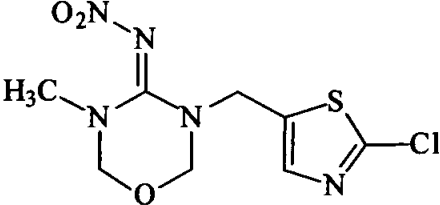


4. 土壌残留性試験

(1)分析法の原理と操作概要

CGA293343 : アセトン・水混液で抽出濃縮、ヘキサン洗浄、ジクロロメタン転溶後、高速液体クロマトグラフィーで定量する。ただし、水田土壌容器内試験には次の方法を用いた。アセトニトリル・メタノール・水・酢酸混液で抽出濃縮後、メガボンドエルトSAX および C₁₈ 固相抽出およびグラファイトカーボンミニカラムで精製し、高速液体クロマトグラフィーで定量する。

(2)分析対象の化合物

| 分析対象 化合物 | 化合物名 | 分子式 | 分子量 | 代謝経路図 上での記号 | 親化合物へ の換算係数 |
|-------------|---|--|-------|----------------|----------------|
| CGA293343 | 3-(2-クロロ-1,3-チアゾール-5-イルメチル)-5-メチル-1,3,5-オキサジアジナン-4-イリデン(ニトロ)アミン | C ₈ H ₁₀ ClN ₅ O ₃ S | 291.7 | [A] | — |
| (ファトキサム) |  | | | | |

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

(3) 残留試験結果

1) 圃場試験 (水田状態)

分析機関：ハルティスアグロ(株) (資料 No.SR-01)

資料作成年：1998年

| 試料調製及び 採取場所 年 度 | 供試薬剤の 濃度・量 | 使用 回数 | 経過 日数 | 分 析 値 (ppm) | | 推定 半減期 (日) |
|--|---------------------|----------|----------|---------------|-------|------------------|
| | | | | チアトキサム[A] | | |
| | | | | 最高値 | 平均値 | |
| 岩手植防 水田土壌 (火山灰土壌、 壤土) 平成9年 | 粒剤 0.5% 6 kg/10a | 0 | - | <0.01 | <0.01 | 約 1 日 () |
| | | 1 | 0 | 0.58 | 0.58 | |
| | | 1 | 1 | 0.32 | 0.32 | |
| | | 1 | 3 | 0.10 | 0.10 | |
| | | 1 | 7 | 0.05 | 0.05 | |
| | | 1 | 14 | 0.06 | 0.06 | |
| | | 1 | 30 | 0.02 | 0.02 | |
| | | 1 | 60 | 0.01 | 0.01 | |
| | | 1 | 120 | 0.01 | 0.01 | |
| 三重植防 水田土壌 (沖積土壌、 埴壤土) 平成9年 | 粒剤 0.5% 6 kg/10a | 0 | - | <0.01 | <0.01 | 約 2.5 日 () |
| | | 1 | 0 | 0.33 | 0.32 | |
| | | 1 | 1 | 0.24 | 0.24 | |
| | | 1 | 3 | 0.14 | 0.14 | |
| | | 1 | 7 | 0.04 | 0.04 | |
| | | 1 | 14 | 0.04 | 0.04 | |
| | | 1 | 30 | 0.01 | 0.01 | |
| | | 1 | 60 | 0.01 | 0.01 | |
| | | 1 | 120 | <0.01 | <0.01 | |
| 1 | 244 | <0.01 | <0.01 | | | |

() 内半減期は分解物を含む、分解物の値は親化合物換算値

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

2) 容器内試験 (水田状態)

分析機関：ハルティスアグロ(株) (資料 No.SR-02)

資料作成年：1998年

| 試料調製及び 採取場所 年度 | 供試薬剤の 濃度・量 | 使用 回数 | 経過 日数 | 分析値 (ppm) | | 推定 半減期 (日) |
|---|------------------------|----------|----------|-------------|-------|------------------|
| | | | | チアメトキサム[A] | | |
| | | | | 最高値 | 平均値 | |
| 岩手植防 水田土壌 (火山灰土壌、 壤土) 平成 10 年 | 純品 10 µg/ 乾土 20g | 0 | — | <0.01 | <0.01 | 約 10 日 () |
| | | 1 | 0 | 0.51 | 0.48 | |
| | | 1 | 1 | 0.44 | 0.44 | |
| | | 1 | 3 | 0.41 | 0.41 | |
| | | 1 | 7 | 0.33 | 0.32 | |
| | | 1 | 14 | 0.19 | 0.18 | |
| | | 1 | 30 | 0.05 | 0.04 | |
| | | 1 | 59 | 0.02 | 0.02 | |
| | | 1 | 119 | 0.01 | 0.01 | |
| | | 1 | 240 | <0.01 | <0.01 | |
| 三重植防 水田土壌 (沖積土壌、 埴壤土) 平成 10 年 | 純品 10 µg/ 乾土 20g | 0 | — | <0.01 | <0.01 | 約 11 日 () |
| | | 1 | 0 | 0.48 | 0.48 | |
| | | 1 | 1 | 0.48 | 0.47 | |
| | | 1 | 3 | 0.41 | 0.41 | |
| | | 1 | 7 | 0.34 | 0.34 | |
| | | 1 | 14 | 0.18 | 0.18 | |
| | | 1 | 30 | 0.04 | 0.04 | |
| | | 1 | 59 | 0.01 | 0.01 | |
| | | 1 | 119 | <0.01 | <0.01 | |
| | | 1 | 240 | <0.01 | <0.01 | |

() 内半減期は分解物を含む、分解物の値は親化合物換算値

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

3) 圃場試験 (畑地状態)

分析機関：ハルティスアグロ(株) (資料 No.SR-03)

資料作成年：1998年

| 試料調製及び 採取場所 年度 | 供試薬剤の 濃度・量 | 使用 回数 | 経過 日数 | 分析値 (ppm) | | 推定 半減期 (日) |
|---|--------------------------|----------|----------|-------------|-------|------------------|
| | | | | チアトキサム[A] | | |
| | | | | 最高値 | 平均値 | |
| 日植防研 (牛久) 畑地土壌 (火山灰土壌、 軽埴土) 平成 10 年 | 顆粒水溶剤 (10%) 1500 倍 | 0 | - | <0.01 | <0.01 | 約 48 日 () |
| | | 3 | 0 | 0.63 | 0.63 | |
| | | 3 | 1 | 0.65 | 0.64 | |
| | | 3 | 3 | 0.53 | 0.53 | |
| | | 3 | 7 | 0.63 | 0.62 | |
| | | 3 | 14 | 0.69 | 0.68 | |
| | | 3 | 30 | 0.53 | 0.52 | |
| | | 3 | 60 | 0.26 | 0.26 | |
| | | 3 | 120 | 0.25 | 0.25 | |
| | | 3 | 240 | 0.09 | 0.09 | |
| 日植防研 (高知) 畑地土壌 (沖積土壌、 埴壤土) 平成 10 年 | 200 l/10a 牛久 | 0 | - | <0.01 | <0.01 | 約 37 日 () |
| | 300 l/10a 高知 | 3 | 0 | 0.26 | 0.24 | |
| | 3 | 1 | 0.21 | 0.20 | | |
| | 3 | 3 | 0.19 | 0.19 | | |
| | 3 | 7 | 0.23 | 0.22 | | |
| | 3 | 14 | 0.30 | 0.30 | | |
| | 3 | 30 | 0.18 | 0.18 | | |
| | 3 | 60 | 0.08 | 0.08 | | |
| | 3 | 120 | 0.08 | 0.08 | | |
| | 3 | 240 | 0.05 | 0.05 | | |

() 内半減期は分解物を含む、分解物の値は親化合物換算値

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

4) 容器内試験 (畑地状態)

分析機関：バルティスアグロ(株) (資料 No.SR-04)

資料作成年：1999 年

| 試料調製及び 採取場所 年 度 | 供試薬剤の 濃度・量 | 使用 回数 | 経過 日数 | 分 析 値 (ppm) | | 推定 半減期 (日) |
|---|------------------------|----------|----------|---------------|-------|------------------|
| | | | | チメキザム[A] | | |
| | | | | 最高値 | 平均値 | |
| 日植防研 (牛久) 畑地土壌 (火山灰土壌、 軽埴土) 平成 10 年 | 純品 10 µg/ 乾土 20g | 0 | - | <0.01 | <0.01 | 約 34 日 () |
| | | 1 | 0 | 0.47 | 0.46 | |
| | | 1 | 3 | 0.38 | 0.38 | |
| | | 1 | 7 | 0.35 | 0.35 | |
| | | 1 | 14 | 0.31 | 0.31 | |
| | | 1 | 30 | 0.25 | 0.24 | |
| | | 1 | 59 | 0.18 | 0.18 | |
| | | 1 | 120 | 0.09 | 0.09 | |
| | | 1 | 170 | 0.07 | 0.06 | |
| 日植防研 (高知) 畑地土壌 (沖積土壌、 埴壤土) 平成 10 年 | 純品 10 µg/ 乾土 20g | 0 | - | <0.01 | <0.01 | 約 89 日 () |
| | | 1 | 0 | 0.47 | 0.46 | |
| | | 1 | 3 | 0.40 | 0.40 | |
| | | 1 | 7 | 0.39 | 0.39 | |
| | | 1 | 14 | 0.36 | 0.36 | |
| | | 1 | 30 | 0.33 | 0.33 | |
| | | 1 | 59 | 0.25 | 0.24 | |
| | | 1 | 120 | 0.22 | 0.22 | |
| | | 1 | 170 | 0.19 | 0.19 | |
| | 1 | 272 | 0.13 | 0.13 | | |
| | 1 | 328 | 0.13 | 0.12 | | |

() 内半減期は分解物を含む、分解物の値は親化合物換算値

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

5) 圃場試験 (畑地状態)

分析機関：シンジェンタジャパン(株) (資料 No.SR-05)

資料作成年：2005年

| 試料調製及び 採取場所 年度 | 供試薬剤の 濃度・量 | 使用 回数 | 経過 日数 | 分析値 (ppm) | | 推定 半減期 (日) |
|--|----------------------|----------|----------|-----------|-------|------------------|
| | | | | チアトキサム[A] | | |
| | | | | 最高値 | 平均値 | |
| 日植防研 (牛久) 畑地土壌 (火山灰土壌、 軽埴土) 平成 16-17 年 | 粒剤 0.5% 18 kg/10a | 0 | - | <0.01 | <0.01 | 約 23 日 () |
| | | 1 | 0 | 1.64 | 1.49 | |
| | | 1 | 3 | 1.00 | 1.00 | |
| | | 1 | 7 | 0.77 | 0.76 | |
| | | 1 | 15 | 0.53 | 0.52 | |
| | | 1 | 21 | 0.80 | 0.78 | |
| | | 1 | 30 | 0.55 | 0.55 | |
| | | 1 | 60 | 0.39 | 0.38 | |
| | | 1 | 90 | 0.20 | 0.20 | |
| | | 1 | 121 | 0.11 | 0.10 | |
| | | 1 | 180 | 0.06 | 0.06 | |
| 日植防研 (高知) 畑地土壌 (沖積土壌、 埴壤土) 平成 16-17 年 | 粒剤 0.5% 18 kg/10a | 0 | - | <0.01 | <0.01 | 約 37 日 () |
| | | 1 | 0 | 0.41 | 0.40 | |
| | | 1 | 3 | 0.34 | 0.34 | |
| | | 1 | 7 | 0.39 | 0.37 | |
| | | 1 | 14 | 0.35 | 0.35 | |
| | | 1 | 21 | 0.23 | 0.22 | |
| | | 1 | 30 | 0.25 | 0.24 | |
| | | 1 | 59 | 0.11 | 0.10 | |
| | | 1 | 91 | 0.02 | 0.02 | |
| | | 1 | 120 | 0.01 | 0.01 | |
| | | 1 | 178 | 0.01 | 0.01 | |
| 1 | 240 | 0.01 | 0.01 | | | |

() 内半減期は分解物を含む、分解物の値は親化合物換算値

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

6) 容器内試験 (畑地状態)

分析機関：シンジェンタジャパン(株) (資料 No.SR-06)

資料作成年：2005 年

| 試料調製及び 採取場所 年度 | 供試薬剤の 濃度・量 | 使用 回数 | 経過 日数 | 分析値 (ppm) | | 推定 半減期 (日) |
|--|------------------------|----------|----------|-------------|-------|------------------|
| | | | | チアトキサム[A] | | |
| | | | | 最高値 | 平均値 | |
| 日植防研 (牛久) 畑地土壌 (火山灰土壌、 軽埴土) 平成 16-17 年 | 純品 20 µg/ 乾土 20g | 0 | - | <0.01 | <0.01 | 約 83 日 () |
| | | 1 | 0 | 0.99 | 0.98 | |
| | | 1 | 3 | 0.93 | 0.93 | |
| | | 1 | 7 | 0.83 | 0.83 | |
| | | 1 | 14 | 0.74 | 0.74 | |
| | | 1 | 21 | 0.79 | 0.74 | |
| | | 1 | 31 | 0.65 | 0.65 | |
| | | 1 | 60 | 0.72 | 0.70 | |
| | | 1 | 90 | 0.44 | 0.42 | |
| | | 1 | 119 | 0.42 | 0.42 | |
| | | 1 | 180 | 0.43 | 0.40 | |
| | | 1 | 241 | 0.35 | 0.35 | |
| | | 1 | 299 | 0.36 | 0.36 | |
| 日植防研 (高知) 畑地土壌 (沖積土壌、 埴壤土) 平成 16-17 年 | 純品 20 µg/ 乾土 20g | 0 | - | <0.01 | <0.01 | 約 77 日 () |
| | | 1 | 0 | 1.03 | 1.02 | |
| | | 1 | 3 | 0.96 | 0.96 | |
| | | 1 | 7 | 0.96 | 0.93 | |
| | | 1 | 14 | 0.88 | 0.82 | |
| | | 1 | 21 | 0.78 | 0.75 | |
| | | 1 | 31 | 0.80 | 0.80 | |
| | | 1 | 60 | 0.72 | 0.69 | |
| | | 1 | 90 | 0.50 | 0.43 | |
| | | 1 | 119 | 0.45 | 0.44 | |
| | | 1 | 180 | 0.35 | 0.34 | |
| | | 1 | 241 | 0.33 | 0.33 | |
| | | 1 | 299 | 0.34 | 0.30 | |
| 1 | 360 | 0.29 | 0.26 | | | |

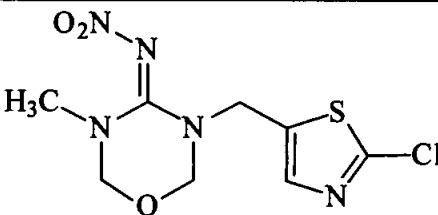
() 内半減期は分解物を含む、分解物の値は親化合物換算値

5. 環境中予測濃度算定関係

(1) 分析法の原理と操作概要

試料をグラファイトカーボンミニカラムで精製した後、高速液体クロマトグラフ(UV 検出器)を用いて定量する。

(2) 分析対象の化合物

| 分析対象化合物 | 化合物名 | 分子式 | 分子量 | 代謝経路図上での記号 | 親化合物への換算係数 |
|--|---|----------------------|-------|------------|------------|
| CGA293343 (ファトキタム) | 3-(2-クロロ-1,3-チアゾール-5-イルメチル)-5-メチル-1,3,5-オキサジアン-4-イリデン(ニトロ)アミン | $C_8H_{10}ClN_5O_3S$ | 291.7 | [A] | — |
|  | | | | | |

(3)試験結果
1) 箱処理

分析機関：(財)残留農薬研究所 (資料 No.AC-01)
資料作成年：1998 年

[田面水]

| 試料調製および 採取場所 | 供試薬剤の 濃度・量 | 処理 回数 | 経過 日数 | 分 析 値 (ppm) | |
|--------------------------------------|------------------------------|----------|----------|-------------------|--------|
| | | | | チアメトキシム[A] 最高値 | 平均値 |
| 残留農薬研究所 水海道研究所 灰色低地土 (軽塩土) | 粒剤 (2%) 50 g/育苗箱 育苗箱処理 | 0 | — | <0.001 | <0.001 |
| | | 1 | 0* | 0.054 | 0.054 |
| | | 1 | 1 | 0.027 | 0.026 |
| | | 1 | 3 | 0.003 | 0.002 |
| | | 1 | 7 | 0.001 | 0.001 |
| | | 1 | 14 | <0.001 | <0.001 |
| | | 0 | — | <0.001 | <0.001 |
| 残留農薬研究所 水海道研究所 多湿黒ボク土 (塩壌土) | 粒剤 (2%) 50 g/育苗箱 育苗箱処理 | 1 | 0* | 0.048 | 0.047 |
| | | 1 | 1 | 0.026 | 0.026 |
| | | 1 | 3 | 0.004 | 0.004 |
| | | 1 | 7 | 0.001 | 0.001 |
| | | 1 | 14 | <0.001 | <0.001 |
| | | 0 | — | <0.001 | <0.001 |
| | | 1 | 14 | <0.001 | <0.001 |

*：処理後3時間、分解物の分析値は実測値

2) 水面施用

分析機関：(財)残留農薬研究所 (資料 No.AC-02)
資料作成年：1998 年

[田面水]

| 試料調製および 採取場所 | 供試薬剤の 濃度・量 | 処理 回数 | 経過 日数 | 分 析 値 (ppm) | | |
|--------------------------------------|---------------------------------|----------|----------|-------------|--------|-----|
| | | | | チアメトキシム[A] | 最高値 | 平均値 |
| 残留農薬研究所 水海道研究所 灰色低地土 (軽埴土) | 粒剤 (0.5%) 1.5 kg/10a 水面施用 | 0 | — | <0.001 | <0.001 | |
| | | 1 | 0* | 0.094 | 0.093 | |
| | | 1 | 1 | 0.074 | 0.074 | |
| | | 1 | 3 | 0.031 | 0.031 | |
| | | 1 | 7 | 0.005 | 0.005 | |
| | | 1 | 14 | 0.001 | 0.001 | |
| | | 0 | — | <0.001 | <0.001 | |
| 残留農薬研究所 水海道研究所 多湿黒ボク土 (埴埴土) | 粒剤 (0.5%) 1.5 kg/10a 水面施用 | 1 | 0* | 0.101 | 0.100 | |
| | | 1 | 1 | 0.048 | 0.048 | |
| | | 1 | 3 | 0.024 | 0.024 | |
| | | 1 | 7 | 0.006 | 0.006 | |
| | | 1 | 14 | 0.002 | 0.002 | |
| | | 0 | — | <0.001 | <0.001 | |
| | | 1 | 0* | 0.101 | 0.100 | |

*：処理後3時間、分解物の分析値は実測値

3) 水面施用

分析機関：(財)残留農薬研究所 (資料 No.AC-03)

資料作成年：2002 年

[田面水]

| 試料調製及び 採取場所 | 供試薬剤の 濃度・量 | 処理 回数 | 経過 日数 | 分 析 値 (ppm) | | |
|--------------------------------------|-------------------------------|----------|----------|--------------------|--------|--|
| | | | | チアメトキサム [A] 最高値 | 平均値 | |
| 残留農薬研究所 水海道研究所 灰色低地土 (軽埴土) | 粒剤 (0.5%) 6 kg/10a 水面施用 | 0 | — | <0.001 | <0.001 | |
| | | 1 | 0* | 0.444 | 0.444 | |
| | | 1 | 1 | 0.325 | 0.324 | |
| | | 1 | 3 | 0.050 | 0.050 | |
| | | 1 | 7 | 0.002 | 0.002 | |
| | | 1 | 14 | <0.001 | <0.001 | |
| | | 0 | — | <0.001 | <0.001 | |
| 残留農薬研究所 水海道研究所 多湿黒ボク土 (埴壤土) | 粒剤 (0.5%) 6 kg/10a 水面施用 | 1 | 0* | 0.445 | 0.432 | |
| | | 1 | 1 | 0.324 | 0.314 | |
| | | 1 | 3 | 0.041 | 0.040 | |
| | | 1 | 7 | 0.002 | 0.002 | |
| | | 1 | 14 | <0.001 | <0.001 | |
| | | 0 | — | <0.001 | <0.001 | |
| | | 1 | 14 | <0.001 | <0.001 | |

*：処理後 3 時間，分解物の分析値は実測値

VI. 有用動植物等に及ぼす影響

1. 水産動植物に及ぼす影響

(1) 原体および製剤の急性毒性

原体

| No. | 試験の種類・被験物質 | 供試生物 | 1群当りの供試数 | 試験方法 | 試験水温(°C) | LC ₅₀ 又はEC ₅₀ 値(mg/L) | | | | 試験機関(報告年) |
|-------------|-----------------------------------|--|--------------------------|------|---------------|--|--------------|--------------|--------------|---------------------------|
| | | | | | | 24時間 | 48時間 | 72時間 | 96時間 | |
| A-01 GLP | 魚類急性毒性 チアトキソ原体 (%) | コイ (<i>Cyprinus carpio</i>) | 10 | 止水式 | 21.6~ 22.1 | >120* () | >120* () | >120* () | >120* () | Brixham Lab (英国、2003年) |
| A-02 GLP | ミジンコ類 急性遊泳阻害 チアトキソ原体 (%) | オオミジンコ (<i>Daphnia magna</i>) | 20 | 止水式 | 20±2 | >100 () | >100 () | — | — | チバ・ガイ・社 (スイス国、1996年) |
| A-03 GLP | 藻類生長阻害 チアトキソ原体 (%) | 緑藻 (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>) | 初期濃度 9700 cells/mL | 止水式 | 24±1 | EbC ₅₀ (72時間): >90.6* () ErC ₅₀ (72時間): >90.6* () NOEbC(72時間): 90.6* NOErC(72時間): 90.6* | | | | チバ・ガイ・社 (スイス国、1996年) |

—: 測定せず、*: 実測値、他は設定値、()内の数値は有効成分換算値

[参考資料]

| No. | 試験の種類・被験物質 | 供試生物 | 1群当りの供試数 | 試験方法 | 試験水温(°C) | LC ₅₀ 又はEC ₅₀ 値(mg/L) | | | | 試験機関(報告年) |
|--------------|-----------------------------------|--|----------|----------|---------------|--|--------------|--------------|--------------|--|
| | | | | | | 24時間 | 48時間 | 72時間 | 96時間 | |
| AR-01 | 魚類急性毒性 チアトキソ原体 (%) | コイ (<i>Cyprinus carpio</i>) | 10 | 止水式 | 23±1 | >100 () | >100 () | >100 () | >100 () | ハルティス アグロ(株) (1997年) |
| AR-02 GLP | 魚類急性毒性 チアトキソ原体 (%) | ブルーギル (<i>Leopomis macrochirus</i>) | 10 | 流水式 | 22±1 | >114* () | >114* () | >114* () | >114* () | ワイト・ライ インターナショナル社 (米国、1996年) |
| AR-03 GLP | 魚類急性毒性 チアトキソ原体 (%) | ニジマス (<i>Oncorhynchus mykiss</i>) | 10 | 流水式 | 13.0~ 13.9 | >100 () | >100 () | >100 () | >100 () | ハルティス クロップ プロテクション社 (スイス国、1997年) |
| AR-04 | ミジンコ類 急性遊泳阻害 チアトキソ原体 (%) | オオミジンコ (<i>Daphnia magna</i>) | 20 | 止水式 | 20±1 | >400 () | — | — | — | ハルティス アグロ(株) (1997年) |
| AR-05 GLP | ミジンコ類 繁殖 チアトキソ原体 (%) | オオミジンコ (<i>Daphnia magna</i>) | 12 | 半 止水式 | 21~ 22 | EC ₅₀ 遊泳阻害(21日間): >100 () NOEC 繁殖(21日間): 100 () LOEC 繁殖(21日間): >100 () | | | | ハルティス クロップ プロテクション社 (スイス国、1997年) |

—: 測定せず、*: 実測値、他は設定値、()内の数値は有効成分換算値

製剤

1) 10%チアメトキサム水溶剤 (アクタラ顆粒水溶剤)

| No. | 試験の種類・被験物質 | 供試生物 | 1群当りの供試数 | 試験方法 | 試験水温(°C) | LC ₅₀ 又はEC ₅₀ 値 (mg/L) | | | | 試験機関 (報告年) |
|---------------|----------------------|--|---------------------------|------|----------|---|------|------|------|-------------------------|
| | | | | | | 24時間 | 48時間 | 72時間 | 96時間 | |
| AF1-01 | 魚類急性毒性水溶剤 (10%) | コイ (<i>Cyprinus carpio</i>) | 10 | 止水式 | 20±1 | 417 | 285 | 234 | 234 | ハルティス アグロ(株) (1997年) |
| AF1-02 | ミジンコ類急性遊泳阻害水溶剤 (10%) | オオミジンコ (<i>Daphnia magna</i>) | 40 | 止水式 | 20±1 | 406 | — | — | — | ハルティス アグロ(株) (1997年) |
| AF1-03 GLP | | | 20 | | 20 | >100 | >100 | — | — | RCC社 (スイス国、2003年) |
| AF1-04 GLP | 藻類生長阻害水溶剤 (10%) | 緑藻 (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>) | 初期濃度 10000 cells/mL | 止水式 | 23 | EbC ₅₀ (72時間) : >100 ErC ₅₀ (72時間) : >100 NOEC (72時間) : 100 | | | | RCC社 (スイス国、2003年) |

— : 測定せず

2) 0.5%チアメトキサム粒剤 (アクタラ粒剤5)

| No. | 試験の種類・被験物質 | 供試生物 | 1群当りの供試数 | 試験方法 | 試験水温(°C) | LC ₅₀ 又はEC ₅₀ 値 (mg/L) ()内は有効成分換算値 | | | | 試験機関 (報告年) |
|---------------|----------------------|--|---------------------------|------|---------------|--|-------|-------|-------|----------------------------|
| | | | | | | 24時間 | 48時間 | 72時間 | 96時間 | |
| AF2-01 | 魚類急性毒性粒剤 (0.5%) | コイ (<i>Cyprinus carpio</i>) | 10 | 止水式 | 23±1 | >1000 | >1000 | >1000 | >1000 | ハルティス アグロ(株) (1997年) |
| AF2-02 | ミジンコ類急性遊泳阻害粒剤 (0.5%) | オオミジンコ (<i>Daphnia magna</i>) | 20 | 止水式 | 20±1 | >1000 | — | — | — | ハルティス アグロ(株) (1997年) |
| AF2-03 GLP | | | 20 | | 20.1~ 20.5 | >1000 | >1000 | — | — | Solvias AG (スイス国、2004年) |
| AF2-04 GLP | 藻類生長阻害粒剤 (0.5%) | 緑藻 (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>) | 初期濃度 10260 cells/mL | 止水式 | 22.5~ 23.0 | EbC ₅₀ (72時間) : >1000 ErC ₅₀ (72時間) : >1000 NOEC (72時間) : 1000 NOEC (72時間) : 1000 | | | | Solvias AG (スイス国、2004年) |

— : 測定せず

3) 2.0%チアメトキサム粒剤 (アクタラ箱粒剤)

| No. | 試験の種類 ・被験物質 | 供試生物 | 1群当りの 供試数 | 試験 方法 | 試験 水温(°C) | LC ₅₀ 又は EC ₅₀ 値 (mg/L) | | | | 試験機関 (報告年) |
|-------------------|---------------------------|--|---------------------------|----------|---------------|---|-------|-------|-------|----------------------------|
| | | | | | | 24 時間 | 48 時間 | 72 時間 | 96 時間 | |
| AF3 -01 | 魚類急性毒性 粒剤 (2%) | コイ (<i>Cyprinus carpio</i>) | 10 | 止水 式 | 22±1 | >1000 | >1000 | >1000 | >1000 | ハルティス アグロ(株) (1997年) |
| AF3 -02 | ミジンコ類 急性遊泳阻害 粒剤(2%) | ミジンコ (<i>Daphnia pulex</i>) | 20 | 止水 式 | 21±1 | >1000 | — | — | — | トモアグリカ(株) (1998年) |
| AF3 -03 GLP | ミジンコ類 急性遊泳阻害 粒剤(2%) | オオミジンコ (<i>Daphnia magna</i>) | 20 | 止水 式 | 20.1~ 20.2 | >1000 | >1000 | — | — | Solvias AG (スイス国、2004年) |
| AF3 -04 GLP | 藻類生長阻害 粒剤 (2%) | 緑藻 (<i>Pseudokirchneril la subcapitata</i>) | 初期濃度 10000 cells/mL | 止水 式 | 23 | EbC ₅₀ (72 時間) : 294.7 ErC ₅₀ (72 時間) : 578 NOEbC (72 時間) : 94 NOErC (72 時間) : 210 | | | | Solvias AG (スイス国、2004年) |

— : 測定せず

4) 25%チアメトキサム水和剤 (ビートルコップ顆粒水和剤)

| No. | 試験の種類 ・被験物質 | 供試生物 | 1群当りの 供試数 | 試験 方法 | 試験 水温(°C) | LC ₅₀ 又は EC ₅₀ 値 (mg/L) | | | | 試験機関 (報告年) |
|-------------------|---------------------------------|--|---------------------------|----------|--------------|--|-------|-------|-------|--|
| | | | | | | 24 時間 | 48 時間 | 72 時間 | 96 時間 | |
| AF4 -01 | 魚類急性毒性 水和剤 (25%) | コイ (<i>Cyprinus carpio</i>) | 10 | 止水 式 | 20±1 | 233 | 167 | 167 | 167 | ハルティス アグロ(株) (1997年) |
| AF4 -02 | ミジンコ類 急性遊泳阻害 水和剤 (25%) | オオミジンコ (<i>Daphnia magna</i>) | 20 | 止水 式 | 20±1 | >800 | — | — | — | ハルティス アグロ(株) (1997年) |
| AF4 -03 GLP | | | 20 | | 20~ 21 | >100 | >100 | — | — | ハルティス クロップ プロテクション社 (スイス国、1998年) |
| AF4 -04 GLP | 藻類生長阻害 水和剤 (25%) | 緑藻 (<i>Pseudokirchneril la subcapitata</i>) | 初期濃度 11700 cells/mL | 止水 式 | 24±1 | EbC ₅₀ (72 時間) : 99.6 ErC ₅₀ (72 時間) : >100 NOEbC (72 時間) : 25 NOErC (72 時間) : 25 | | | | ハルティス クロップ プロテクション社 (スイス国、1998年) |

— : 測定せず

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

5) 21.5%チアメトキサム水和剤 (アクタラフロアブル)

| No. | 試験の種類 ・被験物質 | 供試生物 | 1群当り の供試数 | 試験 方法 | 試験 水温(°C) | LC ₅₀ 又は EC ₅₀ 値 (mg/L) | | | | 試験機関 (報告年) |
|-------------------|-----------------------------------|--|---------------------------|----------|---------------|---|-------|-------|-------|--------------------------------------|
| | | | | | | 24 時間 | 48 時間 | 72 時間 | 96 時間 | |
| AF5 -01 GLP | 魚類急性毒性 水和剤 (21.5%) | ニジマス (<i>Oncorhynchus mykiss</i>) | 10 | 止水 式 | 13.5±1 | >507 | >507 | >507 | >507 | ワイルド・ライフ インターナショナル社 (米国、1999年) |
| AF5 -02 GLP | ミジンコ類 急性遊泳阻害 水和剤 (21.5%) | オオミジンコ (<i>Daphnia magna</i>) | 20 | 止水 式 | 20.0~ 20.2 | >507 | >507 | — | — | ワイルド・ライフ インターナショナル社 (米国、1999年) |
| AF5 -03 GLP | 魚類急性毒性 水和剤 (21.5%) | 緑藻 (<i>Pseudokirchneril la subcapitata</i>) | 初期濃度 10000 cells/ml | 止水 式 | 22.0~ 24.8 | EbC ₅₀ (72 時間) : 153 mg/L* ErC ₅₀ (72 時間) : >419 mg/L* NOEbC (72 時間) : 51* NOErC (72 時間) : 51* | | | | ワイルド・ライフ インターナショナル社 (米国、1999年) |

— : 測定せず、 * : 実測濃度に基づく

水産動植物への影響に関する試験

(1) 原体

魚類急性毒性試験

(コイを用いた急性毒性試験)

(資料 No.A-01)

試験機関：Brixham Environmental Laboratory
(英国)

報告書作成年：2003年 [GLP 対応]

被験物質：チアメトキサム原体 (純度 %)

供試生物：コイ (*Cyprinus carpio*)、1群各 10匹

体長：5.2～5.9 cm (平均 5.5 cm)、体重：4.00～5.16 g (平均 4.63 g)

方法：

暴露条件；止水式、96時間暴露

試験区；対照区および被験物質濃度 120 mg/L の試験濃度区

希釈水；活性炭で処理後、フィルターでろ過した水道水をチオ硫酸ナトリウムで塩素除去し、紫外線滅菌装置で処理した。

試験液の調製；既知量のチアメトキサム原体を試験容器中の希釈水 60L に直接加えることにより調製した。

環境条件：

容器；ホウ珪酸ガラス製 72 L 容の水槽

収容密度；試験液 60 L に 10 匹を収容

水温；21.6～22.1℃

溶存酸素濃度；7.8～8.8 mg/L (91～101%)

pH；7.44～7.75

照明；16時間照明および8時間消灯

観察；暴露開始後 3、24、48、72、96 時間の時点で、死亡の有無および症状を観察した。

結果：

| | | |
|--------------------------|-----------------|-----------|
| 試験濃度 (mg/L) | 設定濃度 | 0、120 |
| | 実測濃度(平均) | <LOQ、120 |
| LC ₅₀ (mg/L)* | 3 hr (95%信頼限界) | > 120 (—) |
| | 24 hr (95%信頼限界) | > 120 (—) |
| | 48 hr (95%信頼限界) | > 120 (—) |
| | 72 hr (95%信頼限界) | > 120 (—) |
| | 96 hr (95%信頼限界) | > 120 (—) |
| NOEC (mg/L)* | | 120 |

*：平均実測濃度に基づく値、 —：算出できず、 <LOQ：定量限界以下

試験濃度分析結果：

| | | |
|-------------|------|------|
| 設定濃度 (mg/L) | 0 | 120 |
| 0 hr | <LOQ | 120* |
| 96 hr | <LOQ | 120* |
| 幾何平均値** | <LOQ | 120 |

<LOQ：定量限界以下、 *：3連の平均、 **：申請者が算出

試験溶液中のチアメトキサム濃度は HPLC を用いて、0 および 96 時間後に分析した。いずれの実測濃度も設定濃度の 100%であった。

対照区および被験物質濃度 120 mg/L の試験濃度区において 96 時間の暴露で毒性症状は観察されなかった。

ミジンコ類急性遊泳阻害
(オオミジンコを用いた急性遊泳阻害試験)

(資料 No.A-02)
試験機関：チバガイヨー社
(スイス国)
報告書作成年：1996年 [GLP 対応]

被験物質：チアメトキサム原体 (純度 %)

供試生物：オオミジンコ (*Daphnia magna*)、1群各 20 匹

方法：

暴露条件；止水式、48 時間暴露

試験区；対照区および被験物質濃度 10、18、32、58、100 mg/L の試験濃度区 (予備試験の結果から設定)

試験液の調製；被験物質 200.6mg を約 500mL の M4 培地に溶解し超音波処理(15 分)、さらに希釈水を加えて 2000mL のストック溶液とした。所定量のストック溶液を 1000 mL の試験液に移し、試験濃度を調製した。試験開始前に各濃度の試験水 100 mL を 4 個の試験溶液に移し、約 24 時間平衡化した。

環境条件：

容器；ガラス製 150 mL 容の水槽

収容密度；試験液 100 mL に 5 匹を収容した。

水温； $20 \pm 2^{\circ}\text{C}$

溶存酸素濃度；99~103%

pH；8.0~8.2

照明；16 時間照明および 8 時間消灯 (30 分間の転移時間)

観察；処理 0 および 48 時間後に各水槽の溶存酸素量、pH および水温を測定した。暴露開始後 24 および 48 時間に死亡の有無および行動異常を観察した。

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

結果：

| | | |
|---------------------------|-----------|-----------------------------|
| 試験濃度 (mg/L) | 設定濃度 | 0、10、18、32、58、100 |
| | 実測濃度(平均)* | 0、10.5、18.9、36.4、60.5、105.7 |
| EC ₅₀ (mg/L)** | 24 hr | > 100 |
| | 48 hr | > 100 |
| NOEC (mg/L)** | | 32 |

*：幾何平均値(試験開始時と終了時の分析結果から算出)、 **：設定濃度に基づく値
—：算出できず

試験濃度分析結果：

| 設定濃度 (mg/L) | 0 | 10 | 18 | 32 | 58 | 100 |
|-------------|------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 0 hr | <LOQ | 9.92 | 19.46 | 35.85 | 62.23 | 109.5 |
| 48 hr | <LOQ | 11.15 | 18.34 | 37.05 | 58.78 | 102.1 |
| 幾何平均値* | <LOQ | 10.5 | 18.9 | 36.4 | 60.5 | 105.7 |

*：申請者が算出、 <LOQ：定量限界以下

試験開始時および終了時に各濃度から水試料を採取し、分析した。試験開始時には、実測濃度は設定濃度の 99～112%、試験終了時には 101～116%であった

EC₅₀ 値等の算出には設定濃度を用いた。

10、18 および 32 mg/L の設定濃度区でのオオミジンコの死亡および行動異常は認められなかった。暴露開始 48 時間後の 58 および 100 mg/L 濃度区では、それぞれ 5%(1/20 匹)および 15% (3/20 匹)の死亡が認められた。

藻類生長阻害

(緑藻を用いた生長阻害試験)

(資料 No.A-03)

試験機関：かがけ社

(スイ国)

報告書作成年：1996年 [GLP 対応]

被験物質：チアメトキサム原体 (純度 %)

供試生物：緑藻 (*Pseudokirchnerilla subcapitata*、旧学名 *Selenastrum capricornutum*)

初期生物量 9700 cells/mL

方法：

暴露条件；止水式、72時間暴露、振とう培養

試験区；対照区および被験物質濃度 0.8、1.6、3.2、6.4、12.8、25.6、50 および 100 mg/L の試験濃度区 (予備試験の結果から設定)

試験液の調製；被験物質 200.2 mg を培地に溶解させ、2000 mL (超音波処理 5 分間) のストック溶液とした。この溶液を希釈して所定濃度とした。試験溶液は試験条件下で 24 時間平衡化させた。対照区は 6 反復、試験濃度区は 3 反復とした。

培地；OECD 培地

環境条件：

容器；100 mL 容の三角フラスコ

水温；24±1℃

pH；7.9～9.9

照明；低温白色蛍光灯を用いた連続照明 (約 8000 lux)

観察；処理 24、48、72 時間後に細胞カウンターを用いて細胞密度を測定した。

結果：

| 試験濃度 (mg/L) | 設定濃度 | 0, 0.8, 1.6, 3.2, 6.4, 12.8, 25.6, 50, 100 |
|--|-----------|---|
| | 実測濃度(平均)* | 0, 0.7, 1.2, 2.5, 5.2, 11.4, 23.5, 48.2, 90.6 |
| EbC ₅₀ (mg/L, 0~72 hr)** (95%信頼限界) | | > 90.6 (-) |
| ErC ₅₀ (mg/L, 0~72 hr)** (95%信頼限界) | | > 90.6 (-) |
| NOEbC (mg/L, 0~72 hr)** | | 90.6 |
| NOErC (mg/L, 0~72 hr)** | | 90.6 |

-：算出出来ず、*：幾何平均値 (試験開始時と終了時の分析結果から算出)

**：実測濃度(幾何平均値)に基づく値から申請者が算出 (報告書は試験終了時の実測値に基づいている)

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

試験濃度分析結果；

| 設定濃度 (mg/L) | 0 | 0.8 | 1.6 | 3.2 | 6.4 | 12.8 | 25.6 | 50 | 100 |
|-------------|------|------|------|------|------|-------|-------|-------|--------|
| 0 hr | <LOD | 0.82 | 1.59 | 3.19 | 6.12 | 13.08 | 26.75 | 51.25 | 100.45 |
| 72 hr | <LOD | 0.66 | 0.93 | 1.92 | 4.5 | 9.91 | 20.56 | 45.24 | 81.78 |
| 幾何平均値* | <LOD | 0.7 | 1.2 | 2.5 | 5.2 | 11.4 | 23.5 | 48.2 | 90.6 |

*：申請者が算出、 <LOD：検出限界以下

処理開始直前および処理 72 時間後に各試験溶液から水試料を採取した。試験開始時の実測濃度は設定濃度の 96～105%、終了時では 58～91%であった。

EC₅₀ 値等の算出には実測濃度(幾何平均値)を用いた。

試験終了時、対照区の生物量は 115 倍に増加した。

本試験条件下では藻類に対して成長阻害を示さないと示唆された。

(2) 製剤

魚類急性毒性試験

(コイを用いた急性毒性試験)

(資料 No.AF1-01)

試験機関：ハルティスグロ(株)

(日本)

報告書作成年：1997年

被験物質：10%チアメトキサム水溶剤

供試生物：コイ (*Cyprinus carpio*)、1群各10匹

平均体長：5.3 cm (SD：0.58)、平均体重：1.7 g (SD：0.67)

方法：

暴露条件；止水式、96時間暴露

試験区；対照区および被験物質濃度 192、250、325、423 および 550 mg/L の試験濃度区

試験液の調製；所定量の被験物質を量り取り、各試験水槽へ直接処理をして調製

環境条件：

容器；ガラス製水槽

試験液量；40 L

水温；20±1℃

溶存酸素濃度；5.85～8.69 mg/L

pH；6.65～7.13 mg/L

試験用水；活性炭でろ過した水道水 10 L当たり2 mLの塩素中和剤で処理した。

観察：暴露開始後 2、24、48、72 および 96 時間の時点で、死亡の有無および症状を観察した。

LC₅₀は 24~96 時間で算出した。

結果：

| 設定濃度 (mg/L) | | 0、192、250、325、423、550 |
|--------------------------|-----------------|-----------------------|
| LC ₅₀ (mg/L)* | 24 hr (95%信頼限界) | 417 (324.2~537.0) |
| | 48 hr (95%信頼限界) | 285 (260.5~311.9) |
| | 72 hr (95%信頼限界) | 234 (206.4~265.3) |
| | 96 hr (95%信頼限界) | 234 (206.4~265.3) |

*：Probit 法で算出

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

| 設定濃度 (mg/L) | 0 | 192 | 250 | 325 | 423 | 550 | |
|-------------|-------|-----|-----|-----|------------|------------------|---|
| 観察時間 | 2 hr | — | — | — | — | — | |
| | 24 hr | — | — | — | PLE | CLE DRK RA | * |
| | 48 hr | — | PLE | PLE | CLE DRK | * | * |
| | 72 hr | — | PLE | PLE | * | * | * |
| | 96 hr | — | PLE | PLE | * | * | * |

—：異常なし、PLE：軽度平衡喪失、CLE：完全平衡喪失、
DRK：体色暗化、RA：活動低下、*：全個体死亡

24 時間後では 193 mg/L 以上の試験濃度区で、48 時間後では全試験濃度区で動作等に異常を示す個体を認めた。

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

ミジンコ類急性遊泳阻害
(オオミジンコを用いた急性毒性試験)

(資料 No.AF1-02)
試験機関：ノバルティスファーマ(株)
(日本)
報告書作成年：1997年

被験物質：10%チアメトキサム水溶剤
供試生物：オオミジンコ (*Daphnia magna*)、1群各 40 匹

方法：

暴露条件；止水式、24 時間暴露
試験区；対照区および被験物質濃度 200、300、450、675 mg/L の試験濃度区
試験液の調製；被験物質所定量を直接ビーカーへ処理後、よく攪拌し溶解させた。

環境条件：

容器；100 mL 容のガラスビーカー
収容密度；100 mL 当り 20 匹収容
水温；20±1℃

観 察：処理 1、3、6 および 24 時間後に生死判定を行った。

結果：

| 設定濃度 (mg/L) | | 0、200、300、450、675 |
|-------------------------|--------------------|------------------------|
| LC ₅₀ (mg/L) | 1 hr (95%信頼限界) | > 675 (-) |
| | 3 hr (95%信頼限界) | > 675 (-) |
| | 6 hr (95%信頼限界) | > 675 (-) |
| | 24 hr (95%信頼限界) | 405.6 (346.4~474.9) |

—：算出できず

試験液は調整時に高濃度区で若干の白濁が見られたが、調査に影響を及ぼす程ではなく、その状態は最後まで変わらなかった。

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

ミジンコ類急性遊泳阻害
(オオミジンコを用いた急性毒性試験)

(資料 No.AF1-03)

試験機関：RCC 社

(スイス国)

報告書作成年：2003 年 [GLP 対応]

被験物質：10%チアメトキサム水溶液

供試生物：オオミジンコ (*Daphnia magna*)、1 群各 20 匹

方法：

暴露条件；止水式、48 時間暴露

試験区；対照区および被験物質濃度 100 mg/L の試験濃度区 (予備試験の結果から設定)

試験液の調製；500 mL の試験液中に 50.1 mg の被験物質を暗所下室温で 5 分間激しく攪拌させ、均一な分散になるように調製した。

環境条件：

容器；ガラス製 100mL 容のビーカー

収容密度；50mL に 5 匹収容

水温；20℃

溶存酸素濃度；8.6~8.9 mg/L

pH；7.7~7.8

照明；15 時間照明および 8 時間消灯 (30 分間の転移時間)

観 察：ミジンコの遊泳阻害は処理 24 および 48 時間後に観察した。

結果：

| 設定濃度 (mg/L) | | 0、100 |
|-------------------------|----------------|-----------|
| EC ₅₀ (mg/L) | 24hr (95%信頼限界) | > 100 (-) |
| | 48hr (95%信頼限界) | > 100 (-) |
| NOEC (mg/L) | | 100 |

-：算出できず

被験物質のミジンコへの毒性が認められなかったことから、EC₅₀ は 100 mg/L 以上であった。

藻類生長阻害

(緑藻を用いた生長阻害試験)

(資料 No.AF1-04)

試験機関：RCC社

(スイス国)

報告書作成年：2003年 [GLP 対応]

被験物質：10%チアメトキサム水溶剤

供試生物：緑藻 (*Pseudokirchnerella subcapitata*、旧学名 *Selenastrum capricornutum*)

初期生物量 1群各 10000 cells/mL

方法：

暴露条件；止水式、72時間暴露

試験区；対照区および被験物質濃度 100 mg/L の試験濃度区

試験液の調製；1000 mL の試験水中に 100.2 mg の被験物質で 5 分間激しく攪拌させ、均一な分散になるように調製した。対照区は 6 反復、試験濃度区は 3 反復で行った。

環境条件：

容器；50 mL 容三角フラスコ

収容密度；試験液 15 mL に 10000 cells/ml を接種することにより開始

水温；23°C

pH；7.7~9.4

照明；連続照明、約 4300 ルクス

観 察：試料中藻類細胞濃度は電子粒子計測装置で計数測定し、試料当たり少なくとも 2 回測定した。

結果：

| | |
|--|-----------|
| 設定濃度 (mg/L) | 0、100 |
| EbC ₅₀ (mg/L、0~72 hr) (95%信頼限界) | > 100 (-) |
| ErC ₅₀ (mg/L、0~72 hr) (95%信頼限界) | > 100 (-) |
| NOEbC (mg/L) | 100 |
| NOErC (mg/L) | 100 |

-：算出できず、

試験終了時、対照区の生物量 68 倍に増加した。

本試験では藻類への生長阻害は認められなかった。

魚類急性毒性試験

(コイを用いた急性毒性試験)

(資料 No.AF2-01)

試験機関：ハルティスアグロ(株)
(日本)

報告書作成年：1997年

被験物質：0.5%チアメトキサム粒剤

供試生物：コイ (*Cyprinus carpio*)、1群各10匹

平均体長：4.9 cm (SD : 0.51)、平均体重：1.7 g (SD : 0.55)

方法：

暴露条件；止水式、96時間暴露

試験区；対照区および被験物質濃度 62.5、125、250、500、1000 mg/L の試験濃度区

試験液の調製；所定量の被験物質を量り取り、各試験水槽へ直接処理して試験液を調製した。

環境条件：

容器；ガラス製水槽

試験液量；40 L

水温；23±1℃

溶存酸素濃度；4.60～7.55 mg/L

pH；6.63～7.13 mg/L

試験用水；活性炭でろ過した水道水 10 L当たり2 mLの塩素中和剤で処理した。

観察；暴露開始後 2、24、48、72 および 96 時間の時点で、死亡の有無および症状を観察した。

LC₅₀ は 24～96 時間で算出した。

結果：

| 設定濃度 (mg/L) | | 0、192、250、325、423、550、1000 |
|-------------------------|-----------------|----------------------------|
| LC ₅₀ (mg/L) | 24 hr (95%信頼限界) | > 1000 (—) |
| | 48 hr (95%信頼限界) | > 1000 (—) |
| | 72 hr (95%信頼限界) | > 1000 (—) |
| | 96 hr (95%信頼限界) | > 1000 (—) |
| NOEC (mg/L) | | 1000 |

—：算出できず

試験液は調製時より無色透明であり、その状態は試験終了時まで変わらなかった。

本試験では、動作等に異常を示す個体は認められなかった。

ミジンコ類急性遊泳阻害
(オオミジンコを用いた急性毒性試験)

(資料 No.AF2-02)
試験機関：ハルティスアグロ(株)
(日本)
報告書作成年：1997年

被験物質：0.5%チアメトキサム粒剤
供試生物：オオミジンコ (*Daphnia magna*)、1群各 20 匹 (雌成体)

方法：

暴露条件；止水式、24 時間暴露
試験区；対照区および被験物質濃度 62.5、125、250、500、1000 mg/L の試験濃度区
試験液の調製；被験物質所定量を直接ビーカーへ処理した。

環境条件：

容器；ガラス製 100m L 容ビーカー
試験液量；100m L
水温；20±1℃
試験用水；NaHCO₃ 3.84g、CaSO₄ · 2H₂O 2.4g、MgSO₄ 2.4g、KCl 0.16g を脱イオン水 20L に溶解させ十分に曝気した。

観 察：1、3、6 および 24 時間後に生死判定を行った。

結 果：

| 設定濃度 (mg/L) | | 0、62.5、125、250、500、1000 |
|-------------------------|-----------------|-------------------------|
| LC ₅₀ (mg/L) | 1 hr (95%信頼限界) | > 1000 (—) |
| | 3 hr (95%信頼限界) | > 1000 (—) |
| | 6 hr (95%信頼限界) | > 1000 (—) |
| | 24 hr (95%信頼限界) | > 1000 (—) |

—：算出できず

試験液は調製時より無色透明であり、その状態は試験終了時まで変わらなかった。

試験期間中、死亡例は認められなかった。

チアメトキサム粒剤の暴露 24 時間後の LC₅₀ 値は、> 1000 mg/L であった。

ミジンコ類急性遊泳阻害
(オオミジンコを用いた急性毒性試験)

(資料 No.AF2-03)

試験機関：Solvias AG

(スイス国)

報告書作成年：2004年 [GLP 対応]

被験物質：0.5%チアメトキサム粒剤

供試生物：オオミジンコ (*Daphnia magna*)、1群各 20 匹

方法：

暴露条件；止水式、48 時間暴露

試験区；対照区および被験物質濃度 95、170、310、555 および 1000 mg/L の試験濃度区 (予備試験の結果から設定)

試験液の調製；試験物質 1000 mg に試験培養液を加えメスフラスコ中で 1000 mL に定容し、ベージュ色の懸濁液を得た。攪拌しながら所定量懸濁液を採取し、試験容器に加えて試験培養液を加えて 200 mL に定容した。得られた試験液 200 mL を 100 mL ずつ 2 溶液に分け、各反復試験に使用した。

環境条件：

容器；ガラス製 250 mL 容のビーカー

収容密度；100m L に 10 匹収容

水温；20.1~20.5℃

溶存酸素濃度；92~99 %

pH；7.7~8.2

照明；16 時間照明および 8 時間消灯

観 察：処理 24 および 48 時間後に生死判定および行動異常を観察した。

結 果：

| 設定濃度 (mg/L) | | 0、95、170、310、555、1000 |
|-------------------------|--------------------|-----------------------|
| EC ₅₀ (mg/L) | 24 hr (95%信頼限界) | > 1000 (-) |
| | 48 hr (95%信頼限界) | > 1000 (-) |
| NOEC (mg/L、48 h) | | 1000 |

—：算出できず

対照区、試験濃度区のいずれにおいてもオオミジンコに対する遊泳阻害は認められなかった。

藻類生長阻害

(緑藻を用いた生長阻害試験)

(資料 No.AF2-04)

試験機関：Solvias AG

(スイス国)

報告書作成年：2004年 [GLP 対応]

被験物質：0.5%チアメトキサム粒剤

供試生物：緑藻 (*Pseudokirchnerilla subcapitata*、旧学名 *Selenastrum capricornutum*)

初期生物量 1群各 10260 cells/mL

方法：

暴露条件；止水式、72時間暴露、振とう培養法

試験区；対照区および被験物質濃度 46、100、215、484 および 1000 mg/L の試験濃度区

試験液の調製；被験物質の溶解性が不明だったことから、設定濃度の溶解性に限りなく近い試験濃度を得る為に、4種類のストック溶液を作成した。対照区は6反復、試験濃度区は3反復に分けた。

培地；OECD 培地

環境条件：

容器；100 mL 容三角フラスコ

収容密度；10mL の藻類懸濁溶液を 490 mL の試験水に加えた。溶液を 50 mL ずつ 6 反復に分けた。

水温；22.5~23.0℃

pH；7.4~9.2

照明；連続照明、約 3900 ルクス

観察；細胞数は Neubauer チャンバーを用いて顕微鏡下で計数した。試料当たり 3 回測定した。

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

結果；

| 設定濃度 (mg/L) | 0、46、100、215、484、1000 | |
|--|-----------------------|------|
| EbC ₅₀ (mg/L、72 hr) (95%信頼限界 mg/L) | > 1000 (-) | |
| ErC ₅₀ (mg/L、72 hr) (95%信頼限界 mg/L) | > 1000 (-) | |
| NOEC (mg/L、72 hr) | バイオマス (生長曲線下面積) | 1000 |
| | 生長速度 | 1000 |

- : 算出できず

試験終了時、対照区の生物量は 46 倍に増加した。

顕微鏡による観察でも 72 時間後に奇形細胞あるいは細胞破壊は認められなかった。

魚類急性毒性試験

(コイを用いた急性毒性試験)

(資料 No.AF3-01)

試験機関：ハルティスグループ(株)
(日本)

報告書作成年：1997年

被験物質：2%チアメトキサム粒剤

供試生物：コイ (*Cyprinus carpio*)、1群各10匹

平均体長：4.7 cm (SD：0.50)、平均体重：1.04 g (SD：0.37)

方法：

暴露条件；止水式、96時間暴露

試験区；対照区および被験物質濃度 62.5、125、250、500、1000 mg/L の試験濃度区

試験水の調製；所定量の被験物質を量り取り、各試験水槽へ直接処理して調製した。

環境条件：

容器；ガラス製水槽

試験液量；40 L

水温；22±1℃

溶存酸素濃度；5.48～8.07 mg/L

pH；6.25～7.22

試験用水；活性炭でろ過した水道水 10 L当たり2 mLの塩素中和剤で処理

観察；暴露開始後 2、24、48、72 および 96 時間に、死亡の有無および症状を観察した。LC₅₀ は 24～96 時間で算出した。

結果：

| 試験濃度 (mg/L) | | 0、62.5、125、250、500、1000 |
|-------------------------|-----------------|-------------------------|
| LC ₅₀ (mg/L) | 24 hr (95%信頼限界) | > 1000 (—) |
| | 48 hr (95%信頼限界) | > 1000 (—) |
| | 72 hr (95%信頼限界) | > 1000 (—) |
| | 96 hr (95%信頼限界) | > 1000 (—) |

—：算出できず

試験液は調製時より無色透明であり、その状態は試験終了時まで変わらなかった。

本試験では、動作等に異常を示す個体は認められなかった。96時間後までに、62.5 および 250mg/L で 10% (1/10 匹)、500 および 1000mg/L で 20% (2/10 匹) の死亡が認められた。

ミジンコ類急性遊泳阻害
(オオミジンコを用いた急性毒性試験)

(資料 No.AF3-02)
試験機関：トモアグリカ(株)
(日本)
報告書作成年：1998年

被験物質：2%チアメトキサム粒剤
供試生物：ミジンコ (*Daphnia pulex*)、1群各20匹 (雌成体)
方法：

暴露条件；止水式、24時間暴露
試験区；対照区および被験物質濃度1、10、100および1000 mg/Lの試験濃度区
試験液の調製；被験物質を試験容器内に所定濃度となるように処理した。

環境条件：
容器；100 mL容のガラスビーカー
試験液量；100 mL
水温；21±1℃
照明；16時間照明および8時間消灯

観察；3、6、24時間後に生死判定を行った。

結果：

| 設定濃度 (mg/L) | | 0、10、100、1000 |
|-------------------------|--------------------|---------------|
| LC ₅₀ (mg/L) | 3 hr (95%信頼限界) | > 1000 (-) |
| | 6 hr (95%信頼限界) | > 1000 (-) |
| | 24 hr (95%信頼限界) | > 1000 (-) |
| NOEC (mg/L) | | 1000 |

-：算出できず

100および1000mg/Lで、5% (1/20匹)の死亡が認められた。

ミジンコ類急性遊泳阻害
(オオミジンコを用いた急性毒性試験)

(資料 No.AF3-03)

試験機関：Solvias AG

(スイス国)

報告書作成年：2004 年 [GLP 対応]

被験物質：2%チアメトキサム粒剤

供試生物：オオミジンコ (*Daphnia magna*)、1 群各 20 匹

方法：

暴露条件；止水式、48 時間暴露

試験区；対照区および被験物質濃度 43、94、210、450、1000 mg/L の試験濃度区

試験液の調製；ストック溶液として、1000 mg の被験物質を試験溶液と混合し、三角フラスコ内の試験培地で 1000 mL とした。このストック溶液をそれぞれの試験濃度になるように 200 mL で調整し、100 mL ずつ 2 反復とした。

環境条件：

容器；ガラス製 250 mL 容のビーカー

収容密度；100 mL に 10 匹収容

水温；20.1~20.2℃

溶存酸素濃度；96~98 %

pH；8.1~8.2

照明；16 時間照明および 8 時間消灯

観 察：処理 24 および 48 時間後に生死判定および行動異常を観察した。

結果：

| 設定濃度 (mg/L) | | 0、43、94、210、450、1000 |
|-------------------------|-----------------|----------------------|
| EC ₅₀ (mg/L) | 24 hr (95%信頼限界) | > 1000 (-) |
| | 48 hr (95%信頼限界) | > 1000 (-) |
| NOEC (mg/L) | | 1000 |

-：算出できず

対照区、試験濃度区のいずれにおいてもオオミジンコに対する遊泳阻害は認められなかった。従って、暴露後 48 時間における NOEC は 1000 mg/L であった。

藻類生長阻害

(緑藻を用いた生長阻害試験)

(資料 No.AF3-04)

試験機関：Solvias AG

(スイス国)

報告書作成年：2004年 [GLP 対応]

被験物質：2%チアメトキサム粒剤

供試生物：緑藻 (*Pseudokirchnerella subcapitata*、旧学名 *Selenastrum capricornutum*)

初期生物量 1群各 10000 ($\pm 10\%$) cells/mL

方法：

暴露条件；止水式、72時間暴露、振とう培養法

試験区；対照区および被験物質濃度 43、94、210、450 および 1000 mg/L の試験濃度区 (予備試験の結果から設定)、対照区 6 反復、試験区 3 反復で行った。

試験液の調製；1000.1 mg の被験物質を 1000 mL の試験溶液に溶解させた。超音波処理を 3 時間行ったが、被験物質顆粒は分散しなかった。

培地；OECD 培地

環境条件：

容器；100 mL 容三角フラスコ

試験液量；50 mL

水温；23.0℃

pH；7.2~9.2

照明；連続照明、約 4000 ルクス

観 察；細胞数は Neubauer チャンバーを用いて顕微鏡下で計数した。試料当たり 3 回測定した。

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

結果；

| 設定濃度 (mg/L) | 0、43、94、210、450、1000 |
|--|------------------------|
| EbC ₅₀ (mg/L、72 hr)* (95%信頼限界) | 294.7 (68.1~1910.6) |
| ErC ₅₀ (mg/L、72 hr)* (95%信頼限界) | 578 (464.7~743.1) |
| NOEbC (mg/L、72 hr)* | 94 |
| NOErC (mg/L、72 hr)* | 210 |

* : Probit 法で算出

試験終了時、対照区の生物量 563 に増加した。

210mg/Lの試験濃度区では対照区に比べてバイオマスに有意な低下(Dunnettの検定)が認められた。

450 および 1000mg/L の試験濃度区では対照群に比べてバイオマスおよび生長速度に有意な低下(Dunnettの検定)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シンジェンタジャパン株式会社にある。

魚類急性毒性試験

(コイを用いた急性毒性試験)

(資料 No.AF4-01)

試験機関：ノバルティスファーマ(株)
(日本)

報告書作成年：1997年

被験物質：25%チアメトキサム水和剤

供試生物：コイ (*Cyprinus carpio*)、1群各10匹

平均体長：5.3 cm (SD : 0.55)、平均体重：1.7 g (SD : 0.67)

方法：

暴露条件；止水式、96時間暴露

試験区；対照区および被験物質濃度148、192、250、325、423および550 mg/Lの試験濃度区

試験液の調製；所定量の被験物質を量り取り、各試験水槽へ直接処理して試験液を調製した。

環境条件：

容器；ガラス製水槽

試験液量；40 L

水温；20±1℃

溶存酸素濃度；6.77～8.69 mg/L

pH；6.69～7.13

試験用水；活性炭でろ過した水道水 10 L当たり2 mLの塩素中和剤で処理

観察；暴露開始後2、24、48、72および96時間に死亡の有無および症状を観察した。LC₅₀は24～96時間で算出した。

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

結果：

| 設定濃度 (mg/L) | | 0、148、192、250、325、423、550 |
|--------------------------|-----------------|---------------------------|
| LC ₅₀ (mg/L)* | 24 hr (95%信頼限界) | 233 (69.3~782.8) |
| | 48 hr (95%信頼限界) | 167 (148.9~187.5) |
| | 72 hr (95%信頼限界) | 167 (148.9~187.5) |
| | 96 hr (95%信頼限界) | 167 (148.9~187.5) |

* : Probit 法で算出

本試験では 24 時間後では 325 mg/L 以上の試験区で、48 時間後では全試験区で動作等に異常を示す個体を認めた。

| 設定濃度 (mg/L) | 0 | 148 | 192 | 250 | 325 | 423 | 550 | |
|-------------|-------|-----|------------|------------|------------|------------------|-----|---|
| 観察時間 | 2 hr | — | — | — | — | — | — | |
| | 24 hr | — | — | DRK | CLE DRK | CLE DRK RA | * | * |
| | 48 hr | — | — | PLE DRK | * | * | * | * |
| | 72 hr | — | PLE DRK | PLE DRK | * | * | * | * |
| | 96 hr | — | PLE DRK | PLE DRK | * | * | * | * |

— : 異常なし、PLE : 軽度平衡喪失、CLE : 完全平衡喪失、

DRK : 体色暗化、RA : 活動低下、* : 全個体死亡

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

ミジンコ類急性遊泳阻害
(オオミジンコを用いた急性毒性試験)

(資料 No.AF4-02)
試験機関：ハルティスアグロ(株)
(日本)
報告書作成年：1997年

被験物質：25%チアメトキサム水和剤

供試生物：オオミジンコ (*Daphnia magna*)、1群各20匹 (雌成体)

方法：

暴露条件；止水式、24時間暴露

試験区；対照区および被験物質濃度25、50、100、200、400および800 mg/Lの試験濃度区

試験液の調製；被験物質所定量を直接ビーカーへ処理後、よく攪拌させ溶解させた。

環境条件：

容器；100 mL容のビーカー

試験液量；100 mL

水温；20±1℃

観 察：1、3、6、24時間後に触覚運動の有無による生死判定を行った。

結果：

| 設定濃度 (mg/L) | | 0、25、100、200、400、800 |
|--------------------------|-----------------|----------------------|
| LC ₅₀ (mg/L)* | 1 hr (95%信頼限界) | > 800 (-) |
| | 3 hr (95%信頼限界) | > 800 (-) |
| | 6 hr (95%信頼限界) | > 800 (-) |
| | 24 hr (95%信頼限界) | > 800 (-) |

*：Probit法で算出、 -：算出できず

本試験では、死亡例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シンジェンタジャパン株式会社にある。

ミジンコ類急性遊泳阻害
(オオミジンコを用いた急性毒性試験)

(資料 No.AF4-03)

試験機関：ハルティスクロップ・プロテクション社
(スイス国)

報告書作成年：1998年 [GLP 対応]

被験物質：25%チアメトキサム水和剤

供試生物：オオミジンコ (*Daphnia magna*)、1群各 20 匹

方法：

暴露条件；止水式、24 時間暴露

試験区；対照区および被験物質濃度 10、18、32、58 および 100 mg/L の試験濃度区 (予備試験の結果から設定)

試験液の調製；201.5 mg の被験物質を再精製水と混合して 2000 mL のストック溶液とした。このストック溶液から全ての試験溶液を調製した。

環境条件：

容器；150 mL 容ガラス製容器

試験液量；100 mL

水温；20~21°C

溶存酸素濃度；90~101%

pH；8.1

照明；16 時間照明および 8 時間消灯 (30 分間の転移時間)

観察；暴露後 24 時間および 48 時間後に観察した。

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

結果：

| | | |
|-------------------------|-----------------|-------------------|
| 設定濃度 (mg/L) | | 0、10、18、32、58、100 |
| EC ₅₀ (mg/L) | 24 hr (95%信頼限界) | > 100 (-) |
| | 48 hr (95%信頼限界) | > 100 (-) |
| NOEC (mg/L) | | 58 |

- : 算出できず

試験濃度分析結果：

| 設定濃度 (mg/L) | 0 | 10 | 18 | 32 | 58 | 100 |
|-------------|------|-----|------|------|------|------|
| 0 hr | <LOD | 8.3 | 16.1 | 29.5 | 54.3 | 92.9 |
| 48 hr | <LOD | 8.3 | 16.1 | 22.8 | 54.7 | 93.3 |

<LOD : 検出限界以下

試験開始時および終了時に各濃度から水試料を採取し、分析した。実測濃度は、試験開始時に設定濃度の 83~94%、試験終了時に 71~94%であった。

EC₅₀ 値等の算出には設定濃度を用いた。

遊泳阻害あるいはその他の挙動の変化が見られなかった最高濃度は 58 mg/L であった。100mg/L では、48 時間後に 5% (1/20) に遊泳阻害が認められた。

藻類生長阻害

(緑藻を用いた生長阻害試験)

(資料 No.AF4-04)

試験機関：ノバルティスグループ・プロテクション社
(スイス国)

報告書作成年：1998年 [GLP 対応]

被験物質：25%チアメトキサム水和剤

供試生物：緑藻 (*Pseudokirchnerilla subcapitata*、旧学名 *Selenastrum capricornutum*)

初期生物量 1群各 11700 cells/mL

方法：

暴露条件；止水式、72時間暴露、振とう培養法

試験区；対照区および被験物質濃度 6.25、12.5、25、50 および 100 mg/L の試験濃度区
(予備試験の結果から設定)

試験液の調製；107.6 mg の被験物質を 1000 mL の試験溶液に溶解させた。このストック溶液から全ての試験溶液を調製した。

環境条件：

容器；100 mL 容三角フラスコ

試験液量；30 mL

水温；24±1℃

pH；7.9~8.2

照明；連続照明、約 8000 ルクス

結果：

| 設定濃度 (mg/L) | 0、6.25、12.5、25、50、100 |
|--|-----------------------|
| EbC ₅₀ (mg/L、72 hr)* (95%信頼限界) | 99.6 (78.3~144) |
| ErC ₅₀ (mg/L、72 hr)* (95%信頼限界) | >100 (230~692) |
| NOEbC (mg/L、72 hr)** | 25 |
| NOErC (mg/L、72 hr)** | 25 |

*：Logit 分析を用いて算出、

**：Dunnett の多重検定

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

試験濃度分析結果；

| 設定濃度 (mg/L) | 0 | 6.25 | 12.5 | 25 | 50 | 100 |
|-------------|------|------|------|------|------|------|
| 0 hr | <LOQ | 5.9 | 12.2 | 24.8 | 46.5 | 94.9 |
| 48 hr | <LOQ | 5.9 | 11.8 | 23.6 | 45.3 | 90.2 |

<LOQ : 定量限界以下

試験開始時および終了時に各濃度から水試料を採取し、分析した。実測濃度は、試験開始時には設定濃度の93~99%、試験終了時には90~94%であった。

EC₅₀ 値等の算出には設定濃度を用いた。

試験終了時に対照区の生物量は123倍に増加した。

対照区と試験濃度区の間で藻の形、色およびサイズに差は認められなかった。

対照区と試験濃度区(6.25、12.5 および 25 mg/L)との比較で、平均細胞濃度には統計学的有意差は認められなかった。

対照区と 50 および 100 mg/L 処理区との比較で、平均細胞濃度は 8.9 および 17.7%減少した。

魚類急性毒性試験

(ニジマスを用いた急性毒性試験)

(資料 No.AF5-01)

試験機関：ワイルドライフインターナショナル社

(米国)

報告書作成年：1999年

[GLP 対応]

被験物質：21.5%チアメトキサム水和剤

供試生物：ニジマス (*Oncorhynchus mykiss*)、1群各10匹

体長：4.0~4.2 cm (平均 4.1 cm)、体重：0.42~0.64 g (平均 0.51 g)

方法：

暴露条件；止水式、96時間暴露

試験区；対照区および被験物質濃度 65.1、107、181.4、302.3、507 mg/L (有効成分濃度として
14、23、39、65、109 mg/L) の試験濃度区

試験液の調製；所定量の被験物質を希釈水に添加しストック溶液を調製した。ストック溶液を
段階希釈して、各試験濃度の反復試験溶液を調製した。

環境条件：

容器；ガラス製 19L 容の水槽

水温；13.5±1℃

溶存酸素濃度；6.3~10.6 mg/L

pH；7.7~8.4

照明；16時間照明および8時間消灯 (30分間の転移時間)

希釈水；ワイルドライフインターナショナル内の井戸水を砂層フィルターでろ過し、試験前
に 0.45 μm のフィルターで再ろ過し、微生物および微細粒を除去した。

観察；暴露開始後 2.5、24、48、72、96 時間の時点で、死亡の有無および症状を観察した。LC₅₀
は 24~96 時間で算出した。

結果：

| | | |
|-------------------------|-----------------|----------------------|
| 設定濃度 (mg/L) | | 0、65、107、181、302、507 |
| LC ₅₀ (mg/L) | 24 hr (95%信頼限界) | > 507 (—) |
| | 48 hr (95%信頼限界) | > 507 (—) |
| | 72 hr (95%信頼限界) | > 507 (—) |
| | 96 hr (95%信頼限界) | > 507 (—) |
| NOEC (mg/L) | | 302 |

—：算出できず

申請者注：報告書では有効成分濃度で記載されているが、製剤濃度(21.5%)で記した

試験濃度分析結果；

| | | | | | | |
|---------------|------|----|-----|-----|-----|-----|
| 設定濃度 (mg/L) * | 0 | 65 | 107 | 181 | 302 | 507 |
| 0 hr* | <LOQ | 64 | 105 | 182 | 302 | 488 |
| 96 hr* | <LOQ | 62 | 107 | 181 | 294 | 507 |

<LOQ：定量限界以下

申請者注：報告書では有効成分濃度で記載されているが、製剤濃度(21.5%)で記した

試験開始時および終了時に各濃度から水試料を採取し、分析した。実測濃度は、試験開始時には設定濃度の96～101%、試験終了時には95～100%であった。

LC₅₀ 値等の算出には設定濃度を用いた(報告書では実測平均値を用いている)。

対照区および65、107、181、302 mg/L の処理濃度区では試験中の全期間を通して正常かつ健康であった。507 mg/L 処理区では暴露48時間以内に褪色(暗色化)が認められ、96時間後の死亡率は5%であった。

ミジンコ類急性遊泳阻害
(オオミジンコを用いた急性毒性試験)

(資料 No.AF5-02)

試験機関：ワイルドライフインターナショナル社
(米国)

報告書作成年：1999年 [GLP 対応]

被験物質：21.5%チアメトキサム水和剤

供試生物：オオミジンコ (*Daphnia magna*)、1群各 20 匹

方法：

暴露条件；止水式、48 時間暴露

試験区；対照区および被験物質濃度 65.1、107、181.4、302.3、507 mg/L (有効成分濃度として
14、23、39、65、109 mg/L)の試験濃度区

試験液の調製；所定量の被験物質を希釈水に溶解し、濃度 0.505 mg/mL のストック溶液を調製
した。ストック溶液を 1000mL 容メスフラスコ中の希釈水に添加し、1 濃度あ
たり 4 連の試験容器に試験溶液 220mL を分配した。

環境条件：

容器；250 mL 容ガラス製容器

試験液量；220 mL

水温；20~20.2℃

溶存酸素濃度；7.1~8.6 mg/L (飽和濃度の 79%以上)

pH；8.2~8.4

照明；16 時間照明および 8 時間消灯 (30 分間の転移時間)

希釈水；ワイルドライフインターナショナル内の井戸水を砂層フィルターでろ過し、試験前に
0.45 μm のフィルターで再ろ過し、微生物および微細粒を除去した。

観察；暴露後 4.5、24 および 48 時間後に死亡の有無および症状を観察した。

結果：

| 設定濃度(mg/L) | | 0、65、107、181、302、507 |
|-------------------------|-----------------|----------------------|
| EC ₅₀ (mg/L) | 24 hr (95%信頼限界) | > 507 (—) |
| | 48 hr (95%信頼限界) | > 507 (—) |
| NOEC (mg/L) | | 302 |

—：算出できず

申請者注：報告書では有効成分濃度で記載されているが、製剤濃度(21.5%)で記した

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

試験濃度分析結果；

| 設定濃度(mg/L) | 0 | 65 | 107 | 181 | 302 | 507 |
|------------|------|----|-----|-----|-----|-----|
| 0 hr | <LOQ | 66 | 111 | 184 | 305 | 493 |
| 48 hr | <LOQ | 66 | 111 | 184 | 307 | 493 |

<LOQ：定量限界以下

申請者注：報告書では有効成分濃度で記載されているが、製剤濃度(21.5%)で記した

試験開始時および終了時に各濃度から水試料を採取し、分析した。実測濃度は設定濃度の97～104%の範囲内であった。

EC50 値等の算出には設定濃度を用いた(報告書では実測濃度を用いて算出)。

対照区および65、107、181、302 mg/Lの処理濃度区では試験中の全期間を通して異常はなかった。507 mg/L 処理区では暴露48時間で嗜眠が認められた。

藻類生長阻害

(緑藻を用いた生長阻害試験)

(資料 No.AF5-03)

試験機関：ワイルド・ライフ・インターナショナル社
(米国)

報告書作成年：1999年 [GLP 対応]

被験物質：21.5%チアメトキサム水和剤

供試生物：緑藻 (*Pseudokirchnerilla subcapitata*、旧学名 *Selenastrum capricornutum*)

初期生物量 1 群各 10000 cells/mL

方法：

暴露条件；止水式、72 時間暴露、振とう培養法

試験区；対照区および被験物質濃度 27、51、107、209、419 mg/L (有効成分濃度として 5.7、11、23、45 および 90 mg/L の試験濃度区、予備試験の結果から設定)

試験液の調製；被験物質を 1000 mL の培養培地に溶解させた。このストック溶液から培養培地で希釈して各種設定濃度の試験溶液 500mL を調製した。

環境条件：

容器；栓付き 250 mL 容滅菌三角フラスコ

試験液量；100 mL

水温；22.0~24.8℃

pH；7.5~8.2

照明；連続照明、約 8000 ルクス

結果：

| 試験濃度 (mg/L) | 設定濃度 | 0、27、51、107、209、419 |
|---|-----------|---------------------|
| | 実測濃度 (平均) | 0、25、51、100、207、420 |
| EbC ₅₀ (mg/L、72 hr) (95%信頼限界)* | | 153 (126~172) |
| ErC ₅₀ (mg/L、72 hr) (95%信頼限界)* | | >419 (-) |
| NOEbC (mg/L、72 hr)* | | 51 |
| NOErC (mg/L、72 hr)* | | 51 |

*：実測濃度に基づく値、 -：算出できず

申請者注：報告書では有効成分濃度で記載されているが、製剤濃度(21.5%)で記した

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

試験濃度分析結果；

| 設定濃度 (mg/L) | 0 | 27 | 51 | 107 | 209 | 419 |
|-------------|------|----|----|-----|-----|-----|
| 0 hr | <LOQ | 26 | 53 | 104 | 213 | 432 |
| 72 hr | <LOQ | 24 | 48 | 96 | 200 | 407 |
| 平均値 (算術平均) | <LOQ | 25 | 51 | 100 | 207 | 420 |

LOQ：定量限界

申請者注：報告書では有効成分濃度で記載されているが、製剤濃度(21.5%)で記した

試験開始時および終了時に各濃度から水試料を採取し、分析した。実測濃度は設定濃度の 89～104%の範囲内であった。

EC₅₀ 値等の算出は実測平均値(算術平均)を用いた。

対照区と 100、207 および 419 mg/L の試験濃度区との比較で、生長曲線下面積および生長速度に統計学的有意差が認められた ($p \leq 0.05$)。

2. 有用昆虫に及ぼす影響

2-1 ミツバチに対する影響

| 資料 No. | 試験の種類 被験物質 | 供試生物 | 1群当りの供試数 | 試験方法 | 試験結果 | 試験機関 |
|-------------|--|-----------------------------------|--|---|---|--|
| B-01 | ミツバチ影響試験 群態への影響および 花訪試験 (10%チアメトキサム 水溶剤) | ミツバチ (<i>Apis mellifera</i>) | 室内試験 7枚/群 (約14000匹) (3反復/1 処理) | 薬剤処理したイチ ゴ苗から散布1、3、 7、10、14、21、28、 42、49日後に複葉3 枚をカップに入れ、 カップ内に20匹の ハチを入れ24時間 後に生死を調べた。 | 死亡率 70% : (28日後) 8.3% : (35日後) 0% : (42日後) 42日後以降影響はみ られなかった。 | 社団法人 日本植物 防疫協会 研究所 (1998年) |
| | | | 半圃場 試験 4枚/群 (約600匹) | 10%チアメトキサム 水溶剤2000倍希釈 を200L/10aで午前 中に処理し、その後 巣箱を開いた。 ハチに対する影響 を調べた。 | 死亡率： 巣箱内では無処理区< 処理区(34日後)であ った。巣箱外では差は なかった。 異常行動は処理7日 以降観察されなかつ た。 訪花虫数は16日以降 差はなかった。 | |
| B-02 GLP | ミツバチ影響試験 経口毒性試験 (チアメトキサム原体 %) | ミツバチ (<i>Apis mellifera</i>) | 10匹/群 (3反復) | 50%シヨ糖液で0、 0.002、0.004、0.008、 0.0012、0.0016、 0.002µg/蜂に調製し た試験溶液を 0.2mL/蜂で投与。 | 経口毒性 LD ₅₀ : 24時間 : 0.005µg/蜂 48時間 : 0.005µg/蜂 | Bio Chem GmbH karlsruhe 社 (ドイツ国、 1995年) |
| | ミツバチ影響試験 接触毒性試験 (チアメトキサム原体 %) | | | 50%シヨ糖液で0、 0.002、0.004、0.008、 0.0012、0.0016、 0.002µg/蜂に調製し た試験溶液をハチ の胸部に1µL投与。 | 接触毒性 LD ₅₀ : 24時間 : 0.027µg/蜂 48時間 : 0.024µg/蜂 | |

| 資料 No. | 試験の種類 被験物質 | 供試 生物 | 1 群当り の供試数 | 試験方法 | 試験結果 | 試験機関 |
|-------------|---|---------------------------------------|---------------|---|--|---|
| B-03 GLP | ミツバチ影響試験 群態への影響および 訪花試験 (圃場：開花植物あり) (25%チアメトキサム水 和剤) | ミツバチ (<i>Apis mellifera</i>) | — | 0.35haのリンゴ果樹 園に 100g a.i./ha で 1000L 散布した。散 布前にハチ巣箱を 果樹園前に設置し、 散布2日前から散布 19 日後まで影響を 調べた。 | 平均死亡率： 15.3 匹/巣箱(散布前) 82.8 匹/巣箱(散布後) 急性毒性症状： 3 日後に最大となり 280 匹/巣箱であった。 行動異常およびハチ の子の発育異常は認め られなかった。 | GAB & IFU GmbH 社 (ドイツ国、 1997 年) |
| B-04 GLP | ミツバチ影響試験 群態への影響および 訪花試験 (圃場：開花植物なし) (25%チアメトキサム水 和剤) | ミツバチ (<i>Apis mellifera</i>) | — | 0.35haのリンゴ果樹 園に 100g a.i./ha で 500L 散布した。散 布前にハチ巣箱を 果樹園前に設置し、 散布2日前から散布 14 日後まで死亡率 を、生育への影響は 散布2日前、散布後 8、29 日に調べた。 | 死亡率： 15.3 匹/巣箱(散布前) 24.8 匹/巣箱(散布後 2 日)、18.8 匹/巣箱(散布 後 3-14 日)であり、影 響はなかった。 行動異常およびハチ の子発育異常は認め られなかった。 | GAB & IFU GmbH 社 (ドイツ国、 1997 年) |
| B-05 GLP | ミツバチ影響試験 群態への影響および 訪花試験 (圃場：開花植物なし) (25%チアメトキサム水 和剤) | ミツバチ (<i>Apis mellifera</i>) | — | ハチが訪花中に 1100m ² に 440g 製品 を 1100L 散布、7日 間間隔で2回散布し た。ハチの死亡率お よび行動影響につ いて処理3日前から 21 日後まで調べた。 | 処理前日と、1 回目お よび 2 回目処理後を 比較して、対照区と試 験区でハチの死亡数 に差はなかった。 最終処理後、行動異常 は認められなかった。 | Bio Chem agrar 社 (ドイツ国、 2000 年) |

2-2 蚕に対する影響

| 資料 No. | 試験の種類 被験物質 | 供試生物 | 試験方法 | 試験結果 | 試験機関 |
|--------|------------------------------|-----------------|---|---|--------------------------------|
| B-06 | 蚕影響試験 (10%チアメトキサ ム水溶剤) | 埼玉県： 晩秋蚕期カイコ | 桑葉散布 2000倍希釈、120L/10a で4齢期間中連続投 与。 | 埼玉県：散布60日後の桑 葉給与で毒性症状がみら れた。安全基準日数は60 日以上と考えられた | 埼玉県 蚕業 センター (1997年) |
| B-07 | 蚕影響試験 (10%チアメトキサ ム水溶剤) | 岩手県： 晩秋蚕期カイコ | 桑葉散布 2000倍希釈、120L/10a で4齢期間中連続投 与。 | 岩手県：散布61日後の桑 葉給与で毒性症状がみら れた。安全基準日数は61 日以上と考えられた。 | 岩手県 農業研究 センター (1997年) |
| B-08 | 蚕影響試験 (10%チアメトキサ ム水溶剤) | 長野県： 晩秋蚕期カイコ | 桑葉散布 2000倍希釈、120L/10a で4齢期間中連続投 与。 | 長野県：散布60日後の桑 葉給与で毒性症状がみら れた。安全基準日数は60 日以上と考えられた。 | 長野県 南信農業 試験場 (1997年) |

2-3 天敵昆虫等に対する影響

| 資料 No. | 試験の種類 被験物質 | 供試生物 | 1群当り の 供試数 | 試験方法 | 試験結果 | 試験機関 |
|--------|-----------------------|--|------------------|--|---|--|
| B-09 | 天敵昆虫等影響試験 (0.5%粒剤) | マルハナ バチ (<i>Bombus terrestris</i>) | 45~60匹/ 群 | 施設栽培トマトの 定植時に1g/株処理 し、10、21、28日後 の計3回ハチの巣箱 を無処理区、処理区 に設置し、ハチに対 する影響を調べた。 | 訪花虫数、出巢および 帰巣蜂数、バイドマー ク率に影響はなかつ た。 1回目設置群のみ女王 蜂および働き蜂22匹 死亡が観察された。 処理21日後以降影響 はみられなかった。 | 社団法人 日本植物 防疫協会 研究所 (1998年) |

| 資料 No. | 試験の種類 被験物質 | 供試生物 | 試験方法 | 試験結果 | 試験機関 |
|-------------|--|---|--|--|---|
| B-10 | 天敵昆虫等 影響試験 (ワタの天敵) (25%顆粒水和剤) | クサカゲロウ (<i>Chrysoperla</i>)、 ハナカメムシ (<i>Orius</i>)、 テントウムシ (<i>Coccinella</i>)、 カメムシ (<i>Geocoris, Nabida</i> <i>e, Heteroptera</i>)、 クモ(<i>Araneae</i>) | 45 もしくは 50 g a.i./ha で 90L/ha、トラ クター搭載噴射器で 1回散布。振り落とし 法および D Vac 法で 天敵数を調べた。 | クサカゲロウの幼虫を減 少させたが、成虫には影響 は少なかった。 天敵への影響はわずかと 考えられた。 | フィデム 研究所 (米国、 1996年) |
| B-11 | 天敵昆虫等 影響試験 (茶の天敵) (10%顆粒水溶剤) | ケナガカブリダ ニ(成虫+幼虫) (<i>Amblyseius</i> <i>womersleyi</i>) | 圃場に5もしくは10g a.i./hl で 400L/10a、小 型動力噴射器で2回 散布。叩き落とし法で 虫数を調べた。 | 無処理区と差はなく、影響 は低いと考えられた。 | トモアグリカ (株) (1998年) |
| B-12 GLP | 天敵昆虫等 影響試験 (25%顆粒水和剤) | オサムシ (<i>Poecilus cupreus</i> L.) 雌雄各 15 頭 | オサムシ及びそれら の飼料に 200g ai/ha (800g 製品/ha)に相当 する試験物質を 400L/ha で散布し、影 響を調べた。 | 200 g ai/ha 処理後 1 日で全 て死亡した。 | Bio Chem agrar 社 (ドイツ国、 1998年) |
| B-13 GLP | 天敵昆虫等 影響試験 (チアメトキサム原体 %) | カゲロウ (<i>Cloeon sp.</i>) 20 頭 /群 | 供試生物を止水状態 で 0、3.1、6.3、13、 25、50 および 100µg/L で暴露させた(予備試 験の結果から設定)。 暴露後 24 および 48 時間後に遊泳阻害お よび行動変化を調べ た。 | 遊泳阻害 EC ₅₀ : 24 時間 : 0.019 mg/L 48 時間 : 0.014 mg/L | バルテスクロ ップ プロテクション 社 (スイス国、 2000年) |
| B-14 GLP | 天敵昆虫等 影響試験 (25%顆粒水和剤) | ナナホシテント ウ(<i>Coccinella</i> <i>septempunctata</i> L.) 4 日齢の幼虫 暴露の反復群 : 1 幼虫/1 反復 繁殖の反復群 : 7-27 頭/群 (1 反復) | 0、1.2、3.7、11.1、33.3、 100、300g 製品/ha を 200L/ha でリンゴ樹木 の葉面に散布し、葉面 の乾燥固形物上に幼 虫をおき暴露させた。 暴露期間 : 13~30 日 (成虫の羽化まで) 繁殖期間 : 15 日間(8 日間を評価に用いた) | 接触毒性 LR ₅₀ (死亡率が 50%となる用量) : 49.31g 製品/ha 繁殖能 : 100g 製品/ha で影響なし。 (300g 製品/ha は評価せず) | GAB & IFU GmbH 社 (ドイツ国、 2000年) |

2-4 その他

| 資料 No. | 試験の種類 被験物質 | 供試生物 供試対象 | 1 群当り の供試数 | 試験 方法 | 投与量 | 試験結果 | 試験 機関 |
|-------------|---|--|------------------|--|---|--|-------------------------------|
| B-15 GLP | ミミズに 対する急性 毒性試験 (チアメト キサム原体 %) | ミミズ (<i>Eisenia Foetida</i>) | 10 頭/群 (4 反復) | 1kg あたり 1000 mg を混合した人 工土壌、 pH5.5~5.7、土壌水 分 32~36%(乾燥土 壤%)に体重 300~600 mg、成虫 (2 カ月齢以上)を 飼育。 | 1000 mg ai/kg 土壌 (予備試験 の結果か ら設定) | 死亡率： 5% (処理 7 日後) 7.5% (処理 14 日 後) LC ₅₀ ： >1000mg/kg 投与群で体重の 減少が認められ た。 7 日後で潜行時 間に有意な差が 認められた。 | チバガイ 社 (スイ国、 1995 年) |
| B-16 GLP | 土壌呼吸お よび硝化作 用に及ぼす CGA293343 の影響 (チアメト キサム原体 %) | 壤質砂土 (有機炭素 1.31%、 砂 63.72%、 pH7.4) | — | 土壌呼吸；暗所無 処理土壌および試 験土壌にグルコー ス添加。0~3 時間、 14 日及び 28 日後 に遊離 CO ₂ 量を測 定。 土壌呼吸；暗所無 処理土壌および試 験土壌に粉末ルー サンを添加。遊離 NH ₄ -N、NO ₂ -N、 NO ₃ -N 量を測定。 | 被験物質 を蒸留水 に溶解後、 それぞれ 0.27 およ び 2.67 mg/kg 乾 燥重量相 当に添 加。 (200g/ha および 2000g/ha に相当) | 圃場処理量の 1 倍および 10 倍量 を処理しても、 土壌肥沃度に影 響は認められな かった。 | ハバリス社 (スイ国、 1998 年) |
| B-17 GLP | 好気性細菌 (活性汚泥) に対する 影響 (チアメト キサム原体 %) | 下水処理場より 入手した活性汚 泥を静置沈殿 後、試験に使用 | — | 汚泥濃度 1.46%(乾 燥重量)/L に脱塩 素飲料水で調整 し、栄養源を溶解。 試験物質を直接投 与し、20±2℃で 3 時間暴露。 | 被験物質 を 1.0、 3.2、10.0、 32.0、100 mg/L 直接 投与。 | EC ₂₀ : >100 mg/L EC ₅₀ : >100 mg/L EC ₈₀ : >100 mg/L 好気性細菌に影 響は認められな かった。 | チバガイ 社 (スイ国、 1996 年) |

2-5 鳥類に対する影響

| 資料 No. | 試験の種類 被験物質 | 供試 生物 | 1 群当り の 供試数 | 試験 方法 | 投与量 | 試験結果 | 観察された 影響等 | 試験機関 |
|-------------|---|--|----------------------|----------------------|---|--|--|-------------------------------------|
| V-01 GLP | 鳥類影響試験 (鳥類強制経口 投与試験) (チアメトキサ ム原体 %) | マガモ (<i>Anas Platyrhynchos</i>) | 雌雄 各 5 羽 | 単回 強制 経口 投与 | 0、76、137、 247、444 および 800 mg/L | LD ₅₀ > 576 mg/L | 全投与群で嘔 吐が見られ、全 投与群の雄で 試験 1~3 日後 に摂餌量の低 下が認められ た。 | ハチントライ サイエンス社 (英国、 1996 年) |
| V-02 GLP | 鳥類影響試験 (鳥類強制経口 投与試験) (チアメトキサ ム原体 %) | コリンウズラ (<i>Colinus virginianus</i>) | 雌雄 各 5 羽 | 単回 強制 経口 投与 | 0、125、 250、500、 1000 およ び 2000 mg/kg | LD ₅₀ > 1552 mg/kg 無影響量： 125 mg/kg | 1000 および 2000 mg/kg の 群で 20%、70% 死亡した。250 mg/kg 以上の投 与群で平均体 重の減少が認 められた。 | ハチントライ サイエンス社 (英国、 1996 年) |
| V-03 GLP | 鳥類影響試験 (鳥類混餌投与 試験) (チアメトキサ ム原体 %) | マガモ (<i>Anas Platyrhynchos</i>) | 10 羽 (雌雄区 別せず) | 混餌 投与 | 0、163、 325、650、 1300、 2600 およ び 5200 ppm | LC ₅₀ > 5200 ppm 無影響量： 163 ppm | 325 及び 650 ppm 投与群で 軽度の、1300 ppm 以上の各 群で体重抑制 が認められた。 1300 ppm 以上 の投与群で摂 餌量の低下が 認められた。 | ハチントライ サイエンス社 (英国、 1996 年) |
| V-04 GLP | 鳥類影響試験 (鳥類混餌投与 試験) (チアメトキサ ム原体 %) | コリンウズラ (<i>Colinus virginianus</i>) | 10 羽 (雌雄区 別せず) | 混餌 投与 | 0、163、 325、650、 1300、2600 および 5200 ppm | LC ₅₀ > 5200 ppm 無影響量： 1300 ppm | 2600 及び 5200 ppm 投与群で 体重増加抑制 が認められた。 | ハチントライ サイエンス社 (英国、 1996 年) |

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) 10.0%チアメトキサム水溶剤（アクタラ顆粒水溶剤）

- 1) 本剤は眼に対して弱い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すること。
- 2) かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。
- 3) 街路、公園等で使用する場合には、散布中及び散布後（少なくとも散布当日）に小児や散布に関係のない者が散布区域に立ち入らないように縄囲いや立て札を立てるなど配慮し、人畜等に被害を及ぼさないよう注意を払うこと。

(2) 0.5%チアメトキサム粒剤（アクタラ粒剤5）

- 1) かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。
- 2) 街路、公園等で使用する場合は、使用中及び使用後（少なくとも使用当日）に小児や使用に関係のない者が使用区域に立ち入らないよう縄囲いや立て札を立てるなど配慮し、人畜等に被害を及ぼさないよう注意を払うこと。

(3) 2.0%チアメトキサム粒剤（アクタラ箱粒剤）

- 1) 本剤は眼に対して刺激性があるので、眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。
- 2) かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。

(4) 21.4%チアメトキサム水和剤（アクタラフロアブル）

かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。

(5) 30.0%チアメトキサム水和剤（クルーザーFS30）

- 1) 本剤は皮膚に対して刺激性があるので皮膚に付着しないよう注意すること。付着した場合には直ちに石けんでよく洗い落とすこと。
- 2) 使用の際は農薬用マスク、不浸透性手袋、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。
- 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。

(6) 23.5%チアメトキサム水和剤（ビートルコップ顆粒水和剤）

- 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。
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
- 3) かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。
- 4) 公園等で使用する場合には、散布中及び散布後（少なくとも散布当日）に小児や散布に関係のない者が散布区域に立ち入らないよう縄囲いや立て札を立てるなど配慮し、人畜等に被害を及ぼさないよう注意を払うこと。

(7) 4.0%チアメトキサム液剤（アトラック液剤）

- 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かせないで、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) かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。
- 4) 作業の際は農薬用マスク、保護眼鏡、ゴム手袋または耐油性手袋、長ズボン・長袖の作業衣等を着用すること。作業後は手足、顔などを石けんでよく洗い、うがいをする事
- 5) 街路、公園等で使用する場合は、使用中及び使用後（少なくとも使用当日）に小児や作業に関係のない者が使用区域に立ち入らないよう縄囲いや立て札を立てるなど配慮し、人畜等に被害を及ぼさないよう注意を払うこと。

(8) 0.005% チアメトキサム液剤（アクタラ AL）

- 1) 誤飲などのないよう注意すること。
- 2) 人に向かって噴射しないこと。
- 3) 風上から散布し、噴射液を浴びたりしないようにすること。
- 4) かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。
- 5) 宅地、駐車場等で使用する場合は、散布中及び散布後（少なくとも散布当日）に小児や散布に関係のない者が散布区域に立ち入らないよう縄囲いや立て札を立てるなど配慮し、人畜等に被害を及ぼさないよう注意を払うこと。

(9) 48.0%チアメトキサム水和剤（クルーザー48）

- 1) 本剤は眼に対して弱い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すること。
- 2) 使用の際は不浸透性手袋などを着用すること。
- 3) 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シンジェンタジャパン株式会社にある。

2. 解毒法及び治療法

本剤に特有の解毒法及び治療法は確立されていない。

3. 製造時、使用時等における事故例

報告例なし。

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 | 群あたり 供 試 数 | | 投 与 方 法 | 投 与 量 (mg/kg) | | LD ₅₀ 又は 無毒性量(mg/kg) | | 試 験 機 関 (報告年) | 頁 | |
|--------------------|----------------------------------|--|---------------|--------|------------|---|---|--|----------------------------|----------------------------|----------------------------|------|
| | | | ♂ | ♀ | | ♂ | ♀ | ♂ | ♀ | | | |
| T-01 (GLP) | 急性毒性 14日間観察 | ラット | 5 | 5 | 経口 | 0、900、1500、2300、 3800、6000 | | 1563 | 1563 | ボノリサーチセンター (1996年) | t-9 | |
| T-02 (GLP) | 急性毒性 14日間観察 | マウス | 5 | 5 | 経口 | 0、500、700、1000、 1400、2000 | | 783 | 964 | ボノリサーチセンター (1996年) | t-10 | |
| T-03 (GLP) | 急性毒性 14日間観察 | ラット | 5 | 5 | 経皮 | 0、2000 | | >2000 | >2000 | ボノリサーチセンター (1996年) | t-11 | |
| T-04 (GLP) | 急性毒性 14日間観察 | ラット | 5 | 5 | 吸入 | 0、1020±50 3720±730 mg/m ³ | | >3720 mg/m ³ | >3720 mg/m ³ | 残留農薬研究所 (1996年) | t-12 | |
| T-05 (GLP) | 眼刺激性 72時間観察 | ウサギ | — | 6 3 | 点眼 | 非洗眼群：0.1g 洗眼群：0.1g | | 刺激性なし | | ボノリサーチセンター (1996年) | t-14 | |
| T-06 (GLP) | 皮膚刺激性 72時間観察 | ウサギ | — | 6 | 貼付 | 0.5g | | 刺激性なし | | ボノリサーチセンター (1996年) | t-15 | |
| T-07 (GLP) | 皮膚感作性 48時間観察 Maximization法 | モル モット | 10 | 10 | | 誘導(皮内注射):0.1ml 誘導(貼付):0.4g 誘発(貼付):0.35ml | | 軽度の感作性 あり | | チバガイギー社 (スイス国 1995年) | t-16 | |
| T-08 (GLP) * | 急性神経毒性 14日間観察 | ラット | 10 | 10 | 経口 | 0、100、500、1500 | | 100 | 100 | コグアンス・ラボラリーズ (米国、1997年) | t-18 | |
| — 省略 | 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性からみて、 遅発性神経毒性を有する恐れがないと考えられるので試験省略 | | | | | | | | | | |
| T-09 (GLP) | 90日間 反復経口投与 毒性 | ラット | 10 | 10 | 混餌 | 0、25、250、1250、 2500、5000 ppm 0、1.74、 17.6、84.9、19.2、92.5、 168、329 | | 250 ppm 17.6 | 1250 ppm 92.5 | チバガイギー社 (スイス国 1996年) | t-25 | |
| T-10 (GLP) | 90日間 反復経口投与 毒性 | イヌ | 4 | 4 | 混餌 | 0、50、250、1000、 2500/2000ppm 0、1.58、 8.23、32.0、9.27、33.9、 54.8 | | 250 ppm 8.23 | 250 ppm 9.27 | チバガイギー社 (スイス国、1996年) | t-37 | |
| — 省略 | 21日間反復 経皮投与毒性 | 急性経皮毒性試験の結果から、強い経皮毒性を有する恐れがないと考えられるので試験省略 | | | | | | | | | | |
| — 省略 | 90日間 反復吸入毒性 | 急性吸入毒性試験の結果から、強い吸入毒性を有する恐れがないと考えられるので試験を省略 | | | | | | | | | | |
| T-11 (GLP) * | 90日間 反復投与 神経毒性 | ラット | 10 | 10 | 混餌 | 0、10、30、 500、1500 ppm 0、0.7、1.9、 31.8、95.4 | | 0、10、30、 1000、3000 ppm 0、0.7、2.1、 73.2、216.4 | 1500 ppm 95.4 | 3000 ppm 216.4 | コグアンス・ラボラリーズ (米国、1998年) | t-46 |
| — 省略 | 28日間反復経 口投与遅発性 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性からみて、 遅発性神経毒性を有する恐れがないと考えられるので試験省略 | | | | | | | | | | |

*: 12 農産第 8147 号対応資料として平成 15 年 12 月 2 日提出

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

| 資料 No. | 試験の種類 期 間 | 供試 生物 | 群当たり 供試数 | | 投与 方法 | 投 与 量 (mg/kg) | | LD ₅₀ 又は 無毒性量(mg/kg) | | 試験機関 (報告年) | 頁 | | |
|-------------------------|----------------------------|----------|-------------|----|----------|--|--|---|--|--|--|--|------|
| | | | ♂ | ♀ | | ♂ | ♀ | ♂ | ♀ | | | | |
| T-12 (GLP) | 1年間 反復経口投与 毒性 | イヌ | 4 | 4 | 混餌 | 0、25、150、750、 1500 ppm | 0、0.70、 4.05、21.0、 42.0 | 0、0.79、 4.49、24.6、 45.1 | 150ppm 150ppm | 4.05 4.49 | ハルティス クロップ プロテクション社 (スイス国、1998年) | t-50 | |
| T-13 (GLP) | 慢性毒性/ 発がん性併合 24か月間投与 | ラット | 80 | 80 | 混餌 | 0、10、30、 500、1500 ppm | 0、10、30、 1000、3000 ppm | 0、0.41、 1.29、21.0、 63.0 | 0、0.48、 156、50.3、 155 | 500 ppm 1000 ppm | 21.0 50.3 | ハルティス クロップ プロテクション社 (スイス国、1998年) | t-57 |
| T-14 (GLP) | 発がん性 18か月間投与 | マウス | 60 | 60 | 混餌 | 0、5、20、500、1250、 2500 ppm | 0、0.65、 2.63、63.8、 162、354 | 0、0.89、 3.68、87.6、 215、479 | 20ppm 20ppm | 2.63 3.68 | ハルティス クロップ プロテクション社 (スイス国、1998年) | t-85 | |
| マウスに認められた肝細胞腫瘍についての総合考察 | | | | | | | | | | | t-106 | | |
| T-15-a (GLP) | 繁殖毒性 2世代 | ラット | 30 | 30 | 混餌 | 0、10、30、1000、 2500 ppm | (F0世代) 0、0.61、 1.84、63.3、 158.3 | (F0世代) 0、0.8、 2.37、76.2、 202.1 | 親動物: 30ppm 30ppm | F0: 1.84 F0: 2.37 F1: 2.07 F1: 2.63 | ハルティス クロップ プロテクション社 (スイス国、1998年) | t-115 | |
| | | | | | | (F1世代) 0、0.69、 2.07、68.9、 180.8 | (F1世代) 0、0.88、 2.63、88.2、 235.7 | 児動物: 30ppm 30ppm | F0: 1.84 F0: 2.37 F1: 2.07 F1: 2.63 | 繁殖毒性なし | | | |
| T-15-b (GLP) | 精子検査 10週間投与 | ラット | 30 | — | 混餌 | 0、10、30、 1000、 2500ppm | 0、0.64、 1.97、65.3、 165.1 | — | 2500 ppm 165.1 | — | ハルティス クロップ プロテクション社 (スイス国、1998年) | t-126 | |
| T-15-c ** | 繁殖毒性のリンパ節および脾臓の病理組織学的検査 | ラット | — | 30 | — | 0、10、30、1000、 2500 ppm | 繁殖毒性試験(資料No.T-15-a)のF1世代雌のリンパ節および脾臓 | | リンパ節および脾臓に影響なし | | ハルティス クロップ プロテクション社 (スイス国、2000年) | t-129 | |
| T-32 (GLP) ** | 繁殖毒性 2世代 | ラット | 26 | 26 | 混餌 | 0、20、50、1000、 2500 ppm | (F0世代) 0、1.2、3.0、 61.7、155.6 | (F0世代) 0、1.7、4.3、 84.4、208.8 | 親動物: 50 ppm 50 ppm | F0:3.0 F0:4.3 F1:3.7 F1:5.6 | シンジェンタ セントラル トキシコロジー ラボラトリー (英国、2004年) | t-131 | |
| | | | | | | (F1世代) 0、1.5、3.7、 74.8、191.5 | (F1世代) 0、2.1、5.6、 110.1、286.6 | 児動物 | 2500ppm 2500ppm | F0:155.6 F0:208.8 F1:191.5 F1:286.6 | | | |
| ラットを用いた2世代繁殖試験の総合考察 | | | | | | | | | | | t-150 | | |
| T-16 (GLP) | 催奇形性 10日間投与 | ラット | — | 24 | 経口 | — | 0、5、30、 200、750 | 母動物: 30 児動物: 200 | 催奇形性なし | | チバガイギー社 (スイス国、1996年) | t-155 | |
| | 胎児の胸腺重量測定** | ラット | — | — | — | 胎児の胸腺 | | 胎児の胸腺重量に影響なし | | | シンジェンタ クロップ プロテクション社 (スイス国、2000年) | | |
| T-17 (GLP) | 催奇形性 13日間投与 | ウサギ | — | 19 | 経口 | — | 0、5、15、 50、150 | 母動物: 15 児動物: 50 | 催奇形性なし | | チバガイギー社 (スイス国、1996年) | t-161 | |

** : 12農産第8147号対応資料として平成22年4月20日提出(食品安全委員会未評価)

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

| 資料 No. | 試験の種類 期 間 | 供試 生物 | 群当たり 供試数 | | 投与 方法 | 投 与 量 (mg/kg) | | LD ₅₀ 又は 無毒性量(mg/kg) | | 試 験 機 関 (報 告 年) | 頁 | | |
|---------------------|-----------------|---|-------------|----|-----------------|--|-----------------------------------|------------------------------------|------|--|-------|-----------------|--|
| | | | ♂ | ♀ | | ♂ | ♀ | ♂ | ♀ | | | | |
| T-18 (GLP) | 変異原性： 復帰変異 | サルモネラ菌； TA98、TA100、 TA102、TA1535、 TA1537 大腸菌；WP2 uvrA | | | <i>in vitro</i> | S-9 mix 存在下及び非存在下 0～5000 µg /plate | | S-9 mix の有無にかかわらず 陰 性 | | チバガイギー社 (スイス国、1995年) | t-165 | | |
| T-33 (GLP) ** | 変異原性： 復帰変異 | サルモネラ菌； TA98、TA100、 TA102、TA1535、 TA1537 | | | <i>in vitro</i> | マウス肝臓より調製した S-9 mix 存在下： 0～5000 µg /plate | | 陰 性 | | ハルティス クロップ プロテクション社 (スイス国、1999年) | t-168 | | |
| T-19 (GLP) | 変異原性： 突然変異 | チャイニーズ ハムスター (V79 細胞) | | | <i>in vitro</i> | S-9 mix 存在下： 0～ 3330µg/ml S-9 mix 非存在下： 0～ 1665µg/ml | | S-9 mix の有無にかかわらず 陰 性 | | チバガイギー社 (スイス国、1996年) | t-175 | | |
| T-20 (GLP) | 変異原性： 染色体異常 | チャイニーズ ハムスター (卵巣細胞) | | | <i>in vitro</i> | S-9 mix 存在下： 0～ 4540µg/ml S-9 mix 非存在下： 0～ 1135µg/ml | | S-9 mix の有無にかかわらず 陰 性 | | チバガイギー社 (スイス国、1996年) | t-177 | | |
| T-21 (GLP) | 変異原性： 小 核 | マ ウ ス (骨髄細胞) | | | 経口 | 0, 312.5, 625.0, 1000 | 0, 312.5, 625.0, 1000, 1250 | 陰 性 | | チバガイギー社 (スイス国、1995年) | t-181 | | |
| T-22 (GLP) | 変異原性： DNA 損傷 | ラ ッ ト (肝 細 胞) | | | <i>in vitro</i> | 0～ 1665µg/ml | | 陰 性 | | チバガイギー社 (スイス国、1996年) | t-183 | | |
| T-23 (GLP) | 変異原性： DNA 損傷 | マ ウ ス (肝 細 胞) | | | <i>in vitro</i> | 0～ 235µg/ml | | 陰 性 | | ハルティス クロップ プロテクション社 (スイス国、2000年) | t-185 | | |
| T-24 | 生体の機能に及ぼす影響 | | | | | | | 影響量(mg/kg) | | 食品薬品安全センター (1998年) | t-187 | | |
| | 1) 中枢神経系に対する作用 | | | | | | | | | | | | |
| | 一般症状 | マウス | 5 | — | 経口 | 0、250、500、1000 | | 250 | — | | | 自発運動抑制 眼裂の狭少 | |
| | | ラット | 5 | — | 経口 | 0、500、1000、2000 | | | | | | 眼裂の狭少 | |
| | 睡眠時間 | マウス | 8 | — | 経口 | 0、125、250、500 | | 250 | — | | | | |
| | 痙攣誘発作用 | マウス | 10 | — | 経口 | 0、125、250、500 | | | | | | 影響なし | |
| | 正常体温 | ラット | 6 | — | 経口 | 0、250、500、1000 | | 500 | — | | | | |
| | 2) 循環器系に対する作用 | | | | | | | | | | | | |
| | 血 圧 | ラット | 6 | — | 経口 | 0、250、500、1000 | | 500 | — | | | | |
| | 心拍数 | | | | | | | | | | | 影響なし | |
| | 3) 消化器系に対する作用 | | | | | | | | | | | | |
| | 摘出回腸 | モット | 4 | — | — | 0、10 ⁷ 、10 ⁶ 、10 ⁵ 、10 ⁴ M | | | | | | 影響なし | |
| | 腸管輸送能 | マウス | 8 | — | 経口 | 0、125、250、500 | | 125 | — | | | | |
| | 4) 骨格筋に対する作用 | | | | | | | | | | | | |
| | 懸垂動作 | マウス | 8 | — | 経口 | 0、125、250、500 | | | | | | 影響なし | |
| | 5) 血液に対する作用 | | | | | | | | | | | | |
| 血液凝固能 | ラット | 6 | — | 経口 | 0、250、500、1000 | | | | 影響なし | | | | |
| 溶血性 | ラット | 6 | — | 経口 | 0、250、500、1000 | | | | 影響なし | | | | |

**：12農産第8147号対応資料として平成22年4月20日提出（食品安全委員会未評価）

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

| 資料 No. | 試験の種類 期間 | 供試 生物 | 群当たり 供試数 | | 投与 方法 | 投 与 量 (mg/kg) | | LD ₅₀ 又は 無毒生量(mg/kg) | | 試 験 機 関 (報 告 年) | 頁 |
|---------------------|--|----------|-------------|---|----------|------------------|---|------------------------------------|---|----------------------|-------|
| | | | ♂ | ♀ | | ♂ | ♀ | ♂ | ♀ | | |
| | | | | | | | | | | | |
| T-25 | 肝酵素誘導 14日間投与 | | | | | | | | | | t-192 |
| T-26 | 肝細胞 増殖能 60日間投与 | | | | | | | | | | t-196 |
| T-27 | 肝ポトシス の組織化 学的検査 (TUNEL法) | | | | | | | | | | t-200 |
| T-28 | 酸化ストレス 関連項目の 測定 60日間投与 | | | | | | | | | | t-202 |
| T-34 (GLP) ** | グルタチオン合 成酵素測定 60日間投与 | | | | | | | | | | t-206 |
| T-35 (GLP) ** | 肝細胞増殖能 肝ポトシスの 検討 50週間投与 | | | | | | | | | | t-209 |
| T-36 ** | 肝小葉中心領 域における 細胞増殖能の 検討 40週間投与時 | | | | | | | | | | t-219 |
| T-37 (GLP) ** | 酸化ストレスの 検討 50週間投与 | | | | | | | | | | t-221 |

** : 12農産第8147号対応資料として平成22年4月20日提出（食品安全委員会未評価）

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

| 資料 No. | 試験の種類 期 間 | 供試 生物 | 群当たり 供試数 | | 投与 方法 | 投 与 量 (mg/kg) | | LD ₅₀ 又は 無毒生量(mg/kg) | | 試 験 機 関 (報 告 年) | 頁 |
|---------------------|------------------------------------|----------|-------------|---|----------|------------------|---|------------------------------------|---|----------------------|-------|
| | | | ♂ | ♀ | | ♂ | ♀ | ♂ | ♀ | | |
| T-38 (GLP) ** | 肝細胞管腔能 肝ポトシスの 検討 50週間投与 | | | | | | | | | | t-229 |
| T-39 ** | 肝酵素誘導 1週、10週間 投与时 | | | | | | | | | | t-236 |
| T-40 ** | チアメトキサム の 血漿中濃度の 測定と比較 | | | | | | | | | | t-241 |
| T-41 ** | チアメトキサム マウス系統差 の検討 20週間投与 | | | | | | | | | | t-246 |
| T-42 ** | チアメトキサム の 肝臓への影響 の種差の検討 | | | | | | | | | | t-258 |
| T-43 ** | マウス離乳児 と成獣におけ る肝臓への影 響の比較 | | | | | | | | | | t-267 |
| T-44 ** | 血漿中コレス テロールへの 影響 | | | | | | | | | | t-271 |

** : 12農産第8147号対応資料として平成22年4月20日提出（食品安全委員会未評価）

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

| 資料 No. | 試験の種類 期 間 | 供試 生物 | 群当たり 供試数 | | 投与 方法 | 投 与 量 (mg/kg) | | LD ₅₀ 又は 無毒生量(mg/kg) | | 試 験 機 関 (報 告 年) | 頁 |
|-----------------------------|--------------|----------|-------------|---|----------|------------------|---|------------------------------------|---|----------------------|-------|
| | | | ♂ | ♀ | | ♂ | ♀ | ♂ | ♀ | | |
| T-45 ** | | | | | | | | | | | t-280 |
| T-29 | | | | | | | | | | | t-287 |
| T-46 (GLP) (参考) ** | | | | | | | | | | | t-292 |

** : 12 農産第 8147 号対応資料として平成 22 年 4 月 20 日提出 (食品安全委員会未評価)

2. 代謝分解物を用いた試験成績

| 資料 No. | 試験の種類 期 間 | 供試 生物 | 群当たり 供試数 | | 投与 方法 | 投 与 量 (mg/kg) | | LD ₅₀ 又は 無毒生量(mg/kg) | | 試 験 機 関 (報 告 年) | 頁 |
|---------------------|-----------------|--|-------------|-----------------|------------------------------------|------------------|-----------------------------|--|----------------------------------|----------------------|---|
| | | | ♂ | ♀ | | ♂ | ♀ | ♂ | ♀ | | |
| 代謝分解物の急性毒性及び変異原性 | | | | | | | | | | | |
| T-30 (GLP) | 急性毒性 14 日間観察 | ラット | 5 | 5 | 経口 | 0、1500、2000 | | 雄 : >2000 雌 : >2000 | バシスコープ プロテクト社 (スイス国、1998年) | t-308 | |
| T-47 (GLP) ** | 急性毒性 14 日間観察 | ラット | 5 | 5 | 経口 | 0、500、1000、1500 | | 雄 : 500<LD ₅₀ <1000 雌 : 500<LD ₅₀ <1000 | バシスコープ プロテクト社 (スイス国、1998年) | t-309 | |
| T-31 (GLP) | 変異原性 : 復帰変異 | サルモネラ菌 ; TA98、TA100、 TA102、TA1535、 TA1537 大腸菌 ; WP2 uvrA | | <i>in vitro</i> | S-9mix 存在下及び非存在下 0~5000µg/plate | | S-9mix の有無こ かかわらず 陰 性 | | バシスコープ プロテクト社 (スイス国、1998年) | t-310 | |
| T-48 (GLP) ** | 変異原性 : 復帰変異 | サルモネラ菌 ; TA98、TA100、 TA102、TA1535、 TA1537 大腸菌 ; WP2 uvrA | | <i>in vitro</i> | S-9mix 存在下及び非存在下 0~5000µg/plate | | S-9mix の有無こ かかわらず 陰 性 | | バシスコープ プロテクト社 (スイス国、1998年) | t-313 | |

** : 12 農産第 8147 号対応資料として平成 22 年 4 月 20 日提出 (食品安全委員会未評価)

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 | 群当たり 供 試 数 | | 投 与 方 法 | 投与量 (mg/kg) | | LD ₅₀ 又は 無毒性量(mg/kg) | | 試 験 機 関 (報告年) | 頁 |
|----------------|--|------------|---------------|---------------|--|--|--------------------|------------------------------------|--------------------------------------|------------------|---|
| | | | ♂ | ♀ | | ♂ | ♀ | ♂ | ♀ | | |
| 23.5%顆粒水和剤 | | | | | | | | | | | |
| FT-01 (GLP) | 急性毒性 23.5%顆粒水和剤 14日間観察 | ラット | 5 | 5 | 経口 | 5000 | >5000 | >5000 | チバガイギー社 (スイス国、1996年) | f-1 | |
| FT-02 (GLP) | 急性毒性 23.5%顆粒水和剤 14日間観察 | マウス | 5 | 5 | 経口 | 0、4000、 4200、5000 | 4153 | 4266 | バロリスグループ プロテクション社 (スイス国、1998年) | f-2 | |
| FT-03 (GLP) | 急性毒性 23.5%顆粒水和剤 14日間観察 | ラット | 5 | 5 | 経皮 | 5000 | >5000 | >5000 | チバガイギー社 (スイス国、1996年) | f-3 | |
| FT-04 (GLP) | 眼刺激性 23.5%顆粒水和剤 7日間観察 | ウサギ | 3 | 3 | 点眼 | 非洗眼群 0.1ml (約74mg) | 軽度の刺激性あり | | チバガイギー社 (スイス国、1996年) | f-4 | |
| FT-05 | 眼刺激性 23.5%顆粒水和剤 2000倍希釈液 72時間観察 | ウサギ | 5 | 1 | 点眼 | 非洗眼群 0.1ml | 刺激性なし | | セーフファームラボラトリーズ (英国、1999年) | f-5 | |
| FT-06 (GLP) | 皮膚刺激性 23.5%顆粒水和剤 7日間観察 | ウサギ | — | 3 | 貼付 | 0.5g | 軽度の刺激性あり | | チバガイギー社 (スイス国、1996年) | f-6 | |
| FT-07 (GLP) | 皮膚感作性 23.5%顆粒水和剤 48時間観察 Maximization法 | モル モット | 10 | 10 | 誘導(皮内注射): 0.1ml 誘導(貼付):0.4g 誘発(貼付):0.35ml | 感作性なし | | チバガイギー社 (スイス国、1996年) | f-7 | | |
| 10%顆粒水溶剤 | | | | | | | | | | | |
| FT-08 (GLP) | 急性毒性 10%顆粒水溶剤 14日間観察 | ラット | 5 | 5 | 経口 | 0、1000、 1500、 2400、 3800、6000 | 2077 | 2077 | ボノリサーチセンター (1997年) | f-9 | |
| FT-09 (GLP) | 急性毒性 10%顆粒水溶剤 14日間観察 | マウス | 5 | 5 | 経口 | 0、1000、 1500、 2200、 3300、5000 | 3183 | 3183 | ボノリサーチセンター (1997年) | f-10 | |
| FT-10 (GLP) | 急性毒性 10%顆粒水溶剤 14日間観察 | ラット | 5 | 5 | 経皮 | 0、2000 | >2000 | >2000 | ボノリサーチセンター (1997年) | f-11 | |
| FT-11 (GLP) | 眼刺激性 10%顆粒水溶剤 72時間観察 | ウサギ | — | 6 3 | 点眼 | 非洗眼群 0.1g 洗眼群 0.1g | 軽度の刺激性あり 洗眼効果あり | | ボノリサーチセンター (1997年) | f-12 | |
| FT-12 | 眼刺激性 10%顆粒水溶剤 1000倍希釈液 72時間観察 | ウサギ | 5 | 1 | 点眼 | 非洗眼群 0.1ml | 刺激性なし | | セーフファームラボラトリーズ (英国、1999年) | f-13 | |
| FT-13 (GLP) | 皮膚刺激性 10%顆粒水溶剤 72時間観察 | ウサギ | — | 6 | 貼付 | 0.5g | 刺激性なし | | ボノリサーチセンター (1997年) | f-14 | |
| FT-14 (GLP) | 皮膚感作性 10%顆粒水溶剤 48時間観察 Maximization法 | モル モット | — | 20 / 10 | 誘導(皮内注射): 0.1ml 誘導(貼付):0.2ml 誘発(貼付):0.1ml | 感作性なし | | ボノリサーチセンター (1997年) | f-15 | | |

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

| 資料 No. | 試験の種類 期 間 | 供 試 生 物 | 群当たり 供 試 数 | | 投 与 方 法 | 投与量 (mg/kg) | | LD ₅₀ 又は 無毒性量(mg/kg) | | 試 験 機 関 (報告年) | 頁 |
|----------------|--|------------|---------------|---------------|--|-----------------------------|--------------------|------------------------------------|------------------------------|------------------|---|
| | | | ♂ | ♀ | | ♂ | ♀ | ♂ | ♀ | | |
| 2.0%粒剤 | | | | | | | | | | | |
| FT-15 (GLP) | 急性毒性 2%粒剤 14日間観察 | ラット | 5 | 5 | 経口 | 5000 | >5000 | >5000 | セーフファームラボラトリーズ (英国、1998年) | f-17 | |
| FT-16 (GLP) | 急性毒性 2%粒剤 14日間観察 | マウス | 5 | 5 | 経口 | 5000 | >5000 | >5000 | セーフファームラボラトリーズ (英国、1998年) | f-18 | |
| FT-17 (GLP) | 急性毒性 2%粒剤 14日間観察 | ラット | 5 | 5 | 経皮 | 2000 | >2000 | >2000 | セーフファームラボラトリーズ (英国、1998年) | f-19 | |
| FT-18 (GLP) | 眼刺激性 2%粒剤 72時間観察 | ウサギ | 6 3 | — | 点眼 | 非洗眼群 0.1g 洗眼群 0.1g | 軽度の刺激性あり 洗眼効果あり | | セーフファームラボラトリーズ (英国、1998年) | f-20 | |
| FT-19 (GLP) | 皮膚刺激性 2%粒剤 72時間観察 | ウサギ | 5 | 1 | 貼付 | 0.5g | 刺激性なし | | セーフファームラボラトリーズ (英国、1998年) | f-21 | |
| FT-20 (GLP) | 皮膚感作性 2%粒剤 48時間観察 Maximization法 | モル モット | — | 20 / 10 | 誘導(皮内注射): 0.3g 誘導(貼付):50%液 誘発(貼付):50%液 | 感作性なし | | セーフファームラボラトリーズ (英国、1998年) | f-22 | | |
| 0.5%粒剤 | | | | | | | | | | | |
| FT-21 (GLP) | 急性毒性 0.5%粒剤 14日間観察 | ラット | 5 | 5 | 経口 | 0、5000 | >5000 | >5000 | ボノリサーチセンター (1997年) | f-23 | |
| FT-22 (GLP) | 急性毒性 0.5%粒剤 14日間観察 | マウス | 5 | 5 | 経口 | 0、5000 | >5000 | >5000 | ボノリサーチセンター (1997年) | f-24 | |
| FT-23 (GLP) | 急性毒性 0.5%粒剤 14日間観察 | ラット | 5 | 5 | 経皮 | 0、2000 | >2000 | >2000 | ボノリサーチセンター (1997年) | f-25 | |
| FT-24 (GLP) | 眼刺激性 0.5%粒剤 72時間観察 | ウサギ | — | 6 3 | 点眼 | 非洗眼群 0.1g 洗眼群 0.1g | 軽度の刺激性あり 洗眼効果あり | | ボノリサーチセンター (1997年) | f-26 | |
| FT-25 (GLP) | 皮膚刺激性 0.5%粒剤 72時間観察 | ウサギ | — | 6 | 貼付 | 0.5g | 刺激性なし | | ボノリサーチセンター (1997年) | f-27 | |
| FT-26 (GLP) | 皮膚感作性 0.5%粒剤 48時間観察 Maximization法 | モル モット | — | 20 / 10 | 誘導(皮内注射): 0.1ml 誘導(貼付):0.2ml 誘発(貼付):0.1ml | 感作性なし | | ボノリサーチセンター (1997年) | f-28 | | |

1. 原体

(1) 急性毒性

1) 急性経口毒性

①ラットを用いた急性経口毒性試験

(資料 No.T-01)

試験機関：ポゾリサーチセンター
報告書作成年：1996年 [GLP 対応]

検体の純度： %

試験動物：Crj:CD(SD)ラット、1群雌雄各5匹(7週齢)

試験開始時体重；雄 189～211g、雌 132～154g

試験期間：14日間観察

試験方法：検体を0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し、一夜絶食させた動物に1回強制経口投与した。投与量は予備試験の結果

をもとに設定した。

試験項目：中毒症状および生死を14日間観察した。

体重は投与時、投与後1、2、3、7、10および14日目に測定し、死亡動物および試験終了時の全動物について肉眼的病理検査を行った。

結果：

| 投与方法 | 経口 | |
|------------------------------|---------------------------|-----------------------|
| | 雄 | 雌 |
| 投与量 (mg/kg) | 0、900、1500、2300、3800、6000 | |
| LD ₅₀ (mg/kg) | 1563 | 1563 |
| 死亡開始時間 および終了時間 | 投与後2時間から開始 投与後6時間に終了 | |
| 症状発現および 消失時期 | 症状発現：1時間後 症状消失：6時間後 | 症状発現：1時間後 症状消失：1日後 |
| 死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg) | 900 | 900 |

中毒症状として、眼瞼下垂、自発運動の低下、強直性痙攣が認められた。各投与群の雌雄で投与翌日～投与後2日までに体重増加の抑制が認められたが、その後は順調な推移を示した。剖検では、死亡および生存動物のいずれにも異常はなく、被験物質投与の影響は認められなかった。

②マウスを用いた急性経口毒性試験

(資料 No.T-02)

試験機関：ボゾリサーチセンター
報告書作成年：1996年 [GLP 対応]

検体の純度： %

試験動物：Crj:CD-1(ICR)マウス、1群雌雄各5匹(7週齢)

試験開始時体重；雄 27.3~31.8g、雌 21.2~24.4g

試験期間：14日間観察

試験方法：検体を0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し、一夜絶食させた動物に1回強制経口投与した。投与量は予備試験の結果

をもとに設定した。

試験項目：中毒症状および生死を14日間観察した。

体重は投与時、投与後1、2、3、7、10および14日目に測定し、死亡動物および試験終了時の全動物について肉眼的病理検査を行った。

結果：

| 投与方法 | 経口 | |
|-------------------------------|--------------------------|------------------------|
| | 雄 | 雌 |
| 投与量 (mg/kg) | 0、500、700、1000、1400、2000 | |
| LD ₅₀ (mg/kg) | 783 | 964 |
| 死亡開始時間 および終了時間 | 死亡開始：15分後 死亡終了：1日後 | 死亡開始：15分後 死亡終了：6時間後 |
| 症状発現および 消失時期 | 症状発現：5分後 症状消失：1日後 | 症状発現：5分後 症状消失：1日後 |
| 死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg) | 500 | 500 |

中毒症状として、自発運動の低下、間代性痙攣、腹臥が認められた。各投与群の雄では、試験期間を通じて順調な体重増加が認められた。雌では各投与群で投与翌日に体重増加の抑制が認められたが、その後は順調な推移を示した。剖検では、投与翌日に死亡した雌2匹に肺の暗赤色化が観察された。生存動物の器官・組織に異常は認められなかった。

2) 急性経皮毒性

ラットを用いた急性経皮毒性試験

(資料 No.T-03)

試験機関：ボゾリサーチセンター
報告書作成年：1996年 [GLP 対応]

検体の純度： %

試験動物：Crj:CD(SD)ラット、 1 群雌雄各 5 匹 (7 週齢)

試験開始時体重；雄 212~230g、雌 160~181g

試験期間：14 日間観察

方法：検体を、蒸留水 0.5ml にてペースト状にし、均一に塗布したガーゼ(約 20cm²)を刈毛した背部皮膚に 24 時間貼付した。貼付終了後、塗布部位を清拭した。

試験項目：中毒症状および生死を 14 日間観察した。体重は投与時、投与後 1、2、3、7、10 及び 14 日目に測定し、試験終了時の全動物について肉眼的病理検査を行った。

結果：

| 投与方法 | 経皮 | |
|-----------------------------|--------|-------|
| | 雄 | 雌 |
| 性別 | | |
| 投与量 (mg/kg) | 0、2000 | |
| LD ₅₀ (mg/kg) | >2000 | >2000 |
| 死亡開始時間 および終了時間 | 死亡例なし | |
| 症状発現および 消失時期 | 症状発現なし | |
| 無影響量 (mg/kg) | 2000 | 2000 |
| 死亡の認められなかった 最高投与量(mg/kg) | 2000 | 2000 |

中毒症状、剖検所見では、適用部位の皮膚を含め特記すべき変化は認められなかった。

3) 急性吸入毒性

ラットを用いた急性吸入毒性試験

(資料 No.T-04)

試験機関：残留農薬研究所

報告書作成年：1996年[GLP 対応]

検体の純度： %

試験動物：Crj:CD(SD)ラット、1群雌雄各5匹(8週齢)

開始時体重；279~300g(雄) 184~211g(雌)

試験期間：14日間観察

試験方法：被験物質のダストは、ターンテーブル型ダストフィーダーにコンプレッサーを用いて圧搾空気を供給し、発生させた。鼻部暴露型吸入チャンバーで4時間曝露した。

実際濃度；チャンバー内空気を吸引(1.4 L/min で5 L)して濾紙上に捕集した被験物質を、アセトニトリルで抽出後、HPLC分析した。実際濃度は捕集被験物質量を捕集空気量5Lで除して求めた。

1020±50 mg/m³:空気力学的質量中位径を5µm前後とした場合の最高濃度

3720±730mg/m³:粒子径に関わらず、本暴露システムで達成可能な最高濃度

曝露条件；

| | | |
|---------------------------|-------------|----------|
| 実際濃度 (mg/m ³) | 1020±50 | 3720±730 |
| 粒子径分布(%) | | |
| >7.07µm | 32.5±3.5 | 33.1±3.5 |
| 3.85 - 7.07 | 32.9±0.6 | 40.0±2.5 |
| 2.15 - 3.85 | 22.9±0.6 | 18.9±0.7 |
| 1.17 - 2.15 | 8.8±1.8 | 6.8±0.2 |
| 0.61 - 1.17 | 2.9±0.6 | 1.4±0.1 |
| 空気力学的質量中位径 (µm) | 5.1±0.3 | 5.6±0.1 |
| チャンバー容積 (L) | 32 | |
| チャンバー内通気量 (L/分) | 20 | |
| 曝露条件 | ダスト、4時間、鼻端部 | |

試験項目：曝露当日の曝露開始2時間後、曝露終了直後、2および4時間後に、その後は1日1回臨床症状を観察した。体重は、曝露開始直前、曝露7日および14日後に測定し、14日後には肉眼的病理検査を実施した。

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

試験結果 :

| 投 与 方 法 | 吸 入 | |
|--|------------------|-------|
| | 雄 | 雌 |
| 性 別 | | |
| 投与量 (mg/m ³) | 1020±50、3720±730 | |
| LC ₅₀ (mg/m ³) | >3720 | >3720 |
| 死亡開始時間 および終了時間 | 死亡例なし | |
| 症状発現および 消失時期 | 症状発現なし | |
| 死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/m ³) | 3720±730 | |

3720±730 mg/m³ 投与群の雌2例で、暴露後7日目に暴露前と比べ軽度な体重減少が認められたが、14日目には暴露前の値に回復していた。

臨床症状および肉眼的剖検所見において、特記すべき異常は認められなかった。また、剖検では、投与による肉眼的変化は観察されなかった。

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

(2) 眼および皮膚に対する刺激性

1) ウサギを用いた眼一次刺激性試験

(資料 No.T-05)

試験機関：ボゾリサーチセンター

報告書作成年：1996年 [GLP 対応]

検体の純度： %

試験動物：日本白色種ウサギ (15 週齢)

試験開始時体重：2.75～2.89 kg、雌 6 匹 (非洗眼群)、雌 3 匹 (洗眼群)

試験期間：3 日間観察

試験方法：検体 0.1g を左眼に適用した。右眼は無処置対照とした。洗眼群は、検体適用後 2～3 分に 200ml の生理食塩水で 1 分間洗眼した。右眼は 200ml の生理食塩水で洗眼し、洗眼対照群とした。

観察項目：適用後 1、24、48 および 72 時間後に OECD の採点方法に従い、角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察した。

刺激性および評価は Federal Register に従い分類した。

結果：観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

| 観察項目 | | | 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 | 混濁 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 虹彩 | | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 結膜 | 発赤 | 3 | 1.0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 浮腫 | 4 | 1.0 | 0 | 0 | 0 |
| | 合計* | | | 13 | 2.0 | 0 | 0 |
| 洗眼群 (3 匹平均) | 角膜 | 混濁 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 虹彩 | | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 結膜 | 発赤 | 3 | 0.7 | 0 | 0 | 0 |
| | | 浮腫 | 4 | 1.0 | 0 | 0 | 0 |
| | 合計* | | | 13 | 1.7 | 0 | 0 |

* 農水省ガイドラインを判定基準とした。注) 表の点数は平均値である

角膜および虹彩に刺激性変化は認められなかった。

非洗眼群では、適用後 1 時間に全例に評点 1 の結膜発赤および結膜浮腫が認められたが、24 時間後には全て消失した。洗眼群では、適用後 1 時間に 2/3 例に評点 1 の結膜発赤および全例に結膜浮腫が認められたが、24 時間後には全て消失した。その他の変化として、閉眼および正常より多い分泌物が観察されたが、24 時間後には消失した。

以上の結果、Federal Register の分類に従い、本剤はウサギの眼に対して刺激性がないと判断された。

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

2) ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験

(資料No.T-06)

試験機関：ボゾリサーチセンター

報告書作成年：1996年 [GLP対応]

検体の純度： %

試験動物：日本白色種ウサギ (15 週齢)

試験開始時体重：2.50～2.71 kg、雌 6 匹

試験期間：3 日間観察

試験方法：検体 0.5g を 2.5×2.5cm のリント布に均一にのせ、注射用水で湿らせてから刈毛した動物の背側部に貼付した。また、対照用のリント布を反対側の背側部に貼付した。貼付時間は 4 時間とした。

観察項目：リント布除去 1、24、48 および 72 時間後に、紅斑と浮腫を観察し、Draize 基準に従って採点した。一般状態は、適用後 6 時間までは経時的に、その後は 1 日 1 回観察した。

結果：観察した刺激性の採点は以下のとおりである。

| 項目 | 最高値 | 投与後時間 | | | |
|-----|-----|-------|-------|-------|-------|
| | | 1 時間 | 24 時間 | 48 時間 | 72 時間 |
| 紅 斑 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 浮 腫 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 合 計 | 8 | 0 | 0 | 0 | 0 |

注) 表の点数は 6 匹の平均値である

観察期間を通じて全例に皮膚反応は認められず、皮膚一次刺激指数は 0 であった。一般症状に異常はみられなかった。

以上の結果、本剤はウサギの皮膚に対する刺激性はないものと判断された。

(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.T-07)

試験機関：チバガイギー社 (スイス国)

報告書作成年：1995年 [GLP 対応]

検体の純度： %

試験動物：Pirbright 白色種 (Tif:DHP) モルモット
雌雄各 10 匹 試験開始時体重 309~422 g

観察期間：48 時間観察

試験方法：Magnusson と Kligman の Maximization 法を用いた。
投与量設定根拠；

誘導 (皮内投与)；

動物の剃毛した頸部の 3ヶ所に次にあげるろ紙の試験液を同時に 0.1ml ずつ皮内注射した。

- ① アジュバントと生理食塩水 (1:1)
- ② 検体を 1%の割合で落花生油に溶解した液
- ③ 検体を 1%の割合でアジュバント・生理食塩水等量混合液に溶解した液

誘導 (経皮投与)；

皮内投与の 1 週間後に検体をワセリンに 30%の割合で混合し、頸部に約 0.4 g を 48 時間閉塞貼付した。

誘発 (経皮投与)；

経皮誘導の 2 週間後に、検体をワセリンに 10%の割合で混合し、背側部に約 0.35ml を 24 時間閉塞貼付した。

観察；

誘発の 24 および 48 時間後に、Draize 法により皮膚反応を評価した。また、Magnusson と Kligman の基準にしたがって感作能を分類した。

非感作群では感作誘導時にはアジュバントと溶媒で処理し、誘発時には溶媒とともにアジュバント処理動物に対する検体の刺激限界濃度を調べるため検体による処理も行なった。試験開始時および終了時に体重を測定した。

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

結果：各観察時間における皮膚反応が認められた動物数を下表に示す。

| 群 | | 供試動物数 | 惹起反応動物数 | | | | | | | | 平均評点 | | 陽性動物数 | 感作陽性率 (%) |
|--------|-----|-------|---------|---|----|---|-------|---|---|---|-------|-------|-------|-----------|
| | | | 24 時間 | | | | 48 時間 | | | | 24 時間 | 48 時間 | | |
| | | | 皮膚反応評点 | | | | | | | | | | | |
| | | 0 | 1 | 2 | 3 | 0 | 1 | 2 | 3 | | | | | |
| 検 体 | 感作群 | 20 | 20 | 0 | 0 | 0 | 19 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0.05 | 1 | 5 |
| | 対照群 | 20 | 20 | 0 | 0 | 0 | 20 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 陽性対照 a | 感作群 | 20 | 3 | 2 | 14 | 1 | 3 | 7 | 9 | 1 | 1.7 | 1.4 | 17 | 85 |
| | 対照群 | 20 | 18 | 2 | 0 | 0 | 17 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 15 |

a：メルカプトベンゾチアゾール

感作陽性率 (%) = 惹起陽性動物数/供試動物数×100

検体感作群において、誘発 48 時間後に雄 1 匹に紅斑が認められた(陽性率 5%)。一方、陽性対照群においては感作群で明らかな皮膚反応が認められ、陽性率は 85% であった。体重には異常は認められなかった。

以上の結果より、本剤はモルモットに対してごく軽度の皮膚感作性を示すものと判断された。

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

(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. T-08)

試験機関：コーヴァンス ラボラトリーズ 社 (米国)

報告書作成年：1997 年 [GLP 対応]

検体の純度： %

試験動物：Cri:CDBR ラット (Sprague-Dawley 由来)、約 7 週齢、1 群雌雄各 10 匹

開始時体重 雄：211~252g、雌：157~194g

観察期間：14 日間観察

投与方法：検体を 0.5%メチルセルロース溶液に懸濁し、0、100、500 及び 1500 mg/kg の用量で単回強制経口投与した。投与容量は投与前の体重に基づき 10 ml/kg の一定量とした。

[投与量の設定根拠]

試験項目及び結果：

死亡率：全動物について生死を毎日 2 回観察した。

1500 mg/kg 群の雌では、試験 1 日目に 2 例が、2 日目に 1 例が死亡した。

雌の 100 および 500 mg/kg 群と雄の投与群では、死亡例は認められなかった。

体重変化：投与前 (24 時間以内) と投与後は毎週 1 回全動物の体重を測定した。

1500 mg/kg 群の雄では、試験 1~8 日目に対照群群に比して有意な体重増加抑制がみられ、試験 1 週時の体重も対照群に比して有意な低下がみられた。しかし、試験 8~15 日目の体重増加量は対照群に比して有意に増加したことから、試験 2 週時の体重は対照群と同程度であった。また、2 週間の累積体重増加量も対照群に比して有意な差はみられなかった (表 1)。

その他の投与群には投与による体重への影響は認められなかった。

表 1. 体重変化と累積体重増加量

| 性 別 | 雄 | | | | | | | | 雌 | | | | | | | |
|------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|-----|
| | 0 | | 100 | | 500 | | 1500 | | 0 | | 100 | | 500 | | 1500 | |
| 投与量(mg/kg) | (g) | (%) | (g) | (%) | (g) | (%) | (g) | (%) | (g) | (%) | (g) | (%) | (g) | (%) | (g) | (%) |
| 体重変化 | (g) | (%) | (g) | (%) | (g) | (%) | (g) | (%) | (g) | (%) | (g) | (%) | (g) | (%) | (g) | (%) |
| 1 日 | 230 | 100 | 229 | 100 | 231 | 100 | 229 | 100 | 174 | 98 | 171 | 98 | 175 | 101 | 169 | 97 |
| 8 日 | 281 | 100 | 282 | 100 | 282 | 100 | 263* | 94 | 199 | 98 | 196 | 98 | 188 | 100 | 194 | 97 |
| 15 日 | 326 | 106 | 330 | 106 | 329 | 106 | 320 | 98 | 221 | 95 | 209 | 95 | 225 | 102 | 216 | 98 |
| 累積体重増加量 | (g) | (%) | (g) | (%) | (g) | (%) | (g) | (%) | (g) | (%) | (g) | (%) | (g) | (%) | (g) | (%) |
| 1~8 日 | 50 | 106 | 53 | 106 | 52 | 104 | 34* | 68 | 25 | 96 | 24 | 96 | 24 | 96 | 24 | 96 |
| 8~15 日 | 46 | 104 | 48 | 104 | 47 | 102 | 57* | 124 | 22 | 59 | 13 | 59 | 26 | 118 | 22 | 100 |
| 1~15 日 | 96 | 106 | 101 | 106 | 98 | 102 | 91 | 96 | 47 | 57 | 27 | 57 | 50 | 106 | 47 | 100 |

統計学的解析 *:p<0.05

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

一般状態の観察；全動物を対象にして、一般状態および行動の変化については、投与期間を通して1日1回ケージサイドから観察した。また、投与前1回と投与後は毎週1回、健康状態の観察を実施した。

投与に関連した変化として、1500 mg/kg 群の雄では両眼瞼の部分的閉鎖が4例に、雌では両眼瞼の部分的閉鎖が5例、活動低下および振戦が3例に認められた。活動低下と振戦が観察された雌の2例では体温低下がみられた。これらの変化は、投与日の午後の観察でのみ認められた。

100および500 mg/kg 群では試験期間を通して投与に関連した所見は観察されなかった。

表2. 一般状態（試験1日目）

| 性別 | 雄 | | | | 雌 | | | |
|---------------|----|-----|-----|------|----|-----|-----|------|
| | 0 | 100 | 500 | 1500 | 0 | 100 | 500 | 1500 |
| 投与量 (mg/kg) | | | | | | | | |
| 検査動物数 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 眼瞼の部分的閉鎖 (両眼) | | | | 4 | | | | 5 |
| 脱毛 | | | 1 | | | | | |
| 痂皮形成 | 1 | 1 | | | | | | |
| 体温低下 | | | | | | | | 2 |
| 活動低下 | | | | | | | | 3 |
| 振戦 | | | | | | | | 3 |

空欄は異常なしを示す

詳細な症状観察；投与前1回、投与2～3時間後（試験1日目）および投与後1週と2週時に、全動物を対象にして、詳細な症状観察をホームケージ内とアリーナ内で観察した。以下に詳細な症状の観察項目を示した。

ホームケージ内/手に持つての観察：被毛の外観、涙/眼の周囲付着物の色、流涙、流涎、眼瞼閉鎖、立毛、呼吸、痙攣/振戦、取扱いの容易さ/体緊張、ケージからの取り出し易さ、異常発声、眼球突出、苦悶

アリーナ内観察 (1分間)：覚醒状態、旋回、痙攣、歩行、姿勢、常同行動、振戦、踏み出し時間（動物が動き出すまでの時間）、痙攣回数および立ち上がり回数、観察終了後に排尿回数と糞数、並びに多尿および下痢の有無

感覚反応の観察：接近光反応、カタレプシー時間、嗅覚反応、瞳孔反射、正向反射、接触反応

その他に観察される全ての症状

投与に関連した変化が認められたのは、投与2～3時間後の観察のみであった。

ホームケージ内/手に持つての観察では、1500 mg/kg 群の雌雄において取り出し易さ（中程度）、取り扱い易さ/体緊張（活発または硬直）への影響、眼瞼下垂、軽度な眼瞼閉鎖、軽度な呼吸異常および振戦の発現頻度に増加が、雌では流涙（透明な涙）の発現頻度に増加がみられた。500 mg/kg 群では、軽度な眼瞼閉鎖（雌雄）および軽度な呼吸異常（雄）の発現頻度増加がみられた。また、500 mg/kg および 1500 mg/kg 群の雄各1例に鼻の暗色分泌物が観察された。

アリーナ内観察では、1500 mg/kg 群の雌雄において踏み出すまでの時間の延長、歩行異

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

常、振戦および低覚醒の発現頻度の増加、立ち上がり回数の低下（有意差なし）がみられ、雌ではうずくまり姿勢の頻度増加がみられた。500 mg/kg 群では雄で歩行異常が観察された。

感覚反応の観察としては、正向反射への影響（軽度な着地協調失調、横向きあるいは仰向け着地）が 500 mg/kg および 1500 mg/kg 群の雌雄に、カタレプシー時間の増加（3-10 秒硬直）が 1500 mg/kg 群の雌 1 例に観察された。

これら 500 および 1500 mg/kg 観察された所見は、試験 1 週および試験 2 週時の観察では認められなかった。

100 mg/kg 群では試験期間を通して投与に関連した所見は観察されなかった。

表 3-a. 雄の詳細な症状観察（ケージ内観察/手にもつての観察/アリーナ内観察）

| 性 別 | 雄 | | | | | | | | | | | |
|---------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|-----|-----|
| | 0 | | | 100 | | | 500 | | | 1500 | | |
| 投 与 量 (mg/kg) | 0 | | | 100 | | | 500 | | | 1500 | | |
| 検 査 動 物 数 | 10 | | | 10 | | | 10 | | | 10 | | |
| 検 査 時 期 | 2h | 1 週 | 2 週 | 2h | 1 週 | 2 週 | 2h | 1 週 | 2 週 | 2h | 1 週 | 2 週 |
| ケージ内/手にもつての観察 | | | | | | | | | | | | |
| 取り出し易さ 中程度 | | | | | | | 1 | | | 7 | | |
| 取り扱い易さ/体緊張 活発 | | | | | | | 1 | | | 4 | | |
| 硬直 | | | | | | | | | | 2 | | |
| 眼瞼閉鎖 軽度 | | | | | | | 1 | | | 4 | | |
| 下垂 | | | | | | | | | | 6 | | |
| 呼吸異常 軽度 | | | | | | | 1 | | | 5 | | |
| 被毛 脱毛 | | | | | | | | | 1 | | | |
| 痙攣/振戦 | | | | | | | | | | 1 | | |
| 鼻の暗色分泌物 | | | | | | | 1 | | 1 | 1 | | |
| アリーナ内観察 | | | | | | | | | | | | |
| 歩行異常 軽度 | | | | | | | 1 | | | 9 | | |
| 振戦 | | | | | | | | | | 4 | | |
| 覚醒状態低下 | | | | | | | | | | 6 | | |
| 踏み出しまでの時間 (秒) | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 2.0 | 1.0 | 1.0 | 9.1* | 1.0 | 1.7 |
| 立ち上がり回数 (回/分) | 2.3 | 2.5 | 2.2 | 3.8 | 2.5 | 4.5 | 2.0 | 2.2 | 3.4 | 0 | 2.7 | 1.7 |
| 接近光反応 無反応/硬直 | 3 | | | 1 | | 1 | 3 | | | 3 | 1 | |
| 正向反射 軽度協調失調 | 1 | 2 | | | 2 | 2 | 4 | | | 4 | | |
| 横向きに着地 | | | | | | | | | | 5 | | |

2h: 投与 2~3 時間後の観察を示す

空欄は異常なしを示す

統計学的解析 *: p<0.05.

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

表 3-b. 雌の詳細な症状観察 (ケージ内観察/手にもつての観察/アリーナ内観察)

| 性 別 | 雌 | | | | | | | | | | | |
|-------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|-----|-----|
| | 0 | | | 100 | | | 500 | | | 1500 | | |
| 投 与 量 (mg/kg) | 0 | | | 100 | | | 500 | | | 1500 | | |
| 検 査 動 物 数 | 10 | | | 10 | | | 10 | | | 10 | 7 | |
| 検 査 時 期 | 2h | 1 週 | 2 週 | 2h | 1 週 | 2 週 | 2h | 1 週 | 2 週 | 2h | 1 週 | 2 週 |
| ケージ内/手に持つての観察 | | | | | | | | | | | | |
| 取り出し易さ 中程度 | | | | | | | | | 1 | | | 4 |
| 取り扱い易さ/体緊張 活発 | 1 | | | | | | | | 1 | | | |
| 硬直 | | | | | | | | | | | | 7 |
| 眼瞼閉鎖 軽度 | | | | | | | | | 2 | | | 2 |
| 下垂 | | | | | | | | | | | | 8 |
| 流涙 (透明な涙) 軽度 | | | | | | | | | | | | 3 |
| 呼吸異常 軽度 | | | | | | | | | | | | 3 |
| 痙攣/振戦 | | | | | | | | | | | | 3 |
| 異常発声 | | | | | | | | | | | 1 | |
| アリーナ内観察 | | | | | | | | | | | | |
| うずくまり姿勢 | | | | | | | | | | | | 5 |
| 歩行異常 軽度/中程度 | | | | | | | | | | | | 9 |
| 振戦 | | | | | | | | | | | | 6 |
| 覚醒状態低下 | | | | | | | | | | | | 4 |
| 踏み出し時間 (秒) | 1.3 | 1.3 | 1.2 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.3 | 1.0 | 1.0 | 10.2 | 1.3 | 1.0 |
| 立ち上がり回数 (回/分) | 2.0 | 5.0 | 7.7 | 2.7 | 5.0 | 7.3 | 1.3 | 5.5 | 9.3 | 0.1 | 3.6 | 4.9 |
| 接近光反応 回避 | 1 | 1 | | | | | | | | 1 | | |
| カタレプシー時間 3-10 秒硬直 | | | | | | | | | | 1 | | |
| 正向反射検査後に振戦発現 | | | | | | | | | | 1 | | |
| 正向反射 軽度協調失調 | 1 | | | | | | 3 | 1 | 2 | 3 | | 1 |
| 横向きに着地 | | | | | | | | | | 4 | | |
| 仰向きに着地 | | | | | | | | | | 2 | | |

2h: 投与 2~3 時間後の観察を示す

空欄は異常なしを示す

統計学的解析 : 有意差なし

機能検査 ; 投与前 1 回、投与 2~3 時間後 (試験 1 日目) および投与後 1 週と 2 週時に、全動物を対象にして、以下の検査を実施した。

テイルフリック時間 (刺激から尾を回避するまでの時間)、直腸体温測定、筋力試験 (前-後肢の握力測定)、着地開脚幅測定、聴覚驚愕反応 (音に対する反応として起こる筋力を測定)、自発運動量測定 (自動測定装置を用いて 5 分単位で 40 分間)

表 4 に有意差が認められた機能検査項目を示した。

テイルフリック時間 (刺激から尾を回避するまでの時間)

投与の影響は認められなかった。

直腸体温測定

500 および 1500 mg/kg 群の雌雄では、投与後 2~3 時間の検査で直腸体温の低下が認められた。

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

筋力試験（前・後肢の握力測定）

前肢については、500 および 1500 mg/kg 群の雄では投与後 2~3 時間の検査で、対照群に比して握力の増加がみられた。また、雌では 500 および 1500 mg/kg 群の投与後 2~3 時間の検査において有意ではないものの前肢握力に増加がみられた。

後肢の握力に投与の影響は認められなかった。

着地開脚幅測定

雄の 1500 mg/kg 群では、投与後 2~3 時間の検査で有意差はみられないものの着地開脚幅の低下が認められた。

雌では着地開脚幅に投与の影響は認められなかった。

聴覚驚愕反応（音に対する反応として起こる筋力を測定）

雄の 1500 mg/kg 群では、投与後 2~3 時間において反応値の増加がみられた。

雌では投与の影響は認められなかった。

自発運動量の測定

500 および 1500 mg/kg 群の雌雄では、投与後 2~3 時間に自発運動量の低下（検査開始時から 15-20 分間）が認められた。

これら投与の影響として認められた所見は、いずれも投与後 2~3 時間の検査のみであり、試験 1 週および 2 週時の検査では投与に関連した変化はみられなかった。

表 4. 機能検査（対照群に対する割合、%）

| 性 別 | | 雄 | | | 雌 | | |
|----------------|--------|-----|-------|-------|-----|-------|-------|
| | | 100 | 500 | 1500 | 100 | 500 | 1500 |
| 投与量(mg/kg) | | | | | | | |
| 直腸体温低下 | 2h | | 93 ↓ | 86 ↓ | | 96 ↓ | 86 ↓ |
| 前肢の握力 | 2h | | 126 ↑ | 127 ↑ | | (137) | (137) |
| 着地開脚幅 | 2h | | | (86) | | | |
| 聴覚驚愕反応 (平均反応値) | 2h | | | 149 ↑ | | | |
| 自発運動量 | 1-5分 | | 46 ↓ | 18 ↓ | | 53 ↓ | 17 ↓ |
| | 6-10分 | 2h | 36 ↓ | 10 ↓ | | 59 ↓ | 14 ↓ |
| | 11-15分 | | 35 ↓ | 13 ↓ | | 38 ↓ | 13 ↓ |
| | 16-20分 | | 49 ↓ | 19 ↓ | | | 21 ↓ |

2h: 投与後 2~3 時間の検査
統計学的解析 ↑ ↓ ; p<0.05

肉眼的病理検査；死亡動物および神経組織の病理組織学的検査を実施しなかった動物（灌流固定をしなかった）については通常の肉眼的病理検査を実施し、灌流固定動物については組織のトリミング時に脊髄表面と脳および脊髄切断面を検査した。

死亡した 1500 mg/kg 群の雌 3 例では肝葉に暗色化が観察され、そのうち 1 例では肺葉

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

に暗赤色斑が観察された。

生存動物については投与に関連した変化は観察されなかった。

神経組織の病理組織学的検査；灌流固定した対照群及び 100mg/kg 群の雌雄各 6 匹について、以下の如く組織標本を作製し鏡検した。

脳（前脳、海馬および線条を含む大脳中心部、中脳、小脳、橋および延髄）および脊髄（頸膨大と腰膨大）の横断面は、パラフィン包埋後に H/E 染色を、ガッセル神経節、脊髄の後根神経節（頸部および腰部）、後根および前根神経線維（頸部と腰部）、近位坐骨神経、腓腹筋および脛骨神経については、パラフィン包埋した横断面と縦断面は H/E 染色を、エポキシ樹脂包埋した縦断面はクレシルファスト紫染色を施した。近位坐骨神経、腓腹筋および脛骨神経の縦断面は、パラフィン包埋後ルクソールファスト青 PAS 対比染色を施した。

表 5 に認められた神経系の病理組織所見を示した。

1500mg/kg 群雌雄における中枢及び末梢神経組織に投与に関連した病理組織学的所見は認められなかった。

なお、最高用量群である 1500 mg/kg 群の神経組織に投与の影響が認められなかったことから、100 および 500 mg/kg 群については神経組織の病理組織学的検査を実施しなかった。

表 5. 神経病理組織学的所見

| 性 別 | 雄 | | | | 雌 | | | | |
|--------------------|---------------|-----|-----|-----|------|-----|-----|-----|------|
| | 投 与 量 (mg/kg) | 0 | 100 | 500 | 1500 | 0 | 100 | 500 | 1500 |
| 検 査 動 物 数 | | (6) | (-) | (-) | (6) | (6) | (-) | (-) | (6) |
| ガッセル神経節： 神経の変性（軽度） | 0 | 0 | - | - | 0 | 1 | - | - | 0 |
| 脊髄腰部： 神経の変性（軽度） | 0 | 0 | - | - | 0 | 1 | - | - | 0 |
| 腰部前根神経線維：変性（軽度） | 1 | 1 | - | - | 4 | 2 | - | - | 3 |
| 腰部後根神経線維：変性（軽度） | 1 | 1 | - | - | 4 | 3 | - | - | 3 |
| 坐骨神経： 変性（軽度） | 2 | 2 | - | - | 0 | 1 | - | - | 0 |
| 脛骨神経： 変性（軽度） | 1 | 1 | - | - | 0 | 0 | - | - | 0 |

以上の結果、検体をラットに 100、500 および 1500 mg/kg の用量で単回経口投与した影響として、500 mg/kg 以上の投与で急性毒性症状（投与後 2～3 時間に）が認められ、1500 mg/kg 群の雌では 3 例の死亡がみられた。1500 mg/kg 群では体温低下、動物の取り扱い易さへの影響、体緊張の異常、眼瞼閉鎖、呼吸異常、流涙（雌のみ）、アリーナ内での踏み出すまでの時間の延長、異常歩行、振戦、覚醒状態の低下、うずくまり姿勢（雌のみ）、立ち上がり回数の減少、正向反射への影響、直腸体温の低下、着地開脚幅の減少（雄のみ）、自発運動量の減少等の神経行動毒性所見が認められた。500 mg/kg 群では、軽度の眼瞼閉鎖、軽度な呼吸異常、正向反射への影響、直腸体温の低下、自発運動量の減少が認められた。500 mg/kg 群における発現頻度あるいは症状の程度は 1500 mg/kg 群と比べて軽度であ

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

った。これら 1500 および 500 mg/kg 群の神経行動毒性所見は、投与後 2~3 時間に観察されたのみであり、試験 1 週および 2 週時の検査では持続性の神経行動毒性所見は観察されなかった。

100 mg/kg 群では神経行動毒性所見は認められなかった。

中枢及び末梢神経系の病理組織学的検査では、雌雄とも最高用量である 1500 mg/kg 群でも投与の影響は認められなかった。

したがって、チアメトキサムを単回経口投与した急性神経毒性試験における無毒性量は 雌雄とも 100 mg/kg 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シンジェンタジャパン株式会社にある。

(5) 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反復経口投与毒性試験 (資料 No. T-09)
試験機関：チバガイギー社 (スイス国)
報告書作成年：1996 年 [GLP 対応]

検体の純度： %

試験動物：Tif:RAIf(SPF)ラット (Sprague-Dawley 由来)、約 5 週齢、1 群雌雄各 10 匹
開始時体重 雄：123.3~179.5g、雌：114.7~155.1g

試験期間：投与期間 (13 週間) 1994 年 12 月 27 日~1995 年 3 月 28、29 日

投与方法：検体を飼料中に 0、25、250、1250、2500 および 5000ppm の濃度で混和し、3 か月間にわたって自由に摂食させた。検体混入飼料は 1 か月毎に調製した。

[投与量の設定根拠]

試験項目および結果：

死亡率；全動物について生死を 1 日 2 回観察した。

1250ppm 群雌 1 例が試験 57 日目(9 週)に死亡したが、病理組織学的検査から検体投与に起因した変化は認められなかった。その他に死亡例は認められなかった。

一般症状；全動物について一般症状を毎日観察した。

試験期間を通して、検体投与に起因した一般症状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。

雄では 1250ppm 以上の投与群で投与期間を通して有意な体重増加抑制がみられ、13 週時には対照群と比較して、1250ppm 群で 15%、2500ppm 群で 12%、5000ppm 群で 19% の増加抑制が認められた。また、13 週時の体重増加量は対照群に比して、1250ppm 群で 22%、2500ppm 群で 19%、5000ppm 群で 27% の減少であった。25 および 250ppm 群では、投与に起因した体重変化はみられなかった。

雌では、全投与群において投与に起因した体重変化はみられなかった。

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

飼料摂取量および飼料摂取率；飼料摂取量を毎週1回測定し、飼料摂取率を算出した。

雄では1250ppm以上の投与群で試験期間を通して飼料摂取量の低下がみられ、1～13週の総飼料摂取量は、対照群と比較して1250ppm群で11%、2500ppm群で7%、5000ppm群で14%の減少であった。

雌では全投与群において投与に起因した飼料摂取量の変動はみられなかった。

飼料摂取率では、1250ppm以上の投与群雄において投与開始2週間に用量に依存した減少がみられた。さらに5000ppm群では投与終了前4週間に増加傾向がみられた。雌では、飼料摂取量および飼料摂取率に投与による影響は認められなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量（検体含有量の分析をもとに補正した値）は、下表のとおりであった。

| 投与量(ppm) | | 25 | 250 | 1250 | 2500 | 5000 |
|----------------------|---|-------|-------|------|-------|-------|
| 検体摂取量 (mg/kg/day) | 雄 | 1.743 | 17.64 | 84.9 | 167.8 | 328.8 |
| | 雌 | 1.879 | 19.19 | 92.5 | 182.1 | 359.1 |

摂水量；摂水量を毎週1回測定した。

5000ppm群雌では統計学的に有意ではないものの、投与1～4週時に摂水量の低下が、試験7～13週時に増加傾向がみられた。また、同群雌では投与2週以降摂水量の増加傾向（統計学的に有意ではない）が認められた。

その他の投与群雌雄には検体投与による影響はみられなかった。

血液学的検査；投与終了時に全生存動物を対象として、キャピラリーチューブを用いて眼窩静脈叢より血液を採取し、以下の項目を測定した。

血球数測定用にはEDTAを、凝固検査用には3.8%クエン酸を、メトヘモグロビン測定にはヘパリンを抗凝固剤として用いた。

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)、赤血球粒度分布幅(RDW)、ヘモグロビン濃度分布幅(HDW)、白血球数、白血球分類、血小板数、プロトロンビン時間およびメトヘモグロビン濃度

表1に対照群と比べ有意差のみられた項目を示した。

5000ppm群雄で、血小板数の軽度増加傾向が認められた。

雄の5000ppm群で赤血球数とHDWに有意差がみられたが、これは測定値のばらつきが小さかったことによるものであった。また、250ppm群におけるプロトロンビン時間の軽度増加は用量との関連性が認められなかった。さらに、いずれの値も対照群並びに背景データの範囲内にあったことから、ともに投与に関連した変化とは考えられなかった。

雌の5000ppm群におけるヘモグロビン濃度とヘマトクリット値の軽度増加は変動幅が

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

小さく、測定値が背景データの範囲内にあり投与の影響ではないと判断した。好中球比(1250ppm以上の投与群)およびLUC(分類不可能な細胞)比(250、2500および5000ppm群)に増加がみられたが、それらの絶対値は対照群と比較して差はみられなかった(表2)。また、リンパ球(絶対値と比)の減少傾向(250ppm以上の投与群)および単球(絶対値と比)の増加傾向(2500ppm以上の投与群)が認められたが、いずれの測定値も対照群並びに背景データの範囲内(表2)にあることから、投与に関連した変化ではないと考えられた。

表 1. 血液学的検査

| 検査 時期 | 性 別 投与量(ppm) | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
|--------------|-----------------|-------|-----|------|------|-------|----|------|------|------|-------|
| | | 25 | 250 | 1250 | 2500 | 5000 | 25 | 250 | 1250 | 2500 | 5000 |
| 14 週 時 | 赤血球数 | | | | | 101↑ | | | | | |
| | ヘモグロビン濃度 | | | | | | | | | | 104+ |
| | ヘマトクリット値 | | | | | | | | | | 104+ |
| | HDW | | | | | 97↓ | | | | | |
| | 好中球比 | | | | | | | | 175+ | 136+ | 133+ |
| | リンパ球比 | | | | | | | 93↓- | 91- | 93↓- | 92↓- |
| | リンパ球数 | | | | | | | | 77- | 81- | 75- |
| | 単球比 | | | | | | | | | 164+ | 193+ |
| | 単球数 | | | | | | | | | | 166+ |
| | LUC比 | | | | | | | 139+ | | 130+ | 148↑+ |
| | 血小板数 | | | | | (112) | | | | | |
| プロトロンビン時間 | | 112↑+ | | | | | | | | | |

Lepageの検定、↑↓; P<0.01、Jonckheereの検定、+-; P<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を示す。

()の数値は、統計学的に有意ではないが増加傾向を示す。

LUC: large unstained cells (分類不能な細胞)

表 2. 血液学的検査<雌>

| 項 目 | 0 ppm | 25 ppm | 250ppm | 1250ppm | 2500ppm | 5000ppm | 背景データ |
|-------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| 好中球比 | 0.088 | 0.071 | 0.124 | 0.154 + | 0.120 + | 0.117 + | 0.117 |
| (I) | 0.057~0.219 | 0.038~0.111 | 0.064~0.198 | 0.083~0.283 | 0.071~0.194 | 0.069~0.196 | 0.069~0.228 |
| LUC比 | 0.023 | 0.025 | 0.032 + | 0.021 | 0.030 + | 0.034 ↑+ | 0.025 |
| (I) | 0.016~0.034 | 0.012~0.035 | 0.022~0.052 | 0.013~0.029 | 0.024~0.038 | 0.023~0.044 | 0.011~0.051 |
| リンパ球比 | 0.845 | 0.854 | 0.784 ↓- | 0.769 - | 0.785 ↓- | 0.776 ↓- | 0.788 |
| (I) | 0.691~0.878 | 0.811~0.893 | 0.681~0.833 | 0.632~0.862 | 0.708~0.840 | 0.645~0.854 | 0.666~0.865 |
| リンパ球数 | 5.566 | 5.598 | 4.400 | 4.277 - | 4.533 - | 4.172 - | 5.325 |
| (G/l) | 2.96~8.33 | 4.54~8.48 | 2.91~6.58 | 2.98~5.97 | 3.01~5.58 | 3.21~5.32 | 3.10~8.58 |
| 単球比 | 0.028 | 0.033 | 0.042 | 0.036 | 0.046 + | 0.054 ↑+ | 0.041 |
| (I) | 0.017~0.045 | 0.019~0.052 | 0.027~0.074 | 0.017~0.051 | 0.026~0.073 | 0.033~0.101 | 0.021~0.07 |
| 単球数 | 0.178 | 0.217 | 0.250 | 0.199 | 0.267 | 0.295 + | 0.305 |
| (G/l) | 0.09~0.33 | 0.10~0.32 | 0.10~0.53 | 0.08~0.34 | 0.10~0.36 | 0.18~0.55 | 0.14~0.60 |

上段は平均値、下段は範囲、背景データ: n=692

Lepageの検定、↑↓: p<0.01

Jonckheereの検定、+-: p<0.01

LUC: large unstained cells (分類不能な細胞)

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

血液生化学的検査；血液学的検査と同一時期および同一動物から得られた血漿（抗凝固剤としてヘパリンを使用）を用いて以下の項目について検査した。

グルコース、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、トリグリセライド、ナトリウム、カリウム、カルシウム、クロール、無機リン、GOT、GPT、ALP、 γ -GT

表 3 に対照群と比べ、統計学的に有意差のみられた項目を示した。

雄では、1250ppm 以上の投与群でクレアチニンの軽度増加とグルコースの軽度低下が、5000ppm 群で尿素およびコレステロールの増加が認められた。電解質の変化としてナトリウム(2500ppm 以上の投与群)およびクロール(1250ppm 以上)の軽微な低下が認められた。また、2500ppm 以上の投与群で無機リンの増加も認められた。

雌では、2500ppm 以上の投与群でナトリウムおよびクロールの軽度低下が認められた。その他に認められた変化は軽度であり、毒性学的な関連性はないものと考えられた。

[申請者注]

表 3. 血液生化学的検査

| 検査時期 | 性別 投与量(ppm) | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
|--------------|----------------|----|-----|-------|-------|--------|----|-----|------|--------|------|
| | | 25 | 250 | 1250 | 2500 | 5000 | 25 | 250 | 1250 | 2500 | 5000 |
| 14 週 時 | グルコース | | | 88 ↓- | 91 - | 87 - | | | | | |
| | 尿素 | | | | | 124+ | | | | | |
| | クレアチニン | | | 115+ | 112+ | 122 ↑+ | | | | | |
| | 総タンパク | | | | | | | | | 105+ | |
| | グロブリン | | | | | | | | | 108 ↑+ | 105+ |
| | コレステロール | | | | | 122+ | | | | | |
| | ナトリウム | | | | 99 ↓- | 100 - | | | | 99 - | 99 - |
| | カリウム | | | | | | | | | 112+ | |
| | カルシウム | | | | | 101+ | | | | | |
| | クロール | | | 98 - | 98 - | 98 - | | | | 99 - | 98 - |
| 無機リン | | | | 105+ | 111+ | | | | | | |

Lepage の検定、↑ ↓ ; p<0.01、Jonckheere の検定、+- ; p<0.01
表中の数値は対照群に対する変動率 (%) 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シンジェンタジャパン株式会社にある。

表 4. 総タンパクおよびグロブリン<雌>

| 項目 | 0 ppm | 25 ppm | 250ppm | 1250ppm | 2500ppm | 5000ppm | 背景データ |
|----------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|
| 総タンパク (g/l) | 63.60 60.53~68.90 | 64.51 60.18~67.82 | 64.0 58.77~68.82 | 65.33 62.13~67.39 | 66.82 + 64.0~68.47 | 65.07 62.73~69.28 | 68.07 62.8~75.77 |
| グロブリン (g/l) | 28.02 25.24~30.04 | 28.75 25.83~30.69 | 28.21 24.86~31.49 | 28.72 26.79~29.70 | 30.25 ↑+ | 29.31 + | 29.33 26.22~34.68 |

上段は平均値、下段は範囲、背景データ：n=692

Lepage の検定、↑；p<0.01

Jonckheere の検定、+；p<0.01

尿検査；投与終了時に全生存動物を対象として、一夜尿を採取し、色調、尿量、比重、pH、蛋白、糖、ケトン体、ビリルビン、潜血およびウロビリノーゲン測定した。
投与に関連した変化は認められなかった。

眼科検査；試験開始前は全動物について、投与終了時は対照群および 5000ppm 群の動物を対象として実施した。
検体投与に起因する変化は認められなかった。

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、対体重比を算出した。
脳、心、肝、腎、副腎、胸腺、精巣、卵巣、脾および甲状腺

表 5 に対照群と比べ統計学的に有意差のみられた項目を示した。

雄では、2500ppm 以上の投与群で最終体重の低下、肝および腎の体重比増加が、5000ppm 群で副腎の実重量と体重比の増加、心および脾の体重比増加、精巣の実重量低下が認められた。

雌では、5000ppm 群で心および胸腺の実重量低下が認められた。

その他に認められた統計学的な有意な差は、軽度であり、生物学的あるいは毒性学的に影響のないものと考えられた。

[申請者注]

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

表 5. 臓器重量

| 性別 | | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
|----------|-----|----|-----|------|-------|--------|------|-----|------|------|------|
| 投与量(ppm) | | 25 | 250 | 1250 | 2500 | 5000 | 25 | 250 | 1250 | 2500 | 5000 |
| 体 重 | | | | | 88- | 83- | | | | | |
| 脳 | 体重比 | | | 114+ | 109+ | 115+ | | | | | |
| | 実重量 | | | | | | | | | | 93- |
| 心 | 体重比 | | | | 107+ | 115 ↑+ | | | | | |
| | 実重量 | | | | (106) | 121 ↑+ | | | | | |
| 肝 | 体重比 | | | | (110) | 122 ↑+ | | | | | |
| | 実重量 | | | | | (120) | | | | | |
| 副 腎 | 体重比 | | | | | 144 ↑+ | | | | | |
| | 実重量 | | | | | | | | | | (83) |
| 胸 腺 | 実重量 | | | | | | | | | | |
| 甲状腺 | 実重量 | | | | | | 137+ | | | | |
| 脾 | 体重比 | | | | 112+ | 127 ↑+ | | | | | |
| 精 巢 | 実重量 | | | 88- | | 87- | | | | | |

Lepage の検定、↑ ; P<0.01、 Jonckheere の検定、+- ; P<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示す。

() の数値は、統計学的に有意ではないが増加・減少傾向を示す。

表 6. 雄の臓器重量

| | 0 ppm | 25 ppm | 250ppm | 1250ppm | 2500ppm | 5000ppm | 背景データ |
|-----------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-----------|
| 脳 実重量(g) | 2.378 | 2.358 | 2.333 | 2.342 | 2.299 | 2.276 | 2.35 |
| | 4.779 | 4.999 | 4.843 | 5.417+ | 5.195+ | 5.481+ | 4.94 |
| | 4.132~5.867 | 4.652~5.553 | 4.237~5.808 | 4.608~6.024 | 4.222~5.746 | 4.925~5.896 | 2.29~5.73 |
| 心 実重量(g) | 1.427 | 1.363 | 1.356 | 1.373 | 1.343 | 1.355 | 1.40 |
| | 2.837 | 2.883 | 2.794 | 3.156 | 3.023+ | 3.261 ↑+ | 3.10 |
| | 2.476~3.102 | 2.745~3.073 | 2.476~3.025 | 2.897~3.589 | 2.626~3.304 | 2.952~3.621 | 2.92~3.32 |
| 脾 実重量(g) | 0.764 | 0.756 | 0.778 | 0.761 | 0.753 | 0.799 | 0.77 |
| | 1.509 | 1.601 | 1.600 | 1.752 | 1.688+ | 1.916 ↑+ | 1.70 |
| | 1.185~1.953 | 1.212~1.991 | 1.461~1.784 | 1.375~2.236 | 1.531~1.96 | 1.70~2.151 | 1.43~1.82 |
| 精巢 実重量(g) | 4.251 | 3.977 | 3.866 | 3.759- | 3.973 | 3.696- | 3.96 |
| | 3.545~4.84 | 3.715~4.394 | 3.11~4.49 | 3.412~4.193 | 3.414~4.688 | 3.246~4.184 | 3.49~4.45 |

上段は平均値、下段は範囲、 背景データの範囲は各試験の平均値の最小値と最大値を示す。

Lepage の検定、↑ ; p<0.01

Jonckheere の検定、+- ; p<0.01

肉眼的病理検査 ; 死亡動物および投与終了時の全生存動物を対象として実施した。

検体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

ついて病理標本作製し、検鏡した。

脾、腸間膜リンパ節、腋窩リンパ節、関節を含む大腿骨、気管、肺、心、大動脈、唾液腺、膵、肝、食道、胃、小腸、大腸、腎、膀胱、精巢、精巢上体、子宮、卵巣、膈、下垂体、甲状腺(上皮小体)、副腎、胸腺、脳、末梢神経および肉眼的病変部

表 7-1、7-2 に投与に関連した組織所見の頻度とその程度を、表 8 にその他に観察された主な病理組織所見を示した。

肝：小葉中心性の軽微から中等度の肝細胞肥大が雄では 2500ppm 以上の投与群に、雌では 5000ppm 群に観察され、リンパ球組織球浸潤が雄の 5000ppm 群、雌の 2500ppm 群以上で、胆管線維化の発現頻度の軽度増加が雄の 2500ppm 以上の投与群で認められた。また、クッパー細胞の軽度色素沈着が雌の 5000ppm 群で観察された。

腎：雄では、尿細管上皮への軽微から顕著な硝子滴沈着および慢性尿細管病変（間質の線維化を伴う好塩基性尿細管増生）が 250ppm 以上の投与群で、急性尿細管病変（上皮細胞の壊死、上皮細胞の細胞内容物の脱落がみられたもの）が 1250ppm 以上の投与群で用量相関性に観察された。5000ppm 群の 1 例では腎皮質の異栄養性石灰沈着を伴っていた。1250ppm 以上の投与群でリンパ球組織球浸潤の軽度増加および尿細管の好塩基性尿細管増生の中等度から顕著な増加がみとめられ、そのうちの数例では軽微から中等度の腎盂上皮過形成を伴っていた。さらに、尿細管の円柱出現の頻度が 5000ppm 群で軽度増加がみられた。

雌では、2500ppm 以上の投与群で慢性尿細管病変（線維化を伴う好塩基性尿細管増生）の頻度増加とその程度の軽度増強、腎石灰沈着症（皮髄境界部の石灰沈着）の程度に中程度の増強が認められた。

脾：ヘモジデリン沈着の発現頻度の増加が 5000ppm 群雄で、その程度の軽度増強が雄の 5000ppm 群および雌の 2500ppm 群以上で観察された。雄の 5000ppm 群で髄外造血亢進の程度に軽度増強が認められた。

副腎：軽微から中等度の皮質脂肪化の頻度増加が雄の 1250ppm 以上の投与群、雌の 2500ppm 以上の投与群で認められた。

その他の組織：甲状腺濾胞上皮肥大が 5000ppm 群雄 1 例に観察されたが、肝細胞肥大に伴う変化と考えられた。胸腺萎縮が 2500 および 5000ppm 群の雄数例に観察されたが、体重増加抑制による変化と考えられた。

試験 57 日目に死亡した 1250ppm 群雌(no.92)では、皮下組織の膿瘍、脾の白脾髄および胸腺の萎縮、リンパ節および胸腺の壊死、副腎皮質と髄質の壊死等が観察されたが、これらの変化は偶発的なものであり、投与の影響ではないと考えられた。

その他に認められた変化は、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のいずれにも投与との関連性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シンジェンタジャパン株式会社にある。

以上の結果、本剤の3か月間飼料混入投与による亜急性毒性の影響として、1250ppm以上の投与群雄で体重増加の顕著な抑制および飼料摂取量の軽度減少が、5000ppm群雌雄で摂水量に軽度の変動が認められた。また、5000ppm群雄で血小板数の軽度増加、尿素およびコレステロールの増加が、1250ppm以上の投与群雄でクレアチニンの軽度増加とグルコースの軽度低下が認められ、さらにナトリウム(2500ppm以上の投与群雌雄)およびクロール(1250ppm群雄と2500ppm以上の投与群雌雄)の軽度低下、無機リン(2500ppm以上の投与群雄)の増加が認められた。臓器重量では、5000ppm群雄で副腎の重量および体重比の増加、精巣重量の低下、心および脾の体重比増加が、2500ppm以上の投与群雄で肝および腎の体重比の増加が、5000ppm群雌では心および胸腺重量の低下が認められた。

病理組織学的所見として、肝では肝細胞肥大(2500ppm群雄と5000ppm群雌雄)、胆管線維化(2500ppm以上の投与群雄)、銅パー細胞色素沈着(5000ppm群雌)に発現頻度の増加が、腎では、雄で慢性尿細管病変(間質の線維化を伴う好塩基性増生)あるいは急性尿細管病変(上皮細胞の壊死、上皮細胞の細胞内容物の脱落がみられたもの)を伴った硝子滴沈着(250ppm以上の投与群雄)、好塩基性尿細管増生(1250ppm以上の投与群雄)の頻度増加、雌で慢性尿細管病変(間質の線維化を伴う好塩基性増生)の頻度増加とその程度の軽度増加を伴った腎石灰沈着症(皮髄境界部)の程度の増強(2500ppm以上の投与群雌)が認められ、脾ではヘモジデリン沈着の頻度増加(5000ppm群雄)とその程度の増強(5000ppm群雄、2500ppm以上の投与群雌)、髄外造血亢進の程度に軽度増強(5000ppm群雄)が、副腎では皮質脂肪化の頻度増加(1250ppm群雄、2500ppm以上の投与群雌雄)が認められた。

雄の腎でみられた変化は、本剤が $\alpha 2$ ミクログロブリンと結合するか、または $\alpha 2$ ミクログロブリンの構造を変化させることによって、リソソーム酵素による蛋白複合体の分解が困難になり、その結果として尿細管に硝子滴が過剰に増加(蓄積)したものと考えられる。

これらのことから、無毒性量は雄で25ppm(1.74mg/kg/day)、雌で1250ppm(92.5mg/kg/day)であると判断された。

〔申請者注〕：

従って、3か月間混餌投与毒性試験における無毒性量は雄で250ppm(17.64mg/kg/day)、雌で1250ppm(92.5mg/kg/day)であると考えられた。

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

<参考資料>

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

表 7-1 投与に関連した病理組織学的所見の頻度とその程度（肝、脾、副腎）

| 性 別 | | 雄 | | | | | 雌 | | | | | | |
|-------------|------------|------|------|------|------|----------------|------------------|------|------|------|------|------------------|------------------|
| 投 与 量 (ppm) | | 0 | 25 | 250 | 1250 | 2500 | 5000 | 0 | 25 | 250 | 1250 | 2500 | 5000 |
| 検 査 動 物 数 | | (10) | (10) | (10) | (10) | (10) | (10) | (10) | (10) | (10) | (10) | (10) | (10) |
| 肝 | 肝細胞肥大 | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 [#] | 10 ^{##} | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 8 [#] |
| | + | | | | | 6 | 6 | | | | | | 8 |
| | ++ | | | | | 0 | 4 | | | | | | 0 |
| | (程度の平均) | | | | | 1.0 | 1.4 | | | | | | 1.0 |
| | リンパ球組織球浸潤 | 3 | 4 | 6 | 5 | 4 | 9 ^{##} | 4 | 5 | 6 | 7 | 9 [#] | 10 ^{##} |
| | + | 3 | 3 | 5 | 5 | 3 | 7 | 4 | 4 | 6 | 6 | 7 | 7 |
| | ++ | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 2 | 0 | 1 | | 1 | 2 | 3 |
| | (程度の平均) | 1.0 | 1.3 | 1.2 | 1.0 | 1.3 | 1.2 | 1.0 | 1.2 | 1.0 | 1.1 | 1.2 | 1.3 |
| | 胆管線維化 | 2 | 4 | 2 | 4 | 5 | 6 | 2 | 1 | 2 | 1 | 3 | 1 |
| | + | 2 | 4 | 2 | 3 | 5 | 6 | 2 | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 |
| | ++ | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | (程度の平均) | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.3 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.5 | 1.0 | 1.0 | 1.0 |
| | クッパー細胞色素沈着 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 [#] |
| | + | | | | | | | | | | | | 6 |
| | (程度の平均) | | | | | | | | | | | | 1.0 |
| 脾 | ヘモジデリン沈着 | 7 | 8 | 9 | 7 | 9 [#] | 10 ^{##} | 9 | 10 | 10 | 10 | 10 ^{##} | 10 ^{##} |
| | + | 7 | 2 | 5 | 4 | 4 | 1 | 3 | 0 | 2 | 4 | 0 | 0 |
| | ++ | 0 | 5 | 4 | 2 | 4 | 8 | 6 | 7 | 5 | 3 | 4 | 3 |
| | +++ | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 3 | 3 | 3 | 6 | 7 |
| | (程度の平均) | 1.0 | 1.9 | 1.4 | 1.6 | 1.7 | 2.0 | 1.7 | 2.3 | 2.1 | 1.9 | 2.6 | 2.7 |
| | 髓外造血亢進 | 3 | 2 | 3 | 5 | 2 | 5 | 4 | 6 | 6 | 7 | 2 | 3 |
| | + | 3 | 2 | 3 | 5 | 2 | 3 | 4 | 4 | 4 | 5 | 1 | 2 |
| | ++ | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 |
| | +++ | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | (程度の平均) | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.4 | 1.0 | 1.3 | 1.3 | 1.3 | 1.5 | 1.3 |
| 副腎 | 皮質の脂肪化 | 4 | 5 | 5 | 7 | 7 | 8 | 0 | 0 | 2 | 1 | 4 [*] | 6 ^{##} |
| | + | 3 | 4 | 3 | 6 | 7 | 6 | | | 2 | 1 | 4 | 6 |
| | ++ | 1 | 1 | 2 | 1 | 0 | 2 | | | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | (程度の平均) | 1.3 | 1.2 | 1.4 | 1.1 | 1.0 | 1.3 | | | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 |

統計解析：Fisher's exact test *: $p<0.05$ 、**: $p<0.01$ 、Mann-Whitney U-test #: $p<0.05$ ##: $p<0.01$
 程度の平均は算術平均

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

表 7-2 投与に関連した病理組織学的所見の頻度とその程度 (腎)

| 性 別 | 雄 | | | | | | 雌 | | | | | | |
|-------------|----------------------|------|------|-----------------|------------------|------------------|-----------------|------|------|------|------|----------------|------------------|
| | 0 | 25 | 250 | 1250 | 2500 | 5000 | 0 | 25 | 250 | 1250 | 2500 | 5000 | |
| 投 与 量 (ppm) | 0 | 25 | 250 | 1250 | 2500 | 5000 | 0 | 25 | 250 | 1250 | 2500 | 5000 | |
| 検 査 動 物 数 | (10) | (10) | (10) | (10) | (10) | (10) | (10) | (10) | (10) | (10) | (10) | (10) | |
| 腎 | 急性尿細管病変 ^a | 0 | 0 | 0 | 3 | 8 ^{**} | 9 ^{**} | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | + | | | | 2 | 4 | 1 | | | | | | |
| | ++ | | | | 1 | 4 | 6 | | | | | | |
| | +++ | | | | 0 | 0 | 2 | | | | | | |
| | (程度の平均) | | | | 1.3 | 1.5 | 2.1 | | | | | | |
| | 慢性尿細管病変 ^b | 0 | 1 | 3 | 6 ^{**} | 10 ^{**} | 9 ^{**} | 4 | 5 | 7 | 7 | 9 [*] | 10 ^{**} |
| | + | | 1 | 3 | 5 | 8 | 6 | 4 | 5 | 5 | 7 | 5 | 6 |
| | ++ | | 0 | 0 | 1 | 2 | 3 | 0 | 0 | 2 | 0 | 4 | 4 |
| | (程度の平均) | | 1.0 | 1.0 | 1.2 | 1.2 | 1.3 | 1.0 | 1.0 | 1.3 | 1.0 | 1.4 | 1.4 |
| | リンパ球組織球浸潤 | 2 | 2 | 1 | 3 | 6 | 3 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | + | 2 | 2 | 1 | 3 | 6 | 3 | | 1 | | | | |
| | (程度の平均) | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | | 1.0 | | | | |
| | 腎石灰沈着症 (皮髄境界部) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 [#] |
| | + | | | | | | | 5 | 2 | 3 | 4 | 2 | 1 |
| | ++ | | | | | | | 4 | 8 | 5 | 5 | 2 | 3 |
| +++ | | | | | | | 1 | 0 | 2 | 1 | 6 | 6 | |
| (程度の平均) | | | | | | | 1.6 | 1.8 | 1.9 | 1.7 | 2.4 | 2.5 | |
| 尿細管：硝子滴沈着 | 1 | 0 | 4 | 8 ^{**} | 10 ^{**} | 10 ^{**} | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| + | 1 | | 3 | 4 | 5 | 0 | | | | | | | |
| ++ | 0 | | 1 | 4 | 4 | 8 | | | | | | | |
| +++ | 0 | | 0 | 0 | 1 | 2 | | | | | | | |
| (程度の平均) | 1.0 | | 1.3 | 1.5 | 1.7 | 2.3 | | | | | | | |
| 尿細管：円柱出現 | 1 | 3 | 2 | 3 | 3 | 5 | 0 | 1 | 0 | 0 | 2 | 0 | |
| + | 0 | 2 | 1 | 3 | 3 | 4 | | 1 | | | 2 | | |
| ++ | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | | 0 | | | 0 | | |
| (程度の平均) | 2.0 | 1.3 | 1.5 | 1.0 | 1.0 | 1.2 | | 1.0 | | | 1.0 | | |
| 尿細管：好塩基性増生 | 2 | 1 | 2 | 4 | 6 | 10 ^{**} | 2 | 1 | 1 | 2 | 0 | 1 | |
| + | 2 | 1 | 2 | 3 | 6 | 6 | 2 | 1 | 1 | 2 | | 1 | |
| ++ | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | | 0 | |
| +++ | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | | 0 | |
| (程度の平均) | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.3 | 1.0 | 1.6 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | | 1.0 | |
| 皮 質：石灰沈着 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| ++ | | | | | | 1 | | | | | | | |
| (程度の平均) | | | | | | 2.0 | | | | | | | |
| 腎 盂：拡張 | 1 | 0 | 2 | 1 | 5 | 1 | 2 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | |
| + | 1 | | 1 | 0 | 4 | 0 | 0 | | 1 | 1 | | | |
| ++ | 0 | | 1 | 1 | 1 | 0 | 2 | | 0 | 0 | | | |
| +++ | 0 | | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | | 0 | 0 | | | |
| (程度の平均) | 1.0 | | 1.5 | 2.0 | 1.2 | 3.0 | 2.0 | | 1.0 | 1.0 | | | |
| 腎盂上皮：過形成 | 0 | 0 | 0 | 1 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| + | | | | 0 | 2 | | | | | | | | |
| ++ | | | | 1 | 1 | | | | | | | | |
| (程度の平均) | | | | 2.0 | 1.3 | | | | | | | | |

統計解析：Fisher's exact test *: $p<0.05$ 、**: $p<0.01$ 、Mann-Whitney U-test #: $p<0.05$ ##: $p<0.01$

程度の平均は算術平均、

a: 急性尿細管病変 (上皮細胞の壊死、上皮細胞の細胞内容物の脱落がみられるもの)

b: 慢性尿細管病変 (間質の線維化を伴う好塩基性増生)

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

表 8 その他の主な病理組織学的所見

| 性 別 | 雄 | | | | | | 雌 | | | | | |
|------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| | 0 | 25 | 250 | 1250 | 2500 | 5000 | 0 | 25 | 250 | 1250 | 2500 | 5000 |
| 投 与 量 (ppm) | 0 | 25 | 250 | 1250 | 2500 | 5000 | 0 | 25 | 250 | 1250 | 2500 | 5000 |
| 検 査 動 物 数 | (10) | (10) | (10) | (10) | (10) | (10) | (10) | (10) | (10) | (10) | (10) | (10) |
| 肺 : リンパ球組織球浸潤 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 2 | 2 |
| 骨化生 | 1 | 0 | 0 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肺胞泡沫細胞集簇 | 5 | 4 | 4 | 6 | 5 | 4 | 4 | 2 | 2 | 3 | 5 | 2 |
| 心 : 心筋の線維化を伴った炎症 | 7 | 8 | 7 | 3 | 7 | 3 | 6 | 3 | 2 | 4 | 3 | 2 |
| 睪 (外分泌) : 萎縮 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 3 | 1 | 2 |
| 腺胃 : 拡張 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 |
| 膀胱 : 拡張 | 5 | 3 | 5 | 7 | 7 | 6 | 0 | 1 | 2 | 1 | 0 | 1 |
| 精巣 : 精細管萎縮 | 1 | 2 | 2 | 1 | 2 | 2 | — | — | — | — | — | — |
| 精子細胞巨細胞化 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | — | — | — | — | — | — |
| 精のう : 精子肉芽腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | — | — | — | — | — | — |
| 子宮 : 拡張 | — | — | — | — | — | — | 0 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 |
| 卵巢 : 萎縮 | — | — | — | — | — | — | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 甲状腺 : 濾胞上皮肥大 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 胸腺 : 萎縮 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 3 | 1 | 3 | 2 | 4 | 0 | 2 |

統計解析 : Fisher's exact test で有意差なし。

- 2) ビーグル犬を用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (資料 No.T-10)
試験機関:チバガイギー社(スイス国)
報告書作成年:1996年 [GLP 対応]

検体の純度: %

試験動物: ビーグル犬(雄 22~26 週齢、雌 21~29 週齢)、1 群雌雄各 4 匹

開始時体重 雄; 7.2~9.9kg 雌; 6.3~8.8kg

試験期間: 投与期間(13 週間) 1995 年 8 月 7 日~1995 年 11 月 8 日

投与方法: 検体を 0、50、250、1000 および 2500/2000ppm の濃度で飼料に混入し、1 匹当たり 1 日 350g を与え、13 週間にわたり摂取させた。検体混入飼料は、試験期間中に 3 回調製した。飲料水は水道水を自由に摂取させた。

2500ppm 群雌雄で顕著な飼料摂取量の低下およびそれに伴う体重減少が認められたため、試験 15~19 日目まで 2000ppm の濃度で投与した。しかし、改善がみられなかったため試験 19~25 日の間、対照飼料を与えた結果、飼料摂取量は回復した。

試験 26 日目からは 2000ppm の濃度で試験終了時まで投与した。

[投与量の設定根拠]

試験項目および結果:

死亡率; 毎日(1 日 2 回)観察した。

投与期間中に死亡例は認められなかった。

一般症状; 全動物について一般症状の観察を毎日実施した。

投与期間中、投与に関連した一般症状は観察されなかった。

体重変化; 全動物の体重を週 1 回測定した。

2500ppm 群において、雄 1 例(no.20)を除く全動物で投与開始 2 週間にわたり体重減少が認められ、体重減少には著しい個体差が観察された。このため、試験 15~19 日目まで 2000ppm の濃度で投与したが改善がみられず、試験 19~25 日目まで検体投与を中断した。試験 26 日目からは 2000ppm の濃度で投与を再開したが、その後試験終了時まで軽度(雄)から顕著(雌)な体重増加抑制が認められた。雄 1 例(no.18)と雌 2 例(no.38、39)では体重増加がほとんどみられず、これらの動物の投与終了時の体重は投与開始前の体重と比較して低かった。その他の 2500/2000ppm 群の動物(雄 3 例、雌 2 例)では体重が徐々に増加し、雄 2 例は投与終了時の体重増加量に対照群と差はみられず、他の動物では中程度の体重抑制であった。

その他の投与群に変化は認められなかった。

飼料摂取量および飼料摂取率；飼料摂取量を毎日測定し、また、飼料摂取率を算出した。

2500ppm 群雌雄に平均飼料摂取量の顕著な低下が認められ、雄 1 例(no.20)を除く動物で影響が認められた。このため、試験 15～19 日目まで 2000ppm の濃度で投与したが、改善がみられなかったので試験 19～25 日まで投与を中断した。この間に飼料摂取量が回復したため、試験 26 日目から試験終了時まで 2000ppm の濃度で投与した。2000ppm 投与では平均飼料摂取量が軽度（雄）から中程度（雌）の低下を示し、雄 1 例および雌の全例では一貫した飼料摂取量の低下が観察された。

1000ppm 群では、投与開始直後に平均飼料摂取量の軽微から軽度な低下が認められた。これは雄 1 例と雌 3 例の飼料摂取量減少によるものであった。

その他の投与群に変化は認められなかった。

飼料摂取率の顕著な低下が 2500/2000ppm 群雌雄に認められ、1000ppm 群雌でも軽度低下が認められた。これは、飼料摂取量の低下を反映したものであった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下の通りであった。

| 投与量(ppm) | | 50 | 250 | 1000 | 2500/2000 |
|----------------------|---|------|------|------|-----------|
| 検体摂取量 (mg/kg/day) | 雄 | 1.58 | 8.23 | 32.0 | 54.8 |
| | 雌 | 1.80 | 9.27 | 33.9 | 50.5 |

血液学的検査；投与開始前、投与 7 および 13 週時に一晚絶食した動物の頸静脈から採取した血液について測定した。

赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球容積(MCV)、赤血球粒度分布幅(RDW)、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)、ヘモグロビン濃度分布幅(HDW)、白血球数、白血球分類、血小板数、プロトロンビン時間および網赤血球数

表 1 に対照群と比べ有意差のみられた項目を示した。

2500/2000ppm 群の雌で、赤血球数(13 週)、ヘモグロビン濃度(13 週)、ヘマトクリット値、MCV および MCH の減少と HDW の増加(13 週)がみられ、低色素性、赤血球染色不同および小赤血球性を伴う軽度な貧血が認められた。さらに、好中球減少並びにリンパ球数および単球数減少に関連した白血球数減少も認められた。

同群雄でも 13 週時に MCH の減少および HDW の増加がみられ、低色素性および赤血球染色不同の傾向が認められた。また、単球数の減少が認められた。

2500/2000ppm 群の雄 2 例(7 週時)と雌 2 例(7 および 13 週時)に好酸球増加が、また雄 1 例(7 週時)と雌 1 例(7 および 13 週時)に血小板数の減少がみられた。

プロトロンビン時間の延長が 1000ppm 以上の投与群雌雄で認められた。

雄の投与群にみられた好塩基球（絶対値および比）の減少(13 週時)は、対照群の値が高かったことによるものであった(表 2)。

雄の 1000ppm 群でみられた MCH の減少(13 週時)ならびに雌の 50、250 および 1000ppm 群でみられた MCV および MCH の減少はそれぞれの値が投与前の値と比較して差はみられず(表 3、4)、赤血球関連項目にも変動がみられなかったことから、

これらの変化には投与との関連はないものと考えられた。

その他統計学的に有意差が認められた変化は、用量相関性あるいは経時的変化がみられず、個体別値がそれぞれの対照群あるいは投与前の測定値と同程度の値であることから投与によるものとは考えられなかった。

表 1. 血液学的検査

| 検査 時期 | 性 別 投与量(ppm) | 雄 | | | | 雌 | | | |
|--------------|-----------------|------|--------|-------|-----------|-------|--------|--------|-----------|
| | | 50 | 250 | 1000 | 2500/2000 | 50 | 250 | 1000 | 2500/2000 |
| 7 週 時 | ヘマトクリット値 | | 93 ↓ | | | 91 ↓ | | | 87 ↓ |
| | MCV | | | | | 94 ↓ | 94 ↓ | 94 ↓ | 92 ↓ |
| | MCH | | | | | | | 95 ↓ | 94 ↓ |
| | MCHC | | 98 ↓ | | | 102 ↑ | | | 103 ↑ |
| | 白血球数 | | | | | | | 123 ↑ | 56 ↓ |
| | 好中球比 | | | | | | | | 60 ↓ |
| | 好中球数 | | | | | | | | 33 ↓ |
| | 好酸球比 | | | | (195) | | | | 760 + |
| | 好酸球数 | | | | (147) | | 223 ↑ | 273 ↑+ | (324) |
| | 好塩基球数 | | | | | | | | 50 ↓ |
| | リンパ球比 | | | | 138 ↑ | | | | |
| | リンパ球数 | | | | | | | | 64 ↓ |
| | 単球比 | | | | 29 ↓ | | | | 43 ↓ |
| | 単球数 | | | | 23 ↓ | | | | 22 ↓ |
| LUC 比 | | | | | | 133 ↑ | | | |
| LUC 数 | | | | 61 ↓ | 175 ↑ | 215 ↑ | 140 ↑ | | |
| プロトロンビン時間 | | | 117 ↑ | (111) | 115 ↑ | | 126 ↑ | (117) | |
| 13 週 時 | 赤血球数 | 93 ↓ | | | | | | | 89 ↓ |
| | ヘモグロビン濃度 | | | | | | | | 83 ↓ |
| | ヘマトクリット値 | | | | | 91 ↓ | | | 84 ↓ |
| | MCV | | | | | | | 94 ↓ | (94) |
| | MCH | | | 98 ↓ | 97 ↓ | | | 94 ↓ | 93 ↓ |
| | HDW | | | | 118 ↑ | | 94 ↓ | | 115 ↑ |
| | 白血球数 | | | | | | 123 ↑ | | 51 ↓ |
| | 好中球比 | | 116 ↑+ | | | | | | 57 ↓ |
| | 好中球数 | | 133 ↑ | | | | | | 33 ↓ |
| | 好酸球比 | | | | | 191 ↑ | | | |
| | 好酸球数 | | | | | 207 ↑ | | | |
| | 好塩基球比 | 57 ↓ | 57 ↓ | 57 ↓ | 57 ↓ | | | | |
| | 好塩基球数 | | 66 ↓ | | 51 ↓ | | | | |
| | リンパ球比 | | 81 ↓ | | | | | | |
| リンパ球数 | | | | | | | | 71 ↓ | |
| 単球比 | | | | 22 ↓ | | | | | |
| 単球数 | | | | 18 ↓ | | | | (51) | |
| LUC 比 | | | | | 200 ↑ | | | | |
| 血小板数 | | | | | 130 ↑ | | | | |
| プロトロンビン時間 | | | (115) | 114 + | | | 125 ↑+ | 119 + | |

Wilcoxon の検定、↑ ↓ ; p<0.05. Jonckheere の傾向検定、+- ; p<0.01 (+は増加傾向、-は減少傾向を示す。) 表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示す。

() 内の数値は統計学的に有意差はみられないが、増加・減少がみられた。

LUC : Large unstained cell (分類不能な細胞)、プロトロンビン時間 : 時間表示 (秒)

表 2. 雄の好塩基球 (13 週)

| 投与量(ppm) | 0 | 50 | 250 | 1000 | 2500/2000 | 背景データ |
|----------------|----------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|-------------------|
| 好塩基球比 (l) | 0.007 0.006~0.008 | 0.004 ↓ 0.002~0.005 | 0.004 ↓ 0.003~0.005 | 0.004 ↓ 0.003~0.006 | 0.004 ↓ 0.002~0.005 | 0.03 0.01~0.07 |
| 好塩基球数 (G/l) | 0.068 0.05~0.08 | 0.043 0.02~0.07 | 0.045 ↓ 0.04~0.05 | 0.043 0.03~0.06 | 0.035 ↓ 0.03~0.05 | 0.03 0.01~0.08 |

Wilcoxon の検定 ↓: p<0.05. 上段は平均値、下段は範囲。

表 3. 雄の MCH

(単位 ; fmol)

| 投与量(ppm) | 0 | 1000 | 背景データ |
|----------|-------------------|---------------------|------------------|
| 投与開始前 | 1.361 (1.34~1.38) | 1.363 (1.32~1.41) | 1.38 |
| 7 週時 | 1.330 (1.30~1.35) | 1.320 (1.28~1.35) | (1.30~1.46) |
| 13 週時 | 1.353 (1.34~1.36) | 1.323 ↓ (1.29~1.34) | 1.39 (1.33~1.45) |

Wilcoxon の検定 ↓: p<0.05. () 内は範囲を示す。

表 4. 雌の MCV および MCH

| 投与量(ppm) | 0 | 50 | 250 | 1000 | 背景データ | |
|---------------|-------|--------------------|----------------------|----------------------|----------------------|-------------------|
| MCV (fl) | 投与前 | 68.85 66.8~70.7 | 64.45 61.9~67.2 | 65.53 62.4~68.5 | 66.0 ↓ 64.8~67.7 | 68.4 64.8~72.4 |
| | 7 週時 | 68.33 66.9~70.7 | 64.53 ↓ 61.8~67.4 | 64.55 ↓ 61.3~66.8 | 64.10 ↓ 61.9~66.3 | |
| | 13 週時 | 68.28 66.9~71.1 | 65.43 62.6~68.0 | 65.98 61.4~69.1 | 64.40 ↓ 61.9~66.2 | 67.8 63.6~71.6 |
| MCH (fmol) | 投与前 | 1.415 1.38~1.45 | 1.345 1.29~1.40 | 1.353 1.30~1.42 | 1.363 ↓ 1.33~1.40 | 1.41 1.33~1.48 |
| | 7 週時 | 1.403 1.37~1.44 | 1.345 1.29~1.40 | 1.333 1.24~1.43 | 1.333 ↓ 1.30~1.36 | |
| | 13 週時 | 1.408 1.36~1.48 | 1.348 1.28~1.41 | 1.345 1.26~1.42 | 1.323 ↓ 1.27~1.36 | 1.42 1.33~1.48 |

Wilcoxon の検定 ↓: p<0.05. 上段は平均値、下段は範囲。

血液生化学検査 ; 投与開始前、投与 7 および 13 週時に、一晚絶食した動物の頸静脈から採取した血漿を用いて以下の項目を測定した。

グルコース、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、トリグリセライド、リン脂質、ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム、無機リン、GOT、GPT、アルカリホスファターゼ、 γ -GT、クレアチンキナーゼ

表 5 に対照群と比べ有意差のみられた項目を示した。

1000ppm 以上の投与群雌雄でカルシウムの軽度低下が認められ、2500/2000ppm 群雌および 1000ppm 以上の投与群雌でアルブミンの低下が、2500/2000ppm 群雌では A/G 比の低下も認められた。2500/2000ppm 群雌ではコレステロールとリン脂質の低下がみられた。また、1000ppm 以上の投与群雌雄で GPT の低下が認められた。

雌の 250ppm 群 7 週時にみられた GPT の低下は、この群の投与前の値と比較して差がみられないこと、背景データの範囲内にあることから(表 6)、投与に起因した変化

ではないと考えられた。

雄の 1000 および 2500/2000ppm 群 (7 週時) にみられたグルコースの増加は、個体別値がそれぞれの対照群あるいは投与前の値と同程度であることから(表 7)、投与に関連した変化ではないと考えられた。

その他に認められた統計学的に有意な差は、用量相関性あるいは経時変化がみられず、個体別値がそれぞれの対照群あるいは投与前の値と同等であることから投与に関連した変化ではないと考えられた。

表 5 血液生化学的検査

| 検査 時期 | 性別 投与量(ppm) | 雄 | | | | 雌 | | | |
|--------------|----------------|-------|-------|-------|-----------|----|-------|-------|-----------|
| | | 50 | 250 | 1000 | 2500/2000 | 50 | 250 | 1000 | 2500/2000 |
| 7 週 時 | グルコース | | | 110 ↑ | 110 ↑ | | | | |
| | ビリルビン | | | | | | 130 ↑ | | |
| | アルブミン | | | | 94 ↓ | | | (92) | 91 - |
| | A/G 比 | | | | | | | | 90 ↓- |
| | コレステロール | | | | (84) | | | | |
| | リン脂質 | | | | 83 ↓ | | | | |
| | カリウム | | | | | | | 90 ↓ | |
| | カルシウム | | | (96) | 97 ↓ | | | (96) | 94 ↓ |
| | GPT | | | 72 ↓ | 51 ↓- | | 75 ↓ | 53 ↓- | 35 ↓- |
| 13 週 時 | クレアチンキナーゼ | | 157 ↑ | | 131 ↑ | | | | |
| | 尿素 | | | | | | | 73 ↓ | |
| | アルブミン | | | | (92) | | | 92 ↓ | 87 ↓- |
| | A/G 比 | | | | | | | | 80 ↓- |
| | トリグレセライド | | | | | | | 61 ↓ | |
| | コレステロール | | | | (86) | | | | |
| | リン脂質 | | | | 83 ↓ | | 88 ↓ | | |
| | カルシウム | | | (98) | (98) | | | (97) | 96 ↓ |
| | カリウム | 111 ↑ | 109 ↑ | | | | | | |
| 時 | GOT | 66 ↓ | 68 ↓ | | | | | | |
| | GPT | | | 31 ↓- | 16 ↓- | | | 47 ↓- | 24 ↓- |
| | ALP | | | 80 ↓ | | | | | |
| | γ-GT | 131 ↑ | | | | | | | |

Wilcoxon の検定、↑↓; p<0.05.

Jonckheere の傾向検定、+-; p<0.01 (+は増加傾向を、-は減少傾向を示す。)

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示す。

() 内の数値は統計学的に有意差はみられないが、増加・減少がみられた。

表 6. GPT の測定値 (雌)

(単位; U/l)

| 投与量(ppm) | 0 | 50 | 250 | 背景データ |
|----------|--------------------|--------------------|----------------------|--------------------|
| 投与前 | 47.38 41.9~53.2 | 42.33 38.7~50.8 | 41.30 30.6~ 61.3 | 43.05 28.8~86.6 |
| 7 週時 | 50.20 41.1~58.9 | 43.35 41.1~44.4 | 37.70 ↓ 31.4~48.4 | |
| 13 週時 | 53.83 42.7~71.0 | 42.50 41.9~43.5 | 40.73 29.0~52.4 | 50.15 31.8~88.7 |

Wilcoxon の検定 ↓: p<0.05. 上段は平均値、下段は範囲。

表 7. グルコース (雄) の測定値 (単位 ; mmol/l)

| 投与量(ppm) | 0 | 50 | 250 | 1000 | 2500/2000 | 背景データ |
|----------|--------------------|--------------------|--------------------|----------------------|----------------------|--------------------|
| 投与前 | 5.80 5.69~5.88 | 5.92 5.73~6.31 | 5.928 5.76~6.19 | 5.69 5.63~5.79 | 5.968 5.56~6.31 | 5.625 4.25~6.46 |
| 7 週時 | 5.315 5.03~5.51 | 5.653 5.43~6.03 | 5.935 5.19~6.30 | 5.820 ↑ 5.55~6.05 | 5.830 ↑ 5.58~6.12 | |
| 13 週時 | 5.873 5.14~6.18 | 5.740 5.28~6.14 | 5.885 5.31~6.13 | 6.075 5.94~6.23 | 5.733 5.34~6.06 | 5.51 4.37~6.28 |

Wilcoxon の検定 ↑ : p<0.05. 上段は平均値、下段は範囲。

尿検査 ; 投与開始前、投与 7 および 13 週時に、一晚絶食した動物からカテーテルを用いて採取した尿について、以下の項目を測定した。
色調、尿比重、pH、蛋白、糖、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノーゲン、潜血および沈査

検体投与に関連した変化は認められなかった。

眼科学的検査 ; 投与開始前、投与 13 週時に瞳孔反射、外観、虹彩、水晶体および眼底を検査した。

結膜、強膜、角膜、水晶体および眼底の検査並びに瞳孔反射には検体投与に関連した異常は認められなかった。

第三眼瞼(瞬膜)の詳細な検査で、投与開始前および投与 13 週時において、対照群を含む全群の動物に濾胞性結膜炎が認められた。しかし、投与群および対照群の病変の程度に差異は認められなかった。従って、この所見は投与に関連した変化ではないと考えられた。

臓器重量 ; 投与期間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、相対重量(対体重比)も算出した。

体重、脳、心、肝、腎、副腎、胸腺、卵巣、精巣、脾および上皮小体を含む甲状腺表 8 に対照群と比べ有意差のみられた項目を示した。

2500/2000ppm 群雌雄で最終体重の減少が認められ、この群における体重増加抑制を反映していた。2500/2000ppm 群で精巣および卵巣重量の減少がみられ、病理組織学的変化を伴ったものであった。また、同群雌で認められた腎体重比の増加は最終体重減少に関連した変化と考えられた。

2500/2000ppm 群の雌で心(-25%)、肝(-18%)および腎重量(-9%)に統計学的有意差はみられないものの軽度減少がみられたが、対応する臨床検査データの変動または病理組織学的変化が認められなかったことから、投与に関連した変化ではないものと考えられた。1000ppm 群雄の心重量増加、50ppm 群雌の副腎重量減少は用量相関性並びに関連した病理組織学的変化が認められなかったことから、投与によるものとは考えられなかった。2500/2000ppm 群雌で脳重量の減少がみられたが、個体別値が他の投与群と同程度であり(表 9)、病理組織学的変化も認められなかったことから、投与に関連した変化ではないと考えられた。

50、1000 および 2500/2000ppm 群雄で甲状腺重量および体重比の増加が認められたが、これは対照群の平均値が背景データの下限域にあったことによるものであり(表

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

10)、対照群および投与群の個体別値は背景データの範囲内であった。また、病理組織学的所見も観察されなかったことから、投与に関連したものは考えられなかった。

表 8. 臓器重量

| 性 別 | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|----------|-----|-------|-----|--------|-----------|------|-----|------|-----------|
| 投与量(ppm) | | 50 | 250 | 1000 | 2500/2000 | 50 | 250 | 1000 | 2500/2000 |
| 体 重 | | | | | (93) | | | | 73 ↓ |
| 脳 | 実重量 | | | | | | | | 88 ↓ |
| 心 | 実重量 | | | 110 ↑ | | | | | |
| 腎 | 体重比 | | | | | | | | 126 ↑ |
| 精巣 | 実重量 | | | | 57 ↓ | | | | |
| | 体重比 | | | | 60 ↓- | | | | |
| 副腎 | 実重量 | | | | | 74 ↓ | | | |
| | 体重比 | | | | | 78 ↓ | | | |
| 卵巣 | 実重量 | | | | | | | | 65 ↓ |
| 甲状腺 | 実重量 | 129 ↑ | | 147 ↑+ | 152 ↑+ | | | | |
| | 体重比 | 124 ↑ | | 141 ↑+ | 164 ↑+ | | | | |

Wilcoxon の検定、↑↓; p<0.05.

Jonckheere の傾向検定、+-; p<0.01 (+は増加傾向、-は減少傾向を示す。)

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示す。

() 内の数値は統計学的に有意差はみられないが、増加がみられた。

表 9. 雌の脳重量

| 投与量(ppm) | | 0 | 50 | 250 | 1000 | 2500/2000 | 背景データ ^a |
|------------|-----|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|--------------------|
| 重 量 (g) | 平均値 | 85.73 | 75.92 | 80.76 | 77.08 | 75.62 ↓ | 79.92 |
| | 範 囲 | 80.72~ 97.09 | 67.79~ 86.18 | 75.78~ 91.03 | 65.36~ 82.48 | 70.41~ 78.25 | 69.03~89.48 |

Wilcoxon の検定 ↓: p<0.05

a: 1986年1月7日~1994年12月31日 (19試験、84例)、
背景データの測定値の範囲は上限および下限とも5%除外。

表 10. 雄の甲状腺重量

| 投与量(ppm) | | 0 | 50 | 250 | 1000 | 2500/2000 | 背景データ ^a |
|------------|-----|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|--------------------|
| 重 量 (g) | 平均値 | 0.744 | 0.955 ↑ | 1.106 | 1.086 ↑+ | 1.126 ↑+ | 1.07 |
| | 範 囲 | 0.598~0.887 | 0.806~1.018 | 0.693~1.684 | 0.996~1.222 | 0.927~1.291 | 0.78~1.35 |
| 体重比 | 平均値 | 0.070 | 0.087 ↑ | 0.105 | 0.099 ↑+ | 0.115 ↑+ | 0.10 |
| | 範 囲 | 0.06~0.076 | 0.082~0.095 | 0.069~0.16 | 0.092~0.106 | 0.105~0.131 | 0.08~0.13 |

Wilcoxon の検定、↑; p<0.05.

Jonckheere の傾向検定、+; p<0.01 (+は増加傾向を示す。)

a: 1986年1月7日~1994年12月31日 (19試験、84例)、
背景データの測定値の範囲は上限および下限とも5%除外。

肉眼的病理検査; 投与期間終了時の全生存動物を対象として剖検を実施した。

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て検鏡した。

皮膚、乳腺、脾、リンパ節（頸部、腸間膜、膝窩）、肋骨および軟骨、胸骨および骨髄、骨格筋、気管、肺、心、大動脈、顎下腺、胆嚢、肝、膵、食道、胃、小腸、大腸、腎、膀胱、精巣、前立腺、精巣上体、膣、子宮、卵巣、下垂体、副腎、甲状腺および上皮小体、胸腺、末梢神経、脳、脊髄、眼球および視神経、涙腺並びに肉眼的病変部。

表 11 に認められた病理組織学的所見を示した。

精巣：2500/2000ppm 群雄 1 例に中程度の精細管萎縮が認められた。この動物には、投与期間中に体重の有意な減少がみられた。同群の全動物に軽微から顕著な精子形成の低下および軽微から中程度の精子細胞巨細胞化の発現が認められた。これらの変化は、2500/2000ppm 群雄で投与期間中に体重増加量の顕著な減少が認められていることから、体重増加抑制による二次的影響として生じた成熟過程の遅延と考えられる。

卵巣：2500/2000ppm 群雌 3 例に卵巣の発育未成熟が観察された。本試験における他群の同齢の雌では正常な卵巣形態が認められていることから、2500/2000ppm 群の卵巣にみられた変化は成熟過程の遅延によるものと考えられた。

子宮：2500/2000ppm 群雌 2 例に子宮発育の未成熟が観察された。

その他に雄数例に胃粘膜の石灰沈着および大腸の粘膜嚢胞が観察されたが、いずれもごく軽度な変化であることから、毒性学的意義はないものと判断された。その他、観察された病理組織所見はその発生頻度に対照群と投与群との間に差はなく、自然発生的病変であり、投与による影響は認められなかった。

以上の結果、本剤を 13 週間ビーグル犬に飼料混入投与した場合、2500ppm 群雌雄で顕著な飼料摂取量の低下と体重減少が認められた。2000ppm 投与では軽度（雄）から中程度（雌）の飼料摂取量低下とそれに伴う体重増加抑制が認められた。1000ppm 群では飼料摂取量の低下が認められた。2500/2000ppm 群の雌で軽度の貧血、好中球減少、リンパ球数と単球数減少に関連した白血球の減少、雄で単球数減少、赤血球の低色素性および染色不同の傾向、血漿アルブミンの低下、コレステロールとリン脂質の減少が、1000ppm 以上の投与群雌雄でプロトロンビン時間の延長、血漿カルシウムの軽微な低下と GPT の低下が、雌では血漿アルブミンの低下が認められた。2500/2000ppm 群で精巣、卵巣および子宮の成熟遅延を示唆する病理組織学的所見およびそれに関連した臓器重量の減少が認められた。

これらのことより無毒性量は雌雄とも 250ppm(雄：8.23mg/kg/day、雌：9.27mg/kg/day)と判断された。

表 11. 主な病理組織学的所見

| 性 別 | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
|-------------|-----|-----|-----|------|-----------|-----|-----|-----|------|-----------|
| | 0 | 50 | 250 | 1000 | 2500/2000 | 0 | 50 | 250 | 1000 | 2500/2000 |
| 投与量(ppm) | 0 | 50 | 250 | 1000 | 2500/2000 | 0 | 50 | 250 | 1000 | 2500/2000 |
| 検査動物 | (4) | (4) | (4) | (4) | (4) | (4) | (4) | (4) | (4) | (4) |
| 脾 出血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| 過形成 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 髓外造血亢進 | 2 | 1 | 2 | 2 | 2 | 0 | 2 | 2 | 1 | 1 |
| 骨格筋：炎症性細胞浸潤 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肺：出血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 慢性炎症 | 3 | 3 | 3 | 2 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 |
| 肉芽腫 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| 異物肉芽腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| 線維化 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 肺胞上皮形成 | 0 | 0 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 | 2 | 0 | 1 |
| 肝：炎症性細胞浸潤 | 4 | 4 | 3 | 3 | 3 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 |
| 肝細胞壊死 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| 胃：粘膜石灰沈着 | 0 | 0 | 1 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 大腸：粘膜嚢胞 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| リンパ球浸潤 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 1 |
| 腎 慢性腎盂腎炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| 精巣：精細管萎縮 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | — | — | — | — | — |
| 精子形成低下 | 0 | 1 | 0 | 0 | 4* | — | — | — | — | — |
| 精子細胞巨細胞化 | 1 | 1 | 0 | 1 | 4 | — | — | — | — | — |
| 子宮：未成熟 | — | — | — | — | — | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| 卵巣：未成熟 | — | — | — | — | — | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 |
| 甲状腺：濾胞拡張 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 萎縮 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 胸腺：貧食細胞出現 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 皮質萎縮 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 2 |
| 脊髄：髓膜石灰沈着 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 眼：脈絡膜炎性細胞浸潤 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |

統計解析：Fisher's exact test、 *;p<0.05.

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

(6) 反復経口投与神経毒性試験

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 No.T-11)
試験機関: コウアンス ラボラトリーズ 社(米国)
報告書作成年: 1998 年 [GLP 対応]

検体の純度: %

試験動物 : CrI:CDBR ラット(Sprague-Dawley 由来)、約 6 週齢、1 群雌雄各 10 匹
開始時体重 雄: 176~220g、雌: 150~181g
各群の試験構成を下表に示した。

表 1. 試験構成

| 投与量 (ppm) | 0 | 10 | 30 | 500 | 1000 | 1500 | 3000 |
|-----------|----|----|----|-----|------|------|------|
| 雄 | 10 | 10 | 10 | 10 | — | 10 | — |
| 雌 | 10 | 10 | 10 | — | 10 | — | 10 |

試験期間 : 投与期間 1997 年 5 月 2 日から 1997 年 8 月 7 日

投与方法 : 検体を飼料中に所定の濃度で混和し、雄では 0、10、30、500 および 1500ppm の濃度を、雌では 0、10、30、1000 および 3000ppm の濃度を 90 日間にわたって随時摂食させた。

[投与量の設定根拠]

試験項目および結果:

死亡率 ; 全動物について生死を毎日 2 回観察した。
試験期間を通して雌雄とも死亡例は認められなかった。

体重変化 ; 投与開始前ならびに投与期間中は毎週 1 回全動物の体重を測定した。
雌雄とも平均体重および累積体重増加量に投与の影響は認められなかった。

飼料摂取量 ; 飼料摂取量を毎週 1 回測定した。
雌雄とも平均飼料摂取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シンジェンタジャパン株式会社にある。

表 3-b. 雌の詳細な症状観察 (ケージ内観察/手にもつての観察/アリーナ内観察)

| 性 別 | 雌 | | | | | | | | | | | | | | |
|---------------------------|----|---|----|----|---|----|----|---|----|------|---|----|------|---|----|
| | 0 | | | 10 | | | 30 | | | 1000 | | | 3000 | | |
| 投 与 量 (ppm) | 0 | | | 10 | | | 30 | | | 1000 | | | 3000 | | |
| 検 査 動 物 数 | 10 | | | 10 | | | 10 | | | 10 | | | 10 | | |
| 検 査 時 期 (週) | 4 | 8 | 13 | 4 | 8 | 13 | 4 | 8 | 13 | 4 | 8 | 13 | 4 | 8 | 13 |
| ケージ内/手にもつての観察 取り出し易さ | | | | | 1 | | | 1 | | | | 1 | | | |
| 中程度 困難 | | | | | | 1 | | | | | | | | | |
| 流涙 (涙/赤色) (眼周囲に分泌物/赤色) | | | | | | | | | | | | | | 1 | |
| 中程度 | | | | | | | | | | | | | | | 1 |
| 接近光反射 | | | | | | 1 | | | | | | | | | |
| 回避 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 正向反射 | | | | | | | | 1 | | | 1 | | | | |
| 軽度協調失調 | | | | | | | | | | | | | | | |

空欄は異常なしを示す。

機能検査; 投与前1回、投与4、8および13週時に、全動物を対象にして、以下の検査を実施した。

テイルフリック時間 (尾を刺激から回避するまでの時間)、直腸体温測定、筋力試験 (前-後肢の握力測定)、着地開脚幅測定、聴覚驚愕反応 (音に対する反応として起こる筋力を測定)、自発運動量測定 (自動測定装置を用いて5分単位で40分間)

表4に有意差が認められた機能検査項目を示した。

テイルフリック時間、直腸体温測定、前肢の握力、後肢の握力、着地開脚幅および自発運動量に投与の影響は認められなかった。

聴覚驚愕反応 (音に対する反応として起こる筋力を測定)

雄の500ppm群では、4週時の検査で入力刺激値に高値がみられた。しかし、この変化は一過性の孤立所見であったことから投与に関連した変化とは考えられなかった。

表 4. 機能検査 (対照群に対する割合、%)

| 性 別 | 雄 | | | | 雌 | | | |
|------------------|----|----|-------|------|----|----|------|------|
| | 10 | 30 | 500 | 1500 | 10 | 30 | 1000 | 3000 |
| 聴覚驚愕反応 (平均入力刺激値) | | | 213 ↑ | | | | | |

統計学的解析 ↑; p<0.05

眼科検査; 全動物を対象として、投与開始前および投与13週時に眼科検査を実施した。

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; 神経組織の病理組織学的検査の実施有無を問わず、全動物について肉眼的病理検査を実施した。

雌雄とも投与に関連した変化は認められなかった。

神経組織の病理組織学的検査; 対照群および高用量群 (雄は1500ppm、雌は3000ppm) については、

雌雄各6匹 (灌流固定した) を対象として以下の組織標本を作製し検査した。

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

脳（前脳、海馬および線条を含む大脳中心部、中脳、小脳、橋および延髄）および脊髄（頸膨大と腰膨大）の横断面は、パラフィン包埋後に H/E 染色を、ガッセル神経節、脊髄の後根神経節（頸部および腰部）、後根および前根神経線維（頸部と腰部）、近位坐骨神経、腓腹筋および脛骨神経については、パラフィン包埋した横断面と縦断面は H/E 染色を、エポキシ樹脂包埋した縦断面はクレシルファスト紫染色を施した。近位坐骨神経、腓腹筋および脛骨神経の縦断面は、パラフィン包埋後ルクソールファスト青・PAS 対比染色を施した。

表 5 に認められた神経組織の病理組織所見を示した。

高用量群（雄：1500ppm、雌：3000ppm）の中枢および末梢神経組織に、投与に関連した変化は認められなかった。

なお、高用量群（雄：1500ppm、雌：3000ppm）において、神経組織に投与に関連した病理組織学的所見が認められなかったことから、低および中用量群の神経組織については病理組織学的検査を実施しなかった。

表 5. 神経病理組織学的所見

| 性別 | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
|------------------|-----|-----|-----|-----|------|-----|-----|-----|------|------|
| | 0 | 10 | 30 | 500 | 1500 | 0 | 10 | 30 | 1000 | 3000 |
| 投与量 (ppm) | 0 | 10 | 30 | 500 | 1500 | 0 | 10 | 30 | 1000 | 3000 |
| 検査動物数 | (6) | (-) | (-) | (-) | (6) | (6) | (-) | (-) | (-) | (6) |
| ガッセル神経節： 三叉神経の変性 | 2 | - | - | - | 0 | 0 | - | - | - | 1 |
| 腰部脊髄： 脊髄神経の変性 | 0 | - | - | - | 1 | 0 | - | - | - | 0 |
| 腰部前根神経線維： 変性 | 3 | - | - | - | 3 | 2 | - | - | - | 1 |
| 腰部後根神経線維： 変性 | 6 | - | - | - | 4 | 4 | - | - | - | 2 |
| 坐骨神経： 変性 | 0 | - | - | - | 1 | 2 | - | - | - | 1 |
| 脛骨神経： 変性 | 1 | - | - | - | 0 | 0 | - | - | - | 0 |
| 腓腹神経： 変性 | 0 | - | - | - | 0 | 1 | - | - | - | 0 |

統計解析は実施していない

以上の結果、チアメトキサムをラットの雄に 10、30、500 および 1500ppm の濃度で、雌に 10、30、1000 および 3000ppm の濃度で 90 日間反復経口投与した場合、体重、体重増加量および飼料摂取量、一般状態並びに眼科学的検査に投与に関連した変化はみられず、また、神経行動毒性所見も認められなかった。さらに、中枢および末梢神経系の病理組織学的検査においても、雌雄とも高投与群（雄：1500ppm、雌：3000ppm）で投与の影響は認められなかった。

したがって、チアメトキサムを 90 日間反復経口投与した場合の神経毒性に対する無毒性量は、雄では 1500ppm (95.4mg/kg/day)、雌では 3000ppm (216.4mg/kg/day) であると判断された。