

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

農 薬 抄 録

カフエンストロール (除草剤)

1995年 5月 9日 作成
2007年12月 3日 改訂

株式会社 エス・ディー・エス バイオテック

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

目 次		頁
I. 開発の経緯	1
II. 物理的・化学的性状	3
III. 生物活性	16
IV. 適用及び使用上の注意	18
V. 残留性及び環境中予測濃度算定関係	37
VI. 有用動植物等に及ぼす影響	47
VII. 使用時安全上の注意、解毒法等	58
VIII. 毒 性	60
1. 原体を用いた試験成績		
(1) 急性毒性	67
(2) 皮膚及び眼に対する刺激性	72
(3) 皮膚感作性	75
(4) 急性神経毒性	79
(5) 急性遅発性神経毒性	80
(6) 亜急性毒性	81
(7) 反復経口投与神経毒性	107
(8) 慢性毒性及び発がん性	111
(9) 繁殖性に及ぼす影響及び催奇形性	143
(10) 変異原性	153
(11) 生体の機能に及ぼす影響	162
2. 原体混在物及び代謝物を用いた試験成績	166
3. 製剤を用いた試験成績	186
IX. 動植物及び土壌等における代謝分解	210
[附] カフェンストロールの開発年表	329

I. 開発の経緯

中外製薬株式会社は、水稻用除草剤、特にノビエ用除草剤の開発を目的に、1986年からトリアゾール環を基本骨格とするいろいろの化合物を合成し、生物評価を行ってきた。その結果、1988年にトリアゾール環の1位がジエチルカルバモイル基、3位がフェニルスルホニル基を持つ化合物群が、一年生イネ科雑草ならびにカヤツリグサ科雑草に対して、低薬量で顕著な除草効果を示し、水稻には選択性の高いことを見出した。

中外製薬株式会社は、本化合物の中からノビエ用除草剤を開発することを決め、選抜試験に着手した。化合物の絞込みは、農作業の省力化、トータルコストならびに環境に対する影響の低減を目的に、ノビエの2.5葉期まで有効であること、安定した除草効果が持続すること、低薬量で有効であることを選抜の条件とした。その結果、トリアゾール環の1位がジエチルカルバモイル基、3位がトリメチルフェニルスルホニル基を有するカフェンストロールを選抜した。その成果について特許出願¹⁾するとともに、作用特性の検討を進め、得られた結果の概要を学会などで発表²⁾した。

カフェンストロールの特長としては、ノビエに対して発生前から2.5葉期まできわめて安定した高い除草効果を示し、その効果の持続期間の長いことがあげられる。殺草作用としては、根部ならびに基部から薬剤が速やかに吸収され、タンパク質の生合成系を阻害すると推定されている。その結果、雑草は細胞分裂が阻害され、生育を停止し、次第に枯死する。一方、枯殺に必要な薬剤の吸収速度が既存のノビエ用薬剤に比べてきわめて速いこと、土壌吸着性が大きいこと、水溶解度が小さいこと、ノビエに対する効果の持続期間が長いこと等から、環境条件による除草効果の変動がきわめて小さいノビエ用除草剤として期待された。

1989年からカフェンストロール（試験名：CH-900）を含有する各種の混合剤について、財団法人日本植物調節剤研究協会による作用性ならびに適用性試験を実施した結果、10a 当たりカフェンストロール 21~30 g（有効成分）の処理で、ノビエに対して優れた除草効果が確認されると同時に、イネに対して安全性の高いことが判明した。

注 1) 特許番号：第 1858798 号、特開平 2-131413、特開平 2-67209

2) 日本雑草学会第 30 回大会（1991. 4）、ブライトン作物保護会議（1991. 11）他

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

また、本化合物は畑地雑草に対しても効果が認められたことから、芝生用除草剤としての検討を進め、1993年からカフェンストロール水和剤について、財団法人日本植物調節剤研究協会による作用性ならびに適用性試験を実施した。その結果、土壌処理法では10a当たり100～200g（有効成分）の処理でイネ科雑草、特にスズメノカタビラ、メヒシバに対して高い効果が認められた。なお、本化合物は日本芝に対してきわめて選択性が高く、根部の生育におよぼす影響が小さいことも確認されている。

カフェンストロールは1996年に農薬登録された。

2001年、株式会社エス・ディー・エス バイオテックはそのすべての権利等を中外製薬株式会社より譲渡され、本剤に対する事業を継承した。

海外での開発については、2003年から韓国で委託試験を開始し、2006年3月に原体およびイマゾスルフロンとの混合製品（粒剤）、4月にはアジムスルフロンとの混合製品（粒剤と水和剤）、9月にはピラゾスルフロンエチルとの混合製品（粒剤）の登録を取得し販売を始めた。これらの製品は移植水稻を対象としている。

II. 物理的・化学的性状

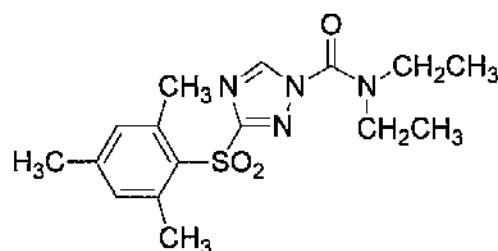
1. 有効成分の名称及び化学構造

- 1) 一般名 和名：カフェンストロール
英名：cafenstrole (ISO名)
- 2) 別名 商品名：グラチトール (GRACHITOR)
試験名：CH-900
- 3) 化学名 IUPAC
和名：N,N-ジエチル-3-メチルスルホニル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-カルボキザミド
英名：N,N-diethyl-3-mesitylsulfonyl-1H-1,2,4-triazole-1-carboxamide

CAS

和名：N,N-ジエチル 3 [(2,4,6-トリメチルフェニル)スルホニル]-1H-1,2,4-トリアゾール-1-カルボキザミド
英名：N,N-diethyl-3-[(2,4,6-trimethylphenyl)sulfonyl]-1H-1,2,4-triazole-1-carboxamide

4) 構造式



- 5) 分子式 $C_{16}H_{22}N_4O_3S$
- 6) 分子量 350.4
- 7) CAS No. 125306-83-4

2. 有効成分（純品）の物理的・化学的性状

(1) 有効成分の物理的・化学的性状

- 1) 外観・臭気 白色針状結晶（純品）、無臭
類白色結晶（原体）、無臭
(永光化成株式会社(日本)2000年 非 GLP)
- 2) 密度 1.30 g/cm³ (30 °C) (ピクノメーター法)
(中外製薬株式会社(日本)1994年 非 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株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

- 3) 融点 117.5~119.3 °C (毛細管法)
(永光化成株式会社(日本)1994年 非 GLP)
- 4) 沸点 測定不能(320 °Cで固化) (蒸留法)
(中外製薬株式会社(日本)1990年 非 GLP)
- 5) 蒸気圧 1.013×10^{-4} Pa (25 °C) (Jansen & Schall GC法)
(中外製薬株式会社(日本)1990年 非 GLP)
- 6) 解離定数 解離せず (吸光光度法)
(中外製薬株式会社(日本)1992年 非 GLP)
- 7) 溶解度 (水及び有機溶媒)
- | | | |
|---------|-------------------|---------|
| 水 | 0.0025 g/L(20 °C) | (フラスコ法) |
| ヘキサン | 0.42 g/L(25 °C) | (フラスコ法) |
| アセトン | 227.5 g/L(25 °C) | (フラスコ法) |
| メタノール | 77.8 g/L(25 °C) | (フラスコ法) |
| 酢酸エチル | 94.2 g/L(25 °C) | (フラスコ法) |
| アセトニトリル | 209.8 g/L(25 °C) | (フラスコ法) |
| クロロホルム | 515.4 g/L(25 °C) | (フラスコ法) |
- (以上、中外製薬株式会社(日本)1990年 非 GLP)
- | | | |
|---------|------------------|---------|
| ヘプタン | 0.25 g/L(25 °C) | (フラスコ法) |
| キシレン | 42.4 g/L(25 °C) | (フラスコ法) |
| トルエン | 80.0 g/L(25 °C) | (フラスコ法) |
| ジクロロメタン | 556.8 g/L(25 °C) | (フラスコ法) |
| エタノール | 10.2 g/L(25 °C) | (フラスコ法) |
- (以上、永光化成株式会社(日本)1998年 非 GLP)
- 8) 分配係数 $\log P_{ow} = 3.21$ (20 °C) (フラスコ振とう法)
(n-オクタノール/水) (中外製薬株式会社(日本)1990年 非 GLP)
- 9) 土壌吸着係数 $K(K^{ads}_p) = 10.0 \sim 236.1$ (OECD TG106)
 $Koc'(K^{ads}_{Foc}) = 350 \sim 7690$ 25 °C
(中外製薬株式会社(日本)1995年 非 GLP) および
(保土谷コントラクトラボ株式会社(日本)2007年 GLP)
- 10) 加水分解性 $t_{1/2}$: 1年以上 (pH3, 25 °C)
 $t_{1/2}$: 131日 (pH7, 25 °C)
 $t_{1/2}$: 3日 (pH9, 20 °C)
(化学物質の物理化学性状測定法(日本環境協会)、加水分解速度)
(中外製薬株式会社(日本)1995年 非 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株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

- 11) 水中光分解性 t 1/2 : 17.1 日 (滅菌蒸留水、24~27 °C、
 蛍光ケミカルランプ、開始 6.5~6.9 W/m²
 終了 3.7~4.1 W/m² (300~400 nm)) 農水省「農薬の成分物質等の
 水中での光分解試験」暫定実
 施指針
 t 1/2 : 10.7~19.1 日 (自然水、24~27 °C、
 蛍光ケミカルランプ、開始 6.5~6.9 W/m²
 終了 3.7~4.1 W/m² (300~400 nm))

(中外製薬株式会社(日本)1995年 非 GLP)

- 12) 安定性 対熱 安定 (300°Cで変質)

(中外製薬株式会社(日本)1994年 非 GLP)

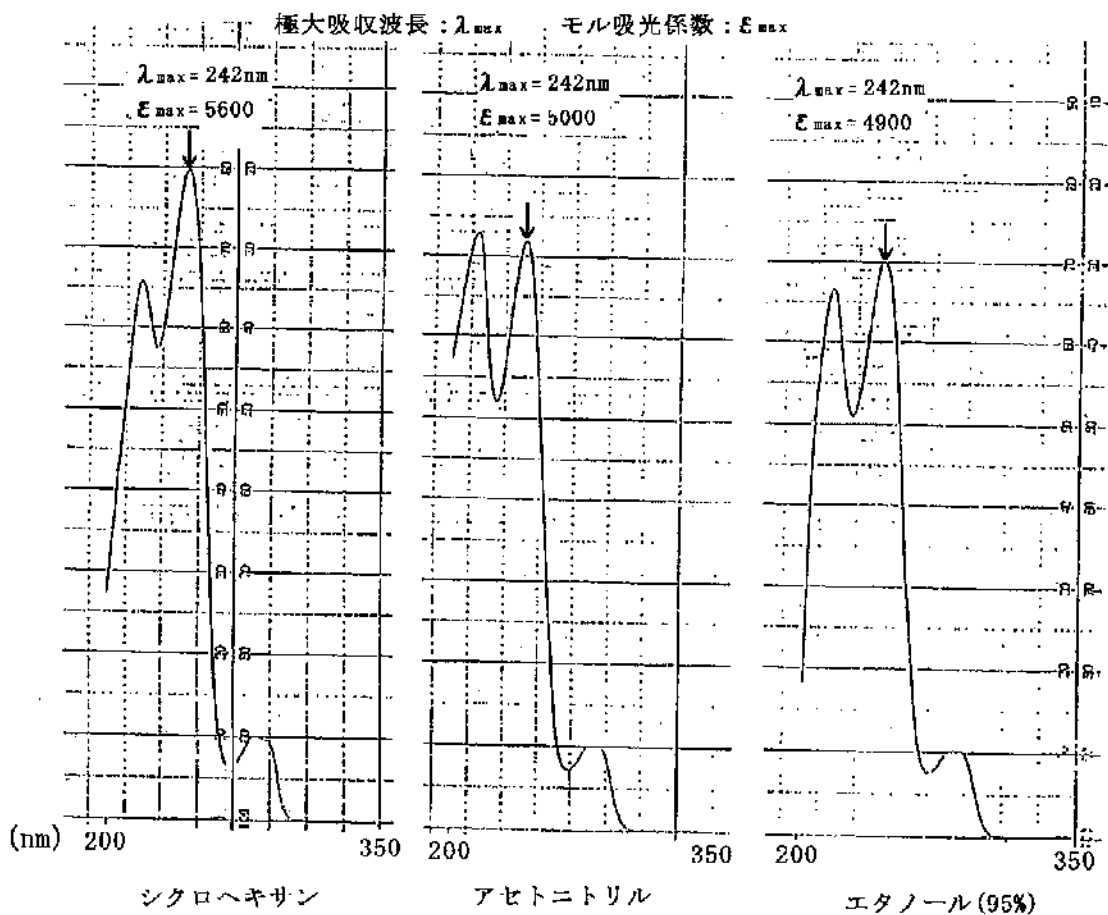
その他 蛍光ケミカルランプ (FL6BL、60W、UV 波長 300~400 nm) 7.5 cm 下照射
 (光) における残存率 (%) を示す。

試験区	照射直後	3 日後	7 日後
照射区	99.4	97.6	95.4
遮光区		99.3	99.2

10) UV、赤外、MS、NMR (H-, C-) 等のスペクトル

①UVスペクトル

(中外製薬株式会社(日本)1994年 非GLP)

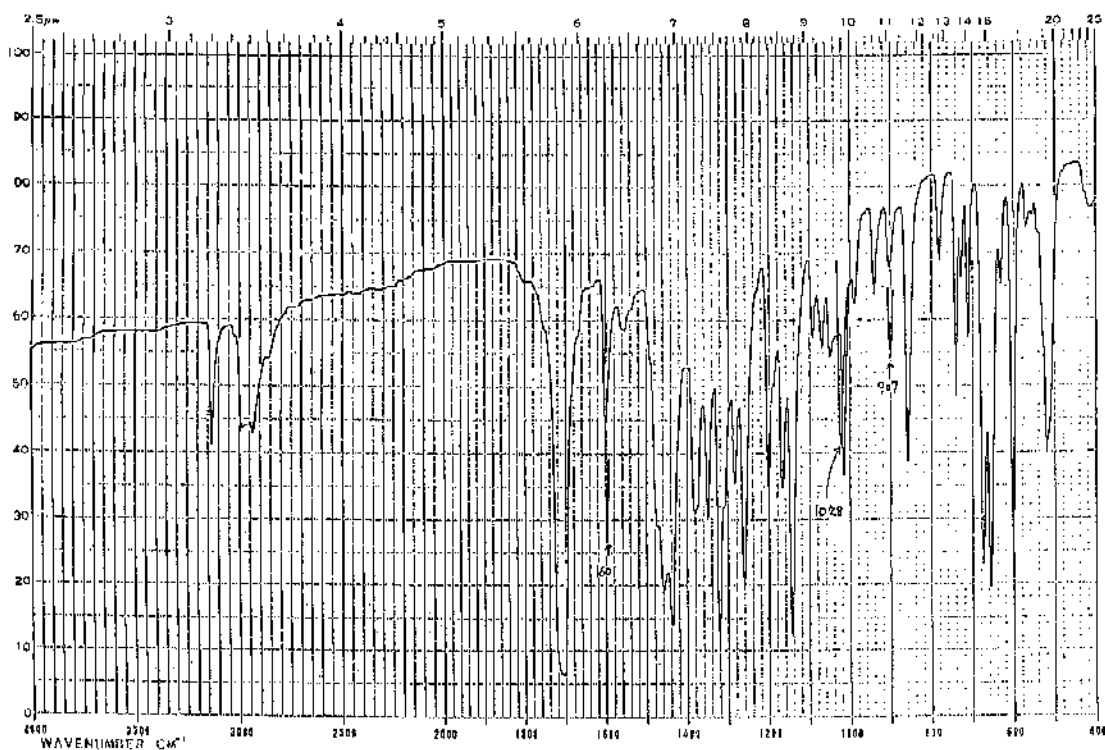


カフェンストールの紫外吸収スペクトル

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

②赤外吸収スペクトル

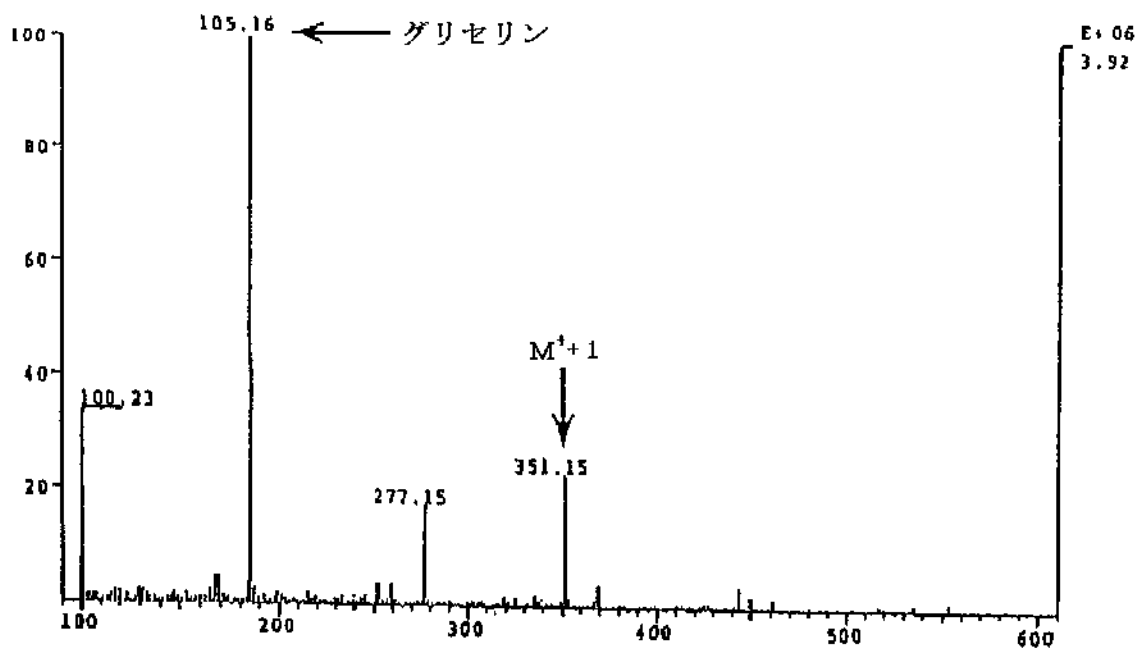
(中外製薬株式会社(日本)1994年 非 GLP)



カフェンストールの赤外吸入スペクトル

③質量スペクトル

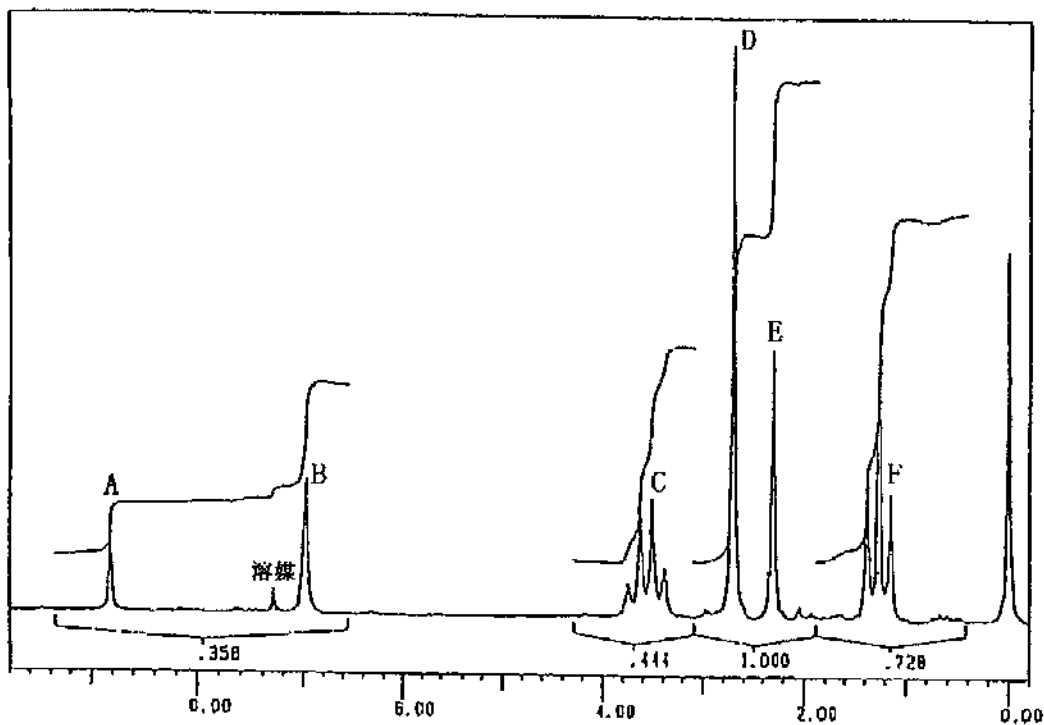
(中外製薬株式会社(日本)1994年 非 GLP)



カフェンストールの FAB MS スペクトル

④-1 ^1H -核磁気共鳴スペクトル

(中外製薬株式会社(日本)1991年 非GLP)



カフェンストールの ^1H 核磁気共鳴スペクトル

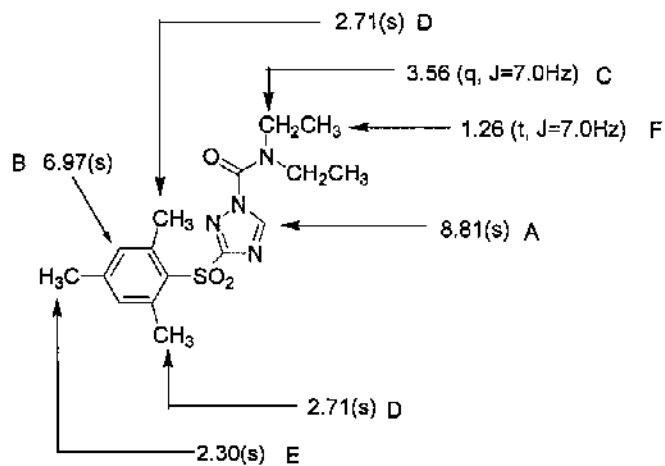
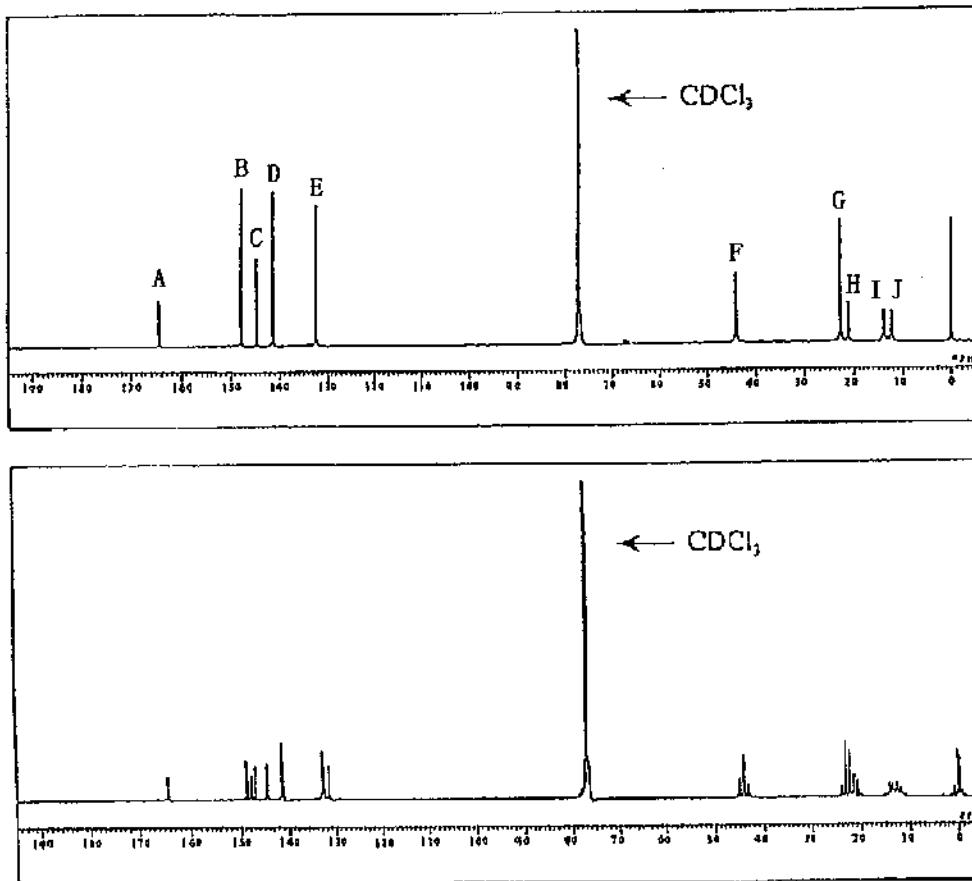


図1 CH-900の ^1H -NMRにおける帰属

④-2 ^{13}C -核磁気共鳴スペクトル

(中外製薬株式会社(日本)1994年 非GLP)



カフェンストールの ^{13}C 核磁気共鳴スペクトル
(上: complete 下: off resonance)

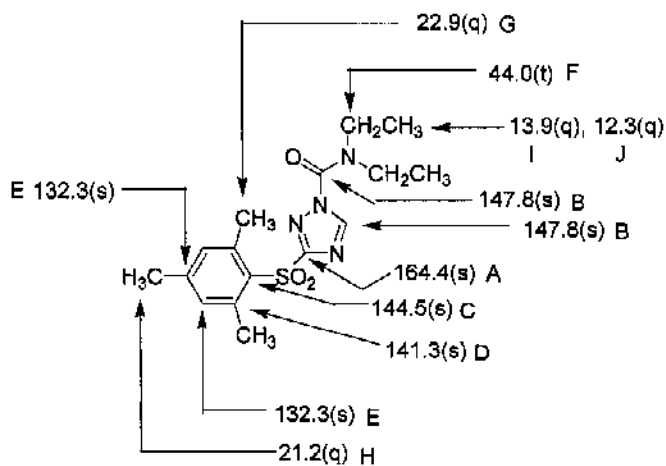
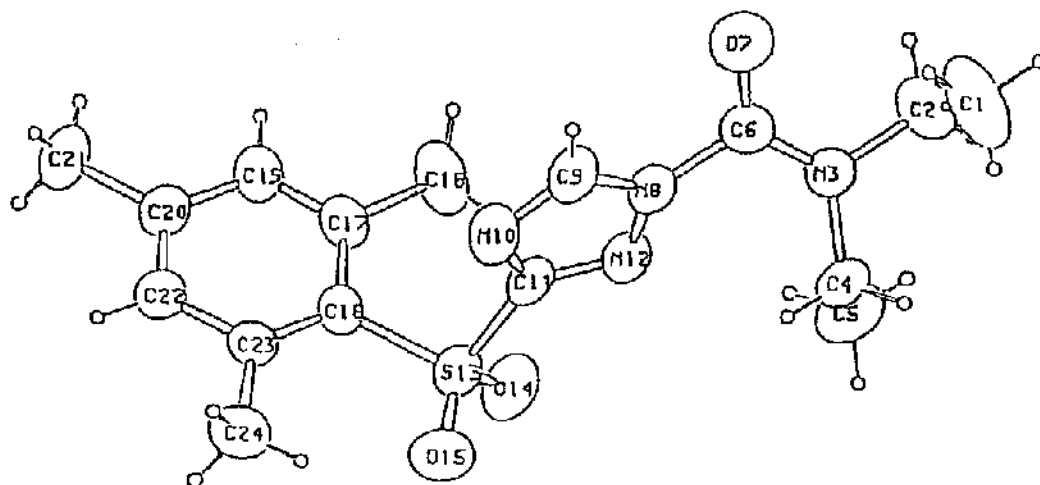


図2 C11-900の ^{13}C -NMRにおける帰属

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

⑤ X線解析結果



カフェンストールのX線解析

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

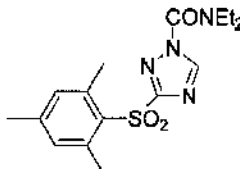
(2) 代謝物

の物理的・化学的性状

- | | | |
|-------------------------|---|--|
| 1) 蒸気圧 | 1.8×10^{-5} Pa (80 °C) | (ガス飽和法(気体流動法))
(残留農薬研究所(日本)2000年 GLP) |
| 2) 水溶解度 | 102.0 mg/L (20 °C) | (フラスコ法)
(中外製薬株式会社(日本)1990年 非 GLP) |
| 3) 分配係数
(n-オクタノール/水) | $\log P_{ow} = 1.19$ (20 °C) | (フラスコ振とう法)
(中外製薬株式会社(日本)1990年 非 GLP) |
| 4) 加水分解性 | t 1/2 : 1年以上 (pH4, 7, 9, 25 °C) | (OECD TG111)
(残留農薬研究所(日本)2000年 GLP) |
| 5) 土壌吸着係数 | K = 2.6 ~ 6.3
Koc' = 119 ~ 205 25 °C | (吸着試験測定実施要領
及び OECD TG106)
(中外製薬株式会社(日本)1994年 非 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株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

3. 原体の成分組成

区分	名称		構造式	分子式	分子量	含有量 (%)	
	一般名	化学名				規格値	通常値
有効成分	カフェ ンスト ロール	N,N-ジエチル-3-メチルスル ホニル-1H-1,2,4-トリアゾ ール-1-カルボキサミド		$C_{16}H_{22}N_4O_3S$	350.4		
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株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

区分	名称		構造式	分子式	分子量	含有量 (%)	
	一般名	化学名				規格値	通常値
原体混在物							

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

4. 製剤の組成

- 1) カフェンストロール 50 %水和剤
カフェンストロール原体 50.0 %
鋳物質微粉、界面活性剤等 50.0 %
- 2) カフェンストロール 40 %水和剤 (フロアブル)
カフェンストロール原体 40.0 %
水、界面活性剤等 60.0 %
- 3) カフェンストロール・ベンスルフロメチル・ベンゾピシクロン水和剤
カフェンストロール原体 6.0 %
ベンスルフロメチル原体 1.5 %
ベンゾピシクロン原体 4.0 %
水、界面活性剤等 88.5 %
- 4) イマゾスルフロンの原体 1.7 %
イマゾスルフロンの原体 1.7 %
カフェンストロール原体 2.8 %
ダイムロン原体 18.0 %
ピリフタリド原体 2.8 %
水、界面活性剤等 74.7 %
- 5) カフェンストロール・ピラゾスルフロンの原体 3.5 %
ピラゾスルフロンの原体 3.5 %
カフェンストロール原体 50.0 %
界面活性剤等 46.5 %
- 6) イマゾスルフロンの原体 0.90 %
イマゾスルフロンの原体 0.90 %
カフェンストロール原体 3.0 %
ダイムロン原体 15.0 %
無機塩類、界面活性剤等 81.1 %
- 7) カフェンストロールの原体 3.0 %
カフェンストロールの原体 3.0 %
ダイムロン原体 6.0 %
ピラゾレート原体 12.0 %
ベンゾピシクロン原体
鋳物質微粉等 77.0 %
- 8) カフェンストロールの原体 1.0 %
カフェンストロールの原体 1.0 %
ダイムロン原体 2.0 %
ベンスルフロメチル原体 0.25 %
鋳物質微粉等 96.75 %

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

9) カフェンストロール・ベンゾピシクロン剤

カフェンストロール原体	8.4 %
ベンゾピシクロン原体	8.0 %
鋳物質微粉等	83.6 %

10) イマゾスルフロン・カフェンストロール・ベンゾピシクロン粒剤 イマゾスルフロン原体
2.25 %

カフェンストロール原体	7.5 %
ベンゾピシクロン原体	5.0 %
鋳物質微粉、界面活性剤等	85.25 %

III. 生物活性

1. 活性の範囲

カフェンストロールは、水田ではイネ移植後に湛水土壤処理することにより、ノビエに対して発生前から2.5葉期までの処理で、強い殺草作用を発現する。また、タマガヤツリにも高い除草効果を示すほか、コナギ、その他一年生広葉雑草、ならびに多年生雑草のホタルイ、ミズガヤツリに対しても発生始期の処理で有効である。一方、イネには安全性が高い薬剤である。また、芝生地では、雑草発生前処理によりスズメノカタビラ、メヒシバなどイネ科雑草に卓効を示し、コウライシバ、ノシバに対しては安全である。

2. 作用機構

1) 植物体内への吸収、薬効発現

カフェンストロールは、茎葉部からは吸収・移行されにくく、根部および基部より吸収・移行される。また、生育初期のノビエでは、カフェンストロール処理後6～12時間でノビエ枯殺に必要な薬量を吸収する。殺草過程としては、まず、ノビエ葉身の伸長ならびに新葉の抽出・展開が停止し、徐々に葉色は濃緑化を呈し、褐変化した後、枯死に至る。ノビエの枯殺には、2～3週間を要し、やや遅効性の薬剤である。

2) 作用機作

カフェンストロールを処理して草丈の伸長および新葉の展開が停止したノビエでは、茎頂、葉原基における細胞分裂の著しい阻害、細胞縦伸長の抑制、茎頂分裂組織における葉原基の生長停止、細胞の異常な液胞化ならびに原形質膜の分離などがみられ、その結果として生長が阻害されることが判明している。これらと類似した作用は、ベンチオカーブやプレチラクロール等でも報告されており、カフェンストロールの作用点の一つとして、蛋白質や脂肪酸の合成阻害が推察される。なお、呼吸や光合成系への影響は認められていない。

3. 作用特性と防除上の利点等

1) 作用特性

カフェンストロールは、水稻栽培において重要な強害雑草であるノビエに対し、幅広い処理時期で安定した高い除草効果を示し、かつ抑草期間が長い優れた特性を持っている。本剤は、土壤吸着が強く、土壤表面にほとんど吸着されるため、イネとノビエ間の高い選択殺草性を示す。さらに、深度発生のノビエにも有効で、土壤の種類、水深、減水深の大小、処理後の気温や降雨などの影響も受けにくい性質がある。

2) 防除上の利点等

カフェンストロールは、水田では、発生始期から2.5葉期までのノビエを、10a当たり30g(有効成分)以下の低薬量で枯殺できる。また、残効性の面でも優れており、ノビエの後次発生を防止できる利点がある。一方、カフェンストロールは移植イネに対し、2倍量処理や高温条件、砂壤土、漏水条件、軟弱苗を移植した場合ならびに浅植え条件等では、わずかな生育抑

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

制がみられる場合もあるが、その後の生育は良好で収量への影響はない。湛水深の影響はほとんど認められず、いずれのイネ品種にも安全に使用できるほか、他農薬との同時もしくは近接散布においても問題は認められていない。周辺畑作物に対する田面水からの揮散薬害は全く無く、薬剤の飛散による他作物への影響も極めて小さい。後作物および次年度作のイネの生育にも何ら影響を示さない。また、カフェンストロール処理稲藁および堆肥の施用が、作物に与える影響はない。さらに、水系作物のセリ、レンコン、クワイ、イグサなどの生育にも、通常の散布方法では問題はなく、カフェンストロールの土壌や植物体内の変化生成物についてもイネに対する安全性が確認されている。一方、芝生用除草剤としては、他農薬との混用処理、2 倍量処理ならびに連用処理等による芝への薬害もなく、周辺緑化木への影響の小さい薬剤である。

IV. 適用及び使用上の注意

1. 適用病害虫の範囲及び使用方法

1) カフェンストロール(50.0%)水和剤 - ハイメドウ水和剤

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	カフェンストロールを含む農薬の総使用回数
			薬量	希釈水量			
芝 (日本芝)	一年生イネ科雑草	雑草発生前	200~400 g/10a	200~300 ℓ/10a	2回以内	全面土壌 散布	2回以内

2) カフェンストロール(40.0%)水和剤 - ハイメドウフロアブル

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	カフェンストロールを含む農薬の総使用回数
			薬量	希釈水量			
日本芝	一年生イネ科雑草	雑草発生前	250~500 mℓ/10a	200~300 ℓ/10a	2回以内	全面土壌 散布	2回以内

3) カフェンストロール・ペンシルフロンメチル・ベンゾピシクロン水和剤 - テラガードフロアブル

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯
移植 水 稲	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ミズアオイ(北海道) ウリカワ ミズガヤツリ(東北) オモダカ(東北) クログワイ(東北) シズイ(東北) ヘラオモダカ (北海道) ヒルムシロ セリ アオミドロ・藻類 による表層はく離	移植後5日~ノビエ 2.5葉期 但し、移植後30日まで	砂壤土~ 埴土	500 mℓ/10a	1回	原液 灌水 散布	北海道 東北

カフェンストロールを含む 農薬の総使用回数	ペンシルフロンメチルを含む 農薬の総使用回数	ベンゾピシクロンを含む 農薬の総使用回数
1回	2回以内	2回以内

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

4) イマゾスルフロン・カフェンストロール・ダイムロン・ピリフタリド水和剤 - アピロイード
ルフロアブル

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯	ダイムロンを含む農薬の総使用回数
移植水稲	水田一年生雑草及び マツパイ ホタルイ ウリカワ ミズガヤツリ (北海道を除く)	移植後 5~25日 (/ヒ ² エ3葉期まで)	砂壤土 ~ 埴土	500mL /10a	1回	原液 湛水 散布	北海道	3回以内 (育苗箱 散布は 1回以内、 本田では 2回以内)
	ヘラオモダカ (北海道、東北、九州) ヒルムシロ (北陸を除く) セリ	移植後 5~20日 (/ヒ ² エ3葉期まで)					全域 (北海道及び九州を除く)の普通 期及び 早期栽培地 帯	
	アオミドロ・ 藻類による 表層はく離 (北海道、東北、 近畿・中国・ 四国)	移植後 5~17日 (/ヒ ² エ3葉期まで)					九州の普通 期 及び 早期栽培地 帯	
直播水稲	水田一年生雑草 及び マツパイ ホタルイ ウリカワ ミズガヤツリ セリ	稲1.5葉期 ~/ ヒ ² エ3葉期 (但し収穫90 日前まで)	壤土~ 埴土	500mL /10a	1回	原液 湛水 散布	北海道 東北 北陸	2回以内
		稲1.0葉期 ~/ ヒ ² エ3葉期 (但し収穫90 日前まで)					関東以西	

イマゾスルフロンを含む 農薬の総使用回数	カフェンストロールを含む 農薬の総使用回数	ピリフタリドを含む 農薬の総使用回数
2回以内	1回	2回以内

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

5) カフェンストロール・ピラゾスルフロンエチル水和剤－ダイハード顆粒

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量		本剤の使用回数	使用方法	適用地帯
				薬量	希釈水量			
移植水稲	水田一年生雑草及び マツバイ ホタルイ ウリカワ ヒルムシロ (北陸を除く) ミズガヤツリ (北海道を除く) ヘラオモダカ (北海道、東北、北陸) オモダカ (九州を除く) セリ エゾノサヤヌカグサ(北海道) クログワイ (北海道、九州を除く) シズイ(東北) アオミドロ・藻類による表層はく離 (東北、北陸を除く)	移植後5日～ ビエ2.5葉期 ただし、移植後30日まで	壤土～ 埴土	60 g /10a	250～500mL /10a	1回	洪水散布、水口施用又は無人ヘリコプターによる滴下	全域の普通期及び早期栽培地帯

カフェンストロールを含む農薬の総使用回数	ピラゾスルフロンエチルを含む農薬の総使用回数
1回	1回

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

6) イマズスルフロン・カフェンストロール・ダイムロン粒剤－クラッシュ1キロ粒剤

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯
移植 水 稲	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ウリカワ ミズガヤツリ (北海道を除く) ヘラオモダカ (北海道、東北、北陸) クログワイ (北海道、関東・東山・東海 の早期栽培地帯を除く) オモダカ (近畿・中国・四国、 九州の早期栽培地帯を除く)	移植後 5～20日 (ノビエ2.5 葉期まで)	砂壤土～埴土 (減水深 2cm/日以下)	1kg/10a	1回	湛水散布、湛 水周縁散布 又は無人ヘ リコプター による散布	北海道
	ヒルムシロ セリ アオミドロ・藻類に よる表層はく離	移植後 5～15日 (ノビエ2.5 葉期まで)					北海道を 除く全域

イマズスルフロンを 含む農薬の総使用回数	カフェンストロールを 含む農薬の総使用回数	ダイムロンを 含む農薬の総使用回数
2回以内	1回	3回以内 (育苗箱散布は1 回以内、本田では2回以 内)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

7) カフェンストロール・ダイムロン・ピラゾレート・ベンゾピシクロン粒剤ーイネエース1キロ粒剤

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯	ダイムロンを含む農薬の総使用回数
移植水稲	水田一年生雑草及び マツバイ ホタルイ ウリカワ ヘラオモダカ (北海道、東北、九州) ミズガヤツリ (北海道を除く) ヒルムシロ (北海道、東北、 関東・東山・東海、九州) アオミドロ・藻類による表層はく離 (北海道、北陸、 関東・東山・東海)	移植後5～ 20日(ノビ エ2.5葉期 まで)	砂壌土～ 埴土	1 kg /10a	1回	湛水 散布	北海道	3回以内 (育苗箱散 布は1回 以内、本田 では2回 以内)
		移植後5～ 12日(ノビ エ2葉期ま で)	埴土～ 埴土				東北	
		移植後5～ 15日(ノビ エ2.5葉期 まで)	砂壌土～ 埴土				北陸、 関東以 西の普 通期及 び早期 栽培地 帯	
直播水稲	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ミズガヤツリ ウリカワ ヒルムシロ	稲1葉期～ ノビエ2.5葉 期 (但し、収 穫90日前ま で)	埴土～ 埴土				全域	2回以内

カフェンストロールを 含む農薬の総使用回数	ピラゾレートを 含む農薬の総使用回数	ベンゾピシクロンを 含む農薬の総使用回数
1回	2回以内	2回以内

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

8) カフェンストロール・ダイムロン・ベンスルフロンメチル粒剤ー ウィードレス粒剤 2.5

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯
移植水稲	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ウリカワ ミズガヤツリ(東北) ヒルムシロ ヘラオモダカ	移植後 10～20日 (ノビエ 2.5 葉期まで)	壤土～埴土 (減水深 2cm /日以下)	3kg /10a	1回	湛水散布	北海道
	セリ アザミ・藻類による 表層はく離(北海道)	移植後 5～16日 (ノビエ 2.5 葉期まで)					東北

カフェンストロールを 含む農薬の総使用回数	ダイムロンを含む農薬 の総使用回数	ベンスルフロンメチルを 含む農薬の総使用回数
1回	3回以内 (育苗箱散布は1回以内、 本田では2回以内)	2回以内

9) カフェンストロール・ベンゾピシクロン剤ーテロス 250 グラム

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯
移植水稲	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ミズガヤツリ (北海道を除く) ヒルムシロ ヘラオモダカ (北海道・東北)	移植後3日～ ノビエ 2 葉期 まで 但し、移植後 30日まで	砂壤土 ～埴土	250g/10a	1回	湛水散布 および 湛水周縁 部散布	全域の普通 期及び早期 栽培地帯

カフェンストロールを 含む農薬の総使用回数	ベンゾピシクロンを含む 農薬の総使用回数
1回	2回以内

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

10) イマズスルフロン・カフェンストロール・ベンゾピシクロン粒剤－イッテツジャンボ

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯
移植水稲	水田一年生雑草及び マツバイ ホタルイ ウリカワ ミズガヤツリ (北海道を除く) ヘラオモダカ (北海道、東北) シズイ (東北) オモダカ (関東・東山・東海) クログワイ (東北、 関東・東山・東海、 近畿・中国・四国) ヒルムシロ セリ アオトコ・藻類による表層はく離 (東北、 関東・東山・東海を除く)	移植後5日～ バ ¹ エ2.5葉期 ただし、 移植後30日 まで	砂壤土 ～ 埴土	小包装 (パ ¹ ツ) 10個 (400g) /10a	1回	水田に 小包装 (パ ¹ ツ) のまま 投げ入 れる。	全域の普通 期栽培地帯 及び 早期栽培地 帯

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯
直播水稲	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ウリカワ ミズガヤツリ セリ	稲1葉期～ バ ¹ エ2.5葉期 ただし、収穫 90日前まで	埴土 ～ 埴土	小包装 (パ ¹ ツ) 10個 (400g) /10a	1回	水田に 小包装 (パ ¹ ツ) のまま 投げ入 れる。	全域 (北海道、 東北を除く)

イマズスルフロンを含む 農薬の総使用回数	カフェンストロールを含む 農薬の総使用回数	ベンゾピシクロンを含む 農薬の総使用回数
2回以内	1回以内	2回以内

2. 適用病害虫の範囲及び使用方法

1) カフェンストロール(50.0%)水和剤 ハイメドウ水和剤

- (1) 使用量に合わせ薬液を調製し、使い切ること。
- (2) 本剤の所定量を所定量の水にうすめ、よくかきまぜてから散布する。
- (3) 発芽後の雑草に対しては効果が劣るので、必ず雑草発生前に時期を失しないように散布する。
- (4) キク科雑草には効果が劣るので、それらの優占するところでは使用しない。
- (5) 乾燥時は、水量を多めにして散布する。
- (6) 洋芝に対して薬害を生ずるおそれがあるので使用しない。
- (7) 周辺の作物、草花、樹木にかからないように注意して散布する。
- (8) 本剤の使用に当たっては、使用量、使用時期、使用方法などを誤らないように注意し、特に初めて使用する場合や異常気象時は、病害虫防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。

2) カフェンストロール(40.0%)水和剤 ハイメドウフロアブル

- (1) 使用量に合わせ薬液を調製し、使い切ること。
- (2) 本剤の所定量を所定量の水にうすめ、よくかきまぜてから散布する。
- (3) 発芽後の雑草に対しては効果が劣るので、必ず雑草発生前に時期を失しないように散布する。
- (4) キク科雑草には効果が劣るので、それらの優占するところでは、これに有効な薬剤との組み合わせで使用する。
- (5) 乾燥時は、水量を多めにして散布する。
- (6) 洋芝に対して薬害を生ずるおそれがあるので使用しない。
- (7) 周辺の作物、草花、樹木にかからないように注意して散布する。
- (8) 本剤の使用に当たっては、使用量、使用時期、使用方法などを誤らないように注意し、特に初めて使用する場合や異常気象時は、病害虫防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。

3) カフェンストロール・ペンシルフロンメチル・ベンゾピシクロン水和剤ー テラガードフロアブル

- (1) 使用量に合わせ秤量し、使いきること。
- (2) 本剤の使用にあたっては、使用前にボトルを良く振ること。
- (3) 本剤は雑草の発生前から生育初期に有効なので、ノビエの 2.5 葉期までに、時期を失しないように散布すること。なお、多年生雑草は生育段階によって効果にふれが出るので、必ず適期に散布するようにすること。
ホタルイ、ミズガヤツリ、ヘラオモダカは 2 葉期まで、ウリカワは発生始期まで、ヒルムシロは発生期まで、ミズアオイは 1 葉期まで、オモダカ、クログワイは発生始期まで、シズイは草丈 3cm まで、セリは再生始期まで、アオミドロ・藻類による表層はく離は発生前が本剤の散布適期である。
- (4) オモダカ、クログワイ、シズイは発生期間が長く、遅い発生のものまでは十分な効果を示さないなので、有効な後処理剤と組み合わせて使用すること。
- (5) 苗の植付けが均一となるように、代かきおよび植付作業は丁寧におこなうこと。未熟有機物を使用した場合は、特に丁寧におこなうこと。
- (6) 散布の際は、湛水状態（水深 3～5 cm）で水の出入りを止めて散布すること。また、極端な浅水や深水での使用はさけること。
- (7) 散布後 3～4 日間はそのまま湛水を保ち、田面を露出させないように注意し、散布後 7 日間は落水、かけ流しはしないこと。また、入水は静かにおこなうこと。
- (8) 以下のような条件下では薬害の生じるおそれがあるので使用を避けること。
 - ① 砂質土壌の水田、漏水田（減水深 2 cm/日以上）。
 - ② 軟弱苗を移植した水田。
 - ③ 極端な浅植えの水田および浮き苗の多い水田。
- (9) 散布後の数日間に著しい高温が続く場合、初期生育が抑制されることがあるが、一過性のもので次第に回復し、その後の生育に対する影響は認められていない。
- (10) 本剤を散布した水田の田面水を他の作物に灌水しないこと。
- (11) 河川、湖沼、地下水等を汚染しないよう、落水、かけ流しはしないこと。
- (12) 本剤はその殺草特性から、いぐさ、れんこん、せり、くわいなどの生育を阻害するおそれがあるので、これら作物の生育期に隣接田で使用する場合には十分に注意すること。
- (13) 散布器、ホース、ノズル、タンク等の器具は使用后速やかに十分に水洗し、洗浄液は水田内で処理すること。また、使用した機器等は水稲用薬剤以外に使用しないこと。
- (14) 本剤の使用に当っては、使用量、使用時期、使用方法などを誤らないように注意し、特に初めて使用する場合や異常気象の場合には、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。

- 4) イマズスルフロン・カフェンストロール・ダイムロン・ピリフタリド水和剤ー アピロイーグルフロアブル(1) 使用前には容器を軽く振ること。また、使用後の空の容器は放置せず、安全な場所に廃棄すること。(2) 本剤は雑草の発生前から生育初期に有効なので、ノビエの3葉期までに時期を失ないように散布すること。なお、多年生雑草は生育段階によって効果にブレが出るので、必ず適期に散布するように注意すること。ホタルイ、ウリカワ、ミズガヤツリは2葉期まで、ヘラオモダカは2葉期(東北は発生始期、九州は発生前)まで、ヒルムシロは発生期まで、セリは再生始期まで、アオミドロ、表層はく離は発生前が本剤の散布適期である。
- (3) 浅植え、浮き苗が生じないように、代かき、均平化作業及び植付けはていねいに行うこと。未熟有機物を施用した場合は、特にていねいに行うこと。
- (4) 散布の際には水の出入りを止めて湛水状態のまま本剤を水田全面にゆきわたるように散布すること。
- (5) 本剤処理後、少なくとも3~4日間は通常の湛水状態(水深3~5cm)を保ち、田面を露出させたり水を切らしたりしないように注意すること。また、散布後7日間は落水、かけ流しはしないこと。
- (6) 以下のような条件下では薬害が発生する恐れがあるので使用をさけること。
- ① 砂質土壌の水田及び漏水の大きな水田(減水深が2cm/日以上)。
 - ② 軟弱な苗を移植した水田。
 - ③ 極端な浅植えの水田。
- (7) 梅雨期等、散布後に多量の降雨が予想される場合は除草効果が低下することがあるので使用を避けること。
- (8) 田植前に生育したミズガヤツリは、完全に防除してから使用すること。
- (9) 本剤はその殺草特性からいぐさ、れんこん、せり、くわいなどの生育を阻害する恐れがあるので、これらの作物の生育期に隣接田で使用する場合は十分注意すること。
- (10) いぐさ栽培予定水田では使用しないこと。
- (11) 本剤を使用した水田の田面水は、他作物の灌水に用いないこと。
- (12) 本剤の使用に当たっては、使用量、使用時期、使用方法などを誤らないように注意し、特に初めて使用する場合や異常気象時は、病害虫防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。

5) カフェンストロール・ピラゾスルフロンエチル水和剤— ダイハード顆粒

- (1) 使用量に合わせ薬液を調製し、使い切ること。
- (2) 本剤は雑草の発生前から生育初期に有効なので、ノビエの 2.5 葉期までに、時期を失しないように散布すること。
なお、多年生雑草は生育段階によって効果にふれが出るので、必ず適期に散布すること。
ホタルイ、ウリカワ、ヘラオモダカ、ミズガヤツリ、エゾノサヤヌカグサは 2 葉期まで、ヒルムシロは発生期まで、セリは再生始期まで、シズイは草丈 3 cm まで、クログワイ、オモダカ、アオミドロ、表層はく離は発生始期までが本剤の散布適期である。
また、クログワイ、オモダカ、シズイ、エゾノサヤヌカグサは発生始期が長く、遅い発生のものまでは十分な効果を示さないので有効な剤と組み合わせて使用すること。
- (3) 苗の植え付けが均一となるように代かきは丁寧に行なうこと。未熟有機物を施用した場合は、特に丁寧に行なうこと。
- (4) 田植え前に生育したミズガヤツリは、完全に防除してから使用すること。
- (5) 湛水散布又は無人ヘリコプターによる滴下の場合は、水の出入りを止めて湛水状態のまま本剤を水田全面にいきわたるように散布すること。散布後は少なくとも 3~4 日間は通常の湛水状態（水深 3~5cm）を保ち、田面を露出させないようにし、散布後 7 日間は落水、かけ流しはしないこと。
- (6) 水口施用の場合は入水時に希釈した本剤を水口に施用し、流入水とともに水田全面に拡散させること。施用後田面水が通常の湛水状態（水深 3~5cm）に達した時に必ず水を止め田面水があふれ出ないように注意し、7 日間は落水、かけ流しはしないこと。
- (7) 下記のような条件では薬害が発生する恐れがあるので使用をさけること。
特に下記、①~③の条件と散布時または散布数日以内の梅雨明けなどによる異常高温が重なると、初期生育の抑制が顕著になるので注意すること。
 - ① 砂質土壌の水田及び漏水の激しい水田（減水深 2cm/日以上）。
 - ② 軟弱な苗を移植した水田。
 - ③ 極端な浅植えの水田、および浮き苗の多い水田。
- (8) 活着遅延を生ずるような異常低温が予測されるときは、初期生育の抑制などが生ずる恐れがあるので、このような条件での使用に際しては、県の防除基準に基づき関係機関の指導を受けることが望ましい。
- (9) 梅雨期等、散布後に多量の降雨が予想される場合は除草効果が低下することがあるので使用を避けること。
- (10) 本剤はその殺草特性から、いぐさ、れんこん、せり、くわいなどの生育を阻害する恐れがあるので、これら作物の生育期に隣接田で使用する場合は十分注意すること。
- (11) 本剤散布後の田面水を他作物に灌水しないこと。
- (12) いぐさの栽培予定水田では本剤を使用しないこと。
- (13) 薬剤調製時、薬剤や薬液が河川等へ流出しないよう注意すること。
- (14) 本剤を使用した散布器具等の洗浄水は水田内に流し込み、河川等へ流さないように注意すること。
- (15) 本剤を使用した散布器具等は水田除草剤専用とし、他作物には使用しないこと。
- (16) 本剤を無人ヘリコプターで滴下する場合は、次の注意を守ること。
 - ① 滴下は使用機種の使用基準に従って実施すること。
 - ② 滴下に当たっては散布装置のノズルを取り外すこと。
 - ③ 作業中、薬液が漏れないように機体の配管その他装置の十分な点検を行うこと。
 - ④ 隣接する圃場に水稻以外の作物が栽培されている場合は、無人ヘリコプターによる本剤

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

- の滴下は行わないこと。
- ⑤ 水源池、飲料水等に本剤が流入しないように十分注意すること。
 - ⑥ 薬剤滴下に使用した装置は十分洗浄し、薬液タンクの洗浄廃液は完全な場所に処理すること。
 - ⑦ 本剤の滴下に使用した無人ヘリコプターの散布装置は、水稻以外の作物への薬剤散布には使用しないこと。
- (17) 本剤の使用に当たっては、使用量、使用時期、使用方法などを誤らないように注意し、特に初めて使用する場合や異常気象時は、病害虫防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。

- 6) イマズスルフロン・カフェンストロール・ダイムロン粒剤－クラッシュ 1 キロ粒剤
- (1) 使用量に合わせ秤量し、使いきること。
 - (2) 本剤は雑草の発生前から生育初期に有効なので、ノビエの 2.5 葉期までに時期を失しないように散布すること。
なお、多年生雑草は生育段階によって効果にブレが出るので、必ず適期に散布すること。
ホタルイ、ウリカワ、ミズガヤツリ、ヘラオモダカは 2 葉期まで、ヒルムシロ、クログワイは発生期まで、セリは再生始期まで、オモダカ、アオミドロ、表層はく離は発生始期までが本剤の散布適期である。
オモダカ、クログワイに対しては所定の使用時期の範囲内でなるべく遅く散布する。
オモダカ、クログワイは発生期間が長く、遅い発生のものまでは十分な効果を示さないの
で、必要に応じて有効な後期剤と組み合わせて使用する。
 - (3) 田植え前に生育したミズガヤツリは、完全に防除してから使用すること。
 - (4) 苗の浅植え、浮き苗が生じないように、代かき、均平化作業および植え付けは丁寧に行うこと。未熟有機物を施用した場合は、特に丁寧に行うこと。
 - (5) 散布に当たっては、水の出入りを止めて湛水のまま、湛水散布の場合は田面に散布し、また湛水周縁散布の場合は水田周縁部に沿って帯状に散布し、少なくとも 3~4 日間は通常の湛水状態(水深 3~5cm)を保ち、散布後 7 日間は落水、かけ流しはしないこと。
 - (6) 湛水周縁散布をする場合は、必ず帯状に散布し、部分的に大量に投下することは避けること。
 - (7) 藻類の発生等により本剤の拡散が不十分になると予想される場合は、周縁散布を避け均一に散布すること。
 - (8) 本剤を無人ヘリコプターで散布する場合は、次の事項に注意すること。
 - ① 散布は使用機種の種類に従って実施すること。
 - ② 事前に薬剤の物理性に合わせて散布装置のメタリング開度を調整すること。
 - ③ 粒度散布装置を使用する場合は、当該水田周辺部への飛散防止のための散布装置のインペラ（スピナ）の回転数を低速に調整すること。
 - ④ 散布薬剤の飛散によって他の作物に影響を与えないよう散布区域の選定に注意し、ほ場の端から 5 m 以上離れた位置からほ場内に散布すること。
 - ⑤ 水源地、飲料水等に薬剤が流入しないように十分注意すること。
 - (9) 以下のような条件では薬害が発生する恐れがあるので使用をさけること。特に、散布時または散布後数日以内に梅雨明けなどによる異常高温が重なる場合は、初期生育の抑制が顕著になるので注意すること。
 - ① 砂質土壌の水田および漏水の大きな水田(減水深が 2cm/日以上)。
 - ② 軟弱な苗を移植した水田。
 - ③ 極端な浅植えの水田。
 - (10) 梅雨期等、散布後に多量の降雨が予想される場合は除草効果が低下することがあるので使用をさけること。
 - (11) 本剤はその殺草特性から、いぐさ、れんこん、せり、くわいなどの生育を阻害する恐れがあるので、これら作物の生育期に隣接田で使用する場合は、十分注意すること。
 - (12) いぐさ栽培予定水田では使用しないこと。
 - (13) 本剤を使用した水田の田面水は、他作物の灌水に用いないこと。
 - (14) 本剤の使用に当たっては、使用量、使用時期、使用方法などを誤らないように注意し、特に初めて使用する場合や異常気象時は、病害虫防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。

7) カフェンストロール・ダイムロン・ピラゾレート・ベンゾピシクロン粒剤ー イネエース1キ
ロ粒剤

- (1) 使用量に合わせ秤量し、使いきること。
- (2) 本剤は雑草の発生前から生育初期に有効なので、ノビエの 2.5 葉期までに時期を失しないように散布すること。なお、多年生雑草は生育段階によって効果にフレが出るので、必ず適期に散布するように注意すること。ホタルイ、ウリカワ及びミズガヤツリは2葉期まで、ヒルムシロは発生期まで、ヘラオモダカは発生始期まで、アオミドロ・表層はく離は発生前が本剤の散布適期である。また、イボクイサ(一年生雑草)は再生始期までが本剤の散布適期である。
- (3) 散布に当たっては、水の出入りを止めて湛水のまま田面に均一に散布し、少なくとも3～5日間は通常の湛水状態(水深3～5cm)を保ち、散布後7日間は落水、かけ流しはしないこと。また、止水期間中の入水は静かに行うこと。
- (4) 著しい多雨条件では除草効果が低下する場合がありますので使用はさしひかえる。
- (5) 田植前に生育したミズガヤツリは、完全に防除してから使用する。
- (6) 乾田直播では、入水前散布の除草剤との体系で使用する事が望ましい。
- (7) 乾田直播の場合は入水後、しばらくは漏水が多く、効果不足や薬害の出るおそれがあるので漏水が少なくなってから散布すること。
- (8) 下記のような条件では初期生育の抑制やクロロシスが生ずるおそれがあるので使用を避けること。特に、これらの条件と梅雨明けなどによる散布時又は散布後数日間の異常高温が重なると、初期生育の抑制が顕著になるので、そのような条件では使用しないように注意すること。
 - ① 砂質土壌の水田、漏水の大きな水田(減水深2cm/日以上)、極端な深水になった水田
 - ② 軟弱な苗を移植した水田
 - ③ 極端な浅植の水田
- (9) 直播水稻栽培では、稲の根が露出する条件では薬害を生ずる恐れがあるので、注意すること。
- (10) 本剤の使用に当たっては、使用量、使用時期、使用方法などを誤らないように注意し、特に初めて使用する場合や異常気象時は、病害虫防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。

8) カフェンストール・ダイムロン・ベンスルフロンメチル粒剤ー ウィードレス粒剤 2.5

- (1) 使用量に合わせて秤量し、使いきること。
- (2) 本剤は雑草の発生前から生育初期に有効なので、ノビエの 2.5 葉期までに、時期を失しないように散布すること。
なお、多年生雑草は生育段階によって効果にふれが出るので、必ず適期に散布すること。
ホタルイ、ウリカワ、ヘラオモダカ、ミズガヤツリは 2 葉期まで、ヒルムシロは発定期まで、セリは再生始期まで、アオミドロ、表層はく離は発定期までが本剤の散布適期である。
- (3) 苗の植え付けが均一となるように代かきを丁寧に行うこと。未熟有機物を施用した場合は、特に丁寧に行うこと。
- (4) 散布に当たっては、水の出入りを止めて湛水のまま山面に均一に散布し、少なくとも 3 ～ 4 日間は通常の湛水状態（水深 3 ～ 5cm）を保ち、散布後 7 日間は落水、かけ流しはしないこと。
- (5) 下記のような条件では薬害が発生する恐れがあるので使用をさけること。
 - ① 砂質土壌の水田および漏水田（減水深が 2cm/日以上）。
 - ② 軟弱な苗を移植した水田。
 - ③ 極端な浅植水田及び浮き苗の多い水田。
- (6) 梅雨期等、散布後に多量の降雨が予想される場合は除草効果が低下することがあるので使用をさけること。
- (7) 散布後数日間著しい高温が続く場合、初期生育が抑制されることがあるが、一過性のもので次第に回復し、その後の生育に対する影響は認められていない。
- (8) 本剤はその殺草特性から、いぐさ、れんこん、せり、くわいなどの生育を阻害する恐れがあるので、これらの作物の生育期に隣接田で使用する場合は、十分注意すること。
- (9) 散布山の山水を他の作物に灌水しないこと。
- (10) 河川、湖沼、地下水等を汚染しないよう、落水、かけ流しはしないこと。
- (11) 本剤の使用に当たっては使用量、使用時期、使用方法などを誤らないように注意し、特に初めて使用する場合や異常気象時は、病害虫防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。

9) カフェンストロール・ベンゾピシクロン剤ー テロス 250 グラム

- (1) 使用量に合わせ秤量し、使いきること。
- (2) 本剤は雑草の発生前から生育初期に有効なので、ノビエの 2 葉期までに、時期を失しないように散布すること。なお、多年生雑草は生育段階によって効果にふれが出るので、必ず適期に散布すること。
ホタルイ（関東・東山・東海は発生始期まで）、ミズガヤツリ（東北、北陸は発生始期まで）、ヘラオモダカ（東北は発生始期まで）は 2 葉期まで、ヒルムシロは発生期までが本剤の散布適期である。
- (3) 苗の植付けが均一となるように、代かきおよび植付作業は丁寧におこなうこと。未熟有機物を使用した場合は、特に丁寧におこなうこと。
- (4) 散布の際は、やや深めの湛水状態（水深 5～6 cm）で水の出入りを止める。
- (5) 湛水散布の場合は田面に散布し、また、湛水周辺散布の場合は水田周縁部に沿って帯状に散布し、散布後少なくとも 3～4 日間は通常の湛水状態（水深 3～5 cm）を保ち、散布後 7 日間は落水、かけ流しはしないこと。また、入水は静かにおこなうこと。
- (6) 藻類・表層はく離などの水面浮遊物が多い場合は、本剤の拡散が不十分になるおそれがあるため、周縁部散布を避け、本田内で本田全面に散布すること。
- (7) 以下のような条件下では薬害の生じるおそれがあるので使用を避けること。
 - ① 砂質土壌の水田、漏水田（減水深 2 cm/日以上）。
 - ② 軟弱苗を移植した水田。
 - ③ 極端な浅植えの水田および浮き苗の多い水田。
- (8) 梅雨時期等、散布後に多量の降雨が予想される場合は除草効果が低下するおそれがあるので使用は避けること。
- (9) 散布後の数日間に著しい高温が続く場合、初期生育が抑制されることがあるが、一過性のもので次第に回復し、その後の生育に対する影響は認められていない。
- (10) 本剤は吸湿性があるので、散布時に降雨の場合には濡れないように注意して散布すること。濡れた手で扱わないこと。また、開封後は早めに使用すること。
- (11) 本剤を散布した水田の田面水を他の作物に灌水しないこと。
- (12) 河川、湖沼、地下水等を汚染しないよう、落水、かけ流しはしないこと。
- (13) 本剤は移植前に生育したミズガヤツリには効果が劣るので、物理的防除方法などを用いて移植前に防除してから使用すること。
- (14) 本剤の使用に当っては、使用量、使用時期、使用方法などを誤らないように注意し、特に初めて使用する場合や異常気象の場合には、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。

10) イマズスルフロン・カフェンストロール・ベンゾピシクロン粒剤ー イッテツジャンボ

- (1) 本剤は雑草の発生前から生育初期に有効なので、ノビエの2、5葉期までに時期を失しないように使用すること。なお、多年生雑草は生育段階によって効果にフレが出るので、必ず適期に使用するように注意すること。
ホタルイは2葉期まで、ウリカワは2葉期まで（但し東北、北陸は発生始期まで）、ミズガヤツリは2葉期まで、ヘラオモダカは2葉期まで、オモダカは発生始期まで、シズイは草丈3cmまで、クログワイは発生始期まで、ヒルムシロは発生期まで、セリは再生前から再生始期まで、アオミドロ・藻類による表層はく離は発生前が本剤の使用適期である。
- (2) 直播水稻で使用する場合、イネの根が露出する条件では葉害を生じる恐れがあるので注意すること。
- (3) 移植前後の初期除草剤による土壌処理との体系で使用する場合には雑草の発生状況をよく観察し、時期を失しないように適期に散布するよう注意すること。
- (4) 藻類または表層はく離の発生しやすい水田では、有効な剤との組み合わせで使用すること。
- (5) 本剤は、移植前に生育したミズガヤツリには効果が劣るので、物理的防除方法などを用いて移植前に防除してから使用すること。
- (6) 苗の植え付けが均一になるように整地、代かきは丁寧に行い、ワラくずなどの浮遊物はできるだけ取り除くこと。また、未熟有機物を施用した場合は特に丁寧に行うこと。
- (7) 処理に当っては、水の出入りを止めて5～6cmの湛水状態に保つこと。処理後、少なくとも3～4日間は通常の湛水状態を保ち、田面を露出させたり、水を切らしたりしないようにし、また、散布後7日間は落水、かけ流しはしないこと。自然減水により田面の一部が露出するようになったら、水尻を止めて通常の水深になるまで水を入れて水口を閉じること。
- (8) 必要量を購入し、できるだけ残すことなく使い切ること。
- (9) 本剤は小包装（パック）のまま、10アール当り10個の割合で水田に均等に投げ入れること。
- (10) 藻や浮き草が多発している水田では、拡散が不十分となり効果の劣る可能性があるので使用をさけること。
- (11) パックに使用しているフィルムは水溶性なので、濡れた手で作業したり、降雨で破袋することがないように注意すること。
- (12) 以下のような条件では葉害が発生する恐れがあるので使用をさけること。特に、処理時または処理後数日以内に異常高温が重なる場合は、初期生育の抑制が顕著になるので注意すること。
 - ① 砂質土壌の水田及び漏水の大きな水田（減水深が2cm/日以上）。
 - ② 軟弱な苗を移植した水田。
 - ③ 極端な浅植えの水田。
- (13) 梅雨期等、処理後に多量の降雨が予想される場合には、除草効果が低下することがあるので使用を避けること。
- (14) いぐさ、れんこん、せり、くわいなどの生育を阻害する恐れがあるので、これらの作物の生育期に隣接田で使用する場合は十分注意すること。
- (15) いぐさ栽培予定水田では使用しないこと。
- (16) 本剤を使用した水田の田面水は、他作物の湛水に用いないこと。
- (17) 本剤の使用に当っては、使用量、使用時期、使用方法などを誤らないように注意し、特に初めて使用する場合や異常気象時は、病害虫防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。

3. 水産動植物に有害な農薬については、その旨

- 1) カフェンストロール(50.0%)水和剤－ハイメドウ水和剤(整備予定)
水産動植物(藻類)に影響を及ぼす恐れがあるので、河川、養殖池等に飛散、流入しないよう注意して使用すること。
- 2) カフェンストロール(40.0%)水和剤－ハイメドウフロアブル(整備予定)
水産動植物(藻類)に影響を及ぼす恐れがあるので、河川、養殖池等に飛散、流入しないよう注意して使用すること。
- 3) カフェンストロール・ベンスルフロンメチル・ベンゾピシクロン水和剤－テラガードフロアブル
 - (1) 水産動植物(魚類)に影響を及ぼすので、養魚田では使用しないこと。
 - (2) 水産動植物(藻類)に影響を及ぼすので、河川、養殖池等に飛散、流入しないよう注意して使用すること。
 - (3) 散布後は水管理に注意すること。
 - (4) 散布器具及び容器の洗浄水は、河川等に流さないこと。また、空容器、空袋等は水産動植物に影響を与えないよう適切に処理すること。
- 4) イマゾスルフロン・カフェンストロール・ダイムロン・ピリフタリド水和剤－アピロイールフロアブル
本剤は水産動物に影響を及ぼすので、養魚田での使用は避けること。
- 5) カフェンストロール・ピラゾスルフロンエチル水和剤－ダイハード顆粒(整備予定)
 - (1) 水産動植物(魚類)に影響を及ぼすので、養魚田では使用しないこと。
 - (2) 水産動植物(藻類)に影響を及ぼすので、河川、養殖池等に飛散、流入しないよう注意して使用すること。
 - (3) 散布後は水管理に注意すること。
 - (4) 使用残りの薬液が生じないように調製を行い、使いきる。散布器具及び容器の洗浄水は、河川等に流さないこと。また、空容器、空袋等は水産動植物に影響を与えないよう適切に処理すること。
- 6) イマゾスルフロン・カフェンストロール・ダイムロン粒剤－クラッシュ1キロ粒剤
本剤は水産動物に影響を及ぼすので養魚田での使用はさけ、十分注意して散布すること。
- 7) カフェンストロール・ダイムロン・ピラゾレート・ベンゾピシクロン粒剤－イネエース1キロ粒剤
本剤は水産動物に影響を及ぼすので、養魚田での使用は避けること。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

8) カフェンストロール・ダイムロン・ベンスルフロンメチル粒剤 - ウィードレス粒剤25 (整備予定)

- (1) 水産動植物 (魚類) に影響を及ぼすので、養魚田では使用しないこと。
- (2) 水産動植物 (藻類) に影響を及ぼすので、河川、養殖池等に飛散、流入しないよう注意して使用すること。
- (3) 散布後は水管理に注意すること。

9) カフェンストロール・ベンゾピシクロン剤 - テロス 250 グラム

- (1) 水産動物 (魚類) に影響を及ぼすので養魚田では使用しないこと。
- (2) 水産動植物 (藻類) に影響を及ぼすので、河川、養殖池等に飛散、流入しないよう注意して使用すること。
- (3) 散布後は水管理に注意すること。
- (4) 散布器具及び容器の洗浄水は、河川等に流さないこと。また空容器、空袋等は水産動植物に影響を与えないよう適切に処理すること。

10) イマゾスルフロン・カフェンストロール・ベンゾピシクロン粒剤 - イッテツジャンボ

- (1) 水産動物 (魚類) に影響を及ぼすので養魚田では使用しないこと。
- (2) 水産動植物 (藻類) に影響を及ぼすので、河川、養殖池等に飛散、流入しないよう注意して使用すること。
- (3) 散布後は水管理に十分注意すること。

V. 残留性及び環境中予測濃度算定関係

1. 作物残留

(1) 分析方法の原理と操作概要

玄米・稲わら

試料を水で膨潤した後、アセトニトリルで抽出し、濃縮液を多孔性ケイソウ土カラムで精製する。さらに、シリカゲルミニカラムで精製し、ガスクロマトグラフ (NPD) を用いて定量する。

(2) 分析対象の化合物名

一般名 : カフェンストロール

化学名 : N,N-ジエチル-3-メシチルスルホニル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-カルボキサミド

分子式 : $C_{16}H_{22}N_4O_3S$

分子量 : 350.4

(3) 残留試験結果

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型(有効成分量) 希釈倍数又は 使用量 使用方法	試料調製場所		使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)			
						公的分析機関		社内分析機関	
						カフェンストロール		カフェンストロール	
						最高値	平均値	最高値	平均値
		残留農業研究所		中外製薬株式会社					
水稲 (玄米) 1993年度	CH-907 粒剤 (カフェンストロール) 1% 3kg/10a 散布	栃木 農試	玄米	0	—	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			稲わら	1	126	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		福岡 農総試 豊前分場	玄米	0	—	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			稲わら	1	78	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			玄米	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			稲わら	1	78	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
水稲 (玄米・ 稲わら) 1993年度	NC-355 DF (カフェンストロール) 50% 60g/10a 散布	植調研 占川	玄米	0	—	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			稲わら	1	102	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		植調研 島根	玄米	0	—	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			稲わら	1	116	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			玄米	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			稲わら	1	116	<0.01	<0.01	<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株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

作物名 (分析部位) 年度	剤型 (有効成分量) 希釈倍数又は 使用量・使用方法	試料調製 場所		使用 回数	分析結果 (ppm)					
					公的分析機関			社内分析機関		
					経過 日数	カフェストール		経過 日数	カフェストール	
						最高値	平均値		最高値	平均値
					永光化成(株)					
水稻 (玄米・ 稲わら)	クサトリエースIIシジャンホ (カフェストール 4.2% ペンシルフロンメチル 1.5% ダイムン 9%) 500g/10a 投入	植調研 上川	玄米	0				—	<0.005	<0.005
			米	1				83	<0.005	<0.005
		植調研 古川	稲	0				—	<0.01	<0.01
			ワ	1				83	<0.01	<0.01
平成 7年度		植調研 古川	玄米	0	—	<0.005	<0.005			
			米	1	114	<0.005	<0.005			
		古川	稲	0	—	<0.01	<0.01			
			ワ	1	114	<0.01	<0.01			

2. 土壌残留（水田状態）

1) カフェンストロール（CH-900）の残留

(1) 分析方法の原理と操作概要

容器内試験および圃場試験

試料をアセトニトリルで抽出し、濃縮液をりん酸酸性下で酢酸エチルによる液液分配を行い、フロリジルおよびシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製した後、高速液体クロマトグラフにより定量する。

(2) 分析対象の化合物名

化学名 : N,N-ジエチル-3-メシチルスルホニル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-カルボキサミド

分子式 : $C_{16}H_{22}N_4O_3S$

分子量 : 350.4

代謝経路図中の記号 : CH-900

2) カフェンストロールの土壌分解物の残留

(1) 分析方法の原理と操作概要

容器内試験および圃場試験

試料をアセトニトリルで抽出し、濃縮液をりん酸酸性下で酢酸エチルによる液液分配を行い、フロリジルカラムクロマトグラフィーを用いて精製した後、高速液体クロマトグラフにより定量する。

(2) 分析対象の化合物名

①

化学名 :

分子式 :

分子量 :

代謝経路図中の記号 :

親化合物への換算係数 :

②

化学名 :

分子式 :

分子量 :

代謝経路図中の記号 :

親化合物への換算係数 :

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

3) 残留試験結果

(1) 容器内試験

推定半減期：CH-900

CH-900 + +

火山灰・壤土 13.9 日
 沖積・壤土 8.9 日
 火山灰・壤土 86.0 日
 沖積・壤土 82.4 日

分析機関： 中外製薬株式会社

試料調製 及び 採取場所	供試薬剤の 濃度 または量	使用 回数	経 過 日 数	分 析 値 (ppm)								
				親化合物			分 解 物					
				CH-900								
				最高値	回数	平均値	最高値	回数	平均値	最高値	回数	平均値
栃木農業 試験場 (火山灰・壤土) 水田 1993 年度	原 体	-	-	< 0.01	2	< 0.01	< 0.03	2	< 0.03	< 0.03	2	< 0.03
		1	0	0.27	2	0.26	< 0.03	2	< 0.03	< 0.03	2	< 0.03
	0.3 ppm 添加	1	4	0.20	2	0.20	0.03	2	0.03	< 0.03	2	< 0.03
		1	8	0.16	2	0.16	0.03	2	0.03	< 0.03	2	< 0.03
		1	15	0.15	2	0.14	0.04	2	0.04	< 0.03	2	< 0.03
		1	21	0.09	2	0.09	0.03	2	0.03	< 0.03	2	< 0.03
		1	33	0.10	2	0.09	0.06	2	0.06	< 0.03	2	< 0.03
		1	70	0.08	2	0.08	0.07	2	0.06	< 0.03	2	< 0.03
		1	103	0.06	2	0.06	0.06	2	0.06	< 0.03	2	< 0.03
		1	130	< 0.01	2	< 0.01	0.04	2	0.03	< 0.03	2	< 0.03
岡山農業 試験場 (沖積・壤土) 水田 1993 年度	原 体	-	-	< 0.01	2	< 0.01	< 0.03	2	< 0.03	< 0.03	2	< 0.03
		1	0	0.29	2	0.28	< 0.03	2	< 0.03	< 0.03	2	< 0.03
	0.3 ppm 添加	1	4	0.18	2	0.18	0.07	2	0.07	< 0.03	2	< 0.03
		1	8	0.14	2	0.14	0.08	2	0.08	< 0.03	2	< 0.03
		1	15	0.10	2	0.10	0.14	2	0.11	< 0.03	2	< 0.03
		1	21	0.07	2	0.06	0.08	2	0.08	< 0.03	2	< 0.03
		1	33	0.06	2	0.06	0.13	2	0.11	< 0.03	2	< 0.03
		1	70	0.04	2	0.04	0.13	2	0.13	< 0.03	2	< 0.03
		1	103	0.02	2	0.02	0.10	2	0.08	< 0.03	2	< 0.03
		1	130	0.02	2	0.02	0.07	2	0.07	< 0.03	2	< 0.03

*) 分解物の分析値：親化合物換算値；

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

(2) 圃場試験

推定半減期：CH-900

火山灰・壤土 7日以内

沖積・壤土 7日以内

CH-900 + +

火山灰・壤土 115日

沖積・壤土 3.2日

分析機関： 中外製薬株式会社

試料調製 及び 採取場所	供試薬剤の 濃度 または量	使用 回数	経過 日数	分析値 (ppm)								
				親化合物			分解物					
				CH-900								
				最高値	回数	平均値	最高値	回数	平均値	最高値	回数	平均値
栃木農業 試験場 火山灰・壤土 1993年度	粒剤 (1.0%) 3kg/10a	-	-	< 0.01	2	< 0.01	< 0.03	2	< 0.03	< 0.03	2	< 0.03
		1	0	0.31	2	0.30	< 0.03	2	< 0.03	< 0.03	2	< 0.03
		1	7	0.06	2	0.06	< 0.03	2	< 0.03	< 0.03	2	< 0.03
		1	21	0.09	2	0.08	0.06	2	0.06	< 0.03	2	< 0.03
		1	36	0.09	2	0.09	0.04	2	0.04	< 0.03	2	< 0.03
		1	51	0.07	2	0.07	0.08	2	0.08	< 0.03	2	< 0.03
		1	65	0.11	2	0.11	0.14	2	0.13	< 0.03	2	< 0.03
		1	129	0.07	2	0.07	0.07	2	0.06	< 0.03	2	< 0.03
岡山農業 試験場 沖積・壤土 1993年度	粒剤 (1.0%) 3kg/10a	-	-	< 0.01	2	< 0.01	< 0.03	2	< 0.03	< 0.03	2	< 0.03
		1	0	0.96	2	0.96	0.17	2	0.17	< 0.03	2	< 0.03
		1	7	0.09	2	0.08	0.18	2	0.14	< 0.03	2	< 0.03
		1	21	0.01	2	0.01	0.03	2	0.03	< 0.03	2	< 0.03
		1	35	< 0.01	2	< 0.01	0.03	2	0.03	< 0.03	2	< 0.03
		1	49	< 0.01	2	< 0.01	0.04	2	0.03	< 0.03	2	< 0.03
		1	63	< 0.01	2	< 0.01	0.04	2	0.04	< 0.03	2	< 0.03
		1	104	< 0.01	2	< 0.01	0.04	2	0.04	< 0.03	2	< 0.03

*) 分解物の分析値：親化合物換算値；

3. 土壌残留 (畑地状態)

1) カフェンストロール (CH-900) の残留

(1) 分析方法の原理と操作概要

容器内試験および圃場試験

試料をアセトニトリルで抽出し、抽出液をセップパックシリカゲルカラムを用いて精製した後、高速液体クロマトグラフにより定量する。

(2) 分析対象の化合物名

化学名 : N,N-ジエチル-3-メシチルスルホニル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-カルボキサミド

分子式 : $C_{16}H_{22}N_4O_3S$

分子量 : 350.4

代謝経路図中の記号 : CH-900

2) カフェンストロールの土壌分解物の残留

(1) 分析方法の原理と操作概要

容器内試験および圃場試験

試料をアセトニトリルで抽出し、抽出液をセップパックフロリジルカラムを用いて精製した後、高速液体クロマトグラフにより定量する。

(2) 分析対象の化合物名

化学名 :

分子式 :

分子量 :

代謝経路図中の記号 :

親化合物への換算係数 :

3) 残留試験結果

(1) 容器内試験

推定半減期：CH-900

火山灰・壤土	11日
火山灰・軽埴土	15日
洪積・砂壤土	18日
CH-900 + 火山灰・壤土	24.3日
火山灰・軽埴土	48.2日
洪積・砂壤土	140日

CH-900 +

分析機関：(株)三菱化成安全科学研究所

試料調製 及び 採取場所	供試薬剤の 濃度・量・回数	使用 回数	経過 日数	分析値 (ppm)					
				親化合物			分解物		
				CH-900			最高値	回数	平均値
				最高値	回数	平均値			
福島 火山灰・壤土 1994年	標準品 2.0 ppm 30℃	-	-	< 0.02	2	< 0.02	< 0.03	2	< 0.03
		1	0	1.97	2	1.92	< 0.03	2	< 0.03
		1	7	1.21	2	1.19	0.36	2	0.34
		1	14	0.81	2	0.81	0.36	2	0.31
		1	31	0.52	2	0.50	0.42	2	0.39
		1	63	0.33	2	0.32	0.34	2	0.32
		1	92	0.22	2	0.22	0.29	2	0.29
藤枝市 火山灰・軽埴土 1994年	標準品 2.0 ppm 30℃	-	-	< 0.02	2	< 0.02	< 0.03	2	< 0.03
		1	0	1.91	2	1.90	< 0.03	2	< 0.03
		1	7	1.32	2	1.30	0.15	2	0.15
		1	14	0.98	2	0.97	0.29	2	0.28
		1	31	0.67	2	0.67	0.39	2	0.39
		1	63	0.44	2	0.44	0.48	2	0.45
		1	92	0.37	2	0.36	0.46	2	0.42
福岡 洪積・砂壤土 1994年	標準品 2.0 ppm 30℃	-	-	< 0.02	2	< 0.02	< 0.03	2	< 0.03
		1	0	1.95	2	1.84	< 0.03	2	< 0.03
		1	7	1.54	2	1.53	0.29	2	0.28
		1	14	1.17	2	1.16	0.53	2	0.53
		1	31	0.43	2	0.42	1.11	2	1.09
		1	63	0.10	2	0.08	1.11	2	1.09
		1	92	0.05	2	0.04	1.18	2	1.15
1	154	0.04	2	0.04	0.85	2	0.83		
1	184	0.02	2	0.02	0.50	2	0.50		

*) 分解物の分析値：親化合物換算値；

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

(2) 圃場試験

推定半減期：CH-900

火山灰・砂壤土 11日

洪積・砂壤土 4日

CH-900 +

火山灰・砂壤土 9.4日

洪積・砂壤土 3.7日

分析機関：株式会社化成安全科学研究所

試料調製 及び 採取場所	供試薬剤の 濃度・量・回数	使用 回数	経過 日数	分析値 (ppm)								
				親化合物			分解物					
				CH-900			最高値	回数	平均值	最高値	回数	平均值
				最高値	回数	平均值						
那須ナーセリー 火山灰・砂壤土 1994年	水和剤 (50.0%) 400 g/10a (250L/10a)	-	-	< 0.02	2	< 0.02	< 0.03	2	< 0.03			
		1	0	1.93	2	1.92	< 0.03	2	< 0.03			
		1	7	1.39	2	1.38	< 0.03	2	< 0.03			
		1	21	0.15	2	0.14	0.03	2	0.03			
		1	35	0.14	2	0.14	0.07	2	0.06			
		1	50	0.25	2	0.24	0.15	2	0.14			
1	80	0.12	2	0.11	0.04	2	0.04					
西日本グリーン 研究所 洪積・砂壤土 1994年	水和剤 (50.0%) 400 g/10a (250L/10a)	-	-	< 0.02	2	< 0.02	< 0.03	2	< 0.03			
		1	0	0.94	2	0.92	< 0.03	2	< 0.03			
		1	7	0.23	2	0.22	0.04	2	0.04			
		1	21	0.25	2	0.23	0.04	2	0.03			
		1	35	0.16	2	0.15	0.04	2	0.04			
		1	70	0.07	2	0.07	0.04	2	0.04			
1	77	0.06	2	0.06	0.06	2	0.06					

*) 分解物の分析値：親化合物換算値；

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

4. 水質汚濁性（試験水田水を用いた残留試験）

1) カフェンストロール（CH-900）および分解物の残留

(1) 分析方法の原理と操作概要

① 田面水

試料をりん酸酸性（pH3）にして塩化ナトリウムを加えジクロロメタンで抽出後、シリカゲルミニカラムで精製したのち、高速液体クロマトグラフ（UV 検出器）により定量する。

② 浸透水

田面水と同じ。

(2) 分析対象の化合物名

① カフェンストロール

化学名 : N,N-ジエチル-3-メシチルスルホニル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-カルボキサミド

分子式 : $C_{16}H_{22}N_4O_3S$

分子量 : 350.4

代謝経路図中の記号 : CH-900

② 分解物

化学名 :

分子式 :

分子量 :

代謝経路図中の記号 :

親化合物への換算係数 :

2) 水質汚濁性試験結果

① 田面水

分析機関；(財) 残留農薬研究所

試料調製 及び 採取場所	供試薬剤の 濃度・量・回数	使用 回数	経過 日数	分析値 (ppm)					
				親化合物			分解物		
				CH-900					
				最高値	回数	平均値	最高値	回数	平均値
試験区 1 灰色低地土 軽埴土	粒剤 (1.0%) 3kg/10a	-	-	< 0.001	2	< 0.001	< 0.001	2	< 0.001
		1	0	0.094	2	0.093	0.004	2	0.004
		1	1	0.107	2	0.107	0.017	2	0.017
		1	3	0.038	2	0.038	0.022	2	0.022
		1	7	0.008	2	0.008	0.018	2	0.018
1	14	0.002	2	0.002	0.008	2	0.008		
試験区 2 多湿黒ボク土 埴壤土	粒剤 (1.0%) 3kg/10a	-	-	< 0.001	2	< 0.001	< 0.001	2	< 0.001
		1	0	0.069	2	0.069	0.006	2	0.006
		1	1	0.094	2	0.094	0.025	2	0.025
		1	3	0.063	2	0.063	0.055	2	0.053
		1	7	0.013	2	0.013	0.038	2	0.038
1	14	0.002	2	0.002	0.013	2	0.013		

*) 分解物の分析値：親化合物換算値；

② 浸透水

分析機関；(財) 残留農薬研究所

試料調製 及び 採取場所	供試薬剤の 濃度・量・回数	使用 回数	経過 日数	分析値 (ppm)					
				親化合物			分解物		
				CH-900					
				最高値	回数	平均値	最高値	回数	平均値
試験区 1 灰色低地土 軽埴土	粒剤 (1.0%) 3kg/10a	-	-	< 0.001	2	< 0.001	< 0.001	2	< 0.001
		1	7	< 0.001	2	< 0.001	< 0.001	2	< 0.001
		1	14	< 0.001	2	< 0.001	< 0.001	2	< 0.001
試験区 2 多湿黒ボク土 埴壤土	粒剤 (1.0%) 3kg/10a	-	-	< 0.001	2	< 0.001	< 0.001	2	< 0.001
		1	7	< 0.001	2	< 0.001	< 0.001	2	< 0.001
		1	14	< 0.001	2	< 0.001	< 0.001	2	< 0.001

*) 分解物の分析値：親化合物換算値；

VI 有用動植物等に及ぼす影響

1. 水産動植物に対する影響

No.	試験の種類・ 被験物質	供試生物	1群当り の供試数	試験 方法	試験 水温 (°C)	LC50 又は EC50 (ppm) [()内は有効成分換算値]				試験機関 (報告年)	備考 ・ 頁
						24h	48h	72h	96h		
有 1-1 GLP	魚類急性毒性 試験 原体	コイ	10	半止 水	20.6 ~ 23.7	1.6*	0.97*	0.78*	0.78*	エスコ (2004)	49
有 1-2 GLP	ジノコ類急性 遊泳阻害試験 原体	オオミジンコ	20	止水	19.6 ~ 20.4	>1.0 (>0.98)	>1.0 (>0.98)	/	/	エスコ (2004)	50
有 1-3 GLP	藻類生長阻害 試験 原体	<i>P. subcapitata</i>	初期濃度 10 ⁴ cells/ml	静置 培養 法	25±2	EbC50(0-72h) 0.00072* ErC50(24-48h) 0.0011* (24-72h) 0.0014*				エスコ (2004)	51
有 1-13	魚類急性毒性 試験 水和剤(50.0%)	コイ	10	止水	25±1	4.5	3.0	2.5	2.4	中外製薬 (1994)	52
有 1-15 GLP	ジノコ類急性 遊泳阻害試験 水和剤(50.0%)	オオミジンコ	20	止水	20.0 ~20.5	>100	12.7	/	/	ケックス* (英国) (2004)	53
Ex 有 1-16	藻類生長阻害 試験 水和剤(50.0%)	原体の毒性が強いことから、製剤の試験を省略し、原体の試験成績で代替。									—
有 1-17	魚類急性毒性 試験 水和剤(40.0%)	コイ	10	止水	25±1	>5.4	4.3	4.1	3.8	エスコ (1997)	54
有 1-19 GLP	ジノコ類急性 遊泳阻害試験 水和剤(40.0%)	オオミジンコ	20	止水	21.0	>10.6	5.0	/	/	ケックス* (英国) (2004)	55
Ex 有 1-20	藻類生長阻害 試験 水和剤(40.0%)	原体の毒性が強いことから、製剤の試験を省略し、原体の試験成績で代替。									—
1 GLP	魚類急性毒性 試験 混合剤 ^b (50.0%)	コイ	10	半止 水	23.0~ 23.9	>10	7.44	5.47	4.29	化評研 (2002)	—
2 GLP	ジノコ類急性 遊泳阻害試験 混合剤 ^b (50.0%)	オオミジンコ	20	止水	19.7~ 20.1	>6.0	2.37	/	/	化評研 (2002)	—
3 GLP	藻類生長阻害 試験 混合剤 ^b (50.0%)	<i>P. subcapitata</i>	初期濃度 10 ⁴ cells/ml	振と う培 養法	23.0~ 23.2	EbC50(0h-72) 0.00272 ErC50(24h 48h) 0.00382 (48h-72h) 0.00357				化評研 (2002)	—

* : 実測濃度

* : ケックス エンバィロメンタル インターナショナル社

^b : 混合剤 = ダイハード顆粒 (カブフェンストロール・ピラゾスルフロンエチル水和剤)

(参考)

No.	試験の種類・ 被験物質	供試生物	1群当り の供試数	試験 方法	試験 水温 (°C)	LC50 又は EC50 (ppm) [()内は有効成分換算値]				試験機関 (報告年)	備考 ・頁
						24h	48h	72h	96h		
有 1-4	魚類急性毒性 試験 原体	コイ	10	止水	25±1	1.43 (1.4)	1.23 (1.2)	1.02 (1.0)	1.02 (1.0)	中外製薬 (1994)	—
有 1-5	魚類急性毒性 試験 原体	ヒメダカ	10	止水	25±1	4.50 (4.4)	3.38 (3.3)	2.66 (2.6)	2.46 (2.4)	中外製薬 (1994)	—
有 1-6 GLP	魚類急性毒性 試験 原体	ニジマス	10	流水	15±2	>2.05 (>2.0)	>2.05 (>2.0)	>2.05 (>2.0)	1.84 (1.8)	化学品 検査協会 (1993)	—
有 1-8	魚類急性毒性 試験 原体	ドジョウ	10	止水	25±1	3.68 (3.6)	2.56 (2.5)	2.05 (2.0)	2.05 (2.0)	中外製薬 (1994)	—
有 1-7	魚類亜急性毒 性試験(28日) 原体	ニジマス	16	流水	15±2	最大許容濃度 0.15< NOEC 0.15			<0.3 (0.15< <0.29)	化学品 検査協会 (1994)	—
有 1-10	ジンコ類急性 遊泳阻害試験 原体	タマミジンコ	約40	止水	25±1	LC50(3h) 成体 (>500) 幼生 (>500)				中外製薬 (1994)	—
有 1-11	急性毒性試験 原体	ミナミヌマエビ	10	半止 水	20±2	>100 (>97.7)	>100 (>97.7)	90.4 (88.3)	63.7 (62.2)	化学品 検査協会 (1993)	—
有 1-9	急性毒性試験 原体	オタマジャクシ	20	止水	25±1	>6.14 (>6.0)	4.81 (4.7)	4.71 (4.6)	4.09 (4.0)	中外製薬 (1994)	—
有 1-12	急性毒性試験 原体	マシジミ	10	半止 水	20±2	>100 (>97.7)	>100 (>97.7)	>100 (>97.7)	>100 (>97.7)	化学品 検査協会 (1993)	—
有 1-21	藻類影響試験 原体	ミカヅキモ <i>Closterium acerosum</i> (C-435)	約50	静置 培養 法	25	EC50(24h) 1.3 (72h) 0.12			(1.3) (0.12)	中外製薬 (1994)	—

水産動植物への影響に関する試験

1) 魚類急性毒性試験

(資料 有 1-1)

コイを用いた急性毒性試験

試験機関：(株)エスコ
[GLP 対応]
報告書作成年：2004 年

被験物質：カフェンストロール原体(純度 %)

供試生物：コイ(学名 *Cyprinus carpio*)

一群各 10 匹、平均体長：5.60±0.20 cm、平均体重：1.97±0.45 g

方法：試験は、農水省農産園芸局長通知(12 農産第 8147 号)別添「農薬の登録申請時に提出される試験成績の作成に係る指針 2-7-1 魚類急性毒性試験」に準じて行った。カフェンストロール原体の 6 試験濃度区、助剤対照区および無処理対照区を設け、設定水温 22 ± 2 °C、照明時間 14 時間(6:00~20:00)の半止水式で行った。暴露期間は 96 時間とし、暴露開始 48 時間後に試験液を交換するとともに、暴露開始 24 および 72 時間後に緩やかな暴気を行った。

試験液の調製は、カフェンストロール原体 0.5 g を助剤(tween80 とアセトンが同重量ずつ含まれる)5.0 g と混合した後、希釈水 494.5 ml を少量ずつ添加しながらよく攪拌して試験原液とし、各設定濃度となるように所定量の試験原液を 50 L の希釈水に添加しよく攪拌して行った。なお、試験期間中に試験液の被験物質の濃度を経時的に測定した。

試験水温：20.6 ~ 23.7 °C

結果：

試験濃度*(mg/L)	<0.10、0.23、0.76、0.89、1.3、1.6	
LC50(mg/L) (95%信頼限界)	24h	1.6 (-)
	48h	0.97 (0.70 ~ 1.2)
	72h	0.78 (0.50 ~ 1.0)
	96h	0.78 (0.50 ~ 1.0)
NOEC(mg/L)	-	
死亡の認められなかった 最高濃度(mg/L)	<0.10	

*：平均測定濃度 -：求められなかった

症状としては、行動過活発、行動不活発、横臥、着底、痙攣、上層遊泳、呼吸数増加、遊泳姿勢、不安定、体表皮下出血が観察された。

試験液中の被験物質濃度を測定した結果、一部の濃度区で試験期間を通して測定濃度の変動が被験物質設定濃度の±20%を超えていた。

(資料 有 1-2)

2) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

試験機関：(株)エスコ

[GLP 対応]

報告書作成年：2004 年

被験物質：カフェンストロール原体(純度 %)

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

方法：試験は、農水省農産園芸局長通知(12 農産第 8147 号)別添「農薬の登録申請時に提出される試験成績の作成に係る指針 2-7-2-1 ミジンコ類急性遊泳阻害試験」に準じて行った。カフェンストロール原体の 4 試験濃度区、助剤対照区および無処理対照区を設け、各区 4 連制とし、設定水温 20 ± 1 °C、照明時間 14 時間(6:00~20:00)の止水式で行った。生後 24 時間以内のミジンコ幼体を用い、48 時間暴露を行った。

試験液の調製は、被験物質 0.01 g を助剤(tween80 25 %、アセトン 75 %)1.0 g と混合した後、500 ml の希釈水に溶解させて試験原液とした。この原液を希釈水で 20 倍に希釈した後、さらにこれを段階希釈して各試験液とした。なお、試験期間中に試験液の被験物質の濃度を経時的に測定した。

試験水温：19.6 ~ 20.4 °C

結果：

試験濃度 [#] (mg/L)	0.001、0.01、0.1、1.0	
EC50(mg/L) (95 %信頼限界)	24h	> 1.0 (-) [> 0.98 (-)]
	48h	> 1.0 (-) [> 0.98 (-)]
NOEC(mg/L)	0.001 [0.00098]	

[#]：設定濃度

[] 内は有効成分換算値

試験液中の被験物質濃度の測定結果は、試験期間を通じて全ての濃度区における測定濃度の変動が被験物質設定濃度の ± 20 %未満であった。

(資料 有 1-3)

3) 藻類生長阻害試験

試験機関：(株)エスコ
[GLP 対応]
報告書作成年：2004 年

被験物質：カフェンストロール原体(純度 %)

供試生物：緑藻(学名 *Pseudokirchneriella subcapitata*, 株名 ATCC22662)

方法：試験は、農水省農産園芸局長通知(12 農産第 8147 号)別添「農薬の登録申請時に提出される試験成績の作成に係る指針 2-7-3 藻類生長阻害試験」に準じて行った。OECD 培地を用いてカフェンストロール原体の 6 試験濃度区、助剤対照区および無処理対照区を設け、各区 3 連制とし、2 回/日手動振とうを行う静置培養法下、設定温度 25 ± 2 °C、照度約 4000 Lx の連続照明で行った。暴露期間は 72 時間とした。

また、最も成長阻害が認められた濃度区(0.010 mg/L)の試験培養液を、阻害が認められなかった濃度区(0.00026 mg/L)まで OECD 培地を用いて希釈、10 日間培養して回復能力を調べた。

試験液の調製は、被験物質 0.01 g を助剤(tween80 0.5 g、アセトン 0.5 g)1.0 g に溶解させた後、これを 98.9 ml の OECD 液体培地に添加して試験原液とした。この原液を段階希釈し、各試験濃度の 100 倍濃度溶液を調製した。この 100 倍濃度溶液を各設定濃度となるよう濾過滅菌した OECD 培地に添加して攪拌したものを試験液とした。なお、試験開始時に試験液の被験物質の濃度を測定した。

試験水温：23.2 ~ 26.2 °C

結果：

試験濃度*(mg/L)	0.000080、0.00020、0.00070、0.0014、 0.0036、0.0090
EbC50(mg/L) (95%信頼限界)	(0-72h) 0.00072 (0.00064~0.00079)
ErC50(mg/L) (95%信頼限界)	(24-48h) 0.0011 (0.00098~0.0012) (24-72h) 0.0014 (0.0013~0.0016)
NOEC(mg/L)	0.00020

*：暴露開始時測定濃度

回復試験では、開始時から 96 時間後までに約 3 倍、96 時間後から 192 時間後までに約 500 倍の増加が認められ、72 時間培養実験において生長阻害が認められた培養液(0.0090 mg/L)の細胞は、回復能力を有すると判断された。

暴露開始時における試験液中の被験物質濃度の測定結果は、被験物質設定濃度の ± 20 %以上であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

4) 単剤の水産動植物への影響に関する試験

(資料 有 1-13)

①コイを用いた急性毒性試験

試験機関：中外製薬(株)
報告書作成年：1994年

被験物質：ハイメドウ水和剤(50%水和剤)

供試生物：コイ(学名 *Cyprinus carpio*)
一群各 10 匹、平均体長：4.6 cm、平均体重：2.6 g

方法：試験は、農林省農政局長通達 40 農政 B 第 2735 号「魚類に対する毒性試験法」に準じて実施した。ハイメドウ水和剤の 6 試験濃度区と対照区を設け、設定水温 25 ± 1 °C の止水式で、暴露期間は 96 時間とした。ガラス棒で軽く突き、反応のない個体を死亡とみなした。

試験液の調製は、所定量のハイメドウ水和剤を試験水槽に入れた希釈水に加えて攪拌することによって行った。

試験水温： 25 ± 1 °C

結果：

試験濃度*(mg/L)	2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、5.0	
LC50(mg/L) (95%信頼限界)	24h	4.5 (—)
	48h	3.0 (—)
	72h	2.5 (—)
	96h	2.4 ()
NOEC(mg/L)	< 2.0	
死亡の認められなかった 最高濃度(mg/L)	< 2.0	

*：設定濃度

特記すべき症状は認められなかった。

試験液中の被験物質濃度の測定は行わなかった。

(資料 有 1-15)

②ミジンコ類急性遊泳阻害試験

試験機関：ケムクス エンバィオンメンタル ナショナル社(英国)

[GLP 対応]

報告書作成年：2004 年

被験物質：ハイメドウ水和剤(50 %水和剤)

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

方法：試験は、農水省農産園芸局長通知(12 農産第 8147 号)別添「農薬の登録申請時に提出される試験成績の作成に係る指針 2-7-2-1 ミジンコ類急性遊泳阻害試験」に準じて行った。ハイメドウ水和剤の 6 試験濃度区および無処理対照区を設け、各区 4 連制とし、設定水温 20±1 °C、照明時間 16 時間の止水式で行った。生後 24 時間以内のミジンコ幼体を用い、48 時間暴露を行った。

試験液の調製は、ハイメドウ水和剤を希釈水に入れてよく攪拌し 100 mg/L の保存液とし、この保存液を希釈水に所要量加えて攪拌し各試験液とした。

試験水温：20.0 ~ 20.5 °C

結果：

試験濃度*(mg/L)	2, 4.3, 10, 21, 45, 100	
EC50(mg/L)	24h	> 100 (-)
(95 %信頼限界)	48h	12.7 (8.8~18.3)
NOEC(mg/L)	2	

*：設定濃度

症状としては、21 mg/L 以上で遊泳しない個体が認められた以外、特記すべきものは見られなかった。

試験液中の被験物質濃度の測定は、行わなかった。

(資料 有 1-17)

③コイを用いた急性毒性試験

試験機関：(株)エスコ
報告書作成年：2004年

被験物質：ハイメドウフロアブル(40%水和剤)

供試生物：コイ(学名 *Cyprinus carpio*)

一群各10匹、体長：5.3±0.2 cm、体重：1.7±0.2 g

方法：試験は、農林省農政局長通達40農政B第2735号「魚類に対する毒性試験法」に準じて実施した。ハイメドウフロアブルの6試験濃度区と対照区を設け、設定水温25±1℃の止水式で、暴露期間は96時間とした。鰓蓋の運動が停止しガラス棒で刺激しても反応のない個体を死亡とみなした。

試験液の調製は、各濃度区の必要量のハイメドウフロアブルをそれぞれビーカーに秤取り、希釈水の一部を加え懸濁した後、水槽に入れよく攪拌し行った。

試験水温：25±1℃

結果：

試験濃度*(mg/L)	0.7、1.1、1.6、2.4、3.6、5.4	
LC50 (mg/L) (95%信頼限界)	24h	> 5.4 (-)
	48h	4.3 (-)
	72h	4.1 (-)
	96h	3.8 (-)
NOEC(mg/L)	< 0.7	
死亡の認められなかった 最高濃度(mg/L)	1.6	

*：設定濃度

症状としては、群れの分散、呼吸数の増加、上層遊泳、鼻上げ、体色黒化、遊泳姿勢不安定、行動不活発および刺激に対する反応の低下が観察された。

試験液中の被験物質濃度の測定は行わなかった。

(資料 有 1-19)

④ミジンコ類急性遊泳阻害試験

試験機関：ケメックス エンバィロンメンタル ナショナル社(英国)

[GLP 対応]

報告書作成年：2004 年

被験物質：ハイメドウフロアブル(40 %水和剤)

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

方 法：試験は、農水省農産園芸局長通知(12 農産第 8147 号)別添「農薬の登録申請時に提出される試験成績の作成に係る指針 2-7-2-1 ミジンコ類急性遊泳阻害試験」に準じて行った。ハイメドウ水和剤の 6 試験濃度区および無処理対照区を設け、各区 4 連制とし、設定水温 20 ± 1 °C、照明時間 16 時間の止水式で行った。生後 24 時間以内のミジンコ幼体を用い、48 時間暴露を行った。

試験液の調製は、ハイメドウフロアブルを希釈水に入れてよく攪拌し 20 mg/L の保存液とし、この保存液を希釈水に所要量加えて攪拌し各試験液とした。

試験水温：21.0 °C

結 果：

試験濃度*(mg/L)	0.1、1.0、2.2、4.3、10.6	
EC50(mg/L)	24h	> 10.6 (-)
(95 %信頼限界)	48h	5.0 (4.1~6.1)
NOEC(mg/L)	1.0	

*：設定濃度

症状として特記すべきものは見られなかった。
試験液中の被験物質濃度の測定は、行わなかった。

2. 水産動植物以外の有用生物に対する影響

No.	供試生物	一試験区当たりの供試虫数	供試薬剤	試験方法 投与方法、投与量、 試験条件等	試験結果	試験の実施機関及び報告年
有 2	蚕 秋光×滝白 4 齢幼虫	10 頭 /反復 3 反復	原体	混餌投与：原体を人工飼料に混ぜて 100, 1,000, 10,000 および 100,000 ppm 飼料を調製し、給餌。	影響なし LC50(96 時間) > 100,000 ppm	中外製薬㈱ (1994)
有 1	セイヨウミツバチ (20 日齢以上)	33~51 頭/反復 反復なし	水和剤 (50.0%)	直接散布：金網かごに供試虫を収容し、a. i. 換算で 312.5, 625, 1250, 2500 及び 5000 ppm をスプレー散布。	影響なし LC50(72 時間) > 5000 ppm	中外製薬㈱ (1994)
		33~37 頭/反復 反復なし		混餌投与：水で希釈した 30% の蜂蜜に a. i. 換算で 100 もしくは 1000 ppm 添加し、給餌。	影響なし LC50(72 時間) > 1000 ppm	
有 3-1	チリカブリダニ	10 頭 /反復 10 反復	原体	リーフディスク法：原体をハクサイの葉に 200g/10a の濃度で散布。風乾後、リーフディスクを作製し供試虫を放飼。	影響なし 死亡率 2% (24 時間後)	(株) エス・ディー・エス バイオテック (2002)
有 3-2	ナミテントウ 終令幼虫	10 頭 /反復 3 反復	原体	散布葉接触法：原体を希釈し、ハクサイの葉に 200g/10a 相当量を均一に散布。葉片を切り供試虫を放飼。	影響なし 蛹化率 96.7%	(株) エス・ディー・エス バイオテック (2002)
	ナミテントウ 終令幼虫	10 頭 /反復 3 反復		局所施用法：終令幼虫の投影面積の処理量に相当する原体 0.003mg を 0.5 μL のアセトンに溶解、幼虫の腹部背面に 0.5 μL/頭滴下。	影響なし 蛹化率 86.7%	
有 3-3	オンシツツヤコバチ 羽化 24 時間 以内の成虫	10 頭 /反復 5 反復	原体	散布葉接触法：原体を希釈し、トマトの葉に 200g/10a 相当量を均一に散布。風乾後、供試虫を放飼。	影響なし (24 時間後の死亡率 4.0%)	(株) エス・ディー・エス バイオテック (2004)
有 3-3	オンシツツヤコバチ マミー	43~75 頭/反復 反復なし	原体	マミーカード浸漬法：原体 30 mg をアセトン 30 mL に溶解し、マミーカードを 10 秒間浸漬。風乾後、羽化成虫数を調べた。	影響なし (14 日後の補正羽化率 100.9%)	(株) エス・ディー・エス バイオテック (2004)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

3. 鳥類に対する影響

No.	試験の種類・ 被験物質	供試生物	1群当り の供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 又はLC ₅₀ 及び無影響量 (mg/kg)	観察された 影響等	試験機関 (報告年)
有 4-1 GLP	急性経口毒性 試験 原体(95.41%)	ウズラ	雌雄 各10羽	強制経口 投与	1000, 2000	雌雄とも LD ₅₀ >2000	なし	(財)畜産 生物科学 研究所 (1993)
有 4-2 GLP	急性経口毒性 試験 原体(97.2%)	マガモ	雌雄 各5羽	強制経口 投与	2000	雌雄とも LD ₅₀ >2000	なし	Pharmaco- LSR社 (英国) (1994)

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

1) カフェンストロール(50.0%)水和剤ーハイメドウ水和剤

本剤は眼に対して刺激性があるので、眼に入らないように注意すること。

眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。

使用後は洗眼すること。

2) カフェンストロール(40.0%)水和剤ーハイメドウフロアブル

通常の使用方法ではその該当がない。

3) カフェンストロール・ベンスルフロンメチル・ベンゾビシクロン水和剤ーテラガードフロアブル

(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。

(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。

4) イマゾスルフロン・カフェンストロール・ダイムロン・ピリフタリド水和剤ーアピロイーグルフロアブル(1) 本剤は眼に対して刺激性があるので眼に入らないよう注意すること。

眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。

(2) 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、洗眼・うがいをすること。

5) カフェンストロール・ピラズスルフロンエチル水和剤ーダイハード顆粒

(1) 本剤は眼に対して刺激性があるので、眼に入らないよう注意すること。

眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。

(2) 散布の際は農薬用マスク、手袋、長ズボン・長袖の作業衣などを着用すること。作業後は直ちに手足、顔などを石けんでよく洗い、洗眼・うがいをするとともに衣服を交換すること。

(3) 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。

(4) かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

6) イマゾスルフロン・カフェンストロール・ダイムロン粒剤ークラッシュ1キロ粒剤

本剤は眼に対して刺激性があるので、眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。

7) カフェンストロール・ダイムロン・ピラゾレート・ベンゾピシクロン粒剤ー イネエース1キロ粒剤

(1) 本剤は眼に対して刺激性があるので眼に入らないよう注意すること。眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。使用後は洗眼すること。

(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。

8) カフェンストロール・ダイムロン・ベンスルフロンメチル粒剤ー ウィードレス粒剤25

(1) 誤食などのないように注意すること。誤って飲み込んだ場合には吐き出させ、直ちに医師の手当を受けさせること。

(2) 本剤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。

(3) 本剤は眼に対して刺激性があるので、眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。

9) カフェンストロール・ベンゾピシクロン剤ー テロス250グラム

(1) 誤食などのないように注意すること。誤って飲み込んだ場合には吐き出させ、直ちに医師の手当を受けさせること。

(2) 本剤は眼に対して刺激性があるので、眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。

10) イマゾスルフロン・カフェンストロール・ベンゾピシクロン粒剤ー イッテツジャンボ

(1) 本剤は水溶性フィルムで小包装化されているため、通常の使用方法ではその該当がない。ただし、濡れた手で触らないこと。

(2) 水溶性フィルム包装が破袋した場合は以下の点に注意すること。

眼に対して刺激性があるので、眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。

2. 解毒法及び治療法

カフェンストロール 50%水和剤が眼粘膜に接触して生じる刺激性は、水による洗眼によって軽減することが可能である。

3. 製造時、使用時等における事故例

カフェンストロール 50%水和剤の製造時および使用時等における事故例はない。

VIII. 毒性

(毒性試験一覧)

1. 原体を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は最大無作用量 (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 ♀ 5	経口	♂♀ : 5000	♂♀ : >5000	(株)三菱化成安全科学研究所 (1991)	67
2 (GLP)	急性毒性 14日間観察	マウス	♂ 5 ♀ 5	経口	♂♀ : 5000	♂♀ : >5000	(財)残留農薬研究所 (1993)	68
5 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経皮	♂♀ : 2000	♂♀ : >2000	(株)三菱化成安全科学研究所 (1993)	69
7 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂ 6 ♀ 6	吸入 ダスト	♂♀ : 1.97g/m ³	♂♀ : >1.97g/m ³	(株)三菱化成安全科学研究所 (1993)	70
10 (GLP)	皮膚刺激性 3日間観察	ウサギ	♀ 6	塗布	500mg/6cm ²	陰性	(株)三菱化成安全科学研究所 (1993)	72
8 (GLP)	眼刺激性 3日間観察	ウサギ	♀ 9	結膜 囊内	100mg/眼	陽性 (ごく弱い 刺激性)	(株)三菱化成安全科学研究所 (1993)	73
12 (GLP)	皮膚感作性 Buehler 法 2日間観察	モルモット	♂10 陽性対照 ♂ 5	感作及び惹起: 400mgと蒸留水0.5mlの 混合物を経皮		陰性	(株)三菱化成安全科学研究所 (1993)	75
12 -1 (GLP)	皮膚感作性 Maximization 法 2日間観察	モルモット	♂20 陽性対照 ♂10	感作及び惹起: 5%生理食塩水、流動パラ フィンの乳化・懸濁液 0.1ml 皮内 25%ワセリン 混合液 0.4・0.2g 経皮		陰性	(財)残留農薬研究所 (1997)	77
Ex. 55	急性神経毒性	【除外理由】ラットにおける90日間反復経口投与神経毒性試験の結果、特異的な神経毒性を示唆する所見がないため。						79
14 (GLP)	急性遅発性 神経毒性 42日間観察	ニワトリ	♀ 6~12	経口	0, 5000	陰性	Pharmaco-LSR Ltd. (UK) (1993)	80
15 (GLP)	亜急性毒性 3ヵ月	ラット	♂10 ♀10	飼料 混入	0, 50, 200, 800ppm ♂ : 0, 2.8, 11.4, 45.8 ♀ : 0, 3.2, 13.0, 52.0	♂ : 200ppm ♀ : <50ppm ♂ : 11.4 ♀ : <3.2	(株)三菱化成安全科学研究所 (1992)	81
16	ChE 活性検討 1ヵ月	ラット	♂ 6 ♀ 6	飼料 混入	0, 12.5, 50, 200ppm ♂ : 0, 0.91, 4.1, 15.4 ♀ : 0, 0.96, 4.3, 16.2	>50ppm : 血漿 ChE 低下 200ppm : 赤血球 ChE 低下	(株)三菱化成安全科学研究所 (1992)	86

・網掛けの試験成績は残留農薬安全性評価委員会で評価済みである

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

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 値又は最大無作用量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
17 (GLP)	亜急性毒性 3ヵ月	マウス	♂24 ♀24	飼料 混入	0, 20, 200, 2000ppm ♂: 0, 2.8, 27.6, 284.7 ♀: 0, 3.2, 32.9, 312.1	♂♀: 20ppm ♂: 2.8 ♀: 3.2	(財)残留 農薬研究所 (1993)	88
17 -1	ChE 活性 抑制作用	マウス 血漿、赤血球、脳		in vitro	IC50 値 カブエン PHC フィソス (μ M) ストロール チグミン 血漿 0.14 20.0 0.922 赤血球 27.3 1.37 0.269 脳 25.2 1.54 0.0729		(財)残留 農薬研究所 (1996)	94
18 (GLP)	亜急性毒性 3ヵ月	イヌ	♂ 4 ♀ 4	経口	0, 10, 30, 90, 270	♂: <10 ♀: 10	中外製薬 株式会社 (1994)	96
19	回復性の 検討 投与 3ヵ月 休薬 2ヵ月	イヌ	♀ 4	経口	270	一般状態、 ChE 活性の 変化: 回復性あり	中外製薬 株式会社 (1994)	101
54 (GLP)	反復経口投 与神経毒性 3ヵ月	ラット	♂10 ♀10	飼料 混入	0, 12.5, 100, 800 ppm ♂: 0, 0.86, 6.76, 54.74 ♀: 0, 0.99, 7.74, 61.88	♂♀: 100ppm ♂: 6.76 ♀: 7.74 神経毒性なし	(株)化合物 安全性研究 所 (2004)	107
20 (GLP)	慢性毒性/ 発がん性 24ヵ月	ラット	♂60 ♀60	飼料 混入	0, 12.5, 400, 800ppm ♂: 0, 0.44, 14.3, 28.6 ♀: 0, 0.53, 17.7, 36.0	♂♀: 12.5ppm ♂: 0.44 ♀: 0.53 発がん性なし	(株)三菱化 成安全科学 研究所 (1994)	111
21 (GLP)	慢性毒性 12ヵ月	イヌ	♂ 4 ♀ 4	経口	0, 0.1, 0.3, 10, 30	♂: 10 ♀: 0.3	中外製薬 株式会社 (1994)	126
22 (GLP)	発がん性 18ヵ月	マウス	♂72 ♀72	飼料 混入	0, 10, 100, 1000ppm ♂: 0, 1.09, 11.1, 108 ♀: 0, 0.99, 10.0, 107	♂: 100ppm ♀: 10ppm ♂: 11.1 ♀: 0.99 発がん性なし	(財)残留農 薬研究所 (1994)	131
23 (GLP)	繁殖 2世代	ラット	♂30 ♀30	飼料 混入	0, 50, 1000, 5000ppm P♂: 0, 2.25 46.8, 253 ♀: 0, 2.61 53.4, 289 F ₁ ♂: 0, 3.20 65.8, 355 ♀: 0, 3.48 73.2, 389	親動物: 仔動物: ♂♀50ppm P♂: 2.25 ♀: 2.61 F ₁ ♂: 3.20 ♀: 3.48 繁殖: 1000ppm P♂: 46.8 ♀: 53.4 F ₁ ♂: 65.8 ♀: 73.2	(株)三菱化 成安全科学 研究所 (1994)	143

・網掛けの試験成績は残留農薬安全性評価委員会で評価済みである

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

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 値又は最大無作用量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁	
24 (GLP)	催奇形性	ラット	妊娠 ♀24	経口	0, 40, 200, 1000	母体:40 胎仔:1000 催奇形性なし	(株)三菱化成安全科学研究所 (1992)	149	
25 (GLP)	催奇形性	ウサギ	妊娠 ♀16	経口	0, 20, 100, 500	母体:100 胎仔:500 催奇形性なし	(株)三菱化成安全科学研究所 (1992)	151	
26 (GLP)	変異原性 復帰変異	サルモネラ菌:TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537 大腸菌:WP2uvrA		<u>in vitro</u>	125, 250, 500, 1000, 2000 µg/plate	陰性	中外製薬株式会社 (1990, 1994)	163	
27 (GLP)	変異原性 染色体異常 誘発	チャイニーズハムスター肺 由来細胞(CHL-IU)		<u>in vitro</u>	6.25, 12.5, 25 µg/ml	陰性	中外製薬株式会社 (1992)	156	
53 (GLP)	変異原性 小核試験	マウス	♂ 7	腹腔内	500, 1000, 2000 mg/kg	陰性	トーヤマラボ ラトリス社 (2004)	158	
28 (GLP)	変異原性 DNA損傷 誘発	枯草菌(M-45, H-17)		<u>in vitro</u>	0.13, 0.64, 3.2, 16, 80, 400, 2000 µg/disk	陰性	中外製薬株式会社 (1994)	160	
29	生体の機能に及ぼす影響	一般症状	マウス Irwin 法	♂ 3 ♀ 3	腹腔内	0, 78.1, 313, 1250, 5000	313	(財)残留農薬研究所 (1994)	162
			ウサギ	♂ 3	経口	0, 313, 1250, 5000	影響なし		
		体温 睡眠	ウサギ	♂ 3	経口	0, 313, 1250, 5000	影響なし		
			マウス	♂10	腹腔内	0, 19.5, 78.1, 313, 1250, 5000	19.5		
		呼吸、 循環器系	ウサギ	♂ 3	経口	0, 1250, 5000	影響なし		
		消化器	マウス	♂10	腹腔内	0, 19.5, 78.1, 313, 1250, 5000	313		

・網掛けの試験成績は残留農薬安全性評価委員会で評価済みである

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス パイオテックにある。

2. 原体混在物及び代謝物を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は最大無作用量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
30 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経口	♂♀:313, 450, 625, 900, 1250, 1800, 2500, 3600(♂のみ)	♂:1400 ♀:1169	(株)三菱化成安全科学研究所 (1993)	166
31 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経口	♂♀:5000	♂♀: >5000	(株)三菱化成安全科学研究所 (1994)	168
32 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経口	♂♀: 2500, 5000	♂♀: >5000	(株)三菱化成安全科学研究所 (1994)	169
33 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経口	♂♀:313, 450, 625, 900, 1250, 1800, 2500	♂:1218 ♀:928	(株)三菱化成安全科学研究所 (1993)	170
34 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経口	♂♀:5000	♂♀: >5000	(財)残留農薬研究所 (1994)	172
35 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経口	♂♀:5000	♂♀: >5000	(財)残留農薬研究所 (1994)	173
36 (GLP)	変異原性 復帰変異	サルモネラ菌: TA98, TA100, TA1535, TA1637 大腸菌: WP2uvrA		<i>in vitro</i>	156, 313, 625, 1250, 2500, 5000 μg/plate	陰性	(株)三菱化成安全科学研究所 (1993)	174
37 (GLP)	変異原性 復帰変異	サルモネラ菌: TA98, TA100, TA1535, TA1637 大腸菌: WP2uvrA		<i>in vitro</i>	78, 156, 313, 625, 1250, 2500, 5000 μg/plate	陰性	(株)三菱化成安全科学研究所 (1994)	176
38 (GLP)	変異原性 復帰変異	サルモネラ菌: TA98, TA100, TA1535, TA1637 大腸菌: WP2uvrA		<i>in vitro</i>	20, 39, 78, 156, 313, 625, 1250, 2500, 5000 μg/plate	陰性	(株)三菱化成安全科学研究所 (1994)	178

・網掛けの試験成績は残留農薬安全性評価委員会で評価済みである

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

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 値又は 最大 無作用量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載 頁
39 (GLP)	変異原性 復帰変異	サルモネラ菌：TA98, TA100, TA1535, TA1537 大腸菌：WP2uvrA		<u>in</u> <u>vitro</u>	313, 625, 1250, 2500, 5000 μ g/plate	陰性	(株)三愛 化成安全 科学研究所 (1993)	180
40 (GLP)	変異原性 復帰変異	サルモネラ菌：TA98, TA100, TA1535, TA1537 大腸菌：WP2uvrA		<u>in</u> <u>vitro</u>	313, 625, 1250, 2500, 6000 μ g/plate	陰性	(財)残留 農薬研究 所 (1994)	182
41 (GLP)	変異原性 復帰変異	サルモネラ菌：TA98, TA100, TA1535, TA1537 大腸菌：WP2uvrA		<u>in</u> <u>vitro</u>	313, 625, 1250, 2500, 5000 μ g/plate	陰性	(財)残留 農薬研究 所 (1994)	184

・網掛けの試験成績は残留農薬安全性評価委員会で評価済みである

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

3. 製剤を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は最大無作用量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
3 (GLP)	急性毒性 50%水和剤 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経口	♂♀ : 5000	♂♀ : >5000	(財)残留農薬研究所 (1994)	186
4 (GLP)	急性毒性 50%水和剤 14日間観察	マウス	♂ 5 ♀ 5	経口	♂♀ : 5000	♂♀ : >5000	(財)残留農薬研究所 (1994)	187
6 (GLP)	急性毒性 50%水和剤 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経皮	♂♀ : 2000	♂♀ : >2000	(財)残留農薬研究所 (1994)	188
11 (GLP)	皮膚刺激性 50%水和剤 3日間観察	ウサギ	♂ 6	塗布	500mg/6cm ²	陰性	(財)残留農薬研究所 (1994)	189
9 (GLP)	眼刺激性 50%水和剤 7日間観察	ウサギ	♂ 9	結膜囊内	100mg/眼	陽性 (中等度の刺激性)	(財)残留農薬研究所 (1994)	190
13 (GLP)	皮膚感作性 50%水和剤 Buchler法 2日間観察	モルモット	♀ 20 陽性対照 ♀ 10	感作及び惹起: 50%水懸濁液 0.4ml を経皮		陰性	(財)残留農薬研究所 (1994)	192
3-1 (GLP)	急性毒性 40%水和剤 (7077 ^β) 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経口	♂♀ : 2600, 6000	♂♀ : >5000	(株)エス・ディー・エス センター (1997)	194
4-1 (GLP)	急性毒性 40%水和剤 (7077 ^β) 14日間観察	マウス	♂ 5 ♀ 5	経口	♂♀ : 5000	♂♀ : >5000	(株)エス・ディー・エス センター (1997)	195
6-1 (GLP)	急性毒性 40%水和剤 (7077 ^β) 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経皮	♂♀ : 2000	♂♀ : >2000	(株)エス・ディー・エス センター (1997)	196
11-1 (GLP)	皮膚刺激性 40%水和剤 (7077 ^β) 3日間観察	ウサギ	♀ 6	塗布	500ml/2.5cm 四方	陰性	(株)エス・ディー・エス センター (1997)	197
9-1 (GLP)	眼刺激性 40%水和剤 (7077 ^β) 3日間観察	ウサギ	♀ 9	結膜囊内	0.1ml/眼	陽性 (ごく軽度)	(株)エス・ディー・エス センター (1997)	198
13-1 (GLP)	皮膚感作性 40%水和剤 (7077 ^β) Buchler法 2日間観察	モルモット	♂ 20 陽性対照 ♂ 10	感作及び惹起: 原液 0.2ml を経皮		陰性	(株)エス・ディー・エス センター (1997)	200
7-1 (GLP)	急性毒性 混合剤* 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経口	♂♀ : 2621, 3277, 4096, 5120, 6400, 8000	♂ : 4786 ♀ : 4365	(財)残留農薬研究所 (1994)	202
7-2 (GLP)	急性毒性 混合剤* 14日間観察	マウス	♂ 5 ♀ 5	経口	♂♀ : 5000	♂♀ : >5000	(財)残留農薬研究所 (1994)	203

・網掛けの試験成績は残留農薬安全性評価委員会で評価済みである

* イマズスルフロン・カフェンストロール・ダイムロン粒剤- クラッシュ1キログラム剤

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

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 値又は 最大 無作用量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載 頁
7-3 (GLP)	急性毒性 混合剤* 21日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経皮	♂♀ : 2000	♂♀ : >2000	(財)残留農 薬研究所 (1994)	204
7-5 (GLP)	皮膚刺激性 混合剤* 3日間観察	ウサギ	♀ 6	塗布	500mg/6cm ²	陰性	(財)残留農 薬研究所 (1994)	205
7-4 (GLP)	眼刺激性 混合剤* 21日間観察	ウサギ	♀ 9	結膜 囊内	0.1ml/眼	陽性 (中等度~ 強度)	(財)残留農 薬研究所 (1994)	206
7-6 (GLP)	皮膚感作性 混合剤* Buehler 法 2日間観察	モルモット	♀ 20 陽性対照 ♀ 10	感作及び惹起 : 50%水懸濁液 0.4ml を経 皮		陰性	(財)残留農 薬研究所 (1994)	208

* イマゾスルフロン・カフェンストロール・ダイムロン粒剤 - クラッシュ1キログラム剤

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

1. 原体を用いた試験成績

(1) 急性毒性

カフェンストロールのラットにおける急性経口毒性試験 (資料 No. 1)

試験機関 (株)三菱化成安全科学研究所
[GLP 対応]

報告書作成 1991 年

検体の純度:

試験動物 : Fischer 系ラット (F344/DuCrj)、5 週齢、
体重; 雄 86~96g 雌 75~79g、1 群雌雄各 5 匹

試験期間 : 14 日間観察

方法 : 検体を 0.5%CMC-Na 水溶液に懸濁して投与した。投与前日の夕方から、投与 3 時間後まで絶食した。

試験項目 : 中毒症状および生死を 14 日間観察し、体重の測定を行った。観察期間終了時に全動物について、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)	5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄ともに>5000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び消失時間	投与 3 日後まで 体重増加抑制
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄ともに 5000

中毒症状は、5000mg/kg 投与群において雌雄ともに認められなかった。投与 3 日後に体重の増加抑制がみられたが、その後は順調な増加を示した。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株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

カフェンストロールのマウスにおける急性経口毒性試験

(資料 No. 2)

試験機関 (財)残留農薬研究所
[GLP 対応]

報告書作成 1993 年

検体の純度 :

試験動物 : ICR 系マウス (Crj : CD-1)、6 週齢、
体重 ; 雄 29.2~33.4g 雌 22.1~24.2g、1 群雌雄各 5 匹

試験期間 : 14 日間観察

方 法 : 検体を 0.5% tween80 水溶液に懸濁して投与した。投与 2~3 時間前から投与 3 時間後まで絶食した。

試験項目 : 中毒症状および生死を 14 日間観察し、体重の測定を行った。観察期間終了時に全動物について、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)	5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄ともに > 5000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び消失時間	異常なし
最大無作用量 (mg/kg)	雌雄ともに > 5000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄ともに 5000

中毒症状は、5000mg/kg 投与群において雌雄ともに認められなかった。
体重推移に、被験物質投与の影響は認められなかった。
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。

カフェンストロールのラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 No. 5)

試験機関 (株)三菱化成安全科学研究所
[GLP 対応]

報告書作成 1993 年

検体の純度 :

試験動物 : SD 系ラット (Crj : CD)、週齢 ; 雄 8 週 雌 11 週齢、
体重 ; 雄 262~287g 雌 261~274g、1 群雌雄各 5 匹

試験期間 : 14 日間観察

方 法 : 検体を蒸留水で湿らせて、背部皮膚に 24 時間閉鎖塗布した。

試験項目 : 中毒症状および生死を 14 日間観察し、体重の測定を行った。観察期間終了時に
全動物について、組織の肉眼約病理検査を行った。

結 果 :

投 与 方 法	経 口
投 与 量 (mg/kg)	2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄ともに > 2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び消失時間	異常なし
最大無作用量 (mg/kg)	雌雄ともに > 2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄ともに 2000

中毒症状は、2000mg/kg 投与群において雌雄ともに認められなかった。

体重推移に、被験物質投与の影響は認められなかった。

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。また、投
与部位の皮膚に、刺激性変化およびその他の異常も認められなかった。

カフェンストロールのラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 No. 7)

試験機関 (株)三菱化成安全科学研究所
[GLP 対応]
報告書作成 1993 年

検体の純度 :

試験動物 : SD 系ラット (Crj : CD)、7 週齢、体重 ; 雄 263~287g 雌 181~201g、
1 群雌雄各 6 匹

試験期間 : 14 日間観察

方法 : 流動床式粉塵発生器および空気エゼクター方式ダストフィーダーを併用して検体を含む空気をチャンバーに供給し、4 時間全身暴露させた。なお、ダストを安定して発生できた最高濃度は、約 2.0g/m³であった。

設定濃度 ; 2.0g/m³

実際濃度 ; 1.97±0.15g/m³

大気微量分析用ガラスフィルターでダストを捕集し、捕集重量を捕集流量で除して算出した。

暴露条件 :

設定濃度 (g/m ³)	2.0
実際濃度 (g/m ³)	1.97
粒子径分布 (%) ¹⁾	
≥9.0 (μm)	8.79
5.8~9.0	21.91
4.7~5.8	18.76
3.3~4.7	22.56
2.1~3.3	18.76
1.1~2.1	7.48
0.7~1.1	1.52
0.4~0.7	0.11
4.0<	0.11
空気力学的質量中央径 (μm)	4.4
呼吸可能な粒子 (<9 μm) の割合 (%)	91.21
チャンバー容積 (ℓ)	510
チャンバー内通気量 (ℓ/分)	105
暴露条件	ダスト、4 時間、全身暴露

¹⁾ アンダーセン大気用サンプラーで分級捕集し、捕集重量から算出。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

試験項目 : 暴露中および暴露後 14 日間、中毒症状および生死を観察し、体重の測定を行った。観察期間終了時に全動物について、組織の肉眼的病理検査を行った。

結 果 :

投 与 方 法	吸 入
暴 露 濃 度 (g/m ³)	1.97
LC ₅₀ (g/m ³)	雌雄ともに > 1.97
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び消失時間	暴露終了時のみ 軽度な流涎
死亡例の認められなかった 最高投与量 (g/m ³)	雌雄ともに 1.97

一般状態の変化として、性別に関係なく、暴露終了時にのみ軽度な流涎が認められたが、その他に異常は観察されなかった。

体重推移に、被験物質投与の影響は認められなかった。

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株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

(2) 皮膚及び眼に対する刺激性

カフェンストロールのウサギを用いた皮膚一次刺激性試験

(資料 No. 10)

試験機関 (株)三菱化成安全科学研究所
[GLP 対応]
報告書作成 1993 年

検体の純度 :

試験動物 : 日本白色種ウサギ(Kb1: JW)、10 週齢、体重 2.2~2.3kg、1 群雌 6 匹

試験期間 : 3 日間観察

方 法 : 検体 500mg を蒸留水で湿らせ、刈毛した動物の背部皮膚(2.5cm 四方)に塗布した。
塗布時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体はエチルエーテルを浸した脱脂綿で拭き取った。

観察項目 : 塗布終了後 1, 24, 48 および 72 時間に塗布部分の刺激性変化(紅斑、痂皮、浮腫)の有無等を観察し、農水省ガイドラインに従って採点した。

結 果 : 観察した刺激性変化の採点は以下の表の通りである。

変 化	最高 評点	塗布終了後時間			
		1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
紅斑、痂皮	4	0	0	0	0
浮 腫	4	0	0	0	0
合 計	8	0	0	0	0

注) 最高評点 : 判定基準の最高評点

塗布部分の刺激性変化は、全例に認められなかった。

以上の結果から、カフェンストロールはウサギの皮膚に対して刺激性はないものと思われる。

カフェンストールのウサギを用いた眼粘膜一次刺激性試験

(資料 No. 8)

試験機関 (株)三菱化成安全科学研究所
[GLP 対応]

報告書作成 1993 年

検体の純度：

試験動物：日本白色種ウサギ(Kbl: JW)、10 週齢、体重 2.0~2.5kg、1 群雌 9 匹

試験期間：3 日間観察

方法：検体 100mg を右眼結膜嚢内に投与し、3 匹は 2 分後に洗眼した。6 匹については洗眼しなかった。

観察項目：投与後 1, 24, 48 および 72 時間に角膜、虹彩および結膜の刺激性変化を観察し、農水省ガイドラインおよび Draize 法に従って採点した。また、フルオレセインを点眼した後、紫外線ランプ照射下で角膜の損傷の有無を精査した。

結果：観察した刺激性変化の採点は以下の表の通りである。

項 目		最高 評点	投 与 後 時 間				
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	
非洗眼群 (6 匹平均)	角膜	程 度	4	0	0	0	0
	混濁	面 積	4	0	0	0	0
	虹 彩		2	0	0	0	0
	結膜	発 赤	3	1	1	0	0
		浮 腫	4	1.2	0	0	0
		分泌物	3	2	0	0	0
	合 計**		110	8.3	2	0	0
洗眼群 (3 匹平均)	角膜	程 度	4	1*	0	0	0
	混濁	面 積	4	2.3*	0	0	0
	虹 彩		2	0	0	0	0
	結膜	発 赤	3	1	0.7	0	0
		浮 腫	4	1	0	0	0
		分泌物	3	0	0	0	0
	合 計**		110	15.7	1.3	0	0

注) 最高評点：判定基準の最高評点

*：フルオレセイン点眼後の紫外線ランプ照射下でのみ確認

**：Draize 法による評価点(最高 110 点)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

角膜および虹彩の刺激性変化は、洗眼群、非洗眼群ともに肉眼的には観察されなかったが、フルオレセイン点眼による観察において、洗眼群で投与1時間後に角膜混濁が観察された。

結膜の刺激性変化は洗眼群、非洗眼群ともに観察され、発赤は投与1および24時間後に認められ、48時間後には消失した。また、浮腫は投与1時間後のみ観察された。

以上の結果から、カフェンストロールはウサギの眼粘膜に対して、可逆性のごく弱い刺激性があるものと思われる。

(3) 皮膚感作性

カフェンストロールのモルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 No. 12)

試験機関 (株)三菱化成安全科学研究所
[GLP 対応]
報告書作成 1993 年

検体の純度：

試験動物 : ハートレー系モルモット、6 週齢、体重 385~445g、1 群雄 10 匹

試験期間 : 48 時間観察

方 法 : [Buehler 法]
投与量設定根拠；

感作；44%懸濁液を刈毛した動物の背部皮膚(2cm 四方)に 6 時間閉塞貼付した。

以上の処置を 1 週間間隔で計 3 回実施した。

一方、陽性対照群には DNCB(2,4-Dinitrochlorobenzene)の 0.1%アセトン溶液 0.4ml を同様に処置した。

誘発；最終感作終了 14 日後に感作時と同様の 44%懸濁液を、陽性対照群には DNCB の 0.1%アセトン溶液 0.4ml を、刈毛した動物の背部皮膚(2cm 四方)に 6 時間閉塞貼付した。

観察項目 : 誘発終了 24 および 48 時間後に、適用部位の紅斑および浮腫の有無等を肉眼的に観察し、以下の Magnusson の評価基準に従って採点した。

皮膚反応	採点
紅斑なし	0
弱い散在性紅斑	1
中等度のび漫性紅斑	2
強度の紅斑および浮腫	3

結果：各観察時間における感作変化が認められた動物数を以下の表に示す。

群：			供試動物数	感作反応動物数						感作陽性率 (%)				
				24 時間			48 時間							
				感作	誘発	皮膚反応評点 0 1 2 3	計	皮膚反応評点 0 1 2 3	計					
検体	44%検体	44%検体	10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0
	溶媒	44%検体	10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0
陽性 対照	0.1%DNCB	0.1%DNCB	5	0	5	0	0	5/5	0	5	0	0	5/5	100
	溶媒	0.1%DNCB	5	5	0	0	0	0/5	5	0	0	0	0/5	0

注) 感作陽性率：感作陽性動物数/供試動物数×100

検体処理群においては、感作処置群、無感作処置群ともに、検体誘発による皮膚反応はまったく認められなかった。

一方、陽性対照の DNCB 感作群においては、明瞭な紅斑が観察された。

以上の結果から、カフェンストロールのモルモットにおける皮膚感作性は陰性であると判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

カフェンストロールのモルモットにおける皮膚感作性試験

(資料 No.12-1)

試験機関 (財)残留農薬研究所
[GLP 対応]

報告書作成 1997 年

検体の純度：

試験動物 : ハートレー系モルモット、6 週齢、体重 333~415g、1 群雌 20 匹

試験期間 : 48 時間観察

方 法 : [Maximization 法]

検体・陽性対照液の調製方法；皮内投与用調製液は以下の 3 種類を作製した。

[1]液；フロイントの安全アジュバント (FCA) と滅菌生理食塩液との乳化液

[2]液；検体と流動パラフィンの懸濁液

[3]液；検体と FCA の懸濁液に、滅菌生理食塩液を加え、乳化液としたもの
陽性対照液として上記の [2]液、[3]液の検体に換え、DNCB (2, 4-dinitrochlorobenzene) を加えた調製液を使用した。

経皮貼付用として検体または DNCB を白色ワセリンに混合した薬剤を用いた。

投与量設定の根拠；投与量は以下の予備試験を実施して決定した。

感作皮内投与；刈毛した背部 (肩甲部) の左右皮膚 (2×4cm) に、[1]、[2]、[3] の 3 液を 0.1ml ずつ皮内投与した。

陽性対照群には同部位に [1]液並びに [2]、[3]液の検体に換え、DNCB を 0.1% 含有する調製液を 0.1ml ずつ皮内投与した。

感作皮膚貼付投与；感作皮内投与後 6 日に検体投与群は背部を刈毛し、10%ラウリル硫酸ナトリウム・白色ワセリン混合剤を開放塗布した。皮内投与後 7 日に検体・白色ワセリン混合剤 (25%含有) 0.4g あるいは DNCB・白色ワセリン混合剤 (1%含有) 0.4g を背部皮膚に 48 時間閉鎖貼付した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

誘発：感作皮膚貼付終了後 14 日に検体・白色ワセリン混合剤(25%含有)0.2g あるいは DNCB・白色ワセリン混合剤(0.5%含有)0.2g を刈毛した動物の左右側腹部(2×2cm)に 24 時間閉鎖貼付した。

観察項目：誘発終了 24 および 48 時間後に、適用部位の紅斑および浮腫の有無等を肉眼的に観察し、以下の評価基準に従って採点した。

皮膚反応	採点
肉眼的に変化なし	0
散在性の軽度の紅斑	1
中等度および慢性の紅斑	2
重度の紅斑および浮腫	3

結果：各観察時間における感作変化が認められた動物数を以下の表に示す。

群	感作	誘発	供試動物数	感作反応動物数						感作陽性率 (%)						
				24 時間			48 時間									
				皮膚反応評点				計	皮膚反応評点				計			
0	1	2	3	0	1	2	3									
検体	5%(皮内)、25%(経皮)検体	25% 検体	20	20	0	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0	0/20	0
	溶媒	25% 検体	20	20	0	0	0	0	—	20	0	0	0	0	—	
陽性対照	0.1%(皮内)、1%(経皮)検体	0.5% 検体	10	0	0	3	7	10/10	0	0	2	8	10/10	100		
	溶媒	0.5% 検体	10	6	4	0	0	—	5	5	0	0	—			

注)感作陽性率：(感作陽性動物数/供試動物数)×100

検体処理群においては、感作処置群、無感作処置群ともに、検体誘発による皮膚反応は認められなかった。

一方、陽性対照の DNCB 感作群においては、明瞭な紅斑が観察された。

以上の結果から、カフェンストロールのモルモットにおける皮膚感作性は陰性と判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

(4) 急性神経毒性

急性神経毒性試験の提出除外申し出書

(資料 Ex 55)

ラットの90日間反復経口投与神経毒性試験からの考察

「カフェンストロールのラットにおける90日間反復経口投与神経毒性試験」(資料 No. 54)報告書の考察(結論を含む)(報告書22ページ、抄録110ページ)の中にカフェンストロール原体の神経毒性を示唆する記載がない。

(5) 急性遅発性神経毒性

カフェンストロールのニワトリにおける急性遅発性神経毒性試験 (資料 No. 14)

試験機関 Pharmaco-LSR Ltd. (UK)
[GLP 対応]
報告書作成 1993 年

検体の純度:

試験動物 : ニワトリ (Sterling Ranger 交雑種)、12 ヶ月齢、
体重 1.52~1.89kg、1 群雌 6~12 羽

方 法 : 投与量設定のため、あらかじめ LD₅₀ 値を求め、これに基づき検体を 0.5% (w/v) メチルセルロース溶液で懸濁し、0 および 5000mg/kg の投与レベルで経口投与した。また初回投与 21 日後に、同量を再度投与した。なお、ガイドラインで要求された最高用量 (5000mg/kg) でも死亡例が観察されなかったため、保護剤は用いなかった。
陽性対照として、TOCP の 600mg/kg を経口投与した。

観察項目 : 一般状態の観察を毎日、神経症状の観察を毎週 2 回行い、体重は各投与の前日および投与日に測定した。初回投与後 42 日間の観察終了後、ペントバルビタールで麻酔し、神経組織を摘出して病理組織学的に検査した。

結 果 : あらかじめ求めた LD₅₀ 値は、5000mg/kg 以上であった。
検体の 5000mg/kg 投与群では、各投与後わずかな体重減少がみられたが、全観察期間を通じて神経毒性症状はみられなかった。
陽性対照群では、各投与後わずかな体重減少がみられ、2 回目投与 9 日後以降、平衡性低下、異常歩行等の軽度から重度な運動性の低下が観察された。
病理組織学的には、陽性対照群で軸索変性に関連する変化が認められたが、検体投与群には変化はみられなかった。

以上の結果から、本剤の 5000mg/kg を 2 回投与したが、急性遅発性神経毒性は認められなかった。

(6) 亜急性毒性

カフェンストロールのラットを用いた飼料混入投与による

亜急性経口毒性試験 (資料 No. 15)

試験機関 (株)三菱化成安全科学研究所
[GLP 対応]
報告書作成 1992 年

検体の純度:

試験動物 : Fischer 系ラット (F344/DuCrj)、1 群雌雄各 10 匹、投与開始時 5 週齢

試験期間 : 3 ヶ月 (雄; 1991 年 4 月 1 日 ~ 1991 年 7 月 1 日)
(雌; 1991 年 4 月 1 日 ~ 1991 年 7 月 2 日)

投与方法 : 検体を 0, 50, 200 および 800ppm の濃度で飼料に混入し、3 ヶ月間にわたって摂食させた。検体を混入した飼料は投与開始前および投与期間中の計 2 回調製した。

投与量設定根拠:

試験項目及び結果:

一般状態及び死亡率; 一般状態および生死を毎日観察した。

検体に起因した変化は認められなかった。また、死亡例もみられなかった。

体重変化; 投与開始から週 1 回、全動物の体重を測定した。

800ppm 群の雌雄および 50, 200ppm 群の雌では、わずかであるが体重の有意な増加抑制が認められた。

摂餌量及び食餌効率; 投与開始から週 1 回、全ケージの摂餌量を測定し、食餌効率も算出した。

800ppm 群の雌雄で摂餌量の減少が認められたが、食餌効率においては、検体に起因した変化は認められなかった。

検体摂取量；摂餌量および投与濃度から算出した1日当たりの平均検体摂取量は下表のとおりであった。

投与量 (ppm)		50	200	800
検体摂取量	雄	2.8	11.4	45.8
(mg/kg/day)	雌	3.2	13.0	52.0

血液学的検査；投与期間終了時、全動物を対象として、麻酔下で後大静脈から採血し、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、赤血球数、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、網状赤血球数、血小板数、白血球数および白血球百分比を測定した。

検体に起因した変化は認められなかった。

血液凝固検査；投与期間終了時、全動物を対象として、麻酔下で後大静脈から採血し、プロトロンビン時間および活性化部分トロンボプラスチン時間を測定した。

検体に起因した変化は認められなかった。

血液生化学的検査；投与期間終了時、全動物を対象として、麻酔下で後大静脈から採血して得られた血清を用いて、ALP、GOT、GPT、 γ -GTP、クレアチニン、尿素窒素、総蛋白、アルブミン、A/G、糖、総コレステロール、トリグリセライド、リン脂質、遊離脂肪酸、カルシウム、無機リン、ナトリウム、カリウムおよびクロライドを測定した。

以下に対照群と比べ、統計学的有意差のみられた項目を示す。

雄においては、800ppm 群で総コレステロール、リン脂質、遊離脂肪酸および総蛋白量の減少、GPT 活性値および A/G の上昇が認められた。50 および 200ppm 群でみられた変動は、より高用量群では認められていないことから、検体に起因した変化とは判断しなかった。また雌では、検体に起因した変化は認められなかった。

性 別	雄			雌		
	50	200	800	50	200	800
投与量 (ppm)	50	200	800	50	200	800
総コレステロール量			↓83			
遊離脂肪酸量	↓86		↓74			
リン脂質量			↓88			
GPT 活性値			↑119			
ALP 活性値		↓88				
総蛋白量			↓94			
A/G	↑106		↑108			

注)表中の数値は対照群に対する変動率(%)

↑ ↓ : p<0.05、↑↓ : p<0.01

(Dunnett の多重比較検定または Dunnett 型の順位和検定)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

尿検査；投与期間終了前に全動物を対象として、色調、蛋白質、糖、ケトン体、潜血、ウロビリノーゲン、ビリルビンおよび沈渣を検査した。
検体に起因した変化は認められなかった。

眼科学的検査；投与開始前および開始 12 週後に、対照群および 800ppm 群の全動物を検査した。
検体に起因した変化は認められなかった。

臓器重量；投与期間終了時、全動物を対象として、脳、肝臓、脾臓、腎臓、心臓、肺、副腎、精巣および卵巣の重量を測定した。また、対体重比も算出した。
次頁の表に対照群と比べ、統計学的有意差のみられた項目を示す。
雌の副腎の重量および対体重比の低下が認められたが、当研究所の背景データの範囲内にあり、その他の臓器についても、より高用量群では変化が認められなかったり、体重の変動に伴う変化と判断されるものであり、いずれも検体投与による影響とは考えられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

性別	雄			雌		
	50	200	800	50	200	800
体重			↓95	↓96	↓96	↓94
脳：重量 対体重比			↑105			↑107
肝臓：重量 対体重比					↑104	
腎臓：重量 対体重比						↑106
脾臓：重量 対体重比						↑110
心臓：重量 対体重比			↓94	↓94	↓92 ↓94	↓91
副腎：重量 対体重比				↓88 ↓93	↓86 ↓90	↓85 ↓91

注)表中の数値は対照群に対する変動率(%)

↑↓：p<0.05、↑↓：p<0.01

(Dunnettの多重比較検定またはDunnett型の順位和検定)

背景データ

項目		副腎(絶対重量)	副腎(対体重比)
単位		(MG)	($\times 10^{-3}g/100g$)
今回の 結果	A ¹⁾	56.5±5.08 ²⁾ N=10	28.0±1.71 N=10
	B	49.7±4.70** N=10	25.9±2.05* N=10
	C	48.7±3.72** N=10	25.3±2.02** N=10
	D	48.0±2.46** N=10	25.6±1.13** N=10
背景 データ	1	49.5±2.95 N=10	25.6±1.27 N=10
	2	47.5±1.65 N=12	24.9±1.52 N=12
	3	51.9±4.22 N=10	27.3±1.67 N=10
	4	51.3±2.99 N=12	26.3±1.88 N=12

1) : A:0ppm B:50ppm群 C:200ppm群 D:800ppm群

2) : 平均値±S. D.

肉眼的病理検査；投与期間終了時、全動物を対象として検査を行った。

以下にその結果を示す。

800ppm 群の雌雄で、空腸粘膜の乳白色化が認められた。その他には、検体に起因した変化は認められなかった。

投与量 (ppm)		0	50	200	800
粘膜の乳白色化	雄	0/10	0/10	0/10	5/10*
	雌	0/10	0/10	0/10	4/10*

注) 数値：発現動物数/検査動物数

*：p<0.05、**：p<0.01 (Fisher 直接確率計算法)

病理組織学的検査；重量測定臓器の他に、脊髄、坐骨神経、下垂体、甲状腺、上皮小体、骨・骨髓(胸骨、大腿骨)、リンパ節(下顎、腸間膜)、胸腺、大動脈、唾液腺(下顎、舌下)、食道、舌、胃(前胃、腺胃)、脾臓、十二指腸、空腹、回腸、盲腸、結腸、直腸、気管、気管支、膀胱、精巣上体、前立腺、精嚢、子宮、膾、眼球、ハーダー腺、骨格筋、皮膚、乳腺について病理標本を作製し、鏡検を実施した。以下にその結果を示す。

投与量 (ppm)		0	50	200	800
絨毛上皮細胞の空胞化	雄	0/10	0/10	0/10	6/10**
	雌	0/10	0/10	0/10	5/10*

注) 数値：発現動物数/検査動物数

*：p<0.05、**：p<0.01 (Fisher 直接確率計算法)

800ppm 群の雌雄で、空腸の絨毛上皮細胞の空胞化(脂肪滴沈着)が軽度に観察された。その他の変化は自然発生的なものであった。

以上の結果から、本剤のラットに対する3ヵ月間飼料混入投与による亜急性毒性試験における毒性学的な影響として、800ppm 群の雌雄では空腸の絨毛上皮細胞の空胞化が軽度に観察され、雄の800ppm 群に摂餌量および体重の減少が、雌では50ppm 以上の群に体重の増加抑制が認められたので、最大無作用量は雄が200ppm(11.4mg/kg/day)、雌は最低用量群まで検体の影響がみられ無作用量は得られなかった。

カフェンストロールのラットを用いた飼料混入投与による

コリンエステラーゼ活性検討 (資料 No. 16)

試験機関 (株)三菱化成安全科学研究所

報告書作成 1992年

検体の純度:

試験動物 : Fischer 系ラット (F344/DuCrj)、1群雌雄各6匹、投与開始時5週齢

試験期間 : 1ヵ月(雄; 1992年3月9日~1992年4月6日)

(雌; 1992年3月9日~1992年4月7日)

投与方法 : 3ヶ月毒性試験を実施した時点では、ChE活性の測定は、ガイドラインに記載されていなかったこともあり、検査項目の中に入っていなかった。その後実施したイヌの毒性試験では、通常の検査項目に含まれていたことから測定を行ったところ本剤の投与によりChE活性の低下が認められた。そこでラットにおける影響も検討する必要性を認め、追加実施することとした。

検体を0, 12.5, 50および200ppmの濃度で飼料に混入し、1ヵ月間にわたって摂食させた。検体を混入した飼料は投与開始前に1回調製した。

試験項目及び結果:

一般状態及び死亡率; 一般状態および生死を毎日観察した。

検体に起因した変化は認められなかった。また、死亡例もみられなかった。

体重変化; 投与開始から週1回、全動物の体重を測定した。

検体に起因した変化は認められなかった。

摂餌量; 投与開始から週1回、全ケージの摂餌量を測定した。

50ppm以上の群の雄で摂餌量の増加が認められたが、他の試験においてはみられず、偶発的変化と思われた。雌では検体に起因した変化は認められなかった。

検体摂取量; 摂餌量および投与濃度から算出した1日当たりの平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量(ppm)		12.5	50	200
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	0.91	4.1	15.4
	雌	0.96	4.3	16.2

コリンエステラーゼ活性; 投与開始2週間後には無麻酔下で眼窩静脈叢から、投与期間終了時には麻酔下で後大静脈から、全動物を対象として採血して得られた赤血球および血漿を用い、コリンエステラーゼ(ChE)活性を測定した。また、投与期間終了時には脳のコリンエステラーゼ(ChE)活性も測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

下表にその結果を示す。

性別	雄						雌					
	12.5		50		200		12.5		50		200	
投与量 (ppm)	2	4	2	4	2	4	2	4	2	4	2	4
検査時期 (週)												
赤血球 chE 活性値						↓91						↓88
血漿 ChE 活性値				↓94		↓92				↓89		↓82
脳 ChE 活性値	—		—		—		—		—		—	

注) 表中の数値は対照群に対する変動率(%), —: 未測定

↑ ↓ : p<0.05, ↑↓ : p<0.01

(Dunnett の多重比較検定または Dunnett 型の順位和検定)

雌雄ともに 50ppm 以上の投与群で血漿 ChE 活性値の低下、200ppm 群で赤血球 ChE 活性値の低下が認められたが、すべて軽微な変化であった。脳 ChE 活性値には変化はみられなかった。

以上の結果から、本剤のラットに対する 1 ヶ月間飼料混入投与によるコリンエステラーゼ活性への影響は、雌雄ともに 50ppm (雄 4.1mg/kg/day、雌 4.3mg/kg/day) 以上の投与群で認められたが、すべて軽微な低下にすぎなかった。

カフェンストロールのマウスを用いた飼料混入投与による

亜急性経口毒性試験 (資料 No. 17)

試験機関 (財)残留農業研究所

[GLP 対応]

報告書作成 1993 年

検体の純度:

試験動物 : ICR 系マウス(Crj: CD-1)、1 群雌雄各 24 匹、投与開始時 5 週齢各群雌雄各 12 匹は衛星群として、投与期間終了時にコリンエステラーゼ活性の測定のみを行った。

試験期間 : 3 ヶ月(雄; 1992 年 8 月 11 日~1992 年 11 月 10 日)
(雌; 1992 年 8 月 18 日~1992 年 11 月 17 日)

投与方法 : 検体を 0, 20, 200 および 2000ppm の濃度で飼料に混入し、3 ヶ月間にわたって摂食させた。検体を混入した飼料は 4 週間に 1 回調製した。

投与量設定根拠:

試験項目及び結果:

一般状態及び死亡率; 一般状態および生死を毎日観察した。

200ppm 群の雄で触毛脱毛が有意に増加したが、高用量群では差がみられず、検体に起因した変化とは考えられなかった。その他にも検体に起因した変化は認められなかった。また、死亡例もみられなかった。

体重変化; 投与開始から週 1 回、全動物の体重を測定した。

検体に起因した変化は認められなかった。

摂餌量及び食餌効率; 投与開始から週 1 回、全ケージの摂餌量を測定し、食餌効率も算出した。

検体に起因した変化は認められなかった。

検体摂取量; 摂餌量および投与濃度から算出した 1 日当たりの平均検体摂取量は次表のとおりであった。

投与量 (ppm)		20	200	2000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	2.8	27.6	284.7
	雌	3.2	32.9	312.1

血液学的検査；投与期間終了時、全動物を対象として、麻酔下で後大静脈から採血し、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、赤血球数、平均赤血球容積、平均赤血球色素量、平均赤血球色素濃度(MCHC)、血小板数、白血球数および白血球百分比を測定した。

下表に対照群と比べ、統計学的有意差のみられた項目を示す。

性別	雄			雌		
	20	200	2000	20	200	2000
投与量(ppm)						
ヘマトクリット値			↓94		↓93	↓94
赤血球数			↓92		↓91	↓93
MCHC						↑103

注)表中の数値は対照群に対する変動率(%)

↑↓ : p<0.05、↑↓ : p<0.01

(Dunnett または Scheffe の多重比較検定)

2000ppm 群の雄および 200ppm 以上の投与群の雌で、軽微ながらヘマトクリット値および赤血球数の減少がみられ、2000ppm 群の雌では MCHC の軽微な増加も認められた。

血液生化学的検査；投与期間終了時、全動物を対象として、麻酔下で後大静脈から採血して得られた血漿を用いて、ALP、GOT、GPT、γ-GTP、クレアチンフォスホキナーゼ、クレアチニン、尿素窒素、総蛋白、アルブミン、グロブリン、A/G、糖、総コレステロール、トリグリセライド、総ビリルビン、カルシウムおよび無機リンを測定した。

下表に対照群と比べ、統計学的有意差のみられた項目を示す。

雄においては 2000ppm 群で総ビリルビン量の減少、雌では 200ppm 以上の投与群で総コレステロール量の増加、2000ppm 群で GPT 活性値の減少がみられたが、いずれも軽微な変化であった。

性別	雄			雌		
	20	200	2000	20	200	2000
投与量(ppm)						
総ビリルビン量			↓89			
総コレステロール量					↑136	↑135
GPT 活性						↓63

注)表中の数値は対照群に対する変動率(%)

↑↓ : p<0.05、↑↓ : p<0.01

(Dunnett または Scheffe の多重比較検定)

コリンエステラーゼ活性；投与期間終了時、衛星群の全動物を対象として、麻酔下で後大静脈から採取して得られた赤血球および血漿を用い、コリンエステラーゼ (ChE) 活性を測定した。

下表に対照群と比べ、統計学的有意差のみられた項目を示す。

性 別	雄			雌		
	20	200	2000	20	200	2000
投与量 (ppm)						
血漿 ChE 活性値		↓39	↓7		↓35	↓3
赤血球 ChE 活性値			↓56			↓50

注) 表中の数値は対照群に対する変動率(%)

↑ ↓ : p<0.05、↑↓ : p<0.01

(Dunnett または Scheffe の多重比較検定)

200ppm 以上の投与群の雌雄で血漿 ChE 活性値の低下、2000ppm 群の雌雄で赤血球 ChE 活性値の低下が認められ、本剤がジエチルカルバモイル基を有するための影響と思われる。

尿検査；投与開始 12 週後に全動物を対象として、比重、pH、蛋白質、糖、ケトン体、潜血およびウロビリノーゲンを検査した。

下表に対照群と比べ、統計学的有意差のみられた項目を示す。

性 別	雄			雌		
	20	200	2000	20	200	2000
投与量 (ppm)						
尿比重	↓98.8					

注) 表中の数値は対照群に対する変動率(%)

↑ ↓ : p<0.05 (Dunnett または Scheffe の多重比較検定)

20ppm 群の雄で比重の低下がみられたが、高用量群では認められていないことから、検体に起因した変化とは判断しなかった。

眼科学的検査；投与開始前および開始 12 週後に、対照群および 2000ppm 群の全動物を検査した。

検体に起因した変化は認められなかった。

臓器重量；投与期間終了時、全動物を対象として、脳、胸腺、肝臓、脾臓、腎臓、副腎および精巣の重量を測定した。また、対体重比も算出した。

次ページに対照群と比べ、統計学的有意差のみられた項目を示す。

性 別	雄			雌		
	20	200	2000	20	200	2000
投与量 (ppm)	20	200	2000	20	200	2000
体重	98	101	100	110	110	103
脳：重量 対体重比						↓ 95
胸腺：重量 対体重比				↑ 132		

注)表中の数値は対照群に対する変動率(%)

↑ ↓ : p<0.05 (Dunnett または Scheffe の多重比較検定)

2000ppm 群の雌で脳の絶対重量の減少、20ppm 群の雌で胸腺の絶対重量の増加がみられたが、対体重比に対照群との差は認められず、また病理組織学的にも異常が認められないことから、偶発的な変動と思われた。

肉眼的病理検査；投与期間終了時、全動物を対象として検査を行った。
検体に起因した変化は認められなかった。

病理組織学的検査；上記の肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、重量測定臓器の他に、脊髄、坐骨神経、下垂体、甲状腺、上皮小体、骨・骨髓(胸骨、大腿骨)、リンパ節(頸部、腸間膜)、心臓、大動脈、唾液腺、食道、胃(前胃、腺胃)、胆嚢、膵臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、気管、肺、膀胱、精巣上体、前立腺、精嚢、凝固腺、卵巣、子宮、膈、眼球、ハーダー腺、骨格筋、皮膚および乳腺について病理標本を作製し、鏡検を実施した。
検体に起因した変化は認められなかった (Fisher 直接確率計算法)。

以上の結果から、本剤のマウスに対する 3 ヶ月間飼料混入投与による亜急性毒性試験における毒性学的な影響としては、雄では 200ppm 群にコリンエステラーゼ活性値の低下が認められ、雌では 200ppm の投与群にヘマトクリット値、コリンエステラーゼ活性値および赤血球数の低下、総コレステロール量の増加が認められたので、最大無作用量は雌雄ともに 20ppm(雄 2.8mg/kg/day、雌 3.2mg/kg/day)であると判断される。

【申請者注】

旧残留農薬安全性評価委員会から、本試験の 2,000ppm 投与群で認められる血漿及び赤血球の ChE 活性の低値についてコメントするとともに、本剤の ChE 活性阻害のメカニズムについて検討するよう求められた。また、ジエチルカルバモイル基の ChE 活性の阻害強度についても考察を求められた。

本試験では 2,000ppm 投与群に血漿および赤血球のコリンエステラーゼ (ChE) 活性の低下が観察され、とりわけ血漿 ChE 活性の低下が顕著であった。なお、同群の平均薬物摂取量は、雄：284.7mg/kg/day および雌：312.1mg/kg/day と極めて高かった。

血漿中の ChE はいわゆる逸脱酵素の一種と考えられ、pseudocholeline esterase とも呼ばれている如く、神経伝達物質アセチルコリン (Ach) に対して直接的な役割は果たしていないとされて

いる。したがって、この血漿 ChE 活性の低下は、それを中和するような化学物質などの暴露指標とはなりえても、毒性学的に特に意味を持つものではない。一方、赤血球や脳の ChE 活性は、神経伝達系を制御する因子の一つであるアセチルコリンエステラーゼの活性を比較的良好に反映するため、true choline esterase と呼ばれ、赤血球や脳の ChE 活性の増減は、毒性学的に重要な意味を持つものである¹⁾。

本剤カフェンストロールは、化学構造的にジエチルカルバモイル基を包含していることから、カルバメート系化合物がそのカルバモイル基で、ChE の活性中心に可逆的に結合して酵素阻害を引き起こすことと同様な作用機序が推察される。

ChE 活性阻害強度についてはカフェンストロール、プロポキサール(propoxur)およびフィソスチグミンを用いて in vitro の試験(資料 No. 17-1)を実施し、血漿、赤血球、脳についての比較検討を行った。

その結果、表 1 に示したように、コリンエステラーゼ活性 50% 抑制値(IC50 値)で阻害強度を比較すると、カフェンストロールは血漿 ChE 活性を強く抑制し、プロポキサールの約 100 倍およびフィソスチグミンの約 10 倍であった。しかしながらカフェンストロールの赤血球および脳の ChE 活性抑制作用は、他の 2 剤に比べて著しく弱く、プロポキサールの約 20 分の 1 およびフィソスチグミンの 100 分の 1 以下であった。以上の結果から、カフェンストロールは pseudocholine esterase 活性抑制作用は強いが、true choline esterase 活性抑制作用は弱いことが判明した。

したがって、マウスの亜急性毒性試験における 2,000ppm 投与群で、血漿 ChE 活性が著しく低下し、赤血球 ChE 活性が中等度に低下した原因としては以下のことが考えられる。

すなわち、カフェンストロールは血漿 ChE 活性に対する阻害作用が強く、経口投与されたカフェンストロールが消化管から吸収され血液に移行すると、血漿中に存在する ChE と結合して活性を阻害するが、赤血球 ChE 活性に対しては阻害作用は弱く、赤血球 ChE 活性の低下は中等度にとどまると推察される。なお、脳 ChE の低下がみられる投与群でも、脳 ChE 活性の変動はみられなかった。ラットにおける臓器分布試験成績(資料代謝 No. 2、表 1, 3, 4 および資料代謝 No. 2-1、表 4)において、大脳および小脳の分布は、50mg/kg の単回投与において、雄では投与 24 時間後まで検出限界以下であり、雌においても血漿中濃度を 1 としたときに 0.02 と測定臓器中最も低い値を示した。また雌ラットに 21 日間反復投与した後の測定では、血漿濃度を 1 とした場合に大脳および小脳ともに 8 時間後まで 0.03 を示し、測定臓器中最も低く、かつ 24 時間後には検出限界以下となった。したがって、脳 ChE 活性への影響が認められなかった理由は、本剤が脳に分布し難いことによると推察される。

以上のように、カフェンストロールは ChE に可逆的に結合して阻害作用を発揮し、今回のマウスの毒性試験のような大量投与時には、用量に応じた血漿および赤血球 ChE 活性の低下が発現するものと考えられる。

参考文献

1. FAO/WHO: "Pesticide Residues in Food 1982", FAO Plant Protection and Protection Paper 46, p6, 1983.

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

表1 カフェンストロール、プロボキサール、フィゾスチグミンのマウスの血漿、赤血球、脳におけるChE活性抑制作用の比較：IC50値

	血漿	赤血球	脳
フィゾスチグミン	0.922(1)	0.296(1)	0.0729(1)
プロボキサール	20.0 (22)	1.37 (5)	1.54 (21)
カフェンストロール	0.14 (0.2)	27.3 (101)	25.2 (345)

単位： μ M

()：相対値

カフェンストロールのマウスにおける脳、赤血球ならびに血漿の
コリンエステラーゼ活性抑制作用の比較

(資料 No. 17-1)

試験機関 (財)残留農薬研究
報告書作成 1996年

被験物質：1) カフェンストロール；純度
2) フィゾスチグミン・サルチル酸塩；
3) PHC (Propoxur)；純度

試験動物：ICR系雄性マウス (Crj: CD-1、6週齢)

方 法：1) 被験物質の調製

DMSOに溶解させて、10 μ l (DMSOの終濃度は0.25%)を試験管に適用した。

2) 適用濃度と1濃度あたりの測定数

カフェンストロール、フィゾスチグミンおよびPHCそれぞれについて、抑制作用が解析できるような濃度数を設定した。1濃度あたり1サンプルを検査した。

3) 脳、赤血球および血漿の調製

9匹のマウスからエーテル麻酔下で採血した。血液凝固は少量のヘパリンを添加することによって防いだ。全動物から得た血液を混合し、遠心分離(2,000g、4℃、5分)して血漿を得た。血漿に9倍量の等張性リン酸緩衝液(100mM、pH7.4、NaClを25mM含む)を加えて血漿標本とした。遠心分離後の沈渣(赤血球層)に等張性リン酸緩衝液を加えて懸濁し、遠心を行って洗浄した(2回)。赤血球層を4倍量の等張性リン酸緩衝液に懸濁して赤血球標本とした。全脳を摘出し、9匹のマウスから得た脳を合わせて、19倍量の等張性リン酸緩衝液を加え、ポリトロンホモジナイザーを用いて5%ホモジネートを作製した。その後、等張性リン酸緩衝液を加えて1.5%ホモジネートを作製し、脳標本とした。

4) ChE活性の測定

脳ならびに赤血球のChE活性はEllmanら(1961)の方法を修正し、血漿のChE活性はGarryとRouth(1965)を修正して測定した。反応液の組成を下記に示す。

脳ならびに赤血球

	組 成	添加量	終 濃 度
緩衝液	NaClを25mM含むpH7.4の100mM リン酸緩衝液	3.4ml	100mM
基 質	acetylthiocholine iodide(10mM)	0.2ml	0.5mM
呈色試薬	DTNB(6.8mM)	0.2ml	0.325mM
標 本	赤血球(20%)、脳(1.5%)	0.2ml	赤血球(1%)、脳(0.075%)

血漿

	組 成	添加量	終 濃 度
緩衝液	NaCl を 25mM 含む pH7.4 の 100mM リン酸緩衝液	3.4ml	100mM
基 質	butyrylthiocholine iodide(10mM)	0.2ml	5mM
呈色試薬	DTNB(6.5mM)	0.2ml	0.325mM
標 本	赤血球(10%)	0.2ml	0.5%

緩衝液と標本を試験管に入れ、被験物質を溶かして DMSO を 10 μ l 添加した後に、37 $^{\circ}$ C で 5 分間プレインキュベーションした。その後、脳と血漿は分光光度計用キュベットに反応液を移し、基質と呈色試薬を加えて、37 $^{\circ}$ C でインキュベーションし、1 分、3 分後の 412nm の波長の吸光度を測定した。血球サンプルの 1 分ならびに 3 分間インキュベーションは別々の試験管を用いて実施した。すなわち、1 分、3 分後に反応停止液(フィソスチグミン、5mM)を加え、直ちに遠心分離した後の上清を用いて 412nm の波長の吸光度を測定した。

1 分、3 分後の差吸光度から酵素活性を計算し、対照群(DMSO)に対する百分率を求めた。

結 果：脳、赤血球および血漿 ChE 活性に対するカフェンストロール、PHC およびフィソスチグミンの IC50 値を下表に示した。

	カフェンストロール	PHC	フィソスチグミン
脳	2.52 $\times 10^{-5}$ (2.06 \sim 3.13 $\times 10^{-5}$)	1.54 $\times 10^{-6}$ (1.28 \sim 1.85 $\times 10^{-6}$)	7.29 $\times 10^{-8}$ (6.07 \sim 8.75 $\times 10^{-8}$)
赤血球	2.73 $\times 10^{-5}$ (2.29 \sim 3.28 $\times 10^{-5}$)	1.37 $\times 10^{-6}$ (0.98 \sim 1.81 $\times 10^{-6}$)	2.69 $\times 10^{-7}$ (2.00 \sim 3.99 $\times 10^{-7}$)
血 漿	1.40 $\times 10^{-7}$ (1.16 \sim 1.70 $\times 10^{-7}$)	2.00 $\times 10^{-5}$ (1.66 \sim 2.43 $\times 10^{-5}$)	9.22 $\times 10^{-7}$ (7.71 \sim 11.03 $\times 10^{-7}$)

表中の数字はモル濃度を示す。

()内の数値は 95%信頼限界。

以上のように、カフェンストロールの脳と赤血球 ChE 活性に対する阻害強度に違いは見られなかった。脳に対する阻害強度をみると、カフェンストロールはカーバメート殺虫剤である PHC の約 20 分の 1、代表的なカーバメート系の ChE 阻害剤であるフィソスチグミンの 100 分の 1 以下であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

カフェンストロールのイヌを用いた強制投与による亜急性経口毒性試験 (資料 No. 18)

試験機関 中外製薬株式会社
[GLP 対応]
報告書作成 1994 年

検体の純度：

試験動物 : ビーグル犬(Beagle/CSK)、1 群雌雄各 4 匹、投与開始時 5 ヶ月齢

試験期間 : 3 ヶ月(1992 年 4 月 7 日～1992 年 7 月 7 日)

投与方法 : 検体の 10, 30, 90 および 270mg/kg を 1/2 オンスのゼラチンカプセルに充填し、3 ヶ月間にわたって強制経口投与を行った。対照群には同カプセルのみを投与した。

投与量設定根拠：

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態および生死を毎日観察した。

死亡例はみられなかった。90mg/kg 以上の投与群で投与開始 6 週後頃から後肢の運動失調が観察され、270mg/kg 群の雌では振戦が散見された。

体重変化；投与開始から 4 週後までは週 2 回、その後は週 1 回、全動物の体重を測定した。

90mg/kg 以上の投与群の雄で体重増加抑制が認められ、同群の雌では増加抑制の傾向がみられた。

摂餌量及び食餌効率；投与開始から毎日、全動物の摂餌量を測定した。また、体重の増加量から食餌効率も算出した。

摂餌量に検体投与の影響はみられなかったが、90mg/kg 以上の群の雌雄で食餌効率が低下した。

飲水量；投与開始から毎日、全動物の飲水量を測定した。

検体に起因した変化は認められなかった。

血液学的検査；投与開始前、開始後 4, 8, 12 週に、橈側皮静脈から血液を採取し、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、赤血球数、赤芽球数、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、網状赤血球数、血小板数、白血球数および白血球百分比を測定し、血球形態を観察した。

下表に対照群と比べ、統計学的有意差のみられた項目を示す。

投与量(mg/kg)	10				30				90				270				
	0	4	8	12	0	4	8	12	0	4	8	12	0	4	8	12	
ヘモグロビン量	雄																
	雌							↓88			↓86	↓81					↓90
ヘマトクリット値	雄						↓90	↓86			↓90	↓88				↓89	↓87
	雌						↓91	↓86			↓85	↓83					↓91
赤血球数	雄							↓84				↓83					↓86
	雌						↓91	↓83			↓88	↓82			↓92		↓84

注) 表中の数値は対照群に対する変動率(%)

↑ ↓ : p<0.05、↑↓ : p<0.01 (Dunnett の多重比較検定)

30mg/kg 以上の投与群の雌雄でヘモグロビン量、ヘマトクリット値および赤血球数の減少が認められた。

血液凝固検査；投与開始前、開始後 4, 8, 12 週に、橈側皮静脈から血液を採取し、プロトロンビン時間および活性化部分トロンボプラスチンを測定した。

検体に起因した変化は認められなかった。

血液生化学的検査；投与開始前、開始後 4, 8, 12 週に、橈側皮静脈から血液を採取し、血清の ALP、GOT、GPT、 γ -GTP、LAP、LDH、コリンエステラーゼ (ChE)、クレアチンフォスフォキナーゼ (CPK)、クレアチニン、尿素窒素、尿酸、総蛋白、アルブミン、A/G、蛋白分画、糖、総コレステロール、遊離コレステロール、トリグリセライド、リン脂質、遊離脂肪酸、総ビリルビン、直接ビリルビン、間接ビリルビン、カルシウム、無機リン、鉄、ナトリウム、カリウムおよびクロライドならびに赤血球コリンエステラーゼ (ChE) を測定した。また、剖検時に脳コリンエステラーゼ (ChE) を測定した。

下表に対照群と比べ、統計学的有意差のみられた項目を示す。

投与量(mg/kg)	10				30				90				270				
	0	4	8	12	0	4	8	12	0	4	8	12	0	4	8	12	
CPK 活性値	雄			↓66				↓69								↓56	
	雌																
遊離脂肪酸量	雄									↑173		↑146		↑190	↑160	↑180	
	雌																
尿量	雄					↓80											
	雌										↑132						
総ビリルビン量	雄											↑150					
	雌																
カリウム量	雄						↓90										
	雌										↓25	↓25			↓89		
アルブミン量	雄																
	雌															↓88	
α ₂ -グロブリン分画	雄							↑125					↑136			↑134	
	雌																
血清 ChE 活性値	雄		↓40	↓26	↓30		↓18	↓11	↓25		↓34	↓6	↓11		↓5	↓4	↓7
	雌		↓36				↓17				↓30	↓9	↓17		↓14	↓5	↓6
赤血球 ChE 活性値	雄			↓74			↓72					↓70			↓67	↓64	
	雌														↓70		

注)表中の数値は対照群に対する変動率(%)

↑ ↓ : p<0.05、↑↓ : p<0.01 (Dunnett の多重比較検定)

雄において、CPK 活性値の低下が 10mg/kg 以上の投与群、α₂-グロブリン分画の増加が 30mg/kg 以上の投与群、遊離脂肪酸量の増加が 90mg/kg 以上の投与群で認められた。また、血清 ChE 活性値の低下が 10mg/kg 以上の投与群の雌雄、赤血球 ChE 活性値の低下が 10mg/kg 以上の投与群の雄および 90mg/kg 以上の投与群の雌で認められた。なお、脳 ChE 活性値に変化はみられなかった。

尿検査；投与開始前、開始後 4, 8, 12 週に全動物を対象として、尿量、比重、pH、蛋白質、糖、ケトン体、潜血、ウロビリノーゲン、ビリルビン、沈渣、ナトリウム、カリウムおよびクロライドを検査した。

次頁の表に対照群と比べ、変化のみられた項目を示す。

尿量、ナトリウム排泄量の減少傾向および尿比重の上昇が 270mg/kg の雄で認められた。また 90mg/kg 以上の投与群の雄で潜血陽性反応がみられ、一部の個体では尿沈渣中に赤血球の出現も観察された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

投与量 (mg/kg)	検査時期 (週)	10				30				90				270			
		0	4	8	12	0	4	8	12	0	4	8	12	0	4	8	12
尿量	雄	150	132	122	112	124	99	78	69	127	139	174	100	63	85	58*	44*
	雌	80	86	68	56	108	130	129	111	94	151	98	82	109	189	79	66
尿比重	雄	99	99	99	99	99	100	100	101	99	99	98	100	102	100	101	↑102
	雌	100	100	101	101	99	99	99	99	100	99	100	100	100	98	100	100
Na 排泄量	雄	111	138	120	114	132	146	120	121	142	131	120	107	126	92	80*	50*
	雌	89	52	71	76	119	85	96	95	119	89	71	67	96	63	65	71
潜血反応	雄	1/4	1/4	1/4	0/4	1/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	3/4	0/4	0/4	0/4	2/4
	雌	0/4	0/4	0/4	1/4	0/4	0/4	0/4	1/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4
沈澱中の赤血球	雄	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	2/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
	雌	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4

注) 表中の数値は対照群に対する変動率(%)もしくは発現動物数/検査動物数

↑↓: p<0.01 (Dunnett の多重比較検定)、*: 低下傾向

眼科学的検査; 投与開始前および開始 12 週後に全動物を対象として、肉眼的に観察するとともに、眼底カメラによる検査も実施した。
検体に起因した変化は認められなかった。

骨髄検査; 投与期間終了時、全動物を対象として、胸骨の骨髄を検査した。
検体に起因した変化は認められなかった。

臓器重量; 投与期間終了時、全動物を対象として、脳、下垂体、肝臓、脾臓、腎臓、心臓、肺、副腎、膵臓、甲状腺、下顎腺、胸腺、精巣、前立腺、卵巣および子宮の重量を測定した。また、対体重比も算出した。

下表に対照群と比べ、統計学的有意差のみられた項目を示す。

性別	雄				雌			
	10	30	90	270	10	30	90	270
投与量 (mg/kg)								
体重			↓90	↓82				
胸腺: 重量				↓27				
対体重比	↓57		↓45	↓34				
心臓: 重量			↓84	↓81				
対体重比								
肝臓: 重量				↑131			↑130	↑133
対体重比								
下顎腺: 重量			↑126	↑140				
対体重比								
副腎: 重量								
対体重比								↑132

注) 表中の数値は対照群に対する変動率(%)

↑ ↓: p<0.05、↑↓: p<0.01 (Dunnett の多重比較検定)

90mg/kg 以上の投与群で胸腺および心臓重量の低下、肝臓および顎下腺重量の増加がみられ、270mg/kg 群では副腎重量の増加も認められた。なお、10mg/kg 群の雄で胸腺の相対重量が低下したが、より高用量群では差がみられないことから、

検体投与による影響とは考えられない。

肉眼的病理検査：投与期間終了時、全動物を対象として検査を行った。

90mg/kg 群の雌雄各 1 例、270mg/kg 群の雄 2 例、雌 1 例において肺気管支起始部の褐色あるいは暗赤色部が観察された。

病理組織学的検査：重量測定臓器の他に、脊髄(胸部、腰部)、延髄、腰髄神経節・背根・腹根、坐骨神経、腓骨神経、上皮小体、骨・骨髄(胸骨、大腿骨)、リンパ節(腋窩、腸間膜)、大動脈、耳下腺、食道、舌、扁桃、胆嚢、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、気管、気管支、膀胱、精巣上体、陰、眼球、涙腺、骨格筋、皮膚、乳腺について病理標本を作製し、鏡検を実施した。

下表に変化の認められた項目を示す。

性 別		雄					雌				
		0	10	30	90	270	0	10	30	90	270
投与量(mg/kg)		0	10	30	90	270	0	10	30	90	270
動物数		4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
肝 臓	胆管上皮細胞の空胞変性	0	0	2	2	4	0	0	2	3	4
	肝細胞の好酸性増加	0	0	0	0	3	0	0	0	0	4
肺	好中球・単核細胞の浸潤	0	0	0	1	2	0	0	2	2	1
	肺胞マクロファージの増加	0	0	0	1	2	0	0	2	2	1
	異物性肉芽種	0	0	0	0	2	0	0	0	0	1
神経	神経線維の変性	0	0	0	3	4	0	0	0	4	4

注)表中の数値は発現例数

肝臓において、小葉間胆管上皮細胞の空胞変性(脂肪滴の増加)が 30mg/kg 以上の投与群、小葉中心性の肝細胞の好酸性増加が 270mg/kg 群で観察された。肺では炎症性細胞浸潤および肺胞マクロファージの増加が雄の 90mg/kg 以上および雌の 30mg/kg 以上の投与群で、異物性肉芽種が 270mg/kg 群でそれぞれ認められた。また、延髄、胸髄、腰髄、坐骨神経等に神経線維の変性が 90mg/kg 以上の投与群で認められた。

以上の結果から、本剤のイヌに対する 3 ヶ月間強制経口投与による亜急性毒性試験において、雄では最低用量の 10mg/kg 群でも CPK 活性値の低下がみられ、雌では 30mg/kg 以上の投与群で肝臓の胆管上皮細胞の空胞変性および炎症性細胞浸潤や肺胞内マクロファージの増加が認められた。また、血清コリンエステラーゼ活性値の低下が雌雄の 10mg/kg 以上の投与群でみられた。しかしながら、神経のアセチルコリンエステラーゼ活性を反映し毒性の指標とされる赤血球コリンエステラーゼ活性の低下は、雄では 10mg/kg 以上、雌では 90mg/kg 以上の投与群で低下が認められたことから、無毒性量(NOEL)は雌が 10mg/kg/day、雄では最低用量群まで検体の影響がみられ、無毒性量(NOEL)は得られなかった。

カフェンストロールのイヌを用いた強制投与による毒性の回復性検討 (資料 No. 19)

試験機関 中外製薬株式会社
報告書作成 1994年

検体の純度：

試験動物：ビーグル犬(Beagle/CSK)、1群雌4匹、投与開始時6ヵ月齢3ヵ月間の投与期間終了後、全例を8週間休薬して、回復性の検討を行った。

試験期間：投与期間3ヵ月(1994年2月8日～1994年5月9日)
休薬期間8週間(1994年5月10日～1994年7月5日)

投与方法：本剤のChE活性阻害作用は、その化学構造としてジメチルカルバモイル基を包含しているために起因していることが推測される。そこで既存のカーバメート系の薬物と同様に、発現した阻害作用に回復性があるか否かを確認するために追加実施することとした。

検体の270mg/kgを1/2オンスのゼラチンカプセルに充填し、3ヵ月間にわたって強制経口投与を行った。対照群には同カプセルのみを投与した。

試験項目及び結果：

一般状態：一般状態を毎日観察した。

投与開始後9週以降に高頻度に観察された嘔吐、11週以降に発現した振戦は休薬2週間ではほぼ回復した。4～10週に発現した後肢の運動失調は回復徴候が認められた。

血液生化学的検査：投与開始前、投与開始後1日、2、4、6、8、10、13週、ならびに休薬開始後1、2、3、7、10、14、17、21、24、28日、5、6、7、8週に、橈側皮静脈から血液を採取し、血清コリンエステラーゼ(ChE)活性、赤血球コリンエステラーゼ(ChE)活性を測定した。

次頁の表にその結果を示す。

検査時期	投与期間					回復期間							
	前	1日	2週	6週	13週	1日	7日	14日	21日	28日	6週	8週	
血清ChE活性値		↓4	↓7	↓7	↓6	↓29					—	—	
赤血球ChE活性値			↓66	↓49	↓59	↓54	↓75	↓79					

注)表中の数値は対照群に対する変動率(%)、—：未測定

↑↓：p<0.05、↑↓：p<0.01(t検定)

血清ChE活性値：投与開始後1日には著しい低下がみられ、投与期間中は同程度の低下で推移した。休薬開始後1日には回復傾向がみられ、7日後には対照群との差はみられなくなった。

赤血球ChE活性値：投与開始後2週に低下がみられ、6週以降は同程度の低下で推移した。休

薬開始後は徐々に回復の傾向がみられ、21 日後には対照群との差はみられなくなった。

以上の結果から、本剤をイヌに対して 3 ヶ月間経口投与した時に認められる嘔吐、振戦は休薬により速やかに回復し、後肢の運動失調についても回復傾向が認められた。また、ChE 活性の低下についても、速やかな回復がみられた。

【申請者注】

旧残留農薬安全性評価委員会から、本試験において認められる神経線維の変性について、回復性を含め検討するよう求められた。

本試験は 4 例の犬にカフェンストールを 270mg/kg/day の用量で 13 週間投与した後、8 週間の休薬を経過し、一般状態について回復傾向が認められたため試験を終了した。その後は予後を観察しながら、休薬後 31 週で殺処分した。念のため殺処分した動物の神経系臓器は 20% 中性緩衝ホルマリンで灌流固定し保存しておいた。今回のご指摘にもとづき、供試動物 4 例の固定臓器を、パラフィン包埋による H&E 染色により病理組織学的に検査した。さらに病理組織学的に最も著しい病変部のあった 1 例(動物番号 00601)について、エポキシ樹脂包埋によるトルイジン青染色を施し、病理組織学的に検査するとともに電子顕微鏡学的検査を行うことができたので、休薬後 31 週までの一般状態の経過と併せ以下に記述する。

亜急性毒性試験における 13 週間投与終了時と、回復性試験における休薬後 31 週の、それぞれ 270mg/kg 投与群の病理組織学的検査成績の比較を表 1 および表 2 にまとめた。対象臓器は、中枢神経系では大脳、小脳、延髄、胸髄および腰髄、末梢神経系では腰髄神経節、腰髄背根、腰髄腹根、坐骨神経および腓骨神経である。

亜急性毒性試験の 13 週間投与終了時の所見は、末梢神経系では神経線維の変性として waller 変性および消化房が腰髄背根、坐骨神経および腓骨神経で認められた。中枢神経系では神経線維の変性として髄鞘の膨化、軸索の変性・消失、spheroid 形成およびマクロファージの髄鞘内への浸潤が延髄の側索、腹索および後小脳脚ならびに胸髄および腰髄の背索、側索および腹索で認められた。

回復性試験の休薬後 31 週では、末梢神経系に異常は認められなかったことから、末梢神経系における神経線維の変性は、休薬後 31 週では組織学的に回復したものと考えられる。中枢神経系では神経線維の変性は胸髄の側索、腹索ならびに腰髄の背索、側索、腹索に認められた。さらに、休薬後 31 週では軸索の膨化が延髄、胸髄および腰髄に認められた。また、神経線維の減少および神経膠細胞の増加が胸髄および腰髄に認められた。

トルイジン青染色病理組織学的検査ならびに電子顕微鏡学的検査は回復性試験の休薬後 31 週の対照群の 1 例(動物番号 00101)および 270mg/kg 投与群の 1 例(動物番号 00601)の腰髄背索および側索について実施した。270mg/kg 投与群では、背索において軸索の膨化、大径有髄神経線維の減少、ならびに小径有髄神経線維の増加が認められた。側索では軸索の膨化、大径有髄神経線維の減少が認められ、同部位は電子顕微鏡学的検査によって星状膠細胞突起で占められていることが確認された。なお、残存する大径有髄神経線維には異常は認められなかった。

休薬後 31 週の中枢神経系で認められた神経線維の変性に関連する組織学的変化は、軸索の膨化、神経線維の減少部位での神経膠細胞の増加であった。腰髄の電顕検査結果から、軸索の膨化は、神経線維が切断された際に経時的経過にもなって軸索断端にみられる変化に類似するもので、軸索を流れる細胞内小器官が貯留したことによる変化^{1, 2)}と考えられた。したがって、

本所見は中枢神経系の障害が休薬後にさらに増強したのではなく、軸索が変性して軸索輸送障害されたことによる二次的な変化³⁾であると考えられる。また、神経線維の減少した部位は、電顕的には星状膠細胞の突起で占められていたことから、神経膠細胞の増加は、大径有髄神経線維の減少に伴う修復性変化であると考えられた^{1, 2)}。

一般状態を表3に示した。腰部のふらつき、後肢の開脚姿勢、後肢の引きずり、後肢の着地異常、後肢のナックリングの各観察事項の状態は、病理組織学的所見とほぼ一致し、状態の悪いものほど神経線維の変性も著しかった。これらの一般状態は休薬期間を経過する中で改善が認められ、後肢の回復と共に起立歩行が可能となり、鶏跛が認められるようになった。

また、イヌの12ヵ月慢性毒性試験においては、既に報告したように、最高用量の30mg/kg群では病理組織学的に神経線維の病変は認められなかった。今回さらに、20%中性緩衝ホルマリン固定保存臓器から、胸髄背索および側索について、エポキシ樹脂包埋トルイジン青染色標本作製し（保存臓器がホルマリン固定のため、電顕用標本作製が不能のため、光顕レベルで観察した）、神経線維に異常のないことを再確認した。

以上のように、270mg/kgの大量投与では休薬後31週の病理学的検査においても中枢神経に神経障害が認められたが、末梢神経における神経線維の変性は休薬後31週では組織学的には回復し、一般状態では休薬により後肢の運動失調の回復傾向が認められた。

参考文献

1. Blumck, S., Niedorf, H. R., Rode, J. : Axoplasmic alteration in the proximal and distal stumps of transected nerves. *Acta Neuropathologica*, 7: 44-61, 1966
2. Kao, C. C., Chang, L. W., Bloodworth, J. M. B. : Electron microscopic observations of the mechanisms of terminal club formation in transected spinal cord axons. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 36: 140-156, 1977
3. 吉村慎介ら：薬物の神経毒性に関する病理学的研究. *J. Toxicol. Pathol.*, 3: 65-89, 1990

表1 カフェンストロールのイヌにおける亜急性毒性試験および回復性試験
270mg/kg 投与群における神経障害に関する病理組織学的検査成績の比較

分類	臓器	部位	試験		回復性試験*** (休薬後31週)			
			所見	亜急性毒性試験 (13週間投与終了時)		神経線維の変性		
				神経線維の 変性*		軸索の膨化	その他**	神経線維の 減少
中枢神経	延髄	側索 (背外側部)	+		+++	-	-	-
		腹索 (腹外側部)	+		+	-	-	-
		後小脳脚	+		+	-	-	-
	胸髄	背索	+		+++	-	+	+
		側索	+		-	+	+++	+
		腹索	+		+	+	+	+
		背角	-		+	-	-	-
		中間質	-		+++	-	-	-
		腹角	-		+	-	-	-
		背索	+		+++	+	+	+
側索	+		-	+	+++	+		
腹索	+		-	+	+	+		
背角	-		+	-	-	-		
中間質	-		+++	-	-	-		
腹角	-		+	-	-	-		
末梢神経	腰髄背根		+		-	-	-	
	腰髄腹根		-		-	-	-	
	腰髄神経節		-		-	-	-	
	坐骨神経		+		-	-	-	
	腓骨神経		+		-	-	-	

病変の程度；-：異常なし，±：軽微，+：軽度，++：中等度，+++：高度。

*：髄鞘の膨化、軸索の変性ないし消失、spheroid形成、マクロファージの髄鞘内への浸潤を含む。

**：髄鞘の膨化、軸索の変性ないし消失、マクロファージの髄鞘内への浸潤を含む。

***：各個体の内訳は個別表(表2)参照。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

表2 カフェンストールのイヌにおける回復性試験
270mg/kg 投与群における神経障害に関する病理組織学的検査成績

臓器	所見	部位	動物番号					
			00501	00601	00701	00801		
大脳			-	-	-	-		
小脳			-	-	-	-		
延髄	神経線維の変性	軸索の膨化	背外側部	+	+++	+++	+	
			腹外側部	-	+	+	-	
			後小脳脚	-	+	+	-	
胸髄	神経線維の変性	軸索の膨化	背索	+	++	++	+	
			腹索	-	-	+	+	
			中間質中心部	+	++	+	+	
			中間質外側部	+	++	+	+	
			背角	+	+	+	+	
			腹角	-	+	+	+	
			その他*	側索	-	+	+	-
				腹索	-	+	+	-
				背索	-	++	-	-
			神経線維の減少	側索	-	++	+	-
				腹索	-	+	-	-
				背索	-	+	-	-
			神経膠細胞の増加	側索	+	+	+	-
				腹索	-	+	-	-
				背索	-	+	-	-
腰髄	神経線維の変性	軸索の膨化	背索	+	++	+	-	
			腹索	-	-	-	-	
			中間質中心部	+	++	+	+	
			中間質外側部	-	+	+	-	
			背角	+	+	+	+	
			腹角	-	+	+	+	
			その他*	背索	-	+	+	+
				側索	-	+	+	-
				腹索	-	+	+	-
			神経線維の減少	背索	+	+	-	-
				側索	-	++	+	+
				腹索	-	+	+	+
			神経膠細胞の増加	背索	-	+	-	-
				側索	-	+	+	+
				腹索	-	+	+	+
坐骨神経			-	-	-	-		
腓骨神経			-	-	-	-		

病変の程度；-：異常なし，±：軽微，+：軽度，++：中等度，+++：高度。

*：髄鞘の膨化、軸索の変性ないし消失、マクロファージの髄鞘内への浸潤を含む。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

表3 カフエンス・トロールのイヌを用いた強制投与による回復性検討： 270mg/kg投与群4例の休業期間中の一般状態の推移

観察項目	程度	休業期間(週)																														
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
腰部の ふらつき ^{a)}	-	0	0	0	0	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	+	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	++	3	3	3	3	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
後肢の 開脚姿勢 ^{a)}	-	1	1	1	1	1	2	2	2	3	3	3	3	3	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
	+	0	0	0	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	++	3	3	3	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
後肢の 引きずり ^{b)}	-	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
	+	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	++	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
後肢の 着地異常 ^{a)}	+++	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	2	3	3	3	3	3	3	3	3	
	+	0	0	0	0	1	1	1	1	2	2	3	3	3	3	3	3	3	3	2	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
後肢の ナックリング ^{c)}	++	4	4	4	4	3	3	3	3	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	-	2	2	2	2	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
	+	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
鶏跛 ^{a)}	-	3	3	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	+	0	0	1	1	1	1	2	2	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	++	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	

a) 症状の程度は次の3段階に分類した。-：異常認められず、+：軽度の異常を認める、++：重度の異常を認める

b) 症状の程度は次の4段階に分類した。-：異常認められず、+：軽度の異常を認める、++：中等度の異常を認める、+++：重度の異常を認める

c) 症状の程度は次の2段階に分類した。-：異常認められず、+：異常を認める

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

(7) 反復経口投与神経毒性

ラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与神経毒性試験

(資料 54)

試験機関 (株)化合物安全性研究所
[GLP 対応]
報告書作成 2004 年

検体の純度：

供試動物 : SD 系ラット (Crj:CD(SD)IGS)、1 群雌雄各 10 匹、開始時 5 週齢
体重；雄 134~154 g、雌 115~146 g

試験期間 : 投与期間 90 日間 (雄 2003 年 12 月 17 日~2004 年 3 月 16 日)
(雌 2003 年 12 月 18 日~2004 年 3 月 17 日)

投与方法 : 被験物質を 0、12.5、100 および 800 ppm の濃度で飼料に混入し、連続 90 日間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は 12 日に 1 回以上計 13 回調製した。

用量設定根拠：

観察・検査項目及び結果：

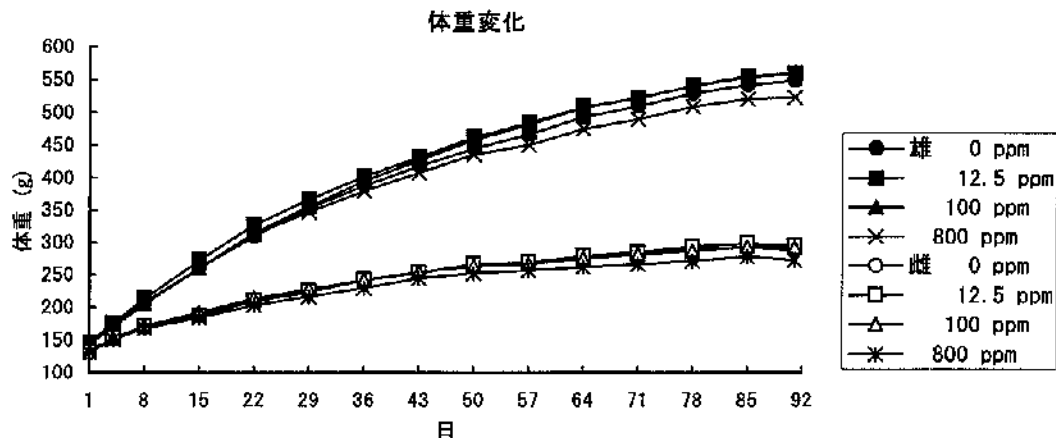
一般状態及び死亡率； 全例について個々の動物の生死、外観、行動等を、投与開始日を投与 1 日として起算し、投与 1 日から投与 91 日まで毎日、午前および午後の 2 回観察を行った。ただし、投与 91 日は午前中に 1 回観察した。

試験終了時の死亡率を下表に示す。

投与量 (ppm)		0	12.5	100	800
死亡率 (%)	雄	0	0	0	0
	雌	0	0	0	0

各投与群の雌雄ともに一般状態に異常は認められなかった。

体重変化； 全例について、投与 1、4、8、15、22、29、36、43、50、57、64、71、78、85 および 91 日の午前中に測定した。
平均体重の推移を次図に示す。



各投与群の雌雄ともに対照群と比較して有意差は認められなかった。

摂餌量； 全例について、4、8、15、22、29、36、43、50、57、64、71、78、85および91日の午前中に測定した。

対照群と比較して統計学的有意差が認められた時期を下表に示す。なお、数値は対照群を100とした時の値を示す。

性別	雄			雌		
投与量(ppm)	12.5	100	800	12.5	100	800
投与15日	108↑	—	—	—	—	—

Dunnettの検定法：↑ P<0.05 —：変化なし

12.5 ppm 群の雄で投与15日にのみ対照群と比較して有意な高値が認められたが、偶発的な変化と考えられた。12.5 ppm 群の雌、100および800 ppm 群の雌雄でも有意な変化は認められなかった。

食餌効率； 全例について、測定した体重と摂餌量を用いて計算した。

12.5 および 100 ppm 群では、雌雄ともに対照群と比較して有意差は認められなかったが、800 ppm 群では、雌雄ともに対照群と比較して低値傾向がみられ、雄の投与22-29日と投与50-57日、雌の投与57-64日で有意な低値が認められた。対照群と比較して統計学的有意差が認められた時期を下表に示す。なお、数値は対照群を100とした時の値を示す。

性別	雄			雌		
投与量(ppm)	12.5	100	800	12.5	100	800
投与22-29日	—	—	85↓	—	—	—
投与50-57日	—	—	67↓	—	—	—
投与57-64日	—	—	—	—	—	48↓

Dunnettの検定法：↓ p<0.05 —：変化なし

被験物質摂取量； 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)		12.5	100	800
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	0.86	6.76	54.74
	雌	0.99	7.74	61.88

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

詳細な状態観察；全例について、投与開始前、投与2週(投与12日)、投与4週(投与27日)、投与8週(投与55日)および投与13週(投与90日)に観察を行った。

ケージ外から[体位・姿勢、呼吸状態、振戦・痙攣、常同行動(回転・旋回)、異常行動(自咬)]
ハンドリング[ケージからの取り出し易さ、取扱易さ、筋収縮性、立毛、被毛の状態、
皮膚、眼・眼球および粘膜の外観、瞳孔径、流涙、流涎、その他分泌物の有無]
オープンフィールド内[歩行、運動協調性、環境刺激に対する反応、探索行動、排泄状態(排尿・排便)、常同行動(身づくろい・くびふり)、異常行動(後ずさり・異常発声)、攻撃性]

各投与群の雌雄とも、投与期間中に対照群と比較して有意な変化は認められず、鎮静、興奮および行動異常等の神経行動学的な異常も認められなかった。

機能検査； 全例について、投与開始前、投与2週(投与12日)、投与4週(投与27日)、投与8週(投与55日)および投与13週(投与90日)に、以下の機能検査および測定を行った。

視覚刺激(接近反応)、触覚刺激(接触反応)、聴覚刺激(音に対する反応)、痛覚刺激(尾根部を挟む)、固有受容器刺激(強制姿勢からの復帰)、空中正向反射、握力、後肢の開脚幅、自発運動量

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目と期間を下表に示す。

性別	雄			雌		
	12.5	100	800	12.5	100	800
投与量 (ppm)	12.5	100	800	12.5	100	800
検査項目・時期 \ 検査例数	10	10	10	10	10	10
握力(前肢)・投与4週	—	↓	—	—	—	—
自発運動量 20-30分・投与8週	—	↓	↓	—	—	—
自発運動量 50-60分・投与13週	↓	—	—	—	—	—

DunnettもしくはMann-WhitneyのU-検定法：↓ P<0.05、↓ P<0.01 —：変化なし

投与4週に100 ppm群の雄で前肢の握力の低値、投与8週では100および800 ppm群の雄、投与13週で12.5 ppm群の雄にいずれも自発運動量の一過性の低値が認められた。これらの変化は、雌では認められていないこと、また用量依存性もみられないこと、さらに病理組織学的検査における神経病理学的な変化も伴っていないことから、いずれも毒性学的意義はないと考えられた。

眼科学的検査； 投与開始前に全例、投与13週(投与88日)は対照群および高用量群の全例について、散瞳させ個々の動物の両眼の前眼部および中間透光体をスリットランプを使用して観察した。同様に、眼底カメラを使用して両眼底を観察した。

800 ppm群の雌雄ともに、両眼の前眼部、中間透光体および眼底のいずれにも異常は認められなかった。

剖検所見； 投与91日に各群雌雄各5例について、ペントバルビタールナトリウムによる深麻酔下にて心臓全身灌流固定を行った後、全身の器官・組織を肉眼的に観察した。また、各群雌雄残り5例について、エーテル麻酔下で放血により安楽死させた後、全身の器官・組織を肉眼的に観察した。

各投与群の雌雄ともに被験物質投与に関連した変化は認められなかった。

臓器重量； 各群の非灌流固定(10%中性緩衝ホルマリン浸漬固定)動物雌雄各5例について、剖検時に肝臓の重量(絶対重量)を測定した。また、剖検日に測定した体重から相対重量を算出した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

各投与群の雌雄ともに対照群と比較して有意な変化は認められなかった。

病理組織学的検査； 各投与群の灌流固定実施動物全例について、保存組織全てを常法に従ってパラフィン包埋、ヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製して鏡検した。また、末梢神経については、樹脂包埋し、トルイジン・ブルー染色標本を作製して鏡検した。なお、脊髄および末梢神経の切片は、横断面および縦断面の両方を含めた。

検査実施臓器・組織名：前脳および海馬を含む大脳中心部、中脳、小脳、橋、延髄、視神経および網膜を含む眼球、脊髄の頸膨大および腰膨大、脊髄神経節、神経線維の前根および後根、近位の坐骨神経、近位の脛骨神経(膝部) および脛骨神経の腓腹筋分岐部、骨格筋(腓腹筋)。

また、各投与群の浸漬固定例雌雄各 5 例から採取した肝臓、空腸および回腸について、パラフィン包埋後薄切し、ヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製し、鏡検した。

各投与群の雌雄ともに中枢および末梢神経系いずれにおいても、浮腫や空胞変性、退行性変性等の神経毒性物質によりみられる変化は認められず、被験物質投与による神経系に対する毒性変化はないと考えられた。

また、肝臓、空腸および回腸の病理組織学的検査においても、各投与群の雌雄ともに被験物質投与に関連した変化は認められなかった。

以上のように、被験物質投与に関連する変化として、雌雄の高用量 800 ppm 投与群で食餌効率の軽度な低値が認められたことから、本試験条件下における無毒性量は、雌雄とも 100 ppm(雄：6.76 mg/kg/day、雌：7.74 mg/kg/day 相当)と考えられた。

一方、神経系に対する毒性変化は雌雄とも高用量 800 ppm(雄：54.74 mg/kg/day、雌：61.88 mg/kg/day)でも認められなかった。