

農 薬 抄 録

一般名：アメトクトラジン

(殺菌剤)

作成年月日：平成 22 年 10 月 21 日
平成 24 年 7 月 9 日(改訂)

作成会社名：BASFジャパン株式会社

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

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	16
IV. 適用及び使用上の注意事項	18
V. 残留性及び環境中予測濃度算定関係	
1. 作物残留性	20
2. 土壌残留性	27
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	30
2. 水産動植物以外の有用生物に対する影響	42
VII. 使用時安全上の注意、解毒法等	44
VIII. 毒性	
毒性試験一覧表	毒 1
1. 原体毒性	
(1) 急性毒性	毒 7
(2) 皮膚および眼に対する刺激性	毒 11
(3) 皮膚感作性	毒 15
(4) 急性神経毒性	毒 18
(5) 急性遅発性神経毒性	毒 21
(6) 90日間反復経口投与毒性	毒 22
(7) 21日間反復経皮投与毒性	毒 38
(8) 90日間反復吸入毒性	毒 39
(9) 反復経口投与神経毒性	毒 40
(10) 28日間反復経口投与遅発性神経毒性	毒 45
(11) 1年間反復経口投与毒性及び発がん性	毒 46
(12) 繁殖毒性・催奇形性	毒 91
(13) 変異原性	毒 118
(14) 生体機能に及ぼす影響	毒 138
(15) その他・メカニズム試験	毒 143

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

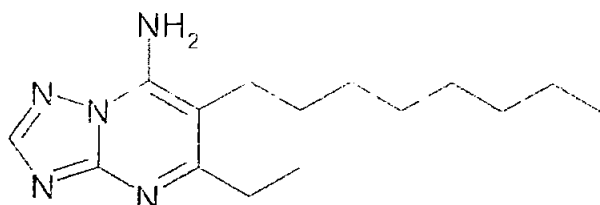
2. 原体混在物・代謝物毒性	
(1) 原体混在物	毒 148
(2) 代謝物	毒 155
3. 製剤毒性	毒 198
IX. 動植物及び土壌等における代謝分解	
代謝分解試験一覧表	代 1
代謝物一覧表	代 4
(1) 動物体内運命に関する試験	代 6
(2) 植物体内運命に関する試験	代 27
(3) 土壌中運命に関する試験	代 40
(4) 水中運命に関する試験	代 60
4.1 加水分解運命試験	代 60
4.2 水中光分解運命試験	代 63
(5) 土壌吸着性	代 69
(6) 生物濃縮性に関する試験	代 74
代謝分解のまとめ	代 84
動物、植物、土壌、水中想定代謝経路	代 89
代謝分解の概要	代 90

[附] アメトクトラジン(一般名)の開発年表

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

I. 開発の経緯

アメトクトラジン(ametoctradin)は下記の構造をもつ、ピリミジラミン(pyrimidylamine)系に属する新規殺菌剤である。



BASF社(ドイツ)は2004年に本化合物の優れた殺菌効果並びに殺菌剤としての可能性を発見し、同年日本を含む各国に特許が申請された。また、同年BASF社は本化合物を含有する製剤を世界各国の農業分野の殺菌剤として開発することを決定し、安全性を含む各種の試験が開始された。

本化合物名の一般名「ametoctradin」は2009年3月にISO/TC81日本部会で審議され「アメトクトラジン」として採択された。その後2009年6月に「ametoctradin」がISO一般名として承認された。

本剤は卵菌類に属する植物病原菌の細胞内ミトコンドリアの電子伝達系のタンパク質複合体IIIに作用し、呼吸阻害作用により抗菌活性を発揮し、遊走子の直接発芽、遊走子の放出、運動、発芽を阻害する。正確な結合部位は明らかになっていないが、同様にタンパク質複合体IIIに作用するQoI剤、Qil剤とは異なることが分かっている。

日本国内では、2006年より日本植物防疫協会及び全国の多くの農業試験機関で日本の農業場面での適用性ならびに作物・土壌の残留性等について試験させた結果、

- ・ 従来の殺菌剤と異なる作用機作を有する
- ・ 各種作物の疫病、べと病に特異的に活性を示し、優れた予防効果を有する
- ・ 従来の殺菌剤に対して耐性を示す病害に対しても有効である
- ・ 長い残効性を示す
- ・ 高い耐雨性を示す
- ・ 多くの作物に対して安全に使用できる

ことが確認され、わが国の農業場面における殺菌剤としての実用性があるものと判断されている。

なおADI設定や登録状況に関する諸外国での動向は、2008年にEUで登録申請し、ADIが10mg/kg/日と設定された。これに基づき、2009年10月にルーマニアにおいて最初の農薬登録が認可された他、オランダおよび英国においても2010年に登録を取得した。北アメリカ、南アメリカなどで登録に向けた準備が進められている。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

II. 物理的・化学的性状

1. 有効成分の名称及び化学構造

(1) 有効成分の一般名 : アメトクトラジン (ametoctradin) (ISO 申請中)

(2) 別名 : 商品名 ザンプロフロアブル、ザンプロDMフロアブル

試験名

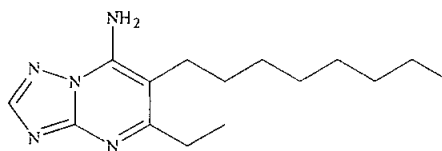
(3) 化学名 (IUPAC) : (英) 5-ethyl-6-octyl[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-amine

(和) 5-エチル-6-オクチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-アミン

(CA) : (英) [1,2,4]Triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-amine, 5-ethyl-6-octyl

(和) [1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-アミン, 5-エチル-6-オクチル

(4) 構造式 :



(5) 分子式 : C₁₅H₂₅N₅

(6) 分子量 : 275.4

(7) CAS 番号 : 865318-97-4

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

2. 有効成分の物理的・化学的性状

試験項目	試験結果		試験法	試験機関/GLP	資料番号	
色 調	白色		官能法	(2005/GLP)	1	
形 状	結晶性固体					
臭 気	無臭					
密 度	1.117 g/cm ³ (20°C)		ピクノメータ法	(2006/GLP)	2	
融 点	197.7°C~198.7°C		キャピラリー法	(2005/GLP)	1	
沸 点	沸騰前に分解		DSC 法			
蒸 気 圧	2.1 x 10 ⁻¹⁰ Pa (20°C) 6.0 x 10 ⁻¹⁰ Pa (25°C)		拡散法 ; 重量損失法	(2006/GLP)	2	
解離定数 (Pka)	測定不能		滴定法、スペクトル法	(2006/GLP)	3	
	2.78(参考値)		-	(2006/non-GLP)		
水溶解度	0.14 mg/L (20°C/脱イオン水)		カラム溶出法	(2005/GLP)	4	
有機溶媒溶解度 [g/100 mL 溶液] (20°C)	n-ヘプタン	<0.001	フラスコ振とう 法	(2005/GLP)	5	
	DMSO	1.08				
	トルエン	0.01				
	ジクロロメタン	0.31				
	アセトン	0.18				
	メタノール	0.71				
	酢酸エチル	0.08				
	アセトニトリル	0.05				
オクタノール/水分係数 (log Pow)	4.40 (20°C)		HPLC 法	(2005/GLP)	6	
生物濃縮性 (ブルーギル)	BCF _{ss} =2.48(1.0 μg/L)		OECD 指針 305 EPA 指針 N-165-4	(2008/GLP)	7 (代-E1)	
土壌吸着係数	22°C	K _F ^{ads} : 14.2~ 80mL/g K _F ^{ads} _{OC} : 1580~ 6620mL/g	OECD 指針 106 EPA 指針 N-163-1	(2008/GLP)	8 (代-S3)	
加水分解性	50°C 0.08ppm	7日間安定 pH4, 5, 7, 9	EPA 指針 N-161-1	(2006/GLP)	9 (代-W1)	
水中光分 解性 *	緩衝液 (滅菌)	22°C 3mW/cm ² (315-400nm)	DT ₅₀ : 38.4日	EPA 指針 N-161-2 JMAFF8147	(2008/GLP)	10 (代-W-2)
	自然水 (滅菌)	22±1°C 3mW/cm ² (315-400nm)	DT ₅₀ : 14.1日	JMAFF8147	(2008/GLP)	11 (代-W-3)
安定性	対熱	234°Cで分解		DSC 法	(2005/GLP)	1
スペクトル	UV, IR, ¹ H-NMR, ¹³ C-NMR, MS		OECD 指針 101	(2005/GLP)	12	

* 運命試験

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

各スペクトルの測定条件及び図を記載する。

(物化性 12)

図 1 : UV スペクトラム

pH7.6

pH7.2

pH1.0

pH12.5

図 2 : 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 BASF ジャパン株式会社にある。

図 3 ; ^1H -NMR スペクトラム

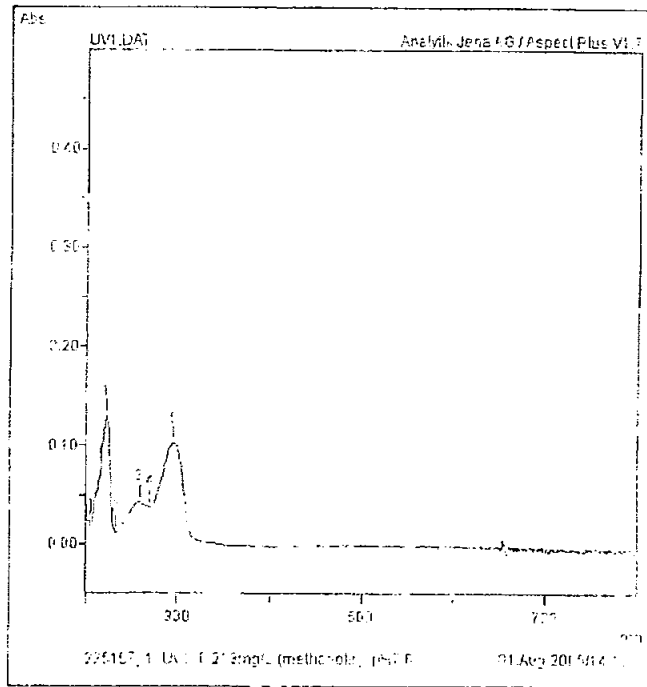
図 4 ; ^{13}C -NMR スペクトラム

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

図 5 ; MS 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 BASF ジャパン株式会社にある。

pH7.6



pH7.2

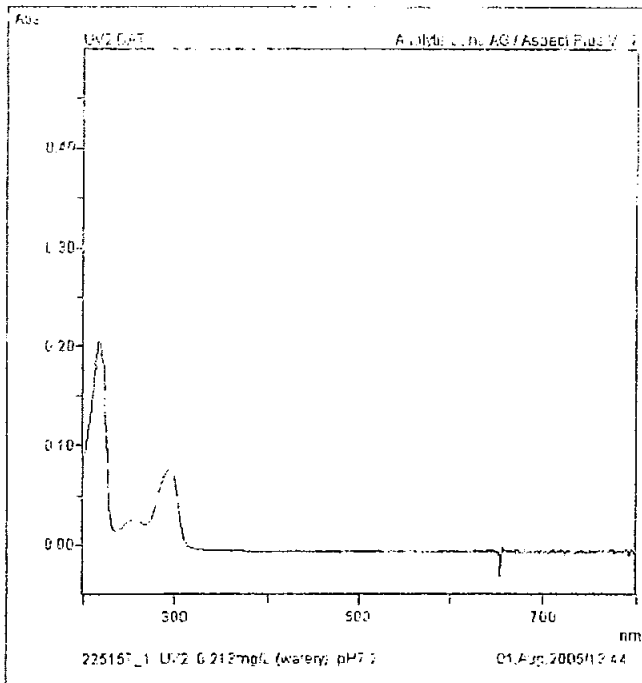
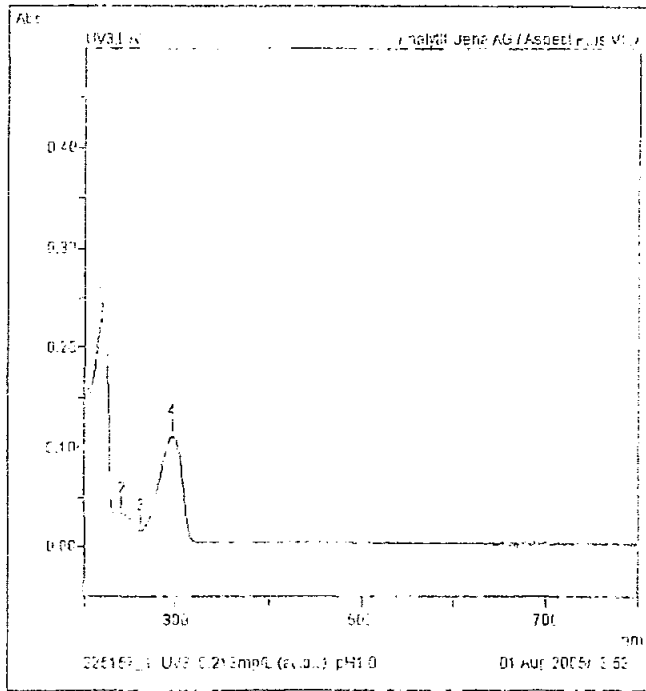


図1 各 pH 条件下での UV スペクトラム

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

pH1.0



pH12.5

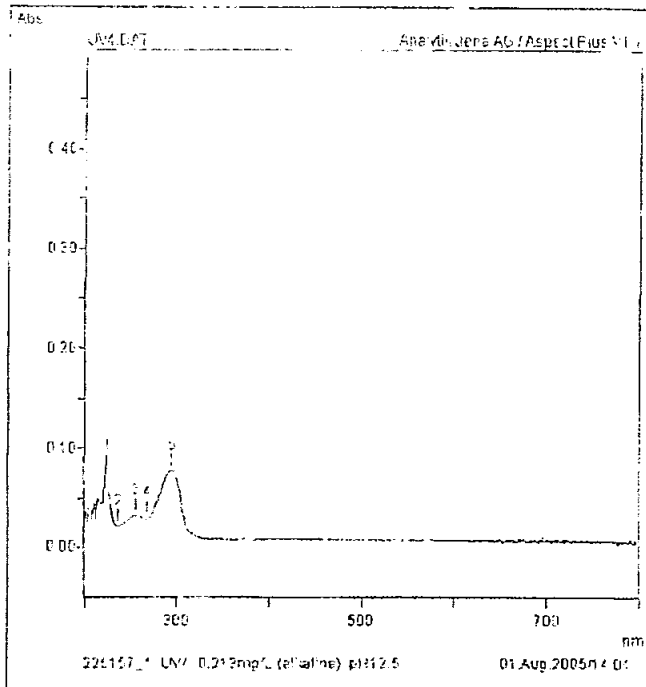


図1 各 pH 条件下での UV スペクトラム(続き)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

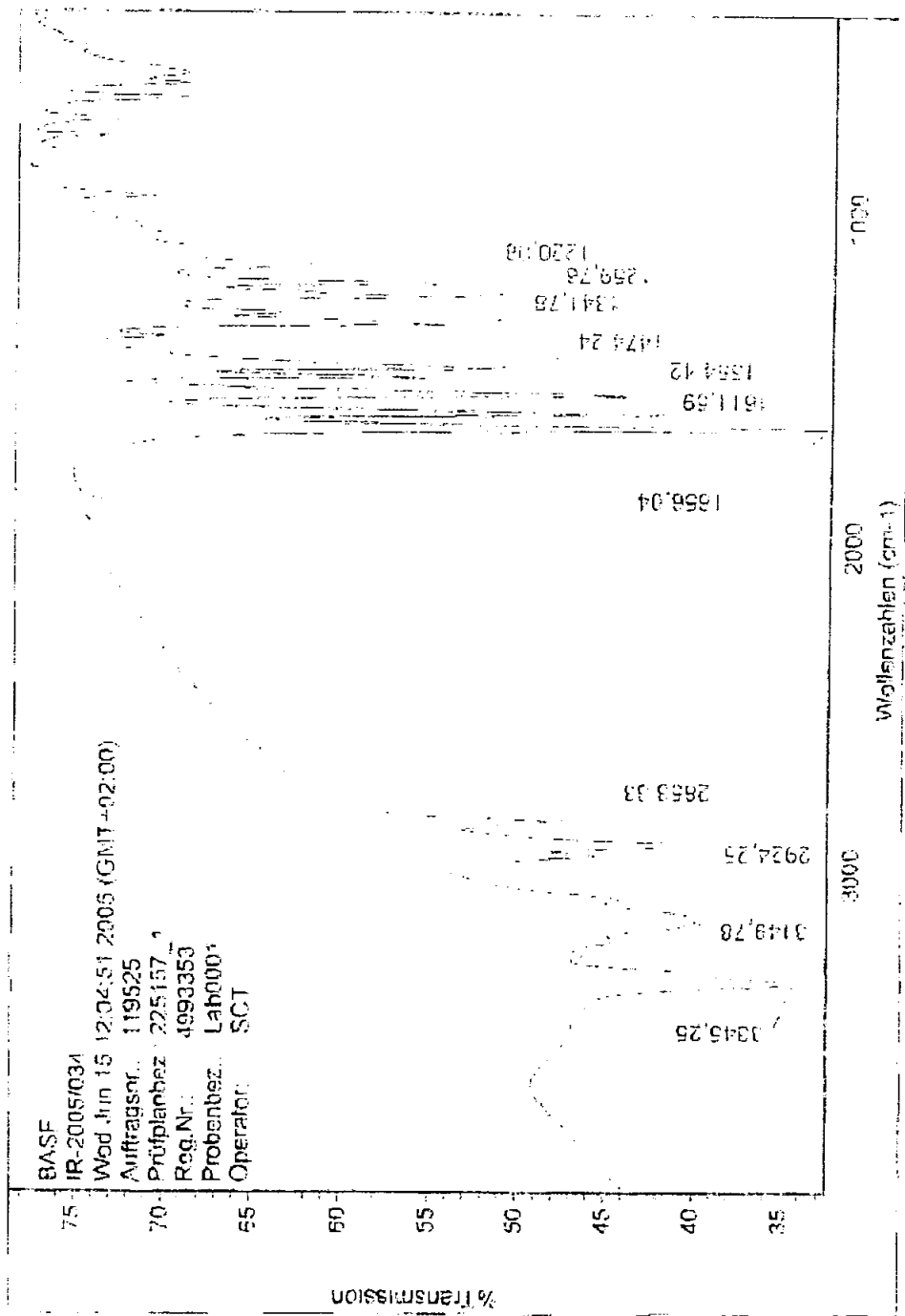


図 2 IR スペクトラム

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

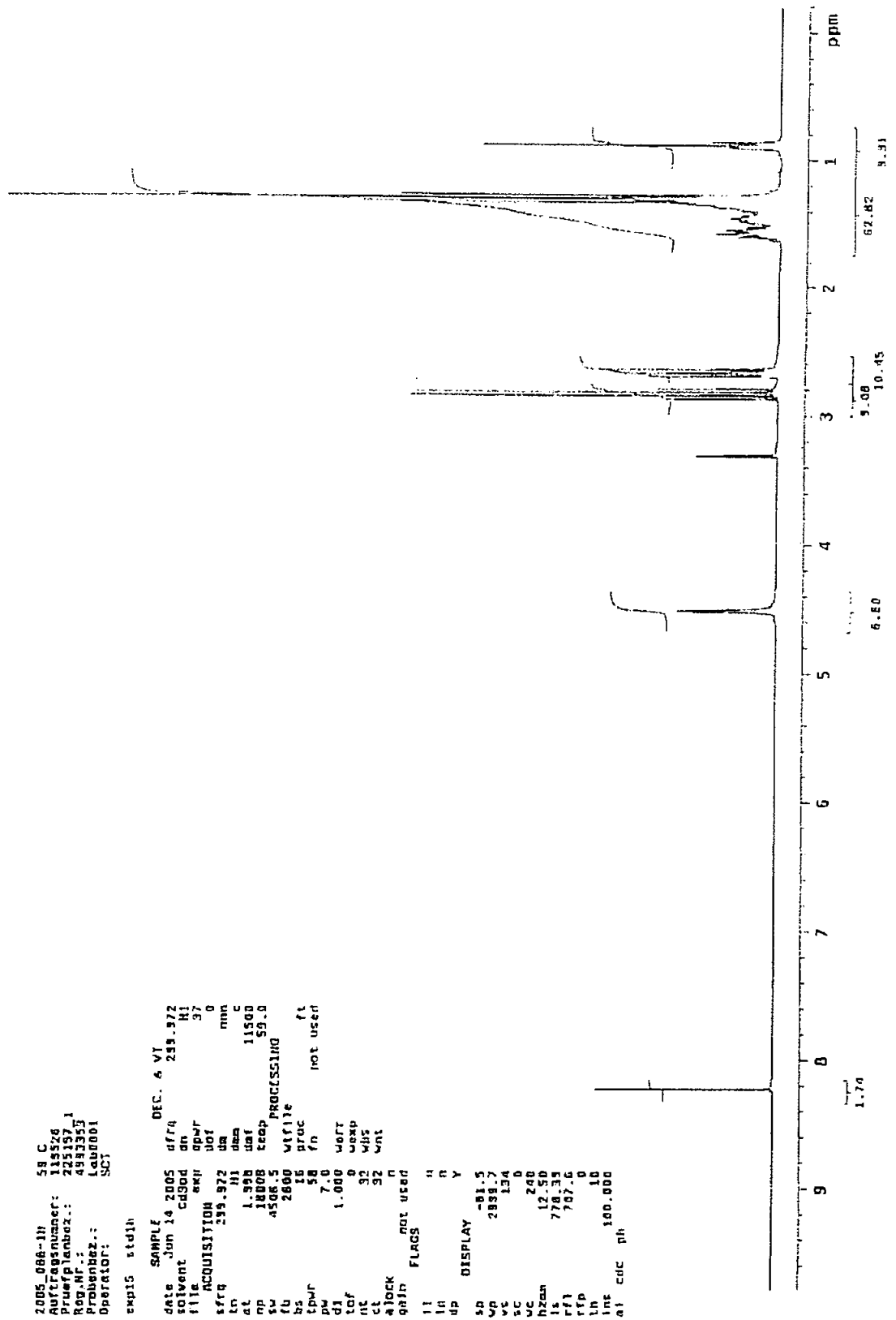


図 3 ¹H-NMR スペクトラム

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

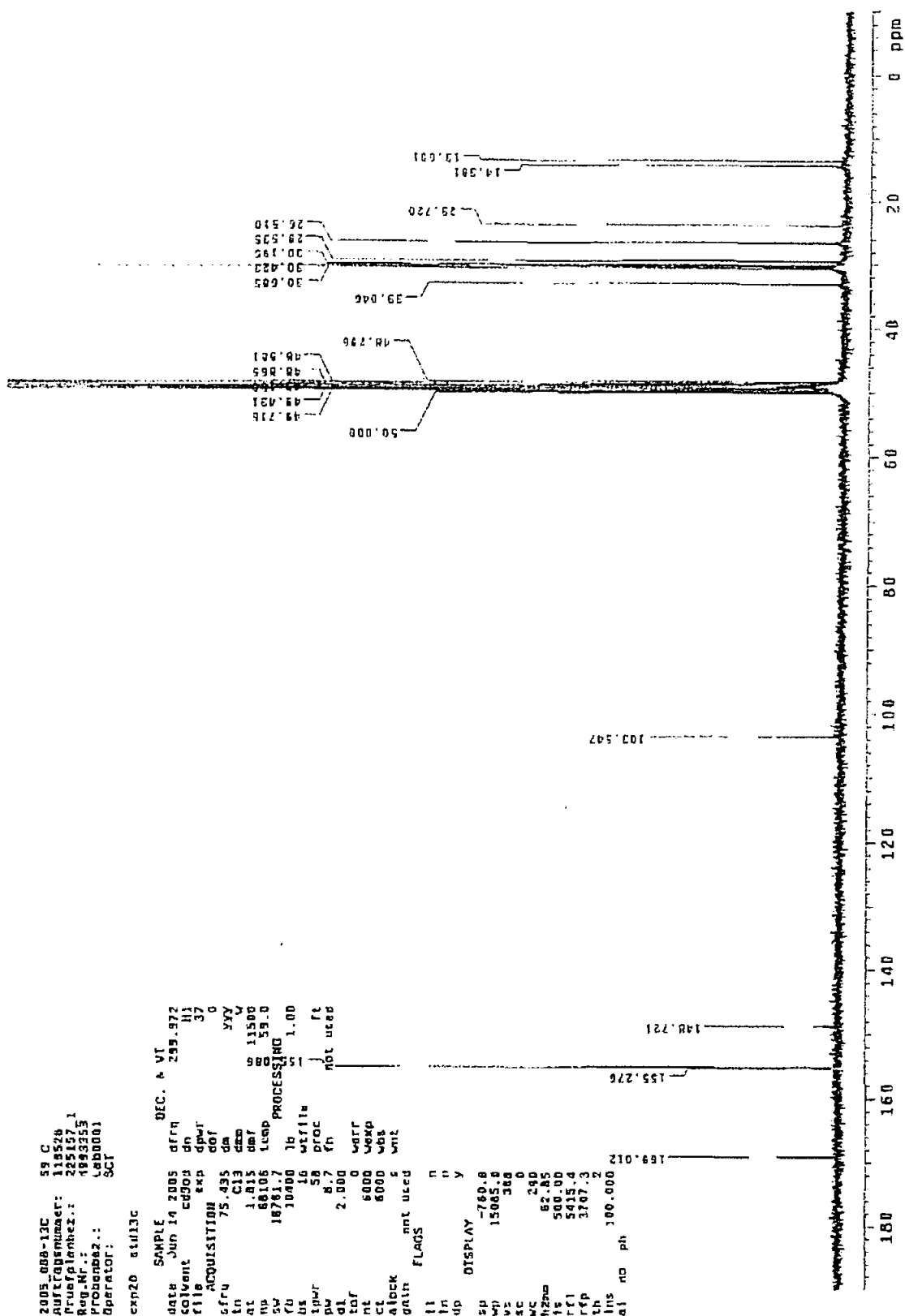


図 4 ^{13}C -NMR スペクトラム

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Spec: 2005jochim001 (24-MAY-05 08:06:03)
Samp: 4993353 Std0001 Request#119527
Comm: MS202/1507000 Diracki
Oper: HS
Base: 176.00
Peak: 1000.0 mmu
REG #9 @ 0.45 min (EI +QIMS LHR UP TR) (*22>25 - 100>101 - 151>153)
Study: 225157_1
Masses: 34.96 > 500.02
Intensity: 169871872
Scan: 1 > 503
Client: Jochim G.
#Peaks: 135
RIC: 763397009
1.7E+08

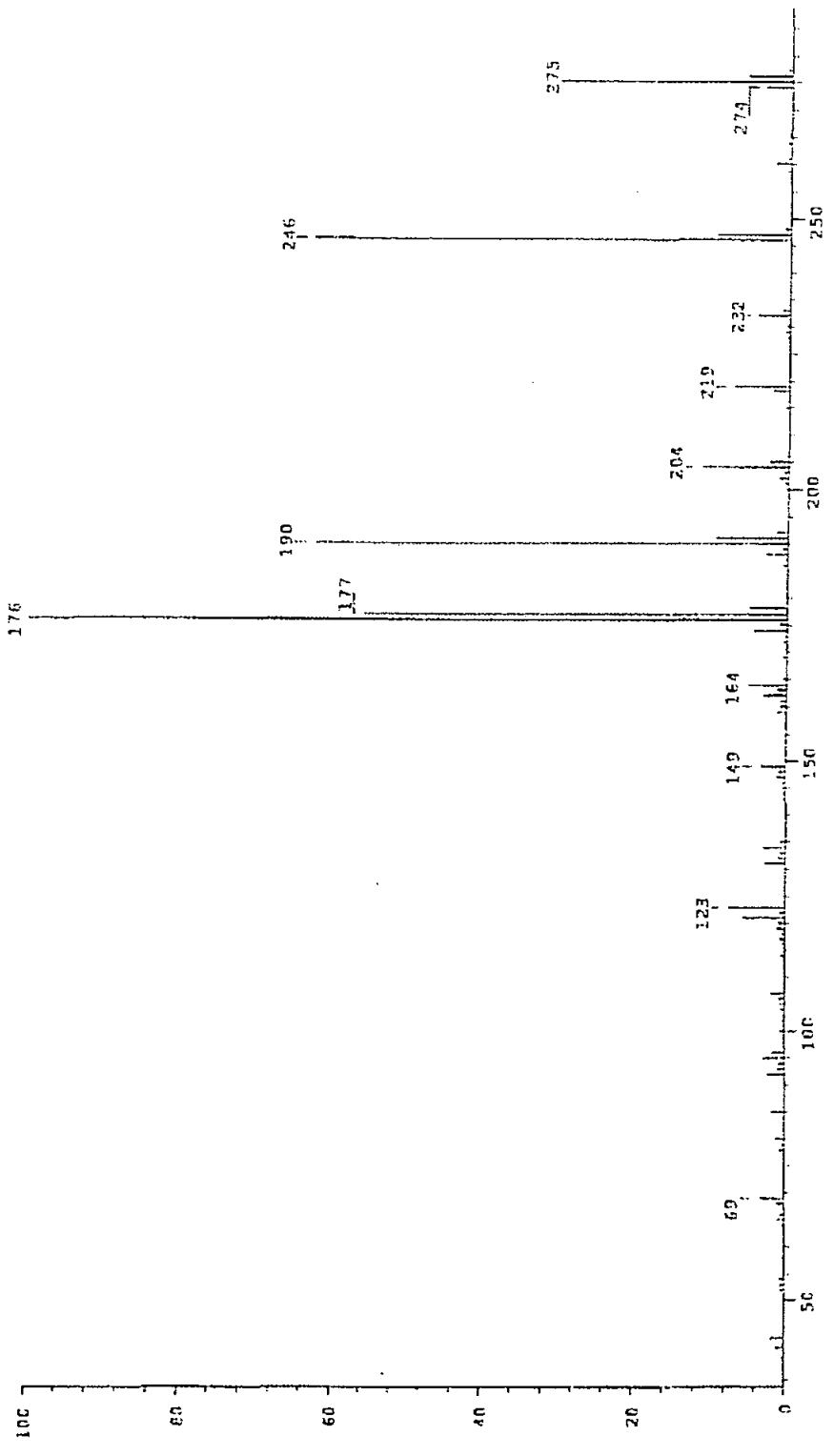


図 5 MS スペクトラム

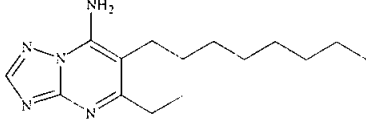
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

3. 原体の成分組成

区分	名 称		構造式	分子式	分子量	含有量 (%) w/w	
	一般名	化学名				規格値	通常値又はレンジ ^{a)}
有効成分	アメトクトラジン						
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 BASF ジャパン株式会社にある。

3. 原体の成分組成(つづき)

一般名	化学名	構造式	分子式	分子量
アメトクトラジン	5-ethyl-6-octyl [1, 2, 4]-triazolo[1, 5-a]pyrimidin-7-amine		$C_{15}H_{25}N_5$	275.4

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

4. 製剤の組成

1) 18.9%水和剤 (ザンプロフロアブル)

アメトクトラジン ;	18.9%
水、界面活性剤等 ;	81.1%

2) 27.0%水和剤 (ザンプロDMフロアブル)

アメトクトラジン ;	27.0%
ジメトモルフ ;	20.3%
水、界面活性剤等 ;	52.7%

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

III. 生物活性

1. 活性の範囲

アメトクトラジン (ametoctradin) は BASF 社 (ドイツ) によって開発されたピリミジラミン (pyrimidylamine) 系に属する新規殺菌剤で、卵菌綱 (Oomycetes) に属する疫病およびべと病に対して特異的に抗菌活性が高いことが明らかになっている。BASF 農業研究所において高い抗菌作用が認められた作物別の病原菌は下表のとおりである。

作物名	病原菌名
ばれいしょ	<i>Phytophthora infestans</i>
トマト	<i>Phytophthora infestans</i>
ぶどう	<i>Plasmopara viticola</i>
野菜類	<i>Peronospora spp.</i>
野菜類	<i>Phytophthora spp.</i>
ウリ類	<i>Pseudoperonospora cubensis</i>
レタス	<i>Bremia lactucae</i>
ホップ	<i>Pseudoperonospora humuli</i>
鑑賞植物	<i>Phytophthora spp.</i>

2. 作用機構

アメトクトラジンは対象病原菌の細胞内にあるミトコンドリア内呼吸鎖の一つである Complex III を強く阻害することにより活性を示す。Complex III の阻害は細胞内の ATP 量を急速に低下させ、エネルギーの流れを断ち切ることにより病原菌を死滅させる。本剤の Complex III 中の詳しい阻害部位は明らかになっていない。

病原菌の生活環の中では、本剤の予防的な処理が遊走子の形成、放出、移動、遊走子のうの発芽を強く阻害する。特に本剤は非常に低い濃度中で遊走子をすみやかに破裂させるため、病原菌の生殖サイクルを分断し、病害の感染を防ぐことができる。

3. 作用特性と防除上の利点

アメトクトラジンは散布後すみやかに作物の茎葉表面のワックス層に吸着され安定した保護層をつくる。また、葉面に散布された本剤は水滴など水分の作用により再拡散することが分かっている。これらの作用により、本剤は対象病害に対して長期に渡って保護的、予防的に殺菌効果を発揮する。

その上、本剤は既存の殺菌剤にはない新しいピリミジラミンの化合物グループに属し、耐性菌が確認されている卵菌類に活性のある殺菌剤グループ、

とは交差耐性を示さないため、これらの耐性菌をも防除することができる。加えて、コムギ葉枯病 (*Septoria tritici*) を使った研究から、本剤は

との交差耐性がないことが分かっている。日本では異なる作用機作を持つジメトモルフとの混合剤「ザンプロ DM フロアブル」が開発されており、有効な耐性菌管理が行われるものと考えられる。

また、本剤は高い作物選択性を持つことが報告されている。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

以上のことより、アメトクトラジンを含有する製剤「ザンプロフロアブル」および「ザンプロDMフロアブル」は我国の農業場面における病害防除に貢献すると期待されるものである。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

IV. 適用及び使用上の注意事項

1. 適用病害虫の範囲及び使用方法

アメクトラジン 18.9% 水和剤 (ザンプロフロアブル)

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	7メクトラジンを含む農業の総使用回数
ばれいしょ	疫病	500 倍	100~300 L/10a	収穫前日 まで	3 回以内	散布	3 回以内
トマト ミニトマト							
きゅうり	べと病	1000 倍	200~700 L/10a	収穫 7 日前 まで	3 回以内	散布	3 回以内
たまねぎ							
ぶどう							

アメクトラジン 27.0%・ジメトモルフ 20.3%水和剤 (ザンプロDMフロアブル)

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	7メクトラジンを含む農業の総使用回数	ジメトモルフを含む農業の総使用回数
ばれいしょ	疫病	1000~ 1500 倍	100~300 L/10a	収穫前日 まで	3 回以内	散布	3 回以内	3 回以内
トマト ミニトマト		250 倍	25L/10a					
きゅうり	べと病	1500~ 2000 倍	100~300 L/10a	収穫 7 日前 まで	3 回以内	散布	3 回以内	3 回以内
たまねぎ								
小粒種ぶどう				2000~ 3000 倍	200~700 L/10a	収穫 60 日前 まで	2 回以内	2 回以内
大粒種ぶどう			収穫 30 日前 まで					

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

1. 使用上の注意事項

アメトクトラジン 18.9% 水和剤 (ザンプロフロアブル)

- (1) 使用に当たっては容器を良く振ること。
- (2) 薬剤耐性菌の出現を防ぐため、本剤の過度の連用はさけ、なるべく作用性の異なる薬剤との輪番で使用する。
- (3) ぶどうに使用する場合は、果粉溶脱の恐れがあるので大豆大以降の散布は注意すること。
- (4) 本剤の使用に当たっては、使用量、使用時期、使用方法を誤らないように注意し、特に初めて使用する場合に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。

アメトクトラジン 27.0%・ジメトモルフ 20.3%水和剤 (ザンプロDMフロアブル)

- (1) 使用に当たっては容器を良く振ること。
- (2) 薬剤耐性菌の出現を防ぐため、本剤の過度の連用はさけ、なるべく作用性の異なる薬剤との輪番で使用する。
- (3) ばれいしょに対して希釈倍数250倍で散布する場合は、少量散布に適合したノズルを装着した乗用型の速度連動式地上液剤散布装置を使用すること。
- (4) ぶどうに使用する場合は、果粉溶脱の恐れがあるので大豆大以降の散布を避けること。
- (5) 本剤の使用に当たっては、使用量、使用時期、使用方法を誤らないように注意し、特に初めて使用する場合に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。

3. 水産動植物に有毒な農薬については、その旨

アメトクトラジン 18.9% 水和剤 (ザンプロフロアブル)

この登録に係る使用方法では該当がない。

アメトクトラジン 27.0%・ジメトモルフ 20.3%水和剤 (ザンプロDMフロアブル)

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 BASF ジャパン株式会社にある。

V. 残留性及び環境中予測濃度算定関係

1. 作物残留性

(1) 分析法の原理と操作概要

公的分析：

原 理：メタノールおよび水で抽出後、カラムクロマトグラフィーで精製し、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計 (LC-MS/MS) で定量する。

操作概要：磨砕均質化した試料をメタノールで磨砕抽出し、遠心分離後、抽出液をろ過する。残渣は水で振とう抽出し、遠心分離後、抽出液をろ過する。遠沈管およびろ紙はメタノール/水 (50:50, v/v) で洗浄し、抽出液と洗浄液を合わせ、メタノール/水 (50:50, v/v) で定容する。ポリマー系ミニカラムの下部に陰イオン交換ミニカラムを連結し、定容抽出液を流下させて精製後、2つのカラムに分離する。

ポリマー系ミニカラムはメタノール/水 (70:30, v/v) およびアセトニトリル/水 (30:70, v/v) で洗浄後、アセトニトリル/水 (70:30, v/v) で アメトクトラジン を溶出する。

陰イオン交換ミニカラムは (40:60, v/v) で洗浄後、 (96:4, v/v) で を溶出する (参考として実施)。

溶出液を濃縮・乾固後、 (50:50:0.1, v/v/v) に溶解し、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計 (LC-MS/MS) で定量する。

定量限界は、アメトクトラジン、 0.005ppm。

社内分析：

原 理：メタノールおよび水で抽出後、カラムクロマトグラフィーで精製し、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計 (LC-MS/MS) で定量する。

操作概要：磨砕均質化した試料をメタノールで振とう抽出し、遠心分離後、抽出液をろ過する。残渣は水で振とう抽出し、遠心分離後、抽出液をろ過する。抽出液を合わせ、メタノール/水 (50:50, v/v) で定容する。C18 ミニカラムの下部に陰イオン交換ミニカラムを連結し、定容抽出液を流下させて精製後、2つのカラムに分離する。

C18 ミニカラムはメタノール/水 (60:40, v/v) およびアセトニトリル/水 (30:70, v/v) で洗浄後、アセトニトリル/水 (50:50, v/v) で アメトクトラジン を溶出する。

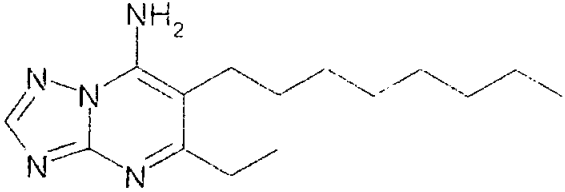
陰イオン交換ミニカラムは (0.1:100, v/v) で洗浄後、 (99:1, v/v) で を溶出する (参考として実施)。

溶出液を濃縮・乾固後、 (50:50:0.1, v/v/v) に溶解し、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計 (LC-MS/MS) で定量する。

定量限界は、アメトクトラジン、 0.005ppm。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

(2) 分析対象化合物

名称	化学名・構造式	分子式 (分子量)
アメトクトラジン (親化合物)	5-エチル-6-オクチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-アミン 	C ₁₅ H ₂₅ N ₅ (275.40)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はBASF ジャパン株式会社にある。

(3) 残留試験結果

a) アメトクトラジン 18.9%水和剤 (ザンブフロアブル)

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	剤型 (有効成分量) 希釈倍数又は 使用量/使用方法	試験調製場所	使用 回数	経過 日数	アメトクトラジン分析結果 (ppm)										
					公的分析		社内分析		公的分析		社内分析				
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値			
ばれいしよ (露地) (塊茎) 平20年度	フロアブル剤 (18.9%) 500倍 200L/10a 散布	日本植物防疫協会研究所 (茨城) 品種: 男爵	0	-	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005					
			3	1	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005					
			3	3	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005					
		長崎県総合農林試験場 愛野馬鈴薯支場 品種: ニシユタカ	0	-	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005				
			3	1	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005				
			3	3	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005				
			3	7	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005				
ミートマト (施設) (果実) 平20年度	フロアブル剤 (18.9%) 500倍 300L/10a 散布	日本植物防疫協会研究所 高知試験場 品種: 干栗	0	-	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005					
			3	1	2.15	2.15	2.58	2.52							
			3	7	2.18	2.17	1.87	1.84							
		日本植物防疫協会研究所 宮崎試験場 品種: 干栗	3	14	1.77	1.76	2.10	2.08							
			0	-	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005				
			3	1	1.40	1.39	1.53	1.50							
			3	7	1.06	1.06	1.38	1.34							
きゅうり (施設) (果実) 平20年度	フロアブル剤 (18.9%) 1000倍 200L/10a 散布	岐阜県植物防疫協会 品種: 夏すずみ	0	-	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005					
			3	1	0.125	0.124	0.111	0.109							
			3	3	0.032	0.032	0.048	0.046							
		三重県植物防疫協会 品種: アルファー新成り	3	7	0.008	0.008	0.020	0.020							
			0	-	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005				
			3	1	0.487	0.482	0.675	0.644							
			3	3	0.493	0.492	0.483	0.472							
3	7	0.204	0.204	0.161	0.154										

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はBASF ジャパン株式会社にある。

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	剤型 (有効成分量) 希釈倍数又は 使用量/使用方法	試料調製場所	使用 回数	経過 日数	アメトクトラジン分析結果 (ppm)									
					公的分析		社内分析		公的分析		社内分析			
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値		
たまねぎ (露地) (鱗茎) 平20年度	フロアブル剤 (18.9%) 1000倍 200L/10a 散布	北海道植物防疫協会 品種：オホーツク222	0	-	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005				
			3	1	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005				
			3	7	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005				
			3	14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005				
		0	-	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005					
		3	1	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005					
		3	7	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005					
ぶどう (小粒種) (施設・無袋) (果実) 平20年度	フロアブル剤 (18.9%) 1000倍 300L/10a 散布	愛知県植物防疫協会 品種：ヒーロー	0	-	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005				
			3	7	3.15	3.15	2.85	2.85	2.82	2.82				
			3	14	3.78	3.76	2.35	2.35	2.33	2.33				
			3	21	3.26	3.24	3.46	3.46	3.45	3.45				
		3	28	2.75	2.75	1.82	1.82	1.75	1.75					
		0	-	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005					
		3	7	8.41	8.33	6.55	6.55	6.35	6.35					
ぶどう (大粒種) (施設・無袋) (果実) 平20年度	フロアブル剤 (18.9%) 1000倍 300L/10a 散布	日本植物防疫協会研究所 山梨試験地 品種：テラウエア	3	14	9.14	9.04	4.37	4.30	4.30					
			3	21	17.8	17.4	14.4	14.3	14.3					
			3	28	14.3	14.2	12.1	12.0	12.0	12.0				
			0	-	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005				
		3	7	0.520	0.516	0.233	0.210	0.210	0.210					
		3	14	0.425	0.424	0.237	0.230	0.230	0.230					
		3	21	0.478	0.474	0.310	0.284	0.284	0.284					
ぶどう (大粒種) (施設・無袋) (果実) 平20年度	フロアブル剤 (18.9%) 1000倍 300L/10a 散布	三重県農業研究所 伊賀農業研究室 品種：テラウエア	3	28	0.443	0.436	0.277	0.246	0.246					
			0	-	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005				
			3	7	2.59	2.58	5.87	5.77	5.77	5.77				
			3	14	2.88	2.87	3.03	3.00	3.00	3.00				
		3	21	3.72	3.66	3.26	3.13	3.13	3.13					
		3	28	1.92	1.86	2.71	2.69	2.69	2.69					
		0	-	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005					
ぶどう (大粒種) (施設・無袋) (果実) 平20年度	フロアブル剤 (18.9%) 1000倍 300L/10a 散布	岩手県植物防疫協会 品種：紅伊豆	3	7	2.59	2.58	5.87	5.77	5.77					
			3	14	2.88	2.87	3.03	3.00	3.00	3.00				
			3	21	3.72	3.66	3.26	3.13	3.13	3.13				
			3	28	1.92	1.86	2.71	2.69	2.69	2.69				
		0	-	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005					
		3	7	2.59	2.58	5.87	5.77	5.77	5.77					
		3	14	2.88	2.87	3.03	3.00	3.00	3.00					
ぶどう (大粒種) (施設・無袋) (果実) 平20年度	フロアブル剤 (18.9%) 1000倍 300L/10a 散布	長野県植物防疫協会 須坂研究所 品種：巨峰	3	21	3.72	3.66	3.26	3.13	3.13					
			3	28	1.92	1.86	2.71	2.69	2.69	2.69				
			0	-	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005				
			3	7	2.59	2.58	5.87	5.77	5.77	5.77				
		3	14	2.88	2.87	3.03	3.00	3.00	3.00					
		3	21	3.72	3.66	3.26	3.13	3.13	3.13					
		3	28	1.92	1.86	2.71	2.69	2.69	2.69					

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はBASF ジャパン株式会社にある。

b) アメトクトラジン27.0%・ジメトモルフ20.3%水和剤（ザンプロDDMフロアブル）

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	剤型 (有効成分量) 希釈倍数又は 使用量/使用方法	試験調製場所	使用 回数	経過 日数	アメトクトラジン分析結果(ppm)							
					公的分析		社内分析		公的分析		社内分析	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
ばれいしよ (露地) (塊茎) 平21年度	フロアブル剤 (27.0%) 250倍 25L/10a 散布	北海道植物防疫協会 品種：男爵	0	-	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005				
			3	1	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005				
			3	3	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005				
			3	7	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005				
		日本植物防疫協会研究所 宮崎試験場 品種：デジマ	0	-	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005				
			3	1	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005				
			3	3	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005				
			3	7	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005				

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

[参考] 原体混在物の分析

(1) 分析法の原理と操作概要

原 理；試料をエタノールで磨砕抽出後、カラムクロマトグラフィーで精製し、蛍光誘導化した後、高速液体クロマトグラフ（HPLC）で定量する。

操作概要；磨砕均質化した試料をエタノールで磨砕抽出し吸引濾過後、残渣にエタノール/イオン交換水（60:40, v/v）で抽出し抽出液をろ過する。抽出液を合わせ、エタノールで定容する。強酸性陽イオン交換樹脂カラムで定容抽出液を流下させ、蒸留水および2.8%アンモニア水で を溶出する。

溶出液を濃縮・乾固後イオン交換水に溶解し、1mol/L 塩酸、2.8%アンモニア水、1mol/L 塩酸およびイオン交換水で洗浄した弱酸性陽イオン交換樹脂カラムに充填する。これを蒸留水で洗浄後、2.8%アンモニア水で を溶出させ、濃縮・乾固し0.05mol/L 酢酸緩衝液に溶解し、0.25%フルオレスカミンアセトン溶液を加えて蛍光誘導化する。この蛍光誘導化 を高速液体クロマトグラフ（HPLC）で定量する。

定量限界は、0.01ppm。

(2) 分析対象化合物

名称	化学名・構造式	分子式 (分子量)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

(3) 残留試験結果

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	剤型 (有効成分量) 希釈倍数又は 使用量/使用方法	試料調製場所	使用 回数	経過 日数	分析 結果 (ppm)	
					社内分析	
					最高値	平均値
ばれいしょ (露地) (塊茎) 平 20 年度	フロアブル剤 (18.9%) 500 倍 200L/10a 散布	日本植物防疫協会研究所 (茨城) 品種: 男爵	0	-		
			3	1		
ミニトマト (施設) (果実) 平 20 年度	フロアブル剤 (18.9%) 500 倍 300L/10a 散布	日本植物防疫協会研究所 高知試験場 品種: 千果	0	-		
			3	1		
きゅうり (施設) (果実) 平 20 年度	フロアブル剤 (18.9%) 1000 倍 200L/10a 散布	岐阜県植物防疫協会 品種: 夏すずみ	0	-		
			3	1		
たまねぎ (露地) (鱗茎) 平 20 年度	フロアブル剤 (18.9%) 1000 倍 200L/10a 散布	愛知県植物防疫協会 品種: ヒーロー	0	-		
			3	1		
ぶどう (小粒種) (施設・無袋) (果実) 平 20 年度	フロアブル剤 (18.9%) 1000 倍 300L/10a 散布	三重県農業研究所 伊賀農業研究室 品種: デラウェア	0	-		
			3	21		
はくさい (露地) (莖葉) 平 20 年度	フロアブル剤 (18.9%) 1000 倍 150~300L/10a 散布	日本植物防疫協会研究所 (茨城) 品種: 耐病六十日	0	-		
			3	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 BASF ジャパン株式会社にある。

2. 土壌残留性

(1) 分析法の原理と操作概要

原理:

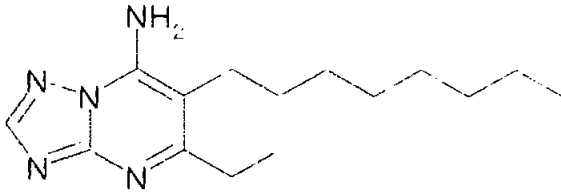
アセトニトリルおよびアンモニア水で振盪抽出し、遠心分離・濾過後、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計 (LC-MS/MS) で親化合物および
を定量する。

操作概要:

試料をアセトニトリルで振盪抽出し、遠心分離後上澄みを濾過する。残渣は同様な操作を繰り返す、更に残渣に 28%アンモニア水/水 (5:95, v/v) を加え、振盪抽出し、遠心分離後上澄みを濾過する。濾液を合わせ、アセトニトリルで定容後、一定量を濃縮・乾固後、メタノール/水/蟻酸 (50:50:0.1, v/v/v) で溶解し、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計 (LC-MS/MS) で定量する。

定量限界: 親化合物 ; 0.005ppm、

(2) 分析対象化合物

名称	化学名・構造式	分子式 (分子量)	換算 係数
アメトクトラジン (親化合物)	5-エチル-6-オクチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-アミン 	C ₁₅ H ₂₅ N ₅ (275.40)	-

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

(3) 残留試験結果

① 圃場試験 (畑地)

推定半減期 (DT₅₀)

試験年度	土壌(県名)	親化合物	
平成 20 年度	火山灰・軽埴土 (茨城)	16.7 日	
	沖積・砂壤土 (山梨)	9.8 日	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はBASF ジャパン株式会社にある。

分析機関:

試験結果

試験結果	試料調製及び採取場所 [土壌種] 年度	被験物質の処理方法		経過 日数	分析値 (アメクトラジン換算値 ppm、分析回数 2 回)						平均値 の合計					
		濃度	回数		アメクトラジン		1		2							
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値						
日本植物防疫 協会研究所 (茨城) [火山灰・軽塩土] 平成 20 年度	フロアブル (18.9%) 500 倍 300L/10a	3	0	<0.005	<0.005	<0.005						<0.03				
			3	1.82	1.71							2.77				
			3	1.65	1.49								2.78			
			3	1.07	1.01								2.65			
			3	0.167	0.159								2.05			
			3	0.079	0.074								1.02			
			3	0.015	0.014								0.95			
			3	0.011	0.010								0.41			
			3	0.019	0.018								0.11			
			日本植物防疫 協会研究所 山梨試験地 (山梨) [沖積・砂壌土] 平成 20 年度	フロアブル (18.9%) 500 倍 300L/10a	3	0	<0.005	<0.005							<0.03	
						3	2.80	2.70							3.28	
						3	2.70	2.62								3.05
						3	2.27	2.20								2.74
						3	0.866	0.809								1.65
3	0.144	0.138											0.82			
3	0.021	0.018								0.12						
3	0.010	0.008									0.11					

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

VI. 有用動植物等に及ぼす影響

1. 水産動植物に対する影響

原 体

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 (mg/L)				試験機関 (報告年)	備 考 ・ 頁
						24h	48h	72h	96h		
1 GLP	魚類急性毒性試験 原体() (%)	コイ	10	流水式	23	>0.11 ^{a)}				(/2007)	32
2 GLP	魚類急性毒性試験 原体() (%)	ブルーギル	10	流水式	23	>0.129 ^{a)}				(/2007)	34
3 GLP	魚類急性毒性試験 原体() (%)	ニジマス	10	流水式	14	>0.0646 ^{a)}				(/2007)	36
4 GLP	ミジンコ類急性遊泳 阻害試験 原体() (%)	材ミジンコ	20	止水式	20.4~ 20.7	>0.59 ^{a)}	-	-		(/2007)	37
5 GLP	藻類生長阻害試験 原体() (%)	緑藻 <i>Pseudokirchneriella</i> <i>subcapitata</i>	初期濃度 6×10 ³ cells/mL	振とう 培養法	22±1	E _r C ₅₀ : (0-72h) : >0.118 ^{a)} NOE _r C (72h) : 0.036 ^{a)}				(/2008)	38

a) 平均実測濃度に基づく値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

製 剤

1) アメトクトラジン 18.9 %水和剤 (ザンプロフロアブル)

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 (mg/L)				試験機関 (報告年)	備 考 ・ 頁
						24h	48h	72h	96h		
1 GLP	魚類急性毒性試験 水和剤 (18.9 %)	コイ	10	半止水 式	21.3~ 22.4	>1000				(/2008)	39
2 GLP	ミジンコ類急性遊泳 障害試験 水和剤 (18.9 %)	材ミジンコ	20	止水式	20.3~ 20.8	>120	-	-		(/2007)	40
3 GLP	藻類生長阻害試験 水和剤 (18.9 %)	緑藻 <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	初期濃度 0.5×10 ⁴ cells/mL	振とう 培養法	21~25	E _r C ₅₀ : (0-72h) : >100 NOE _r C (72h): 100				/2007)	41

a) 日本食品分析センター

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

原体を用いた水産動植物に対する影響試験

1) 魚類急性毒性試験

コイを用いた急性毒性試験

(資料 1)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2007 年

被験物質: アメトクトラジン (純度 %)

供試生物: コイ (*Cyprinus carpio*) 一群各 10 尾、体長: 平均 3.6 cm、体重: 平均 0.71 g

方法: 暴露方式: 流水式

暴露期間: 96 時間

試験水量: 20 L

試験容器: ステンレス鋼枠付きガラス製水槽 (40 cm 長 25 cm 幅 25 cm 高)

流速: 1 水槽あたり 1 日 100 L

照明: 16 時間明期

給餌: 無給餌

溶存酸素濃度: 7.8~8.3 mg/L (飽和溶存酸素濃度の 60 % 以上を保った。[暴露期間中、通気は行わなかった。])

試験水の pH: 7.7~7.8 (pH の調整は行わなかった。)

希釈水: 脱塩素、炭素ろ過した水道水 (ドイツ、Frankenthal) を脱イオン水と混合し暴気したもの

試験水温: 23°C

結果:

試験濃度	設定濃度	飽和溶液の 0 %、6.25 %、12.5 %、25 %、50 %、100 %
	平均実測濃度 ^{a)} (mg/L)	0、0.00469、0.0129、0.0317、0.0592、0.110
LC ₅₀ (mg/L) ^{b)}	1 時間	>0.11
	6 時間	
	24 時間	
	48 時間	
	72 時間	
	96 時間	
NOEC (mg/L) ^{c)}	1 時間	≥0.11
	6 時間	
	24 時間	
	48 時間	
	72 時間	
	96 時間	

a) 試験開始時、48 時間後、試験終了時実測濃度の算術平均。幾何平均も同値であった

b) 最高試験濃度で死亡率が 0 % であったため、統計分析は行わなかった。平均実測濃度に基づく値

c) 平均実測濃度に基づく値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

被験物質の飽和溶液の初期実測濃度は 0.108 mg/L であり、試験期間中の実測濃度はその±10 %に維持された。また、その他の濃度区での試験期間中の実測濃度は、初期実測濃度の±20 %に維持された。LC₅₀ 値及び NOEC 値は試験期間中での平均実測濃度を用いて算出した。

試験期間を通じて死亡した個体は観察されず、LC₅₀(96 時間)は>0.11 mg/L とされた。また、試験生物の行動及び外観について対照区と比較した結果、試験期間を通じて異常な行動及び外観は観察されず、NOEC(96 時間)は≥0.11 mg/L とされた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

ブルーギルを用いた急性毒性試験

(資料 2)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2007 年

被験物質: アメトクトラジン (純度 %)

供試生物: ブルーギル (*Lepomis macrochirus*) 一群各 10 尾、体長: 平均 6.5 cm、体重: 平均 2.78 g

方 法: 暴露方式: 流水式

暴露期間: 96 時間

試験水量: 20 L

試験容器: ステンレス鋼枠付きガラス製水槽 (40 cm 長 25 cm 幅 25 cm 高)

流 速: 1 水槽あたり 1 日 100 L

照 明: 16 時間明期

給 餌: 無給餌

溶存酸素濃度: 6.0~8.3 mg/L (飽和溶存酸素濃度の 60 % 以上を保った。[暴露期間中、通気は行わなかった。])

試験水の pH: 7.7~8.1 (pH の調整は行わなかった)

希釈水: 脱塩素、炭素ろ過した水道水 (ドイツ、Frankenthal) を脱イオン水と混合し暴気したもの

試験水温: 23°C

結 果:

試験濃度	設定濃度	飽和溶液の 0 %、6.25 %、12.5 %、25 %、50 %、100 %
	平均実測濃度 ^{a)} (mg/L)	0、0.00466、0.0109、0.0206、0.0976、0.129
LC ₅₀ (mg/L) ^{b)}	24 時間	>0.129
	48 時間	
	72 時間	
	96 時間	
NOEC (mg/L) ^{c)}	24 時間	≥0.129
	48 時間	
	72 時間	
	96 時間	

a) 試験開始時、48 時間後、試験終了時実測濃度の算術平均。幾何平均も同値であった

b) 最高試験濃度で死亡率が 0 % であったため、統計分析は行わなかった。平均実測濃度に基づく値

c) 平均実測濃度に基づく値

被験物質の飽和溶液の初期実測濃度は 0.132 mg/L であり、試験期間中の実測濃度はその ±10 % に維持された。また、その他の濃度区での試験期間中の実測濃度は、25 % 希釈濃度の 1 反復試料および 6.25 % 希釈濃度の 1 反復試料においてそれぞれ 48 時間および 96 時間に初期実測濃度の 79 % および 77 % であったが、それ以外の試料では、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

初期実測濃度の±20%以内に維持された。LC₅₀ 値及び NOEC 値は試験期間中での平均実測濃度を用いて算出した。

試験期間を通じて死亡した個体は観察されず、LC₅₀(96 時間)は>0.129 mg/L とされた。また、試験生物の行動及び外観について対照区と比較した結果、試験期間を通じて異常な行動及び外観は観察されず、NOEC(96 時間)は≥0.129 mg/L とされた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

ニジマスを用いた急性毒性試験

(資料 3)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2007 年

被験物質: アメトクトラジン (純度 %)

供試生物: ニジマス (*Oncorhynchus mykiss*) 一群各 10 尾, 体長: 5.0 cm, 体重: 0.99 g

方法: 暴露方式: 流水式

暴露期間: 96 時間

試験水量: 20 L

試験容器: 1 水槽あたり 1 日 100 L

照明: 16 時間明期

給餌: 無給餌

溶存酸素濃度: 9.2~9.9 mg/L (飽和溶存酸素濃度の 60 % 以上を保った。[暴露期間中、通気は行わなかった。])

試験水の pH: 7.8~8.1

希釈水: 脱塩素、炭素ろ過した水道水 (ドイツ、Frankenthal) を脱イオン水と混合し暴気したもの

試験水温: 14°C

結果:

試験濃度	設定濃度	飽和溶液の 0 %, 6.25 %, 12.5 %, 25 %, 50 %, 100 %
	平均実測濃度 ^{a)} (mg/L)	0, 0.00525, 0.00648, 0.0160, 0.0366, 0.0646
LC ₅₀ (mg/L) ^{b)}	24 時間	>0.0646
	48 時間	
	72 時間	
	96 時間	
NOEC (mg/L) ^{c)}	24 時間	≥0.0646
	48 時間	
	72 時間	
	96 時間	0.0366

a) 試験開始時、48 時間後、試験終了時実測濃度の算術平均。幾何平均も同値であった。

b) 最高試験濃度で死亡率が 0 % であったため、統計分析は行わなかった。平均実測濃度に基づく値

c) 平均実測濃度に基づく値

被験物質の飽和溶液の初期実測濃度は 0.0640 mg/L であり、試験期間中の実測濃度はその ±10 % に維持された。また、その他の濃度区での試験期間中の実測濃度は、初期実測濃度の ±20 % に維持された。LC₅₀ 値及び NOEC 値は平均実測濃度を用いて算出した。試験期間を通じて死亡した個体は観察されず、LC₅₀ (96 時間) は >0.0646 mg/L とされた。また、試験生物の行動及び外観について対照区と比較した結果、飽和濃度溶液において、96 時間後によろめきが観察され、NOEC (96 時間) は 0.0366 mg/L であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

2) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 4)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2007 年

被験物質: アメトクトラジン (純度 %)

供試生物: オオミジンコ (*Daphnia magna*) 2 時間以上 24 時間未満齢、一群各 5 頭 (4 連)

試験方法: 暴露方式: 止水式

暴露期間: 48 時間

試験水量: 50 L

試験容器: ガラス製容器

照明: 16 時間明期

給餌: 無給餌

溶存酸素濃度: 8.9~9.0 mg/L

試験水の pH: 8.01~8.09

希釈水: M4

試験水温: 20.4~20.7°C

結果:

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0、0.83
	平均実測濃度 ^{a)}	0、0.59
EC ₅₀ (mg/L) ^{b)}	24 時間	>0.59
	48 時間	>0.59
NOEC (mg/L) ^{c)}	48 時間	0.59

a) 算術平均。幾何平均も同値であった

b) 最高試験濃度で死亡/遊泳阻害率が 0 %であったため、統計分析は行わなかった。
平均実測濃度に基づく値

c) 平均実測濃度に基づく値

試験開始時および試験終了時における実測濃度の設定濃度に対する割合は、それぞれ 75.5 %および 66.6 %であり、EC₅₀ 値及び NOEC 値は、試験期間中での平均実測濃度を用いて算出した。

48 時間後の死亡/遊泳阻害率は、対照区、0.59 mg/L とともに 0 %であり、EC₅₀ (48 時間) 値は >0.59 mg/L とされた。

48 時間での 0.59 mg/L 試験区における試験生物の行動及び外観について対照区と比較した。異常な行動及び外観は観察されず、NOEC (48 時間) 値は 0.59 mg/L とされた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

3) 藻類生長阻害試験

(資料 5)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2008 年

被験物質: アメトクトラジン (純度 %)

供試生物: 緑藻 (*Pseudokirchneriella subcapitata*)

方法: 暴露方式: 止水式、振とう培養 (135 rpm)

暴露期間: 96 時間

試験容器: 100 mL 三角フラスコ

試験水量: 60 mL

照明: 連続、8000 Lux

初期細胞濃度: 6×10^3 細胞/mL

試験水の pH: 試験開始時は 8.1、終了時は 7.21~7.76

培養温度: $22 \pm 1^\circ\text{C}$

結果:

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	飽和溶液の 0 %、6.25 %、12.5 %、25 %、 50 %、100 %
	平均実測濃度 ^{a)}	
E_rC_{50} (0~96 時間) (mg/L) ^{b)}		> 0.118
E_yC_{50} (0~96 時間) (mg/L) ^{b)}		> 0.118
E_rC_{50} (0~72 時間) (mg/L) ^{b)}		> 0.118
E_yC_{50} (0~72 時間) (mg/L) ^{b)}		> 0.118
NOE_rC (72 時間) (mg/L) ^{c)}		0.036

a) 算術平均。幾何平均も同値であった

b) 平均実測濃度に基づく値

c) 平均実測濃度に基づき、Donnet post hoc 法で算出

試験溶液の初期実測濃度に対する試験終了時の実測濃度の割合は 61 %~97 %であった。したがって、 E_rC_{50} 値および E_yC_{50} 値は試験期間中での平均実測濃度を用いて算出した。

生長率を基準とした 0~72 時間の生長阻害率は、0.007、0.016、0.036、0.067 及び 0.118 mg/L でそれぞれ -0.7、0.0、0.4、2.5 及び 12.0 %であった。この結果より E_rC_{50} (0~72 時間) は >0.118 mg/L とされた。

細胞数を基準とした 0~72 時間の生長阻害率は、0.007、0.016、0.036、0.067 及び 0.118 mg/L でそれぞれ -3.3、-0.2、1.6、10.9 及び 42.0 %であった。この結果より E_yC_{50} (0~72 時間) は >0.118 mg/L とされた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

製剤を用いた水産動植物に対する影響試験

1) 魚類急性毒性試験

コイを用いた急性毒性試験

(資料 1)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2008 年

被験物質: アメトクトラジン水和剤 (18.9 %) (ザンプロフロアブル)

供試生物: コイ (*Cyprinus carpio*) 一群各 10 尾, 体長: 平均 5.3 cm, 体重: 平均 1.8 g

方 法: 暴露方式: 半止水式 (24 時間毎全量換水)

暴露期間: 96 時間

試験水量: 50 L (試験生物の体重 1 g 当り 1 L 以上/日であった。)

試験容器: 50 L 容角形ガラス製水槽

照 明: 16 時間明期

給 餌: 無給餌

溶存酸素濃度: 7.1~8.6 mg/L (飽和溶存酸素濃度の 60 % 以上を保った。[暴露期間中、通気は行わなかった。])

試験水の pH: 7.3~8.1 (pH の調整は行わなかった。)

希釈水: 水道水 (東京都多摩市) を脱塩素したもの

試験濃度: 製剤として 1000 mg/L での限度試験

試験水温: 21.3~22.4°C

結 果: 本試験濃度において試験期間中にコイの死亡は観察されず、24、48、72 および 96 時間での LC₅₀ はいずれも 1000 mg/L 以上であった。

試験生物の行動及び外観についても、対照区と比較し異常な行動及び外観は観察されなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

2) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 2)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2007 年

被験物質： アメトクトラジン水和剤 (18.9 %) (ザンプロフロアブル)

供試生物： オオミジンコ (*Daphnia magna*) 生後 24 時間未満齢, 一群各 5 頭 (4 連)

方法： 暴露方式： 止水式

暴露期間： 48 時間

試験水量： 50 mL

試験容器： 100 mL 容ガラス製水槽

照 明： 16 時間明期

給 餌： 無給餌

溶存酸素濃度： 9.3~9.5 mg/L

試験水の pH： 8.0~8.1

希釈水： M4

試験濃度： 製剤として 120 mg/L

試験水温： 20.3~20.8°C

結 果： 本試験濃度において試験期間中に遊泳阻害されたオオミジンコは観察されなかった。
従って 24 および 48 時間の EC₅₀ は 120 mg/L 以上とされた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

3) 藻類生長阻害試験

(資料 3)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2007 年

被験物質: アメトクトラジン水和剤 (18.9 %) (ザンプロフロアブル)

供試生物: 緑藻 (*Pseudokirchneriella subcapitata*, KORSHIKOV SAG 61.81)

方法: 暴露方式: 止水式、振とう培養

暴露期間: 72 時間

試験水量: 100 mL

試験容器: 250 mL 容三角フラスコ

照明: 連続、6000~10000 Lux

初期細胞濃度: 0.5×10^4 細胞/mL

試験水の pH: 試験開始時は 8.1~8.2、終了時は 8.5~9.5

評価: 0~72 時間における対照に対する生長曲線の面積及び平均生長率の阻害

培養温度: 21~25°C

結果:

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	3.13、6.25、12.5、25、50、100
	平均実測濃度	2.87、5.96、12.1、24.0、47.0、95.0
E_rC_{50} (mg/L)	0~72 時間	>100
E_yC_{50} (mg/L)	0~72 時間	>100
NOE_rC (mg/L)	0~72 時間	>100
NOE_yC (mg/L)	0~72 時間	50.0

実測濃度の設定濃度に対する割合は、試験期間を通じて 90 %以上であった。

試験期間中、どの試験濃度区においても生長率および細胞数を基準とした生長阻害は観察されず、 E_rC_{50} (0~72 時間) および E_yC_{50} (0~72 時間) は、設定濃度に基づき 100 mg/L 以上とされた。また、 NOE_rC および NOE_yC は、設定濃度に基づきそれぞれ 100 mg/L 以上および 50.0 mg/L であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

2. 水産動植物以外の有用生物に対する影響

2-1. 蚕

No.	供試生物	1 試験区 当りの 供試数	供試薬剤	試験方法	試験結果	試験機関 (報告年)
1	蚕 (<i>Bombyx mori</i>) 朝日×東海 (4 齢)	20 頭 (3 反復)	水和剤 (18.9%)	人口飼料混入・経口 毒性 50 倍希釈液 2.5mL/飼料 50g 飼料 混入。	累積死亡率：0%(4 日後) 生育遅延が認められた。結 繭数、健蛹歩合には差が認 められなかったが、繭重は 無処理に比較してやや少な かった。	(2008 年)
2	蚕 (<i>Bombyx mori</i>) 朝日×東海 (4 齢)		水和剤 (*)	桑葉浸漬・経口毒性 250 倍、1000 倍希釈液 を散布した桑葉を給与。	累積死亡率：0%(4 日後) 生育遅延が認められた。結 繭数、健蛹歩合には差が認 められなかったが、繭重、 繭層重は無処理に比較して やや少なかった。	

(*) アメトクトラジン 27.0 %・ジメトモルフ 20.3 %水和剤

2-2. ミツバチ

No.	供試生物	1 試験区 当りの 供試数	供試薬剤	試験方法	試験結果	試験機関 (報告年)
3	セイヨウミツバチ (<i>Apis mellifera</i> L)	10 頭 (3 反復)	原体 () %	接触毒性： 100.0、50.0、25.0、 6.3、3.1 $\mu\text{g a. i./bee}$ 検体をアセトンに溶解 し、5 μL を胸部に滴 下。	$\text{LD}_{50} > 100 \mu\text{g a. i./bee}$ (48 時間)	(/ 2006 年)
		10 頭 (5 反復)		経口毒性： 検体をアセトンに溶解し 飼料に混入。	$\text{LD}_{50} > 111.5 \mu\text{g a. i./bee}$ (48 時間)	
4		約 3000 頭/巣箱 /2 枚群	水和剤 (*)	イチゴ(施設栽培)に 1000 倍希釈液を 160L/10a 相当散布。 散布翌日より巣箱を 開放。	殺虫性、群態への影響、訪 花行動への影響なし。 処理区の死亡蜂数は、散布 から 5 日後まではやや多か ったが、全体を通じて明確 な差異はなかった。	(2008 年)

(*) アメトクトラジン 27.0 %・ジメトモルフ 20.3 %水和剤

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

2-3. 天敵

No.	供試生物	1 試験区 当りの 供試数	供試薬剤	試験方法	試験結果	試験機関 (報告年)
5	タイリクヒメハナカガ ムシ (3 齢幼虫)	10 頭 (3 反復)	水和剤 (18.9%)	500 倍希釈液 2 μ L/cm ² 散布 ドライフィルム法	死亡率： 0% (処理 48 時間後)	(2008 年)
6		10 頭 (3 反復) (250 倍) (1000 倍)	水和剤 (*)	250、1000 倍希釈液 2 μ L/cm ² 散布 ドライフィルム法	[250、1000 倍] 死亡率： 0% (処理 48 時間後)	
7	コレマンアブラ ハチ (成虫)	12 頭 (3 反復)	水和剤 (18.9%)	500 倍希釈液 2 μ L/cm ² 散布 ドライフィルム法	死亡率： 2.8% 補正死亡率： 0% (処理 48 時間後)	
8		12 頭 (3 反復) (250 倍) (1000 倍)	水和剤 (*)	250、1000 倍希釈液 2 μ L/cm ² 散布 ドライフィルム法	[250 倍] 死亡率： 2.6% 補正死亡率： 0% (処理 72 時間後) [1000 倍] 死亡率： 8.1% 補正死亡率： 5.4% (処理 72 時間後)	
9	ナミントウ (3 齢幼虫)	30 頭 (1 処理)	水和剤 (18.9%)	500 倍希釈液 2 μ L/cm ² 散布 ドライフィルム法	死亡率： 0% (処理 48 時間後)	
10		30 頭 (1 処理) (250 倍) (1000 倍)	水和剤 (*)	250、1000 倍希釈液 2 μ L/cm ² 散布 ドライフィルム法	[250、1000 倍] 死亡率： 0% (処理 48 時間後)	

(*) アメトクトラジン 27.0 %・ジメトモルフ 20.3 %水和剤

2-4. 鳥類

No.	試験の種類・ 被験物質	供試生物	1 群 当りの 供試数	投与 方法	投与 量	LD50 又は LC50 及び無影響量	観察 された 影響等	試験機関 (報告年)
1	急性経口毒性 原体(%)	マガモ (5-6 ヶ月 齢)	雌雄 各 5 羽	強制 経口	0, 500, 1000, 2000	LD50 : >2000mg/kg	毒性徴候 なし	(2007 年)

3. その他

No.	供試生物	1 試験区 当りの 供試数	供試薬剤	試験方法	試験結果	試験機関 (報告年)
11	コロマルハナハチ	30 株 10×3 ブロック (1 処理)	水和剤 (*)	1000 倍希釈液、 160L/10a を施設栽培 のミニトマトに散布して 1 日後に放飼し、訪花活 動、巣群を調査。	巣群ならびに訪花活動へ の影響なし。	(2008 年)

(*) アメトクトラジン 27.0 %・ジメトモルフ 20.3 %水和剤

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

VII. 使用時安全上の注意、解毒法等

1. 使用時安全上の注意事項

アメトクトラジン 18.9% 水和剤（ザンプロフロアブル）

- (1) 本剤は皮膚に対して弱い刺激性があるので皮膚に付着しないよう注意すること。
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) かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。

アメトクトラジン 27.0%・ジメトモルフ 20.3%水和剤（ザンプロDMフロアブル）

- (1) 誤飲などのないよう注意すること。
誤って飲み込んだ場合には吐き出させ、直ちに医師の手当を受けさせること。
本剤使用中に身体に異常を感じた場合には直ちに医師の手当を受けること。
- (2) 本剤は皮膚に対して弱い刺激性があるので皮膚に付着しないよう注意すること。
付着した場合には直ちに石けんでよく洗い落とすこと。
- (3) 散布の際は農薬用マスク、手袋、長ズボン・長袖の作業衣などを着用すること。
作業後は手足、顔などを石けんでよく洗い、うがいをすること。
- (4) かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。

2. 解毒法及び治療法

本剤の特異的な解毒法はない。
症状に応じた処置（洗浄・機能回復）を講じること。

3. 製造時、使用時等における事故例

なし

VIII 毒性

<毒性試験一覧表>

試験機関名略称

I. 原体

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 /LC ₅₀ 又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
1 (GLP)	急性毒性 (14 日間観察)	ラット	♀6	経口	2000	>2000	(2007)	毒 7
2 (GLP)	急性毒性 (14 日間観察)	ラット	♂5 ♀5	経皮	2000	>2000	(2007)	毒 8
3 (GLP)	急性毒性 (14 日間観察)	ラット	♂5 ♀5	吸入 (ダスト)	5.5mg/L	>5.5mg/L	(2006)	毒 9
4 (GLP)	皮膚刺激性 (72 時間観察)	ウサギ	♂3	貼付	0.5g	刺激性なし	(2006)	毒 11
5 (GLP)	眼刺激性 (72 時間観察)	ウサギ	♀3	点眼	0.1mL	刺激性なし	(2007)	毒 13
6 (GLP)	皮膚感作性 (Maximization)	モルモット	試験群 ♀10 対照群 ♀5	皮内および貼付	感作(皮内) : 5% 感作(貼付) : 60% 惹起(貼付) : 60%	感作性なし	(2007)	毒 15
7 (GLP)	急性神経毒性	ラット	♂10 ♀10	経口	0, 125, 500, 2000	>2000	(2009)	毒 18
	急性遅発性神経毒性	急性経口毒性および急性神経毒性の結果より、本剤に急性遅発性神経毒性が疑われないことから試験を省略。						毒 21
8 (GLP)	90 日間反復経口投与毒性	ラット	♂10 ♀10	混餌	0, 1500, 5000, 15000ppm ♂: 0, 105.8, 358.3, 1083.2 ♀: 0, 123.3, 415.8, 1235.1	15000ppm ♂: 1083.2 ♀: 1235.1	(2007)	毒 22
9 (GLP)	90 日間反復経口投与毒性	イヌ	♂4 ♀4	混餌	0, 3000, 10000, 30000ppm ♂: 0, 93, 299, 912 ♀: 0, 100, 330, 1006	30000ppm ♂: 912 ♀: 1006	(2007)	毒 28
10 (GLP)	90 日間反復経口投与毒性	マウス	♂10 ♀10	混餌	0, 500, 2000, 6000ppm ♂: 0, 100.8, 370.3, 1118.8 ♀: 0, 167.6, 596.9, 2086.5	6000ppm ♂: 1118.8 ♀: 2086.5	(2007)	毒 33
	21 日間反復経皮投与毒性	急性経皮毒性試験の結果より、毒性が弱いことが確認されたことから試験は不要と判断した。						毒 38
	90 日間反復吸入毒性	急性吸入毒性試験の結果より、毒性が弱いことが確認されたことから試験は不要と判断した。						毒 39

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ /LC ₅₀ 又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
11 (GLP)	反復投与神経毒性	ラット	♂10 ♀10	混餌	0, 1500, 5000, 15000ppm ♂: 0, 89.4, 299.9, 921.2 ♀: 0, 104.5, 349.7, 1077.2	15000ppm ♂: 921.2 ♀: 1077.2	(2009)	毒 40
	28日間反復遅発性神経毒性	急性毒性、急性および反復神経毒性試験の結果より、遅発性神経毒性がないと判断されたことから試験の実施を除外した。						毒 45
12 (GLP)	1年間反復経口毒性 12ヶ月	マウス	♂5 ♀5	混餌	0, 3000, 10000, 30000ppm ♂: 0, 84, 273, 848 ♀: 0, 85, 305, 936	30000ppm ♂: 848 ♀: 936	(2008)	毒 46
13 (GLP)	1年間反復経口毒性/発がん性 24ヶ月	ラット	主:♂50 ♀50 衛:♂10 ♀10	混餌	0, 150, 1500, 15000 ^a ppm ♂: 0, 6.9, 69.9, 870.7 ♀: 0, 9.6, 95.0, 979.3	15000 ^a ppm 発がん性なし ♂:870.7 ♀:979.3	(2008)	毒 53
14 (GLP)	発がん性 18ヶ月	マウス	♂50 ♀50	混餌	0, 60, 600, 6000ppm ♂: 0, 10.6, 104.2, 1099 ♀: 0, 15.2, 154.1, 1543	6000ppm 発がん性なし ♂: 1099 ♀: 1543	(2008)	毒 78
15 (GLP)	繁殖毒性 2世代	ラット	♂25 ♀25	混餌	設定用量: 0, 100, 300, 1000 F0: ♂:94.4, 282.6, 944.0 ♀ ^b :95.5, 285.3, 951.3 F1: ♂:93.6, 280.2, 938.7 ♀ ^b :96.8, 291.3, 965.3	設定用量: 1000 繁殖毒性なし F0: ♂: 944.0 ♀ ^b : 951.3 F1: ♂: 938.7 ♀ ^b : 965.3	(2008)	毒 91
16 (GLP)	催奇形性	ラット	妊娠♀ 25	経口	0, 100, 300, 1000	1000 催奇形性なし	(2006)	毒 100
17 (GLP)	催奇形性	ウサギ	妊娠♀ 25	経口	0, 100, 300, 1000	1000 催奇形性なし	(2008)	毒 108
18 (GLP)	変異原性 復帰突然変異 (<i>in vitro</i>)	サルモネラ菌	TA98, TA100, TA1535, TA1537		SPT および PIT ; S-9mix (+/-) 20~5000 μg/プレート	陰性	(2006)	毒 118
19 (GLP)	変異原性 染色体異常 (<i>in vitro</i>)	チヤイニス [®] ハムスター	V79細胞		実験1(S-9mix +/-): 3.1~100 μg/mL 実験2(S-9mix +/-): 6.3~200 μg/mL	陰性	(2005)	毒 121
20 (GLP)	変異原性 小核(骨髄) (<i>in vivo</i>)	マウス	♂5	経口	単回 500, 1000, 2000	陰性	(2005)	毒 126
21 (GLP)	変異原性 HPRT 前進突然変異 (<i>in vitro</i>)	チヤイニス [®] ハムスター	卵巣細胞		実験1(S-9mix +/-): 31.3~1000 μg/mL 実験2(S-9mix +/-): 25~300 μg/mL	陰性	(2007)	毒 129

SPT: 標準プレート法, PIT: プレインキュベーション法

^a: 雄動物の投与量は308日後から20000ppm, 336日後から終了までは22500ppmに増加した。

^b: 生育期間のデータ。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ /LC ₅₀ 又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁	
22 (GLP)	変異原性 染色体異常 (骨髓) (<i>in vivo</i>)	ラット	♂5	経口	0, 100, 500, 2000	陰性	(2005)	毒 133	
23 (GLP)	変異原性 不定期 DNA 合成 (肝細胞) (<i>in vivo</i>)	ラット	♂4	経口	0, 1000, 2000	陰性	(2005)	毒 135	
24 (GLP)	生体機能への影響に関する試験	中枢神経系					(2008)	毒 138	
		FOB	ラット	♂5	経口	0, 2000			>2000
		Irwin	マウス	♂3 ♀3	経口	0, 2000			>2000
		自発運動量	ラット	♂5	経口	0, 2000			>2000
		電撃痙攣	マウス	♂5	経口	0, 2000			>2000
		腎機能 尿量 電解質 浸透圧	ラット	♂5	経口	0, 2000			>2000
		循環器系 (無麻酔) 血圧 心拍数	ラット	♂5	経口	0, 200, 600, 2000			>2000
25 (GLP)	免疫毒性	マウス	♀8	混餌	0, 500, 2000, 6000ppm	6000ppm	(2009)	毒 143	
					0, 160, 603.5, 1955.7	1955.7 免疫毒性なし			

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

II. 原体混在物・代謝物

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 /LC ₅₀ 又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
原体混在物 ()								
IM-1	変異原性 復帰突然変異 (<i>in vitro</i>)	サルモネラ菌; TA100, TA98, TA1535, TA1537 大腸菌; WP2 uvrA			SPT(S-9mix(+/-)) ; 20-5000 µg/ﾌﾟﾚｯﾄ PIT(S-9mix(+/-)) ; TA98 を除く ; 20-5000 µg/ﾌﾟﾚｯﾄ TA98 ; 2-500 µg/ﾌﾟﾚｯﾄ	陰性	(2008)	毒 148
原体混在物 ()								
IM-2	変異原性 復帰突然変異 (<i>in vitro</i>)	サルモネラ菌; TA100, TA98, TA1535, TA1537 大腸菌; WP2 uvrA			SPT(S-9mix(+/-)) ; 20-5000 µg/ﾌﾟﾚｯﾄ PIT(S-9mix(+/-)) ; 312.5-5000 µg/ﾌﾟﾚｯﾄ	陰性	(2008)	毒 152
代謝物 ()								
MT-1	変異原性 復帰突然変異 (<i>in vitro</i>)	サルモネラ菌; TA100, TA98, TA1535, TA1537 大腸菌; WP2 uvrA			SPT(S-9mix(+/-)) ; 24-6000 µg/ﾌﾟﾚｯﾄ PIT(S-9mix(+/-)) ; 24-6000 µg/ﾌﾟﾚｯﾄ	陰性	(2005, 2006)	毒 155
MT-2	変異原性 小核(骨髓) (<i>in vivo</i>)	マウス	♂5	経口	575, 1150, 2300	陰性	(2006)	毒 158
代謝物 ()								
MT-3	90 日間 反復投与毒性	ラット	♂♀10	混餌	0, 1500, 5000, 15000 ppm	15000ppm	(2008)	毒 160
					♂ ; 0, 89.5, 298.8, 942.6 ♀ ; 0, 107.1, 348.6, 1093.6	♂ ; 942.6 ♀ ; 1093.6		
MT-4	変異原性 復帰突然変異 (<i>in vitro</i>)	サルモネラ菌; TA100, TA98, TA1535, TA1537 大腸菌; WP2 uvrA			SPT(S-9mix(+/-)) ; 20-5000 µg/ﾌﾟﾚｯﾄ PIT(S-9mix(+/-)) ; 4-2500 µg/ﾌﾟﾚｯﾄ 500-4000 µg/ﾌﾟﾚｯﾄ	陰性	(2005・ 2006)	毒 165
MT-5	変異原性 染色体異常試験 (<i>in vitro</i>)	チャイニーズハムスター-V79 細胞 1)処理4hr+標本作製18hr 2)処理18hr+標本作製18hr 3)処理18hr+標本作製28hr 4)処理4hr+標本作製28hr			I 1)S-9mix(+/-) ; 275-2200 µg/mL II 2)S-9mix(-) ; 275-2200 µg/mL 3)S-9mix(-) ; 1100-2200 µg/mL 4)S-9mix(+) ; 550-2200 µg/mL	陰性	(2007)	毒 169
MT-6	変異原性 遺伝子突然変異 (HPRT) (<i>in vitro</i>)	チャイニーズハムスター-卵巣細胞			試験 1 S-9mix(-) ; 800-1800 µg/mL S-9mix(+) ; 100-1000 µg/mL 試験 2 S-9mix(-) ; 1400-1600 µg/mL S-9mix(+) ; 500-1000 µg/mL	陰性	(2006)	毒 173

SPT : 標準ﾌﾟﾚｯﾄ法, PIT : ﾑﾞﾚｲﾝｷｬﾍﾞｰｼｮﾝ法

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ /LC ₅₀ 又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
MT-7	変異原性 小核(骨髄) (<i>in vivo</i>)	マウス	♂5	経口	0, 500, 1000, 2000	陰性	(2006)	毒176
代謝物 ()								
MT-8	90日間 反復投与毒性	ラット	♂♀10	混餌	0, 1500, 5000, 15000 ppm ♂: 0, 96.9, 317.9, 1033.5 ♀: 0, 114.9, 418.0, 1161.4	15000ppm ♂: 1033.5 ♀: 1161.4	(2008)	毒178
MT-9	変異原性 復帰突然変異 (<i>in vitro</i>)	カモネチ菌: TA100, TA98, TA1535, TA1537 大腸菌: WP2 uvrA			SPT(S-9mix(-/+)); 20-5000 µg/プレート PIT(S-9mix(-)); 2-5000 µg/プレート (S-9mix(+)); 0.4-2500 µg/プレート	陰性	(2007)	毒184
MT-10	変異原性 染色体異常試験 (<i>in vitro</i>)	チャイニーズハムスター-V79細胞 1)処理4hr+標本作製18hr 2)処理18hr+標本作製18hr 3)処理18hr+標本作製28hr 4)処理4hr+標本作製28hr			I 1)S-9mix(+/-); 131.3-2100 µg/mL II 2)S-9mix(-); 131.3-2100 µg/mL 3)S-9mix(-); 525-2100 µg/mL 4)S-9mix(+); 131.3-2100 µg/mL	陰性	(2007)	毒190
MT-11	変異原性 遺伝子突然変異 (HPRT) (<i>in vitro</i>)	チャイニーズハムスター-卵巣細胞			試験1 S-9mix(-/+); 131.3-2100 µg/mL 試験2 S-9mix(-);500-2100 µg/mL S-9mix(+);131.3-2100 µg/mL	陰性	(2006)	毒194

SPT: 標準プレート法, PIT: プレインキュベーション法

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Ⅲ. 製剤

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 /LC ₅₀ 又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
ザンプロフロアブル ()								
F1-1 (GLP)	急性経口 (14日間観察)	ラット	♀6	強制経口	2000	>2000	(2006)	毒 198
F1-2 (GLP)	急性経皮 (14日間観察)	ラット	♂♀各5	経皮	5000	>5000	(2006)	毒 199
F1-3 (GLP)	急性吸入 (14日間観察)	ラット	♂♀各5	吸入	5.1mg/L (実測値)	>5.1mg/L	(2007)	毒 200
F1-4 (GLP)	皮膚刺激性 (72時間観察)	ウサギ	♂2 ♀1	貼付 半閉塞	0.5mL	刺激性なし	(2006)	毒 202
F1-5 (GLP)	眼刺激性 (72時間観察)	ウサギ	♂2 ♀1	点眼	0.1mL	刺激性なし	(2006)	毒 204
F1-6 (GLP)	皮膚感作性 Buehler 法 48時間観察	モルモット	投与群 : 20 対照群 : 10	貼付 閉塞	感作 : 原液 0.5mLx3 惹起 : 原液 0.5mLx1	感作性なし	(2009)	毒 207
ザンプロ DM フロアブル ()								
F2-1 (GLP)	急性経口 (14日間観察)	ラット	♀	強制経口	500, 2000	2000>LD ₅₀ >500	(2007)	毒 209
F2-2 (GLP)	急性経皮 (14日間観察)	ラット	♂♀各5	経皮	5000	>5000	(2007)	毒 211
F2-3 (GLP)	急性吸入 (14日間観察)	ラット	♂♀各5	吸入	5.1mg/L (実測値)	>5.1mg/L	(2007)	毒 212
F2-4 (GLP)	皮膚刺激性 (72時間観察)	ウサギ	♂3	貼付 半閉塞	0.5mL	刺激性なし	(2007)	毒 214
F2-5 (GLP)	眼刺激性 (72時間観察)	ウサギ	♂1 ♀2	点眼	0.1mL	刺激性なし	(2007)	毒 216
F2-6 (GLP)	皮膚感作性 Buehler 法 48時間観察	モルモット	投与群 : 20 対照群 : 10	貼付 閉塞	感作 : 原液 0.5mLx9 惹起 : 原液 0.5mLx1	感作性なし	(2007)	毒 219

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

I. 原体毒性

1. 急性毒性

1-1. ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 1)

試験実施機関：

報告書作成年：2007年（GLP 対応）

検体の純度：

試験動物： Wistar 系ラット [HanRcc:WIST (SPF)] 雌 6 匹
試験開始時約 8-12 週齢、試験開始時体重 173-183g

試験期間： 14 日間観察

試験方法： 毒性等級法（OECD423、2001年12月17日）

方 法： 検体をすりつぶして 0.5%カルボキシメチルセルロース溶液に懸濁させて投与液を調製した。投与前少なくとも 16 時間絶食させた動物に投与液を 2000mg/kg 用量となるよう単回強制経口投与した。投与容量は 10mL/kg 体重とした。

試験項目： 動物の死亡および毒性徴候を 14 日間観察し、体重は投与開始直前およびその後は週 1 回測定した。試験終了時の全生存動物は屠殺し、肉眼的病理検査に供した。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	2000
LD ₅₀ 値 (mg/kg)	>2000
死亡開始および終了時間	死亡なし
症状発現および消失時間	症状なし
死亡の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	2000
症状の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	2000

毒性徴候は認められなかった。体重は順調に増加した。
肉眼的病理検査において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 BASF ジャパン株式会社にある。

1-2. ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 2)

試験実施機関：

報告書作成年：2007年（GLP 対応）

検体の純度：

試験動物： Wistar 系ラット [HanRcc:WIST (SPF)] 雌雄各 5 匹
試験開始時 雄；約 8-10 週齢、雌；約 12-14 週齢、
試験開始時体重 雄；263-279g、雌；222-229g

試験期間： 14 日間観察

方 法： 検体をすりつぶして 0.5%カルボキシメチルセルロース溶液に懸濁させて投与液を調製した。投与 24 時間前に刈毛した動物の背部に 2000mg/kg 用量となるよう単回投与し、投与部位は 24 時間半閉塞に保持した。24 時間後に投与部位を微温湯で清拭した。投与容量は 4mL/kg とした。

試験項目： 動物の死亡および毒性徴候を 14 日間観察した。皮膚反応は検体除去時およびその後は 1 週間に 1 回及び試験終了日に評点をつけた。体重は投与開始直前およびその後は 1 週間に 1 度測定した。試験終了時の全生存動物は屠殺し、肉眼的病理検査に供した。

結果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	雌雄：2000
LD ₅₀ 値 (mg/kg)	雌雄>2000
死亡開始および終了時間	死亡なし
症状発現および消失時間	症状なし
死亡の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	2000
症状の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	2000

毒性徴候および適用部位の皮膚反応は認められなかった。体重は順調に増加した。肉眼的病理検査において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 BASF ジャパン株式会社にある。

1-3. ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 3)

試験実施機関：

報告書作成年：2006年（GLP 対応）

検体の純度：

試験動物： Wistar 系ラット [HanRcc:WIST (SPF)] 雌雄各 5 匹

試験開始時 雄：約 9-10 週齢、雌：約 12-13 週齢、

試験開始時体重 雄：274.3-300.4g、雌：210.2-222.6g

試験期間： 14 日間観察

方法： 粉状の検体を容器内でよく攪拌し、圧縮空気とともにダスト発生機内でダストを発生させて吸入チャンバーに導入し、動物に 4 時間鼻部暴露させた。対照群は設けなかった。検体が固まらないように 1% (w/w) の Aerosil を添加した。暴露濃度は重量測定法により実測濃度を求め、粒子径分布も測定した。

試験条件：

設定濃度 (mg/L)	51.1
実測濃度 (mg/L)*	5.5
粒子径分布 (%)	
粒子径 (μm)**	
<1.2	21.2
1.2~2.8	25.2
2.8~5.5	28.45
5.5~8.5	12.0
8.5~18.2	0.75
18.2~29.5	5.5
空気力学的質量中位径 (μm)**	2.8
呼吸可能な粒子 (<5.5 μm) の割合 (%)**	74.85
チャンバー容積 (L)	約 55
チャンバー内通気量 ($\text{m}^3/\text{時間}$)	1.5
暴露条件	ダスト 4 時間、鼻部暴露

*：4 回の平均値、**：2 回の平均値

試験項目： 動物の死亡および毒性徴候を 14 日間観察した。体重は投与開始前、開始後は週 1 回観察した。試験終了時の全生存動物は屠殺し、肉眼的病理検査に供した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

結果：

投与方法	吸入
投与量 (mg/L)	雌雄：5.5
LC ₅₀ 値 (mg/L)	雌雄>5.5
死亡開始および終了時間	死亡なし
症状発現および消失時間	発現；暴露中 消失；第6日目
死亡の認められなかった 最高投与量 (mg/L)	5.5

毒性兆候として、呼吸数の増加、うずくまり姿勢、被毛の汚れおよび立毛が観察された。体重増加は順調であった。

肉眼的病理検査では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 BASF ジャパン株式会社にある。

2. 皮膚及び眼に対する刺激性

2-1. ウサギにおける皮膚刺激性試験

(資料 4)

試験実施機関：

報告書作成年：2007年（GLP 対応）

検体の純度：

試験動物： ニュージーランド白色ウサギ 雄 3 匹

試験開始時 約 8 ヶ月齢、試験開始時体重 3.77-4.01kg

試験期間： 72 時間観察

方 法： 検体 0.5g を最少量の蒸留水で湿らせて、刈毛した動物の腹側部適用し、2.5x2.5cm のパッチで覆い半閉塞貼付した。4 時間後パッチを除去し、Lutrol[®]E400*または Lutrol[®]E400 と水(1:1)を用いて残余の検体を除去した。

試験項目： パッチ除去直後および 1、24、48 ならびに 72 時間後に皮膚反応を観察した。皮膚反応評点は以下の基準を用いた。

紅斑および痂皮形成

- 0： 紅斑なし
- 1： 非常に軽度の紅斑（かろうじて識別できる）
- 2： はっきりした紅斑
- 3： 中等度から重度の紅斑
- 4： 重度の紅斑（ビート赤色）から紅斑の評点化を妨げる痂皮形成

浮腫形成

- 0： 浮腫なし
- 1： 非常に軽度の浮腫（かろうじて識別できる）
- 2： 軽度の浮腫（はっきりした膨隆により範囲の境界が明瞭である）
- 3： 中等度の浮腫（膨隆約 1mm）
- 4： 重度の浮腫（膨隆 1mm 以上および適用範囲を超えている）

* Polyethylenglycol

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

結果： 結果を以下の表に示す。

動物 番号	項目	最高 評点	パッチ除去後時間 (h)					24-72h の平均
			0h	1h	24h	48h	72h	
01	紅斑・痂皮	4	1	1	1	0	0	0.3
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0
02	紅斑・痂皮	4	1	1	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0
03	紅斑・痂皮	4	1	1	1	0	0	0.3
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	1	1	0.67	0	0	0.2
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0
合 計		8	1	1	0.67	0	0	

Commission Directive 67/548/EEC 及び OECD Harmonized Integrated Classification System により本試験条件下で検体はウサギの皮膚に対し刺激性を有しないと結論する。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

2-2. ウサギにおける眼刺激性試験

(資料 5)

試験実施機関：

報告書作成年：2007年 (GLP 対応)

検体の純度：

試験動物： ニュージーランド白色ウサギ 雌 3匹

試験開始時 約 5ヶ月齢、試験開始時体重 3.42-3.72kg

試験期間： 72時間観察

方 法： 検体 0.1mL (34mg 相当) を動物の右眼に適用し、24 時間後に 3-6 mL の温水で洗浄した。

試験項目： 適用 1、24、48 および 72 時間後に眼の刺激性反応を観察した。無処置の左眼を対照眼とした。

眼刺激性評点は以下の基準を用いた。

角膜混濁 (op)

0： 混濁なし。

1： 散在性～び漫性の不透明化。正常な光沢がやや鈍くなることは含まない (虹彩を明視できる程度)。

2： 半透明な部位が容易に識別でき、虹彩の細部がわずかにぼやける。

3： 真珠様の領域、虹彩の細部が観察できないが、瞳孔の大きさはかろうじて識別できる。

4： 角膜不透明、虹彩は透視できない。

角膜混濁の範囲 (ar)

1： $> 0 \leq 1/4$

2： $> 1/4 \leq 1/2$

3： $> 1/2 \leq 3/4$

4： $> 3/4$

虹彩

0： 正常。

1： はっきりした皺壁形成、充血、腫脹、角膜周囲の充血 (いずれかあるいは全て、もしくは組み合わせ) が見られるが、対光反射は認められる。

2： 対光反射消失、出血、広範囲の破壊 (これらのいずれかまたは全て)。

結膜発赤 (red)

0： 血管正常。

1： 血管のはっきりした充血

2： び漫性の深紅色、個々の血管は容易に識別できない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

3: び漫性の牛肉様発赤

結膜浮腫 (sw)

- 0: 浮腫なし。
- 1: 正常を超える腫脹(瞬膜も含む)。
- 2: 眼瞼の部分的反外を伴う腫脹。
- 3: 1/2 の眼瞼閉鎖を伴う腫脹。
- 4: 1/2 以上の眼瞼閉鎖を伴う腫脹。

結膜の分泌物 (di)

- 0: 分泌物なし。
- 1: 正常を超える分泌物(正常な動物の内眦に見られる少量は含まない)。
- 2: 眼瞼及び眼瞼に接する被毛を湿潤。
- 3: 眼瞼及び眼の周囲を相当範囲湿潤。

結果: 以下に結果を示す。

動物 番号	項目		最高 評点	眼刺激性評点				24-72h の平均
				1h	24h	48h	72h	
01	角膜	程 度	4	0	0	0	0	0.0
		面 積	4	-	-	-	-	-
	虹彩		2	0	0	0	0	0.0
	結膜	発 赤	3	2	0	0	0	0.0
		浮 腫	4	1	0	0	0	0.0
		分泌物	3	1	0	0	0	0.0
02	角膜	程 度	4	0	0	0	0	0.0
		面 積	4	-	-	-	-	-
	虹彩		2	0	0	0	0	0.0
	結膜	発 赤	3	2	0	0	0	0.0
		浮 腫	4	1	0	0	0	0.0
		分泌物	3	1	0	0	0	0.0
03	角膜	程 度	4	0	0	0	0	0.0
		面 積	4	-	-	-	-	-
	虹彩		2	0	0	0	0	0.0
	結膜	発 赤	3	1	0	0	0	0.0
		浮 腫	4	1	0	0	0	0.0
		分泌物	3	1	0	0	0	0.0
3匹の平均値*			110	7.3	0.0	0.0	0.0	

*: Draizeによる評点, -: 範囲なし

評点合計=角膜評点+虹彩評点+結膜評点

角膜評点: (混濁)x(混濁領域)x5、虹彩評点: 虹彩 x5、結膜評点: {(発赤)+(浮腫)+(分泌物)}x2

また、適用1時間後には全動物に限局的領域の強膜血管の充血がみられた。全ての所見は24時間後には消失した。

Commission Directive 67/548/EEC 及び OECD Harmonized Integrated Classification Systemにより、本検体はウサギの眼に対し刺激性はないと判断する。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

3. 皮膚感作性試験

3-1. モルモットにおける皮膚感作性試験

(資料 6)

試験実施機関：

報告書作成年：2007年（GLP 対応）

検体の純度：

試験動物： Dunkin Hartley (CrI:HA)系モルモット

試験群：雌 10 匹、陰性対照群：雌 5 匹

試験開始時 5-8 週齢、試験開始時体重 365-416g

試験期間： 48 時間観察

方 法： Maximization 法

皮内感作： 以下の調製液を刈毛した動物の頸部背中心対称に各 2 箇所皮内投与した。

a) フロイントアジュバント (FSC)/0.9%生理食塩水 (1:1) : 0.1mL

b) 検体 5%懸濁液 (1%カルボキシメチルセルロース (CMC) 水溶液を溶媒として調製) : 0.1mL

c) 検体 5%懸濁液 (FSC/0.9%生理食塩水 (1:1)) : 0.1mL

陰性対照群には以下の調製液を試験群と同様に投与した。

a) FSC/0.9%生理食塩水 (1:1) : 0.1mL

b) 非希釈の溶媒 : 0.1mL

c) 検体を含まない 50%溶媒調製液 (FSC/0.9%生理食塩水 (1:1)) : 0.1mL

経皮感作： 皮内感作の 1 週間後に刈毛した動物の頸部に 60%検体懸濁液 (1%CMC 溶液) を 48 時間半閉塞貼付した。陰性対照は溶媒の CMC が影響を与えないものであると考えられることから適用せず無処置とした。

惹 起： 経皮感作の 2 週間後に刈毛した試験群及び陰性対照群の動物の腹側部に 60%検体懸濁液 (1%CMC 溶液) を 24 時間半閉塞貼付した。

濃度設定根拠： 予備試験として 2 匹の動物に検体 5%濃度を本試験と同様に皮内投与したところ、24 時間後に適用部位に中等度から強度の紅斑と腫脹がみられた。

また、4 匹の動物に検体 60%および 25%濃度を本試験と同様に 24 時間半閉塞貼付したところ 60%および 25%濃度ともに 1 時間後にまだらな紅斑がみられた以外、24 および 48 時間後ともに皮膚反応は見られなかった。

よって、本試験には皮内感作には中等度から重度の刺激の見られた 5%濃度を、経皮感作および惹起には皮膚反応がほとんど見られなかった 60%濃度を選択した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

観察項目： 皮内投与の 24 時間後、経皮投与終了時および惹起終了 24 時間後ならびに 48 時間後に適用部位の皮膚反応を観察した。

皮膚反応は以下の基準で観察した。

- 0; 変化なし
- 1; 不連続、不均一の紅斑
- 2; 中等度及び融合した紅斑
- 3; 強度の紅斑および腫脹

結果の判定： 本試験において試験群の動物の 30%以上が陽性反応を示した場合、検体には皮膚感作性ありと判断する。(Commission Directive 67/548/EEC および OECD Harmonized Intergrated Classification Systemに基づく)

結果：

皮内および経皮感作でみられた皮膚反応評点を以下に示す。

群	動物数	皮内感作 (24 時間後)												経皮感作			
		a)				b)				c)							
		皮膚評点				皮膚評点				皮膚評点				皮膚評点			
		0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
試験群	10	0	0	0	10	0	0	10*	0	0	0	0	10	0	0	10**	0
陰性対照群	5	0	0	0	5	5	0	0	0	0	0	0	5	-	-	-	-

*: 腫脹、**: 外皮が部分的に開いている

惹起後の皮膚反応評点を以下に示す。

群			動物数	皮膚反応動物数										陽性率 (%)			
				24hr 皮膚評点					計	48hr 皮膚評点					計	24h	48h
				0	1	2	3	計		0	1	2	3	計			
検体投与	皮内:5%検体 経皮:60%検体	60% 検体	10	8	2	0	0	2/ 10	10	0	0	0	0/ 10	20	0		
陰性対照	皮内:溶媒 経皮:無処置		5	5	0	0	0	0/ 10	5	0	0	0	0/ 10	0	0		

陽性反応を示した動物は 20%であり、本検体は試験条件下において陰性であると判断する。

本試験の直近に実施した陽性対照物質の試験は次の表のとおりであり、試験系は担保されたと判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

プロジェクト 番号	実施日		惹 起 (陽性反応動物数)					
			陽性対照物質			溶媒 (Lutrol 400)		
			24 h	48 h	合計	24 h	48 h	合計
32H0288/982077	2006 年 8-9 月	陰性対照群	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		陽性対照群	8/10	6/10	8/10	0/10	0/10	0/10

陽性対照物質 : Alpha-Hexylcinnamaldehyde 原体 (85%)

感作 皮内投与 5% パラフィン油, 5% 完全フロントアジュバント/生理食塩水

経皮投与 10% Lutrol 400

惹起 経皮投与 5% Lutrol 400

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

4. 急性神経毒性

4-1. ラットを用いた強制単回経口投与神経毒性試験

(資料 7)

試験実施機関：

報告書作成年：2009年（GLP 対応）

検体の純度：

試験動物： CrI:wi (Han)系 Wistar ラット 1群雌雄各10匹

試験開始時 雌雄49日齢 試験開始時体重 雄189.0-237.0g, 雌137.7-168.7g

投与方法： 所定量の検体を1%カルボキシメチルセルロース水溶液に懸濁して調製し、0、125、500および2000mg/kg体重となるようにラットに単回強制経口投与した。投与容量は10mL/kgとした。

用量設定根拠： 本検体は毒性が弱いことがラットを用いた急性経口毒性試験で確認されていることから、高用量を限界用量の2000mg/kgに設定し、以下500および125mg/kgを設定した。

試験期間： 14日間観察

観察・検査項目および結果：

死亡率： 死亡を毎日観察した。

試験期間中、死亡は認められなかった。

一般状態： 異常な兆候の有無について毎日観察した。

検体投与に関連する一般状態の変化は認められなかった。

体重および体重増加量： 体重は投与開始前(-6日)、0(投与日)、7および14日に測定し、各測定日の体重と試験0日の体重の差を求めた。

表1に試験終了時の群平均体重および増加量を示す。試験期間中、対照群に比して全投与群において体重および体重増加量の有意な変化は認められなかった。

表1. 試験終了時(14日目)の群平均体重および体重増加量

用量 (mg/kg)		0 (対照)	125	500	2000
雄	体重 (g)	279.9	276.2	276.7	279.2
	増加量 (g)	64.7	62.7	65.0	64.9
雌	体重 (g)	183.8	184.9	184.5	185.2
	増加量 (g)	30.9	31.5	29.7	28.5

統計検定：Dunnett 検定(両側)；有意差なし($p \leq 0.05$)。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

機能観察バッテリー (FOB) : 投与開始前(-6 日)、0、7 および 14 日に全動物について以下の項目を検査した。検査はブラインドで行った。

ホームケージ観察 : 姿勢、振戦、痙攣、異常動作、歩行障害、その他の所見

オープンフィールド観察 : ケージから取り出す際の行動、被毛、皮膚、流涎、鼻汁分泌、流涙、眼/瞳孔サイズ、姿勢、眼瞼閉鎖、呼吸、振戦、痙攣、異常動作、歩行異常、活動/覚醒レベル、2 分間以内の糞(糞粒数/外観/堅さ)、2 分間以内の尿(外観/量)、2 分間以内の立ち上がり回数

感覚運動テスト/反射 : 接近反応、接触反応、視覚(視覚性踏み直り反応)、瞳孔反応、耳介反射、聴覚(驚愕反応)、動作の協調性(立ち直り反応)、取扱い中の行動、異常発声、疼痛知覚(テールピンチ)、前肢の握力、後肢の握力、着地開脚幅テスト、その他の所見

いずれの項目においても対照群と投与群との間に変化は認められなかった。

自発運動量 : FOB と同時期に、全動物についてケージあたり 18 ビームを設置した新しいケージにラットを移し、5 分間ずつ 12 回(計 60 分)に亘って光線を遮断する回数を数えた。検査中、絶食および絶水させた。

雌雄に認められた有意な変化を表 2 に示す。これらの変化はいずれも散発的で、他のインターバルおよび 12 回の合計遮断回数はいずれも対照群と比して同等であることから偶発的なもので、投与の影響ではないと判断した。

表 2. 自発運動量

検査時期 (日)	性	インターバル (回目)	用量群(mg/kg)		
			125	500	2000
0	雄	3	142.5 ↑		
		10			574.0 ↑
7	雌	4			155.0 ↑
14	雄	12		300.8 ↑	
	雌	6	61.4 ↓		

Dunnett (両側) 検定 : ↑ ↓ ; $p \leq 0.05$, ↑ ↓ ; $p \leq 0.01$

表中の数値は対照群を 100 とした場合の割合 (%)

空欄は有意差なし。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

肉眼的病理検査： 投与期間終了時に動物を約 16～20 時間絶食し、群あたり雌雄各 5 匹の動物を深麻酔下で灌流固定して屠殺した。灌流固定したラットは神経病理学的病変および可視的臓器について肉眼的病理検査を実施した。

肉眼的病理検査において異常は認められなかった。

臓器重量： 肉眼的病理検査の後、脳（嗅球を除く）重量を測定した。

絶対および相対（対体重）脳重量はともに対照群と比して有意な変化は認められなかった。（Kruskal-Wallis test、両側 有意差なし（ $p \leq 0.05$ ））

病理組織学的検査： 灌流固定した全動物について、以下の臓器/組織について中性緩衝 4%ホルマリン中に固定した。

臓器試料の原部位

脳（横断切片）：

- ・ 前頭葉
- ・ 間脳及び海馬を伴う頭頂葉
- ・ 後頭葉及び側頭葉を伴う中脳
- ・ 橋
- ・ 小脳
- ・ 延髄

脳関連の臓器/組織：

- ・ 網膜及び視神経を伴う眼

脊髄（横断及び縦断切片）：

- ・ 頸膨大（C3～C6）
- ・ 腰膨大（L1～L4）

末梢神経系：

- ・ 後根神経節（C3～C6 から 3 点）
- ・ 後根線維（C3～C6）
- ・ 前根線維（C3～C6）
- ・ 後根神経節（L1～L4 から 3 点）
- ・ 後根線維（L1～L4）
- ・ 前根線維（L1～L4）
- ・ 近位坐骨神経（横断及び縦断切片）
- ・ 近位脛骨神経（膝部）（横断及び縦断切片）
- ・ 遠位脛骨神経（下肢部）（横断及び縦断切片）
- ・ 神経を伴うガッサー神経節
- ・ 腓腹筋

対照群および高用量群を対象に、ガッサー神経節および腓腹筋を除く末梢神経はエポキシ樹脂に包埋し、半薄切片を作製後Ⅱ-メチレンブルー・塩基性フクシン（AMbf）で染色し、そのほかの臓器/組織についてはパラフィンに包埋してヘマトキシリン-エオジン（H&E）で染色した。これらの切片を光学顕微鏡で検査した。

対照群の雌 1 例に近位脛骨神経軸索変性が認められたが、それ以外に神経毒性を示す組織病理学的所見は認められなかった。

以上の結果より、検体を最大 2000mg/kg 用量を単回強制経口投与したが、検体投与による毒性徴候および神経毒性は認められなかった。

従って、本試験条件における全身毒性および神経毒性の無毒性量（NOAEL）は雌雄とも 2000mg/kg であると判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

5. 急性遅発性神経毒性

ラットを用いた急性経口毒性および急性神経毒性試験より遅発性神経毒性の懸念がないことから試験は不用と判断し、実施しなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

6. 90 日間反復経口投与毒性

6-1. 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 8)

試験実施機関：

報告書作成年：2007 年 [GLP 対応]

検体の純度：

試験動物： Wistar 系ラット [CrI:WI (Han)] 1 群雌雄各 10 匹

試験開始時約 6 週齢、試験開始時体重 雄 137.6-163.9g、雌 109.3-132.5g

投与期間： 90 日間 (2005 年 6 月 22 日～2005 年 9 月 21 日)

投与方法： 所定量の検体を少量の飼料と混和してプレミックスを調製し、飼料を追加混入して 0、1500、5000 および 15000ppm 濃度の飼料を調製し、動物に随時摂取させた。調製飼料は 50 日間の安定性が確認されており、この期間内で調製・供給した。

用量設定根拠： 同研究所で本試験と同じ系統のラットを用いた予備試験を実施し、0、1500、5000 および 15000ppm 濃度の検体混入飼料を 4 週間投与したところ、15000ppm 群においても特異的な毒性はみられなかった。この用量は検体摂取量として 1000mg/kg/日に相当するものであると予想されることから、本試験での最高用量として、以下の用量群を設定した。

0、1500、5000 および 15000ppm

観察・検査項目および結果：

一般状態および死亡率： 動物の生死および毒性徴候を毎日観察した。詳細な一般状態の観察を試験開始前および試験開始後は週 1 回実施した。

5000ppm 群の雌 1 例が投与 86 日目の採血中に死亡したが、検体投与に関連したものではなかった。

一般状態は対照群および投与群ともに変化はみられなかった。

飼料摂取量： 飼料摂取量を毎週 (7 日毎) 測定し、動物 1 匹 1 日当たりの摂取量 (g) として平均値を計算した。

摂餌量は対照群および投与群ともに同等で、検体投与に関連した変化は認められなかった (Dunnett 検定；両側 $p \leq 0.05$, 有意差なし)。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

飲水量： 目視により毎日観察した。

飲水量に検体投与に関連した変化はみられなかった。

体重： 試験開始前、動物の無作為化のために測定した。投与開始後は 0 日および毎週測定した。試験開始日(0 日)との差を体重増加量とした。

体重の推移を図 1 および 2 に示す。雌雄ともに体重および体重増加量に検体投与に関連した影響はなかった (Dunnett 検定 ; 両側 $p \leq 0.05$, 有意差なし)。

図 1. 体重推移—雄

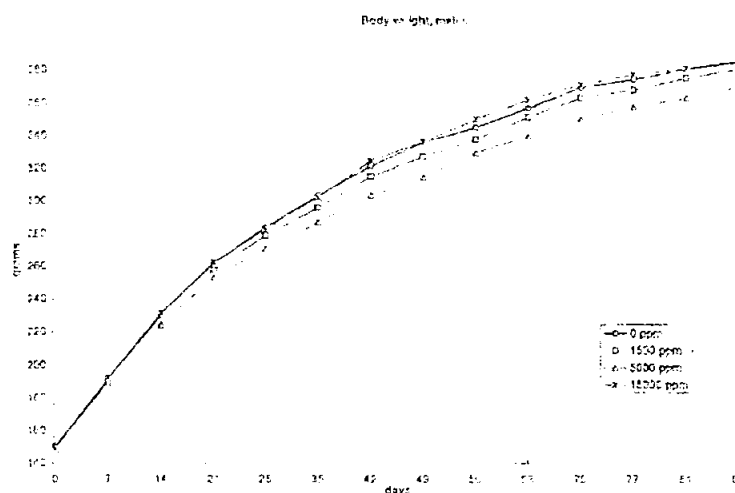
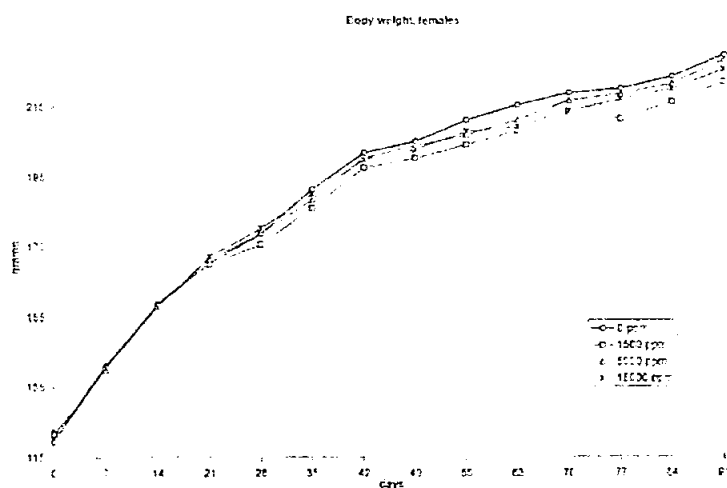


図 2. 体重推移—雌



摂餌効率： 個別の体重および飼料摂取量より計算した。

表 1 に示すように、投与 56 日目のみに雄の全投与群に対照群と比して有意な増加が認められた。これは単発で用量関連性もないことから検体投与と関連のない偶発的な変化であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

表 1. 摂餌効率

用量群 (ppm)	雄 56 日
1500	159.3 1
5000	172.9 †
15000	149.2 1

表中の値は対照群に対する割合 (%) を示す。

統計検定 : Dunnett (両側) 検定 1 ; $p \leq 0.05$, † ; $p \leq 0.01$

検体摂取量 : 体重、飼料摂取量および飼料中の検体濃度より 1 日当たりの平均検体摂取量を算出した。

結果を表 2 に示す。

表 2. 検体摂取量

用量群 (ppm)	1 日検体摂取量 (mg/kg/日)	
	雄	雌
1500	105.8	123.3
5000	358.3	415.8
15000	1083.2	1235.1

機能検査 (FOB) : 投与終了時に全動物を対象に以下の項目を実施した。

ホームケージ観察 (姿勢、振戦、痙攣、異常行動、歩行異常、その他)

オープンフィールド観察 (ケージ取り出し時の行動、被毛、皮膚、流涎、鼻汁、流涙、眼/瞳孔径、姿勢、眼瞼閉鎖、呼吸、振戦、痙攣、異常行動、歩行異常、活動/覚醒レベル、糞 (回数、外観、硬さ)/2 分間、尿 (量、色)/2 分間、立ち上がり回数/2 分間)

感覚運動検査/反射 (接近反応、触覚反応、視覚 (位置視覚反応)、瞳孔反射、耳介反射、聴覚 (驚愕反応)、運動協調性 (立ち直り反応)、取扱い時の行動、発声、痛覚反応 (テイルピンチ)、前肢握力、後肢握力、着地開脚幅、その他)

ケージ内、オープンフィールドおよび感覚運動検査において検体投与に関連した変化はみられなかった (Kruskal-Wallis + Wilcoxon-test; 両側 $p \leq 0.05$, 有意差なし)。

自発運動量 : FOB と同日に 5 分間にビームを横切る回数の測定を 12 回実施した。

個々のインターバルおよび、12 回の合計においても自発運動量に検体投与に関連した有意な変化はみられなかった (Kruskal-Wallis + Wilcoxon-test; 両側 $p \leq 0.05$, 有意差なし)。

眼検査 : 投与開始前および投与開始 77 日目に対照群および高用量群を対象に散瞳薬を点眼し、検眼鏡を用いて検査した。

検体投与に関連した変化は認められなかった (Kruskal-Wallis + Wilcoxon-test; 両側 $p \leq 0.05$, 有意差なし)。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

血液学的検査： 投与期間終了時(86 日目)に麻酔下の動物の眼窩静脈叢から採血し、全血について以下の項目を検査した。動物は一晩絶食した。

赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット、平均赤血球容積、平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度、血小板、白血球、白血球百分比、網状赤血球、プロトロンビン時間

対照群と比して検体投与に関連した変化および傾向は認められなかった (Kuruskal-Wallis + Wilcoxon-test; 両側 $p \leq 0.05$, 有意差なし)。

血液生化学的検査： 採血した血液の血清を用いて以下の項目を検査した。

アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アルカリホスファターゼ、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ、ナトリウム、カリウム、塩素、無機リン、カルシウム、尿素、クレアチニン、グルコース、総ビリルビン、総蛋白、アルブミン、グロブリン、トリグリセリド、コレステロール、マグネシウム

対照群と比して検体投与に関連した変化および傾向は認められなかった (Kuruskal-Wallis + Wilcoxon-test; 両側 $p \leq 0.05$, 有意差なし)。

尿検査： 試験 76 日目に、動物を個別に代謝ケージに入れ、絶食および絶水下で一晩尿を採取した。蓄積尿について以下の項目を検査した。

量、色調、濁度、pH、蛋白、ブドウ糖、ケトン体、ウロビリノーゲン、ビリルビン、潜血、比重、沈渣

有意差の認められた変化を表 3 に示す。

表 3. 尿検査

雄	ゲレード	用量群 (ppm)			
		0	1500	5000	15000
	動物数	10	10	10	10
沈渣 (円柱)	= 0	7	6	2 ↓	1 ↓
	≥ 1	3	4	8	9

統計検定：Fischer 直接検定(片側)、↓： $p \leq 0.05$ 、↓↓： $p \leq 0.01$

5000 および 15000ppm 群にみられた円柱の増加は雄のみであり、病理組織学的検査において腎臓に関連の所見が認められなかったことから、検体によるものではなく、毒性学的意義はないと判断した。

臓器重量： 投与終了後、全生存動物は二酸化炭素による麻酔下で断頭し、肉眼的病理検査の後以下の臓器重量を測定し、対体重比を算出した。

肝臓、腎臓、副腎、精巣、精巣上体、卵巣、子宮、脾臓、脳、心臓、胸腺、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

甲状腺、十二指腸

有意差の認められた項目を表 4 に示す。

表 4. 臓器重量

臓器/ 組織	性/ 群 (ppm) 動物数	雄			雌		
		1500	5000	15000	1500	5000	15000
最終体重		97.7	94.4	99.9	96.6	100.5	98.0
副腎	対体重	121.4 ↑	128.6 ↑	107.1	103.0	87.9 ↓	103.0
脳	対体重	106.7	108.1 ↑	102.2			
腎臓	対体重	106.7 ↑	110.2 ↑	105.2			
肝臓	絶対	98.2	100.2	110.1	101.8	103.0	101.3
	対体重	100.4	106.2	110.3 ↑	105.5	102.7	103.3
精巣上体	対体重	112.4 ↑	113.5 ↑	103.9			
精巣	対体重	102.8	102.5	93.2 ↓			
甲状腺	絶対				114.0 ↑	105.7	107.0
	対体重				128.6 ↑	114.3 ↑	114.3 ↑

表中の値は対照群に対する割合 (%)。空欄および矢印のない数値は有意差なし。

統計検定 : Kruskal-Wallis H および Wilcoxon test (両側) ↓ ↑ ; $p \leq 0.05$, ↓ ↑ ; $p \leq 0.01$

雄の肝臓の 15000ppm 群で絶対重量の増加傾向及び相対重量の用量関連性のある軽度の有意な増加を示した。これは病理所見がみられないことから検体投与による適応反応と考えられた。その他に認められた有意差については用量関連性がないことから偶発的なものと判断した。

肉眼的病理検査 : 投与終了後の全動物について肉眼的病理検査を実施した。

投与群において対照群と比して肉眼的に変化の認められた臓器はなかった。

病理組織学的検査 : 対照群および高用量群の全動物を対象として以下の組織について病理標本を作製し、ヘマトキシリン・エオジン染色を実施した。低および中用量群の動物については肉眼的異常の認められた動物の組織を対象とした。

唾液腺(顎下、舌下)、食道、胃(前胃、腺胃)、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、肝臓、膵臓、脳、下垂体、坐骨神経、脊髄(頸部、胸部、腰部)、眼、副腎、甲状腺、上皮小体、気管、肺、咽頭、喉頭、鼻(鼻腔)、大動脈、心臓、骨髄(大腿骨)、リンパ節(腸間膜、顎下)、脾臓、胸腺、腎臓、膀胱、精巣、卵巣、卵管、子宮、膈、精巣上体、前立腺、精囊、乳腺(雌)、皮膚、その他肉眼的異常部位

検体投与に関連すると思われる所見は認められなかった(統計検定なし)。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

免疫組織学的検査： 増殖性の変化をみるため、剖検 7 日前に、5'bromo-2-deoxyuridine (BrdU) の入ったポンプを動物に移植した。対照群及び高用量群の動物の肝臓、腎臓、膀胱及び甲状腺について実施した。対象の固定組織を脱パラフィンワックスし、Mayer's hematoxylin 染色して免疫組織学的検査を実施した。

検体投与に関連すると思われる有意な変化は認められなかった (Wilcoxon 検定；片側 $p \leq 0.05$, 有意差なし)。

以上、本試験における検体投与による変化は雄の 15000ppm 群に検体投与由来の軽度な肝臓の対体重比の増加のみであった。しかし、この所見には血液生化学的検査および組織病理学的検査において関連する異常がなく、増殖性もみられなかった。肝臓の軽度な所見は毒性学的意義のないものと判断した。

従って、本試験における無毒性量は最高用量群の 15000ppm (雄：1083.2mg/kg/日、雌：1235.1mg/kg/日) であると判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

6-2. 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 9)

試験実施機関：

報告書作成年：2007 年 [GLP 対応]

検体の純度：

試験動物： ビーグル犬 1 群雌雄各 5 匹

試験開始時齢 雌雄 7~9 ヶ月齢、体重 雄：10.1~14.9kg, 雌：9.1~13.1kg

投与期間： 90 日間 (2006 年 4 月 10 日~2006 年 7 月 18 日)

投与方法： 所定量の検体を少量の基礎飼料と混和してプレミックスを調製し、さらに基礎飼料を追加混入して 3000、10000 および 30000ppm 濃度の飼料を調製した。これを用時調製で等量の水で混合して動物に毎日摂取させた。対照群には基礎飼料を同量の水に混合して同様に摂取させた。調製飼料は 35 日間の安定性が確認されており、水を混合したペースト状飼料は 24 時間の安定性が確認されている。飼料は 2 週間毎に調製し、また水と混合しペースト状にした後 2 時間以上たった飼料は与えなかった。

用量設定根拠： 検体はラットを用いた毒性試験より毒性が低いことが確認されている。よってイヌにおいても同様であることが予想され、同研究所において本試験と同じ系統のイヌ雌雄各 2 匹を用いて限界用量 (1000mg/kg/日) に相当する 30000ppm 濃度飼料の 7 日間投与による嗜好性を確認した結果、嗜好性に問題はなかった。雌の 1 例に散発的な下痢が見られたが、体重増加に影響がないことから 30000ppm は十分に耐用であると判断し、この用量を最高用量として以下 10000 および 3000ppm 群を設けた。

観察・検査項目および結果：

一般状態および死亡率： 動物の生死および毒性徴候を毎日観察した。詳細な一般状態の観察を試験開始前および試験開始後は週 1 回実施した。
死亡はなく、一般状態に検体投与に起因する変化はみられなかった。

眼検査： 投与開始前および投与終了時に全例を対象に実施した。
検体投与に起因する所見はみられなかった。

飼料摂取量： 動物の飼料摂取量を週 5 日測定し、動物 1 匹 1 日当たりの摂取量 (g) として平均値を計算した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

摂餌量に検体投与に関連した変化は認められなかった (F-test ANOVA 片側, Dunnett 両側; 有意差なし)。

体重; 試験開始 7 日前、投与開始日 (0 日) および試験期間中は毎週測定した。投与開始日 (0 日) との差を体重増加量とした。
体重の推移を図 1 および 2 に示す。雌雄ともに体重および体重増加量に検体投与に起因する影響はなかった (F-test ANOVA 片側, Dunnett 両側; $p \leq 0.05$ 有意差なし)。

図 1. 体重推移—雄

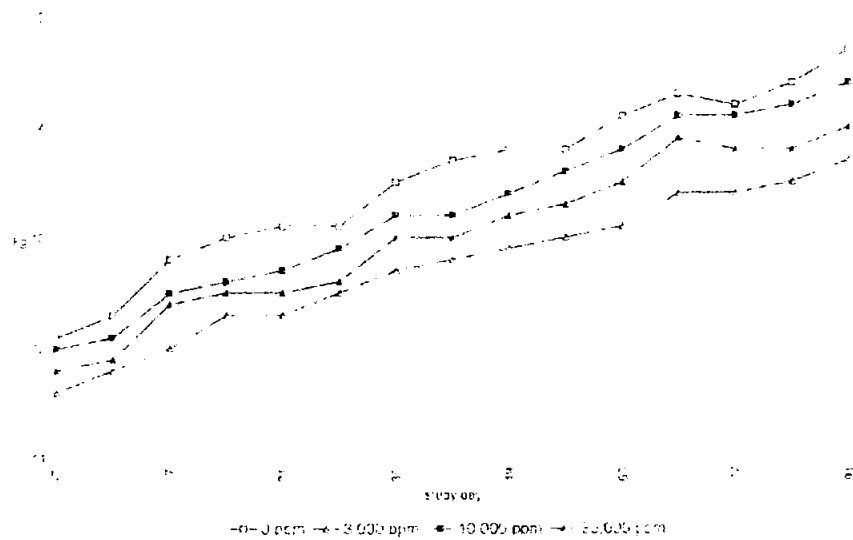
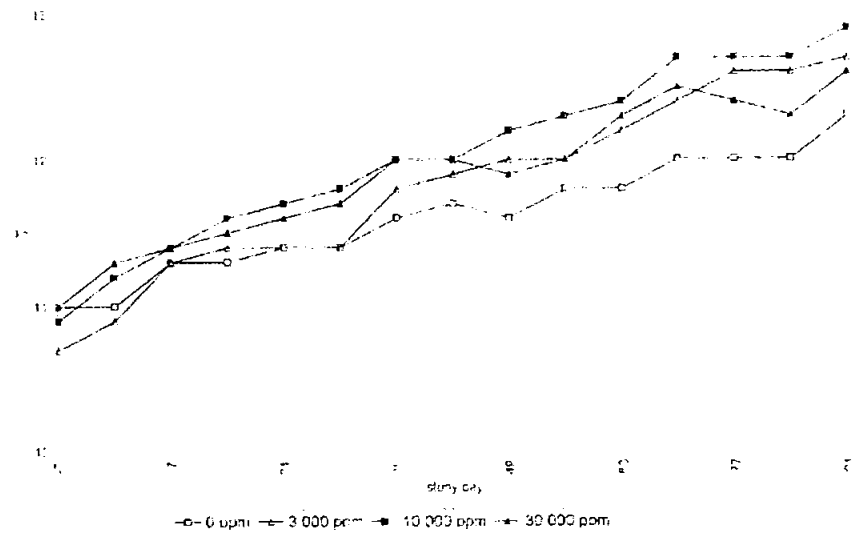


図 2. 体重推移—雌



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

摂餌効率： 個別の体重および飼料摂取量より、週当たりの摂餌効率を算出した。

検体投与に起因する変化はなかった。

検体摂取量： 個別の体重、飼料摂取量および飼料中の検体濃度より体重 1kg、1 日当たりの平均検体摂取量を算出した。

結果を表 1 に示す。

表 1. 検体摂取量

用量群 (ppm)	1 日検体摂取量 (mg/kg/日)	
	雄	雌
3000	93	100
10000	299	330
30000	912	1006

血液学的検査： 全例を対象として、給餌前および麻酔下の動物の前肢橈側皮静脈より血液を採取した。採血は投与開始前 (-12/-13 日)、投与 43/44 日および投与終了時 (91/92 日) に行った。EDTA-K₃ 添加の全血について以下の項目を検査した。

赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット、平均赤血球容積、

平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度、血小板、白血球、白血球百分比、

網状赤血球、プロトロンビン時間*、活性化部分トロンビン時間*

凝固系の検査(*)には全血にクエン酸 Na を添加した。

対照群と比して検体投与に関連した変化および傾向は認められなかった (Kruskal-Wallis + Wilcoxon-test; 両側, $p \leq 0.05$ 有意差なし)。

血液生化学的検査： 血液学的検査と同時期に血清を用いて以下の項目を検査した。

アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

アルカリホスファターゼ、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ、ナトリウム

カリウム、塩素、無機リン、カルシウム、尿素、クレアチニン、グルコース

総ビリルビン、総蛋白、アルブミン、グロブリン、トリグリセリド

コレステロール、マグネシウム

統計学的有意差の認められた項目を以下表 2 に示す。

表 2. 血液生化学的検査

検査時期	性 項目/ 群 ppm	雄		
		3000	10000	30000
43 日	尿素	116.5	114.7 †	109.0

表中の値は対照群に対する割合 (%)。矢印のない数値は有意差なし。

統計検定：Kruskal-Wallis H および Wilcoxon test (両側) † : $p \leq 0.05$, †† : $p \leq 0.01$

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

投与 43 日目の中用量群 (10000ppm) の尿素に対照群と比して統計学的に有意な増加がみられたが、用量依存性や継続性のない偶発的なものであった。血液生化学的検査において、検体投与に起因する変化および傾向は認められなかった。

尿検査： 全例を対象に投与開始前 (-10/-11 日)、試験 38/39 日および 87/88 日に動物を個別に代謝ケージに入れて絶食下で一晩尿を採取した。採尿中は 500mL の水を与えた。蓄尿について以下の項目を検査した。

量、色調、濁度、pH、蛋白、ブドウ糖、ケトン体、ウロビリノーゲン、ビリルビン、潜血、比重、沈渣

検体投与に起因する変化はみられなかった (Fischer 直接検定 ; $p \leq 0.05$ 有意差なし)。

臓器重量： 投与期間終了後、全生存動物は麻酔下で頸静脈および上腕静脈より放血して屠殺した。肉眼的病理検査に供した後、全例について以下の臓器重量を測定し、対体重比を算出した。

脳、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、子宮、精巣/卵巣、精巣上体、甲状腺 (上皮小体を含む)、脳下垂体、前立腺、胸腺

有意差および傾向の認められた項目を表 3 に示す。

表 3. 臓器重量

臓器/ 組織	性	雌		
	群 (ppm)	3000	10000	30000
	動物数	5	5	5
最終体重		105	107	107
甲状腺	絶対	121	129 †	126 †
	対体重	117	133	117
子宮	絶対	103	109	62
	対体重	94	97	57

表中の値は対照群に対する割合 (%)。矢印のない数値は有意差なし。

統計検定 : Kruskal-Wallis H + Wilcoxon test (両側) † : $p \leq 0.05$, † : $p \leq 0.01$

雌の 10000 および 30000ppm 群において認められた甲状腺の絶対重量の有意な増加は、関連する病理組織学的変化が認められず、用量依存性もなかったことから偶発的なものと判断した。30000ppm 群の子宮の絶対重量 (7.543g) および対体重比 (0.059%) は低下を示したが有意でなく、試験機関における背景データ (絶対重量 ; 5.042-20.980g, 対体重 ; 0.039-0.15%, 2001-2011 年, 9 試験 42 例) の範囲内であり、関連する病理組織学的所見も認められなかったことから検体投与に起因しないと考える。

その他に検体投与に起因すると思われる絶対重量および対体重比の変化はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

肉眼的病理検査： 投与終了後の全動物について肉眼的病理検査を実施した。

投与群において対照群と比して変化の認められた臓器はなかった。

病理組織学的検査： 肉眼的病理検査の後、全例について以下の臓器の病理標本を作製し、ヘマトキシリン・エオジン染色を実施して組織病理学的検査に供した。

脳、下垂体、甲状腺、上皮小体、胸腺、気管、肺、心臓、大動脈、
唾液腺(顎下、耳下)、肝臓、胆嚢、脾臓、腎臓、副腎、膵臓、精巣、精巣上体、
卵巣、卵管、子宮/陰、食道、胃、十二指腸/空腸/回腸、盲腸/結腸/直腸、
膀胱、リンパ節(腸間膜、腋窩下)、骨格筋、坐骨神経、脊髄(頸部、胸部、腰部)、
胸骨(骨髄を含む)、大腿骨(膝関節を含む)、眼(視神経を含む)、前立腺、皮膚、
乳腺(雌)、喉頭、咽頭、鼻腔(レベルⅢ)、その他肉眼的異常部位

雌の甲状腺にみられた所見を表 4 に示す。これらの臓器を含め、その他の臓器/組織に検体投与に起因すると思われる所見の増加はなかった。

表 4. 雌の甲状腺の組織病理学的所見

臓器	用量群 (ppm)	0	3000	10000	30000
	所見 動物数	5	5	5	5
甲状腺	巢性 C 細胞過形成	2		2	1
	びまん性 C 細胞過形成	1	2	1	
	濾胞細胞嚢胞	1			
	嚢原性嚢胞	1	1		
子宮	嚢胞リンパ球浸潤	1			1
	嚢胞動脈炎	1			

表中の数値は発生動物数、空欄は該当なし

以上、本試験において検体を飼料中に 30000ppm まで混入し、90 日間投与したが、検体投与に起因する毒性所見が認められなかった。

従って、本試験における無毒性量は、最高用量群の 30000ppm (雄：912mg/kg/日、雌：1006mg/kg/日) であると判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

6-3. マウスを用いた飼料混入投与による 90 日間反復投与毒性試験

(資料 10)

試験実施機関：

報告書作成年：2007 年 [GLP 対応]

検体の純度：

試験動物： C57BL/6NcrI 系マウス 1 群雌雄各 10 匹

試験開始時齢 雌雄 49±1 日齢、体重 雄 20.9-24.4g、雌 16.5-19.0g

投与期間： 90 日間 (2005 年 7 月 6 日～2005 年 10 月 5 日)

投与方法： 所定量の検体を少量の基礎飼料と混和してプレミックスを調製し、さらに基礎飼料を追加混入して 500、2000 および 6000ppm の濃度の飼料を調製した。これを動物に毎日自由に摂取させた。対照群には基礎飼料のみを給餌した。調製飼料は室温で 50 日間の安定性が確認されており、飼料調製はこの期間内に行った。

用量設定根拠： 同系統のマウスを用いた予備試験において、飼料中に検体を 500、2000 および 6000ppm の濃度に混入して 4 週間投与した。最高用量群は 1000mg/kg/日に相当する濃度で、この用量群において軽度な摂餌量と体重増加の低下以外の毒性徴候がみられなかったことから、本試験においても 500、2000 および 6000ppm の濃度を選択した。

観察・検査項目および結果：

一般状態および死亡率： 動物の生死および毒性徴候を毎日観察した。詳細な一般状態の観察を試験開始前および試験開始後は週 1 回実施した。

死亡はなく、一般状態に検体投与に起因する変化はみられなかった。

飼料摂取量： 飼料摂取量を毎週(7 日毎)測定し、動物 1 匹 1 日当たりの摂取量(g)として平均値を計算した。

有意差の認められた期間を表 1 に示す。

表 1. 摂餌量

用量群 (ppm)	雄			雌		
	500	2000	6000	500	2000	6000
42 日					76.9 ↓	
84 日	121.2 ↑		115.4 ↑			

表中の値は対照群を 100 とした場合の割合 (%)。空欄は有意差なし。

統計学的検定：Dunnett (両側), ↓ ; $p \leq 0.05$, ↑ ; $p \leq 0.01$

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

認められた有意な変化はいずれも継続性および用量依存性がなく、体重への影響がないことから毒性影響ではないと判断した。

飲水量： 目視により毎日観察した。

飲水量に検体投与に関連した変化はみられなかった。

体重： 試験開始前、動物の無作為化のために測定した。投与開始後は 0 日および毎週測定した。試験開始日(0日)との差を体重増加量とした。

体重の推移を図 1 および 2 に示す。雌雄ともに体重および体重増加量に検体投与に関連した影響はなかった (Dunnett 検定; 両側 $p \leq 0.05$, 有意差なし)。

図 1. 体重推移—雄

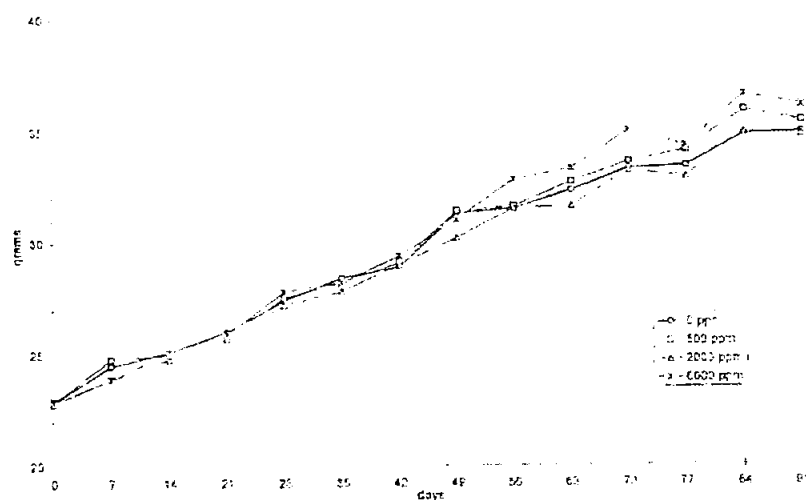
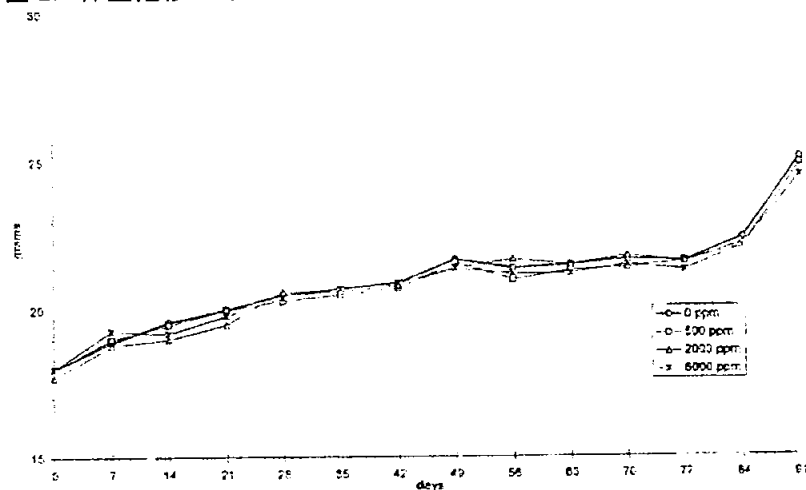


図 2. 体重推移—雌



摂餌効率： 個別の体重および飼料摂取量より計算した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

表 2 に有意差の認められた期間を示した。

表 2. 摂餌効率

用量群 (ppm)	雄				雌			
	0	500	2000	6000	0	500	2000	6000
7 日	4.5			2.4 ↓				
14 日					1.7			-0.1 ↓
28 日	3.7			5.1 ↑	1.0		2.6 ↑	
49 日	6.0		3.5 ↓					
56 日	0.5		3.0 ↑	4.3 ↑	-0.6		0.7 ↑	
63 日	1.9		0.1 ↓					
70 日	2.5			4.1 ↑				
77 日	0.3			-2.7 ↓				

表中の値は飼料 1g 当りの体重増加量 g を示す。矢印のない数値および空欄は有意差なし
統計検定 : Dunnett (両側) 検定 ↓ : $p \leq 0.05$, ↑ : $p \leq 0.01$

投与期間中、散発的に雌雄ともに有意な増減が認められたが、これらはいずれも一貫性や用量依存性が認められないもので、偶発的な変化であった。

検体摂取量 : 体重、飼料摂取量および飼料中の検体濃度より 1 日当たりの平均検体摂取量を算出した。

結果を表 3 に示す。

表 3. 検体摂取量

用量群 (ppm)	1 日検体摂取量 (mg/kg/日)	
	雄	雌
500	100.8	167.6
2000	370.3	596.9
6000	1118.8	2086.5

血液学的検査 : 投与期間終了時に非絶食で麻酔下の動物の眼窩静脈叢から採血し、全血について以下の項目を検査した。

赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット、平均赤血球容積、平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度、血小板、白血球、白血球百分比、網状赤血球

対照群と比して検体投与に関連した変化および傾向は認められなかった (Kruskal-Wallis + Wilcoxon-test; 両側 $p \leq 0.05$ 有意差なし)。

血液生化学的検査 : 採血した血液の血清を用いて以下の項目を検査した。

アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アルカリホスファターゼ、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ、ナトリウム、カリウム、塩素、無機リン、カルシウム、尿素、クレアチニン、グルコース、総ビリルビン、総蛋白、アルブミン、グロブリン、トリグリセリド、コレステロール、マグネシウム

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

対照群と比して検体投与に関連した変化および傾向は認められなかった (Kuruskal-Wallis + Wilcoxon-test; 両側 $p \leq 0.05$ 有意差なし)。

臓器重量： 投与終了後、全生存動物はイソフルランによる麻酔下で断頭し、肉眼的病理検査の後以下の臓器重量を測定し、対体重比を算出した。

肝臓、腎臓、副腎、精巣、精巣上体、卵巣、子宮、脾臓、脳、心臓、胸腺、十二指腸

雌雄ともに、対照群と比して検体投与による絶対及び対体重比の有意な変化は認められなかった (Kuruskal-Wallis + Wilcoxon-test; 両側 $p \leq 0.05$ 有意差なし)。

肉眼的病理検査： 投与終了後の全動物について肉眼的病理検査を実施した。

投与群において対照群と比して検体投与による肉眼的に変化は認められなかった。

病理組織学的検査： 対照群および高用量群の全動物を対象として以下の組織について病理標本を作製し、ヘマトキシリン・エオジン染色を実施し、組織病理学的検査を実施した。低および中用量群の動物については肉眼的異常の認められた動物の組織を対象とした。

唾液腺(顎下、舌下)、食道、胃(前胃、腺胃)、十二指腸、空腸 (Peyer's patches を含む)、回腸、盲腸、結腸直腸、肝臓、胆嚢、膵臓、脳、下垂体、坐骨神経、脊髓(頸部、胸部、腰部)、眼、副腎、甲状腺、上皮小体、気管、肺、咽頭、喉頭、鼻腔(レベルⅢ)、大動脈、心臓、骨髄(大腿骨)、リンパ節(腸間膜、顎下)、脾臓、胸腺、腎臓、膀胱、精巣、卵巣、卵管、子宮、膈、精巣上体、前立腺、精嚢、乳腺(雌)、皮膚、その他肉眼的異常部位

認められた所見はいずれも偶発的で、検体投与に関連すると思われる病変は認められなかった(統計検定なし)。

免疫組織学的検査： 増殖性の変化をみるため、剖検7日前に、5'bromo-2-deoxyuridine (BrdU)の入ったポンプを動物に移植した。対照群及び高用量群の動物の肝臓、腎臓および膀胱について実施した。対象の固定組織は脱パラフィンワックスし、Mayer's hematoxylin 染色して免疫組織学的検査を実施した。

結果を以下の表4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 BASF ジャパン株式会社にある。

表 4.

性別		雄		雌	
用量群 (ppm)		0	6000	0	6000
肝臓	動物数	10	10	9	10
	Zone 1	(0.72)	113	(0.40)	38
	Zone 2	(1.21)	76	(1.65)	123
	Zone 3	(0.47)	106	(0.35)	46
	全 Zone	(0.80)	94	(0.80)	98
腎臓	動物数	10	10	10	10
	皮質	(0.90)	106	(0.76)	61
	OSOM	(0.99)	70	(6.23)	112
膀胱	動物数	10	10	10	10
	膀胱三角	(6.31)	131	(16.62)	101
	Dome	(8.08)	123	(38.42)	86

表中の数値：対照群の値（ ）内は実数 LI 値を示す。6000ppm 群の値は対照群を 100 とした場合の割合（%）を示す。

統計学的検定：Wilcoxon（片側）検定；有意差なし。

対照群雌（動物番号 42）の肝臓の値が異常に高値を示したことから統計検定より除いた。肝臓、腎臓及び膀胱に有意な増殖変化は認められなかった。

以上、検体を飼料中に 6000ppm まで混入して投与したが、雌雄いずれにおいても検体投与に由来する毒性変化は認められなかった。

従って、本試験における無毒性量は最高用量群の 6000ppm（雄：1118.8mg/kg/日、雌：2086.5mg/kg/日）であると判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

7. 21 日間反復経皮毒性試験

本検体はラットにおける急性経皮毒性試験において $LD_{50} > 2000\text{mg/kg}$ であることから試験は不要であると判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

8. 90 日間反復吸入毒性

本検体はラットにおける急性吸入毒性試験（資料 3）において LC₅₀値が >5.5mg/L であることより低毒性であるため、本試験の実施は不要であると判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

9. ラットを用いた飼料混入投与による反復経口投与神経毒性試験

(資料 11)

試験実施機関：

報告書作成年：2009年 [GLP 対応]

検体の純度：

試験動物： CrI:wi (Han)系 Wistar ラット 1群雌雄各10匹

試験開始時 雌雄 49日齢

投与期間： 90日間 (2008年8月18, 19, 20, 21日～2008年11月17, 18, 19, 20日)

投与方法： 所定量の検体を飼料中に混入して 1500, 5000, 15000ppm 濃度に調製し、動物に90日間自由に摂取させた。対照群には基礎飼料のみを与えた。投与飼料は4週間毎に調製した。

用量設定根拠： 本検体は毒性が弱いことが既実施の試験で確認されていることから、高用量が限界用量の 1000mg/kg/日となるように 15000ppm とし、以下 5000 および 1500ppm を設定した。

観察・検査項目および結果：

死亡率： 死亡を毎日観察した。

試験期間中、死亡は認められなかった。

一般状態： 投与開始前および投与開始後の異常な兆候の有無について毎日観察した。また、詳細な一般状態を標準アリーナにおいて毎週検査した。

試験期間中認められた所見はいずれも用量関連性および継続性のない単発的な所見 (投与 51～62 日目；対照群雄 1 例の傷害、投与 49～65 日目；5000ppm 群雄 1 例の両前肢の脱毛、投与 14～48 日目；15000ppm 雄 1 例の歯の短化) であり、検体投与に起因する一般状態の変化は認められなかった。

体重および体重増加量： 体重は投与開始前、0日 (投与開始日) およびその後は1週ごとに体重を測定し、機能観察バッテリー (FOB) を行った日においても測定した。体重変化量として、各測定日の体重と試験0日の体重の差を求めた。

表1に投与終了時の体重を示す。全ての測定時期において、対照群に比して雌雄いずれの投与群のラットにも検体に関連した体重および体重増加量の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 BASF ジャパン株式会社にある。

表 1. 試験終了時の群平均体重および体重増加量

用量 (ppm)		0 (対照)	1500	5000	15000
雄	体重 (g)	453.3	443.2	442.3	443.6
	増加量 (g)	229.3	217.8	215.1	220.9
雌	体重 (g)	250.4	249.8	255.8	249.4
	増加量 (g)	87.6	87.6	90.8	86.2

統計検定 : Dunnett 検定 (両側) ; 有意差なし。

摂餌量および摂餌効率 : 週 1 回 7 日間にわたる個体別摂餌量を測定し、ラットあたりの 1 日平均摂餌量 (g) を求めた。個別の値から摂餌効率を求め、群平均値を算出した。

摂餌効率において、有意な変化がみとめられた時点を表 2 に示す。しかしながら、この変動は一過性のものであり、投与に関連しないものと判断した。また摂餌量は、試験期間を通じ、対照群と投与群のあいだに有意な変化は認められなかった。

表 2. 摂餌効率

用量 (ppm)		0 (対照)	1500	5000	15000
日	性別				
投与 21 日	雄	19.4			15.3 (78.9) ↓
	雌	5.9			11.7 (198.3) ↑

統計検定 : Dunnett 検定 (両側) ; ↑ ↓ ; $p \leq 0.05$, 矢印のない数値は有意差なし。

表中の数値は群平均値。() 内の数値は対照群の値を 100 とした場合の割合 (%)

検体摂取量 : 体重および摂餌量の個体別値から体重 1kg あたりの検体摂取量の群平均を求めた。

各群の試験期間を通じた平均検体摂取量を表 3 に示す。

表 3. 検体摂取量 (mg/kg/日)

用量 (ppm)	1500	5000	15000
雄	89.4	299.9	921.2
雌	104.5	349.7	1077.2

飲水量 : 目視により観察した。
投与による影響は見られなかった。

機能観察バッテリー (FOB) : 投与開始前 (試験-7 日)、投与 1、22、50 および 85 日目に全動物について以下の項目を検査した。検査はブラインドで行った。

ホームケージ観察 :

姿勢、振戦、痙攣、異常動作、歩行障害、その他の所見

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

オープンフィールド観察：

ケージから取り出す際の行動、被毛、皮膚、流涎、鼻汁分泌、流涙
 眼/瞳孔サイズ、姿勢、眼瞼閉鎖、呼吸、振戦、痙攣、異常動作、
 歩行異常、活動/覚醒レベル、2 分間以内の糞(糞粒数/外観/堅さ)、
 2 分間以内の尿(外観/量)、2 分間以内の立ち上がり回数

感覚運動テスト/反射：

接近反応、接触反応、視覚(視覚性踏み直り反応)、瞳孔反応、
 耳介反射、聴覚(驚愕反応)、動作の協調性(立ち直り反応)、
 取扱い中の行動、異常発声、疼痛知覚(テールピンチ)、前肢の握力、
 後肢の握力、着地開脚幅テスト、その他の所見

有意な変化がみられた項目を表 4 に示す。

表 4.

性	項目	検査 時期	用量群 (ppm)			
			対照 (0)	1500	5000	15000
雄	前肢握力 (Newton)	85 日	7.1			5.5 (76) ↓
雌	立ち上がり回数 (回)	22 日	5.8			9.5 (164) ↑

統計検定：Kruskal-Wallis + Wilcoxon 検定 (両側)；↑ ↓； $p \leq 0.05$

表中の数値は平均実測値。() 内の数値は対照群を 100 とした場合の割合 (%)。

空欄は有意差なし。

雄の高用量群に 85 日の検査時期のみに前肢握力の有意な低下がみられたが、その他の検査時期および後肢ならびに雌において対照群と同等であった。試験機関の背景データの範囲内(表 5)であり、関連する臨床的または組織病理学的所見が認められなかったことから偶発的なものであると判断した。

表 5. 背景データ (試験数：5)

	前肢握力 (Newton)	後肢握力 (Newton)
平均値 ± S.D.	6.4 ± 1.0	4.5 ± 0.7
範囲	5.3 ~ 7.9	3.6 ~ 5.2

雌の高用量群に認められた立ち上がり回数の有意な増加は、その他の検査時期では対照群と同等であったことから偶発的なものであると判断した。

その他に有意な変化はなく、機能観察バッテリー検査において検体投与に関連した影響は認められなかった。

自発運動量： FOB と同時期に、全動物についてケージあたり 18 ビームを設置した新しいケージにラットを移し、5 分間ずつ 12 回 (計 60 分) に亘って光線を遮断する回数を数えた。検査中、絶食および絶水させた。

雄では、いずれの検査時期および回においても対照群と比して有意な変化は認められなかった。雌では、表 6 に示すように散発的に有意な低下が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

表 6. 自発運動量

検査日	用量群 (ppm)	有意な減少がみられた回 (統計検定 ; Kuruskal-Wallis + Wilcoxon test (両側), 有意水準 $p \leq 0.05$)
1 日目	1500	第 4 および 5 回
	15000	第 4 回
22 日目	1500	第 4 および 6-8 回
	5000	第 6-8 回
	15000	第 4 および 6-8 回
85 日目	5000	第 8 回
	15000	第 8 回

これらの所見には明瞭な用量関連性がなく、1-12 回を合計した全体的な自発運動量に有意差は認められなかった。また関連する FOB のパラメーターにも変化はなかったことから自然発生的なものと考えられた。その他に変化はなく、検体投与による自発運動量への影響は認められなかった。

肉眼的病理検査： 投与期間終了時に動物を約 16~20 時間絶食し、群あたり 5 匹の動物を深麻酔下で還流固定して屠殺した。還流固定したラットは神経病理学的病変および可視的臓器について肉眼的病理検査を実施した。

検体投与によると思われる変化は認められなかった (統計検定なし)。

臓器重量： 肉眼的病理検査の後、脳 (嗅球を除く) 重量を測定した。

絶対および相対 (対体重) 脳重量において検体投与によると思われる有意な変化は認められなかった。 (Kruskal-Wallis H and Wilcoxon test ; $p \leq 0.05$)

病理組織学的検査： 灌流固定した全動物について、以下の臓器/組織について中性緩衝 4%ホルマリン中に固定した。

臓器試料の原部位

脳 (横断切片) :

- ・ 前頭葉
- ・ 間脳及び海馬を伴う頭頂葉
- ・ 後頭葉及び側頭葉を伴う中脳
- ・ 橋
- ・ 小脳
- ・ 延髄

脳関連の臓器/組織 :

- ・ 網膜及び視神経を伴う眼

脊髄 (横断及び縦断切片) :

- ・ 頸膨大 (C3~C6)
- ・ 腰膨大 (L1~L4)

末梢神経系 :

- ・ 後根神経節 (C3~C6 から 3 点)
- ・ 後根線維 (C3~C6)
- ・ 前根線維 (C3~C6)
- ・ 後根神経節 (L1~L4 から 3 点)
- ・ 後根線維 (L1~L4)
- ・ 前根線維 (L1~L4)
- ・ 近位坐骨神経 (横断及び縦断切片)
- ・ 近位脛骨神経 (膝部) (横断及び縦断切片)
- ・ 遠位脛骨神経 (下肢部) (横断及び縦断切片)
- ・ 神経を伴うガッサー神経節
- ・ 腓腹筋

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

対照群および高用量群を対象に、ガッサー神経節および腓腹筋を除く末梢神経はエポキシ樹脂に包埋し、半薄切片を作製後Ⅱ-メチレンブルー・塩基性フクシン (AMbf) で染色し、そのほかの臓器/組織についてはパラフィンに包埋してヘマトキシリン-エオジン (H&E) で染色した。これらの切片を光学顕微鏡で検査した。

いずれの組織においても神経病理学的病変は認められなかった (統計検定なし)。

以上の結果より、検体を 15000ppm の濃度まで混入した飼料をラットに 90 日間摂取させた本試験条件下において、15000ppm 群まで検体投与による毒性徴候および神経毒性は認められなかった。

従って、本試験条件における全身毒性および神経毒性の無毒性量 (NOAEL) は雌雄とも 15000ppm (雄 ; 921.2mg/kg/日, 雌 ; 1077.2mg/kg/日) であると判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

10. 28 日間反復経口投与遅発性神経毒性

試験実施除外

本検体は急性毒性および反復投与毒性試験の結果より遅発性神経毒性を示唆する所見がないことから本試験の実施を除外した。