

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

No. _____

農 薬 抄 録

一般名：フェンアミドン
(殺 菌 剤)

作 成 年 月 日 平成14年11月13日

改 訂 年 月 日 平成15年10月28日

改 訂 年 月 日 平成16年 8月19日

改 訂 年 月 日 平成19年 4月19日

作 成 会 社 名 バイエルクロップサイエンス株式会社

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

<u>目 次</u>		<u>頁</u>
I. 開発の経緯	-----	1
II. 物理的・化学的性状	-----	5
III. 生物活性	-----	19
IV. 適用及び使用上の注意	-----	20
V. 農薬残留量	-----	22
VI. 有用動植物等に及ぼす影響	-----	33
VII. 使用時安全上の注意、解毒法等	-----	40
VIII. 毒 性	-----	毒－ 1
1. 原 体		
(1) 急性毒性	-----	毒－ 9
(2) 皮膚及び眼刺激性	-----	毒－ 15
(3) 皮膚感作性	-----	毒－ 17
(4) 急性神経毒性	-----	毒－ 19
(5) 急性遅発性神経毒性	-----	毒－ 24
(6) 90日間反復経口投与毒性	-----	毒－ 25
(7) 90日間反復経皮投与毒性	-----	毒－ 44
(8) 90日間反復吸入投与毒性	-----	毒－ 49
(9) 90日間反復経口投与神経毒性	-----	毒－ 50
(10) 28日間反復投与遅発性神経毒性	-----	毒－ 54
(11) 1年間反復経口投与毒性及び発癌性	-----	毒－ 55
(12) 繁殖毒性及び催奇形性	-----	毒－104
(13) 変異原性	-----	毒－126
(14) 生体機能影響	-----	毒－144
(15) その他	-----	毒－150
2. 代謝物 及び 原体混在物	-----	毒－156
3. 製 剤	-----	毒－188
IX. 動植物及び土壌における代謝分解	-----	運命－ 1
1. 動物体内運命	-----	運命－ 10
2. 植物体内運命	-----	運命－ 40
3. 土 壌 中 運 命	-----	運命－ 86
4. 水 中 運 命	-----	運命－ 98
5. そ の 他	-----	運命－122
[附] フェンアミドンの開発年表	-----	[附]－1

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

I. 開発の経緯

今日、園芸作物における「べと病」及び「疫病」の防除には、フェニルアマイド系薬剤をはじめとする数系統の殺菌剤が使用されてきている。しかしながら最近では、各系統の薬剤に対して耐性菌の出現が報告されている。

フランスのローズ・プーラン アグロ社 (Rhone-Poulenc Agro S.A.) は、1992年に上記の耐性菌に効果を発揮する新規の農業用殺菌剤有効成分フェンアミドン (fenamidone) を一連の化合物検索の中から見いだした。

フェンアミドンはイミダゾリノン系化合物であり、その化学構造中に1個の不斉炭素を有するにS-鏡像体である。これに対応するR-鏡像体には農業用殺菌剤としての活性は認められていない。本品の農業用殺菌剤としての薬効として、卵菌綱 (*Oomycetes*) に属する各種作物のべと病や疫病の他、ピシウム菌 (*Pythium*)、アファノミセス菌 (*Aphanomyces*) や不完全菌類に属するアルターナリア菌 (*Alternaria*) に対して活性が認められている。

フェンアミドンの開発は1993年から開始され、最初の農薬登録申請は1999年10月にフランスで行われた。その後、2006年末までにヨーロッパ連合加盟国 (英国、フランス、ドイツ等)、カナダ、米国及びニュージーランド等の主要農業国で農薬登録され、フェンアミドンが農薬登録されているOECD加盟国は我が国を含めて計23カ国となっている。また諸外国での登録された製剤は、フェンアミドン単剤 (フロアブル) の他、抵抗性発現回避のために異なる殺菌作用機作の有効成分 (ホセチル、マンゼブ、塩基性塩化銅) との混合剤 (顆粒水和剤、水和剤) である。

フェンアミドンが農薬登録されているOECD加盟国を以下に、また主要農業国であるカナダ、米国及びニュージーランドの登録作物及び農薬残留基準値 (MRL) を表1に示す。

フェンアミドンが農薬登録されているOECD加盟国

地 域	国 名
ヨーロッパ	ベルギー、チェコ、デンマーク、フィンランド、フランス、ドイツ、ギリシャ、ハンガリー、イタリア、ルクセンブルグ、オランダ、ノルウェイ、ポーランド、ポルトガル、スロバキア、スペイン、スイス、トルコ 及び 英国
北 米	カナダ 及び 米国
アジア/オセアニア	ニュージーランド

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表1：主要農業国（カナダ、米国、ニュージーランド）における登録作物及びMRL

国名	登録作物及び登録内容 (製剤、使用方法、施用量、総使用回数及びPHI)	MRL (ppm)	MRLに関する 備考	
カナダ	ばれいしょ 500g/ℓ SC、散布、0.1~0.2 kg ai/ha、 6回、14日	0.02	—	
米 国	アラカンシア くわい キャッサバ さといも ばれいしょ かんしょ やまいも しょうが ターメリック チョロギ	500g/ℓ SC、散布、0.201~0.299 kg ai/ha、 6回、14日	0.02	tuberous and corn vegetables subgroup(I-C) として設定。
	レタス	500g/ℓ SC、散布、0.2010~0.2996 kg ai/ha、 3回、2日	20.0(葉部) 15.0(頭部)	—
	ハヤトウリ きゅうり ウリ科野菜 ゴード ガーキン かぼちゃ すいか メロン	500g/ℓ SC、散布、0.2010 kg ai/ha、4回、14日	0.15	cucurbit vegetables(09) として設定。
	トマト	500g/ℓ SC、散布、0.201~0.299 kg ai/ha、 6回、14日	1.0	—
	たまねぎ	500g/ℓ SC、散布、0.2010 kg ai/ha、4回、7日	0.2(鱗茎) 1.5(葉部)	—
	にんにく		0.2(鱗茎) 1.5(葉部)	—
	ジャロット		0.2(鱗茎) 1.5(葉部)	—
	リーキ		1.5	—
	ニュージー ランド		ばれいしょ 500g/ℓ SC、散布、0.1~0.2 kg ai/ha、 6回、14日	0.05

諸外国において本品の開発は現在も進められており、米国では表2に示す作物(群)のMRLが既に申請されている。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表2：米国で申請中のMRLs

食品(群)区分	該当作物	MRL (ppm)
アブラナ科野菜類 (頭部及び葉柄) (Head and stem Brassica subgroup)	キャベツ、芽キャベツ、カリフラワー、ブロッコリー等	4.0
アブラナ科葉菜類 (Leafy Brassica Greens subgroup)	ケール等	35
果実野菜類 (Fruiting vegetables)	なす、ピーマン、オクラ等	2.0
葉菜類 (Leafy vegetables group)	ほうれんそう、エンダイブ、セルリー等	35
にんじん	にんじん	0.2
綿実	棉	0.02
ひまわりの種子	ひまわり	0.08

なお、フェンアミドンの開発者であるフランスのローヌ・プーラン アグロ社は、2000年1月1日付けでドイツのヘキスト・シェーリング・アグレボ社と合併し、アベンティス クロップサイエンス社 (Aventis CropScience S.A.) が設立された。その後、2002年6月に行われたドイツ バイエル社によるアベンティス クロップサイエンス社の買収に伴い、現在のバイエルクロップサイエンス社 (Bayer CropScience AG) となっている。

また、海外における合併等に伴い、国内での開発者である「ローヌ・プーラン油化アグロ株式会社」は、その名称を2000年3月1日付けで「アベンティス クロップサイエンス ジャパン株式会社」に変更し、そして2001年10月1日付けの塩野義製薬株式会社との合併会社設立に伴い「アベンティス クロップサイエンス シオノギ株式会社」に名称を変更した。この「アベンティス クロップサイエンス シオノギ株式会社」は、2002年12月1日付けで「バイエルクロップサイエンス株式会社」に合併され、現在に至っている。

我が国では、1996年から社内評価検討が開始され、1997年から社団法人 日本植物防疫協会への委託試験が実施されてきた。社団法人 日本植物防疫協会委託試験に用いられたフェンアミドン含有製剤は、フェンアミドン単剤 (名称：ピトリーンフロアブル、開発コード：RYF-319SC) の他、フェンアミドンに対する耐性獲得回避のために作用性の異なる殺菌剤と組み合わせた混合製剤「名称：；レイデン水和剤、開発コード：RYF-312WG」及び「名称：センクラス水和剤、開発コード：RYF-315W」である。

我が国での当該3製剤の農薬登録申請は2002年11月13日に行われ、2005年10月17日付けで農薬登録された。フェンアミドンに関する食品、添加物等の規格基準 (残留農薬基準) は、2005年9月16日付け厚生労働省告示第423号により告示された (適用：2005年10月17日)。また当該基準は 2005年11月29日付け厚生労働省告示第499号により改訂され、現在に至っている。

次頁にフェンアミドンの食品、添加物等の規格基準 (残留農薬基準) を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

フェンアミドンの食品、添加物等の規格基準（残留農薬基準）

食品区分	基準値 (ppm)	告示年月日	備考	
ばれいしょ	0.02	2005年9月16日	フェンアミドンのみ	
さといも類	0.02			
かんしょ	0.02			
やまいも	0.02			
その他のいも類	0.02			
はくさい	0.5			
レタス	20			
たまねぎ	0.2			
ねぎ	1.5			
にら	1.5			
にんにく	0.2			
その他のゆり科野菜	1.5			
トマト	1			
きゅうり	0.3			
かぼちゃ	0.15			
しろりり	0.15			
すいか	0.15			
メロン類果実	0.15			
まくわうり	0.15			
その他のうり科野菜	0.15			
しょうが	0.02			
たけのこ	0.02			
その他の野菜	0.02			
ぶどう	3	2005年11月29日		
かき	1			
その他のスパイス	0.02			
その他のハーブ	1.5	2005年9月16日	フェンアミドン及び5-メチル -イミダゾリジン-2,4-ジオン [代謝物記号D]の和として。	
牛の筋肉	0.1			
羊の筋肉	0.1			
山羊の筋肉	0.1			
牛の脂肪	0.1			
羊の脂肪	0.1			
山羊の脂肪	0.1			
牛の肝臓	0.1			
羊の肝臓	0.1			
山羊の肝臓	0.1			
牛の腎臓	0.1			
羊の腎臓	0.1			
山羊の腎臓	0.1			
牛の食用部分	0.1			
羊の食用部分	0.1			
山羊の食用部分	0.1			
乳	0.02			
トマトピューレ	2.0			フェンアミドンのみ
トマトペースト	2.0			

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はパイエルクロップサイエンス株式会社にある。

II. 物理化学的性状

1. 名称及び化学構造

(1) 有効成分の一般名

フェンアミドン：fenamidone (ISO)

(2) 別名

フェンアミドン試験コード名：RPA 407213

フェンアミドン製剤

ビトリーンフロアブル (コード：RYF-319SC, EXP 10623)

レイデン顆粒水和剤 (コード：RYF-312WG, EXP 10745)

センクラス水和剤 (コード：RYF-315WP, EXP 11031)

(3) 化学名

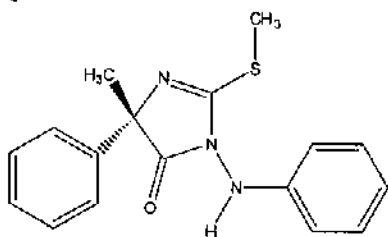
(S)-1-アニリノ-4-メチル-2-メチルチオ-4-フェニルイミダゾリン-5-オン

(S)-1-anilino-4-methyl-2-methylthio-4-phenylimidazolin-5-one 《IUPAC》

(5S)-3,5-ジヒドロ-5-メチル-2-(メチルチオ)-5-フェニル-3-(フェニルアミノ)-4H-イミダゾール-4-オン

(5S)-3,5-dihydro-5-methyl-2-(methylthio)-5-phenyl-3-(phenylamino)-4H-imidazol-4-one 《CAS》

(4) 構造式



(5) 分子式 $C_{17}H_{17}N_3OS$

(6) 分子量 311.4

(7) CAS番号 161326-34-7

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

2. 有効成分の物理的・化学的性状

(1) 外観・臭気：白色綿状粉末、無臭

(2) 密度：1.285

(OECDガイドライン109、比重瓶法)

[非GLP適用、Rhone-Poulenc社(フランス)、1997年報告]

(3) 融点：136.8°C

(OECDガイドライン102、示差走査熱量測定法)

[非GLP適用、Rhone-Poulenc社(フランス)、1997年報告]

(4) 沸点：熱分解(約240°C)のため、測定不能

(OECDガイドライン103、示差走査熱量測定法)

[非GLP適用、Rhone-Poulenc社(フランス)、1997年報告]

(5) 蒸気圧： 3.4×10^{-7} Pa (25°C)

(OECDガイドライン104、気体流動法)

[非GLP適用、Rhone-Poulenc社(フランス)、1997年報告]

(6) 溶解度(水及び有機溶媒)

水：0.0078 g/l

(OECDガイドライン105、(20°C) カラム溶出法)

[非GLP適用、Rhone-Poulenc社(フランス)、1997年報告]

有機溶媒(20°C)：

アセトン：約 250 g/l， アセトニトリル：86.1 g/l

ジクロロメタン：約 330 g/l， 酢酸エチル：105.7 g/l

n-ヘプタン：0.3 g/l， トルエン：40.1 g/l

n-オクタノール：9.7 g/l， メタノール：9.7 g/l

(OECDガイドライン105、フラスコ法)

[非GLP適用、Rhone-Poulenc社(フランス)、1997年報告]

(7) 解離定数：測定不能

(OECDガイドライン112、分光光度法及び電位差滴定法)

[非GLP適用、Rhone-Poulenc社(フランス)、1997年報告]

(8) 分配係数(n-オクタノール/水)： $\log P_{ow} = 2.8$

(20°C、OECDガイドライン117、HPLC法)

[非GLP適用、Rhone-Poulenc社(フランス)、1997年報告]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

(9) 安定性

① 熱 : 約240°C以上で熱分解
 (OECDガイドライン113, 示差走査熱量測定法)
 [非GLP適用、Rhone-Poulenc社(フランス)、1997年報告]

② 加水分解性 : 半減期 41.7日 (pH 4)
 半減期 411.0日 (pH 7)
 半減期 27.6日 (pH 9)
 (測定温度 : 24.8~25.0°C)
 (ガイドライン : 米国EPA 161-1 及び EU: E. E. C. 7)
 [非GLP適用、Rhone-Poulenc社(フランス)、1997年報告]

③ 水中光分解性 : 半減期 25.7時間
 (pH 7の滅菌緩衝液、25±1°C、キセノンランプ、
 720W/m² [300~800nm])
 (ガイドライン : 米国EPA 161-2)
 [非GLP適用、Rhone-Poulenc社(フランス)、1997年報告]

半減期 49時間
 (滅菌精製水、25±2°C、キセノンランプ、
 408 ~ 415W/m² [300~800nm])
 (ガイドライン : 9農産第5089号)
 [GLP適用、化学分析コンサルタント、2000年報告]

(10) UV、IR(赤外)、MS及びNMRスペクトル

[非GLP適用、Rhone-Poulenc社(フランス)、1999年報告]

UVスペクトル : 図- 1 (OECDガイドライン101)

波長範囲 : 200~800nm

光路長 : 1cm

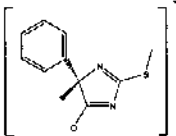
	極大吸収波長 (nm)	濃度(mol/l)	吸光度	ϵ (l × mol ⁻¹ × cm ⁻¹)
酸性	203.0	3.2 × 10 ⁻⁵	0.8044	25138
	230.0		0.5035	15734
中性	202.5	3.2 × 10 ⁻⁵	1.1821	36941
	230.0		0.5855	18297
塩基性	208.5	6.4 × 10 ⁻⁵	6.0000	93570
	228.5		1.2428	19419

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

IRスペクトル：図- 2 (KBr法)

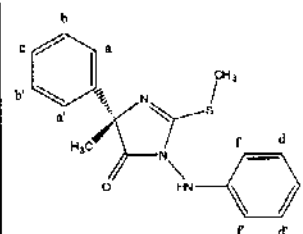
波長 (cm ⁻¹)	帰属
3218	NH伸縮振動
1744	C=O伸縮振動
1601	C-C芳香環伸縮振動
1556	N=S-SCl ₂ 伸縮振動およびNH変角振動
769, 743, 698および 688	芳香環変角振動

MSスペクトル：図- 3 (APCI +/−)

スペクトル	m/z	帰属
APCI +	312 (1 ³² S) 264 236	[MH] ⁺ 基準ピーク [MH-CH ₃ SH] ⁺ [264-CO] ⁺
APCI −	310 (1 ³² S) 296 219	[M-H] ⁻ [M-CH ₃] ⁻ 基準ピーク 

¹H-NMRスペクトル：図- 4

σ ¹⁾	強度	多重度 ²⁾	帰属 ³⁾
7.61	2	m	a 及び a'
7.40~7.25	3	m	b, b' 及び c
7.20	2	d, 7.9Hz	d 及び d'
6.95	1	t, 7.9Hz	E
6.69	2	d, 7.9Hz	f 及び f'
6.13	1	s	NH
2.61	3	s	S-CH ₃
1.77	3	s	CH ₃

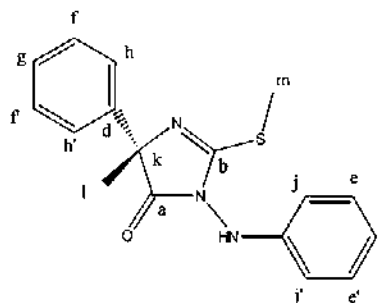


- σ : TMS (基準物質) シグナル (0ppm) に対する化学シフト (ppm)
- s : 一重線、d : 二重線、t : 三重線

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

¹³C-NMRスペクトル：図- 5

σ ¹⁾	帰属
180.5	a
163.9	b
145.0	c
139.5	d
129.4 ⁺	e および e'
128.5 ⁺	f および f'
127.8	g
125.6	h および h'
122.4	i
113.5	J および j'
71.7	K
26.4	L
12.2	M



1) σ : TMS (基準物質) シグナル (0ppm) に対する化学シフト (ppm)

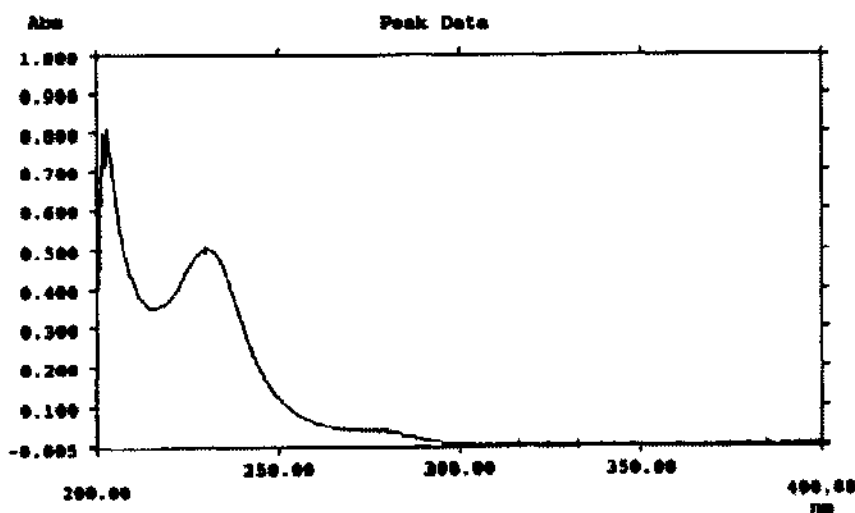
⁺ これらは相互転移する可能性あり

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

図- 1 UVスペクトル (酸性条件)

**UV-Visible spectrum of analytical standard grade
fenamidone in acid medium (Batch : EA5106SD2)
(Extension : 200-400 nm)**

Concentration : 3.02×10^{-5} M
Solvent : HCl 1N / CH₃OH : 10/90 (v/v)
Spectrophotometer : HITACHI U3000 double beam
Scan Speed : 120 nm x min⁻¹
Slit width : 0.5 nm
Cell type : HELMA, 100-QS
Path length : 10.00 mm



Sample : EA5106SD2 milieu acide ETUDE 99-10
 Comment : 01/03/99 JV UV/VIS AS21/
 Scan Speed : 120 nm/min Slit : 0.5 nm PMT Voltage :Auto Gain
 Baseline : User 1 Sampling Interval:Auto

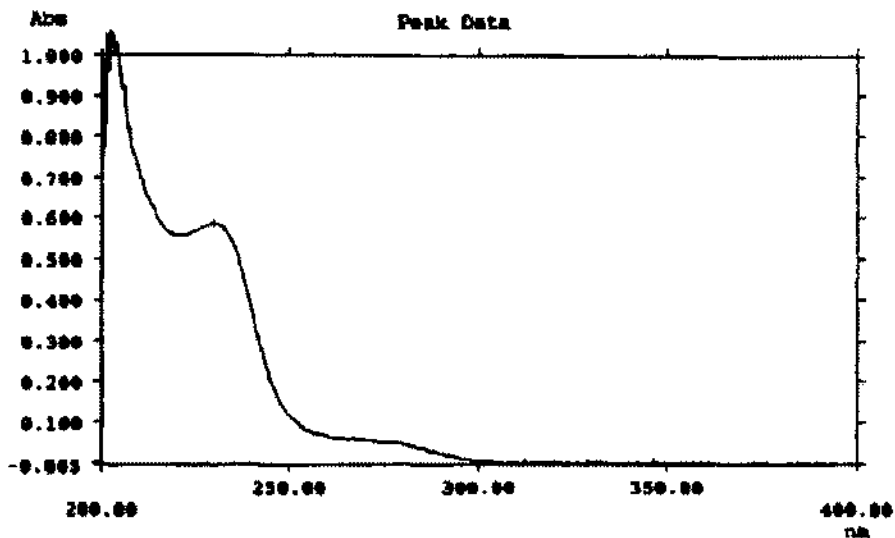
No.	WL (nm)	Peak (Abs)
1	204.50	0.0033
2	322.50	0.0013
3	324.50	0.0020
4	316.50	0.0020
5	220.00	0.5035
6	203.00	0.0044

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

図- 1 UVスペクトル (中性条件)

**UV-Visible spectrum of analytical standard grade
fenamidone in neutral medium (Batch : EA5106SD2)
(Extension : 200-400 nm)**

Concentration : 3.02×10^{-5} M
 Solvent : H₂O / CH₃OH : 10/90 (v/v)
 Spectrophotometer : HITACHI U3000 double beam
 Scan Speed : 120 nm x min⁻¹
 Slit width : 0.5 nm
 Cell type : HELMA, 100-QS
 Path length : 10.00 mm



Sample : EA5106SD2 Milieu neutre ETUDE 99-10
 Comment : 26/02/99 JV UV/VIS A521/
 Scan Speed : 120 nm/min Slit : 0.5 nm PMT Voltage ,Auto Gain
 Baseline : User 1 Sampling Interval:Auto

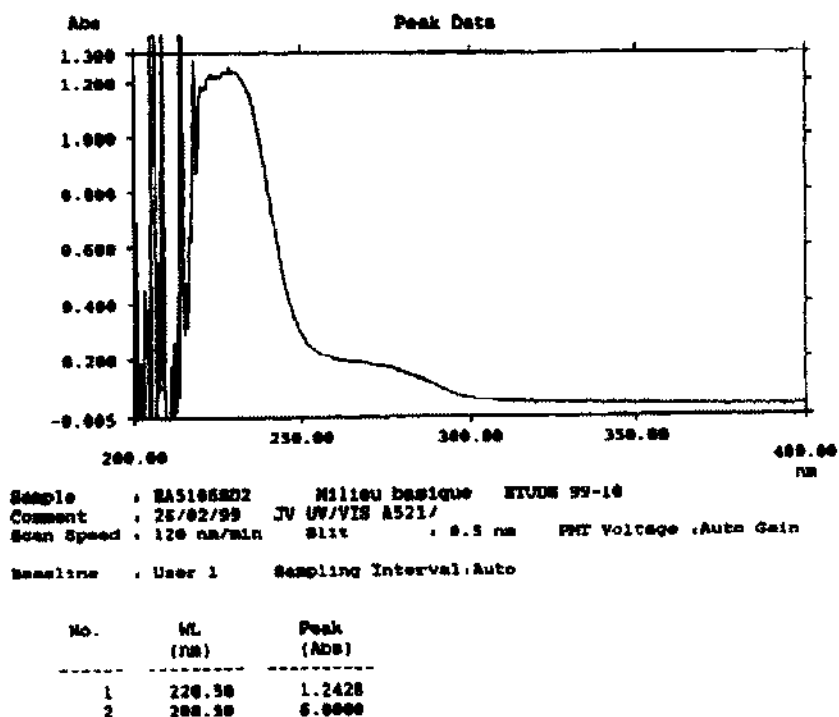
No.	WL (nm)	Peak (Abs)
1	348.50	0.0031
2	329.00	0.0025
3	312.50	0.0023
4	230.00	0.9855
5	202.50	1.0021

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

図-1 UVスペクトル (アルカリ性条件)

**UV-Visible spectrum of analytical standard grade
fenamidone in basic medium (Batch : EA5106SD2)
(Extension : 200-400 nm)**

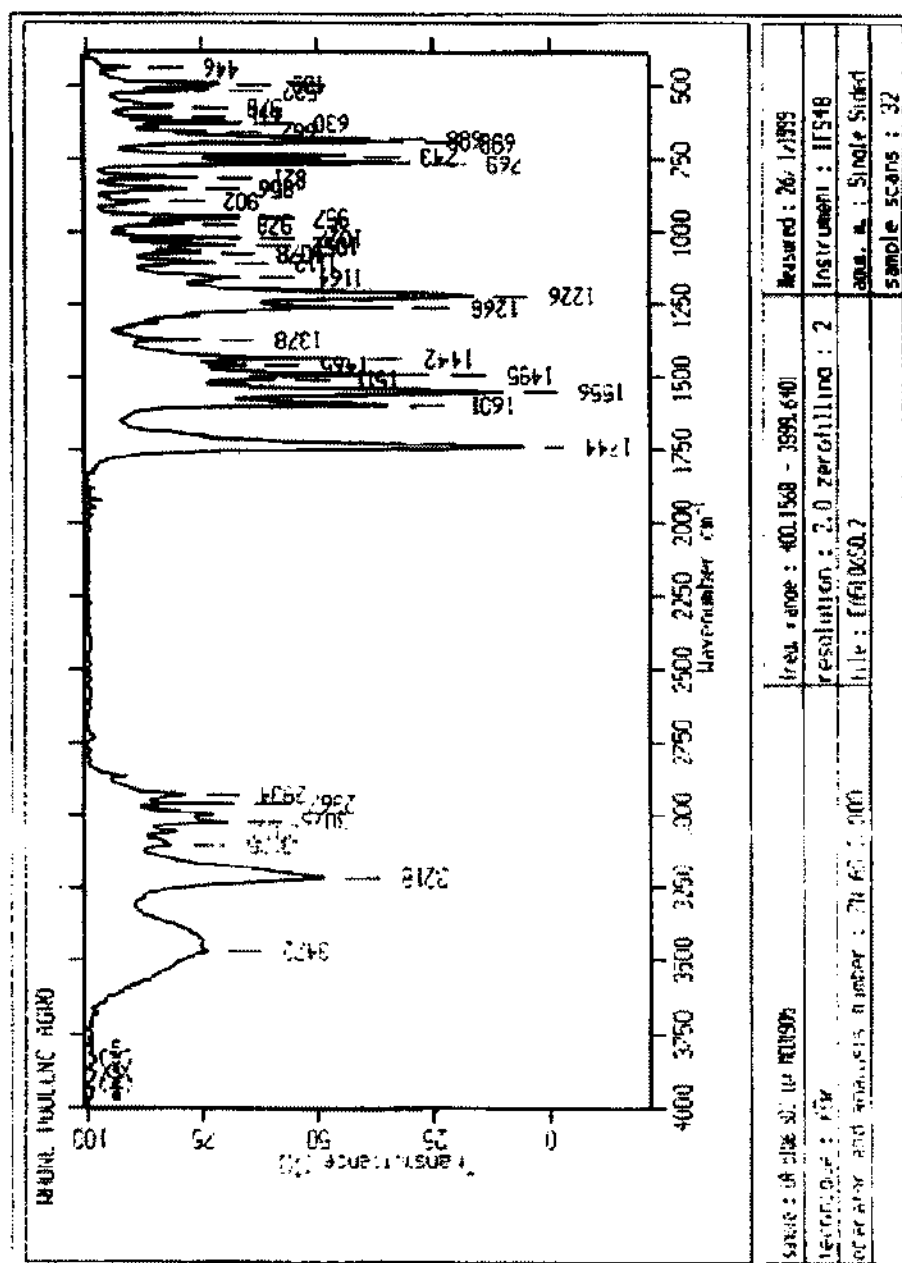
Concentration : 6.04×10^{-6} M
 Solvent : NaOH 1N / CH₃OH : 10/90 (v/v)
 Spectrophotometer : HITACHI U3000 double beam
 Scan Speed : 120 nm x min⁻¹
 Slit width : 0.5 nm
 Cell type : HELMA, 100-QS
 Path length : 10.00 mm



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

図 2 IRスペクトル

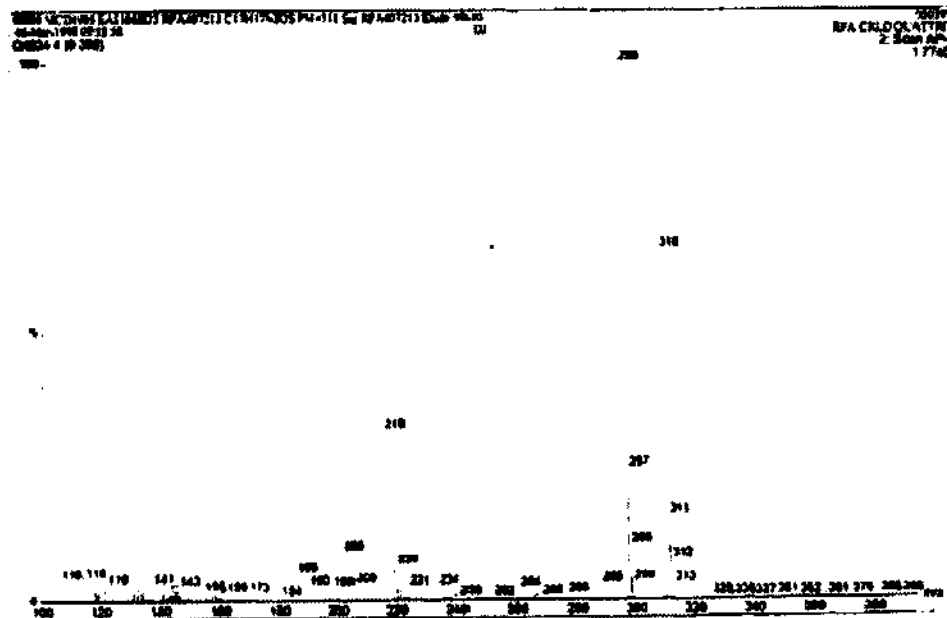
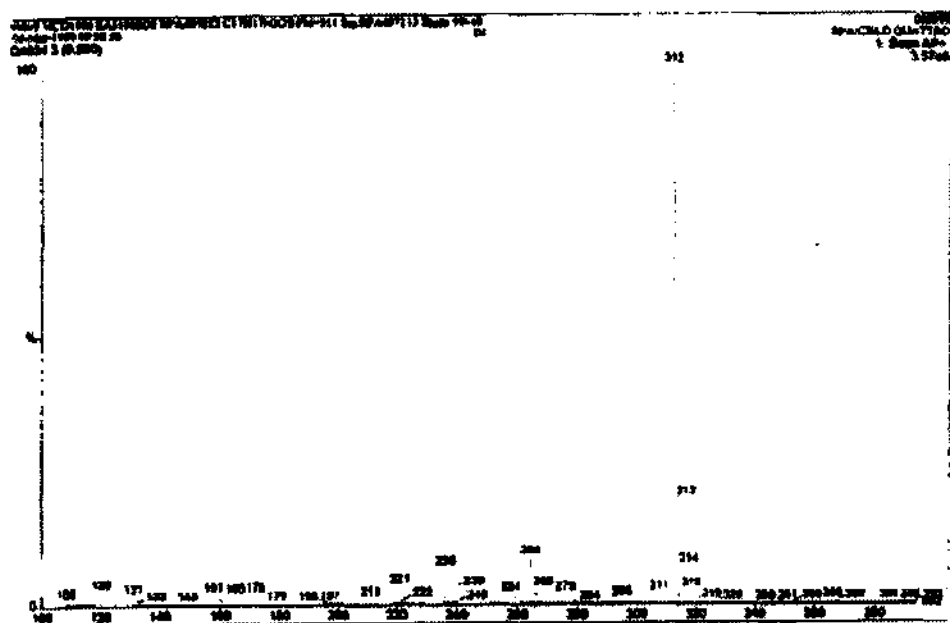
**IR spectrum of analytical standard grade
fenamidone (Batch : EA5106SD2)**



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

図- 3 MSスペクトル

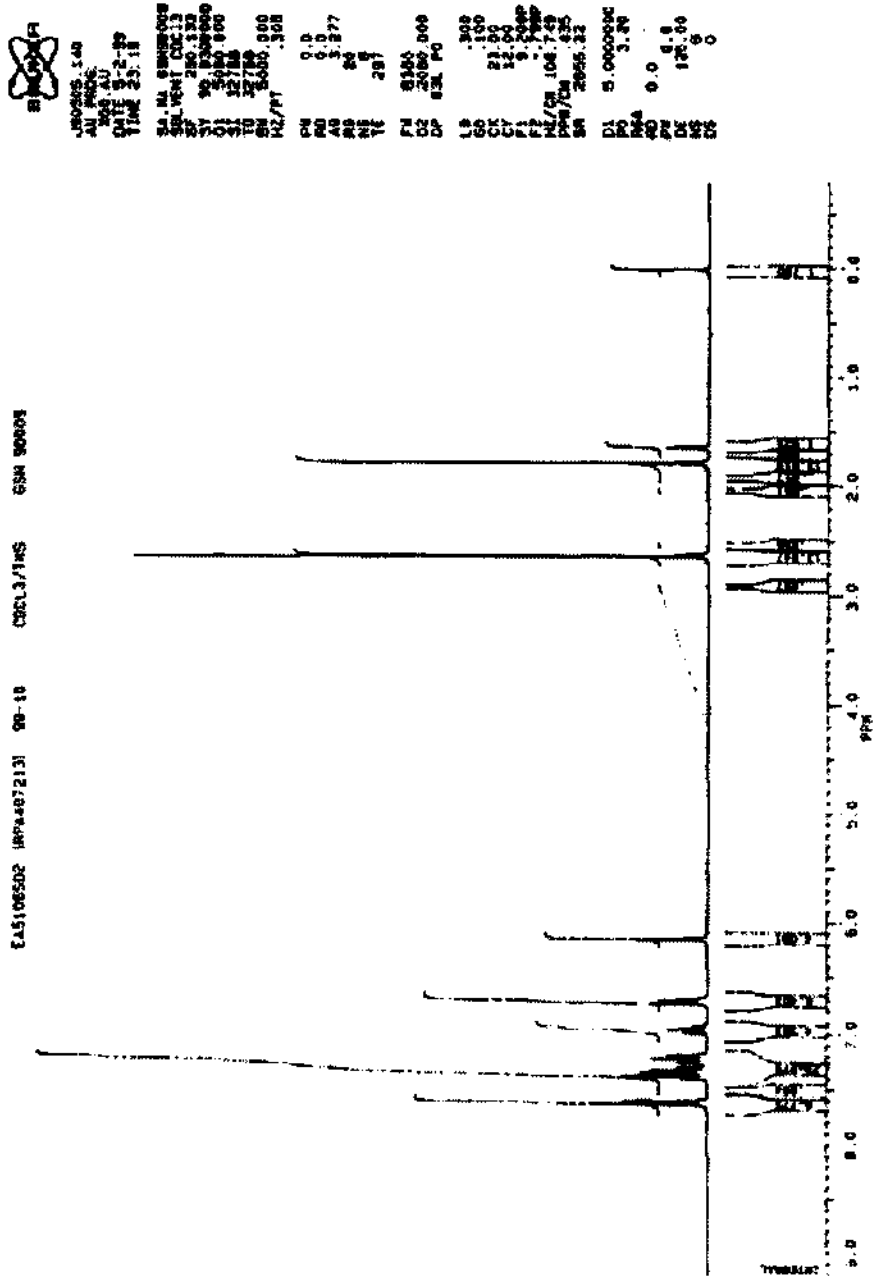
**APCI +/- MS spectra of analytical standard grade
fenamidone (Batch : EA5106SD2)**



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

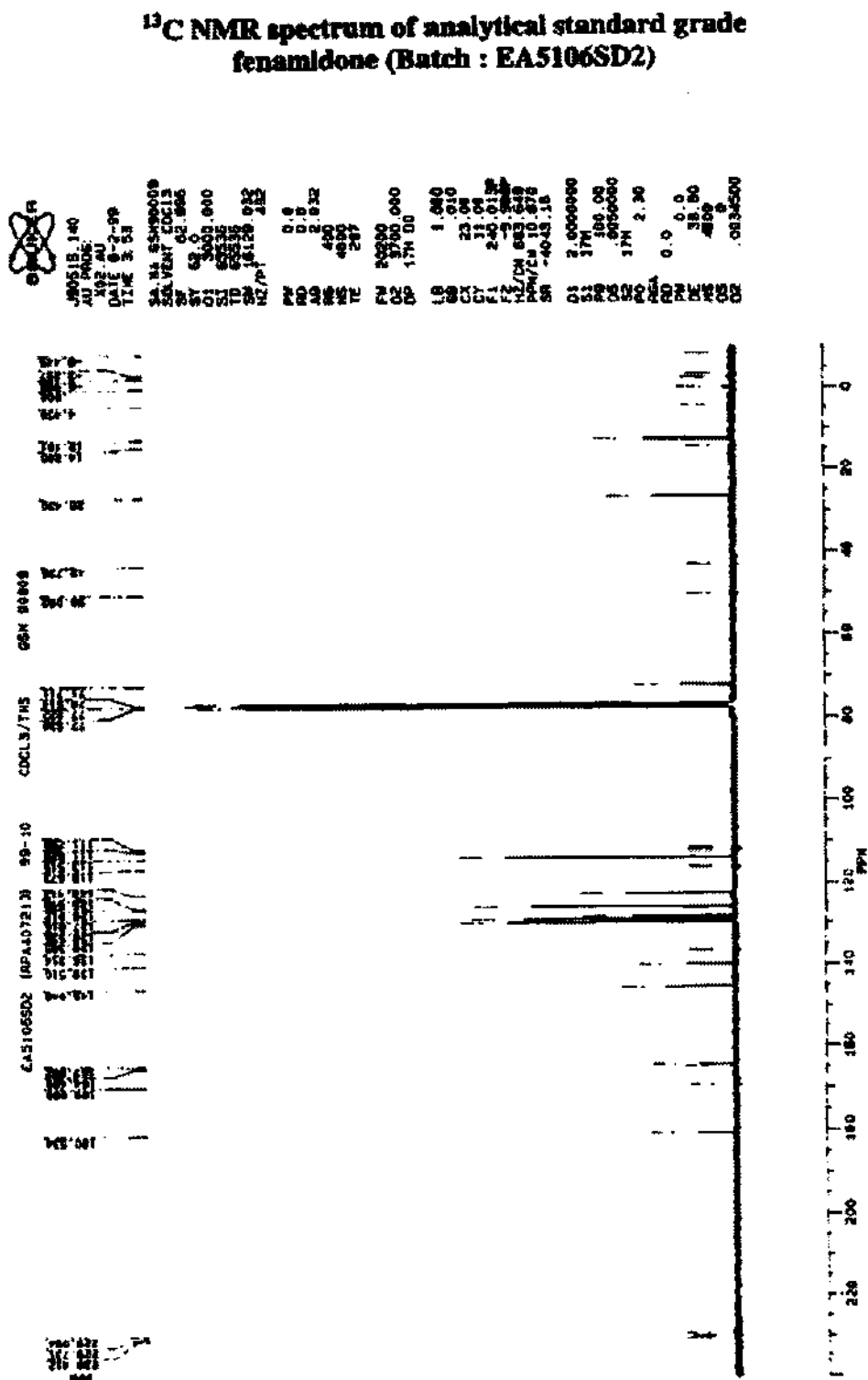
図-4 1H-NMRスペクトル

**¹H NMR spectrum of analytical standard grade
fenamidone (Batch : EA.5106SD2)**



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

図-5 ^{13}C -NMR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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

3. 原体の成分組成

区分	名称		構造式	分子式	分子量	含有量	
	一般名 [CAS番号]	化学名				規格値	通常値又は レンジ
有効成分	フェンアミドン [161326-34-7]	(S)-1-アニリノ-4-メチル- 2-メチルチオ-4-フェニル イミダゾリン-6-オン		$C_{17}H_{17}N_2OS$	311.40		
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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

4. 製剤の組成

① ビトリーンフロアブル

有効成分 フェンアミドン	40.0 %
水、界面活性剤 等	60.0 %

② レイデン水和剤

有効成分フェンアミドン	3.9 %
有効成分ホセチル	64.0 %
鉱物質微粉、界面活性剤 等	32.1 %

③ センクラス水和剤

有効成分フェンアミドン	4.0 %
有効成分マンゼブ	60.0 %
鉱物質微粉、界面活性剤 等	36.0 %

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

III. 生物活性

1. 活性の範囲

フェンアミドンは卵菌綱 (*Oomycetes*) に属する各種作物のべと病や疫病の他、ピシウム菌 (*Pythium*) ,アファノミセス菌 (*Aphanomyces*) や不完全菌類に属するアルタナリア菌 (*Alternaria*) に対して活性が認められている。例えばキュウリ、メロンのべと病菌 (*Pseudoperonospora cubensis*) ,ブドウのべと病菌 (*Plasmopara viticola*) 、タマネギべと病菌 (*Peronospora destructor*)、ハクサイ、キャベツのべと病菌 (*Peronospora brassicae*)、レタスべと病菌 (*Bremia lactucae*)、スイカ褐色腐敗病菌 (*Phytophthora capsici*)、トマト、パレイシヨの疫病菌 (*Phytophthora infestans*) などに活性を示す。しかしながら他の担子菌類に対する活性は低く、また細菌病、ウイルス病には殺菌効果が認められない。

2. 作用機序

フェンアミドンはキノコ的一种である *Agaricus campestris* を用いた試験で、病原菌のミトコンドリア内複合体IIIでの電子伝達系を阻害する事により、ADPからATPへの酸化的リン酸化を阻害し、病原菌に必要なエネルギーの生産を阻害する事が示唆されている。特に病原菌の自律的生育段階に強く作用し、病原菌生活史の中の遊走子に関連する各種の活動に最も強く作用する。例えばブドウのべと病菌 (*Plasmopara viticola*) やトマト疫病菌 (*Phytophthora infestans*) を用いた試験では、遊走子囊からの遊走子の放出、遊走子の水中での遊泳、被のう胞子の形成、そして被のう胞子の発芽等が0.1-0.5ppmという低濃度で強く抑制される。フェンアミドンのエネルギー生産阻害作用は、上記の生育ステージだけでなく、すでに宿主組織内に侵入した病原菌に対しても認められる。即ちフェンアミドンはこれまでのべと病、疫病防除に使用されてきた既存の殺菌剤とは異なる作用機序を有する新規の化合物である。

3. 作用特性と防除上の利点

フェンアミドンは上記の作物病害に予防効果を発揮し、また葉から植物組織内への浸透性も有している事から、侵入した菌糸の生育が阻害されることによって治療効果や分生孢子形成阻害作用も認められ、安定した効果が期待できる。

フェンアミドンは前述したように既存の殺菌剤とは異なる作用機序を有することから、フェニルアミド系殺菌剤に対して抵抗性を獲得したブドウべと病菌やトマト疫病菌に対しても有効である。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

IV. 適用及び使用上の注意

1. 対象作物、対象病害虫及び使用方法

① ビトリーンフロアブル (フェンアミドン40.0%水和剤, コード: RYF-319SC)

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の総使用回数	使用方法	フェンアミドンを含む農薬の総使用回数
ぶどう	べと病	5000倍	200ℓ / 10a	収穫14日前まで	3回以内	散布	3回以内
はくさい			150~200ℓ / 10a	収穫前日まで			

② レイデン水和剤 (フェンアミドン3.9%・ホセチル64.0%水和剤, コード: RYF-312WG)

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の総使用回数	使用方法	フェンアミドンを含む農薬の総使用回数	ホセチルを含む農薬の総使用回数
きゅうり	べと病	1000倍	150~300ℓ / 10a	収穫前日まで	3回以内	散布	3回以内	3回以内
メロン				収穫7日前まで				
たまねぎ				収穫7日前まで				

③ センクラス水和剤 (フェンアミドン4.0%・マンゼブ60.0%水和剤, コード: RYF-315WP)

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の総使用回数	使用方法	フェンアミドンを含む農薬の総使用回数	マンゼブを含む農薬の総使用回数	
小粒種ぶどう (露地栽培)	べと病	1000倍	200~300ℓ / 10a	収穫60日前まで	2回以内	散布	3回以内	2回以内	
大粒種ぶどう (露地栽培)				開花前まで	2回以内 (開花後は1回以内)			2回以内 (開花後は1回以内)	
ぶどう (施設栽培)				開花前まで	2回以内			2回以内	
きゅうり			150~300ℓ / 10a	収穫前日まで	3回以内			3回以内	3回以内
メロン				収穫7日前まで					5回以内
はくさい				収穫30日前まで	1回			1回	
たまねぎ				収穫7日前まで	3回以内			5回以内	
すいか	褐色腐敗病			収穫7日前まで	3回以内		5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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

2. 使用上の注意事項

- ① ビトリーンフロアブル（フェンアミドン40.0%水和剤）
 - (1) 使用前によく振ってから使用すること。
 - (2) あらかじめ薬剤耐性菌の出現を防ぐため、本剤の過度の連用を避けて、なるべく作用性の異なる薬剤と組み合わせ輪番で使用すること。
 - (3) 蚕に対して影響があるので、周辺の桑葉にかからないように注意すること。
 - (4) 本剤の使用にあたっては、使用量、使用時期、使用方法を誤らないように注意し、特に初めて使用する場合には、病害虫防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。

- ② レイデン水和剤（フェンアミドン3.9%・ホセチル64.0%水和剤）
 - (1) 散布液調製後できるだけ速やかに散布すること。
 - (2) 石灰硫黄合剤およびボルドー液との混用は避けること。
また、無機銅を含む剤との混用および近接散布は、薬害を生ずる恐れがあるので避けること。
 - (3) あらかじめ薬剤耐性菌の出現を防ぐため、本剤の過度の連用を避けて、なるべく作用性の異なる薬剤と組み合わせ輪番で使用すること。
 - (4) 蚕に対して影響があるので、周辺の桑葉にかからないように注意すること。
 - (5) 本剤の使用にあたっては、使用量、使用時期、使用方法を誤らないように注意し、特に初めて使用する場合には、病害虫防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。

- ③ センクラス水和剤（フェンアミドン4.0%・マンゼブ60.0%水和剤）
 - (1) 石灰硫黄合剤、ボルドー液との混用は避けること。
 - (2) ボルドー液との7日以内の近接散布は薬害を生ずることがあるので十分に注意すること。
 - (3) 極端な高温多湿条件下では、軟弱幼苗に薬害を生ずるおそれがあるので注意すること。
 - (4) あらかじめ薬剤耐性菌の出現を防ぐため、本剤の過度の連用を避けて、なるべく作用性の異なる薬剤と組み合わせ輪番で使用すること。
 - (5) 蚕に対して影響があるので、周辺の桑葉にかからないように注意すること。
 - (6) 本剤の使用にあたっては、使用量、使用時期、使用方法を誤らないように注意し、特に初めて使用する場合には、病害虫防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。

3. 水産動植物に有毒な農薬については、その旨

- ① ビトリーンフロアブル（フェンアミドン40.0%水和剤）

本剤は水産動物に影響を及ぼすが、通常の使用方法では問題ない。

- ② レイデン水和剤（フェンアミドン3.9%・ホセチル64.0%水和剤）

通常の使用方法ではその該当がない。

- ③ センクラス水和剤（フェンアミドン4.0%・マンゼブ60.0%水和剤）

本剤は水産動物に影響を及ぼすが、通常の使用方法では問題ない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

V. 農薬残留量

1. 作物残留

(1) 分析法の原理及び操作概要

試料をアセトン抽出し、多孔性ケイソウ土カラム、ポリマー系ミニカラム及びシリカゲルミニカラムで精製した後、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

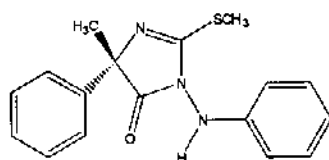
フェンアミドン

化学名：(S)-1-アニリノ-4-メチル-2-メチルチオ-4-フェニルイミダゾリン-5-オン

分子式：C₁₇H₁₇N₂OS₂

分子量：311.4

構造式：



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

(3) 作物残留試験結果

作物名 (栽培形態)	剤型 (有効成分量)	試料 調製 場所	使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)				
					公的分析機関		社内分析機関		
					フェンアミドン		フェンアミドン		
					最高値	平均値	最高値	平均値	
						財団法人 残留農薬研究所	財団法人 東京顕微鏡院		
ぶどう (施設)	水和剤[フロアブル] (40.0% w/w) 5000倍希釈 300ℓ/10a、散布	岩手県 植物防疫 協会	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			3	14	1.26	1.24	1.41	1.40	
			3	28	0.61	0.59	0.75	0.73	
			3	42	0.88	0.86	0.83	0.80	
果実	水和剤[フロアブル] (40.0% w/w) 5000倍希釈 250ℓ/10a、散布	石川県 植物防疫 協会	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			3	14	0.90	0.88	1.08	1.02	
			3	28	0.81	0.81	0.89	0.86	
			3	42	0.39	0.38	0.46	0.45	
ぶどう (施設)	水和剤 (4.0%) 1000倍希釈 300ℓ/10a、散布	岩手県 植物防疫 協会	0	—			<0.01	<0.01	
			3	14			0.71	0.71	
			3	28			0.71	0.70	
			3	42			0.40	0.38	
果実	水和剤 (4.0%) 1000倍希釈 300ℓ/10a、散布	石川県 植物防疫 協会	0	—			<0.01	<0.01	
			3	14			0.35	0.34	
			3	28			0.27	0.25	
			3	42			0.11	0.11	
はくさい (露地)	水和剤[フロアブル] (10.0% w/w) 5000倍希釈 200ℓ/10a、散布	新潟県 植物防疫 協会	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			3	1	0.03	0.03	0.03	0.03	
			3	3	0.06	0.06	0.04	0.04	
			3	7	<0.01	<0.01	0.01	0.01	
茎葉	水和剤[フロアブル] (40.0%) 5000倍希釈 200ℓ/10a、散布	兵庫県 植物防疫 協会	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			3	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			3	3	0.02	0.02	0.03	0.03	
			3	7	0.14	0.14	0.07	0.06	
平成 11年度	水和剤 (4.0%) 1000倍希釈 200ℓ/10a、散布	兵庫県 植物防疫 協会	3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			0	—			<0.01	<0.01	
			3	1			0.02	0.02	
			3	3			<0.01	<0.01	
はくさい (露地)	水和剤 (4.0%) 1000倍希釈 200ℓ/10a、散布	新潟県 植物防疫 協会	0	—			<0.01	<0.01	
			3	1			0.01	0.01	
			3	3			0.01	0.01	
			3	7			<0.01	<0.01	
平成 11年度	水和剤 (4.0%) 1000倍希釈 200ℓ/10a、散布	兵庫県 植物防疫 協会	3	14			<0.01	<0.01	
			0	—			<0.01	<0.01	
			3	1			0.04	0.04	
			3	3			0.03	0.03	

*: 親化合物換算値 (申請者が計算)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

作物残留試験結果 (続き)

作物名 (栽培形態)	剤 型 (有効成分量)	試 料 調 製 場 所	使 用 回 数	経 過 日 数	分 析 結 果 (ppm)				
					公 的 分 析 機 関		社 内 分 析 機 関		
					フェンアミドン		フェンアミドン		
					最高値	平均値	最高値	平均値	
						財団法人 残留農薬研究所	財団法人 東京顕微鏡院		
きゅうり (施設) 果実 平成 11年度	水和剤 (4.0%) 1000倍希釈 250 g / 10 a、 散布	愛 知 県 農 総 試 安城農技 センター	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			3	1	0.10	0.10	0.07	0.07	
			3	3	0.07	0.07	0.05	0.05	
			3	7	0.02	0.02	0.03	0.03	
	水和剤 (4.0%) 1000倍希釈 202, 229 g / 10a、 散布	日植防研 宮 崎 試 験 場	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			3	1	0.06	0.06	0.06	0.06	
			3	3	0.03	0.03	0.03	0.03	
			3	7	0.01	0.01	0.01	0.01	
メロン (施設) 果実 平成 11年度	水和剤 (4.0%) 1000倍希釈 250 g / 10 a、 散 布	石 川 県 農 業 総 合 研 究 セ ン タ ー 砂 丘 地 農 業 試 験 場	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			3	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			3	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
	水和剤 (4.0%) 1000倍希釈 300 g / 10 a、 散 布	熊 本 県 農 業 研 究 セ ン タ ー	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			3	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			3	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
すいか (施設) 果実 平成 12年度	水和剤 (4.0%) 1000倍希釈 250 g / 10 a、 散 布	鳥 取 県 園 芸 試 験 場	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			3	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			3	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
	水和剤 (4.0%) 1000倍希釈 300 g / 10 a、 散 布	熊 本 県 農 業 研 究 セ ン タ ー	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			3	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			3	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
たまねぎ (露地) 鱗茎 平成 11年度	水和剤 (4.0%) 1000倍希釈 200 g / 10 a、 散 布	北 海 道 立 中 央 農 業 試 験 場	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			3	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
	水和剤 (4.0%) 1000倍希釈 300 g / 10 a、 散 布	長 野 県 植 物 防 疫 協 会 松 代 研 究 所	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			3	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	

*: 親化合物換算値 (申請者が計算)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

参考資料

参考として、代謝物 [代謝物記号] の分析も行った。

(1) 分析法の原理及び操作概要

試料をアセトン抽出し、多孔性ケイソウ土カラム、ポリマー系ミニカラム及びシリカゲルミニカラムで精製した後、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

化学名：

分子式： ， 分子量：

構造式：

親化合物への換算係数＝

申請者註)

作物残留性試験成績報告書では、 は親化合物
非換算の値でのみ記載されている。本農薬抄録22及び23頁に記載した
の値は、申請者により親化合物に換算（
）された値である。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

(3) 作物残留試験結果

作物名 (栽培形態)	剤 型 (有効成分量)	試 料 調 製 場 所	使 用 回 数	経 過 日 数	分 析 結 果 (ppm)			
					公 的 分 析 機 関		社 内 分 析 機 関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
					財団法人 残留農薬研究所		財団法人 東京顕微鏡院	
ぶどう (施設)	水和剤[フロアブル] (40.0% w/w) 5000倍希釈 300 ℓ /10 a、散布	岩手県 植物防疫 協会	0 3 3 3	— 14 28 42				
果実 平成 11年度	水和剤[フロアブル] (40.0% w/w) 5000倍希釈 250 ℓ /10 a、散布	石川県 植物防疫 協会	0 3 3 3	— 14 28 42				
ぶどう (施設)	水和剤 (4.0%) 1000倍希釈 300 ℓ /10 a、散布	岩手県 植物防疫 協会	0 3 3 3	— 14 28 42				
果実 平成 11年度	水和剤 (4.0%) 1000倍希釈 300 ℓ /10 a、散布	石川県 植物防疫 協会	0 3 3 3	— 14 28 42				
はくさい (露地)	水和剤[フロアブル] (40.0% w/w) 5000倍希釈 200 ℓ /10 a、散布	新潟県 植物防疫 協会	0 3 3 3	— 1 3 7 14				
茎葉 平成 11年度	水和剤[フロアブル] (40.0%) 5000倍希釈 200 ℓ /10 a、散布	兵庫県 植物防疫 協会	0 3 3 3	— 1 3 7 14				
はくさい (露地)	水和剤 (4.0%) 1000倍希釈 200 ℓ /10 a、 散 布	新潟県 植物防疫 協会	0 3 3 3	— 1 3 7 14				
茎葉 平成 11年度	水和剤 (4.0%) 1000倍希釈 200 ℓ /10 a、 散 布	兵庫県 植物防疫 協会	0 3 3 3	— 1 3 7 14				

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

作物残留試験結果 (続き)

作物名 (栽培形態)	剤 型 (有効成分)	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	
分析部位	希 釈 倍 数 又 は 使 用 量							
年 度	使 用 方 法				最 高 値	平 均 値	最 高 値	平 均 値
					財団法人 残留農業研究所		財団法人 東京顕微鏡院	
きゅうり (施設) 果実 平成 11年度	水和剤 (4.0%) 1000倍希釈 250 g / 10 a、 散布	愛 知 県 農 総 試 安城農技 センター	0	—				
			3	1				
			3	3				
			3	7				
			0	—				
			3	1				
			3	3				
			3	7				
			3	7				
			3	7				
			3	7				
			3	14				
メロン (施設) 果実 平成 11年度	水和剤 (4.0%) 1000倍希釈 250 g / 10 a、 散 布	石 川 県 農 業 総 合 研 究 セ ン タ ー 砂 丘 地 農 業 試 験 場	0	—				
			3	1				
			3	3				
			3	7				
			3	14				
			0	—				
			3	1				
			3	3				
			3	7				
			3	14				
すいか (施設) 果実 平成 12年度	水和剤 (4.0%) 1000倍希釈 250 g / 10 a、 散 布	鳥 取 県 園 芸 試 験 場	0	—				
			3	1				
			3	3				
			3	7				
			3	14				
			0	—				
			3	1				
			3	3				
			3	7				
			3	14				
たまねぎ (露地) 鱗茎 平成 11年度	水和剤 (4.0%) 1000倍希釈 200 g / 10 a、 散布	北 海 道 立 中 央 農 業 試 験 場	0	—				
			3	7				
			3	14				
			3	21				
			0	—				
			3	7				
			3	14				
			3	21				

*: 親化合物換算値 (申請者が計算)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

2. 土壌残留

(1) 分析法の原理及び操作概要

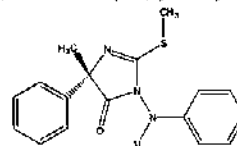
試料を含水アセトニトリルで抽出し、多孔性ケイソウ土カラム、シリカゲルミニカラム及びポリマー系ミニカラムで精製し、ガスクロマトグラフ (NPD) で定量する。

分析対象の化合物

① フェンアミドン

化学名：(S)-1-アニリノ-4-メチル-2-メチルチオ-4-フェニルイミダゾリン-5-オン

分子式：C₁₇H₁₇N₃OS, 分子量：311, 構造式：



② (代謝物記号)

化学名：

分子式： , 分子量： , 構造式：

親化合物への換算係数=

③ (代謝物記号)

化学名：

分子式： , 分子量： , 構造式：

親化合物への換算係数=

④ (代謝物記号)

化学名：

分子式： , 分子量： , 構造式：

親化合物への換算係数=

⑤ (代謝物記号)

化学名：

分子式： , 分子量： , 構造式：

親化合物への換算係数=

及び については、
参考として分析した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

(2) 残留試験結果〔分析対象：フェンアミドン、及び 〕

① 容器内試験

推定半減期

日植防研・牛久（火山灰・軽埴土）：1日（分析対象化合物の含量値）

日植防研・高知（沖積・埴壤土）：1日（分析対象化合物の含量値）

分析機関：財団法人 残留農業研究所

試料調製 及び採取 場所年度	被験物質の処理方法		経過 日数	分析値 (ppm)								
	濃度	回数		最高値			回数	平均値				
				フェン アミドン				フェン アミドン				合計
日植防研 (牛久) (火山灰 ・ 軽埴土) 平成 11年度	標準品	0	—	<0.005	<0.007	<0.008	2	<0.005	<0.007	<0.008	<0.020	
		1	0	0.198	<0.007	<0.008	2	0.198	<0.007	<0.008	0.213	
	4μg/20g 土壌 (0.2ppm)	1	0.125	0.133	0.007	<0.008	2	0.130	0.007	<0.008	0.145	
		1	0.25	0.108	0.010	<0.008	2	0.106	0.010	<0.008	0.124	
		1	1	0.032	0.016	<0.008	2	0.031	0.015	<0.008	0.054	
		1	3	0.008	0.028	<0.008	2	0.008	0.026	<0.008	0.042	
		1	7	0.005	0.027	<0.008	2	0.005	0.026	<0.008	0.039	
		1	14	0.005	0.020	0.013	2	0.005	0.019	0.012	0.036	
		1	28	<0.005	0.013	0.016	2	<0.005	0.012	0.016	0.033	
		1	56	<0.005	<0.007	0.015	2	<0.005	<0.007	0.015	0.027	
1	112	<0.005	<0.007	0.015	2	<0.005	<0.007	0.015	0.027			
			経過 日数	フェン アミドン				フェン アミドン			合計	
日植防研 (高知) (沖積・ 埴壤土) 平成 11年度	標準品	0	—	<0.005	<0.007	<0.008	2	<0.005	<0.007	<0.008	<0.020	
		1	0	0.194	0.007	<0.008	2	0.194	0.007	<0.008	0.209	
	4μg/20g 土壌 (0.2ppm)	1	0.125	0.153	0.007	<0.008	2	0.145	0.007	<0.008	0.160	
		1	0.25	0.108	0.010	<0.008	2	0.107	0.009	<0.008	0.124	
		1	1	0.038	0.013	<0.008	2	0.037	0.012	<0.008	0.057	
		1	3	0.014	0.018	<0.008	2	0.013	0.018	<0.008	0.039	
		1	7	0.012	0.017	<0.008	2	0.011	0.016	<0.008	0.035	
		1	14	0.011	0.016	0.008	2	0.011	0.015	0.008	0.034	
		1	28	<0.005	0.007	0.015	2	<0.005	0.007	0.014	0.026	
		1	56	<0.005	<0.007	<0.008	2	<0.005	<0.007	<0.008	<0.020	
1	112	<0.005	<0.007	<0.008	2	<0.005	<0.007	<0.008	<0.020			

代謝物の値は、親化合物換算値（申請者が計算）

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

② 圃場試験

推定半減期

日植防研・牛久（火山灰・軽埴土）：4日（分析対象化合物の含量値）

日植防研・高知（沖積・埴壤土）：1日（分析対象化合物の含量値）

分析機関：財団法人 残留農薬研究所

試料調製 及び採取 場所年度	被験物質の処理方法		経過 日数	分析値 (ppm)							
	濃度	回数		最高値			回数	平均値			
				フェン アミドン				フェン アミドン			
日植防研 (牛久) (火山灰 ・ 軽埴土) 平成 11年度	フロアブル (40%w/w= 500g/l)	0	—	<0.005	<0.007	<0.008	2	<0.005	<0.007	<0.008	<0.020
		3	0	0.399	0.013	0.023	2	0.396	0.012	0.022	0.366
	5000倍希釈 200g/10a	3	0.125	0.326	0.010	0.020	2	0.318	0.010	0.019	0.246
		3	0.25	0.261	0.010	0.018	2	0.250	0.010	0.017	0.203
		3	1	0.239	0.011	0.021	2	0.237	0.010	0.020	0.190
		3	3	0.202	0.035	0.069	2	0.194	0.035	0.068	0.199
		3	7	0.137	0.035	0.043	2	0.136	0.034	0.041	0.117
		3	14	0.106	0.045	0.064	2	0.102	0.044	0.062	0.142
		3	28	0.029	0.034	0.067	2	0.028	0.033	0.066	0.104
		3	56	<0.005	0.010	0.023	2	<0.005	0.009	0.022	0.036
3	112	<0.005	<0.007	0.025	2	<0.005	<0.007	0.022	0.034		
			経過 日数	フェン アミドン			フェン アミドン			合計	
日植防研 (高知) (沖積・ 埴壤土) 平成 11年度	フロアブル (500g/l)	0	—	<0.005	<0.007	<0.008	2	<0.005	<0.007	<0.008	<0.020
		3	0	0.335	0.017	0.011	2	0.332	0.016	0.010	0.358
	5000倍希釈 300g/10a	3	0.125	0.221	0.017	0.011	2	0.217	0.017	0.010	0.244
		3	0.25	0.179	0.016	0.013	2	0.176	0.015	0.012	0.203
		3	1	0.167	0.014	0.008	2	0.160	0.014	0.008	0.182
		3	3	0.101	0.027	0.020	2	0.096	0.026	0.020	0.142
		3	7	0.043	0.031	0.021	2	0.042	0.030	0.020	0.092
		3	14	0.038	0.030	0.025	2	0.036	0.030	0.025	0.091
		3	28	0.005	0.013	0.034	2	0.005	0.013	0.032	0.050
		3	57	<0.005	<0.007	0.016	2	<0.005	<0.007	0.016	0.028
3	114	<0.005	<0.007	<0.008	2	<0.005	<0.007	<0.008	<0.020		

代謝物の値は、親化合物換算値（申請者が計算）

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

(3) 参 考〔分析対象：フェンアミドン、
及び

① 容器内試験

分析機関：財団法人 残留農薬研究所

試料調製 及び 採取場所 年度	被験物質の 処理方法		経過 日数	分析値 (ppm)											
	濃 度	回数		最 高 値					平 均 値						
				フェン アミドン	[C]	[D]	[L]	[K]	回 数	フェン アミドン	[C]	[D]	[L]	[K]	
(牛久) (大山灰・ 軽植土) 平成	4µg/20g 土壌 (0.2ppm)	回数	0	—	<0.005	<0.007	<0.008			2	<0.005	<0.007	<0.008		
			1	0	0.198	<0.007	<0.008			2	0.198	<0.007	<0.008		
			1	0.125	0.133	0.007	<0.008			2	0.130	0.007	<0.008		
			1	0.25	0.108	0.010	<0.008			2	0.106	0.010	<0.008		
			1	1	0.032	0.016	<0.008			2	0.031	0.015	<0.008		
			1	3	0.008	0.028	<0.008			2	0.008	0.026	<0.008		
			1	7	0.005	0.027	<0.008			2	0.005	0.026	<0.008		
			1	14	0.005	0.020	0.013			2	0.005	0.019	0.012		
			1	28	<0.005	0.013	0.016			2	<0.005	0.012	0.016		
			1	56	<0.005	<0.007	0.015			2	<0.005	<0.007	0.015		
1	112	<0.005	<0.007	0.015			2	<0.005	<0.007	0.015					
			経過 日数	フェン アミドン	[C]	[D]	[L]	[K]	回 数	フェン アミドン	[C]	[D]	[L]	[K]	
(沖積・ 増殖土) 平成11年度	4µg/20g 土壌 (0.2ppm)	回数	0	—	<0.005	<0.007	<0.008			2	<0.005	<0.007	<0.008		
			1	0	0.194	0.007	<0.008			2	0.194	0.007	<0.008		
			1	0.125	0.153	0.007	<0.008			2	0.145	0.007	<0.008		
			1	0.25	0.108	0.010	<0.008			2	0.107	0.009	<0.008		
			1	1	0.038	0.013	<0.008			2	0.037	0.012	<0.008		
			1	3	0.014	0.018	<0.008			2	0.013	0.018	<0.008		
			1	7	0.012	0.017	<0.008			2	0.011	0.016	<0.008		
			1	14	0.011	0.016	0.008			2	0.011	0.015	0.008		
			1	28	<0.005	0.007	0.015			2	<0.005	0.007	0.014		
			1	56	<0.005	<0.007	<0.008			2	<0.005	<0.007	<0.008		
1	112	<0.005	<0.007	<0.008			2	<0.005	<0.007	<0.008					

代謝物の値は、親化合物換算値（申請者が計算）

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

② 圃場試験

分析機関：財団法人 残留農薬研究所

試料調製 及び 採取場所 年度	被験物質の 処理方法		経過 日数	分析値 (ppm)										
	濃度	回数		最 高 値				回 数	平 均 値					
				フェン アミドン					フェン アミドン					
(牛久) (火山灰・ 軽植十) 平成11年度	フロアブル (10%ow/w= 500 g/l)	0	—	<0.005	<0.007	<0.008			2	<0.005	<0.007	<0.008		
		3	0	0.399	0.013	0.023			2	0.396	0.012	0.022		
	5000倍希釈 200 l/10 a	3	0.125	0.326	0.010	0.020			2	0.318	0.010	0.019		
		3	0.25	0.261	0.010	0.018			2	0.250	0.010	0.017		
		3	1	0.239	0.011	0.021			2	0.237	0.010	0.020		
		3	3	0.202	0.035	0.069			2	0.194	0.035	0.068		
		3	7	0.137	0.035	0.043			2	0.136	0.034	0.041		
		3	14	0.106	0.045	0.064			2	0.102	0.044	0.062		
		3	28	0.029	0.034	0.067			2	0.028	0.033	0.066		
		3	56	<0.005	0.010	0.023			2	<0.005	0.009	0.022		
3	112	<0.005	<0.007	0.025			2	<0.005	<0.007	0.022				
			経過 日数	フェン アミドン					フェン アミドン					
(沖積・ 埴壌土) 平成11年度	フロアブル (500 g/l)	0	—	<0.005	<0.007	<0.008			2	<0.005	<0.007	<0.008		
		3	0	0.335	0.017	0.011			2	0.332	0.016	0.010		
	5000倍希釈 300 l/10 a	3	0.125	0.221	0.017	0.011			2	0.217	0.017	0.010		
		3	0.25	0.179	0.016	0.013			2	0.176	0.015	0.012		
		3	1	0.167	0.014	0.008			2	0.160	0.014	0.008		
		3	3	0.101	0.027	0.020			2	0.096	0.026	0.020		
		3	7	0.043	0.031	0.021			2	0.042	0.030	0.020		
		3	14	0.038	0.030	0.025			2	0.036	0.030	0.025		
		3	28	0.005	0.013	0.034			2	0.005	0.013	0.032		
		3	57	<0.005	<0.007	0.016			2	<0.005	<0.007	0.016		
3	114	<0.005	<0.007	<0.008			2	<0.005	<0.007	<0.008				

代謝物の値は、親化合物換算値（申請者が計算）

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

VI. 有用動植物等に及ぼす影響

1. 水産動植物に対する影響

No.	試験の種類・ 被験物質	供試生物	1群当り 供試数	試験 方法	水温 (°C)	LC ₅₀ 又はEC ₅₀ ^(*) (µg/l) []内は、有効成分換算値				試験機関 及び報告年
						24 hr	48 hr	72 hr	96 hr	
1 非GLP	魚類急性毒性試験 (スクリーニング試験) 原体	コイ	7	止水式	/	0.9 < LC ₅₀ < 3.0 (設定濃度)				Rhone-Poulenc Agro (仏) (1994年)
2 GLP	魚類急性毒性試験 原体 (%)	コイ	10	半止水式	21.9 ~ 22.7	1.89 []	1.84 []	1.79 []	1.79 []	食品農医薬品 安全性評価セン ター (2001年)
3 非GLP	魚類急性毒性試験 原体 (%)	ニジマス	10	流水式	14.2 ~ 14.8	0.891 []	0.743 []	0.743 []	0.678 []	Rhone-Poulenc Agro (仏) (1995年)
4 非GLP	魚類急性毒性試験 原体 (%)	ニジマス	10	流水式	12.7 ~ 13.7	1.00 []	0.81 []	0.74 []	0.74 []	Rhone-Poulenc Agro (仏) (1997年)
5 非GLP	魚類急性毒性試験 原体 (%)	フナ	20	流水式	21.1 ~ 22.4	0.74 []	0.74 []	0.74 []	0.74 []	Rhone-Poulenc Agro (仏) (1997年)
6 非GLP	ミジンコ類急性 遊泳阻害試験 原体 (%)	オミジンコ	20	止水式	20.5 ~ 21.0	0.115 []	0.074 []	-	-	Rhone-Poulenc Agro (仏) (1995年)
7 非GLP	ミジンコ類急性 遊泳阻害試験 原体 (%)	オミジンコ	20	半止水式	19.4 ~ 20.6	0.25 []	0.19 []	-	-	Rhone-Poulenc Agro (仏) (1995年)
8 非GLP	ミジンコ類21日間 影響試験 原体 (%)	オミジンコ	20	半止水式	19.6 ~ 21.5	NOEC : 0.0125 [] LOEC : 0.029 []				Rhone-Poulenc Agro (仏) (1997年)
9 非GLP	藻類生長 阻害試験 原体 (%)	緑藻 <i>Scenedesmus subspicatus</i>	初期濃度 1.85~2.65 ×10 ⁴ (cells/ml)	振とう 培養法	24.0 ~ 24.7	E ₀ C ₅₀ (0~72hr) : 4.1 [] E ₇ C ₅₀ (0~72hr) : 12.3 []				Rhone-Poulenc Agro (仏) (1994年)
10 非GLP	藻類生長 阻害試験 原体 (%)	緑藻 <i>Scenedesmus subspicatus</i>	初期濃度 2.05~2.10 ×10 ⁴ (cells/ml)	振とう 培養法	22.3 ~ 24.3	E ₀ C ₅₀ (0~72hr) : 3.84 [] E ₇ C ₅₀ (0~72hr) : 12.29 []				Rhone-Poulenc Agro (仏) (1996年)

(*) : 平均実測濃度に基づく

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

No.	試験の種類・ 被験物質	供試生物	1群当り 供試数	試験 方法	水温 (°C)	LC ₅₀ 又はEC ₅₀ (*) (µg/l)				試験機関 及び報告年
						[[]内は有効成分換算値]				
						24 hr	48 hr	72 hr	96 hr	
製剤 SC-1 非GLP	魚類急性毒性試験 (フェンアミドン 40%フロアブル)	コイ	10	半止水式	22.2 ~ 23.3	3.35 [1.340]	3.24 [1.296]	3.19 [1.276]	3.12 [1.248]	食品農医薬品 安全性評価 センター (2000年)
製剤 SC-2 非GLP	ミジンコ類急性遊泳 阻害試験 (フェンアミドン 40%フロアブル)	オオミジンコ	20	止水式	22.2 ~ 23.3	0.40 [0.16]	0.27 [0.11]	-	-	食品農医薬品 安全性評価 センター (2000年)
製剤 SC-3 GLP	藻類生長阻害試験 (フェンアミドン 40%フロアブル)	緑藻 <i>Selenastrum carpicornutum</i>	初期濃度 1.3×10 ⁴ (cells/ml)	振とう 培養法	23.0 ~ 23.3	E ₅₀ C ₅₀ (0~72hr) : 15.4 [6.16] E ₅₀ C ₅₀ (24~48hr) : >60 [24] E ₅₀ C ₅₀ (24~72hr) : >60 [24]				食品農医薬品 安全性評価 センター (2001年)
製剤 WG-1 非GLP	魚類急性毒性試験 (フェンアミドン3.9 %・ホセチル64% 顆粒水和剤)	コイ	10	半止水式	21.9 ~ 23.0	47.9 [1.87]	42.2 [1.65]	42.2 [1.65]	42.2 [1.65]	食品農医薬品 安全性評価 センター (2000年)
製剤 WG-2 非GLP	ミジンコ類急性遊泳 阻害試験 (フェンアミドン3.9 %・ホセチル64% 顆粒水和剤)	オオミジンコ	20	止水式	21	1.2 [0.05]	0.64 [0.025]	-	-	Safepham Laboratories (英) (1999年)
製剤 WG-3 非GLP	藻類生長阻害試験 (フェンアミドン3.9 %・ホセチル64% 顆粒水和剤)	緑藻 <i>Scenedesmus subspicatus</i>	初期濃度 1×10 ⁴ (cells/ml)	振とう 培養法	24.0 ~ 24.7	E ₅₀ C ₅₀ (0~72hr) : 14 [0.546] E ₅₀ C ₅₀ (0~72hr) : 29 [1.131]				Safepham Laboratories (英) (1999年)
製剤 WP-1 非GLP	魚類急性毒性試験 (フェンアミドン4.0 %・マンゼブ60% 水和剤)	コイ	10	半止水式	21.2 ~ 21.7	5.95 [0.238]	4.73 [0.189]	4.61 [0.184]	4.38 [0.175]	食品農医薬品 安全性評価 センター (2000年)
製剤 WP-2 非GLP	ミジンコ類急性遊泳 阻害試験 (フェンアミドン4.0 %・マンゼブ60% 水和剤)	オオミジンコ	20	止水式	21.2 ~ 21.7	1.44 [0.058]	0.67 [0.027]	-	-	食品農医薬品 安全性評価 センター (2000年)
製剤 WP-3 GLP	藻類生長阻害試験 (フェンアミドン4.0 %・マンゼブ60% 水和剤)	緑藻 <i>Selenastrum carpicornutum</i>	初期濃度 1.1×10 ⁴ (cells/ml)	振とう 培養法	23.1 ~ 23.4	E ₅₀ C ₅₀ (0~72hr) : 0.181 [0.007] E ₅₀ C ₅₀ (24~48hr) : 0.449 [0.018] E ₅₀ C ₅₀ (24~72hr) : 0.351 [0.014]				食品農医薬品 安全性評価 センター (2001年)

(*) : 設定濃度に基づく

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

1-3. 参考 (原体)

No.	試験の種類・ 被験物質	供試生物	1群当り 供試数	試験 方法	水温 (°C)	LC ₅₀ 又はEC ₅₀ (mg/ℓ)				試験機関 及び報告年
						24 hr	48 hr	72 hr	96 hr	
1 非GLP	魚類急性毒性試験 (スクリーニング試験) 原体	コイ	7	止水式	/	0.9 < LC ₅₀ < 3.0 (設定濃度)				Rhone-Poulenc Agro (仏) (1994年)
2 非GLP	魚類急性毒性試験 原体 ()	ニジマス	10	流水式	14.2 ~ 14.8	0.891 (*)	0.743 (*)	0.743 (*)	0.678 (*)	Rhone-Poulenc Agro (仏) (1995年)
3 非GLP	魚類急性毒性試験 原体 ()	ニジマス	10	流水式	12.7 ~ 13.7	1.00 ^(*)	0.81 ^(*)	0.74 ^(*)	0.74 ^(*)	Rhone-Poulenc Agro (仏) (1997年)
4 非GLP	魚類急性毒性試験 原体 ()	ブルキール	20	流水式	21.1 ~ 22.4	0.74 ^(*)	0.74 ^(*)	0.74 ^(*)	0.74 ^(*)	Rhone-Poulenc Agro (仏) (1997年)
5 非GLP	ミジンコ類21日間 影響試験 原体 ()	オオミジンコ	20	半止水式	19.6 ~ 21.5	NOEC : 0.0125 ^(*) LOEC : 0.029 ^(*)				Rhone-Poulenc Agro (仏) (1997年)
6 GLP	ユスリカ幼虫影響 試験 原体 ()	ユスリカ <i>Chironomus riparius</i>	100(25匹×4 反復)	止水式底 質/水系ス 7d 24日 間暴露	20.0 ~ 22.2	羽化率及び発育率から NOEC : 0.050 LOEC : 0.100 (設定濃度)				Rhone-Poulenc Agro (仏) (1998年)

(*) : 平均実測濃度に基づく

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

2. 有用昆虫に対する急性毒性

2-1 ミツバチ

資料 No.	供試生物 (年齢)	1群当り 供試数	供試薬剤	投与量/試験方法	結 果	試験機関 及び報告年
1	ミツバチ (1~6週齢)	接触毒性: 30頭	原 体 (%)	<u>接触(局所処理)毒性</u> 6.25, 12.5, 25.0, 50.0 及び100.0 µg/ハチ	<u>接触毒性</u> LD ₅₀ (µg/ハチ) 72時間 : 84.6 96時間 : 74.8	Institut fuer Biologische Analytik und Consulting IBACON GmbH (独) (1998年)
		経口毒性: 30頭	原体は、 アセトンに 溶解させて 供試した。	<u>経 口 毒 性</u> 10.1, 20.2, 41.2, 79.2 及び159.8 µg/ハチ	<u>経口毒性</u> LD ₅₀ (µg/ハチ) 72時間及び96時間: 算出不能 (159.8 µg/ハチ群では、30%の 死亡率が認められた。その他の 投与群では、死亡例は認められ なかった。)	

2-2 蚕

資料 No.	供試生物 (年齢)	1群当り 供試数	供試薬剤	投与量/試験方法	結 果	試験機関 及び報告年
2	蚕 品種: 春嶺×鐘月 (4齢への脱皮直後の起蚕)	20頭 ×3反復	フェンアミドン 40%フロアブル (フェンアミドン 500 g/l)	0.005, 0.05, 0.5 及び 5 mg / 50 g 人工飼料 [それぞれ検体 500000倍, 50000倍, 5000倍, 500倍 希釈に相当] 試験開始日及び試験終了後 2日目に混餌投与した。	「5mg/50g人工飼料投与群に おいて、摂食阻害と生育遅延 が認められたが、その他の影 響は認められなかった。 その他の投与群において、蚕 への影響は認められなかつ た。	日本植物 防疫協会 研 究 所 (1999年)
3	蚕 品種: 錦秋×鐘和 (晩秋蚕期)	500頭 ×2連制	フェンアミドン 40%フロアブル (フェンアミドン 500 g/l)	投与量: 5000倍液, 120 g/10 a 桑に散布処理(単回)後、所 定日数の経過後に蚕に供餌 した。	残 毒 期 間: 11日 安全基準日数: 21日以上	岩手県植物 防疫協会 (1999年)
4	蚕 品種: ぐんま×200 (晩々秋蚕期)	500頭 ×2連制	フェンアミドン 40%フロアブル (フェンアミドン 500 g/l)	投与量: 5000倍液, 120 g/10 a 桑に散布処理(単回)後、所 定日数の経過後に蚕に供餌 した。	残 毒 期 間: 3日 安全基準日数: 7日	群馬県蚕業 試 験 場 (1999年)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はパイエルクロップサイエンス株式会社にある。

2-4 鳥類に対する影響

資料 No.	供試生物 及び 試験の種類	供試 薬剤	1群当たり 供試数	投与方法及び 投与量(mg/kg)	LD ₅₀ 及び 無毒性量	観察された影響等	試験機関 (報告年)
8	コリンズラ (<i>Colinus virginianus</i>) 強制経口 毒性試験	原体 (%)	雌雄 各5羽	以下の用量で単回 強制経口した。 対照(コーン油), 500, 1000及び 2000	LD ₅₀ : 2000mg/kg以上 無毒性量: 2000mg/kg	いずれの群でも死亡例は 認められず、健康状態は 良好であった。体重及び 摂餌量に投与に関連した 変化はみられなかった。	Huntingdon Life Science (英) (1997年)
9	コリンズラ (<i>Colinus virginianus</i>) 混餌投与 毒性試験	原体 (%)	10羽	検体を、以下の 用量で5日間混餌 投与し、その後の 3日間は、検体を 含まない飼料を 与えた。 <u>用量</u> 対照(基礎飼料) 163, 325, 650, 1300, 2600, 5200	LC ₅₀ : 5200mg/kg以上 無毒性量: 5200mg/kg	一般状態及び死亡: 325ppm群の1羽が、試験 5日目に開脚を示し、試 験7日目に死亡したが、 検体投与に関連があると は考えられなかった。 その他に死亡例及び一般 状態の変化は認められな かった。 <u>体重及び摂餌量:</u> いずれの投与群でも変化 は認められなかった。 <u>剖検:</u> 試験終了時に、途中死亡 鳥並びに最高投与群及び 対照群の全生存鳥につい て剖検を行った。投与に 関連した異常は認められ なかった。	Huntingdon Life Science (英) (1997年)
10	マガモ (<i>Anas platyrhynchos</i>) 混餌投与 毒性試験	原体 (%)	10羽	検体を、以下の 用量で5日間混餌 投与し、その後の 3日間は、検体を 含まない飼料を 与えた。 <u>用量</u> 対照(基礎飼料), 163, 325, 650, 1300, 2600 及び 5200	LC ₅₀ : 5200mg/kg以上 無毒性量: 2600mg/kg	一般状態及び死亡: 投与に関連した変化は 認められなかった。 <u>体重及び摂餌量:</u> 5200ppm群で、体重増加 の抑制及び摂餌量の減少 が認められた。 <u>剖検:</u> 試験終了時に、最高投与 群及び対照群の全生存鳥 について剖検を行った。 投与に関連した異常は認 められなかった。	Huntingdon Life Science (英) (1997年)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

2-5 その他の有用動植物等に対する影響

(1) ミミズ

供試生物：シマミミズ (*Eisenia foetida*)、開始時2ヶ月令以上、環帯を有する。

生体重量、300~600mg。

群当たり供試数：40匹 (10匹×4反復)

供試薬剤：原体 () (%)

試験方法：予備試験に基づき、人工土壤に検体を加え 0(対照群)、3、8、17、36及び80mg/kg土壤 (乾重量) の濃度の供試土壤を培養基としてシマミミズを14日間暴露させた。暴露開始7日及び14日後にミミズの生死及び行動の変化について調査した。また、暴露開始前と暴露開始14日後に、生体体重を測定し、平均体重変化率を調査した。

試験結果：結果を下表にまとめた。

検 体 (mg/kg土壤)	死亡率 (%)		体 重 変 化 暴露14日間の群当り平均体重変化率 (%)
	7 日 後	14 日 後	
0 (対照群)	0	0	-8.75
3	0	0	-3.23
8	0	0	-8.11
17	10	10	-7.35
36	90	90	-2.12
80	100	100	ND

ND：暴露開始14日後の死亡率が100%のため、測定不能。

0 (対照群)、3及び8mg/kg土壤群では、暴露開始7及び14日後に死亡例は認められなかった。17、36及び80mg/kg土壤群では、暴露開始7日及び14日後の死亡率がそれぞれ10%、90%、100%であった。

対照群を含む全群において、暴露期間中の体重減少が認められた。対照群が最も大きな体重減少率を示したため、これらの体重減少は検体による影響とは考えなかった。

以上の結果、検体のLC₅₀ (7日間及び14日間) 及び最大無影響濃度 (NOEC、14日間) は次のとおりであった。

LC₅₀ (7日間及び14日間) : 25mg/kg土壤

NOEC (14日間) : 8mg/kg土壤

試験機関：Rhone-Poulenc Agro (仏)

報告書作成年：1996年

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

VII. 使用時安全上の注意、解毒方法

1. 使用時安全上の注意

① ビトリーンフロアブル（フェンアミドン40.0%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 レイデン水和剤（フェンアミドン3.9%・ホセチル64.0%水和剤）

本剤は眼に対して刺激性があるので、散布液調製時及び散布の際は保護眼鏡を着用して薬剤が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。

③ センクラス水和剤（フェンアミドン4.0%・マンゼブ60.0%水和剤）

(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。

(2) 本剤は皮膚に対して刺激性があるので皮膚に付着しないよう注意すること。

付着した場合には直ちに石けんでよく洗い落とすこと。

(3) 散布液調製時及び散布の際は保護眼鏡、農薬用マスク、不浸透性手袋、ゴム長靴、不浸透性防除衣などを着用するとともに保護クリームを使用すること。作業後は直ちに身体を洗い流し、洗眼・うがいをするとともに衣服を交換すること。

(4) 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。

(5) かぶれやすい体質の人は作業に従事しないようにし、施用した作物等との接触を避けること。

(6) 夏期高温時の使用を避けること。

2. 解毒法及び治療法

特になし

3. 製造時、使用時等における事故例

特になし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

VIII. 毒性

<毒性試験 一覧表>

1. 原体を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類 ・ 期間	供試生物	1群当り 供試数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁	
1-1 (GLP)	急性毒性 14日間観察	マウス	雌雄各5	経口	雄雌: 2000	雄雌: >2000	CIT[仏] (2000年)	毒-9	
1-2 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	雌雄各5	経口	雄: 700, 850, 1000及び 5000 雌: 700, 850, 1000, 2000及び5000	雄: >5000 雌: 2028	Rhone Poulenc Sophia Antipolis[仏] (1997年)	毒-10	
1-3 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	雌雄各5	経皮	雄雌: 2000	雄雌: >2000	Rhone Poulenc Sophia Antipolis[仏] (1997年)	毒-12	
1-4 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	雌雄各5	吸入	雄雌: 2.1 mg/ℓ	雄雌: >2.1mg/ℓ	Huntingdon Life Science [英] (1998年)	毒-13	
2-1 (GLP)	皮膚刺激性 72時間観察	ウサギ	雄6	皮膚	雌: 500mg	刺激性なし	Rhone-Poulenc Sophia Antipolis[仏] (1997年)	毒-15	
2-2 (GLP)	眼刺激性 72時間観察	ウサギ	雄6	結膜囊 処理	雄: 100mg	刺激性なし	Rhone-Poulenc Sophia Antipolis[仏] (1997年)	毒-16	
3 (GLP)	皮膚感作性 (Maximization法) 48時間観察	モルモット	対照群: 雌雄各5 検体投与群: 雌雄各10	経皮感 作及び 惹起	感作: 1%パラフィン オイル溶液 惹起: 500mg	感作性なし	CIT[仏] (1997年)	毒-17	
4 (GLP)	急性神経毒性 14日間観察	ラット	雌雄各10	経口	125, 500及び2000 mg/kg	雄: 500 雌: 125	Huntingdon Life Science [英] (1999年)	毒-19	
5 除外	急性遅発性神経毒 性	遅発性神経毒性を有する既知の化学物質との化学構造上の相関などからみて、遅発性 神経毒性を有するおそれがないと認められることから試験除外							毒-24

アンダーラインを付した試験は食品安全委員会で評価済みの成績を示す。

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/day)			LD ₅₀ 値又は 無毒性量 (mg/kg/day)	試験機関 (報告年)	頁
					ppm	雄	雌			
6-1 (GLP)	90日間反復 経口投与毒性 (90日間投与)	ラット	雌雄各10	混 餌	ppm 0 50 150 500 5000	雄 0 2.94 8.95 29.68 305.48	雌 0 3.4 10.55 35.39 337.19	雌雄：500ppm (雄 29.68) (雌 35.39)	Rhone-Poulenc Sophia Antipolis[仏] (1995年)	毒- 25
6-2 (GLP)	90日間反復 経口投与毒性 (90日間投与)	ラット	雌雄各10	混 餌	ppm 0 60 150 1000 5000	雄 0 4.05 10.41 68.27 343.93	雌 0 4.81 12.00 83.33 380.68	雄：150ppm (10.41) 雌：1000ppm (83.33)	Rhone-Poulenc Sophia Antipolis[仏] (1997年)	毒- 30
6-3 (GLP)	90日間反復 経口投与毒性 (90日間投与)	マウス	雌雄各10	混 餌	ppm 0 50 200 1000 5000	雄 0 11.31 44.49 220.17 1064.25	雌 0 13.70 54.13 273.86 1375.17	雄：1000ppm (220.17) 雌：200ppm (54.13)	Rhone-Poulenc Sophia Antipolis[仏] (1999年)	毒- 36
6-4 (GLP)	90日間反復 経口投与毒性 (13週間投与)	イヌ	雌雄各4	経 口 (カプセル)	雌雄：0, 10, 100及び500			雌雄：100	CIT[仏] (1999年)	毒- 40
7-1 除 外	2日間反復 経皮投与毒性	急性経皮毒性に関する試験成績の結果から、強い経皮毒性を有するおそれがないと認められることから試験除外								毒- 44
7-2 (GLP)	4週間反復 経皮投与毒性	ラット	雌雄各10	経 皮	雌雄：0及び1000			雌雄：1000	WIL Research [米] (1999年)	毒- 45
8 除 外	90日間反復 吸入毒性	急性吸入毒性に関する試験成績の結果から、強い吸入毒性を有するおそれがないと認められることから試験除外								毒- 49
9 (GLP)	反復経口投与 神経毒性 (13週間投与)	ラット	雌雄各10	混 餌	ppm 0 150 1000 5000	雄 0 11.2 73.5 392.3	雌 0 12.7 83.4 414.2	雌雄：1000ppm (雄 73.5) (雌 83.4) 神経毒性は認められず。	Huntingdon Life Science [英] (2001年)	毒- 50
10 除 外	28日間反復投 与遅発性神経 毒性	遅発性神経毒性を有する既知の化学物質との化学構造上の相関などからみて、遅発性神経毒性を有するおそれがないと認められることから試験除外								毒- 54

アンダーラインを付した試験は食品安全委員会で評価済みの成績を示す。

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/day)			LD ₅₀ 値又は 無毒性量 (mg/kg/day)	試験機関 (報告年)	頁
					ppm	雄	雌			
11-1 (GLP)	1年間反復経 口投与毒性/ 発癌性 併合 (1年間反復経 口投与毒性: 52週間投与) (発癌性: 104 週間投与)	ラット	Part A 雌雄 各70	混 餌	ppm	雄	雌	雌雄: 60ppm (雄 2.83) (雌 3.63)	Rhône-Poulenc Sophia Antipolis[仏] (1999年)	毒- 55
					0	0	0			
					60	2.83	3.63			
					150	7.07	9.24			
					1000	47.68	60.93			
			Part B 雌雄 各70 (回復群 雌雄各15)	混 餌	ppm	雄	雌	催腫瘍性は認めら れず。		
					0	0	0			
					5000	260.13	335.10			
11-2 (GLP)	発癌性 (80週間投与)	マウス	雌雄 各65	混 餌	ppm	雄	雌	雌雄: 70ppm (雄 9.5) (雌 12.6)	Central Toxicology Lab. [英] (1999年)	毒- 86
					0	0	0			
					70	9.5	12.6			
					350	47.5	63.8	催腫瘍性は認めら れず。		
					3500	525.5	690.5			
					7000	1100.2	1393.2			
11-3 (GLP)	慢性毒性 (52週間投与)	イス	雌雄 各4	経 口 (カプセル)	雌雄: 0, 10, 100及び1000			雌雄: 100	CIT[仏] (1999年)	毒- 98
12-1 (GLP)	繁殖毒性 (2世代)	ラット	雌雄 28	混 餌	ppm	雄	雌	親、児動物: 60ppm	Instituto di Ricerche Biomediche [伊] (1999年)	毒-104
					P:					
					0	0	0	P:		
					60	3.90	5.15	(雄 3.90) (雌 5.15)		
					1000	63.8	84.4			
					5000	328.3	459.6	F ₁ :		
								(雄 4.0) (雌 5.4)		
					F ₁ :					
					0	0	0	繁殖能に対する影 響は認められず。		
					60	4.0	5.4			
					1000	68.6	89.2			
					5000	353.2	438.3			
12-2 (GLP)	催奇形性 (10日間投与)	ラット	雌 25	経 口	0, 25, 150, 1000			母体: 150 胎児: 150 催奇形性は認めら れず。	Rhône-Poulenc Sophia Antipolis[仏] (1997年)	毒-115
12-3 (GLP)	催奇形性 (23日間投与)	ウサギ	雌 30	経 口	0, 10, 30, 100			母体: 10 胎児: 100 催奇形性は認めら れず。	Rhône-Poulenc Sophia Antipolis[仏] (1999年)	毒- 122

アンダーラインを付した試験は食品安全委員会で評価済みの成績を示す。

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 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁								
13-1 (GLP)	変異原性 復帰変異試験	サルモネラ菌 TA 100, TA 1535, TA 102, TA 98, TA1537	—	<i>in vitro</i>	試験Ⅰ(プレート混和法) S9mix +/- : 0, 50, 100, 250, 500, 1000及び 2000(μg/プレート) 試験Ⅱ(液体プレートインキュベーション)法 S9mix + : 0, 10, 25, 100, 250, 500及び1000 (μg/プレート) S9mix - : 0, 50, 100, 250, 500, 1000及び2500 (μg/プレート)	陰性	Rhone-Poulenc Sophia Antipolis(仏) (1996年)	毒-126								
13-2 (GLP)	変異原性 突然変異誘発性試験	マウス リンパ腫細胞 L5178Y	—	<i>in vitro</i>	細胞毒性—濃度設定試験 S9 mix +/- (μg/ml) : 0, 18.75~600(6濃度) 突然変異試験 試験Ⅰ(μg/ml) : <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <tr> <td>S9 mix -</td> <td>S9 mix +</td> </tr> <tr> <td>0, 12.5~150</td> <td>0, 3.125~50</td> </tr> </table> 試験Ⅱ <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <tr> <td>S9 mix -</td> <td>S9 mix +</td> </tr> <tr> <td>0, 50~200</td> <td>0, 6.25~43.75</td> </tr> </table>	S9 mix -	S9 mix +	0, 12.5~150	0, 3.125~50	S9 mix -	S9 mix +	0, 50~200	0, 6.25~43.75	陽性 [S9 - において陰性]。 [S9 + において陽性]。	Covance laboratories [英] (1999年)	毒-129
S9 mix -	S9 mix +															
0, 12.5~150	0, 3.125~50															
S9 mix -	S9 mix +															
0, 50~200	0, 6.25~43.75															
13-3 (GLP)	変異原性 染色体異常誘発試験	ヒト末梢血 リンパ球 培養細胞	—	<i>in vitro</i>	試験Ⅰ(μg/ml) S9mix +(処理3h+回復17h) : 2, 907, 4, 152, 5, 932 S9mix -(処理20h+回復0h) : 147, 210, 300 試験Ⅱ(μg/ml) S9mix +(処理3h+回復17h) : 22, 53, 30, 03, 40, 05 S9mix - ①(処理3h+回復17h) : 22, 53, 30, 03, 40, 05 ②(処理3h+回復17h) : 300(μg/ml)	陽性 [S9 +/- において陽性]。	Covance laboratories [英] (1999年)	毒-133								
13-4 (GLP)	変異原性 小核試験	マウス	雄雌各5	腹腔内	0, 500, 1000及び2000	陰性	Covance laboratories [英] (1999年)	毒-136								
13-5 (GLP)	変異原性 DNA修復試験	枯草菌	—	<i>in vitro</i>	S9 mix +(μg/プレート) : 0, 135, 269, 538, 1076, 2153 及び 4305 S9 mix -(μg/プレート) : 0, 67.3, 135, 269, 538, 1076 及び 2153	陰性	安評センター (2000年)	毒-138								
13-6 (GLP)	変異原性 不定期DNA合成試験	ラット初代 肝培養細胞	—	<i>in vitro</i>	試験Ⅰ(μg/ml) : 0.064, 0.32, 1.6, 8.0, 40, 200, 1000 及び 5000 試験Ⅱ(μg/ml) : 1.25, 2.5, 5, 10, 20 及び 30	陰性	Covance laboratories [英] (1999年)	毒-140								
13-7 (GLP)	変異原性 不定期DNA合成試験	ラット	雄5	経口	800, 2000	陰性	Covance laboratories [英] (1999年)	毒-142								

アンダーラインを付した試験は食品安全委員会で評価済みの成績を示す。

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 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁	
14 (非GLP)	中 枢 神 經 系 循 環 器 系 自 律 神 經 系 消 化 器 系 骨 格 筋 血 液 系	一般状態	マウス 雄 5	経口	0, 200, 600 及び2000	無作用量: 600 作用量: 2000	安評センター (2000年)	毒-144	
		自発運動量	マウス 雄 8		0, 200, 600 及び2000	無作用量: 600 作用量: 2000			
		痙攣誘発 (電撃痙攣)	マウス 雄 6		0, 200, 600 及び2000	無作用量: 2000 作用量: >2000			
		体温 (直腸温)	ラット 雌 6		0, 200, 600 及び2000	無作用量: 600 作用量: 2000			
		・収縮期 ・血圧	ラット 雌 6		0, 200, 600 及び2000	無作用量: 600 作用量: 2000			
		・心拍数							
		・アセチルリン (Ach) 惹起収縮 ・ヒスタミン (His) 惹起収縮 ・塩化バリウム (BaCl ₂) 惹起収縮	モルモット 摘出回腸 標本		<i>in vitro</i> (マグヌ ス槽)	0, 1×10 ⁻⁵ , 1×10 ⁻⁵ , 1×10 ⁻⁴ (g/ml)			無作用量: 1×10 ⁻⁶ g/ml 作用量: 1×10 ⁻⁵ g/ml
		小腸輸送能: 活性炭素未 移行率	マウス 雄 8		経口	0, 200, 600 及び2000			無作用量: 600 作用量: 2000
		懸垂動作 試験	マウス 雄 8		経口	0, 200, 600 及び2000			無作用量: 2000 作用量: >2000
		・プロトロンビン 時間 ・活性化 部分トロンボ プラスチ ン時間 ・フィブリ ノーゲン量	ラット 雌 6		経口	0, 200, 600 及び2000			無作用量: 2000 作用量: >2000
15 (非GLP)							毒-150		

アンダーラインを付した試験は食品安全委員会では評価済みの成績を示す。

2. 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 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁
16-1 (GLP)	動物/埴 急性毒性 14日間観察	ラット	雄雌各5	経口	雄雌：2000	雄雌：176	CIT[仏] (1999年)	毒-156
16-2 (GLP)	物/土壌/ 水分解/ 水中光分 解代謝物 変異原性 (復帰変異)	サモネラ菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537 大腸菌 WP2uvrA	-	in vitro	試験Ⅰ(μg/プレート) S9 mix+/-: 8, 40, 200, 1000, 5000 試験Ⅱ(μg/プレート) S9 mix+/-: 51.2, 128, 320, 800, 2000, 5000	陰性	Covance laboratories [英] (1999年)	毒-157
16-3 (GLP)	小核 試験	マウス	雄 3	in vivo	0, 37.5, 75, 150	陰性	Covance laboratories [英](1999年)	毒-160
16-4 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	雄雌各5	経口	雄雌：500, 1000, 2000	雄雌：152 0	CIT[仏] (1999年)	毒-162
16-5 (GLP)	90日間反復 経口投与毒 性	ラット	雄雌各1 0	混餌	雄雌：100, 500, 2500ppm	雄雌：100	Rhone-Poulenc Sophia Antipol is[仏](1999年)	毒-163
16-6 (GLP)	植物/土 壌代謝物 変異原性 (復帰変異)	サモネラ菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537 大腸菌 WP2uvrA	-	in vitro	試験Ⅰ(μg/プレート) S9 mix+/-: 8, 40, 200, 1000, 5000 試験Ⅱ(μg/プレート) S9mix+/-: 312.5, 625, 1250, 2500, 5000	陰性	Covance laboratories [英] (1999年)	毒-167
16-7 (GLP)	変異原性 突然変異 誘発性試験	マウス リンパ腫細 胞 L5178Y	-	in vitro	試験Ⅰ(μg/プレート) S9 mix+/-: 100, 200, 400, 800, 1600 試験Ⅱ(μg/プレート) S9mix+/-: 400, 800, 1200, 1600	陰性	Covance laboratories [英] (1999年)	毒-170
16-8 (GLP)	小核 試験	マウス	雄 5	in vivo	0, 75, 150, 300	陰性	Covance laboratories [英](1999年)	毒-172
16-9 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	雄雌各5	経口	雄雌：2000	雄雌： >2000	CIT[仏] (1999年)	毒-174
16-10 (GLP)	90日間反復 経口投与毒 性	ラット	雄雌 各10	混餌	雄雌：0, 150, 1500, 5000ppm	雄雌：150	Rhone-Poulenc Sophia Antipol is[仏](1999年)	毒-175
16-11 (GLP)	水分解/ 水中光分 解代謝物 変異原性 (復帰変異)	サモネラ菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537 大腸菌 WP2uvrA	-	in vitro	試験Ⅰ(μg/プレート)S9 mix +/-: 8, 40, 200, 1000, 5000 試験Ⅱ(μg/プレート)S9mix- : 312.5, 625, 1250, 2500, 5000 S9mix+ : 62.5, 125, 250, 1000, 2000	陰性	Covance laboratories [英] (1999年)	毒-181
16-12 (GLP)	変異原性 突然変異 誘発性試験	マウス リンパ腫細 胞 L5178Y	-	in vitro	試験Ⅰ(μg/プレート)S9 mix +/-: 50, 100, 200, 400, 800 試験Ⅱ(μg/プレート)S9mix +/-: 100, 200, 400, 800	陰性	Covance laboratories [英](1999年)	毒-184
16-13 (GLP)	小核 試験	マウス	雄雌各 5	in vivo	0, 500, 100, 2000	陰性	Covance laboratories [英](1999年)	毒-186

アンダーラインを付した試験は食品安全委員会 で評価済みの成績を示す。

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 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁	
製剤 SC-1 (GLP)	急性毒性 40%水和剤(7077μL) (15日間観察)	マウス	雌雄各5	経口	雌雄: 5000	雌雄: >5000	実医研 (2000年)	毒-188	
製剤 SC-2 (GLP)	急性毒性 40%水和剤(7077μL) (14日間観察)	ラット	雌雄各5	経口	雌雄: 5000	雌雄: >5000	Springhorn Laboratories	毒-189	
製剤 SC-3 (GLP)	急性毒性 40%水和剤(7077μL) (14日間観察)	ウサギ	雌雄各5	経皮	雌雄: 5000	雌雄: >5000	[米] (1999年)	毒-190	
製剤 SC-4	急性毒性吸入 40%水和剤(7077μL)	本剤はくん蒸剤、くん煙剤等当該農業の成分物質を気化させて使用する農業以外の農業であることから提出除外。							毒-191
製剤 SC-5 (GLP)	皮膚刺激性 40%水和剤(7077μL) (48時間観察)	ウサギ	雄4, 雌2	皮膚	0.5ml	軽度の刺激性		毒-192	
製剤 SC-6 (GLP)	眼刺激性 40%水和剤(7077μL) (3日間観察)	ウサギ	雌雄各3	結膜囊 処理	0.1ml	中程度の刺激性	Springhorn Laboratories	毒-193	
製剤 SC-7 (GLP)	皮膚感受性 40%水和剤(7077μL) Buehler法 (48時間観察)	モルモット	対照群: 雌雄各6 検体感受群: 雌雄各10	経皮感作 及び惹起	感作及び惹起: 0.3ml	感作性なし	[米] (1999年)	毒-194	
製剤 WG-1 (GLP)	急性毒性 フェンアミドン3.9%・ ホセチル64%水和剤 (1 5日間観察)	マウス	雌雄各5	経口	雌雄: 5000	雌雄: >5000	実医研 (2000年)	毒-196	
製剤 WG-2 (GLP)	急性毒性 フェンアミドン3.9%・ ホセチル64%水和剤 (1 4日間観察)	ラット	雌雄各5	経口	雌雄: 2000	雌雄: >2000	Chrysalis	毒-197	
製剤 WG-3 (GLP)	急性毒性 フェンアミドン3.9%・ ホセチル64%水和剤 (1 4日間観察)	ラット	雌雄各5	経皮	雌雄: 2000	雌雄: >2000	Preclinical Services	毒-198	
製剤 SC-4	急性毒性吸入 フェンア ミドン3.9%・ホセチル 64%水和剤	本剤はくん蒸剤、くん煙剤等当該農業の成分物質を気化させて使用する農業以外の農業であることから提出除外。							毒-199
製剤 WG-5 (GLP)	皮膚刺激性 フェンアミドン3.9%・ ホセチル64%水和剤 (7 2時間観察)	ウサギ	雄3	皮膚	0.5g	刺激性なし	Chrysalis Preclinical Services	毒-200	
製剤 WG-6 (GLP)	眼刺激性 フェンアミドン3.9%・ ホセチル64%水和剤 (7 2時間観察)	ウサギ	雄3	結膜囊 処理	注射用水懸濁液 0.1ml (9 3mg)	刺激性あり	[仏] (1999年)	毒-201	
製剤 WG-7 (GLP)	皮膚感受性 フェンアミドン3.9%・ ホセチル64.0% 水和剤 [Buehler法] (48時間観察)	モルモット	対照群: 雌雄各5 検体感受群: 雌雄各10	経皮感作 及び惹起	検体ペースト0.5ml (検体濃度85%)	感作性なし		毒-202	

アンダーラインを付した試験は食品安全委員会で評価済みの成績を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

試験実施機関

- CIT : Centre International de Toxicologie
BP 563-27005 Evreux
フランス
- Rhone-Poulenc Agro Sophia Antipolis : Rhone-Poulenc Secteur Agro (Rhone-Poulenc Agrochimie)
Sophia Antipolis研究所
355, rue Dostoievski
BP153 F-06903 Sophia Antipolis Cedex
フランス
- Huntingdon Life Science : Huntingdon Life Science Limited
P.O. Box 2, Huntingdon,
Cambridgeshire, PE18 6ES
英国
- Central Toxicology Lab. : Central Toxicology Laboratory
Alderley Park, Macclesfield
Cheshire, 英国
- Istituto di Ricerche Biomediche : Istituto di Ricerche Biomediche
"Antoine Marxer" RBM S.p.A
Via Ribes, 1
10010-COLLERETTO GIACOSA (Torino)
イタリア
- Covance Laboratories : Covance Laboratories Limited
Otley Road, Harrogate
North Yorkshire HG3 1PY
英国
- 安評センター : (財)食品農医薬品安全性評価センター
静岡県磐田郡福田町塩新田字荒浜582-2
- 実医研 : 株式会社 実医研
群馬県吾妻郡吾妻町御宇大戸3303-58
- Springborn Laboratories : Springborn Laboratories Inc.
Ohio Research Center
640 North Elizabeth Street
Spencerville, Ohio 45887
USA
- Chrysalis Preclinical Services : Chrysalis Preclinical Services-Europe
Les Oncins, B.P. 0118, 69593 L'Arbresle Cedex, フランス
- WIL Research : WIL Research Laboratories, Inc.
1407 George Road, Ashland, OH, アメリカ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

1. 原体

1. 急性毒性

1) 急性経口毒性

マウスにおける急性経口毒性試験

(資料No. 1-1)

試験機関：C.I.T (仏)

報告書作成年：2000年[GLP]

検体の純度：

供試動物：OF1 IC0マウス、6週齢、体重 雄 28.0 ± 1.0 g、雌 24.5 ± 1.1 g、各群雌雄各5匹

観察期間：14日間観察

投与方法：検体を0.5%メチルセルロースに懸濁して経口投与した。対照群には、溶媒のみを投与した。

観察・検査項目：中毒症状及び死亡例について、投与後数時間は頻繁に観察し、その後は14日にわたって少なくとも1日に1回観察した。体重を週に1回測定した。

結 果：

投 与 方 法	経 口
投 与 量 (mg/kg)	0(溶媒対照), 2000
L.D ₅₀ (mg/kg)	雌雄とも >2000
死亡開始時間および終了時間	死亡例は認められなかった。
症状発現時間及び消失時間	症状は認められなかった。
毒性徴候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雌雄とも 2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 2000

2000mg/kg投与群の雌4匹において、軽度の体重減少が投与後7日～14日目に認められた。

剖検所見では、投与に関連した異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

ラットにおける急性経口毒性試験

(資料No. 1-2)

試験機関：Rhone-Poulenc Sophia Antipolis(仏)
報告書作成年：1997年[GLP]

検体の純度：

供試動物：Sprague Dawley系ラット、8週齢、体重 雄 243～327 g、雌 168～223 g、
一群雌雄各 5匹 (但し、2000mg/kg投与群は雌 5匹のみ。)

観察期間：14日間観察

投与方法：検体を0.5%メチルセルローズ蒸留水溶液に懸濁し、0 (溶媒対照)、700、850、1000、2000 (雌のみ)、5000mg/kgの用量で経口投与した。

観察・検査項目：投与日に投与後 1時間目およびさらに1回以上、全動物について一般状態、瀕死および死亡を観察した。その後は14日間にわたり、動物の中毒症状を毎日 1回以上記録し、動物の瀕死および死亡を1日2回検査した。各動物について体重を、投与前日、投与日、投与後 1日目、7日目および14日目に、また死亡が認められた場合に測定した。

試験終了時の全生存動物について、剖検を行った。

結果：

投 与 方 法	経 口
投 与 量 (mg/kg)	雄：0 (溶媒対照), 700, 850, 1000, 5000 雌：0 (溶媒対照), 700, 850, 1000, 2000, 5000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄：>5000 雌：2028 (982～4186)
死亡開始時間及び終了時間	投与日
症状発現時間及び消失時間	投与後 1時間目から発現 投与後 2日目には消失
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雄：850 雌：1000
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雄 5000 雌 -

雄に死亡例は認められなかった。

雌では、5000mg/kg投与群で 5匹、2000mg/kg投与群で 2匹が投与日に死亡した。700mg/kg投与群で 1匹が投与日に死亡したが、偶発的なものと考えられた。1000および850mg/kg投与群の雌動物に、死亡例は認められなかった。

認められた中毒症状は、次のとおりであった。

5000および1000mg/kg投与群の雄では、自発運動の減少が投与日を含め2日間認められ、その後は消失した。

投与日に全て死亡した5000mg/kg群の雌では、自発運動の減少、円背位、失調

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

性歩行、虚脱、立毛および緩徐呼吸が認められた。2000mg/kg投与群の雌では、円背位、虚脱、立毛および緩徐呼吸が認められた。これらの症状は、投与日に認められ、生存した3匹では投与後1日目には回復した。
1000mg/kg投与群の雌、および850および750mg/kg投与群の雌雄に症状は認められなかった。

生存動物の体重に、投与の影響は認められなかった。

剖検所見では、投与に関連した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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

2) 急性経皮毒性

ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料No. 1-3)

試験機関：Rhone Poulenc Sophia Antipolis(仏)

報告書作成年：1997年[GLP]

検体の純度：

供試動物：Sprague Dawley系ラット、8週齢、体重 雄268～296 g、雌199～221 g、
雌雄各5匹

観察期間：14日間観察

投与方法：所定量の検体を、ガーゼパットに取り生理食塩水で湿らせて、剃毛した背部皮膚
(体表面積の約10%に相当)に24時間適用(経皮投与)した。

観察・検査項目：投与日に投与開始後 1時間およびさらに2回以上、全動物について一般状態、
瀕死および死亡を観察した。その後は14日間にわたり、動物の中毒症状を毎日1
回以上記録し、動物の瀕死および死亡を11/2回検査した。
各動物について体重を、投与前日、投与後 6日目及び14日目に測定した。
試験終了時の全生存動物について剖検を行った。

結 果：

投 与 方 法	経 皮
投 与 量 (mg/kg)	2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄とも >2000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間 及び消失時間	症状は認められなかった。
毒性徴候の認められなかつ た最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 2000
死亡例の認められなかつ た最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 2000

体重に、投与の影響は認められなかった。

剖検所見では、投与に関連した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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

3) 急性吸入毒性

ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料No.1-4)

試験機関：Huntingdon Life Science(英)
[GLP]

報告書作成年：1998年

検体の純度：

供試動物：Sprague Dawley系ラット、8~9週齢、体重 雄188~212 g、雌177~194 g
各群雌雄各 5匹

観察期間：暴露後14日間観察

暴露方法：試験動物を鼻部暴露型チャンバーに固定し、4時間暴露した。

検体を25% (w/w) アセトン溶液とし、エアロゾル発生装置を用いてエアロゾルを発生させ、吸入用の空気を調製した。検体の空气中濃度は、アセトン蒸気が中毒濃度域を超えない範囲で得られる最高濃度と考えられた。対照群は、検体暴露群と同じ濃度のアセトン蒸気(設定気中濃度：16.6mg/ℓ)に4時間鼻部暴露させた。

チャンバー内条件は、下表のとおりである。

設定濃度 (mg/ℓ)	5.5
実際濃度 (mg/ℓ)	2.1
粒子径分布：(累積%)	
9.8 μm	99.4
6.0	89.6
3.5	43.7
1.55	19.5
0.93	8.7
0.52	2.0
空気力学的質量中位径 (μm)	2.5 μm
吸入可能な粒子 (<7 μm) の割合 (%)	93
チャンバー容積	約 30 ℓ
チャンバー内通気量	20 ℓ/分
暴露条件	エアロゾル、4時間鼻部暴露

粒子径分布は平均値 (n=2)

観察・検査項目：暴露中及び暴露後14日間、中毒症状及び生死を観察した。

検体暴露群および対照群について、体重、摂餌量および摂水量を毎日測定した。

観察期間終了時に全生存動物を屠殺し、剖検を行い、肺の重量を測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

結 果：

投 与 方 法	吸 入
暴 露 濃 度 (mg/ℓ)	雌雄 2.1
LC ₅₀ (mg/ℓ)	> 2.1
死 亡 開 始 時 間 及 び 終 了 時 間	死亡例は認められなかった。
症 状 発 現 及 び 消 失 時 間	暴露期間開始 15分目 及び 暴露後 2日目
死 亡 例 の 認 め ら れ な か っ た 最 高 暴 露 濃 度 (mg/ℓ)	> 2.1

検体暴露群では、暴露開始後15分以降に呼吸運動の悪化が一部の雌雄に認められた。

暴露終了直後では、嗜眠、四肢の運動失調、体毛の濡れ、鼻部・顎周囲の褐色の汚れが認められ、これらの他に、円背位、喘ぎ呼吸、雑音を伴う呼吸および眼周囲の褐色の汚れが認められた。

暴露後1日目に、検体暴露群の雌雄各2匹に雑音を伴う呼吸が認められ、この他の症状として、鼻部・顎周囲の褐色の汚れ、頭部・体表の褐色の汚れ、喘ぎ呼吸（雌1匹のみ）および被毛のくすみが認められた。これらの症状は、暴露後2日目には認められなかった。

対照群では、暴露終了直後の雄の一部に、頭部の褐色の汚れおよび眼周囲の痂皮状になった褐色の汚れが認められた。

また、暴露中および暴露終了直後の検体暴露群と対照群に、排泄物による被毛の汚れが認められた。これはラットの固定方法が原因であったと考えられた。

検体暴露群では、暴露後1日目に全動物の体重が減少した。雌では暴露後2日目にも体重増加率の低下が認められた。その後の検体暴露群の体重増加率は、対照群と同様であった。

検体暴露群において、摂餌量の減少が、雄で暴露後3日目まで、雌で暴露後2日目まで認められた。摂水量の減少が、雄で暴露後1日目まで、雌で暴露後2日目まで認められた。検体暴露群のその後の摂餌量および摂水量は、対照群と同様であった。

検体暴露群の肺重量の対体重比は、対照群と同様であった。

剖検所見では、検体暴露群及び対照群に異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

2. 皮膚および眼刺激性

1) 皮膚刺激性

ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料No.2-1)

試験機関：Rhone-Poulenc Sophia Antipolis(仏)

報告書作成年：1997年[GLP]

検体の純度：

供試動物：ニュージーランド白色種ウサギ、雄6匹

観察期間：3日間観察

投与方法：検体500mgを生理食塩水1mlで湿らせ、刈毛したウサギ右腹側部の皮膚(6 cm)に適用し、半閉塞貼付した。

暴露時間は4時間とし、皮膚に残った検体を滅菌水で緩やかに洗浄した。

観察項目：暴露終了後 1、24、48及び72時間の時点で、適用部位の刺激性変化を観察した。Draizeの分判定基準に従って採点した。最高評点は次のとおりである。

紅斑及び痂皮：4、浮腫：4

結果：

動物 番号	項目	最高 評点	暴露後時間			
			1時間	24時間	48時間	72時間
1	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
2	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
3	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
4	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
5	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
6	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	24	0	0	0	0
	浮腫	24	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0

上の結果から、検体はウサギの皮膚に刺激性を示さないと考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

2) 眼刺激性

ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料No. 2-2)

試験機関：Rhone-Poulenc Sophia Antipolis(仏)

報告書作成年：1997年[GLP]

検体の純度：

供試動物：ニュージーランド白色種ウサギ、雄6匹

観察期間：3日間観察

投与方法：検体100mgを、左眼結膜嚢に適用した。洗眼は行わなかった。

観察項目：適用後 1、24、48及び72時間の時点で、結膜、虹彩及び角膜の刺激性変化を観察した。判定は、Kay and Calandraの分類基準に従って実施した。

結果：

			最高 評点	適用後時間			
				1時間	24時間	48時間	72時間
動物 番号 1	角膜 混濁	程度(A)	4	0	0	0	0
		面積(B)	4	0	0	0	0
	虹彩(C)		2	0	0	0	0
	結膜	発赤(D)	3	1	0	0	0
		浮腫(E)	4	0	0	0	0
		分泌物(F)	3	0	0	0	0
動物 番号 2	角膜 混濁	程度(A)	4	0	0	0	0
		面積(B)	4	0	0	0	0
	虹彩(C)		2	0	0	0	0
	結膜	発赤(D)	3	1	0	0	0
		浮腫(E)	4	1	1	0	0
		分泌物(F)	3	0	0	0	0
動物 番号 3	角膜 混濁	程度(A)	4	0	0	0	0
		面積(B)	4	0	0	0	0
	虹彩(C)		2	0	0	0	0
	結膜	発赤(D)	3	2	0	0	0
		浮腫(E)	4	0	0	0	0
		分泌物(F)	3	0	0	0	0
動物 番号 4	角膜 混濁	程度(A)	4	0	0	0	0
		面積(B)	4	0	0	0	0
	虹彩(C)		2	0	0	0	0
	結膜	発赤(D)	3	10	0	0	0
		浮腫(E)	4	0	0	0	0
		分泌物(F)	3	0	0	0	0
動物 番号 5	角膜 混濁	程度(A)	4	0	0	0	0
		面積(B)	4	0	0	0	0
	虹彩(C)		2	0	0	0	0
	結膜	発赤(D)	3	2	0	0	0
		浮腫(E)	4	1	0	0	0
		分泌物(F)	3	0	0	0	0
動物 番号 6	角膜 混濁	程度(A)	4	0	0	0	0
		面積(B)	4	0	0	0	0
	虹彩(C)		2	0	0	0	0
	結膜	発赤(D)	3	1	0	0	0
		浮腫(E)	4	0	0	0	0
		分泌物(F)	3	0	0	0	0
合計*			660	20	4	0	0
平均*			110	3.33	0.66	0	0

*表の合計および平均は眼刺激指数 (IOI) = A×B×5+C×5+(D+E)×2の値である。

適用後 1時間目で、全匹 (6匹) に発赤が認められ、2匹には軽度の浮腫も認められた。この2匹については、適用後24時間目でも発赤又は軽度の浮腫が各1例認められたが、適用後48時間目では消失した。

以上の結果から、検体はウサギの眼粘膜に対し刺激性を示さないと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

3. 皮膚感作性

モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料No. 3)

試験機関：C. I. T (仏)

報告書作成年：1997年[GLP]

検体の純度：

試験動物：Dunkin-Hartley系モルモット、
処理群20匹（雌雄各10匹）、対照群10匹（雌雄各5匹）
陽性対照群10匹（雌雄各5匹）

観察期間：48時間観察

方法：Maximization法

投与量設定根拠（予備試験）：皮内注射が可能な検体の最大濃度は、パラフィンオイルによる1% (w/w) であった。この濃度で1回の試験を行い、十分に耐性がありまた軽度の刺激性(検体1%w/w)～刺激性(検体1%w/w + Freund's complete adjuvant [FCA])を示すことを確認した。

一方、パラフィンオイルに溶解して得られる最高濃度は20% (w/w) であった。濃度 20%w/w及び100%w/w（検体単独）をそれぞれガーゼパット（約4cm）に塗り、刈毛した部位に24時間適用し、皮膚反応を評価した。この結果、100%w/wの濃度（検体単独）で、皮膚反応は認められなかった。

従って、皮内注射では1%w/w溶液を、局所感作及び惹起処置で用いる濃度を100%w/w（検体単独）とした。

陽性対照試験：本試験と同時期に、別途DNCB(2,4-ジニトロクロロベンゼン)を用いて次のとおり行った。

感作期間中、DNCBを0.1%w/w（試験1日目）及び1%w/w（試験8日目）の濃度で処置し、惹起はDNCBを1%w/wの濃度で右腹側部に処置して行った。

感作：両側肩甲部（4cm×2cm）を刈毛し、次の溶液を調製して各0.1mlずつ皮内注射した。

注射部位	処置群	対照群
前部位	1. FCA/0.9%NaCl溶液の50/50溶液	1. FCA/0.9%NaCl溶液の50/50溶液
中間部位	2. 検体1% (w/w) パラフィンオイル溶液	2. パラフィンオイル
後部位	3. FCA/0.9%NaCl溶液の50/50溶液に乳化させた検体1% (w/w) 溶液	上記1. 及び2. の50/50混合溶液

試験7日目に、肩甲部を再度刈毛した。予備試験において、検体をそのまま投与しても刺激性が認められなかったため、ラウリル硫酸ナトリウム（10%w/w）/ワセリンを0.5mlを塗布し、局所刺激を誘導した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

試験8日目に、対照群にはパラフィンオイル0.5mlを、処置群には検体500mgを塗布し、閉塞包帯を用いて48時間適用した。閉塞包帯除去後1時間目に、皮膚反応を記録した。

惹起：試験22日目に、次の惹起処理を行った。

両群とも、右腹側部の後方に検体500mgを塗ったガーゼを、左腹側部の後方にパラフィンオイル0.5mlを塗ったガーゼを24時間適用した。惹起後24時間及び48時間目に、皮膚反応を評価した。

(判定基準は、1978年6月26日付Directive 78/631/EEC Commission Directive に従って実施した。最高評点は、紅斑と痂皮形成：4、浮腫形成：4である。)

試験結果：惹起後24時間及び48時間に認められた結果を下表に示す。

群	動物数	皮膚反応	惹起後24時間					惹起後48時間					
			評点					評点					
			0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	
対照群	雌雄各5匹 (計10匹)	紅斑/痂皮	10匹	0匹	0匹	0匹	0匹	10匹	0匹	0匹	0匹	0匹	0匹
		浮腫	10匹	0匹	0匹	0匹	0匹	10匹	0匹	0匹	0匹	0匹	0匹
処置群	雌雄各10匹 (計20匹)	紅斑/痂皮	20匹	0匹	0匹	0匹	0匹	20匹	0匹	0匹	0匹	0匹	0匹
		浮腫	20匹	0匹	0匹	0匹	0匹	20匹	0匹	0匹	0匹	0匹	0匹

対照群及び処置群とも皮膚反応は認められなかった。

別途実施した陽性対照群の結果、90%のモルモットで陽性反応が認められた。

以上の結果、フェナミドン原体はモルモットに対して皮膚感作性を示さないと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

4. 急性神経毒性

ラットを用いた急性神経毒性試験

(資料No. 4)

試験機関：Huntingdon Life Science(英)

報告書作成年：1999年[GLP]

検体の純度：

試験動物：Sprague Dawley(Crl:CD BR®)ラット、体重 雄193 g (平均)、雌171 g (平均)、
1群雌雄各10匹

試験期間：14日間観察

方法：検体を0.5%メチルセルロースに懸濁し、0(溶媒対照)、125、500及び2000mg/kgの用量で単回経口投与した。なお、ラットには、群に配置した後少なくとも7日間の馴致期間を設けた。

用量設定根拠：

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡例：少なくとも毎日1回観察した。投与後 4時間目において、2000mg/kg投与群の雄 2匹に肛門・生殖器部の被毛に汚れが認められた。また500mg/kg投与群及び2000mg/kg投与群のそれぞれ雌1匹に、肛門・生殖器部の被毛の着色/湿りが認められた。これらの所見は、機能観察総合検査における投与4時間後の所見と一致した。死亡例は認められなかった。

体重：投与1週間前、投与日及びその後は週1回測定し、投与日からの体重増加量を算出した。体重に、群間で統計学的有意差は認められなかった。また、体重増加量についても統計学的有意差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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

摂餌量及び食餌効率：毎週1回測定し、週の合計値として表した。食餌効率は、「摂餌量/体重増加量」として表した。

投与後の摂餌量に変動がみられ、2000mg/kg投与群の雄では摂餌量が増加し、雌ではやや減少する傾向がみられた。しかしながら、これらの摂餌量は投与前の摂餌量と一致し、従って投与に起因するものではないと考えられた。食餌効率に、群間の差は認められなかった。

詳細な状態の観察 及び 機能検査：神経毒性スクリーニングを投与開始前、投与後4時間目、投与後 7及び14日目（ほぼ同時刻）に実施した。

この神経毒性スクリーニングは「機能観察総合検査〔FOB〕」及び「自発運動量の記録」から構成されている。検査した項目は下表のとおりである。

神経毒性スクリーニング				
機能観察総合検査				自発運動量の記録
組 1 (飼育ケージ 内での観察)	組 2 (掌上での観察)	組 3 (アリーナでの観察)	組 4 (特定検査での反応)	
項目	項目	項目	項目	Coulbourn 赤外線運動モニタリングシステムを用いて実施。 自発運動量は、1時間の観察期間中の運動時間（単位：秒）とした。
1. 姿勢	1. 痙攣、振せん、攣縮の発現	1. 痙攣、振せん、攣縮の発現	1. 接近反応	
2. 痙攣、振せん、攣縮の有無	2. 掌上への取り上げ易さ	2. アリーナ内での活動の水準(活動回数)	2. 接触反応	
3. 自然異常発声の有無	3. 扱い易さ	3. 覚醒の程度	3. 驚愕反応	
4. 眼瞼閉鎖の有無	4. 流涎/流涙	4. 立ち上がり回数	4. 正向反射	自発運動量は、1時間の観察期間中の運動時間（単位：秒）とした。
	5. 眼瞼閉鎖	5. 身繕い	5. 尾ピンチ反応 (尾をつまんだ際の反応)	
	6. 眼球突出	6. 立毛	6. 瞳孔反射	
	7. 立毛	7. 歩行状態	7. 握力：前肢及び後肢	
	8. 取り扱い時の異常発声	8. 糞塊、尿の有無	8. 着地開足	
			9. 直腸温度	
			10. 体重	

この神経毒性スクリーニングは「機能観察総合検査」及び「自発運動量の記録」から構成されている。また、機能観察総合検査に際して、上記項目以外に認められた所見は記録した。

表 1及び表 2に、統計学的有意差が認められた項目を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 1—機能観察総合検査 [FOB] の結果 (表中の数値は所見が認められた匹数、空欄は「0」を示す。)

性 別	雄				雌			
	0	125	500	2000	0	125	500	2000
投与量(mg/kg)	0	125	500	2000	0	125	500	2000
匹 数	10	10	10	10	10	10	10	10
検 査 時 期	4hr:7日:14日	4hr:7日:14日	4hr:7日:14日	4hr:7日:14日	4hr:7日:14日	4hr:7日:14日	4hr:7日:14日	4hr:7日:14日
アリーナでの排尿	2 1 1	4 5 2	3 2 2	3 2 2	1 2 0	1 0 0	3 1 2	0 6 4 1
軟液便		2		2			1	3
肛門・生殖器部の汚れ/着色				2		1	↑4	15
円背位(静止時)		2		2			1	↑3
歩行異常							2	2
身繕い	5 2	2 1 2	7 3 5	4 1 3	5 2	2 1 2	1 2	4 4 4

統計学的検定手法:「一元配置の分散分析 及び Williamsの検定」 ↑↓: P<0.05, ↑↓: P<0.01

表 2—機能観察総合検査 [FOB] の結果

性 別	雄			雌		
	125	500	2000	125	500	2000
投与量(mg/kg)	125	500	2000	125	500	2000
検 査 時 期	4hr:7日:14日	4hr:7日:14日	4hr:7日:14日	4hr:7日:14日	4hr:7日:14日	4hr:7日:14日
直腸温度	実測値					↓97 ↓99
	補正值					↓99
体重[補正值]		↑102	↑102			
自発運動量						↓60

統計学的検定手法:「一元配置の分散分析 及び Williamsの検定」 ↑↓: P<0.05, ↑↓: P<0.01
表中の数値は、変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

投与後4時間目に、2000mg/kg投与群の雌で、アリーナで排尿した匹数の増加が認められ(表 1)、直腸温度及び自発運動量の低下が認められた(表 2)。また、2000mg/kg投与群の雄で、統計学的有意差は認められなかったが、自発運動量の低下傾向が認められた。

投与後4時間目の自発運動量について10分ごとに解析した。結果を下表に示す。

		雄 - 投与群 (mg/kg)				雌 - 投与群 (mg/kg)			
		0	125	500	2000	0	125	500	2000
投与後4時間		277	247	249	192	374	379	348	↓225
10分間隔の毎の検査	10分	201	176	185	↓141	216	255	229	↓134
	20分	42	59	46	25	91	87	87	53
	30分	1	10	3	8	31	11	13	20
	40分	3	0	1	2	19	↓2	↓4	↓2
	50分	9	1	2	10	6	6	1	6
	60分	22	1	12	6	12	19	14	9

(表中の数値の単位は秒)

2000mg/kg投与群の雌雄で、最初の10分間の自発運動量が有意に低かった。また125~2000mg/kg投与群の雌で、測定開始後40分目の運動量が低かったが、漸近的レベルにあったため検体投与の影響とは考えられなかった。

投与後4時間目では、2000mg/kg投与群及び500mg/kg投与群の雌に肛門・生殖器部の被毛の汚れ/着色が認められた(表 1)。また、2000mg/kg投与群及び500mg/kg投与群の雌では円背位及び(統計学的に有意ではないが)歩行異常が認められた(表 1)。2000mg/kg投与群及び500mg/kg投与群の雄に、体重補正值の統計学的有意な増加が認められたが(表 2)、毒性学的な意義はないと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

投与後7日目及び14日目に、身繕いの発生数の増加が2000mg/kg投与群の雌及び(統計学的に有意ではないが)500mg/kg投与群の雌に認められた(表1)。しかしながら、観察時点における対照群発生数が少なかったこと、並びにその他の関連する項目に変化が認められなかったことから、検体投与の影響ではないと考えられた。

また投与後7日目及び14日目に、2000mg/kg投与群の雌で直腸温度の低下が認められた(表2)。しかしながら、投与前の水準まで回復していたことから、偶発的変化であり、検体投与に関連した変化ではないと考えられた。

脳パラメーター(脳重量及びその他の測定値)：試験終了時に全生存動物を屠殺、灌流固定した。全生存動物の脳について、その絶対重量、大脳半球の吻部から小脳の最深部までの長さ(脳長)、大脳半球の最も広い部分の幅(脳幅)を測定した。

検体投与に関連した変化は認められなかった。

肉眼的病理検査：試験終了時に各群雌雄各10匹を対象に検査した。

検体投与に関連した変化は認められなかった。

病理組織学的検査：試験終了時に各群雌雄各10匹を対象に、ペントバルビタールナトリウムを腹腔内に投与して麻酔し、ヘパリン処理フラッシング剤、次いで1.5%グルタルアルデヒド：4%パラホルムアルデヒド溶液を用いて灌流固定した後、以下の組織について病理標本を作成した。検鏡は、対照群と最高投与量(5000ppm)群の雌雄各5匹について行った。

前脳、中脳、小脳及び橋、延髄、眼球(左右)、視神経、骨格筋(体右側)、腓腹筋(右側) 脊髄(頸膨張及び腰膨張：横断面及び縦断面)、三叉神経節、脊髄神経節、神経線維-前根及び後根、坐骨神経、脛骨神経

坐骨神経及び脛骨神経はエポンで包埋し、トルイジンブルーで染色した。その他はパラフィン包埋し、ヘマトキシリン・エオジン染色した。

検体投与に関連した病理組織学的変化は認められなかった。

以上の結果、検体を投与したときの影響は、投与後4時間目における行動検査での限られた所見に限られていた。

2000mg/kg投与群の雌雄では、肛門・生殖器部位の被毛の汚れ/着色、並びに粘液便が認められ、自発運動量に統計学的に有意な変化が認められた。また同群の雌では、アリーナで排尿した匹数の増加が認められ、円背位、歩行異常および直腸温度の低下も認められた。

500mg/kg投与群の雌では、肛門・生殖器部の汚れ/着色が認められ、また歩行異常が認められた。同群の雌雄ではこれに関連する粘液便が認められた。

125mg/kg投与群では、投与の影響は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

認められた行動検査での所見は、投与後 7日目及び14日目には認められず、また神経病理学的変化も認められなかった。

雄に対する無毒性量は、2000mg/kg投与群で糞粘稠度の変化及び自発運動量の減少が認められたことから、500 mg/kgであると判断された。

雌に対する無毒性量は、500mg/kg投与群で糞粘稠度の変化及び歩行異常が認められたことから、125 mg/kgであると判断された。

5. 急性遅発性神経毒性

フェンアミドンの急性遅発性神経毒性試験

(資料 No. 5-除外)

試験成績の提出除外

本薬についての急性遅発性神経毒性試験成績は、「農薬の登録申請に係る試験成績について」(平成 12 年 11 月 24 日付け 12 農産第 8147 号農林水産省農産園芸局長通知)の運用についての「第 4 試験成績の提出の除外について」(2) の⑧のイ)の試験成績の提出の除外にあてはまる。

[除外根拠]

本農薬原体は、リン酸エステル系で、かつ、コリンエステラーゼ阻害性を有する農薬以外の農薬である。したがって、本農薬原体は遅発性神経毒性を有する既知の化学物質との化学構造上の相関等からみて、遅発性神経毒性を有するおそれがないと認められるため、本急性遅発性神経毒性試験の提出は不要であると判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

6. 90日間反復経口投与毒性

(1) ラットを用いた飼料混入投与による90日間反復経口投与毒性試験

(資料No. 6-1)

試験機関：Rhône-Poulenc Sophia Antipolis (仏)

報告書作成年：1995年 [GLP]

検体の純度：

試験動物：Sprague-Dawley系ラット、開始時6～7週齢、体重 雄 256～299 g、雌187～226 g、
1群雌雄各10匹

試験期間：投与期間 90日間 (1994年10月19日 ～ 1995年 1月19日)

投与方法：検体を 0、50、150、500及び5000 ppmの濃度で飼料に混入し、少なくとも90日間にあたって随時摂食させた。検体を混入した試料は、3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；一般状態及び生死を毎日観察した。投与に関連した一般状態の変化は認められず、また死亡例は認められなかった。

体重変化；全動物の体重を、馴致期間中に 1回、投与開始日、投与期間中は1週間毎、そして剖検前に測定した。

平均体重について、統計学的有意差が認められた投与日を下表に示す。

投与量 (ppm)	50	150	500	5000
平均体重	雄			♂ : 8日～57日、71日、84日、90日 ↓ : 64日、78日
	雌			♂ : 84日、90日 ↓ : 64日～78日、

DunnettまたはMan-Whitney検定 ↓↑ : $P \leq 0.05$ ♂♂ : $P \leq 0.01$

5000 ppm投与群の雌雄の平均体重が、有意に対照群と比較して低かった。雄では投与 8日目から投与期間終了時まで、雌では投与64日目から投与期間終了時まで、統計学的に有意に低かった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

摂餌量：投与期間中、摂餌量を週1回測定した。統計学的有意差が認められた時期を下表に示す。

投与量 (ppm)		50	150	500	5000
摂餌量	雄				↓ : 1週
	雌				↓ : 1週、12週 ↓ : 3週、8~10週

DunnettまたはMann-Whitney検定 ↓↑ : $P \leq 0.05$ ↓↑ : $P \leq 0.01$

5000 ppm投与群の雌雄で、摂餌量の減少が認められた。雄では投与1週目に、雌では投与1、3、8、9、10及び12週目に統計学的有意差が認められた。

検体摂取量：投与期間中の平均検体摂取量は下表の通りであった。

投与量 (ppm)		50	150	500	5000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	2.94	8.95	29.68	305.48
	雌	3.4	10.65	35.39	337.19

血液学的検査：投与13週目に、各群の全生存動物から眼窩後静脈叢穿刺によって採血し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン量、平均赤血球ヘモグロビン濃度、白血球数、白血球分画、白血球百分率、血小板数、プロトロンビン時間)

対照群と比較して、統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄				雌			
	50	150	500	5000	50	150	500	5000
赤血球数				↓ 94				↓ 92
ヘモグロビン量				↓ 94				↓ 93
プロトロンビン時間	↑ 105			↑ 101				

Dunnett's test又はMann-Whitney's test, ↓↑ : $p < 0.05$, ↓↑ : $p < 0.01$,
表中の数値は、変動の日安として対照群を100とした場合の値を表したものである。

5000ppm投与群の雌雄で、赤血球数、ヘモグロビン量の有意な減少が認められた。

5000ppm及び50ppm投与群の雄で、プロトロンビン時間に統計学的有意差が認められた。しかしながら、各投与群とも個体別値の範囲が近似しており、この系統の同齢ラットにおける歴史的拝見データの範囲にあったことから、検体投与による影響ではないと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

血液生化学的検査：血液学的検査で使用した血液から得られた血漿試料及び血清試料を用いて、以下の項目の測定を行った。

総ビリルビン、グルコース、尿素、総蛋白、アルブミン、総コレステロール、トリグリセリド、無機リン、塩素、ナトリウム、カリウム、カルシウム、クレアチニン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アルカリ性ホスファターゼ (ALP)

対照群と比較して、統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性 別	雄				雌			
	50	150	500	5000	50	150	500	5000
投与量 (ppm)								
グルコース								↓ 82
AST				↓ 60				
ALT			↓ 59	↓ 54				

Dunnett's test又はMann-Whitney's test, ↑ ↓ : $p < 0.05$, ↑ ↓ : $p < 0.01$

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

5000ppm群の雌で、グルコースの減少が認められた。また雄のみに、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) (5000ppm投与群) 及びアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) (5000及び500ppm投与群) の統計学的に有意な低下が認められた。これらの変化は、主として対照群での活性が高かったことによるものと考えられ、毒性学的に意義にある変化とは考えられなかった。

尿 検 査：剖検前に採取した一夜尿について、以下の項目を検査した。

定量的項目：尿量、尿pH、尿屈折率

半定量的項目：グルコース、ビリルビン、ケトン体、潜血及びウロビリノーゲン

沈 渣：赤血球、白血球、上皮細胞、細菌、円柱及び結晶 (顕微鏡検査)

有意な変化は認められなかった。

眼科的検査：馴致期間中に、全動物について検査した。投与第13週目に、対照群及び最高用量群の全動物について再度検査した。

検体投与に関連した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パイエルクロップサイエンス株式会社にある。

臓器重量：投与期間終了後、全生存動物を屠殺して以下の臓器重量を測定し、対体重比、対脳重量比も算出した。動物は屠殺前に一夜絶食させた。

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

下表に統計学的有意差の認められた項目を示す。

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		50	150	500	5000	50	150	500	5000
最終体重					↓ 88				↓ 89
脳	絶対重量								
	対体重比				↑ 111				↑ 113
肝臓	絶対重量								
	対体重比				↑ 119				↑ 111
	対脳重比								
脾臓	絶対重量								
	対体重比								↑ 130
	対脳重比								
腎臓	絶対重量								
	対体重比				↑ 113				
	対脳重比								
副腎	絶対重量								
	対体重比								↑ 126
	対脳重比								
胸腺	絶対重量				↓ 66				
	対体重比				↓ 74				
	対脳重比				↓ 66				
甲状腺	絶対重量				↑ 137				
	対体重比				↑ 150				↑ 133
	対脳重比				↑ 138				

Dunnett's test又はMann-Whitney's test, ↑ ↓ : $P \leq 0.05$, ↑ ↓ : $P \leq 0.01$

表中の数値は、変動の日安として対照群を100とした場合の値を表したものである。

5000ppm投与群では、雄の甲状腺の絶対重量、対体重比及び対脳重比が統計学的に有意に増加し、また雌の甲状腺の対体重比が統計学的に有意に増加した。

また5000ppm投与群の雄で、胸腺の絶対重量、対体重比及び対脳重比に統計学的に有意な減少が認められた。

肉眼的病理検査：全生存動物について剖検を行った。この結果、有意な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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

病理組織学的検査：以下の臓器／組織を採取し、病理組織学的検査を行った。

副腎、大動脈、関節面（大腿脛骨部）、胸骨及び骨髄、脳、精巢上体、食道、眼及び視神経、ハーダー腺（涙腺）、心臓、腸（十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、肛門）、腎臓、喉頭、肝臓、肺臓、リンパ節（下顎、腸管膜）、乳腺、卵巣、膵臓、下垂体、前立腺、坐骨神経、精囊、骨格筋、皮膚、脊髄（頸部、背部、腰部）、脾臓、胃、精巢、下顎唾液腺、精巢、胸腺、甲状腺（上皮小体を含む）、舌、気管、膀胱、子宮、膈及び肉眼的異常が認められた組織。

認められた主要所見を下表に記す。

性別		雄					雌				
投与群 (ppm)		0	50	150	500	5000	0	50	150	500	5000
臓器	所見\剖検動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
肝臓	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	門脈周囲性大/小空胞化	1		1		7*	5	5	3	6	4
	胆管過形成	1				5					2
脾臓	検査動物数	10	0	0	0	10	10	0	0	0	10
	白脾髄-胚中心明瞭化	2				8*					

空欄は「0」を示す。

Fisherの直接確立検定 又は χ^2 検定（申請者が実施） * : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$

5000ppm群の雄で、肝臓の門脈周囲性の大/小空胞化の増加が認められたが、雌では対照群を含む全群で同様の発生率であった。また、この変化は本系統で通常認められる変化であり、その他の変化が認められないことから、毒性学的な意義はないものと考えられた。

また5000ppm群の雄では、対照群と比較して肝臓の胆管過形成及び脾臓の胚中心明瞭化が認められた。しかしながら、これらの所見は雄のみで認められ、程度も軽微であったことから、これらの変化に毒性学的な意義はないものと考えられた。

以上の結果、5000ppm投与群の雌雄において体重及び摂餌量の減少が認められ、血液学的検査で赤血球パラメーター（赤血球数およびヘモグロビン量）の軽度な低下が認められた。また、5000ppm投与群の雄において甲状腺重量（絶対重量、対体重比及び対脳重比）の増加及び胸腺重量（絶対重量、対体重比及び対脳重比）の減少が認められ、同群雌では甲状腺重量（対体重比）の増加が認められた。

従って、無毒性量は雌雄で500ppm（雄 29.68mg/kg/day、雌 35.39 mg/kg）と考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

(2) ラットを用いた飼料混入投与による90日間反復経口投与毒性試験

(資料No. 6-2)

試験機関：Rhone-Poulenc Sophia Antipolis (仏)

報告書作成年：1997年 [GLP]

検体の純度：

試験動物：Sprague-Dawley系ラット、開始時6～7週齢、体重 雄167～198 g、雌137～160 g、
1群雌雄各10匹

試験期間：投与期間 90日間 (1997年1月22日 ～ 1997年 4月24日)

投与方法：検体を 0、60、150、1000及び5000 ppmの濃度で飼料に混入し、少なくとも90日間にわたって随時摂食させた。検体を混入した試料は、試験期間中に 2回調製した。

投与量設定の根拠；本試験は、先に開始されたラット慢性毒性試験/発癌性試験 (資料No. 11-1, Part A及びPart B) に用いられた毒性供試原体 (バッチ番号MDA 9607) を用いて実施した。本試験の投与量は、資料No. 11-1に用いられた投与量に基づき設定した。

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。

一般状態に変化は認められず、また死亡例もみられなかった。

体重変化；全動物の体重を、馴致期間中に 1回、投与開始日、投与期間中は1週間毎、そして剖検前に測定した。

平均体重について、統計学的有意差が認められた投与週を下表に示す。

投与量 (ppm)		60	150	1000	5000
平均体重	雄				♯ : 1週、4週～13週 ↓ : 3週
	雌	↑ : 5～13週			

DunnettまたはMan-Whitney検定 ↓↑ : $P \leq 0.05$ ♯♯ : $P \leq 0.01$

5000 ppm投与群では、雄の平均体重が、投与1週目の末から投与期間終了時まで統計学的に有意に低く、試験終了時では対照群に対して10%の減少が認められた。体重の減少傾向は、5000 及び1000ppm投与群の雌でも認められたが、その影響は比較的小さく、統計学的有意差は認められなかった。

60 ppm投与群の雄では、投与第5週時から投与終了時まで、対照群に対して約7～10%の統計学的に有意な体重の増加が認められた。

摂餌量；投与期間中、摂餌量を週 1回測定した。統計学的有意差の認められた投与週を下表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

投与量 (ppm)		60	150	1000	5000
摂餌量	雄	↑ : 5週, 8週 ↑ : 4週, 6週~7週, 10週, 12週~13週	↑ : 5週, 7週~8週 ↑ : 4週, 10週~11週, 13週		↓ : 12週 ↓ : 6週, 8週, 10週~12週
	雌				↓ : 5週~6週, ↓ : 3週, 8週

DunnettまたはMann-Whitney検定 ↓ ↑ : $P \leq 0.05$ ↓ ↑ : $P \leq 0.01$

5000 ppm投与群の雌雄で、摂餌量の減少が認められた。対照群に対して、雌では約11~17%の減少が認められた。雄では、対照群の摂餌量が異常に低かったため、変化量を正確に評価することが困難であった。

150 ppm及び60ppm投与群の雄では、対照群と比較して摂餌量の増加傾向が認められたが、これは対照群の雄で摂餌量が異常に低かったことによる。

検体摂取量：投与期間中の平均検体摂取量は下表の通りであった。

投与量 (ppm)		60	150	1000	5000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	4.05	10.41	68.27	343.93
	雌	4.81	12.00	83.33	380.68

血液学的検査：投与13週目に、各群の全生存動物から眼窩後静脈叢穿刺によって採取し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン量、平均赤血球ヘモグロビン濃度、白血球数、血小板数、網状赤血球数（有意な赤血球の変化が認められた場合）、プロトロンビン時間

対照群と比較して、統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性 別	雄				雌			
	60	150	1000	5000	60	150	1000	5000
投与量 (ppm)								
ヘモグロビン量				↓ 94				
平均赤血球容積					↓ 95			
平均赤血球ヘモグロビン量					↓ 96	↓ 95	↓ 94	
平均赤血球ヘモグロビン濃度				↓ 96				

Dunnett's test又はMann-Whitney's test, ↑ ↓ : $p \leq 0.05$, ↑ ↓ : $p \leq 0.01$

表中の数値は、変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

雄では、5000ppm投与群においてヘモグロビン量の減少が認められ、その結果として平均赤血球ヘモグロビン濃度が減少した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

雌では、1000、150及び60ppm投与群において平均赤血球ヘモグロビン量の減少がそれぞれ認められたが、5000ppm投与群では変化は認められなかった。また、60ppm投与群において平均赤血球容積の減少が認められたが、高用量群では認められなかった。

統計学的有意差の認められた変化は、検体投与に関連する影響ではないと考えられた。

血液生化学的検査：血漿試料及び血清試料を用いて、以下の項目の測定を行った。

ビリルビン、グルコース、尿素、クレアチニン、コレステロール、トリグリセリド、塩素、ナトリウム、カリウム、カルシウム、無機リン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アルカリ性ホスファターゼ (ALP)、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ (GGT)、総蛋白、アルブミン、グロブリン及びアルブミン/グロブリン比 (A/G比)

対照群と比較して、統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性 別	雄				雌				
	投与量 (ppm)	60	150	1000	5000	60	150	1000	5000
総コレステロール					↑127				↑130
トリグリセリド	↑164								
グルコース				↓74					
無機リン									↑120
カルシウム									↑104
ALT									↓74
AST		↓85	↓78	↓79					
ALP					↑135				
GGT				↑(注)					

Dunnett's test又はMann-Whitney's test, ↑↓: $\alpha=0.05$, ↑↓: $\alpha=0.01$

表中の数値は、変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

(注)：対照群の値は「0.0 IU/ℓ」であり、5000ppm投与群の雄の値は「0.9 IU/ℓ」であった。

5000ppm投与群で、総コレステロールの増加が認められた。また5000ppm投与群の雄でグルコースの減少が、5000ppm投与群の雌で無機リンの増加が認められた。

その他に認められた統計学的有意差は、個体値が正常な生物学的変動の範囲内にあるか、また変化に用量相関性が認められないことから偶発的な変化であり、毒性学的な意義はないと考えられた。

尿 検 査：剖検前に、採取した一夜尿について、以下の項目を検査した。

定量的項目：尿量、尿pH、尿屈折率

半定量的項目：グルコース、ビリルビン、ケトン体、潜血及びウロビリノーゲン
沈 渣：赤血球、白血球、上皮細胞、細菌、円柱及び結晶（顕微鏡検査）

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

統計学的有意差が認められた項目を下表に示す。

性 別	雄				雌				
	投与量 (ppm)	60	150	1000	5000	60	150	1000	5000
尿屈折率								↑ 101	

Dunnett's test又はMann-Whitney's test, ↑↓: $\alpha=0.05$, ⇕: $\alpha=0.01$
 表中の数値は、変動の日安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

1000 ppm投与群の雌で、平均尿屈折率の軽度の増加が認められた。これは偶発的な変化と考えられた。

眼科的検査：馴致期間中に、全動物について検査した。投与12週日に、対照群及び最高用量群の全動物について再度検査した。

検体投与に関連のある変化は認められなかった。

臓器重量：全生存動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比、対脳重量比も算出した。

副腎、脳、心臓、肝臓、腎臓、卵巣、下垂体、前立腺（雄のみ）、脾臓、精巣、精巣上体、甲状腺（上皮小体を含む）及び子宮

下表に統計学的有意差の認められた項目を示す。

性 別	投与量 (ppm)	雄				雌			
		60	150	1000	5000	60	150	1000	5000
最終体重		↑ 111			↓ 89				
脳	絶対重量		↑ 178						
	対体重比								
肝臓	絶対重量								↑ 113
	対体重比			⇕ 112	⇕ 125				⇕ 122
	対脳重比								
脾臓	絶対重量								
	対体重比				⇕ 121				
	対脳重比								
腎臓	絶対重量								
	対体重比							↑ 115	
	対脳重比								
胸腺	絶対重量								
	対脳重比								
	対脳重比				↓ 72				
甲状腺	絶対重量				⇕ 145				
	対体重比				⇕ 160	↓ 72	↓ 72		
	対脳重比				⇕ 147				
精巣	絶対重量								
	対体重比				↑ 113				
	対脳重比								

Dunnett's test又はMann-Whitney's test, ↑↓: $P \leq 0.05$, ⇕: $P \leq 0.01$
 表中の数値は、変動の日安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

5000ppm投与群の雄に、統計学的に有意な甲状腺重量（絶対重量、対体重比及び対脳重比）の増加が認められ、検体投与に関連した影響と考えられた。また、同投与群の雄及び1000ppm投与群の雄に肝臓重量の対体重比に増加が認められ、検体投与に関連した影響と考えられた。

5000ppm投与群の雌に、統計学的に有意な肝臓の絶対重量及び対体重比の増加が認められ、検体投与に関連した影響と考えられた。

統計学的有意差が認められたその他の臓器重量は、投与による影響ではないと考えられた。

肉眼的病理検査：全生存動物について剖検を行った。認められた主な病変を下表に記す。

性 別		雄					雌				
		0	60	150	1000	5000	0	60	150	1000	5000
臓 器	投与群 (ppm)										
	病変 \ 検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
肝 臓	暗調化					4					2

空欄は「0」を示す。

Fisherの直接確立検定 又は χ^2 検定（申請者が実施）*：p<0.05, **：p<0.01

5000ppm群の雄4匹及び雌2匹において、肝臓の暗調化が認められた。その他に認められた肉眼的変化はいずれも偶発的な変化であり、投与に関連した変化とは考えられなかった。

病理組織学的検査：以下の組織について病理標本を作製し、病理組織学的検査を行った。

副腎、大動脈、関節面（大腿脛骨部）、胸骨及び骨髓、脳、精巣上部、食道、眼及び視神経、ハーダー腺（涙腺）、心臓、腸（十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、肛門）、腎臓、喉頭、肝臓、肺臓、リンパ節（下顎、腸管膜）、乳腺、卵巣、膵臓、下垂体、前立腺、坐骨神経、精囊、骨格筋、皮膚、脊髄（頸部、胸部、腰部）、脾臓、胃、精巣、下顎唾液腺、精巣、胸腺、甲状腺（上皮小体を含む）、舌、気管、膀胱、子宮、膣及び（中間用量群の）肉眼的異常が認められた組織。

認められた主な病変を下表に記す。

性		雄					雌				
		0	60	150	1000	5000	0	60	150	1000	5000
投与群 (ppm)											
臓 器	病変 \ 検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
肝 臓	すり硝子状細胞質				2	10**					7**

空欄は「0」を示す。

Fisherの直接確立検定（申請者が実施）*：p<0.05, **：p<0.01

5000ppm群の雌雄および1000ppm群の雄に、肝臓のすり硝子状細胞質が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

以上の結果、5000ppm投与群の雄に平均体重の減少が、また同投与群の雌雄に摂餌量の減少及びコレステロールの増加が認められた。5000ppm投与群の雌雄に肝臓重量（雄：対体重比、雌：絶対重量及び対体重比）の増加が認められ、また1000 ppm投与群の雄に肝臓重量（対体重比）の増加が認められた。5000ppm投与群の雄では、甲状腺重量（絶対重量、対体重比及び対脳重比）の増加が認められた。

肉眼的病理検査では、5000ppm投与群の雌雄に肝臓の暗調化が認められた。病理組織学的検査では、5000ppm投与群の雌雄及び1000ppm投与群の雄の肝臓で、すり硝子状細胞質の増加が認められた。

従って、無毒性量は雄で150ppm（10.41mg/kg/day）、雌で1000ppm（83.33mg/kg/day）と考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

(3) マウスを用いた混餌投与による90日間反復経口投与毒性試験

(資料No. 6-3)

試験機関：Rhone-Poulenc Sophia Antipolis (仏)

報告書作成年：1997年 [GLP]

検体の純度：

試験動物：C57 Black 10J系マウス、開始時6～7週齢、体重 雄19.6～23.1 g、雌14.6～18.9 g、
1群雌雄各10匹

試験期間：投与期間 90日間 (1996年 9月11日 ～ 1996年12月12日)

投与方法：検体を 50、200、1000及び5000 ppmの濃度で飼料に混入し、少なくとも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、試験期間中に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；一般状態及び生死を毎日観察した。

検体投与に関連した一般状態の変化は認められなかった。

投与期間中に、事故による死亡が3例 (対照群の雄2匹及び5000ppm投与群の雌1匹) が認められた。また、200ppm群の雌1匹が投与33日目に死亡したが、検体投与に関連した死亡とは考えられなかった。

体重変化；馴致期間中に 1回、投与開始日、その後は投与期間中週1回、全動物の体重を測定した。

検体投与の影響は認められなかった。

摂餌量；摂餌量に、投与の影響は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

検体摂取量：投与期間中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	1000	5000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	11.31	44.49	220.17	1064.25
	雌	13.70	54.13	273.86	1375.17

血液生化学的検査：剖検日の朝に、各群の全生存動物から眼窩後静脈叢から採血した。この血液から得られた血漿試料及び血清試料を用いて、以下の項目の測定を行った。

総ビリルビン、尿素、総蛋白、アルブミン、総コレステロール、
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、
アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アルカリ性ホスファターゼ (ALP)

対照群と比較して、統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄				雌			
	50	200	1000	5000	50	200	1000	5000
総コレステロール							71↓	53↓

Dunnett's test又はMann-Whitney's test, ↑↓: p=0.05, ↑↓: p=0.01

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

1000及び5000ppm投与群の雌で、総コレステロールが減少した。
その他の血液生化学的検査項目について、統計学的に有意な変動は認められなかった。

臓器重量：全生存動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比、対脳重量比も算出した。

脳、心臓、肝臓、腎臓、脾臓、精巣

下表に統計学的有意差の認められた項目を示す。

性別	投与量 (ppm)	雄				雌			
		50	200	1000	5000	50	200	1000	5000
肝臓	絶対重量				↑113				
	対体重比				↑115				↑112
	対脳重比			↑109	↑116				
脾臓	絶対重量	↑126	↑120						
	対体重比								
	対脳重比								

Dunnett's test又はMann-Whitney's test, ↑↓: P≤0.05, ↑↓: P≤0.01

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

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

5000ppm投与群において、雄の肝臓重量（絶対重量、対体重比及び対脳重比）が増加し、雌の肝臓重量（対体重比）が増加した。また1000ppm投与群の雄で、肝臓重量の対脳重比に増加が認められた。

50及び200ppm投与群の雄で、脾臓重量（絶対重量）の増加が認められたが、高用量群ではこの変化が認められないことから、検体投与の影響ではないと考えられた。

肉眼的病理検査：全生存動物について剖検を行った。また途中死亡動物についても同様に行った。

全生存動物について認められた主な所見を下表に記す。

性		雄					雌				
投与群 (ppm)		0	50	200	1000	5000	0	50	200	1000	5000
臓器	所見\検査動物数	8	10	9	10	10	10	10	10	10	9
肝臓	淡色化	3	3	5	5	7	0	2	3	2	2

Fisherの直接確立検定 又は χ^2 検定（申請者が実施）*：p<0.05, **：p<0.01

雄では、肝臓の淡色化の発生数の増加傾向が認められた。

剖検時に認められたその他の肉眼的変化は、関連した病理組織学的変化が認められず、又は用量に関連した影響が認められなかったことから、検体投与の影響によるものではないと考えられた。

途中死亡動物では、検体投与に関連した肉眼的変化は認められなかった。

病理組織学的検査：以下の臓器/組織を採取し、病理組織学的検査を行った。

副腎、大動脈、関節（大腿脛骨部位）、胸骨及び骨髄、脳、精巣上体、食道、眼及び視神経、ハーダー腺（涙腺）、心臓、腸（十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、肛門）、腎臓、喉頭、肝臓、肺臓、リンパ節（下顎、腸管膜）、乳腺、卵巣、膵臓、下垂体、前立腺、座骨神経、精囊、骨格筋、皮膚、脊髄（頸部、胸部、腰部）、脾臓、胃、精囊、下顎唾液腺、精巣、胸腺、甲状腺（上皮小体を含む）、舌、気管、膀胱、子宮、膣及び肉眼的異常が認められた組織。

認められた主要所見を下表に記す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はパイエルクロップサイエンス株式会社にある。

性		雄					雌				
投与群 (ppm)		0	50	200	1000	5000	0	50	200	1000	5000
臓器	所見\検査動物数	8	10	9	10	10	10	10	10	10	9
肝臓	肝細胞小空胞化	4	5	6	8	8	1	1	2	5	2

Fisherの直接確立検定 又は χ^2 検定 (申請者が実施) *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$

対照群と比較して、5000ppm投与群の雄及び1000ppm投与群の雌雄で、検体投与に関連した肝細胞の小空胞化の発生数の増加が認められた。

その他に数匹のマウスで散発的に認められた病理組織学的変化は、いずれも対照群にも認められた変化であり、偶発的な変化と考えられた。

途中死亡動物では、検体投与に関連した変化は認められなかった。

以上の結果、1000及び5000ppm投与群の雌で、総コレステロールの減少が認められた。

また、1000 ppm投与群の雄及び5000ppm投与群の雌雄で、肝臓重量の増加が認められた。この肝臓重量に関する変化は、1000ppm投与群の雌雄及び5000ppm投与群の雄の肉眼的病理検査で認められた肝臓の淡色化の発生数、ならびに病理組織学的検査で認められた肝細胞小空胞化の発生数の増加と関連があると考えられる。

従って無毒性量は、雌雄とも200ppm (雄: 44.49mg/kg、雌: 54.13mg/kg) と考えられる。

(申請者註)

1000ppm投与群雄で認められた肝臓重量の増加について、申請者は対体重比のみが増加していることから毒性学的意義はないと考える。

また、肝の淡色化及び肝細胞小空胞化について、対照群を含む全投与群で認められていること、何れの検体投与群においても統計学的有意差が認められず関連する血液生化学的パラメーターに変化が無いことから、申請者は投与による影響ではないと考える。

従って本試験の無毒性量は、雄では5000ppm投与群で認められた肝臓重量変化に基づき1000ppm (220.17mg/kg/day)、雌では1000ppm以上の投与群で認められた総コレステロールの減少に基づき200ppm (54.13mg/kg/day) であると申請者は考える。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

(4) イヌを用いたカプセル投与による13週間経口毒性試験

(資料No. 6-4)

試験機関：CIT (仏)

報告書作成年：1999年 [GLP]

検体の純度：

試験動物：ビーグル犬、1群 雌雄各4匹、開始時6または7か月齢
体重 雄 8.1~10.6kg, 雌 6.6 ~ 8.9 kg

試験期間：13週間投与 (1995年 4月18日 ~ 1995年 7月18日 - 7月20日)

試験方法：検体量を、1週間に1回測定した体重及び10、100または500mg/kg/dayの投与量に基づいて算出した。1~3個のゼラチンカプセルに充填して1日1回ほぼ同じ時刻に投与した。動物には投与 2時間後に飼料300 gを与え、水は水道水を自由摂取させた。検体を充填したカプセルは、1週間単位で調製した。

投与量の設定根拠：

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。

500mg/kg/day投与群では、投与4週目以降に舌の赤色化が全匹で見られ、この症状は投与8週目 (雄 2匹、雌 2匹)、投与9週目 (雌 1匹) または投与期間終了時 (雄 2匹、雌 1匹) まで認められた。また、流涎が雄 3匹、雌 4匹に投与期間を通して見られた。これらの症状は高用量群で見られていることから検体に起因すると考えられた。

その他、軟便、外傷、嘔吐等が認められたが、発現例数も少なく、対照群、投与群ともに同じ頻度で見られたことから、検体投与とは関係ないと考えられた。投与期間を通じて死亡例は認められなかった。

体重変化：群分け前に1回、投与開始日、その後は試験終了まで週 1回、全生存動物の体重を測定した。検体投与に伴う体重変化は認められなかった。

摂餌量：投与開始前1週間及び投与全期間、摂餌量を毎日測定した。検体投与に伴う摂餌量の変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

血液学的検査：投与開始前、投与 5、8及び13週目に全動物を対象として、頸静脈から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、ヘモグロビン量、平均赤血球容積、充填赤血球量、平均赤血球ヘモグロビン濃度 (MCHC)、平均赤血球ヘモグロビン量、血小板数、白血球数、白血球分画 (絶対数及び比率) (好中球、好酸球、好塩基球、リンパ球、単球)、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間、フィブリーノーゲン

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性	雄									雌								
	10			100			500			10			100			500		
投与量 (mg/kg/day)																		
検査時期(週)	5	8	13	5	8	13	5	8	13	5	8	13	5	8	13	5	8	13
MCHC									↓97									
ヘモグロビン量						↓86												
充填赤血球量						↓86												
単球数									↑152									
プロトロンビン時間																		↑105

統計学的検定法：Dunnett検定またはDunn検定 ↑↓：P<0.05

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

500mg/kg/day投与群の雄では、投与 8週目に平均赤血球ヘモグロビン濃度 (MCHC) の減少、13週目に単球数の増加が認められ、雌では13週目にプロトロンビン時間の延長が認められた。

100mg/kg/day投与群の雄では、投与13週目にヘモグロビン量及び充填赤血球量の減少が認められた。

500及び100mg/kg/day投与群で認められたこれらの差は僅かであり、用量との関連がないものが多く、また個別の値は試験実施機関における同じ系統での背景データの正常範囲内であった。したがって、これらの変化は毒性学的な意義はないものと判断された。

血液生化学検査：血液学的検査で使用した血液から得られた血清を用いて、全動物について以下の項目の測定を行った。

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

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄									雌								
	10			100			500			10			100			500		
投与量 (mg/kg/day)																		
検査時期(週)	5	8	13	5	8	13	5	8	13	5	8	13	5	8	13	5	8	13
ナトリウム																		
AST																		
カリウム																		
グルコース																		
アルブミン																		
トリグリセリド																		

統計学的検定法：Dunnnett検定またはDunn検定 ↑↓：P<0.05, ⇕：P<0.01

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

群平均値では対照群と比べ有意な差は見られなかったが、500 mg/kg/day群の雌 2匹でコレステロール値の中等度の上昇（5.3および5.9mmol/l）が投与13週目の検査で認められた。その値は試験実施機関の背景データの上限（2.3~4.8mmol/l）を超えており、検体投与との関連が考えられた。

500 mg/kg/day投与群の雄で、投与 5週目にアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）の減少、13週目にトリグリセリドの減少、同群の雌で 5週目にナトリウムの増加が認められ、10 mg/kg/day投与群の雌で13週目にアルブミンの減少が認められた。しかしながら、対照群との差は僅かで、用量との関連がなく、個別の値は試験実施機関における同系統での背景データの正常値の範囲内であったことから、これらの差に毒性学的な重要性はないものと考えられた。

500 mg/kg/day投与群の雄で、投与13週目にカリウムの有意な減少およびグルコースの有意な増加が見られたが、個別の値（カリウム：3.71~3.95 mmol/l、グルコース：6.19~6.63 mmol/l）は試験実施機関における背景データの正常値（カリウム：3.91~5.06 mmol/l、グルコース：4.88~6.76 mmol/l）に非常に近いものであり、毒性学的な重要性は低いと考えられた。

尿 検 査：投与開始前及び投与13週目に以下の項目を検査した。

定量項目：尿量、pH、比重

半定量項目：蛋白、グルコース、ケトン体、ビリルビン、亜硝酸塩、血液、ウロビリノーゲン

沈 渣：白血球、赤血球、円柱、磷酸マグネシウムアンモニウム結晶、磷酸カルシウム結晶、尿酸カルシウム結晶、細胞

定性項目：外観、色

検体投与に関連のある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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

眼科学的検査：投与開始前および投与期間終了時に眼科学的検査を行った。

検体投与に関連のある異常は認められなかった。

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

心臓、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、胸腺、上皮小体を含む甲状腺、精巣

検体投与に関連のある変化は認められなかった。

肉眼病理検査：試験終了時の全生存動物について剖検を行った。

検体投与に関連のある異常は認められなかった。

10 mg/kg/day投与群の雌1匹に認められた肝臓の退色は、組織学的検査で検体投与に関連する所見が見られず、中・高用量群に同様の変化がないことから、検体投与とは関係がないと考えられた。

病理組織学的検査：肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織について病理標本作製し、鏡検した。

脳（髄質、脳橋、小脳皮質および大脳皮質を含む）、下垂体、眼球及び視神経、甲状腺（上皮小体を含む）、唾液腺（耳下および下顎）、胸腺、心臓、大動脈、肺（気管支を含む）、気管、肝臓、胆嚢、脾臓、腎臓、副腎、膵臓、膀胱、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、リンパ節（下顎、腸間膜）、胸骨（骨髄を含む）、大腿骨（関節を含む）、脊髄（頸椎、胸椎、腰椎）、精巣、卵巣、精巣上体、前立腺、子宮（角及び頸）、膣、皮膚、乳腺、坐骨神経、骨格筋及び肉眼的病変の認められた組織。

検体投与群の動物に見られた組織所見（盲腸の毛細血管の拡張）は、いずれもこの系統の同月齢の動物に偶発的に発生する所見で、発現頻度および程度も対照群と同等であり、検体投与とは関係がないと考えられた。

以上の結果から、本剤のビーグル犬に対する13週間経口（カプセル）投与による影響として、最高投与量である500mg/kg/day投与群でも、毒性影響は認められなかった。500mg/kg/day投与群で認められた所見は、雌雄で舌の赤色化及び流涎、雌でコレステロールの高値であることから、無毒性量は500 mg/kg/day、無影響量は100 mg/kg/dayであると判断された。

【申請者註】

申請者は、500mg/kg/day投与群の雌雄で認められた流涎はイヌを用いた1年間反復投与毒性試験（資料No. 11-3）での最高用量（1000mg/kg/day）でも認められているため、検体投与に起因する毒性影響と考える。しかしながら、500mg/kg/day投与群の雌雄で認められた舌の赤色化については、資料No.11-3で再現されていないことから偶発所見と考える。以上の理由から、本試験の無毒性量は100 mg/kg/dayであると考える。

7. 21日間反復経皮投与毒性

ラットを用いた21日間反復経皮投与毒性試験

(毒性資料 No. 原体-7-1)

試験成績の提出除外

本薬についての21日間反復経皮投与毒性試験成績は、「農薬の登録申請に係る試験成績について」(平成12年11月24日付け12農産第8147号農林水産省農産園芸局長通知)の運用についての「第4 試験成績の除外について (2) -⑩-イ」の規定により提出除外にあてはまる。

[除外根拠]

本剤の急性経皮毒性試験の結果から、強い経皮毒性等を有するおそれがないと考えられることから、上記条文が適用されるため。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

ラットを用いた経皮投与による 4 週間亜急性毒性試験

(資料 No. 7-2)

試験機関 : WIL Research Laboratories

(米国) [GLP 対応]

報告書作成年 : 1999 年

検体の純度 :

供試動物 : Crl:CD IGS (SD)BR 系ラット、約 8 週齢、1 群雌雄各 5 匹

開始時体重 雄 : 281~298g、雌 : 186~206g

投与期間 : 4 週間 ; 1999 年 3 月 24 日 ~ 1999 年 4 月 21 日

試験方法 :

検体を 脱イオン水に溶解し、剃毛した背部に 1 日 6 時間、週 5 日として 4 週間経皮投与した。毎日貼付終了後、塗布部を温水で洗浄した。

観察・検査項目及び結果 :

死亡率 ; 全動物について生死を 1 日 2 回観察した。

いずれの試験群にも死亡例はみられなかった。

一般症状 ; 全動物について一般症状を毎日観察した。

検体投与に起因する一般症状および行動の変化は認められなかった。

詳細な状態観察 ; 全動物について詳細な状態観察を週一回観察した。

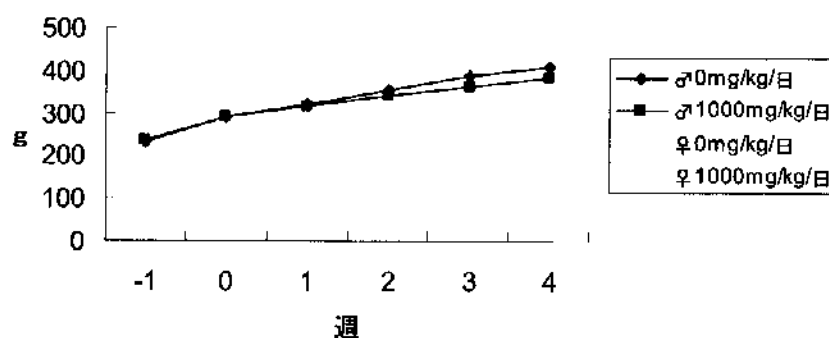
検体投与に起因する変化は認められなかった。

皮膚反応 ; 週一回詳細な状態観察時に全動物の検体投与部位を観察し、紅斑と痂皮の形成、及び、浮腫の形成を個体ごとに評価した。

対照群と比べて検体投与に起因する変化は認められなかった。

体重変化 ; 全動物の体重を毎週 1 回測定した。

体重推移



雄の 1000mg/kg 群で投与第 3 週から対照群に比べ体重に低下がみられ、投与に関連したものと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

摂餌量；毎週1回測定した。

表 1. 摂餌量(g/動物/日)

投与量(mg/kg)	雄		雌	
	0	1000	0	1000
投与前	26	26	18	18
投与開始後1週	26	26	19	18
2週	28	25↓	19	18
3週	29	26↓	20	20
4週	30	27↓	21	20

Dunnett の検定, ↓; p<0.01

雄の 1000mg/kg 群で投与第 2 週から対照群に比べ摂餌量に軽度の低下がみられ、投与に関連したものと考えられた。

血液学的検査；剖検時に全生存動物を対象として、下大静脈より血液を採取し、以下の項目を測定した。採取前は一晩絶食とした。

赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球ヘモグロビン量(MCH)、平均赤血球ヘモグロビン濃度(MCHC)、白血球数、白血球百分率、血小板数、プロトロンビン時間及び活性部分プロトロンビン時間

表 2. 血液学的検査

性 別	雄	雌
投与量(mg/kg)	1000	1000
血小板数		90↓
白血球分類/リンパ球%	95↓	

Dunnett の検定, ↓; p<0.05, ↓; p<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示す。

いずれの変化も用量との関連がなく、偶発的なものと考えられた。

血液生化学的検査；血液学的検査と同一時期及び同一動物から得られた血漿を用いて以下の項目について検査した。

糖、尿素、クレアチニン、総ビリルビン、総タンパク、アルブミン、グロブリン、A/G 比、コレステロール、ナトリウム、カリウム、カルシウム、クロール、無機リン、ASAT(GOT)、ALAT(GPT)、ALP

表 3. 血液学的検査

性 別	雄	雌
投与量(mg/kg)	1000	1000
GPT		79↓
Ca		97↓

Dunnett の検定, ↓; p<0.05

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示す。

いずれの変化も用量との関連がなく、偶発的なものと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

尿検査；投与終了時に全生存動物を対象として、一夜絶食下で代謝ケージに収容し採尿した。以下の項目について検査した。

比重、pH、ウロビリノーゲン、尿量、浸透圧、色調、外観、タンパク、糖、ケトン体、ビリルビン、潜血、白血球、亜硝酸、沈渣

変化はみられなかった。

眼科学的検査；投与開始前及び投与第3週時に全生存動物を対象として、眼科学的検査を行った。

変化はみられなかった。

臓器重量；投与終了時の全生存動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比及び対脳重量比を算出した。

脳、心、肝、腎、副腎、胸腺、精巣、精巣上体、卵巣、子宮及び脾

以下に対照群と比べ統計学的に有意差のみられた項目を示す。

いずれの変化も絶対重量に有意差はみられず、最終体重の低下によるものと考えられた。これらは片方の性のみにみられ、その他の項目に変化がみられないことから毒性学的に影響のないものと考えられた。

表 4. 臓器重量

性 別		雄	雌
投与量(mg/kg)		1000	1000
最終体重		93 ↓	
脳	対体重比	107 ↑	
精巣上体	対体重比	109 ↑	
精巣	対体重比	106 ↑	
子宮	対体重比		136 ↑

Dunnett の検定, ↑ ; p<0.05, ↓ ; p<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示す。

肉眼的病理検査；投与終了時の全動物を対象として実施した。

投与に関連した肉眼的病理所見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、以下の組織について病理組織標本を作製し、検鏡した。

眼球及び視神経、脳、リンパ節、心臓、精巣/卵巣、肝臓、肺、脾臓、骨格筋、副腎、腎臓、消化管、ハーダー腺、気管、甲状腺及び上皮小体。大動脈、骨髄、乳腺、下垂体、前立腺、唾液腺、皮膚、脊髄、膀胱、精囊、胸腺、膀胱、子宮、膈

以下に認められた主な病理組織所見を示した。

子宮拡張は、通常自然発生的にみられる所見であり、その発生頻度および分布

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

のいずれにも投与との関連を示唆するものではなかった。肝細胞の壊死は生化学検査あるいは肝重量に関連した所見を伴わず検体投与に関連したものとは考えられなかった。

表 5. 主な病理組織学的所見

性 別	雄		雌	
	0	1000	0	1000
投 与 量 (mg/kg 日)	0	1000	0	1000
検 査 動 物 数	(10)	(10)	(10)	(10)
子宮拡張	-	-	2	6
肝 : 肝細胞壊死	0	2	0	1

Fisher' s exact test で有意差なし。(申請者実施)

以上の結果、本剤の 4 週間経皮投与の結果、雄の 1000mg/kg 群の体重および摂餌量が低下し、無毒性量は 1000mg/kg 以下であると判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

8. 90日間反復吸入毒性

(資料 No. 8-除外)

試験成績の提出除外

本薬についての90日間反復吸入毒性試験成績は、「農薬の登録申請に係る試験成績について」(平成12年11月24日付け12農産第8147号農林水産省農産園芸局長通知)の運用についての「第4 試験成績の提出の除外について」(2) ⑪イの規定により提出除外にあてはまる。

[除外根拠]

本農薬原体の急性吸入毒性試験の結果から、他の暴露経路による急性毒性に比べ著しく強い吸入毒性は認められていない。

このようなことから、90日間反復吸入毒性試験の提出は不要であると判断した。

