

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

農 薬 抄 録

一般名 : トルピラレート
(用途別種類名) 「除草剤」

(申請年月日) 平成26年5月21日

(作成会社名) 石原産業株式会社

(作成責任者)

--

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

目 次

	頁
1. 開発の経緯	1
2. 物理的・化学的性状	3
3. 生物活性	17
4. 適用及び使用上の注意	19
5. 残留性及び環境中予測濃度算定関係	20
6. 有用動植物等に及ぼす影響	25
7. 使用時安全上の注意、解毒法等	35
8. 毒性	36
8.1 急性毒性	40
8.2 皮膚及び眼に対する刺激性、皮膚感作性	44
8.3 急性神経毒性	53
8.4 亜急性毒性	56
8.5 催奇形性	75
8.6 変異原性	96
8.7 生体機能影響	106
8.8 その他の毒性	109
8.9 代謝物の毒性	112
8.10 製剤の毒性	116
9. 動植物及び土壌等における代謝分解	127
9.1 動物代謝に関する試験	135
9.2 植物代謝に関する試験	168
9.3 土壌中動態に関する試験	180
9.4 水中動態に関する試験	195
9.5 土壌吸脱着に関する試験	214
[附]開発年表	241

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

1. 開発の経緯

1.1 開発の背景

当社は世界で初めて茎葉処理でイネ科雑草ととうもろこし間に良好な選択性を示すニコスルフロンを発明し、
に飼料用とうもろこし除草剤として国内登録を取得、以来、本剤の普及に努めている。また、
に水稲用除草剤としてピラゾキシフェンを上市し、以降も、更なる高性能のピラゾール系化合物を見出すべく多くの化合物を合成、評価した結果、雑草全般ととうもろこし間に高い選択性を示す化合物を見出した。本化合物は畑地一年生雑草全般に有効で、近年問題となってきたイチビやワルナスビにも高い効果を示し、飼料用とうもろこしの系統や品種による薬害変動が殆どなく、且つ、活性は
、
環境負荷の面からも有利なトルピラレート（試験名：SL-573）の発見に到達した。

1.2 開発の経過

当社は、上述のような開発経緯を経て、
研究所内及び所外現地圃場試験、社外試験を実施し、開発を進めてきた。国内では、
トルピラレート 10.4%フロアブルとして、
公益財団法人日本植物調節剤研究協会を通じ委託試験を実施している。トルピラレートの特長は次のとおりである。

(1) 茎葉処理剤

雑草の葉部、茎部、茎葉基部より速やかに吸収され植物全体に移行するため、雑草の発生後茎葉処理剤として有効であり、雑草種、発生密度、草丈等見極めた上で効率的な雑草管理が可能である。

(2) 広い殺草スペクトラム

一年生イネ科雑草、広葉雑草に有効であり、殆どの雑草に対し一有効成分で雑草防除が可能である。

(3) 高い除草活性

10 アール当たりの処理量は4~5 g と極めて少ない。また、土壌残留も短く、環境負荷の少ない剤である。

(4) とうもろこしに対する高い選択性

とうもろこし体内では本有効成分は速やかに代謝され、また、ターゲットサイトであるとうもろこしの4-HPPD 酵素 (4-ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼ) に対する親和性が雑草に比べ低く、高い選択性つまり作物に対する高い安全性を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

1.3 諸外国における登録の状況

当社により、
に開発が進められている。

とうもろこしを対象

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

2. 物理的・化学的性状

2.1 有効成分の名称及び化学構造

1) 一般名 トルピラレート
tolpyralate (ISO 申請中)

2) 別名 商品名 ブルーシアフロアブル
試験名 SL-573

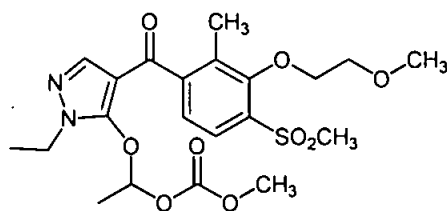
3) 化学名
【IUPAC】 (RS)-1-{1-ethyl-4-[4-mesyl-3-(2-methoxyethoxy)- σ -toluoyl]-1H-pyrazol-5-yloxy}ethyl methyl carbonate

(RS)-1-{1-エチル-4-[4-メシル-3-(2-メトキシエトキシ)- σ -トルオイル]-1Hピラゾール-5-イルオキシ}エチル=メチル=カルボナート

【CA】 1-[[1-ethyl-4-[3-(2-methoxyethoxy)-2-methyl-4-(methylsulfonyl)benzoyl]-1H-pyrazol-5-yl]oxy]ethyl methyl carbonate

1-[[1-エチル-4-[3-(2-メトキシエトキシ)-2-メチル-4-(メチルスルホニル)ベンゾイル]-1Hピラゾール-5-イル]オキシ]エチル=メチル=カルボナート

4) 構造式



5) 分子式 C₂₁H₂₈N₂O₉S

6) 分子量 484.52

7) CAS No. 1101132-67-5

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

2.2 有効成分の物理的・化学的性状

項目		測定値 (測定条件)	測定方法/試験施設
1)	外観	類白色固体	官能法/ /2013年/GLP
	臭気	無臭	官能法/ /2013年/GLP
2)	密度 (比重)	1.32 g/cm ³ (20°C)	比重びん法 (OECD ガイドライン No. 109) /2013年/GLP
3)	融点	127~129°C	金属ブロック法 (OECD ガイドライン No. 102) /2013年/GLP
4)	沸点	測定不能: 融解の後に 沸騰せずに分解した。	Siwoloboff 法 (OECD ガイドライン No. 103) /2013年/GLP
5)	蒸気圧	5.9×10 ⁻⁴ Pa (25°C)	蒸気圧天秤法 (OECD ガイドライン No. 104) /2013年/GLP
6) 溶解度			
水		26.5 mg/L (20°C)	フラスコ法 (OECD ガイドライン No. 105) /2012年/GLP
有機 溶 媒	n-ヘプタン	0.03 g/L (20°C)	フラスコ法 (OECD ガイドライン No. 105) /2013年/GLP
	キシレン	18.3 g/L (20°C)	
	ジクロロエタン	>250 g/L (20°C)	
	アセトン	148 g/L (20°C)	
	メタノール	11.6 g/L (20°C)	
	n-オクタノール	0.6 g/L (20°C)	
	酢酸エチル	92.3 g/L (20°C)	
7)	解離定数	pH 4~10 で解離定数 を持たない	分光光度法 (OECD ガイドライン No. 112) /2013年/GLP
8)	オクタノール/水分配係数	Log Pow=2.1 (カラム温度 40°C)	HPLC 法 (OECD ガイドライン No. 117) /2011年/GLP
9)	生物濃縮性	分配係数 (n-オクタノール/水) が 3 未満であるため、濃縮性は未測定	
10)	土壌吸脱着係数	K _F ^{ads} = 0.46~1.8 K _{Foc} ^{ads} = 14.9~91.2 K _F ^{des} = 0.62~3.1 K _{Foc} ^{des} = 41.3~125 試験温度 25±2°C	OECD ガイドライン No. 106 /2013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石原産業株式会社にある。

項目		測定値 (測定条件)	測定方法/試験施設
安 定 性	11) 加水分解性	半減期 (25°C) pH 4 311 日 pH 7 31.1 日 pH 9 0.356 日	OECD ガイドライン No. 111 /2013 年/GLP
	12) 水中光分解性	25±2°C、キセノンランプ、 39.28~41.87 W/m ² (300~400 nm) <試験条件下> 自然水 半減期 ; 5.16 日 ; 4.4 日(補正なし*) 精製水 半減期 ; 2.93 日 ; 2.9 日(補正なし*) <東京春換算値> 自然水 半減期 ; 96.02 日 ; 22.4 日(補正なし*) 精製水 半減期 ; 17.23 日 ; 14.7 日(補正なし*)	OECD ガイドライン No. 316 /2014 年/GLP
	13) 熱	室温で安定	DSC 法 (OECD ガイドライン No. 113) /2013 年/GLP

*暗所対照区における分解速度で補正しない測定値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

14) 質量、NMR (^1H 、 ^{13}C)、赤外吸収、紫外吸収のスペクトル (/2013年/GLP)

① 質量スペクトラム

質量分析計 API 4000(AB Sciex 製)を用い、エレクトロスプレー/正 (ESP+)イオン化法により測定したトルピラレートの質量スペクトラムを図-1 に、 $m/z=485$ のプロダクトイオンの質量スペクトラムを図-2 に示す。

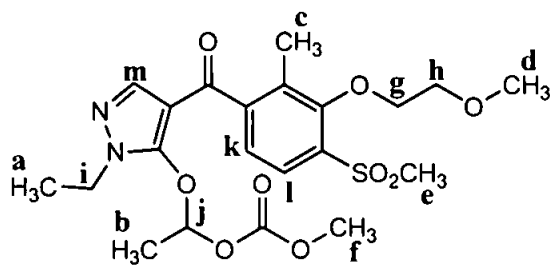
m/z 410 : $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ または $\text{OC}(\text{O})\text{OCH}_3$ の脱離

m/z 383 : $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OC}(\text{O})\text{OCH}_3$ の脱離

m/z 351 : $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ と $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ の脱離

② ^1H -NMR スペクトラム

NMR スペクトラム測定装置 Avance 500 MHz (Bruker 製)を用い、重水素化クロロホルム中で測定したトルピラレートの ^1H -NMR スペクトラムを図-3 に示した (基準物質 : TMS)。各シグナルの帰属を以下に示す。

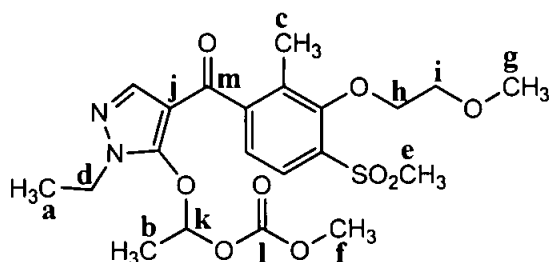


ケミカルシフト (ppm)	多重度	プロトン数	帰属
1.42	三重線	3	a
1.80	二重線	3	b
2.37	一重線	3	c
3.32	一重線	3	d
3.48	一重線	3	e
3.74	一重線	3	f
3.83, 4.26	三重線、三重線	2, 2	g, h
4.08	多重線	2	i
6.80	四重線	1	j
7.29, 7.91	二重線、二重線	1, 1	k, l
7.31	一重線	1	m

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

③ ^{13}C -NMR スペクトラム

NMR スペクトラム測定装置 Avance 500 MHz (Bruker 製)を用い、重水素化クロロホルム中で測定したトルピラレートの ^{13}C -NMR スペクトラムを図-4に示した(基準物質: TMS)。各シグナルの帰属を以下に示す。



ケミカルシフト (ppm)	カーボン
12.9, 14.3	a, b
20.2	c
42.5 43.5	d, e
55.2, 59.2	f, g
71.6, 73.7	h, i
77	溶媒 (CDCl ₃)
100.8, 108.6	j, k
123~155	Ar C, Py C, l
189	m

Ar C: 芳香環の特定されていない炭素

Py C: ピラゾール環の特定されていない炭素

④ 赤外吸収スペクトラム

フーリエ変換赤外分光光度計 Cary 630 (Agilent 製)を用い、KBr 錠剤法で、4000 ~ 500 cm^{-1} の測定範囲につき、分解能 4.0 cm^{-1} で測定したトルピラレートの赤外吸収スペクトラムを図-5に示した。

特徴的な吸収を以下に示す。

波数 (cm^{-1})	帰属
3030~3080	C-H (芳香環) 伸縮
2840~3000	C-H (アルキル) 伸縮
1759	C=O (炭酸) 伸縮
1643	C=O (ケトン) 伸縮
1000~1600	C-C (芳香環) 伸縮 C-N 伸縮 C-O 伸縮 C-O-C (エーテル) 伸縮 CH ₂ , CH ₃ 変角 C-H (芳香環) 面内変角
< 1000	C-H (芳香環) 面外変角 CH ₂ , CH ₃ 骨格の振動

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

⑤ 紫外吸収スペクトル

ダブルビーム紫外・可視吸光光度計 M550 (Camspec 製) 及び光路長 1 cm の石英セルを用い、200～800 nm の走査範囲につき、走査間隔 0.1 nm 及びスリット幅 2 nm で、以下の水溶液中で測定したトルピラレートの各紫外吸収スペクトラムを図-6 (精製水)、

図-7 (0.1 M HCl 水溶液)、図-8 (0.1 M NaOH 水溶液) に示した。

吸収の極大及びモル吸光係数を以下に示す。

溶媒	λ max (nm)	ϵ (モル吸光係数) ($\text{dm}^3/\text{mol}/\text{cm}$)
精製水	259.6	14980
0.1 M HCl 水溶液	259.6	14780
0.1 M NaOH 水溶液	253.0	11500
	285.4	7453
	310.2	8239

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

図-1 質量スペクトラム

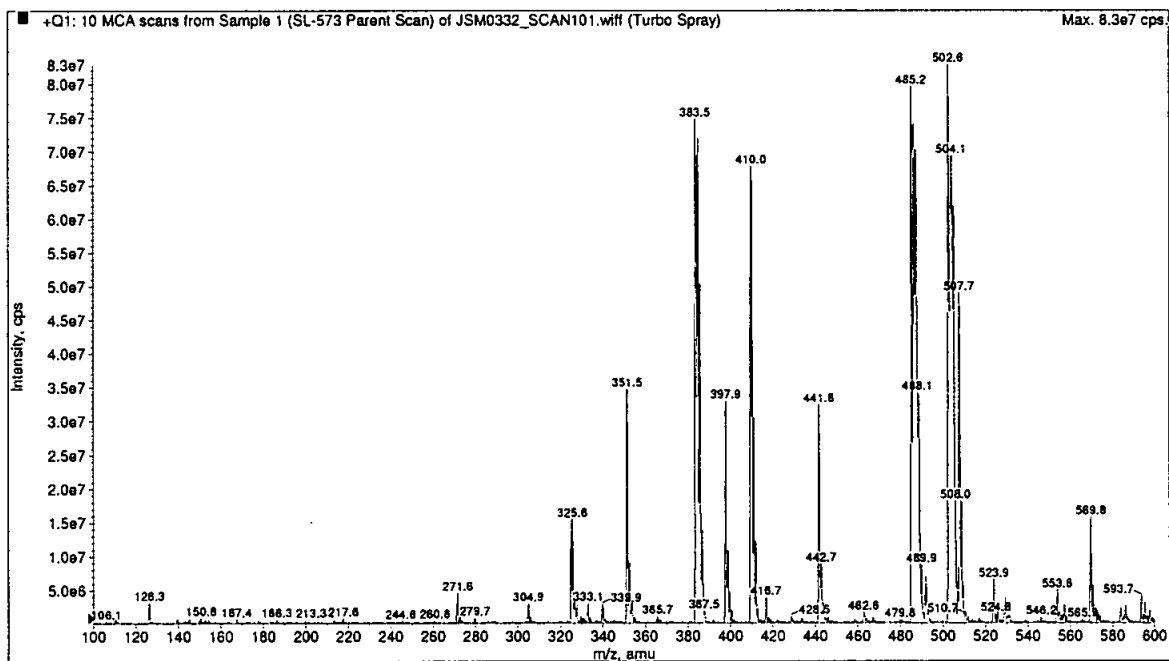
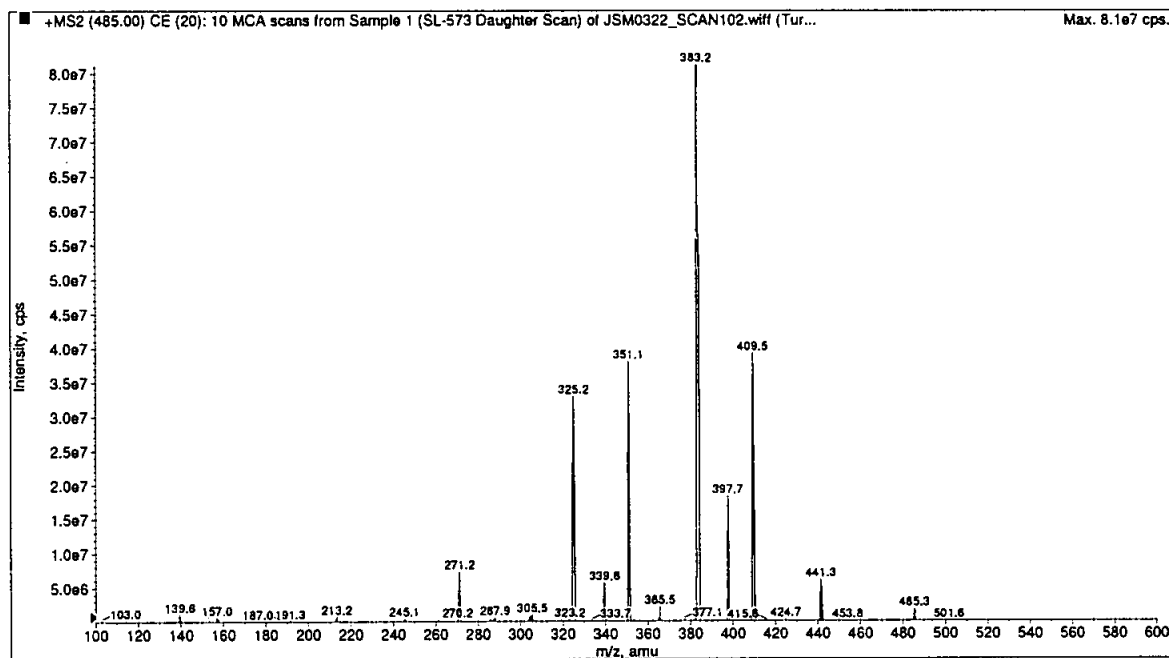


図-2 質量スペクトラム (プロダクトイオン、 $m/z=485$)



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

図-3 ^1H -NMR スペクトラム

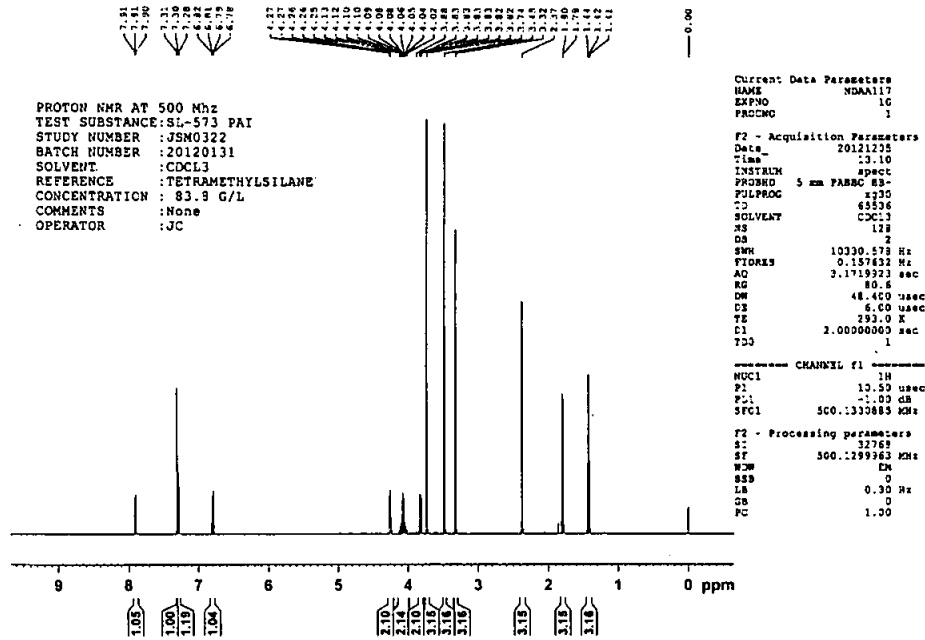
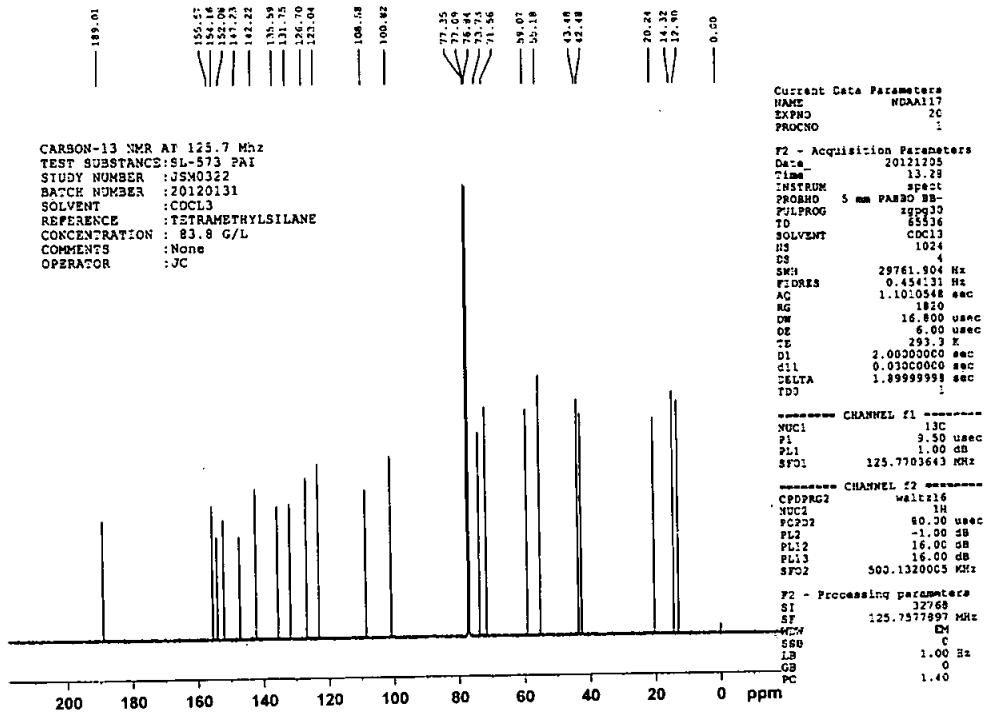


図-4 ^{13}C -NMR スペクトラム



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

図-5 赤外吸収スペクトラム

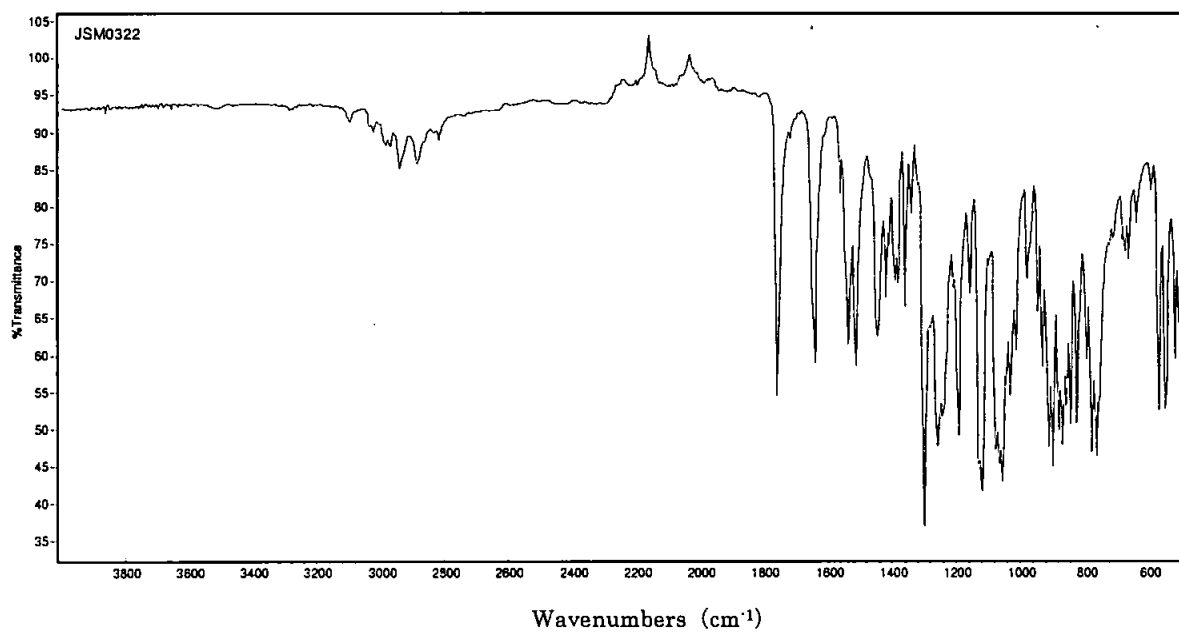
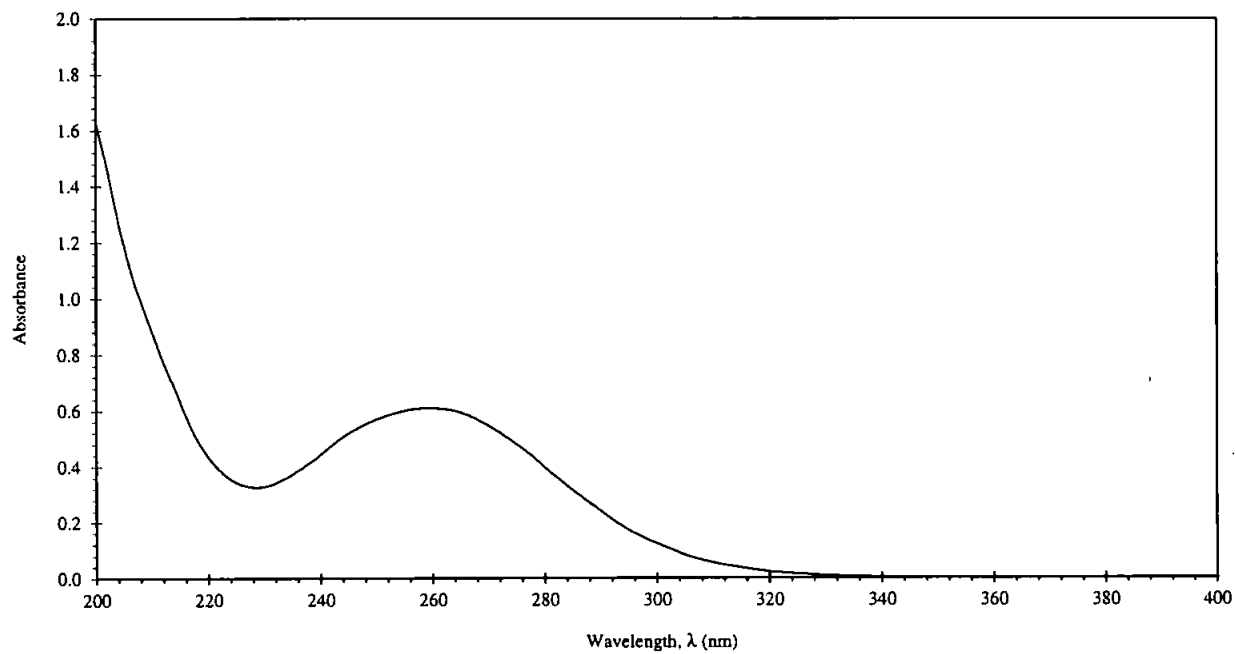


図-6 紫外吸収スペクトラム (精製水)



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

図-7 紫外吸収スペクトラム (0.1M HCl 水溶液)

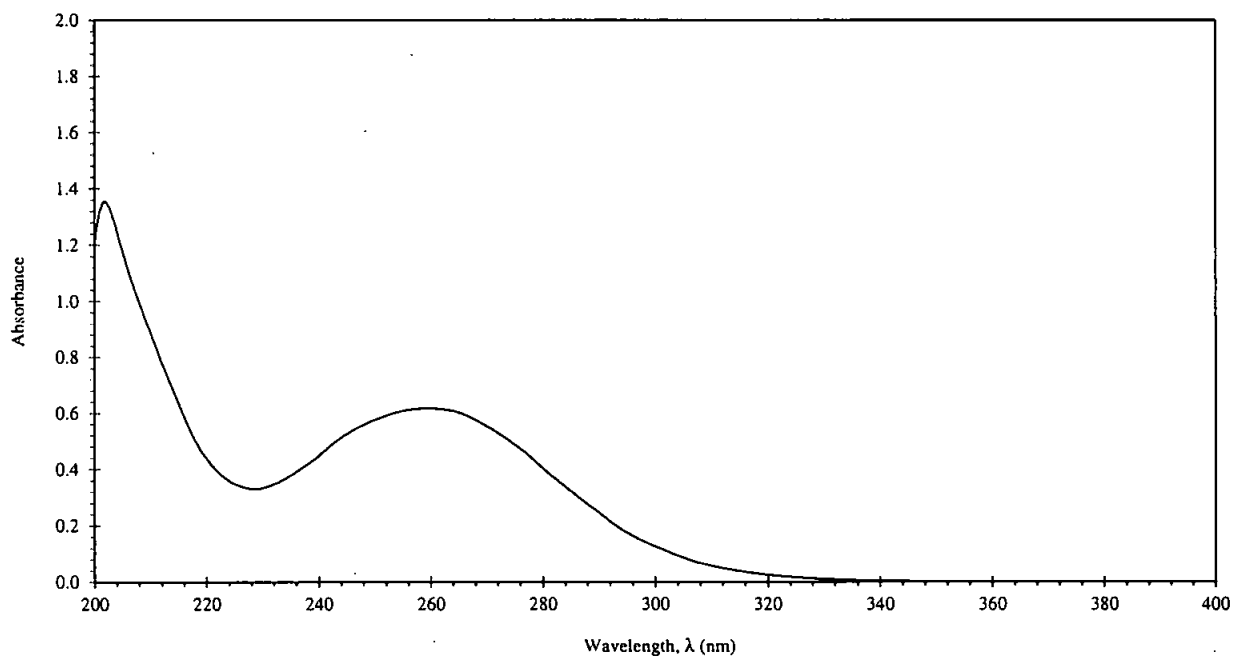
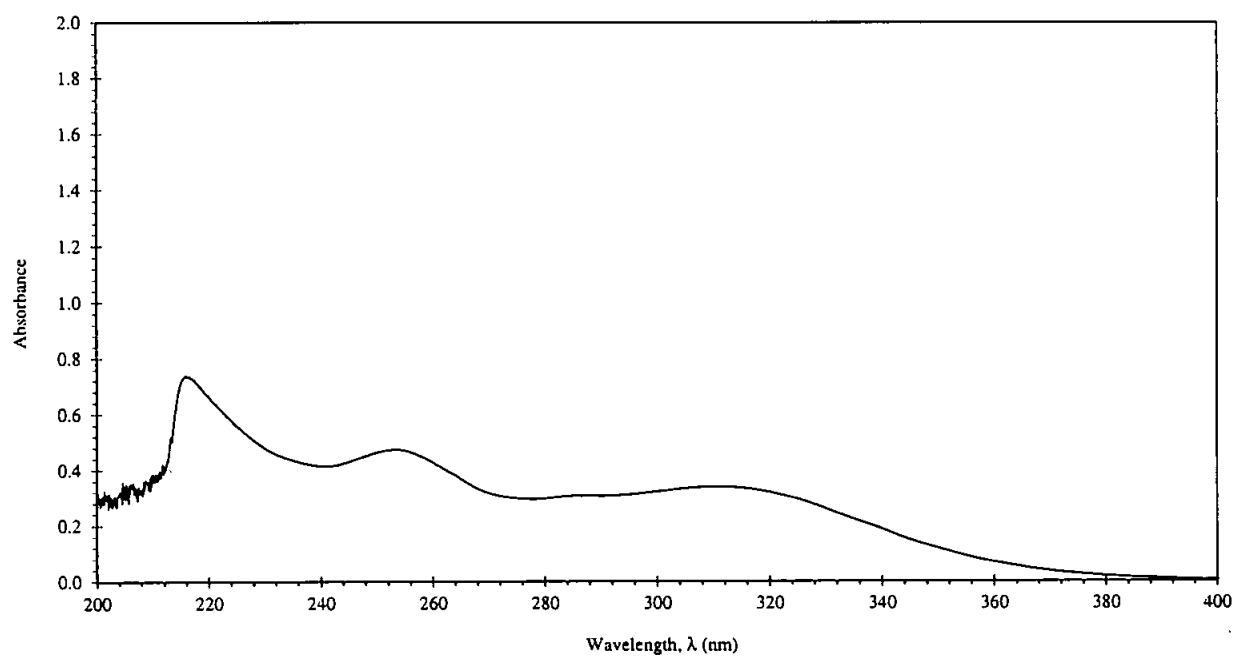
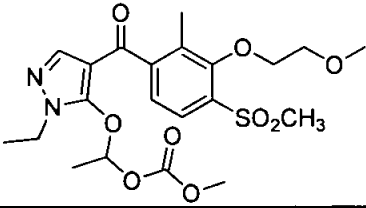


図-8 紫外吸収スペクトラム (0.1M NaOH 水溶液)



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

2.3. 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	トルピラレート	(<i>RS</i>)-1-{1-ethyl-4-[4-mesyl-3-(2-methoxyethoxy)- <i>o</i> -toluoyl]-1 <i>H</i> pyrazol-5-yloxy}ethyl methyl carbonate		C ₂₁ H ₂₈ N ₂ O ₉ S	484.52		
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石原産業株式会社にある。

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
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石原産業株式会社にある。

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

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

2.4 製剤の組成

1) 10.4%フロアブル

トルピラレート	10.4%
界面活性剤等	89.6%

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

3. 生物活性

3.1 活性の範囲

トルピラレートは畑地一年生雑草全般に茎葉処理にて高い殺草活性を示し、殆どの雑草に対し一有効成分で雑草防除が可能である。特に帰化雑草として問題となっているイチビ、ワルナスビに対して卓効を示す。土壌処理活性は殆ど認められず、実防除場面では期待できない。

本剤の殺草スペクトラムは下表にとりまとめたとおり。

科名	和名	学名
イネ科	メシバ	<i>Digitaria sanguinalis</i>
	アキメシバ	<i>Digitaria violascens</i>
	オシバ	<i>Eleusine indica</i>
	イヌビエ	<i>Echinochloa crus-gallivar. crus-galli</i>
	エノコログサ	<i>Setaria viridis</i>
	アキノエノコログサ	<i>Setaria faberi R. Herrm.</i>
	キンエノコロ	<i>Setaria glauca</i>
ヒユ科	アオビユ	<i>Amaranthus viridis</i>
	イヌビユ	<i>Amaranthus lividus</i>
	ハリビユ	<i>Amaranthus spinosus</i>
	アオゲイトウ	<i>Amaranthus retroflexus</i>
	ホソアオゲイトウ	<i>Amaranthus patulus</i>
タデ科	イヌタデ	<i>Polygonum blumei meissn</i>
	サナエタデ	<i>Polygonum scabra</i>
	オオイヌタデ	<i>Polygonum lapathifolia</i>
アカザ科	シロザ	<i>Chenopodium album</i>
	アカザ	<i>Chenopodium album var. centrorubrum</i>
キク科	ハキダメキク	<i>Galinsoga ciliate</i>
	ブタクサ	<i>Ambrosia artemisiifolia</i>
アブラナ科	ナズナ	<i>Capsella bursa-pastoris</i>
	スカシタコボウ	<i>Rorippa islandica</i>
	タネツケバナ	<i>Cardamine flexuosa</i>
ナデシコ科	ハコベ	<i>Stellaria media</i>
	オランダミミナグサ	<i>Cerastium glomeratum</i>
ツユクサ科	ツユクサ	<i>Commelina communis</i>
ナス科	イヌホオズキ	<i>Solanum nigrum</i>
	ワルナスビ	<i>Solanum carolinense</i>
スベリヒユ科	スベリヒユ	<i>Portulaca oleracea</i>
シソ科	ホトケノザ	<i>Lamium amplexicaule</i>

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

3.2 作用機構

トルピラレートは雑草の葉部、茎部、茎葉基部より速やかに吸収され成長点へ移行し、展開葉を白化させ枯死に至らせる。本剤の作用点は、プラストキノンやトコフェロールの生合成の上流にある4-ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼ (4-HPPD)で、この酵素が阻害されるとカロチノイド生合成に関わるプラストキノンが阻害されるために白化症状が生じる。本有効成分はとうもろこし体内では速やかに代謝され、また、ターゲットサイトであるとうもろこしの4-HPPD酵素に対する親和性が雑草に比べ低く、高い選択性を示す。

トルピラレートは分子内に1個の不斉炭素を有し(R)体と(S)体が等量存在するラセミ化合物であるが、それぞれの光学異性体の除草活性には差が無いことが確認されている。

3.3 防除上の利点

トルピラレートは、茎葉処理で畑地一年生雑草全般に高い除草活性を示し、特に飼料用とうもろこし栽培で問題となっているイチビ、ワルナスビ等に対し卓効を示すことから、問題雑草防除に有効と考えられる。本剤は、飼料用とうもろこしの品種による選択性の変動がなく、高い安全性を示す。また、従来のピラゾール系化合物と比較して投下薬量が少なく、土壌残留も短いことから環境負荷の少ない剤である。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

4. 適用及び使用上の注意

4.1 トルピラレート 10.4%フロアブル

作物名	適用雑草名	使用時期	使用量		本剤の使用回数	使用方法	適用地帯	トルピラレートを含む農薬の使用回数
			薬量	希釈水量				
飼料用 とうもろこし (青刈り)	一年生雑草	とうもろこし 3～5 葉期 但し、 収穫 45 日前まで	40～50ml/ 10a	100L/ 10a	1 回	雑草 茎葉 散布	全域	1 回
飼料用 とうもろこし (乾燥子実)		とうもろこし 3～5 葉期 但し、 収穫 90 日前まで						

4.2 使用上の注意事項

- (1) 使用量に合わせ薬液を調製し、使いきること。
- (2) 使用の直前に、容器をよく振ること。
- (3) 本剤は飼料用とうもろこし用除草剤のため、食用とうもろこしには使用しないこと。
- (4) 散布後、一時的にクロロシス症状を生ずることがあるが、その後の生育、収量には影響しない。
- (5) 散布薬液の飛散によって有用植物に薬害が生じることのないよう十分に注意して散布すること。
- (6) 雑草生育期に有効であるが、雑草が大きくなりすぎると効果が劣ることがあるので、時期を失ないように散布すること。
- (7) まきむらのないよう均一に散布すること。
- (8) 散布後 6 時間以内の降雨は効果を低下させるので、天候に注意すること。
- (9) 使用后、タンク、ホース、ブーム、ノズル内に薬液が残らないよう散布器具は十分に洗浄し、他の用途に使用する場合、薬害の原因にならないよう注意すること。
- (10) 散布器具、容器の洗浄水等は河川に流さず、周囲に影響のない方法で処理を行い、空容器等は環境に影響を与えないよう適切に処理すること。
- (11) 本剤の使用に当たっては、使用量、使用時期、使用方法を誤らないように注意し、特に初めて使用する場合は、病害虫防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。

4.3 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石原産業株式会社にある。

5. 残留性及び環境中予測濃度算定関係

5.1 作物残留

5.1.1 分析法の原理と操作概要

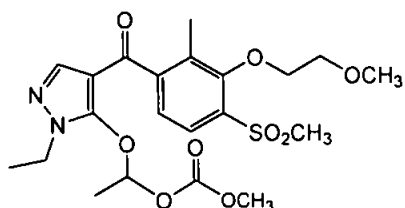
・LC-MS/MS 法

磨砕した試料（子実については粉碎後水浸漬した試料）を含水アセトニトリルで抽出し、ろ過したのち定容する。抽出液をポリマー系ミニカラムで精製し、LC-MS/MS を用いて定量する。

5.1.2 分析対象の化合物

・トルピラレート（親化合物 A）

(*RS*)-1-{1-ethyl-4-[4-mesyl-3-(2-methoxyethoxy)-*o*-toluoyl]-1*H*pyrazol-5-yloxy}ethyl methyl carbonate (IUPAC)



分子式：C₂₁H₂₈N₂O₉S 分子量： 484.5

5.1.3 残留試験結果

次頁に分析結果を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

作物名 [栽培形態] [分析部位] 試験年度	剤型 (有効成分量) 薬量 希釈水量 使用方法	試料 調製 場所	使用 回数	経過 日数	分析結果			
					(一財)日本食品分析センター			
					トルピラレート[A]		最高値 (ppm)	平均値 (ppm)
					最高値 (ppm)	平均値 (ppm)		
飼料用 とうもろこし (青刈り) [露地] [茎全体] 平成 25 年度	フロアブル (10.4%) 50 mL/10a 100 L/10a 散布	植調十勝	0	—	<0.01	<0.01		
			1	45	<0.01	<0.01		
			0	—	<0.01	<0.01		
			1	60	<0.01	<0.01		
			0	—	<0.01	<0.01		
			1	88	<0.01	<0.01		
		植調研	0	—	<0.01	<0.01		
			1	45	<0.01	<0.01		
			0	—	<0.01	<0.01		
			1	60	<0.01	<0.01		
			0	—	<0.01	<0.01		
			1	81	<0.01	<0.01		
植調鹿児島	0	—	<0.01	<0.01				
	1	60	<0.01	<0.01				
	0	—	<0.01	<0.01				
	1	73	<0.01	<0.01				
飼料用 とうもろこし (子実) [露地] [種子] 平成 25 年度	フロアブル (10.4%) 50 mL/10a 100 L/10a 散布	植調十勝	0	—	<0.01	<0.01		
			1	97	<0.01	<0.01		
		植調研	0	—	<0.01	<0.01		
			1	83	<0.01	<0.01		
		植調鹿児島	0	—	<0.01	<0.01		
			1	89	<0.01	<0.01		

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

5.3 土壌残留試験 圃場試験 (畑地状態)

試験機関

試験実施年度 2013 年度

5.3.1 分析法の原理と操作概要

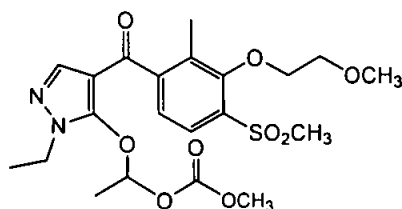
・ LC-MS/MS 法

試料にメタノール：水 (80：20、v/v)及びギ酸アンモニウム、クエン酸、塩酸を加えて振とう抽出する。抽出液を固相抽出カラム (OASIS HLB)で精製し、LC-MS/MS により絶対検量線法で定量する。定量限界は 0.001 mg/kg。

5.3.2 分析対象の化合物

・ トルピラレート (親化合物 A)

(*RS*)-1-{1-ethyl-4-[4-mesyl-3-(2-methoxyethoxy)-*o*-toluoyl]-1*H*pyrazol-5-yloxy}-ethyl methyl carbonate



分子式：C₂₁H₂₈N₂O₉S 分子量：484.5

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

5.3.3 試験結果

試験場所： 日本植物調節剤研究協会 北海道試験地
日本植物調節剤研究協会 福島試験地
日本植物調節剤研究協会 研究所

処理濃度： 1000 倍

処 理 量： 100 L/10a、土壌表面散布で 1 回処理した。

結 果：

供試土壌	推定半減期	
	親化合物	
日本植物調節剤研究協会 北海道試験地 黒ボク土 火山灰 軽埴土	5.8 日*	
日本植物調節剤研究協会 福島試験地 褐色森林土 洪積 埴壤土	0.9 日**	
日本植物調節剤研究協会 研究所 黒ボク土 火山灰 軽埴土	4.5 日*	

半減期計算に用いたモデル*：SFO、**：FOMC

次頁に分析結果を示す。

なお、の分析結果の最高値については、分析値をそのまま記載した。
平均値については、の平均値に換算係数をそれぞれ乗じた後、四捨五入した値。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

分析機関：

試料調製及び採取場所	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 使用量 使用方法	処理回数	経過日数	分析値 (mg/kg)				
				トルピラレート[A]		最高値	平均値	合量値
				最高値	平均値			
日本植物調節剤研究協会 北海道試験地 火山灰軽埴土 平成 25 年度	フロアブル (10.4%) 1000 倍 100 L/10a 散布	0	#	<0.001	<0.001			
		1	0	0.067	0.066			
		1	1	0.066	0.066			
		1	3	0.052	0.050			
		1	7	0.035	0.035			
		1	14	0.006	0.006			
		1	30	<0.001	<0.001			
		1	60	<0.001	<0.001			
		1	90	<0.001	<0.001			
日本植物調節剤研究協会 福島試験地 洪積埴壤土 平成 25 年度	フロアブル (10.4%) 1000 倍 100 L/10a 散布	0	#	<0.001	<0.001			
		1	0	0.052	0.052			
		1	1	0.025	0.024			
		1	3	0.013	0.013			
		1	7	0.003	0.003			
		1	14	<0.001	<0.001			
		1	30	<0.001	<0.001			
		1	60	<0.001	<0.001			
		1	90	<0.001	<0.001			
日本植物調節剤研究協会 茨城 火山灰軽埴土 平成 25 年度	フロアブル (10.4%) 1000 倍 100 L/10a 散布	0	#	<0.001	<0.001			
		1	0	0.046	0.046			
		1	1	0.073	0.072			
		1	3	0.066	0.066			
		1	7	0.003	0.003			
		1	14	0.001	0.001			
		1	30	<0.001	<0.001			
		1	60	<0.001	<0.001			
		1	90	<0.001	<0.001			

: 処理直前

6. 有用動植物等に及ぼす影響

6.1 水産動植物に対する影響

抄録番号 (資料 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)	LC ₅₀ 又はEC ₅₀ 値 (mg/L)				試験機関 (報告年)	頁
						24 hr	48 hr	72 hr	96 hr		
6.1.1 GLP (E-1.1)	魚類急性毒性試験 原体 (%)	コイ <i>Cyprinus carpio</i>	7尾	半止 水式	22.4~23.0	>22 ^{*1}	>22 ^{*1}	>22 ^{*1}	>22 ^{*1}	(2013)	26
6.1.2 GLP (E-1.2)	ミジンコ類急性 遊泳阻害試験 原体 (%)	オオミジンコ <i>Daphnia magna</i>	20頭 (5頭 ×4連)	止水式	19.9~20.0	>22 ^{*1}	>22 ^{*1}	—	—	(2013)	27
6.1.3 GLP (E-1.3)	藻類生長阻害試験 原体 (%)	緑藻 <i>Pseudo- kirchneriella subcapitata</i>	初期濃度 0.5×10 ⁴ cells/mL	振盪 培養法	22.7~23.2	0~72時間 ErC ₅₀ : 14.9 ^{*2} 0~72時間 NOECr : 1.61				(2013)	28
6.1.4 GLP (E-1.4)	魚類急性毒性試験 10.4%フロアブル (% ^{*3})	コイ <i>Cyprinus carpio</i>	7尾	半止 水式	22.8~23.3	>1000	809	688	641	(2013)	30
6.1.5 GLP (E-1.5)	ミジンコ類急性 遊泳阻害試験 10.4%フロアブル (% ^{*3})	オオミジンコ <i>Daphnia magna</i>	20頭 (5頭 ×4連)	止水式	20.4	>1000	361	—	—	(2013)	31
6.1.6 GLP (E-1.6)	藻類生長阻害試験 10.4%フロアブル (% ^{*3})	緑藻 <i>Pseudo- kirchneriella subcapitata</i>	初期濃度 1×10 ⁴ cells/mL	振盪 培養法	21.0~22.0	0~72時間 ErC ₅₀ : 120 NOECr: 3.80				(2013)	32

*1 原体の魚類急性毒性試験の LC₅₀ 値及び原体のミジンコ類急性遊泳阻害試験の EC₅₀ 値は設定濃度に基づく。

*2 藻類生長阻害試験の EC₅₀ 値は平均実測濃度に基づく。

*3 有効成分濃度分析値

6.1.1 原体の魚類急性毒性試験 (資料 No. E-1.1)

試験機関

報告書作成年 2013年 [GLP 対応]

被験物質: トルピラレート工業原体 (純度 %)

供試生物: コイ (学名: *Cyprinus carpio*)

1群 7尾、全長: 平均 3.6±0.1 cm、体重: 平均 0.52±0.05 g

試験方法: 暴露条件は半止水式 (48 時間全量換水) とし、溶存酸素維持のために緩やかな曝気を行った。50 L ガラス水槽に試験水 50 L を入れ、16 時間明期/8 時間暗期の照明を行った。検体を超音波照射により *N,N*-ジメチルホルムアミド (DMF) に溶解し、220000 mg a.i./L の試験原液を得た。試験液の調製には、十分に曝気し温度調節した脱塩素水道水を用いた。試験容器に入れた試験用水を攪拌しながら必要量の試験原液を水面下で添加後、更に攪拌して試験液を調製した。試験生物を各濃度の試験液に 96 時間暴露した。

試験濃度: 22 mg a.i./L、対照区、溶媒対照区 (DMF)

試験水温: 22.4~23.0°C

pH : 7.8~8.1

溶存酸素濃度: 8.1~8.5 mg/L

結果:

設定濃度 (mg a.i./L)		22		
実測濃度 (mg a.i./L)	期間	0-48 hr	48-96 hr	平均 ^{*1}
	調製時	19 (88) ^{*3}	21 (97) ^{*3}	19 (87) ^{*3}
	換水前	18 (80) ^{*3}	18 (83) ^{*3}	
LC ₅₀ (mg a.i./L) ^{*2} [95 %信頼限界]		24 hr	>22 [n.a. ^{*4}]	
		48 hr	>22 [n.a. ^{*4}]	
		72 hr	>22 [n.a. ^{*4}]	
		96 hr	>22 [n.a. ^{*4}]	

*1: 平均濃度は幾何平均値を示した。

*2: 設定濃度に基づき表示した。

*3: () 内は設定濃度に対する%値を示した。

*4: 95 %信頼限界は計算できなかった。

検体処理濃度区において試験期間中に死亡及び異常を認められなかった。

試験液中の被験物質濃度の測定結果は、試験開始時及び換水直後は 19 及び 21 mg a.i./L (設定濃度の 及び %)、換水直前及び試験終了時は共に 18 mg a.i./L (設定濃度の 及び %) であった。従って LC₅₀ は設定濃度を用いて表示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

6.1.2 原体のミジンコ類急性遊泳阻害試験 (資料 No. E-1.2)

試験機関

報告書作成年 2013年 [GLP 対応]

被験物質: トルピラレート工業原体 (純度 %)

供試生物: オオミジンコ (学名: *Daphnia magna* Clone A)、生後 24 時間以内の個体
1 群 20 頭: 5 頭/容器×4 連

試験方法: 曝露条件は止水式とした。16 時間明期/8 時間暗期での照明を行った。検体を超音波照射により *N,N*-ジメチルホルムアミド (DMF) に溶解し、220000 mg a.i./L の試験原液を得た。試験液の調製には、十分に曝気し温度調節した脱塩素水道水を用いた。調製容器に入れた試験用水を攪拌しながら必要量の試験原液を水面下で添加して試験液を調製した。試験生物を 48 時間試験液に曝露した。

試験濃度: 設定濃度 22 mg a.i./L、対照区、溶媒対照区 (DMF)

試験水温: 19.9~20.0°C

pH: 7.8~7.9

溶存酸素濃度: 8.8~8.9 mg/L

結 果:

設定濃度 (mg a.i./L)		22
実測濃度 (mg a.i./L)	0 hr	21 () ^{*3}
	48 hr	18 () ^{*3}
	平均 ^{*1}	19 () ^{*3}
EC ₅₀ (mg a.i./L) ^{*2} [95 %信頼限界]	24 hr	>22 [n.a. ^{*4}]
	48 hr	>22 [n.a. ^{*4}]

*1: 平均濃度は幾何平均値を示した。

*2: 設定濃度に基づき算出した。

*3: ()内は設定濃度に対する%値を示した。

*4: 95%信頼限界は計算できなかった。

試験濃度区において試験期間中に遊泳阻害及び行動や外見の異常を認められなかった。試験液中の被験物質濃度の測定結果は、試験開始時は 21 mg a.i./L (設定濃度の %)、試験終了時は 18 mg a.i./L (設定濃度の %)であった。従って、EC₅₀ は設定濃度を用いて表示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

6.1.3 原体の藻類生長阻害試験 (資料 No. E-1.3)

試験機関

報告書作成年 2013年 [GLP 対応]

被験物質： トルピラレート工業原体 (純度 %)

供試生物： 緑藻 (学名：*Pseudokirchneriella subcapitata* 株名：ATCC22662 株)
初期生物量 0.5×10⁴ cells/mL、処理区 4 連、対照区 4 連、溶媒対照区 4 連

試験方法： 検体を超音波照射により *N,N*-ジメチルホルムアミド (DMF) に溶解し、220000 mg a.i./L の被験物質溶液を調製した。培地を攪拌しながら 22 mg a.i./L になるように被験物質溶液を添加後、ガラス繊維フィルターで吸引濾過して試験原液を得た。調製容器内で必要量の試験原液と同様の濾過処理をした DMF 含有培地を混合し、試験液を調製した。試験液 100 mL に 0.5×10⁴ cells/mL となるように前培養した藻類培養液を接種し、72 時間連続照明 (67~68 μE/m²/s) 下で振盪培養した。細胞濃度を 24、48 及び 72 時間後に測定した。藻類細胞の計数は、コールターカウンター (ベックマン・コールター) を用いて行った。

試験濃度： 0.94, 2.1, 4.5, 10, 22 mg a.i./L、対照区、溶媒対照区 (DMF)

試験水温： 22.7~23.2 °C

pH : 7.9~8.1

結 果：

設定濃度 (mg a.i./L)		0.94, 2.1, 4.5, 10, 22
実測濃度 (mg a.i./L)	0 hr	0.848, 1.86, 4.20, 8.76, 19.6 () ^{*3}
	72 hr	0.631, 1.40, 2.89, 6.89, 15.6 () ^{*3}
	平均 ^{*1}	0.732, 1.61, 3.49, 7.77, 17.5 () ^{*3}
0-72 hr ErC ₅₀ (mg a.i./L) ^{*2} [95 %信頼限界]		14.9 [13.3-16.8]
0-72 hr NOECr (mg a.i./L) ^{*2}		1.61

*1：平均実測濃度は幾何平均値を示した。

*2：平均実測濃度に基づき算出した。

*3：()内は設定濃度に対する%値を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

設定濃度 0.94, 2.1, 4.5, 10, 22 mg a.i./L における溶媒対照区と比較した場合の 0～72 時間の生長速度における阻害率は、それぞれ 0, 0, 5.15, 25.4 及び 56.9%であり、0～72 時間の収量における阻害率は、0, 0, 22.3, 71.4 及び 94.5%であった。細胞観察の結果、全ての濃度区において外観上の異常を認められなかった。

試験液中の被験物質濃度の測定結果は、試験開始時は 0.848, 1.86, 4.20, 8.76 及び 19.6 mg a.i./L (設定濃度の %)、試験終了時は 0.631, 1.40, 2.89, 6.89 及び 15.6 mg a.i./L (設定濃度の %) であった。従って EC₅₀ 並びに NOEC は平均実測濃度を用いて表示した。

尚、本抄録は 96 時間暴露試験から 72 時間時点でのデータを引用して作成した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

6.1.4 製剤の魚類急性毒性試験 (資料 No. E-1.4)

試験機関

報告書作成年 2013年 [GLP 対応]

被験物質： トルピラレート 10.4%フロアブル (分析値 %)

供試生物： コイ (学名: *Cyprinus carpio*)、
1群7尾、全長：平均 3.9 ± 0.1 cm、体重：平均 0.64 ± 0.07 g

試験方法： 暴露条件は半止水式 (48時間全量換水)とし、溶存酸素維持のために緩やかな曝気を行った。30 L ガラス水槽に試験水 30 L を入れ、16時間明期/8時間暗期の照明を行った。暴露期間中、試験液中の試験生物はステンレス製カゴ (20×20×20 cm) に収納した。試験液の調製には、十分に曝気し温度調節した脱塩素水道水を用いた。試験液は各試験設定濃度に対する必要量の被験物質を試験用水に添加後、攪拌して試験液を調製した。試験生物を各濃度の試験液に96時間暴露した。

試験濃度： 95.3, 171, 309, 556, 1000 mg/L、対照区

試験水温： 22.8~23.3 °C

pH : 7.6~8.0

溶存酸素濃度： 7.0~8.6 mg/L

結果：

設定濃度 (mg/L)	95.3, 171, 309, 556, 1000	
平均実測濃度 (mg a.i./L)* ¹	9.60, 17.3, 26.8, 40.1, 62.8 (中層) 10.1, 17.9, 30.1, 45.4, 101 (攪拌)	
LC ₅₀ (mg/L)* ² [95%信頼限界]	24 hr	>1000 [n.a.* ³]
	48 hr	809 [n.a.* ³]
	72 hr	688 [512-977]
	96 hr	641 [n.a.* ³]

*¹: 平均実測濃度は幾何平均値を示した。

分析は中層から採取した試料と攪拌後採取した試料について行なった。

*²: 設定製剤濃度に基づき算出した。

*³: 95%信頼限界は計算できなかった。

暴露96時間後までに、556 mg/Lの濃度区では2例、1000 mg/Lの濃度区では全数の死亡が認められた。556 mg/Lの濃度区では出血が観察され、1000 mg/Lの濃度区では出血及び活動度の低下が観察された。その他の濃度区では死亡並びに異常は認められなかった。

試験液の状態について、暴露開始時は全試験濃度区において濃度に依存した白色懸濁状態であり、浮遊物が観察された。換水前でも同様であったが、高濃度区において試験容器内壁及びステンレスカゴへの油状付着物が顕著に認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

6.1.5 製剤のミジンコ類急性遊泳阻害試験 (資料 No. E-1.5)

試験機関

報告書作成年 2013年 [GLP 対応]

被験物質: トルピラレート 10.4%フロアブル (分析値 %)

供試生物: オオミジンコ (学名: *Daphnia magna* Clone A)、生後 24 時間以内の個体
1 群 20 頭: 5 頭/容器×4 連

試験方法: 暴露条件は止水式とした。16 時間明期/8 時間暗期での照明を行った。被験物質を ASTM 調製水に添加し、攪拌して試験原液 (10000 mg/L) を調製した。試験原液を攪拌しながら必要量を分取し、試験用水に添加し攪拌して試験液を調製した。試験生物を 48 時間試験液に暴露した。

試験濃度: 95.3, 171, 309, 556, 1000 mg/L、対照区

試験水温: 20.4 °C

pH: 8.2~8.3

溶存酸素濃度: 8.6~8.8 mg/L

結 果:

設定濃度 (mg/L)	95.3, 171, 309, 556, 1000	
平均実測濃度 (mg a.i./L) ^{*1}	8.53, 14.5, 24.8, 35.3, 52.5 (中層) 8.68, 15.2, 26.0, 41.2, 59.5 (攪拌)	
EC ₅₀ (mg/L) ^{*2} [95 %信頼限界]	24 hr	>1000 [n.a. ^{*3}]
	48 hr	361 [303-429]

*1: 平均実測濃度は幾何平均値を示した。

分析は中層から採取した試料と攪拌後採取した試料について行なった。

*2: 設定製剤濃度に基づき算出した。

*3: 95 %信頼限界は計算できなかった。

171 mg/L 以上の濃度区で何らかの症状を認められ、暴露期間中に観察された症状は、嗜眠状態、遊泳阻害及び活動度の低下であった。また、171 mg/L 以上の濃度区において、ミジンコの体表に被験物質と思われる物質の付着が見られた。設定濃度 95.3, 171, 309, 556, 1000 mg/L 区における暴露終了時の累積遊泳阻害率は、0, 0, 50, 75 及び 100%であった。

試験液の状態について、暴露開始時は全試験濃度区において濃度に依存して白色懸濁状態であった。暴露終了時も濃度に依存して白色懸濁状態であり、沈殿物や表層に浮遊物が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

6.1.6 製剤の藻類生長阻害試験 (試験 No. E-1.6)

試験機関
報告書作成年 2013年 [GLP 対応]

被験物質： トルピラレート 10.4%フロアブル (分析値 %)

供試生物： 緑藻 (学名：*Pseudokirchneriella subcapitata* 株名：ATCC22662 株)
初期濃度 1×10^4 cells/mL、処理区 3 連、対照区 6 連

試験方法： 試験液は、3800 mg/L の試験原液を調製し、各濃度における試験原液の所定量を培地と混合して調製した。試験液 100 mL に 1×10^4 cells/mL となるように前培養した藻類培養液を接種し、72 時間連続照明 ($87 \sim 90 \mu\text{E}/\text{m}^2/\text{s}$) 下で振盪培養した。藻類の生長を 24、48 及び 72 時間後に測定した。藻類の生物量の測定は、分光蛍光光度計 (FP-6500、日本分光) によるクロロフィル蛍光値を用いて行った。

試験濃度： 1.20, 3.80, 12.0, 38.0, 120, 380 mg/L、対照区

試験水温： 21.0~22.0 °C

pH : 7.9~8.1

結果：

設定濃度 (mg/L)	1.20, 3.80, 12.0, 38.0, 120, 380
平均実測濃度 (mg a.i./L) ^{*1}	0.105, 0.332, 1.06, 3.29, 10.4, 27.4 (37.5) ^{*3}
ErC ₅₀ (mg/L) ^{*2} [95 %信頼限界]	120 [85.9-168]
NOECr (mg/L) ^{*2}	3.80

*1: 平均実測濃度は幾何平均値を示した。

*2: 設定製剤濃度に基づき算出した。

*3: ()内は、採取した試験水を超音波処理した後に分析した値を使用して算出した。

設定濃度 1.20, 3.80, 12.0, 38.0, 120, 380 mg/L における 0~72 時間の生長速度における阻害率は、それぞれ 0, 0.848, 13.8, 22.5, 40.5 及び 86.9 % であり、0~72 時間の収量における阻害率は、0, 4.17, 48.3, 67.8, 83.3 及び 99.4 % であった。細胞観察の結果、120 及び 380 mg/L の濃度区では多くの凝集した細胞が観察され、38.0 mg/L 濃度区では凝集した細胞が多少観察された。

暴露開始時は 3.80~380 mg/L 区では濃度依存的に白色懸濁状態であり、1.20 mg/L 区では無色透明であった。暴露終了時には、38.0~380 mg/L 区で濃度に依存して白色懸濁状態であり、細胞の増殖により 120 mg/L 区でごくわずかに緑色、38.0 mg/L 区で薄い緑色、12.0 mg/L 区で少し薄い緑色、1.20 及び 3.80 mg/L 区では緑色を呈していた。対照区では暴露開始時は無色透明であり、暴露終了時には細胞の増殖により緑色を呈していた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

6.2. 水産動植物以外の有用生物に対する影響

6.2.1 有用昆虫等に対する影響

資料 No.	試験名称及び検体	供試生物	1 試験区当たりの供試数	試験方法 (投与方法、投与量、試験条件等)	試験結果	試験機関 (国) (報告年)
E-2.1	蚕急性経口毒性試験 10.4% フロアブル	蚕 <i>Bombyx mori</i> (錦秋×鐘和) 4 齢起蚕	5 頭/区 10 反復	検体を飼料中濃度は有効成分濃度で 25, 50, 100 ppm になるよう水道水で希釈し、人工飼料に添加したものを試験飼料として、4 齢期間中給餌させた	死亡例なし(10 日後) 結繭歩合、健蛹歩合、繭重、繭層重、繭層歩合について、処理区と無処理区の差はなく、健全な繭が形成された(繭質項目では飼料中濃度 50 ppm (a.i.)のみ確認。	(2013)
E-2.2 (GLP)	ミツバチ急性経口毒性試験 原体 %	ミツバチ <i>Apis mellifera</i>	10 匹/区 5 反復	経口投与； 原体を糖液シロップと混合し、(107.7 µg a.i./bee 相当)溶液を 2 時間給餌。その後未処理の餌と交換。	48 時間 LD ₅₀ >107.7 µg a.i./bee 死亡率 : 2.0%	(2013)
	ミツバチ急性接触毒性試験 原体 %			胸部塗布； 7セトに溶かした原体 5 µL (100 µg a.i./bee) を胸部背板に塗布。	48 時間 LD ₅₀ >100 µg a.i./bee 死亡率 : 0%	
E-2.3 (GLP)	捕食性ダニ急性毒性試験 10.4% フロアブル	チカブリダニ <i>Typhlodromus pyri</i> 第一若虫	20 頭/区 3 反復	5.0, 12.5, 31.3, 78.1, 195 g a.i./ha を 200 L/ha 相当の液量で散布(ドライフィルム法)。	7 日間 LR ₅₀ 114.5 g a.i./ha 7 日間 ER ₅₀ >78.1 g a.i./ha 各濃度 : 死亡率 5.0 g a.i./ha : 11.7% 12.5 g a.i./ha : 6.7% 31.3 g a.i./ha : 15.0% 78.1 g a.i./ha : 43.3% 195 g a.i./ha : 66.7%	(2013)
E-2.4 (GLP)	寄生蜂急性毒性試験 10.4% フロアブル	寄生蜂 <i>Aphidius rhopalosiphii</i> 成虫	10 頭/区 4 反復	5.0, 12.5, 31.3, 78.1, 195 g a.i./ha を 200 L/ha 相当の液量で散布(ドライフィルム法)。	48 時間 LR ₅₀ 86.2 g a.i./ha 48 時間 ER ₅₀ >78.1 g a.i./ha 各濃度 : 死亡率 5.0 g a.i./ha : 0.0% 12.5 g a.i./ha : 12.5% 31.3 g a.i./ha : 10.0% 78.1 g a.i./ha : 47.5% 195 g a.i./ha : 77.5%	(2013)
E-2.5	捕食性昆虫急性毒性試験 10.4% フロアブル	タイリクヒメカミシ <i>Orius strigicollis</i> 成虫	8~11 頭/区 3 反復	製剤 2000 または 1000 倍希釈液を被食虫に 100 L/10 a 相当 (53, 106 g a.i./ha)の液量で散布処理後、供試虫を導入。	2000 倍希釈 (処理 5 日後死亡率) 成虫 : 34.2±3.7% 卵 : 20.0±5.8%	(2013)
		タイリクヒメカミシ <i>Orius strigicollis</i> 卵	10~25 頭/区 3 反復	産卵後 2 日が経過したハダニ寄生いんげん葉を所定濃度に希釈した薬液で噴霧処理した。	1000 倍希釈 (処理 5 日後死亡率) 成虫 : 30.5±5.7% 卵 : 24.3±4.0%	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

6.3 鳥類に対する影響

資料 No.	試験名称及び検体	供試生物	1試験区当たりの供試数	試験方法 (投与方法、投与量、試験条件等)	試験結果	試験機関 (国) (報告年)
E-3.1 (GLP)	急性経口 毒性試験 原体 %	コリン ウズラ	♂ 5 ♀ 5	経口投与 ; (観察 14 日) ♂♀共 0, 500, 1000, 2000 mg/kg	LD ₅₀ 値 : ♂♀共 >2000 mg/kg 体重と摂餌量に、 投与に関連した影 響は認められな かった。	(2013)
E-3.2 (GLP)	急性混餌 毒性試験 原体 %	コリン ウズラ	10	混餌投与 ; (投与 5 日観察 3 日) 0, 156, 313, 625, 1250, 2500, 5000 ppm	LC ₅₀ 値 : >5000 ppm 体重と摂餌量に、 投与の影響は認め られなかった。排 泄物は正常であ った。	(2013)
				0, 32, 59, 130, 237, 588, 981 mg/kg/day (検体摂取量)	>981 mg/kg/day	

7. 使用時安全上の注意、解毒法等

7.1 使用時安全上の注意事項

- (1) 本剤は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。
- (2) 散布の際は手袋、長ズボン・長袖の作業衣などを着用して薬剤が付着しないよう注意すること。
- (3) 付着した場合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。
- (5) 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。
- (6) 作業後は直ちに手足、顔などを石けんでよく洗い、うがいをするとともに衣服を交換すること。
- (7) 作業時に着用していた衣服等は他のものとは分けて洗濯すること。

7.2 解毒及び治療法

トルピラレート原体及び10.4%フロアブルは、いずれも急性毒性及び急性経皮毒性が弱いことから、誤飲等による重篤な急性中毒症状が発現する可能性は、極めて少ないと考えられる。

従って、万一誤飲等が発生しても、農薬についての一般的な処置方法で対応可能であると考えられる。

7.3 製造時、使用時等における事故例

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石原産業株式会社にある。

8. 毒性

<原体毒性試験一覧表>

・ 原体

抄録 番号	資料 No.	試験の種類・ 期間	供試 動物	1群の 供試数	投与 方法	投与量	LD ₅₀ 値又は 無毒性量	試験機関 (報告年)	記載 頁	
8.1.1	T1.1 (GLP)	原体 急性毒性 14日間観察	ラット	♀ 3	経口	♀ 2000 mg/kg	♀ >2000 mg/kg (死亡なし)	(2012)	40	
8.1.2	T1.2 (GLP)	原体 急性毒性 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経皮	♂♀共 2000 mg/kg	♂♀共 >2000 mg/kg (死亡なし)	(2012)	41	
8.1.3	T1.3 (GLP)	原体 急性毒性 14日間観察	ラット	♂ 3 ♀ 3	吸入 4時間	♂♀共 2.01 mg/L	♂♀共 >2.01 mg/L (死亡なし)	(2012)	42	
8.2.1	T1.4 (GLP)	皮膚刺激性 72時間観察	ウサギ	♀ 3	皮膚 貼付	0.5 g/2.5 cm×2.5 cm (背部)4時間貼付	刺激性なし	(2012)	44	
8.2.2	T1.5 (GLP)	眼刺激性 72時間観察	ウサギ	♀ 6	結膜囊	0.1 g/左眼	わずかに 刺激性あり 洗浄効果不明	(2012)	46	
8.2.3	T1.6 (GLP)	皮膚感作性 (Maximization 法)	モルモット	感作群 ♀ 10 非感作 群♀ 5	感作：Ⅰ 10% 0.1mL×2箇所 皮内投与 感作：Ⅱ 50% 0.2mL 皮膚貼付(48時間) 惹起：感作Ⅱの2週間後 50% 0.1mL 皮膚貼付(24時間)	感作性なし	(2012)	49		
8.2.4	T1.7 (GLP)	皮膚感作性 (LLNA 法)	マウス	♀ 5	投与量 0, 10, 25, 50 % 25 µL/耳介×両耳介、塗布 (3日間)	感作性なし	(2013)	51		
8.3.1	T1.8 (GLP)	急性神経毒性 14日間観察	ラット	♂ 10 ♀ 10	経口	♂♀共 0, 500, 1000, 2000 mg/kg	>2000 mg/kg 神経毒性なし	(2013)	53	
提出除外		急性遅発性 神経毒性	急性毒性試験等の結果と当該農薬の有効成分がコリンエステラーゼ阻害を有しないと認められることから試験省略する。							—
提出除外		28日間 反復遅発性 神経毒性	急性遅発性神経毒性試験成績を提出する必要がないと認められることから試験省略する。							—
8.4.1	T2.1 (GLP)	90日間 反復経口 投与毒性	イヌ	♂ 4 ♀ 4	混餌	♂♀共 0, 200, 2000, 20000 ppm ♂ 0, 6.47, 64.61, 699.19 ♀ 0, 6.98, 65.33, 670.88 mg/kg/day	♂♀共 2000 ppm ♂ 64.61 ♀ 65.33 mg/kg/day	(2013)	56	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

抄録 番号	資料 No.	試験の種類・ 期間	供試 動物	1 群の 供試数	投与 方法	投与量	無毒性量 (mg/kg/day)	試験機関 (報告年)	記載 頁
8.4.2	T-2.2 (GLP)	90 日間 反復経口 投与毒性	ラット	♂ 10 ♀ 10	混餌	♂♀共 0, 5, 20, 2000, 20000 ppm	♂ 5 ♀ 20 ppm	(2013)	63
						♂ 0, 0.323, 1.34, 133, 1363 ♀ 0, 0.380, 1.58, 159, 1647 mg/kg/day	♂ 0.323 ♀ 1.58		
8.4.3	T-2.3 (GLP)	90 日間 反復経口 投与毒性	マウス	♂ 10 ♀ 10	混餌	♂♀共 0, 50, 500, 2000, 7000 ppm	♂ 500 ♀ 2000 ppm	(2013)	71
						♂ 0, 7.17, 70.8, 284, 1056 ♀ 0, 7.94, 81.5, 331, 1176 mg/kg/day	♂ 70.8 ♀ 331		
提出除外		28 日間 反復経皮 投与毒性	トルピラレートは、急性経皮毒性試験の結果から他の暴露経路による急性 毒性に比べ著しく強い経皮毒性が認められないため試験省略する。						—
提出除外		90 日間 反復経口投与 神経毒性	90 日反復経口投与毒性試験等の結果から、神経毒性を有する恐れが無い と認められることから試験省略する。						—
提出除外		52 週 反復経口 投与毒性	食品の用に供される農作物以外の農作物に使用されるため、試験省略す る。						—
提出除外		発がん性	食品の用に供される農作物以外の農作物に使用されるため、試験省略す る。						—
提出除外		繁殖性 (2 世代)	食品の用に供される農作物以外の農作物に使用されるため、試験省略す る。						—
8.5.1	T-3.1 (GLP)	催奇形性	ラット	妊娠 ♀ 24	経口	0, 1, 10, 500 mg/kg/day	催奇形性なし 親毒性、 胎児毒性：10	(2013)	75
8.5.2	T-3.2 (GLP)	催奇形性	ウサギ	妊娠 ♀ 25	経口	0, 0.5, 5, 500 mg/kg/day	催奇形性なし 親毒性、 胎児毒性：5	(2013)	89

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

抄録番号	資料No.	試験の種類・期間	供試動物	1群の供試数	投与方法	投与量	無毒性量 (mg/kg/day)	試験機関 (報告年)	記載頁	
8.6.1	T4.1 (GLP)	変異原性 復帰突然変異 Ames	<i>S. typh.</i> (TA100, TA1535, TA98, TA1537) <i>E. coli.</i> (WP2 <i>uvrA</i>) 試験Ⅰ ±S9: 61.7, 185, 556, 1667, 5000 µg/7 ^レ ート 試験Ⅱ ±S9: 313, 625, 1250, 2500, 5000 µg/7 ^レ ート				陰性	(2012)	96	
8.6.2	T4.2 (GLP)	変異原性 染色体異常	チャイニーズハムスター肺由来 CHL/IU 細胞 短時間処理法 -S9: 200, 400, 800 µg/mL +S9: 300, 600, 1200 µg/mL 連続処理法 24h: 75, 150, 300 µg/mL 48h: 50, 100, 200 µg/mL				陰性	(2012)	99	
8.6.3	T4.3 (GLP)	変異原性 小核試験	マウス	♂ 5	経口	500, 1000, 2000 mg/kg 24, 48 時間後 サンプリング	陰性	(2012)	102	
8.6.4	T4.4 (GLP)	変異原性 遺伝子突然変異 L5178Y TK ⁺ マウスリンフォーマ	マウスリンバ腫由来 L5178Y TK ⁺ 細胞 3時間処理 (±S9) 0, 78.1, 156, 313, 625, 1250 µg/mL 24時間処理 0, 39.1, 78.1, 156, 313, 625, 1250 µg/mL				弱い変異原性 あり	(2012)	104	
8.7.1	T5.1 (GLP)	生体機能に及ぼす影響	一般症状及び行動	マウス	♂ 4 ♀ 4	経口	0, 200, 600, 2000 mg/kg	2000 mg/kg	(2013)	106
				ラット	♂ 6 ♀ 6	経口	0, 200, 600, 2000 mg/kg	2000 mg/kg		
			中枢神経系	マウス	♂ 6	経口	0, 200, 600, 2000 mg/kg	2000 mg/kg		
			呼吸・循環器系	ラット	♂ 6	経口	0, 200, 600, 2000 mg/kg	2000 mg/kg		
			腎機能	ラット	♂ 6	経口	0, 200, 600, 2000 mg/kg	600 mg/kg		
8.8.1	T6.1 (GLP)	免疫毒性	マウス						109	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

・代謝物の毒性

抄録 番号	資料 No.	試験の種類・ 期間	供試 動物	1群の 供試数	投与 方法	投与量	LD ₅₀ 値又は 無毒性量	試験機関 (報告年)	記載 頁
8.9.1	TM-1 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♀ 3	経口	2000 mg/kg	>2000 mg/kg (死亡なし)	(2013)	112
8.9.2	TM-2 (GLP)	変異原性 復帰突然変異 Ames	S. typh. (TA100, TA1535, TA98, TA1537) E. coli. (WP2 uvrA) 試験Ⅰ ±S9: 61.7, 185, 556, 1667, 5000 µg/7 ⁺ レート 試験Ⅱ ±S9: 313, 625, 1250, 2500, 5000 µg/7 ⁺ レート				陰性	(2013)	113

・製剤の毒性

10.4%フロアブル

抄録 番号	資料 No.	試験の種類・ 期間	供試 動物	1群の 供試数	投与 方法	投与量	LD ₅₀ 値又は 無毒性量	試験機関 (報告年)	記載 頁
8.10.1	TF-1.1 (GLP)	10.4% フロアブル 急性毒性 14日間観察	ラット	♀ 3	経口	2000 mg/kg	>2000 mg/kg (死亡なし)	(2013)	116
8.10.2	TF-1.2 (GLP)	10.4% フロアブル 急性毒性 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経皮	♂♀共 2000 mg/kg	♂♀共 >2000 mg/kg (死亡なし)	(2013)	117
8.10.3	TF-1.3 (GLP)	10.4% フロアブル 急性毒性 14日間観察	ラット	♂ 3 ♀ 3	吸入	♂♀共 5.04 mg/L	♂♀共 >5.04 mg/L (死亡なし)	(2013)	118
8.10.4	TF-1.4 (GLP)	10.4% フロアブル 皮膚刺激性 14日間観察	ウサギ	♀ 3	皮膚 貼付	0.5 mL/2.54×2.54 cm (背部)4時間貼付	軽度の 刺激性あり	(2013)	120
8.10.5	TF-1.5 (GLP)	10.4% フロアブル 眼刺激性 72時間観察	ウサギ	♀ 6	結膜囊	0.1 mL/左眼	わずかに 刺激性あり 洗浄効果あり	(2013)	122
8.10.6	TF-1.6 (GLP)	10.4% フロアブル 皮膚感作性 (Buehler 法)	モルモット	感作群 ♀ 20 非感作 群♀ 10	感作: 100%液 0.2mL 皮膚貼付 惹起: 100%液 0.2mL 皮膚貼付		感作性あり	(2013)	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石原産業株式会社にある。

8.1 急性毒性

8.1.1 ラットにおける急性経口毒性試験 (資料 No. T-1.1)

試験機関

報告書作成年 2012年 [GLP 対応]

検体純度： %

供試動物： SD系ラット、8～12週齢、体重221～254g、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1% w/vメチルセルロース水溶液に懸濁して経口投与した。投与前に一晩絶食した。

観察・検査項目： 中毒症状及び生死を14日間観察した。投与前、投与8及び15日に体重を測定した。試験終了時に全供試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)	>2000
死亡開始時間及び終了時間	なし
症状発現時間及び消失時間	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

中毒症状は、観察期間を通じて認められなかった。

15日目に、1匹で体重減少が認められたが、これ以外の動物は全て、観察期間を通じて問題ない体重増加を達成したと考えられた。

剖検所見では、主要な組織器官に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石原産業株式会社にある。

8.1.2 ラットにおける急性経皮毒性試験 (資料 No. T-1.2)

試験機関

報告書作成年 2012年 [GLP 対応]

検体純度: %

供試動物: SD系ラット、8~12週齢、体重; 雄 374~392 g、雌 212~250 g、
1群雌雄各5匹

観察期間: 14日間

投与方法: 検体を1% w/vメチルセルロース水溶液に懸濁して背部に24時間閉塞貼付した。

観察・検査項目: 中毒症状及び死亡を14日間にわたって観察した。投与前、投与8及び15日目に体重を測定した。試験終了時に全供試動物について適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	雌雄共 2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄共 >2000
死亡開始時間及び終了時間	なし
症状発現時間及び消失時間	処理後から14日まで
毒性兆候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄共 2000
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄共 2000

観察期間中死亡例はなく、中毒症状も認められなかった。

雌の1例で投与8日目に体重減少が認められたが、その他の動物は影響が認められなかった。【申請者注: 雌1例の体重減少は、24時間閉塞貼付による拘束の影響によるもので、毒性学的影響ではないと判断した。】

剖検では雌雄共に主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。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石原産業株式会社にある。

8.1.3 ラットにおける急性吸入毒性試験 (資料 No. T-1.3)

試験機関

報告書作成年 2012年 [GLP 対応]

検体純度: %

供試動物: SD系ラット、8~10週齢、体重; 雄 337~370 g、雌 230~255 g、1群雌雄各3匹

観察期間: 14日間

暴露方法: 検体をWright Dust Feed 装置を用いてダストを発生させ、鼻部に4時間暴露させた。なお、2.01 mg/Lはダスト発生可能な最高濃度であった。暴露空気はガラスフィルターを用いて捕集し、重量測定法により実際濃度を求めた。

暴露条件:

設定濃度 (mg/L)	2
実際濃度 (mg/L)	2.01
粒子径分布 (%) ¹⁾	
21.3 (μm)	2.4
14.8	4.3
9.8	13.8
6.0	18.1
3.5	26.8
1.55	22.3
0.93	6.1
0.52	2.9
空気力学的質量中位径 (μm)	4.0
呼吸可能な粒子 (≤3.5 μm)の割合 (%)	58.1
チャンバー容量 (L)	30
チャンバー内通気量 (L/分)	26
暴露条件	ダスト、4時間、鼻部暴露

1) 重量測定法により、2回測定した平均

観察・検査項目: 暴露中及び暴露後14日間、中毒症状及び死亡を観察した。体重測定は試験1日目(投与前)、2、4、8及び15日目に記録した。試験終了時に全供試動物につき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石原産業株式会社にある。

結 果：

投与方法	吸入
暴露濃度 (mg/L)	2.01
LC ₅₀ (mg/L)	雌雄共 >2.01
死亡開始時間及び終了時間	雌雄共 死亡なし
症状発現時間及び消失時間	雄 中毒症状なし 雌 2日～4日
毒性徴候の認められなかった 最高暴露濃度 (mg/L)	雄 <2.01 雌 <2.01
死亡例の認められなかった 最高暴露濃度 (mg/L)	2.01

暴露終了直後に全動物で被毛の湿潤が認められ、雌の1例では1時間後も観察された。これは拘束方法によるものであって、検体投与の影響ではなかった。

2時間目以降に異常は認められなかった。

暴露終了後に雄の1例と雌の全例にて軽度の体重減少が認められたが、4日目以降の計測では回復した。

肉眼的病理検査において、全例に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石原産業株式会社にある。

8.2 皮膚及び眼に対する刺激性、皮膚感作性

8.2.1 ウサギを用いた皮膚刺激性試験 (資料 No. T-1.4)

試験機関

報告書作成年 2012 年 [GLP 対応]

検体純度 : %

供試動物 : New Zealand White 系ウサギ、11 週齢、体重 2.157~2.339 kg、1 群雌 3 匹

観察期間 : 72 時間

投与方法 : 剃毛したウサギの背側部 (2.54 cm 四方) に検体 0.5 g を直接投与し、脱イオン水 0.5 mL で湿らせたガーゼパッチ (2.5 cm×2.5 cm) を当て、その上をリント布及びサージカルテープ (Transpore™, 3M) を用いて半閉塞貼付した。投与 4 時間後に貼付物を除去し、脱イオン水で皮膚に残った検体を洗い流した。

観察項目 : 貼付物除去後 1、24、48 及び 72 時間後に貼付部位を観察し、経済協力開発機構のテストガイドライン (OECD Test Guideline No. 404, 2002 年) 記載の基準に従って皮膚反応を採点した。
また、一般状態の観察を毎日 1 回、体重の測定を、検体貼付直前及び最終観察終了時に実施した。

結 果 : 観察した刺激性変化の採点は、次頁の表に示した。

暴露終了後、いずれの観察時間においても紅斑、痂皮、浮腫及びその他の刺激性変化は認められなかった。

また、一般状態及び体重変化の異常も認められなかった。

以上の結果から、4 時間の皮膚暴露において、検体はウサギの皮膚に対して刺激性はないと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 皮膚反応の評価点

動物番号	刺激性変化	最高 評点	貼 付 除 去 後 時 間			
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
1	紅斑、痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
2	紅斑、痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
3	紅斑、痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑、痂皮	12	0	0	0	0
	浮腫	12	0	0	0	0
平均	紅斑、痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	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石原産業株式会社にある。

8.2.2 ウサギにおける眼刺激性試験 (資料 No. T-1.5)

試験機関

報告書作成年 2012 年 [GLP 対応]

検体純度 : %

供試動物 : New Zealand White 系ウサギ、11 週齢、体重 2.073~2.358 kg、
1 群雌 6 匹 (非洗眼群 3 匹、洗眼群 3 匹)

観察期間 : 72 時間

投与方法 : 事前に眼の検査を実施し、眼の異常や角膜の損傷の認められないウサギを試験に用いた。左眼の結膜嚢内に微粉末化した検体 0.1 g を適用し、検体の流失を防ぐため、およそ 1 秒間上下眼瞼を軽く合わせた。適用した側と反対側の眼を無処理対照とし、洗眼群については適用 30 秒後に洗眼を行った。

観察項目 : 投与後 1、24、48 及び 72 時間後に一般状態及び角膜、虹彩、結膜の眼刺激性変化を観察し、経済協力開発機構のテストガイドライン (OECD Test Guideline No. 405, 2002 年)記載の基準に従って眼反応を採点した。

結 果 : 刺激性変化の採点は、次頁の表に示した。

すべての動物において、角膜、虹彩に刺激性反応は認められなかった。結膜の発赤については、洗眼群、非洗眼群の全例に適用 1 時間後に評点 1 の反応が観察されたが、両群とも 24 時間後には回復が認められた。結膜の浮腫については、非洗眼群の 2 例において、適用 1 時間後に評点 1 の反応が観察されたが、24 時間後には回復が認められた。洗眼群では結膜の浮腫は観察されなかった。分泌亢進については、適用 1 時間後に非洗眼群の全例に評点 2~3 の反応が観察されたが、いずれも 24 時間後には回復が認められた。洗眼群では分泌亢進は観察されなかった。全動物の処置眼は、適用 24 時間後には明らかに正常であった。

以上の結果から、検体はウサギの眼に対して、わずかな刺激性があるものと思われ、洗眼による眼刺激性変化を軽減する効果は明らかではなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 眼反応の評価点（非洗眼群）

動物 番号	観察項目		最高 評点	適用後時間			
				1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
1	角膜	程度(A)	4	0	0	0	0
		面積(B)	4	0	0	0	0
	角膜評点(A×B×5)		80	0	0	0	0
	虹彩(C)		2	0	0	0	0
	虹彩評点(C×5)		10	0	0	0	0
	結膜	発赤(D)	3	1	0	0	0
		浮腫(E)	4	0	0	0	0
		分泌物(F)	3	2	0	0	0
	結膜評点(D+E+F)×2		20	6	0	0	0
	個体別評点		110	6	0	0	0
2	角膜	程度(A)	4	0	0	0	0
		面積(B)	4	0	0	0	0
	角膜評点(A×B×5)		80	0	0	0	0
	虹彩(C)		2	0	0	0	0
	虹彩評点(C×5)		10	0	0	0	0
	結膜	発赤(D)	3	1	0	0	0
		浮腫(E)	4	1	0	0	0
		分泌物(F)	3	2	0	0	0
	結膜評点(D+E+F)×2		20	8	0	0	0
	個体別評点		110	8	0	0	0
3	角膜	程度(A)	4	0	0	0	0
		面積(B)	4	0	0	0	0
	角膜評点(A×B×5)		80	0	0	0	0
	虹彩(C)		2	0	0	0	0
	虹彩評点(C×5)		10	0	0	0	0
	結膜	発赤(D)	3	1	0	0	0
		浮腫(E)	4	1	0	0	0
		分泌物(F)	3	3	0	0	0
	結膜評点(D+E+F)×2		20	10	0	0	0
	個体別評点		110	10	0	0	0
合計		330	24	0	0	0	
平均*		110	8	0	0	0	

* : Draize 法に従い、加重評点を記載（最高 110 点）【申請者にて算出】

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 眼反応の評価点（洗眼群）

動物 番号	観察項目		最高 評点	適用後時間			
				1時間	24時間	48時間	72時間
4	角膜	程度(A)	4	0	0	0	0
		面積(B)	4	0	0	0	0
	角膜評点(A×B×5)		80	0	0	0	0
	虹彩(C)		2	0	0	0	0
	虹彩評点(C×5)		10	0	0	0	0
	結膜	発赤(D)	3	1	0	0	0
		浮腫(E)	4	0	0	0	0
		分泌物(F)	3	0	0	0	0
	結膜評点(D+E+F)×2		20	2	0	0	0
	個体別評点		110	2	0	0	0
5	角膜	程度(A)	4	0	0	0	0
		面積(B)	4	0	0	0	0
	角膜評点(A×B×5)		80	0	0	0	0
	虹彩(C)		2	0	0	0	0
	虹彩評点(C×5)		10	0	0	0	0
	結膜	発赤(D)	3	1	0	0	0
		浮腫(E)	4	0	0	0	0
		分泌物(F)	3	0	0	0	0
	結膜評点(D+E+F)×2		20	2	0	0	0
	個体別評点		110	2	0	0	0
6	角膜	程度(A)	4	0	0	0	0
		面積(B)	4	0	0	0	0
	角膜評点(A×B×5)		80	0	0	0	0
	虹彩(C)		2	0	0	0	0
	虹彩評点(C×5)		10	0	0	0	0
	結膜	発赤(D)	3	1	0	0	0
		浮腫(E)	4	0	0	0	0
		分泌物(F)	3	0	0	0	0
	結膜評点(D+E+F)×2		20	2	0	0	0
	個体別評点		110	2	0	0	0
合計		330	6	0	0	0	
平均*		110	2	0	0	0	

* : Draize 法に従い、加重評点を記載（最高 110 点）【申請者にて算出】

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.2.3 モルモットにおける皮膚感作性試験 (資料 No. T-1.6)

試験機関

報告書作成年 2012 年 [GLP 対応]

検体純度 : %

供試動物 : Hartley 系モルモット、雌、6 週齢、体重 327~415 g、検体感作群 10 匹、
陰性対照群 5 匹

観察期間 : 惹起処置後 48 時間

試験方法 : [Maximization 法]

投与量設定根拠 ;

感 作 ; ①Freund's Complete Adjuvant (FCA) と注射用水の等量乳化液、②検体 10%の流動パラフィン懸濁液、及び③検体 20%を含有する FCA と注射用水の乳化液をそれぞれ調製し、肩背部に 1 動物あたり各 2 箇所 (各 0.1 mL) に皮内投与した。皮内投与の 6 日後、10%相当のラウリル硫酸ナトリウムを混合したワセリン 0.5 mL を皮内投与した部位に開放塗布し、その 1 日後、検体 50%を含むアセトン 0.2 mL を皮内投与した部位に 48 時間閉塞貼付した。陰性対照群には検体を除いて同様の処置をした。

惹 起 ; 経皮感作の 14 日後、前日に剃毛した左側腹部に、検体 50%を含むアセトン 0.1mL を 24 時間閉塞貼付した。

観察項目 : 惹起貼付除去の 24 及び 48 時間後、貼付部位を観察し、皮膚反応 (紅斑及び浮腫) について、Magnusson & Kligman (1969, 1970) の基準に従って採点した。採点結果を基に、陽性率 (陽性動物数 / 使用動物数 × 100) を算出した。陽性率 0%の場合は感作性陰性とした。感作群においては、陰性対照群に認められた最高評点を上回る反応を認めた動物を感作陽性動物とし、24 もしくは 48 時間後のいずれかの観察で認められた最高評点をその動物の皮膚反応評点とした。

皮膚反応	評点
肉眼的変化なし	0
散在性または斑状の紅斑	1
中等度のびまん性紅斑	2
強い紅斑及び浮腫	3

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

結果：皮膚反応の観察結果を以下の表に示す。

検体感作群、陰性対照群のすべての動物において皮膚反応は認められなかった。従って、検体感作群の陽性動物数は0/10例であり、陽性率は0%であった。陽性対照群についてはほぼ同時期に実施し、適切な結果が得られているため試験の妥当性は証明されている。(陽性率 DNCB 投与群：100%、対照群：0%、実施日：2012年9月11日～2012年11月30日、試験番号：I-4246)

以上の結果から、検体のモルモットに対する皮膚感作性は陰性であると判断する。

表 皮膚反応採点結果

試験群		感作			動物数	感作反応動物数								陽性率 (%)			
		皮内	経皮	惹起		24時間後				計	48時間後					時間	
皮膚反応採点					計	皮膚反応採点					計	24	48				
0	1	2	3	0		1	2	3	0	1				2	3		
検体投与群	感作群	10%	50%	50%	10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0
	対照群	流動パラフィン	アセトン	50%	5	5	0	0	0	0/5	5	0	0	0	0/5	0	0
陽性対照群	感作群	0.1%	0.1%	0.1%	10	0	0	0	10	10/10	0	0	1	9	10/10	100	100
	対照群	流動パラフィン	アセトン	0.1%	5	5	0	0	0	0/5	5	0	0	0	0/5	0	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石原産業株式会社にある。

8.2.4 マウスにおける皮膚感作性試験-局所リンパ節増殖性試験 (資料 No. T-1.7)

試験機関

報告書作成年 2013年 [GLP 対応]

検体純度： %

供試動物： CBA/J系マウス、雌、8週齢、体重18.8~23.7g、1群雌5匹

試験方法： [LLNA法]

投与量設定根拠；

検体塗布液の調製； *N,N*-dimethylformamide (DMF)を陰性対照群とし、陽性対照群 α -Hexylcinnamaldehyde (HCA)及び検体投与群の希釈溶媒として用いた。

試験； 初回塗布日を第1日として起算した第1~3日に、検体投与液、HCA投与液またはDMFを両耳介背面に各々1耳介当り25 μ L塗布した。
第6日に20 μ Ciの³H-メチルチミジンを含むリン酸緩衝液 (PBS) 250 μ Lを各動物に尾静脈内投与した。5時間後に各動物をイソフルラン吸入麻酔下で腹大動脈及び後大静脈を切断し、放血により安楽殺した。各動物より採取した耳介リンパ節を秤量した。摘出したリンパ節をすり潰し、細胞を単離した。PBSで細胞を2回洗浄後、5%トリクロロ酢酸 (TCA) に再懸濁し、冷蔵下に18時間静置した。細胞塊を1 mLの5%TCAに懸濁し、これをシンチレーションカクテル9 mLと混合し、³H-メチルチミジンの取込量 (dpm) を測定した。

判定； 測定した³H-メチルチミジンの取込量 (dpm) を基に、陰性対照群の取込量で、各投与群の取込量を除して刺激指数 (Stimulation Index : SI 値) を算出し、試験したいずれかの濃度でSI値が3以上であった場合を感作性ありと判断した。同時に、用量相関性や統計学的有意差も考慮した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

結果： 結果を以下の表に示す。
検体 10、25 及び 50%投与群の SI 値はそれぞれ 0.5、1.1 及び 1.0 であった。
一方、陽性対照群の SI 値は 9.2 であった。

表 各用量群の刺激指数 (SI) 及びリンパ節重量

試験群	投与用量	リンパ節重量 (mg)	³ H-メチルチミジンの取込量 (dpm)	SI 値
陰性対照 (DMF)	0%	5.5	262	1.0
検体 (SL-573 TGAI)	10%	5.6	134	0.5
	25%	6.0	292	1.1
	50%	4.8	258	1.0
陽性対照 (HCA)	HCA 25%	↑10.2	↑2408	9.2

陰性対照群測定値：³H-メチルチミジン取込量 (dpm)；262±218

リンパ節重量 (mg)：5.5 ± 1.2

Dunnet の多重比較検定 ↓: P≤0.05; ↑↓: P≤0.01 (但し、HCA 投与群は Student の t 検定)

以上の結果から、検体のマウスに対する皮膚感作性は陰性であると判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.3 急性神経毒性

8.3.1 ラットにおける急性神経毒性試験 (資料 No. T-1.8)

試験機関

報告書作成年 2013年 [GLP 対応]

検体純度: %

供試動物: SD系ラット、6~7週齢、体重: 雄 208~264 g、雌 158~223 g
1群雌雄各 10匹

試験期間: 14日間

投与方法: 1%w/v メチルセルロース水溶液に懸濁し、10 mL/kg の用量で 0、500、1000
及び 2000 mg/kg の用量で強制経口投与した。

投与量設定根拠;

観察・検査項目及び結果:

死亡率及び一般状態; 生死及び一般状態を毎日観察した。1週間に 1回詳細な検査を行った。

投与に起因する一般状態の変化及び死亡は認められなかった。詳細な検査でも投与に起因する徴候は認められなかった。

体重変化; 投与 1週間前から剖検前まで 1週間毎に、全ての動物の体重を測定した。

対照群と比較し統計学的有意差が認められた項目を以下の表に示す。

性別	雄			雌		
投与量 (mg/kg)	500	1000	2000	500	1000	2000
増体量 (1~8日目)	96	92	↓86	82	87	76

Williams 検定 $\uparrow\downarrow: P<0.05$.

2000 mg/kg 投与群の雌雄で 1~8日目の増体量が有意な減少あるいは減少傾向を示したが、その後の観察期間の増体量及び最終体重に影響は認められなかった。

摂餌量; 投与前 1週から毎週、ケージ毎の摂餌量を計測し、ケージ毎に 1匹あたりの週間平均摂餌量を算出した。

投与に起因する変化は認められなかった。

神経行動学的検査; 投与開始前、投与約 2時間後、8日後及び 15日後に全ての生存動物

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

について、以下の項目の測定を盲検法にて行った。

ケージ内： 姿勢、振戦、筋攣縮、痙攣、眼瞼閉鎖、啼鳴
 取り扱い時： ケージからの取り出し易さ、流涎、流涙、眼球突出、立毛、
 被毛の状態、取り扱い時の発声、取り扱い時の反応
 アリーナの観察： 覚醒状態、歩様、毛づくろい、行動カウント、立ち上がり回
 数、眼瞼閉鎖、姿勢、振戦、筋攣縮、痙攣、脱糞、排尿
 操作時の観察： 接近反応、接触反応、聴覚性驚愕反応、尾つまみ反応、握力、
 正向反射、体温、着地時開脚幅、体重、瞳孔反射
 自発運動量

対照群と比較し統計学的有意差が認められた項目を以下の表に示す。

投与量 (mg/kg)		雄				雌			
		0	500	1000	2000	0	500	1000	2000
行動カウント	1日目	16.3	13.0	11.4	↓8.7	27.9	24.3	18.6	22.7
	15日目	8.1	6.7	5.0	6.6	24.2	22.6	↓14.4	↓19.4
立ち上がり回数	1日目	6.9	4.5	4.8	3.4	14.9	11.5	11.0	11.6

Williams または Shirley 検定 ↓↓: $P < 0.05$

投与量 (mg/kg)			雄				背景対照値	
			0	500	1000	2000	平均	範囲
接近 反応	1日目	スコア1	0	1	4	6	3.5	1・8
		スコア2	10	9	6 ↓	4 ↓	6.5	2・9
		スコア3	0	0	0	0	0.0	0
	8日目	スコア1	3	6	6	8	3.5	0・9
		スコア2	7	4	4	2 ↓	6.5	1・10
		スコア3	0	0	0	0	0.0	0
接触 反応	1日目	スコア1	1	0	0	4	2.0	1・4
		スコア2	9	10	10	6	8.0	6・9
		スコア3	0	0	0	0	0.0	0
	8日目	スコア1	1	0	1	3	2.0	0・6
		スコア2	9	10	9	7	8.0	4・10
		スコア3	0	0	0	0	0.0	0

Steel 検定 ↓↓: $P < 0.05$ 、↑↓: $P < 0.01$ 【申請者にて実施】

2000 mg/kg 投与群の雄において、1日目の行動カウントが有意に減少し、立ち上がり回数が減少傾向を示した。本試験における対照群値が過去直近6試験の雄の背景範囲（行動カウント 5.6~9.1、立ち上がり回数 1.6~4.1）を上回る一方で、2000 mg/kg 投与群の値は背景範囲内であった。また、その他の測定日では同様の傾向が認められなかったことから、検体投与との関連のない偶発的な変動と判断した。1000 mg/kg 以上の投与群の雌において15日目の行動カウントが有意に減少したが、全ての投与群の値が過去直近6試験の雌の背景範囲（15.6~27.7）の範囲内であり、その他の測定日では同様の傾向が認められなかったことから、検体投与との関連のない偶発的な変動と判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

雄動物において 1000 mg/kg 以上の投与群で 1 日目の接近反応が、2000 mg/kg 投与群で 8 日目の接近反応及び 1 日目と 8 日目の接触反応が低下した。これらの変化は全て背景範囲内であり、その他の神経行動学的検査項目及び雌動物に変化がなかったことから、検体投与と関連のない偶発的な変動と判断した。

【申請者注：自発運動量の有意な低下が散見されたが、用量との関連性及び検査時期での一貫性がなく、また運動総量に対照群との差がなかったため、検体投与との関連がない偶発的な変動と判断した。】

解剖学的測定；全ての生存動物について、嗅球を除く脳の長さ及び大脳半球の幅を計測した。

投与に起因する変化は認められなかった。

脳重量測定；試験終了時に全ての生存動物の脳重量を測定した。

投与に起因する変化は認められなかった。

肉眼的病理検査；試験終了時に全動物について剖検を行った。

検体投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

病理組織学的検査；試験終了時に対照群及び 2000 mg/kg 投与群の動物番号が小さい雌雄各 5 匹を対象に、1.5% グルタルアルデヒド・4% パラホルムアルデヒド溶液を用いて灌流固定した後、以下の組織について病理組織標本を作成し、鏡検した。坐骨神経と脛骨神経は樹脂包埋し、トルイジンブルー染色を行った。その他はパラフィン包埋し、HE 染色した。

嗅球、前脳、大脳(海馬、視床および視床下部を含む)、大脳(中脳蓋および被蓋を含む)、延髄、小脳(橋を含む)、眼球、視神経、坐骨神経、脛骨神経、腓腹筋、脊髄

投与に起因する病理組織学的変化は認められなかった。

以上の結果から、本剤のラットに対する急性神経毒性試験における影響は認められなかった。従って、本剤の神経毒性に対する無毒性量は、雌雄共に 2000 mg/kg を超えると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.4 亜急性毒性

8.4.1 イヌを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (資料 No. T-2.1)

試験機関

報告書作成年 2013 年 [GLP 対応]

検体純度 : %

供試動物 : ビーグル犬、1 群雌雄各 4 匹、投与開始時 6 カ月齢、
投与開始時体重 雄 ; 6.5~9.1 kg 雌 ; 7.1~8.6 kg

投与期間 : 90 日間 (雄 ; 2012 年 8 月 23 日~11 月 20 日)
(雌 ; 2012 年 8 月 24 日~11 月 21 日)

投与方法 : 検体を 0、200、2000 及び 20000 ppm の濃度で飼料に混入し、1 日あたり 300 g を
90 日間にわたって毎日摂食させた。検体を混入した飼料は 1 週間に 1 または 2 回の
頻度で調製した。

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並びに一般状態の観察を 1 日 2 回行った。さらに投与開始前と投与期間中 1 週間に 1 回、全動物を対象として、以下の項目について詳細な状態の観察を行った。

外観、被毛及び各体部の状態
行動、発声及び睡眠を含む活動性
振戦及び痙攣を含む神経反応
体位及び四肢を含む姿勢の異常
糞便の性状
嘔吐及び排泄物の有無及び性状
頭部及び口腔内の状態
肛門及び外陰部周囲の汚れ
全身の触診 (皮膚及び被毛の状態、筋肉の緊張度、体温の異常、四肢先端及び爪の状態等)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

呼吸数、心拍数及び脈拍数の計測
呼吸、心音、心拍及び脈拍の異常（聴診）

雌雄いずれの投与群にも途中死亡動物は認められなかった。

20000 ppm 投与群では、足首の軽度な腫脹が雄 1 例の左後肢で投与 28 日から投与期間終了まで、同雄の右後肢でも投与 35～69 日に認められた。加えて、自発運動の減少がこの雄で投与 36～38 日に認められた。右眼球の混濁が雌 1 例で投与 84 日から投与期間終了まで認められた。これらの変化は検体投与に関連すると判断された。

2000 及び 200 ppm 投与群には検体投与による影響は認められなかった。

体重変化；全動物について、投与開始前 1 及び 2 週時、投与開始時（投与前）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。

20000 ppm 投与群の雄 1 例に体重の一過性の減少が投与 4 及び 5 週に認められ、これは同時にみられた摂餌量の一過性の減少によるものであることから、検体投与に関連すると判断された。この変化は投与 42 日には改善傾向を示し、投与 70 日には投与開始時の測定値まで回復した。

2000 及び 200 ppm 群には検体投与による影響は認められなかった。

摂餌量；投与開始前 1 週時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。

20000 ppm 投与群において、摂餌量減少が雄 1 例で投与 4 及び 5 週に認められた。この変化は投与 6 週には改善傾向を示し、投与 10 週には完全に回復した。

2000 及び 200 ppm 投与群では検体投与によ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とおりであった。

投与用量 (ppm)		200	2000	20000
平均検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	6.47	64.61	699.19
	雌	6.98	65.33	670.88

血液学的検査；投与開始前並びに投与 4、7 及び 13 週時に、16 時間以上絶食させた全動物の橈側皮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、血色素量、赤血球数、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球血色素濃度、血小板数 (PLT)、網赤血球数及び比率、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間、フィブリノーゲン (FIB)、白血球数 (WBC)、白血球百分率及び絶対数（リンパ球、好中球、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

好酸球、好塩基球、単球及び大型非染色球
対照群と比べ統計学的に有意差の認められた項目を下表に示す。

20000 ppm 投与群の雄において、投与 4 週時に FIB の統計学的に有意な高値が認められた。この有意差は 1 例で高値が認められたことによるが、この雄では単球の増加並びに赤血球数、血色素量及びヘマトクリット値の低下を伴っており、炎症性病態あるいは体重及び摂餌量の減少に起因した一般状態悪化が示唆された。この雄では病理組織学的検査において後肢及び鼻骨の軽度な骨過形成が認められたが、詳細な原因を明らかにすることはできなかった。

その他に認められた変化は、個別値がほぼ背景データの範囲内にあるか、用量との関連性がないことから、検体投与との関連のない生理的変動と判断した。以上のことから、いずれの投与群においても検体投与による影響は認められなかった。

20000 ppm 投与群で有意差を示した項目の実測値範囲及び背景値を次の表に示す。

【申請者注：上述の 20000 ppm 投与群の雄 1 例における変動は、検体投与による後肢の炎症に伴う二次的变化である可能性が考えられた。】

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

血液生化学的検査；血液学的検査時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。

アルカリホスファターゼ (ALP)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ、クレアチニン、尿素窒素、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)、血糖、総コレステロール、トリグリセリド、総ビリルビン、カルシウム、無機リン、ナトリウム (Na)、カリウム、塩素 (Cl)

対照群と比べ統計学的に有意差の認められた項目を下表に示す。

20000 ppm 投与群の雄において Na 及び Cl の有意な低下が、雌で AST 及び ALP の有意な上昇が認められたが、個別値が全て背景データの範囲内にあることから、検体投与との関連のない生理的変動と判断した。

2000 ppm 投与の雄で A/G の統計学的に有意な高値が認められたが、用量相関性はなく、検体投与との関連はないと判断した。

200 ppm 投与群には検体投与による影響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石原産業株式会社にある。

20000 ppm 投与群で有意差を示した項目の実測値範囲及び背景値を下表に示す。

眼科学的検査；投与開始前 1 週時に全動物、また投与 13 週時に全動物について、以下の部位についてスリットランプ及び双眼倒像検眼鏡による検査を含む眼科学的検査を行った。

外部付属器の観察（肉眼的観察）、角膜、結膜、水晶体、虹彩、硝子体、眼底等の観察（双眼倒像検眼鏡及びスリットランプ）

20000 ppm 投与群の雌 1 例で右眼角膜の限局性混濁が投与 13 週に認められ、検体投与の影響と判断された。

2000 及び 200 ppm 投与群には検体投与による影響は認められなかった。

尿検査；投与開始前 1 週時並びに投与 4、7 及び 13 週時に各 1 回全動物について、新鮮尿及び蓄尿を採取し、以下の項目及び方法によって検査した。

新鮮尿；pH、たん白質、グルコース、ケトン体、潜血、ウロビリノーゲン、ビリルビン、沈渣、色調

蓄尿；尿量、浸透圧、ナトリウム、カリウム、塩素

対照群と比べ統計学的に有意差の認められた項目を下表に示す。

20000 ppm 投与群の雄において尿中塩素が投与 13 週時に統計学的に有意な高値を示したが、個別値が全て背景データの範囲内にあることから、検体投与との関連のない生理的変動と判断した。

その他、ケトン体の陽性反応が 200 ppm 以上の投与群の雌雄で擬似反応として投与期間中に一過性、断続的または継続的に認められた。これは尿試料の加熱処理後も消失しなかったことから、検体の化学的な特性に起因する擬似反応と判断した。【申請者注：一般に 4-ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼ (4-HPPD) 阻害剤を動物に投与した場合、試験紙を用いたケトン体の検査で通常紫色とは異なる

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

赤褐色の偽陽性反応を示す。これは 4-HPPD を阻害した結果として尿中に増加する 4-ヒドロキシフェニルピルビン酸が、試験紙と反応するためである。この化合物はアセト酢酸のように加熱では分解・揮発しない。したがって、本試験で認められた陽性反応は 4-ヒドロキシフェニルピルビン酸によるものであり、検体投与による影響ではあるが、関連する臓器に毒性は認められていないため、毒性学的意義はないと判断した。】

臓器重量；13 週間投与終了後の計画殺の全動物の剖検時に、以下の臓器重量を測定し、対体重比を算出した。

脳（大脳、小脳、延髄）、下垂体、甲状腺、心臓、肺（気管支を含む）、胸腺、顎下腺、肝臓（胆のうを含む）、腎臓、脾臓、副腎、精巣、精巣上体、前立腺、卵巣、子宮、膣

対照群と比べ統計学的に有意差の認められた項目を下表に示す。

20000 ppm 投与群の雄で副腎の対体重比が増加したが、個別値が全て背景データの範囲内にあることから、検体投与との関連のない生理的変動と判断した。その他の投与群には検体投与による影響は認められなかった。

肉眼的病理検査；13 週間投与終了後の全動物について剖検を行った。

20000 ppm 投与群で、左後肢の腫大が雄 1 例及び右眼球の混濁が雌 1 例で前述の臨床症状に対応して認められた。また、この雄では鼻骨の腫大も認められた。2000 及び 200 ppm のいずれの個体でも検体投与に関連する所見はみられなかった。

病理組織学的検査；全動物の以下の組織及び臓器について病理組織学的検査を実施した。顕微鏡観察は通常の方法によって作製したパラフィン切片にヘマトキシリン・エオジン染色を施して行った。

脳（大脳、小脳及び延髄）、脊髄（頸部、胸部及び腰部）、坐骨神経、視神経、下垂体、胸腺、甲状腺、上皮小体、副腎、脾臓、骨及び骨髄（胸骨、大腿骨）、回腸（パイエル板を含む）、肺（気管支を含む）、リンパ節（頸部及び腸間膜）、心

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

臓、大動脈、唾液腺（顎下腺及び舌下腺）、舌、食道、胃（前胃及び腺胃）、肝臓、胆のう、膵臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、鼻腔、咽頭、喉頭、気管、肺、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、卵巣、子宮、陰、眼球、涙腺、大腿部骨格筋、皮膚（腹部）、乳腺、肉眼的異常部位

20000 ppm 投与群の雄 1 例に後肢及び鼻骨の軽度な骨過形成が認められ、雌 1 例に眼球の軽微な角膜炎が認められた。

2000 及び 200 ppm 投与群には検体投与による影響は認められなかった。

以上の結果から、本検体のイヌに対する飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験における影響として、20000 ppm 投与群の雄で自発運動の減少、体重及び摂餌量減少、後肢及び鼻骨の軽度な骨過形成、1 例で認められた後肢の炎症とそれに伴う単球の増加並びに赤血球数、血色素量及びヘマトクリット値の低下が、雌で角膜炎が認められた。

2000 及び 200 ppm 群には検体投与に関連する所見はみられなかった。

従って、本試験における無毒性量は、雌雄とも 2000 ppm（雄 64.61 mg/kg/day、雌 65.33 mg/kg/day）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石原産業株式会社にある。

8.4.2 ラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (資料 No. T-2.2)

試験機関

報告書作成年 2013 年 [GLP 対応]

検体純度 : %

供試動物 : Wistar Hannover 系ラット、1 群雌雄各 10 匹、投与開始時 5 週齢、投与開始時体重
雄 ; 125~140 g 雌 ; 98~115 g

投与期間 : 91 日間 (雄 ; 2011 年 7 月 11 日~10 月 11 日)
(雌 ; 2011 年 7 月 18 日~10 月 18 日)

投与方法 : 検体を 0、5、20、2000 及び 20000 ppm の濃度で飼料に混入し、13 週間にわたって
随時摂食させた。検体を混入した飼料は 2 週間に 1 回調製した。

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 ; 一般状態と生死を毎日観察した。

雌雄のいずれの投与群にも途中死亡動物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石原産業株式会社にある。

対照群と比べ統計学的に有意差の認められた所見を下表に示す。

性別	雄					雌				
	0	5	20	2000	20000	0	5	20	2000	20000
投与量 (ppm)	0	5	20	2000	20000	0	5	20	2000	20000
所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
皮膚：脱毛	2	1	0	3	4	4	0*	1	0*	5
眼球：混濁	0	0	0	7**	5*	0	0	0	10**	10**

Fisher の直接確率計算法 *; $P \leq 0.05$ **; $P \leq 0.01$

2000 ppm 以上の投与群の雌雄に眼球混濁が認められ、検体投与に関連した変化と考えられた。2000 及び 5 ppm 群の雌に認められた脱毛の発生頻度の有意な減少は、用量関連性がないことから偶発性の変化と考えられた。

詳細な状態の観察；投与開始前と投与期間中 1 週間に 1 回、全例を対象として、以下の項目について観察した。

ホームケージ： 興奮、鎮静、異常姿勢、異常行動

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

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

いずれの投与群にも検体投与による影響は認められなかった。

機能検査；投与 11 週時に全例を対象として、自発運動量及び握力（前肢及び後肢）の測定、感覚運動反応（位置視覚、接近反応、聴覚反応、触覚反応、痛覚反応及び空中立ち直り反射）の判定を行った。

対照群と比べ統計学的に有意差の認められた所見を下表に示す。

性別	雄				雌			
	5	20	2000	20000	5	20	2000	20000
投与量 (ppm)	5	20	2000	20000	5	20	2000	20000
所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
後肢握力	105	↑ 113	112	105	95	93	100	102

Dunnnett 検定 ↑↓; $P \leq 0.05$

20 ppm 投与群において、雄の後肢握力が対照群と比較して統計学的に有意に増加したが、この変化に用量依存性はなかった。雌にはいずれの投与群にも検体投与による影響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石原産業株式会社にある。

体重変化；投与開始時及び投与期間中毎週 1 回、全生存動物について体重を測定した。

いずれの投与群にも検体投与による影響は認められなかった。

摂餌量； 全ケージについて、投与期間中毎週 1 回、連続 3 日分のケージ別摂餌量を測定した。

いずれの投与群にも検体投与による影響は認められなかった。

食餌効率；投与期間中毎週、1 週間ごとの群平均体重増加量をそれぞれの群平均摂餌量で除して算出した。

いずれの投与群にも検体投与によ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とおりであった。

投与量 (ppm)		5	20	2000	20000
平均検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	0.323	1.34	133	1363
	雌	0.380	1.58	159	1647

血液学的検査；13 週間投与終了後に、一晩絶食させた全動物の後大静脈より血液を採血し、以下の項目を測定した。

ヘマトクリット値、血色素量、赤血球数、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、赤血球容積分布幅、赤血球血色素濃度分布幅 (HDW)、血小板数、網赤血球数、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間、白血球数、白血球のディファレンシャルカウント (リンパ球、好中球、単球、好酸球、好塩基球、大型非染色球)

対照群と比べ統計学的に有意差の認められた項目を下表に示す。

2000 ppm 以上の投与群の雌に MCV と MCH の有意な増加と、20000 ppm 群の雌に MCHC の有意な増加が認められ、いずれも検体投与に関連することが示唆され

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

た。しかし、ヘマトクリット値、血色素量及び赤血球数の減少のような貧血変化が認められていないことから毒性学的意義は乏しいと考えられた。20000 ppm 群の雌に認められた好塩基球の有意な増加については、好塩基球は血中にわずかしき存在せず、それにより計数時の値が変動しやすいことから毒性学的意義はないと考えられた。2000 ppm 投与群の雌で HDW が有意に低下したが、用量依存性は認められなかった。【申請者注:雌で認められた HDW の低下には用量との関連性が無いため、検体投与とは関連の無い偶発的変動と判断した。】

血液生化学的検査；血液学的検査のために採取した血液から得られた血漿を用いて、以下の項目について検査した。

アルカリホスファターゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、 γ グルトミルトランスぺプチダーゼ、クレアチニン、尿素窒素、総蛋白 (TP)、アルブミン (Alb)、グロブリン、アルブミン/グロブリン比、血糖、T.Chol、TG、総ビリルビン (T.Bil)、カルシウム (Ca)、無機リン、ナトリウム、カリウム (K)、塩素 (Cl)

対照群と比べ統計学的に有意差の認められた項目を下表に示す。

2000 ppm 以上の投与群の雄における T.Chol の有意な増加、2000 ppm 以上の投与群の雌における TG の有意な増加は 28 日間試験にも認められており、かつ当該試験では用量関連性が認められたことから検体投与によると考えられた。さらに、2000 ppm 以上の投与群の雄及び 20000 ppm 群の雌に Cl の統計学的に有意な減少が認められ、この変化も最高用量群に認められていることから検体投与による影響と考えられた。その他の変動は用量関連性がなく検体投与に関連はないと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

尿検査； 投与 13 週時に全動物について、以下の項目を検査した。

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

対照群と比べ統計学的に有意差の認められた項目を下表に示す。

2000 ppm 以上の投与群の雄で尿比重が有意に上昇した。2000 ppm 以上の投与群の雌雄でケトン体が有意な増加あるいは増加傾向を示し、逆に pH が有意に低下した。20000 ppm 投与群の雌で尿沈渣における異常結晶（針状結晶）の頻度が有意に増加した。これらの変化は投与量と対応しているか、あるいは最高用量群で認められていることから、検体投与に関連するものと考えられた。5 ppm 投与群の雌における尿比重の有意な低下、蛋白質及びウロビリノーゲンの有意な減少は用量関連性がなく偶発性の変化と考えられた。

眼科学的検査； 馴化期間中に全動物、また投与 13 週時に全生存動物について、ハロゲン検眼鏡による検査を含む眼科学的検査を行った。以下の部位を検査した。

眼球、眼瞼、結膜、角膜、前眼房、瞳孔、虹彩、水晶体／硝子体、眼底

対照群と比べ統計学的に有意差の認められた所見を下表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

角膜混濁及び血管新生の発生頻度が 2000 ppm 以上の投与群の雌雄において有意に増加した。瞳孔反射低下の発生頻度は 2000 ppm 投与群の雄において低かったが、雌では有意に増加した。虹彩の瞳孔反射消失の発生頻度は 2000 ppm 群の雄で有意に増加したが、20000 ppm 群の雄と、2000 ppm 以上の投与群の雌では、有意差は認められなかった。病理組織学的検査では、2000 及び 20000 ppm 群の雌雄に角膜炎の発生頻度の統計学的に有意な増加が認められたことから、角膜及び虹彩の変化は検体投与に関連したものと考えられた。

臓器重量；13 週間投与終了後の全動物を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、心臓、胸腺、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、精巣、精巣上体、卵巣、子宮

対照群と比べ統計学的に有意差の認められた項目を下表に示す。

2000 ppm 以上の投与群の雄で肝臓の絶対重量及び対体重比が有意に増加し、2000 ppm 以上の投与群の雌では肝臓の対体重比が有意に増加した。2000 ppm 以上の投与群の雄で腎臓の絶対重量及び対体重比が有意に増加または増加傾向を示し、20000 ppm 投与群の雌では対体重比が有意に増加した。これらの変化には用量関連性が認められたことから、検体投与に関連があると考えられた。その他の変動は用量関連性がなく検体投与に関連はないと考えられた。

【申請者注：20000 ppm 投与群の雄における脾臓の対体重比の有意な増加について、その他の検査項目に関連する異常を認めないことから毒性学的意義はないものと考えた。】

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

肉眼的病理検査；13 週間投与終了後の全生存動物について剖検を行った。

対照群と比べ統計学的に有意差の認められた所見を下表に示す。

眼球混濁の発生頻度が 2000 ppm 以上の投与群の雌雄において有意に増加し、検体投与の影響と考えられた。雌の 5、20 及び 2000 ppm 投与群で認められた皮膚の脱毛の発生頻度の有意な減少に用量依存性はなく、検体投与の影響は認められなかった。

病理組織学的検査；0 及び 20000 ppm 群の全例の以下の組織及び臓器並びに 5、20 及び 2000 ppm 群の雄の腎臓、雌雄の甲状腺、肝臓、脾臓、眼球及び肉眼的異常部位について病理組織学的検査を実施した。

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

対照群と比べ統計学的に有意差の認められた所見を下表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

20000 ppm 投与群の雄において、肝臓の小葉中心性肝細胞肥大の発生頻度の統計学的に有意な増加が認められた。この変化は投与量と対応していることから、検体投与に関連があると考えられた。

20 ppm 以上の投与群の雄に腎臓の近位尿細管上皮硝子滴沈着増加が認められ、20000 ppm 投与群では統計学的に有意であった。この変化は投与量と対応していることから、検体投与に関連があると考えられた。甲状腺の濾胞上皮細胞肥大は 20 ppm 以上の投与群の雄及び 2000 ppm 以上の投与群の雌に認められ、2000 ppm 投与群の雌雄及び 20000 ppm 投与群の雄で統計学的な有意差が認められた。これらの病変は対照群にはみられなかったことから、甲状腺の変化は検体投与に関連があると考えられた。脾臓の単細胞性腺房細胞壊死の発生頻度が 2000 ppm 以上の投与群の雄で増加傾向を示し、20000 ppm 群では有意に高かった。20000 ppm 群の雌における同所見は 1 例のみではあったが程度は重度であったことから検体投与に関連があると考えられた。角膜炎が 2000 ppm 以上の投与群の雌雄に統計学的有意差を伴って高頻度に認められ、検体投与の影響と判断された。

以上の結果から、検体のラットに対する飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験における影響として、20000 ppm 投与群の雌雄において眼球混濁、角膜の混濁と血管新生並びに虹彩の瞳孔反射低下・消失、尿のケトン体増加と pH の低下、血漿中 Cl の減少、肝臓の絶対重量および対体重比、腎臓の体重比増加、甲状腺濾胞上皮細胞肥大、脾臓の単細胞性腺房細胞壊死及び眼球の角膜炎が、雄において T.Chol の増加、小葉中心性肝細胞肥大、腎臓の近位尿細管上皮硝子滴沈着増加が、雌において尿沈渣の異常結晶の増加及び血漿中 TG の増加が認められた。

2000 ppm 投与群の雌雄において、眼球混濁、角膜混濁と血管新生並びに虹彩の瞳孔反射低下・消失、尿のケトン体増加と pH の低下、肝臓の対体重比増加、甲状腺の濾胞上皮細胞肥大及び眼球の角膜炎が、雄で血漿中 T.Chol の増加、Cl の減少、腎臓の絶対重量および対体重比増加、小葉中心性肝細胞肥大、腎臓の近位尿細管上皮硝子滴沈着増加及び脾臓の単細胞性腺房細胞壊死が、雌において血漿中 TG の増加が観察された。

20 ppm 投与群では、雄に腎臓の近位尿細管上皮硝子滴沈着増加が観察されたが、雌には検体投与の影響は観察されなかった。

5 ppm 投与群において雌雄とも検体投与の影響は観察されなかった。

従って、無毒性量は雄で 5 ppm、雌で 20 ppm (雄: 0.323 mg/kg/day、雌: 1.58 mg/kg/day) 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石原産業株式会社にある。

8.4.3 マウスを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (資料 No. T-2.3)

試験機関

報告書作成年 2013 年 [GLP 対応]

検体純度： %

供試動物： ICR 系マウス、1 群雌雄各 10 匹、投与開始時 5 週齢、
投与開始時体重 雄；27.4 g～32.1 g 雌；23.0～26.3 g

投与期間： 13 週間 (雄；2012 年 2 月 23 日～2012 年 5 月 24 日)
(雌；2012 年 2 月 23 日～2012 年 5 月 25 日)

投与方法： 検体を 0、50、500、2000 及び 7000 ppm の濃度で飼料に混入し、13 週間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は 4 週間に 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； 一般状態及び生死を毎日観察した。さらに週に 1 回、以下の検査項目について全ての動物を詳細に観察した。

ケージ内： 興奮、鎮静、異常姿勢、異常行動

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

ケージ外： 跳躍、旋回、痙攣、歩様異常、自発運動、呼吸、発声、立毛、異常姿勢、異常行動

雌雄のいずれの投与群にも途中死亡動物は認められず、一般状態には検体投与による影響は認められなかった。

体重変化； 投与開始時及び投与期間中 1 週間毎、全生存動物について体重を測定した。

いずれの投与群にも検体投与による影響は認められなかった。

摂餌量； 全ケージについて、投与期間中 1 週間毎、連続 4 日分のケージ別摂餌量を測定した。

対照群と比べ統計学的有意差が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石原産業株式会社にある。

性別 投与量 (ppm)		雄				雌			
		50	500	2000	7000	50	500	2000	7000
週	3	112	108	110	↑118	96	113	109	109
	8	↑111	106	107	↑115	100	106	104	110
	12	↑113	109	107	↑115	104	107	105	109
	13	109	↑113	107	↑115	104	111	102	109

Dunnett 検定 ↓↑; $P \leq 0.05$, ↑↓; $P \leq 0.01$

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

摂餌量の有意な増加が、雄の 7000 ppm 投与群で投与 3、8、12 及び 13 週、500 ppm 投与群で投与 13 週、50 ppm 投与群では投与 8 及び 12 週に認められたが、これらの変化はいずれも、食餌効率の異常を伴わない増加であることから毒性学的意義はないと考えられた。

食餌効率；投与期間中毎週、1 週間ごとの群平均体重増加量をそれぞれの群平均摂餌量で除して算出した。

投与群雌雄の食餌効率には検体投与によ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とおりであった。

投与量 (ppm)		50	500	2000	7000
平均検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	7.17	70.8	284	1056
	雌	7.94	81.5	331	1176

血液学的検査；13 週間投与終了後に全動物を対象として後大静脈から採血し、以下の項目を検査した。

ヘマトクリット値、血色素量 (Hb)、赤血球数、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度、赤血球容積分布幅、赤血球血色素濃度分布幅、血小板数 (PLT)、網赤血球数、白血球数、白血球のディファレンシャルカウント (リンパ球、好中球、単球、好酸球、好塩基球、大型非染色球)

対照群と比べ統計学的有意差が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石原産業株式会社にある。

7000 ppm 投与群の雌における Hb の有意な増加は高用量群で見られていることから検体投与に関連するものと考えられたが、その毒性学的意義は不明であった。7000 ppm 投与群の雄における PLT の有意な減少は高用量群で見られていることから検体投与に関連する変化と考えられた。その他の変動は用量関連性がなく検体投与に関連はないと考えられた。

血液生化学的検査；血液学的検査のために採取した血液から得られた血漿を用いて、以下の項目について検査した。

アルカリホスファターゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ、 γ グルトミルトランスぺプチダーゼ、クレアチニン、尿素窒素 (BUN)、総蛋白、アルブミン、グロブリン、アルブミン/グロブリン比、血糖、総コレステロール、トリグリセライド (TG)、総ビリルビン (T.Bil)、カルシウム、無機リン

対照群と比べ統計学的有意差が認められた項目を下表に示す。

T.Bil の有意な減少が全投与群の雄と 2000 ppm 以上の投与群の雌に認められたが、この検査項目の減少には毒性学的意義はないと考えられた。その他の変動は用量関連性がみられないことから検体投与に関連はないと考えられた。

臓器重量；13 週間投与終了後の全動物を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、甲状腺及び上皮小体、心臓、胸腺、肝臓及び胆のう、腎臓、脾臓、副腎、精巣、精巣上体、卵巣、子宮

いずれの投与群にも検体投与による影響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石原産業株式会社にある。

肉眼的病理検査；13 週間投与試験終了後の全生存動物について剖検を行った。

いずれの投与群にも検体投与による影響は認められなかった。

病理組織学的検査；0 及び 7000 ppm 投与群の全例の以下の組織及び臓器並びに 50、500 及び 2000 ppm 投与群の雄の肝臓及び甲状腺、さらに雌雄の全ての肉眼的異常部位について病理組織学的検査を実施した。

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

対照群と比べ統計学的に有意差の認められた所見を下表に示す。

肝臓の小葉中心性肝細胞肥大が 2000 ppm 以上の投与群の雄及び 7000 ppm 投与群の雌に認められ、7000 ppm 投与群の雄では有意に増加した。これらの肝臓の変化は対照群には観察されていないことから、検体投与の影響と判断した。甲状腺の濾胞上皮細胞肥大が 7000 ppm 投与群の雄で有意に増加した。これらの変化は検体投与の影響と考えられた。雄の 2000 ppm 及び雌の 7000 ppm 群においても各 1 例に甲状腺の濾胞上皮細胞肥大が観察されているが、同変化は雌の対照群にも 1 例観察されていることから検体投与との関連性はないと判断した。

以上の結果から、検体のマウスに対する飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験における影響として、2000 ppm 投与群の雄及び 7000 ppm 投与群の雌雄で肝臓の小葉中心性肝細胞肥大、7000 ppm 投与群の雄で血小板数の減少及び甲状腺の濾胞上皮細胞肥大が認められた。

従って、無毒性量は雄で 500 ppm、雌で 2000 ppm（雄：70.8 mg/kg/day、雌：331 mg/kg/day）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石原産業株式会社にある。

8.5 催奇形性

8.5.1 ラットにおける催奇形性試験（資料 No. T-3.1）

試験機関

報告書作成年 2013年 [GLP 対応]

検体純度： %

供試動物： SD系性成熟未経産雌ラット、13週齢、1群24匹、投与開始時体重 262～340 g

投与期間： 妊娠6～19日の14日間（2012年11月19日～2012年12月5日）

投与方法： 検体を1%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液に懸濁させ、0、1、10及び500 mg/kgの投与量で妊娠6～19日（膈垢中の精子の存在または膈栓が確認された日を妊娠0日として起算）の14日間、毎日1回強制経口投与した。なお、対照群には溶媒の1%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液のみを投与した。

投与量設定根拠；

観察・検査項目：

親動物； 生死及び一般状態を毎日観察し、妊娠0、6、9、12、15、18及び20日に体重及び摂餌量を測定した。妊娠20日に帝王切開を行い、妊娠子宮重量測定、肉眼的病理検査を実施し、黄体数、着床数、生存及び死亡胎児数を記録した。

生存胎児； 胎児体重及び胎盤重量測定、性別判定を実施し、外表検査を行った。各腹約1/2の胎児について内臓異常の有無を検査し、残りの胎児について骨格標本作製して骨格異常の有無を検査した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

結 果： 概要を表 1～3 に示した。

親動物； いずれの投与群においても死亡の発生はなく、一般状態に検体投与の影響は認められなかった。

500 mg/kg/day投与群の体重増加量（妊娠6-20日）及び摂餌量（妊娠6-15日）は、統計学的有意に低値であった。妊娠子宮重量が統計学的有意に低値であったが、これは胎児体重の低下による二次的影響と考えられた。

1 mg/kg/day投与群の妊娠子宮重量が統計学的有意に低値であったが、これは同腹児数の偶発的な低値（対照群14.0匹、1 mg/kg/day投与群13.0匹）に起因しているものと考えられた。

いずれの検体投与群においても補正体重及び肉眼的病理検査に検体投与の影響は認められなかった。

黄体数、着床数、生存胎児数、着床前胚死亡率及び胚・胎児死亡率については、いずれの投与群においても検体投与に起因する影響は認められなかった。

胎児動物； 500 mg/kg/day投与群の胎児体重が有意に低値であった。

10 mg/kg/day投与群の胎盤重量及び性比に統計学的有意差が認められたが、1及び500 mg/kg/day投与群は対照群と同等であることから、偶発的な変動と判断した。

外表、内臓検査においていずれの投与群においても奇形及び変異の出現率に検体投与に関連した増加は認められなかった。なお、500 mg/kg/day投与群の1腹3胎児で認められた外尿道口形態異常は、雄親動物を用いた確認試験を実施した結果、遺伝的要因に起因した奇形であることが証明され、検体投与との関連はないことが明らかとなった（資料No. T-3.1補遺①）。

すべての検体投与群で検体投与に起因する骨格奇形の増加は認められなかった。骨格変異については500 mg/kg/day投与群で骨格変異が認められた胎児数、肋軟骨不連続及び過剰肋骨の出現率が統計学的有意に増加していた。

以上の結果より、本剤を妊娠ラットに0、1、10及び500 mg/kgの投与量で経口投与した結果、500 mg/kg/day投与群において母動物で体重増加量、摂餌量及び妊娠子宮重量の低下、胎児については胎児体重の低下及び骨格変異の増加が認められたことから、母動物及び胎児の無毒性量は10 mg/kg/dayであり、最高投与量の500 mg/kg/dayにおいても催奇形性はないと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 1 結果の概要：親動物

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 2 結果の概要：胎児動物

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 3 結果の概要：胎児動物（続き）

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

ラット催奇形性試験で認められた外表奇形の遺伝的解析 (資料 No. T-3.1 補遺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石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

チロシン血症ラットにおける催奇形性試験 (資料 No. T-3.1 補遺②)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。