トリグリセリド	17	40	198	60
BUN			621	
クレアチニン			359	
グルコース	112	120	202	
総蛋白	79	72		
アルブミン	70	85		
Ca	86	77		86
IP			143	53
Na	86	73	80	93
K	62	34		73
Cl	85	65	77	

表中の数値は、最も近い定期検査時の対照群を 100 とした時の相対値

雄の 1 例(No.03M03)において、GOT、GPT、 γ -GTP、ALP、OCT、総ビリルビン、グ
 ルコースの増加が見られ、総コレステロール、リン脂質、トリグリセリド、総蛋白、アル

記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある

ブミン、Ca、Na、K、Clの減少が認められた。他の1例および雌2例では、これらのいずれかの項目において同様の変化を示すと共に、雌1例(No.03F01)ではBUN、クレアチニン、IP およびトリグリセリドも増加した。IP については、他の1例(No.03F04)では減少した。

定期検査時に統計学的有意差が認められた項目および増加または減少傾向が認められた項目を下表に示した。

項目	検査 時期 (週)	用量 (mg/kg/日)					
		雄			雌		
		20	100	500・300	20	100	500・300
GPT	7			↓59		↓70	↓67
	13			65 ^a		75	
ALP	7						56
OCT	7			192			
	13						82 ^a
総ビリルビン	7			↑464			↑216
トリグリセリド	0		↓60	↓68			
	7		77	↓42			113
	13		81	65 ^a			64 ^a
BUN	13			278 ^a			168 ^a
クレアチニン	7			232			↑137
	13						169 ^a
グルコース	13		↓84	72 ^a			84 ^a
アルブミン	13			75 ^a			80 ^a
A/G 比	13			70 ^a			72 ^a
Ca	13			91 ^a			89 ^a
IP	7						82
Na	13			92 ^a			
Cl	13			95 ^a			

↑↓: p<0.01、↑↓: p<0.05(Studentのt検定)

表中の数値は対照群を100とした時の相対値

a: 検査例数が2例であったため、有意差検定を実施していない。

500・300mg/kg/日群の雌雄で投与7週にGPTの有意な低下、総ビリルビンの有意な増加およびクレアチニンの有意な増加あるいは増加傾向が認められ、検体の影響と考えられた。雄で見られたトリグリセリドの有意な低値は投与前から認められており、検体の影響ではないと考えられた。その他同群の生存した雄あるいは雌では、13週にBUNおよびクレアチニンの増加が、アルブミン、Ca、NaおよびClに低下傾向が認められ、これらは切迫屠殺例と共通の変化であり、検体の肝臓および腎臓に対する影響ならびに摂餌量の著しい低下に関連した変化と考えられた。これらの変化の中で、GPTの低下については毒性学的な意義は小さいと考えた。100mg/kg/日群の雄で7および13週にトリグリセリドの低値傾向が、13週にグルコースの有意な低下が認められたが、投与前より明らかな低値あるいは低値傾向が認められたこと、および変動または低下の程度が小さいことから検体の影響とは考えられなかった。雌で7週にGPTの有意な低下および13週に低下傾向が見られたが、検体による毒

記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある
性ではないと考えられた。その他の群では検体の影響は認められなかった。

尿検査：投与開始前、7および13週に全動物から尿を採取し、以下の項目について検査した。

潜血、ケトン体、グルコース、蛋白、pH、ウロビリノーゲン、ビリルビン、沈渣、色調、尿量、比重、ナトリウム(Na)、カリウム(K)、塩素(Cl)

統計学的有意差および増加または減少傾向が認められた項目を下表に示した。

項目	検査 時期 (週)	グレード	用量 (mg/kg/日)								
			雄				雌				
			0	20	100	500・300	0	20	100	500・300	
検査動物数			4	4	4	4	4	4	4	4	4
潜血	7	-					3	3			
		±					1				
		++						1			
	13	-	4	2			3	4	2		
		±		1					1	1 ^a	
		+		1		1 ^a	1		1	1 ^a	
+++					1 ^a						
ケトン体	13	-	4			4				1 ^a	
		±				1 ^a					
		++				1 ^a				1 ^a	
グルコース	13	-	4			4				1 ^a	
		±									
		++				2 ^a					
		+++								1 ^a	
蛋白	7	-					4			1	
		±								1	
		+++								2	
	13	-	1		1		1		1		
		±	2		1		3		1		
		+			1				2		
		++	1		1	1 ^a				1 ^a	
		+++				1 ^a					
++++									1 ^a		

-: 変化なし、±: 極軽度、+: 軽度、++: 中等度、+++: 高度、++++: 強度(+以上を陽性と判断)

♯: p<0.01、↓: p<0.05(Studentのt検定)

表中の数値は、個体数/検査動物数あるいは対照群を100とした時の相対値

a: 検査例数は2例である。

b: 検査例数が2例以下であったため、有意差検定を実施していない。

(続き)

項目	検査 時期 (週)	ゲート*	用量 (mg/kg/日)								
			雄				雌				
			0	20	100	500・300	0	20	100	500・300	
検査動物数			4	4	4	4	4	4	4	4	4
比重	13							↓96			
Na 濃度	7					57					
	13					84 ^b					60 ^b
Na 排泄量	7					32					48
	13					58 ^b					
K 濃度	7					↓36					55
	13					32 ^b		↓33			39 ^b
K 排泄量	7					↓17					18
	13					23 ^b					
Cl 濃度	7					39					34
	13					19 ^b		↓34			25 ^b
Cl 排泄量	7					21					↓12
	13				15 ^b					68 ^b	

↓: p<0.01、↓: p<0.05(Student の t検定)

表中の数値は、個体数/検査動物数あるいは対照群を100とした時の相対値

a: 検査例数は2例である。

b: 検査例数が2例以下であったため、有意差検定を実施していない。

500・300mg/kg/日群の雌雄では、切迫屠殺例を除くほぼ全例においてケトン体、グルコースおよび蛋白が陽性を示し、雄2例および雌1例に潜血が認められた。また、同群の雌雄でKあるいはClの濃度または排泄量に有意な減少あるいは減少傾向が認められたが、著しい摂餌量の低下を反映した変動と考えられた。100mg/kg/日群では、雌雄各2例で蛋白陽性、雌1例で潜血陽性が認められた。これらの変化は検体の影響と考えられた。20mg/kg/日群では、雄の1例で13週に、雌の1例で7週に潜血が認められたが、雄では100mg/kg/日以上の投与群では認められなかったことおよび雌では採尿時の記録から発情に起因する所見であることが確認されており、検体の影響とは考えられなかった。また、20mg/kg/日群の雌において13週に比重、KおよびCl濃度に有意な減少が認められたが、用量相関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。同群ではその他の項目に検体の影響は認められなかった。

眼科学的検査 ; 投与開始前および投与 13 週に、全生存動物を対象として眼科学的検査を行った。

検体投与に関連する変化は認められなかった。

臓器重量 ; 試験終了時に全ての生存動物を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比を算出した。

脳、下垂体、胸腺、甲状腺(上皮小体を含む)、副腎、脾臓、心臓、顎下腺、肝臓、膵臓、肺、腎臓、精巣、前立腺、卵巣、子宮

統計学的有意差および増加または減少傾向が認められた臓器を次頁の表に示した。

記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬(株)にある

臓器	用量 (mg/kg/日)					
	雄			雌		
	20	100	500・300 ^a	20	100	500・300 ^a
体重			49			62
副腎(右)	絶対重量					129
	対体重比		190			216
副腎(左)	絶対重量					140
	対体重比		170			232
精巣(右)	絶対重量		54			
精巣(左)	絶対重量		57			
卵巣(右)	絶対重量					52
卵巣(左)	絶対重量					55
子宮	絶対重量					29
	対体重比					45
胸腺	絶対重量		20			23
	対体重比		43			37
顎下腺(右)	対体重比		↑135			
前立腺	絶対重量		21			
	対体重比		42			
下垂体	対体重比		↑132			

↑: p<0.05 (Dunnett もしくは Behren's Fisher の検定)

表中の数値は対照群を 100 とした時の相対値

a: 検査例数が 2 例であったため、有意差検定を実施していない。

500・300mg/kg/日群では、切迫屠殺例を含む雌雄のほぼ全例で胸腺の絶対重量および対体重比に低値、副腎の絶対重量あるいは対体重比に高値、さらに雄では精巣および前立腺の絶対重量あるいは対体重比に低値、雌では卵巣および子宮の絶対重量あるいは対体重比に低値が認められた。同群の雌雄で認められた多くの臓器における絶対重量の低下傾向あるいは対体重比の増加傾向は、いずれも体重減少に起因する変化と考えられた。100mg/kg/日群では、雄で下垂体および右顎下腺の対体重比に有意な高値が認められたが、500・300mg/kg/日群では認められないことおよび軽微あるいは片側性の変化であることから、偶発的な所見であると考えられた。20mg/kg/日群では有意な変動は認められなかった。

肉眼的病理検査：全ての動物について剖検を行った。

次頁の表に主要な所見を示した。

記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある

臓器	所見	用量 (mg/kg/日)							
		雄				雌			
		0	20	100	500・ 300	0	20	100	500・ 300
検査動物数		4	4	4	4(2)	4	4	4	4(2)
肝臓	肥大			1	4(2)			2	4(2)
	淡褐色化				4(2)				4(2)
胆嚢	膨満				3(1)				3(2)
胃	暗赤色点				3(1)				2(1)
十二指腸	暗赤色斑				1				
回腸	暗赤色斑				3(1)				
腎臓	淡褐色化				3(2)				3(2)
	結節				1(1)				
胸腺	退縮			1	4(2)				3(2)
副腎	肥大				2(2)				4(2)
精巣	萎縮				2(2)	/			
前立腺	萎縮				1(1)				
甲状腺	嚢胞								1(1)
外表	削瘦				3(1)				3(2)

表中の数値は所見の認められた動物数

()内の数値は切迫屠殺例数

100mg/kg/日以上との投与群の雌雄で肝臓の肥大または淡褐色化が認められ、検体の影響と考えられた。500・300mg/kg/日群の雌雄で肝臓および腎臓の淡褐色化が認められ、検体の影響と考えられた。また、外表の削瘦、胆嚢の膨満、胸腺の退縮、副腎の肥大、消化管の暗赤色斑(点)等が認められたが、これらは動物の状態悪化に伴う二次的な変化と考えられた。切迫屠殺例では、これらの所見に加え雄 2 例に精巣の萎縮、1 例に腎臓の結節および前立腺の萎縮が、雌 1 例に甲状腺の嚢胞も認められた。

病理組織学的検査：全ての動物について、以下の臓器および組織の病理標本を作製し、検鏡した。

脳、脊髄(頸部、胸部、腰部)、坐骨神経、下垂体、胸腺、甲状腺(両側、上皮小体を含む)、副腎(両側)、脾臓、大腿骨骨髓、胸骨(骨髓を含む)、腸間膜リンパ節、頸部リンパ節、心臓、大動脈、唾液腺(顎下、耳下、舌下)、食道、胃、肝臓、胆嚢、膵臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、気管、気管支、肺、腎臓(両側)、膀胱、精巣(両側)、精巣上体、前立腺、卵巣(両側)、子宮、膣、眼球(視神経を含む)、骨格筋(大腿部)、皮膚、喉頭、舌、乳腺(雌のみ)、涙腺
次頁の表に主要な病変を示した。

臓器	所見	用量 (mg/kg/日)							
		雄				雌			
		0	20	100	500・ 300	0	20	100	500・ 300
検査動物数		4	4	4	4(2)	4	4	4	4(2)
肝臓	小葉中心性肝細胞肥大	0	0	2	4(2)	0	0	3	4(2)
	胆管過形成	0	0	1	3(2)	0	0	1	3(2)
	小葉周辺部肝細胞空胞変性	0	0	0	4(2)	0	0	0	3(2)
	褐色色素沈着	0	0	0	2(1)	0	0	2	2
腎臓	尿細管上皮の空胞変性	0	0	3	4(2)	0	0	4	4(2)
	好塩基性尿細管	0	0	3	4(2)	1	0	3	4(2)
	尿細管上皮の硝子滴	0	0	1	4(2)	0	0	1	4(2)
	蛋白円柱	0	0	0	3(1)	1	1	1	3(2)

表中の数値は病変の認められた動物数
()内の数値は切迫屠殺例数

500・300mg/kg/日群では、雌雄の肝臓に小葉中心性肝細胞肥大、胆管過形成、小葉周辺部肝細胞空胞変性および褐色色素沈着が、腎臓に尿細管上皮の空胞変性、好塩基性尿細管、尿細管上皮の硝子滴および蛋白円柱が高頻度に認められ、検体の影響と考えられた。100mg/kg/日群でも雄あるいは雌において、肝臓の小葉周辺部肝細胞空胞変性を除く同様の変化が低頻度ながら認められ、検体の影響と考えられた。20mg/kg/日群では検体投与によると考えられる変化は認められなかった。

以上のように、本試験において 500・300mg/kg/日群の雌雄で摂餌量の低下を伴う体重減少が、100mg/kg/日群の雄 2 例で摂餌量の減少を伴わない体重減少が見られた。500・300mg/kg/日群の雌雄各 2 例は、状態の悪化のためいずれも投与 9 週に切迫屠殺された。同群では、肝臓および腎臓障害およびそれらに関連した血液学的・血液生化学的検査値の異常ならびに病理学的変化が見られたほか、著しい摂餌量の低下に関連する変化も認められた。100mg/kg/日群の雌雄においても同様の障害が病理組織学的に確認された。従って、本試験における無毒性量 (NOAEL) は雌雄ともに 20mg/kg/日であると判断した。