

農 薬 抄 録

トリネキサパックエチル

(植物成長調整剤)

(作成年月日) 平成 7年 3月 7日

(改訂年月日) 平成 8年 2月 1日

(改訂年月日) 平成 9年12月17日

(改訂正年月日) 平成10年10月28日

(改訂年月日) 平成11年 6月28日

(改訂年月日) 平成11年10月20日

(改訂年月日) 平成11年11月22日

(改訂年月日) 平成19年 3月 1日

(改訂年月日) 平成21年 7月13日

(作 成 会 社 名) シンジェンタジャパン株式会社

目 次

	頁
I. 開発の経緯	g-1
II. 物理的・化学的性状	g-4
III. 生物活性	g-10
IV. 適用および使用上の注意事項	g-11
V. 農薬残留量	g-14
VI. 有用動植物等に及ぼす影響	g-26
VII. 使用時安全上の注意、解毒法等	g-38
VIII. 毒性	
<毒性試験一覧表>	t-1
1. 原体	
1) 急性毒性	t-7
2) 眼および皮膚に対する刺激性	t-12
3) 皮膚感作性	t-14
4) 急性神経毒性	t-15
5) 90日間反復経口毒性	t-18
6) 反復経口投与神経毒性	t-42
7) 慢性毒性および発癌性	t-45
8) 繁殖性に及ぼす影響および催奇形性	t-88
9) 変異原性	t-104
10) 生体の機能に及ぼす影響	t-120
2. 原体混在物および代謝物の毒性	t-125
3. 製剤	
1. 製剤毒性	f-1
IX. 動植物および土壌等における代謝分解	
<代謝分解試験一覧表>	m-1
<代謝分解物一覧表>	m-7
1. 動物における代謝	m-9
2. 植物における代謝	m-25
3. 土壌における運命	m-34
4. 加水分解試験	m-47
5. 水中光分解試験	m-49
6. 土壌吸着試験	m-57
代謝分解のまとめ	m-59
トリネキサパックエチルの動植物等における代謝分解経路図	m-63
代謝分解の概要表	m-64

I . 開 発 の 経 緯

1 : 発 見 ・ 開 発 の 経 緯

チバガイギー社（スイス国、現シンジェンタ社）は、環境にやさしい除草剤の具備すべき性質の一つとして茎葉処理効果に注目し、多くの合成・選抜プロジェクトを進めてきた。その中にシクロヘキサンジオン系化合物の構造・活性最適化プロジェクトが含まれていた。トリネキサパックエチル（trinexapac-ethyl; ISO申請中）は、このプロジェクトの過程で、CGA 163935の試験名で合成された化合物で、温室における化合物選抜試験において、茎葉処理により生育調節効果を持つことが見出された。本剤の最初の特許はスイスで出願され（優先権主張：2693/83-5）、主要国において特許が確立している（日本：特公平6-55692）。

植物成長調整剤としての一連の温室および圃場試験を実施した後、フランスなどヨーロッパ各国において、小麦など穀類における倒伏軽減剤としての開発が開始された。フランスにおいては1993年より販売が開始された。

倒伏軽減剤としての開発に加え、芝地における刈り込み労力軽減剤としての開発がアメリカにおいて開始された。アメリカでEUP（試験的使用許可）を獲得し、1993年より販売が開始された（25%水和剤）。我国においてもCG-186（25%水和剤）の試験名で、（財）日本植物調節剤研究協会を通じて日本芝（ノシバ・コウライシバ）における刈り込み労力軽減剤としての適用性試験を開始した。適用性が確認され同協会から実用性可能の判定を受けた。1996年7月30日付けで新規登録され、1997年に上市された（プリモ WSB 水和剤）。その後2000年に液体製剤であるプリモマックス液剤へ製剤変更された。適用作物として日本芝に加えて西洋芝（ベントグラス、ブルーグラス、パーミューダグラス）が追加され、使用目的も刈り込み労力軽減とともに芝品質向上（芽数増加、根量増加）へと広がった。

また、すぎの花芽形成期に処理することで翌春の雄花の着花量を抑制することを目的としたスサーノマックス液剤も2006年に登録された。

開発試験と並行して各種の安全性および環境中の挙動に関する試験も実施し、その安全性を確認した。

2：有用性と特徴

近年、公園などのアメニティー作物として、また、ゴルフ場等のスポーツターフとして栽植が増加している芝生の美観や密度を保つ上で刈り込み作業は必須である。その一方、刈り込み作業に要する費用の高騰のみならず、労働力確保そのものや傾斜地における作業安全性の問題も拡大している。機械による刈り込みを代替する技術として植物成長調整剤を利用する技術は従前より試みられており、既に、土壌処理により効果を発現する、フルルプリミドール（商品名：グリーンフィールド）やパクロブトラゾール（商品名：バウンティ）などが刈り込み労力軽減剤として市販されている。

本剤トリネキサパックエチルは、茎葉処理効果をもち、茎葉処理後の吸収および作用点への移行が敏速である為、既存の土壌処理効果を持つ既存製品と対比して次のような特徴を持っている；

- 効果は速効的で、土壌条件の直接的影響を受けない。
- 高い耐雨性を持つ。
- 少ない散布水量でも均一な効果が得られ散布労力が軽減できる。

芝地における刈り込み労力軽減剤としては以下のような特徴を持っている；

- 有効成分が5-20g/10a程度の低薬量で必要十分な効果を発揮する。
- 刈り込み軽減効果とともに芝の芽数・根量増加作用を持つ。

すぎの雄花着花抑制剤としては以下のような特徴を持っている；

- 有効成分5-10ppm程度の薬量で、必要十分な効果を持つ。
- 雄花の着花量を抑制するためには前年の花芽形成期に処理することが有効である。

3：芝生・すぎ以外での適用

本化合物トリネキサパックエチルは水稻のみならず、麦類における倒伏軽減剤としても利用される。麦類の倒伏軽減剤としては、フランス等ヨーロッパ諸国において1993年より販売されている。さらに、本化合物はサトウキビのショ糖収量向上の効果を持っている。1996年に本目的の登録をブラジル・コロンビアにおいて取得し、その他のラテンアメリカおよび東南アジアのサトウキビ栽培諸国においては開発試験を実施中である。食用登録として世界31カ国で、芝用登録として世界14カ国で登録されている（2006年10月現在）

諸外国におけるトリネキサパックエチルの登録状況

国名/地域	初回登録年月日	適用作物
アイルランド	1997年2月4日	大麦、小麦
アメリカ合衆国	1993年2月11日	多年生ライグラス、牧草、芝
アラブ首長国連邦	2000年5月1日	芝
アルゼンチン	2000年12月7日	大麦、小麦
イギリス	1997年11月19日	春冬大麦、エンバク、冬エンバク、ライ麦、ライグラス、ライ小麦、デュラム小麦、冬小麦、芝
イタリア	2001年10月2日	芝
ウルグアイ	1999年7月27日	大麦、米、小麦
エストニア	2002年2月21日	春大麦、ナタネ、冬ナタネ、ライ麦、ライ小麦、春冬小麦
オーストラリア	1994年10月26日	芝
オーストリア	1998年1月19日	冬大麦、冬ナタネ、冬ライ麦、ライ小麦、冬小麦
オマーン	2003年2月15日	芝
オランダ	1999年12月10日	春大麦、エンバク、冬ライ麦、ライ小麦、冬小麦、芝
カタール	2000年1月30日	芝
カナダ	2002年1月7日	芝
韓国	1998年5月29日	芝
クロアチア	2003年1月22日	大麦、エンバク、冬ライ麦、冬ライ小麦、冬小麦
スイス	1991年11月14日	冬大麦、エンバク、ライ麦、ライ小麦、春冬小麦、芝
スウェーデン	2002年11月29日	牧草、ライ麦
スロヴェニア	2001年2月27日	春冬大麦、エンバク、冬ライ麦、冬ライ小麦、冬小麦
セルビア	2006年3月20日	大麦
タイ	1996年3月19日	芝
チェコ	2006年3月15日	冬大麦、オイルシード、小麦
中国	1998年8月18日	小麦
チリ	1995年5月18日	穀類、ナタネ類
デンマーク	2000年1月6日	春冬大麦、ライ麦、ライ小麦、春冬小麦
ドイツ	1995年12月8日	春冬大麦、牧草、エンバク、冬ナタネ、冬ライ麦、ライ小麦、冬小麦
ニュージーランド	1999年8月26日	大麦、エンバク、ライ麦、小麦
ノルウェー	1997年12月18日	大麦、牧草、ライ麦、ライ小麦、小麦
ハンガリー	2004年5月5日	小麦
フィンランド	1995年12月14日	春冬大麦、ライ麦、オオアワガエリ、ライ小麦、春冬小麦
ブラジル	1996年2月9日	大麦、サトウキビ、小麦
フランス	1992年2月6日	春冬大麦、小麦、芝
ベネズエラ	2004年4月14日	サトウキビ
ベラルーシ	2005年12月29日	大麦、小麦
ベルギー	2000年8月7日	春冬大麦、エンバク、オイルシード、ライ麦、イタリアンライグラス、多年生ライグラス、ライ小麦、冬小麦
ポーランド	2000年10月30日	春冬大麦、エンバク、ライ麦、冬ライ小麦、冬小麦
マレーシア		芝
メキシコ	1999年7月20日	穀類、サトウキビ
ラトヴィア	2001年11月30日	春冬大麦、冬ナタネ、冬ライ麦、ライ小麦、春小麦
リトアニア	2002年12月12日	冬小麦
ルーマニア	2005年2月22日	大麦、小麦

II. 物理的・化学的性状

1. 有効成分の名称及び化学構造

(1) 一般名

トリネキサパックエチル、trinexapac-ethyl (ISO名)

(2) 別名

商品名：プリモマックス液剤 (Primo MAXX SL)

スサーノマックス液剤 (Susano MAXX SL)

(3) 化学名

(MAFF名)

ethyl 4-(cyclopropyl- α -hydroxymethylene)-3,5-dioxocyclohexanecarboxylate

(IUPAC名)

エチル=(*RS*)-4-シクロプロピル(ヒドロキシ)メチレン-3,5-ジオキソシクロヘキサンカルボキシラート

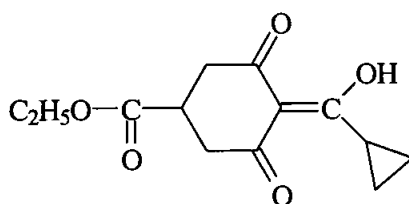
ethyl (*RS*)-4-cyclopropyl (hydroxy)methylene-3,5-dioxocyclohexanecarboxylate

(CA名)

エチル=4-(シクロプロピルヒドロキシメチレン)-3,5-ジオキソシクロヘキサンカルボキシラート

ethyl 4-(cyclopropylhydroxymethylene)-3,5-dioxocyclohexanecarboxylate

(4) 構造式



(5) 分子式

$C_{13}H_{16}O_5$

(6) 分子量

252.3

(7) CAS No.

95266-40-3

2-1. 有効成分の物理的・化学的性状

項目		測定値 (測定条件)	測定方法	試験機関 (報告年)
外観・臭気		白色粉末状固体無臭	JIS Z 8723 (色調) 官能法(形状および臭気)	ハルティス アグロ(株) (1998年)
密度		1.215g/cm ³ (20℃)	OECD109 (空気比較比重法)	チバガイギー社(スイス国) (GLP、1990年)
融点		36.1~36.6℃	OECD102 (毛細管法)	ハルティス社(スイス国) (GLP、1998年)
沸点		4.2Pa で 99.8℃ (約 310℃での熱分解の為常圧での測定は不能)	OECD103 (Siwoloboff法)	ハルティス社(スイス国) (GLP、2000年)
蒸気圧		1.03×10 ⁻² Pa (20℃) 2.16×10 ⁻³ Pa (25℃)	OECD104 (気体流動法)	Solvias社(スイス国) (GLP、2002年)
溶解度	水	1.1 g/L (25℃、pH3.5)	OECD105 (フラスコ法)	チバガイギー社(スイス国) (GLP、1993年)
	有機溶媒	ヘキサン >500g/L トルエン >500g/L アセトン >500g/L メタノール >500g/L オクタノール 420g/L ジクロロメタン >500g/L 酢酸エチル >500g/L	CIPAC の方法 MT157.3 (水溶解度) に記載されている方法に類似した方法を用いた。	ハルティス社(スイス国) (GLP、1998年)
解離定数(PKa)		4.57 (20℃)	OECD112 (分光光度法)	チバガイギー社(スイス国) (GLP、1990年)
オクタノール/水分配係数		Log Pow=1.60 (25℃、pH5.3)	OECD107 (フラスコ振とう法)	チバガイギー社(スイス国) (GLP、1990年)
安定性	熱	約 310℃で熱分解	OECD103	ハルティス社(スイス国) (GLP、2000年)
	加水分解性	t _{1/2} =228.4日(25℃、pH5) t _{1/2} =455.9日(25℃、pH7) t _{1/2} =8.1日(25℃、pH9)	EPA161-1	アグリサーチ(米国) (GLP、1990年)
	水中光分解性	蒸留水(滅菌)	照射下: t _{1/2} =32時間(25℃) 遮光下: t _{1/2} >600時間(25℃) (52.6w/m ² , 300~400nm)	農薬の成分物質等の水中での光分解性試験の暫定指針(2薬検955号)
自然水		照射下: t _{1/2} =8時間(25℃) 遮光下: t _{1/2} =480時間(25℃) (52.6w/m ² , 300~400nm)		
	緩衝液(pH7)	照射下: t _{1/2} =63.5時間(25℃) 遮光下: 殆ど分解なし(25℃) (550W/m ² , 290-800nm)	EPA161-2	チバガイギー(米国) (GLP、1991年)
土壌吸着係数(K _F , K _{FOC})		K = 87.2, 41.8, 7.17, 17.1, 7.88, 8.20 (25℃) K _{OC} = 2740, 2530, 313, 670, 188, 1190(25℃)	OECD106	(財)化学品検査協会 (GLP、1994年)
スペクトル		別添		ハルティス社(スイス国) (GLP、2000年)

2-2. 代謝物 の物理的・化学的性状

項目	測定値 (測定条件)	測定方法	試験機関 (報告年)

図1. スペクトル

添付資料

- ① UV/VIS スペクトル (中性溶液中)
- ② UV/VIS スペクトル (酸性溶液中)
- ③ UV/VIS スペクトル (塩基性溶液中)
- ④ IR スペクトル
- ⑤ MS スペクトル
- ⑥ $^1\text{H-NMR}$ スペクトル
- ⑦ $^{13}\text{C-NMR}$ スペクトル

① UV/VIS スペクトル (中性溶液中)

分析日：1997年4月9日

測定機器：Hitachi U-3200

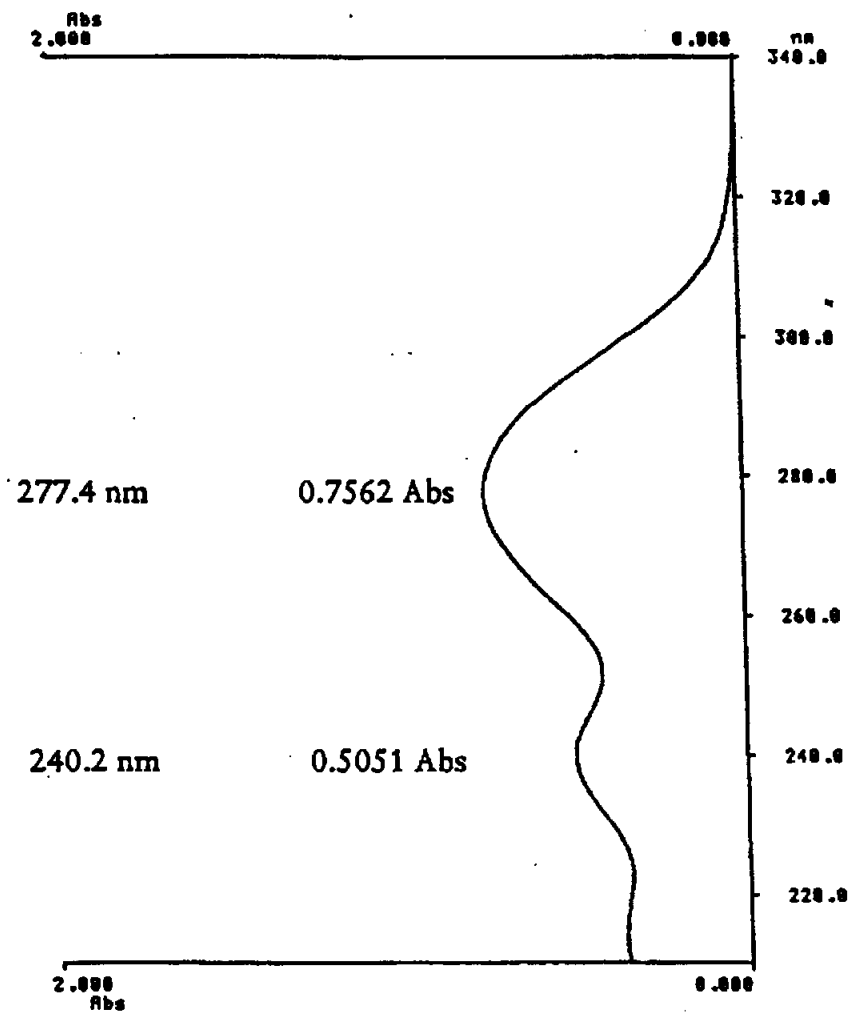
測定濃度：13.65mg/L (メタノール溶液)

石英セル：光路長 10mm

検体純度：99.6%

モル吸光係数：

波長 (nm)	吸光度	モル吸光係数 (L/mol・cm)
240.2	0.5051	9335
277.4	0.7562	13976



② UV/VIS スペクトル (酸性溶液中)

分析日：1997年4月9日

測定機器：Hitachi U-3200

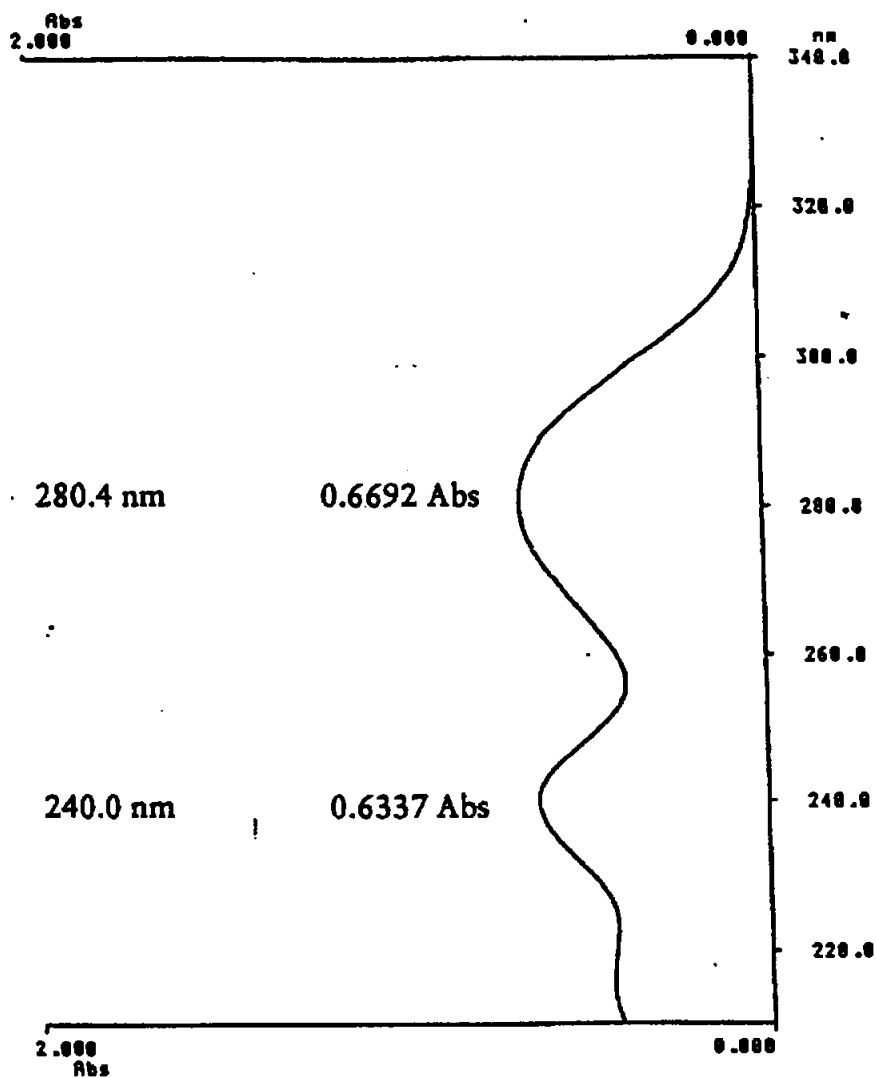
測定濃度：13.65mg/L (メタノール：1N-HCl 溶液 = 90 : 10)

石英セル：光路長 10mm

検体純度：99.6%

モル吸光係数：

波長 (nm)	吸光度	モル吸光係数 (L/mol·cm)
240.0	0.6337	11712
280.4	0.6692	12368



③ UV/VIS スペクトル (塩基性溶液中)

分析日：1997年4月9日

測定機器：Hitachi U-3200

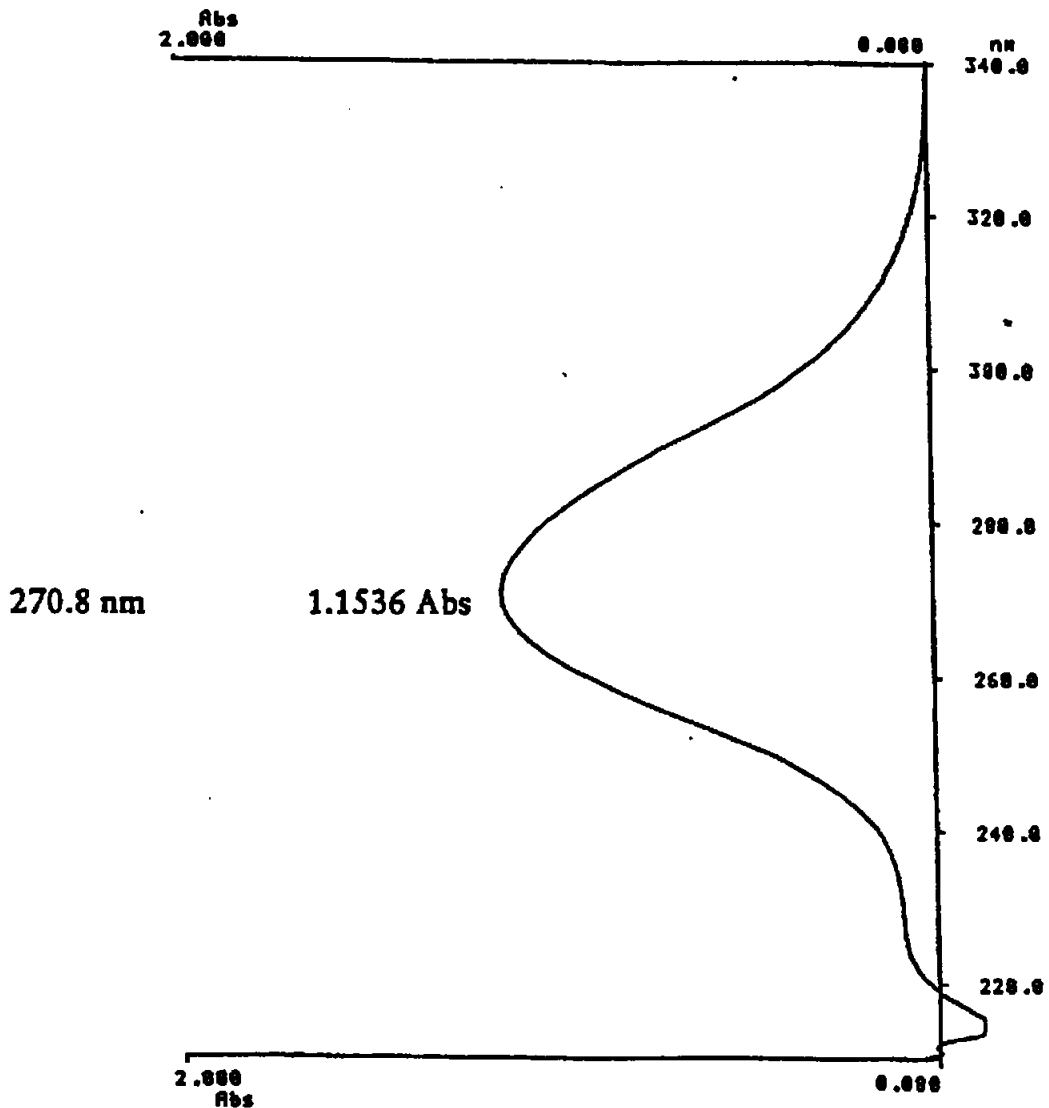
測定濃度：13.65mg/L (メタノール：1N-NaOH 溶液 = 90 : 10)

石英セル：光路長 10mm

検体純度：99.6%

モル吸光係数：

波長 (nm)	吸光度	モル吸光係数 (L/mol·cm)
270.8	1.1536	21320



④ IR スペクトル

分析日：1997年4月9日

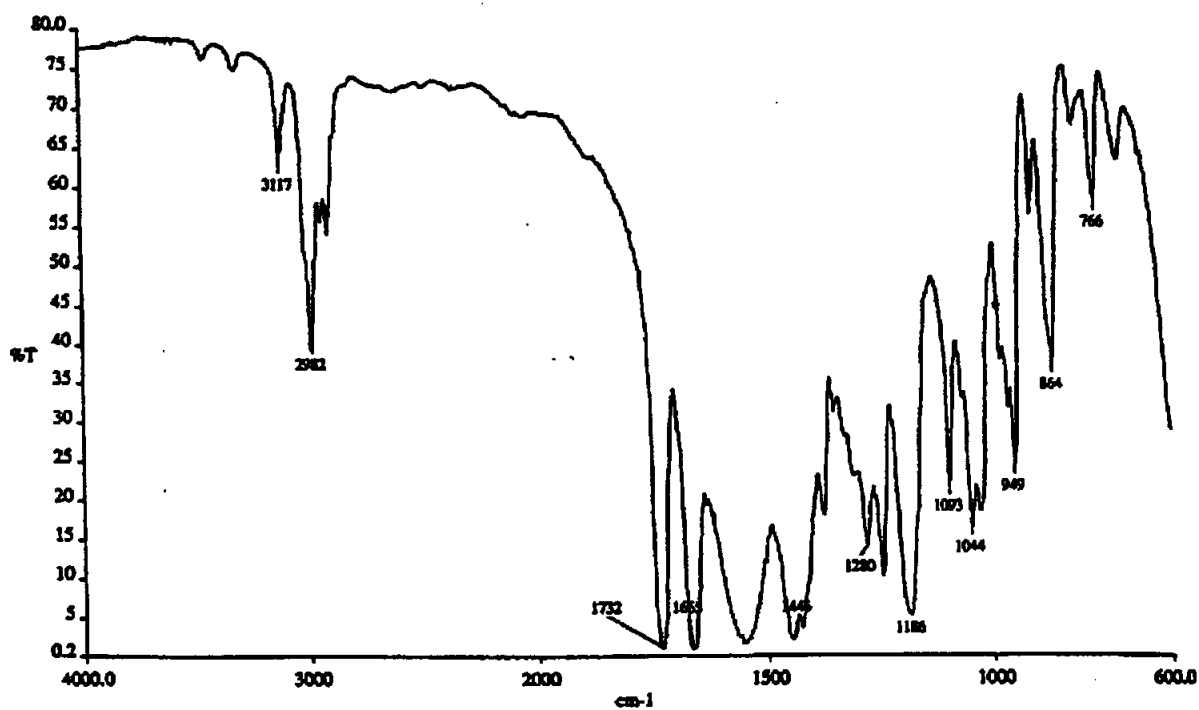
測定機器：Paragon 1000

測定方法：検体を有機溶媒に溶解し、溶液を塩化ナトリウム板に挟み分析した。

検体純度：99.6%

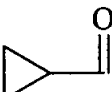
ピークの帰属：

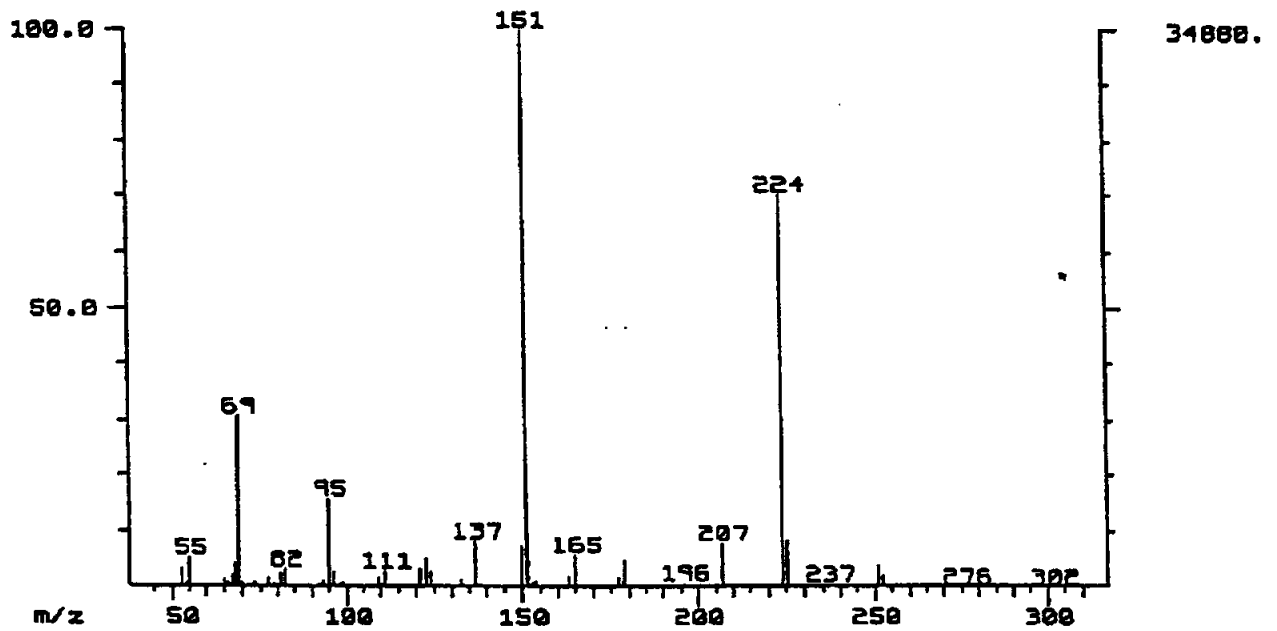
波長[cm ⁻¹]	原子団
3117	▷中の C-H
2982	C-H
1732	C=O (エステル)
1665	C=O (ケトン)
1186	C-O



⑤ MS スペクトル

分析日 : 1997年4月9日
測定機器 : Finnigan 4500
イオン化モード : 電子衝突
イオン化エネルギー : 70eV
検出 : スキャンモード
検体純度 : 99.6%
ピークの帰属 :

m/z	フラグメントイオン
252	M ⁺ , 分子イオン
251	M ⁺ - H
224	M ⁺ - C ₂ H ₄
207	m/z 224 - OH
151	m/z 224 - COOCH ₂ CH ₃
95	m/z 151 - 2 × C=O
69	



⑥ $^1\text{H-NMR}$ スペクトル

分析日：1997年4月9日

測定機器：Bruker AGF300

試験温度：室温

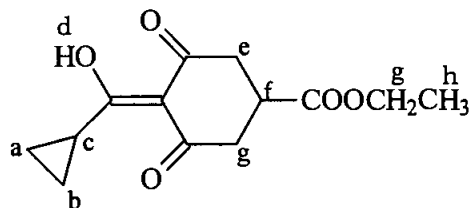
核種： ^1H (300MHz)

溶媒： CDCl_3

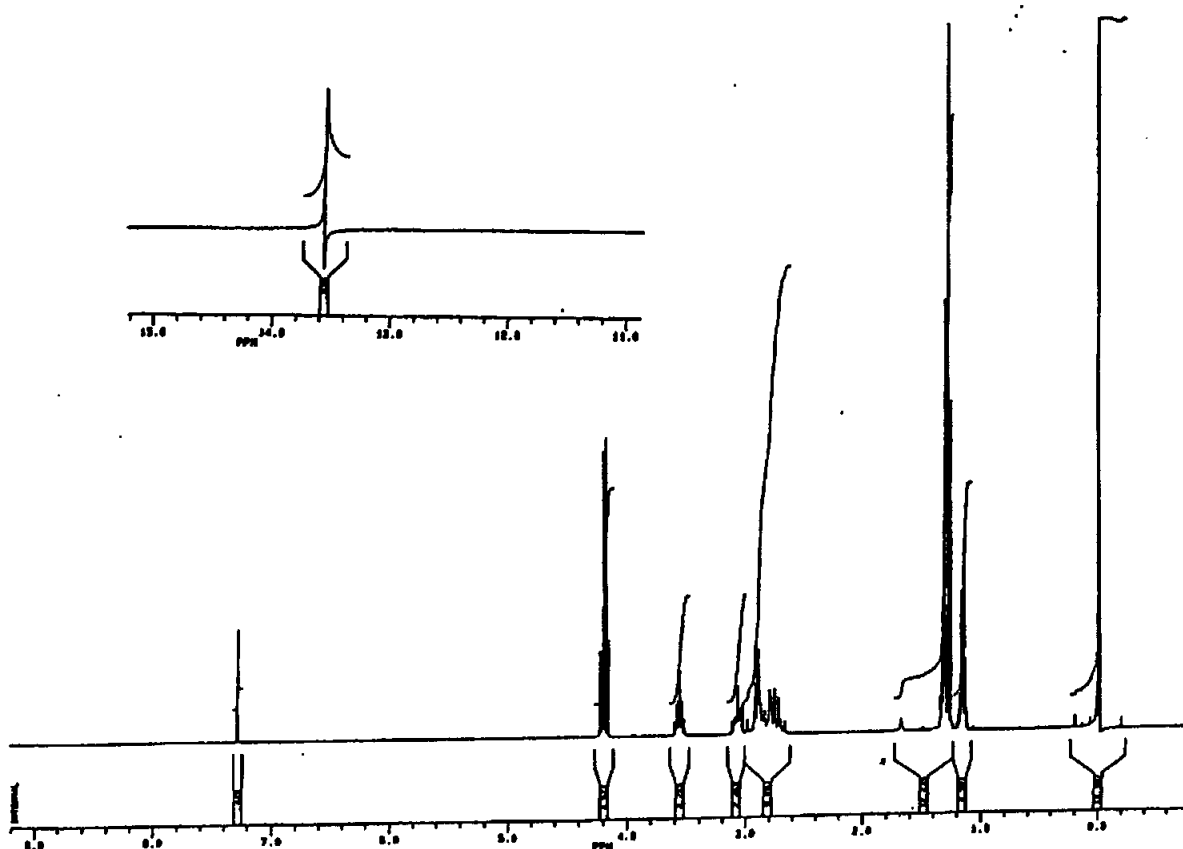
内部標準：TMS

検体純度：99.6%

化学シフト表：



化学シフト [ppm]	部位	プロトン数
1.15	a	2
1.30	h	3
1.35	b	2
2.70-3.15	e, f, g	5
3.55	c	1
4.20	g	2
13.60	d	1



⑦ ^{13}C -NMR スペクトル

分析日：1998年10月12日

測定機器：Bruker ACF300

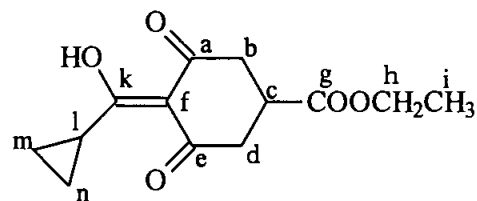
試験温度：室温

核種： ^{13}C (75MHz)

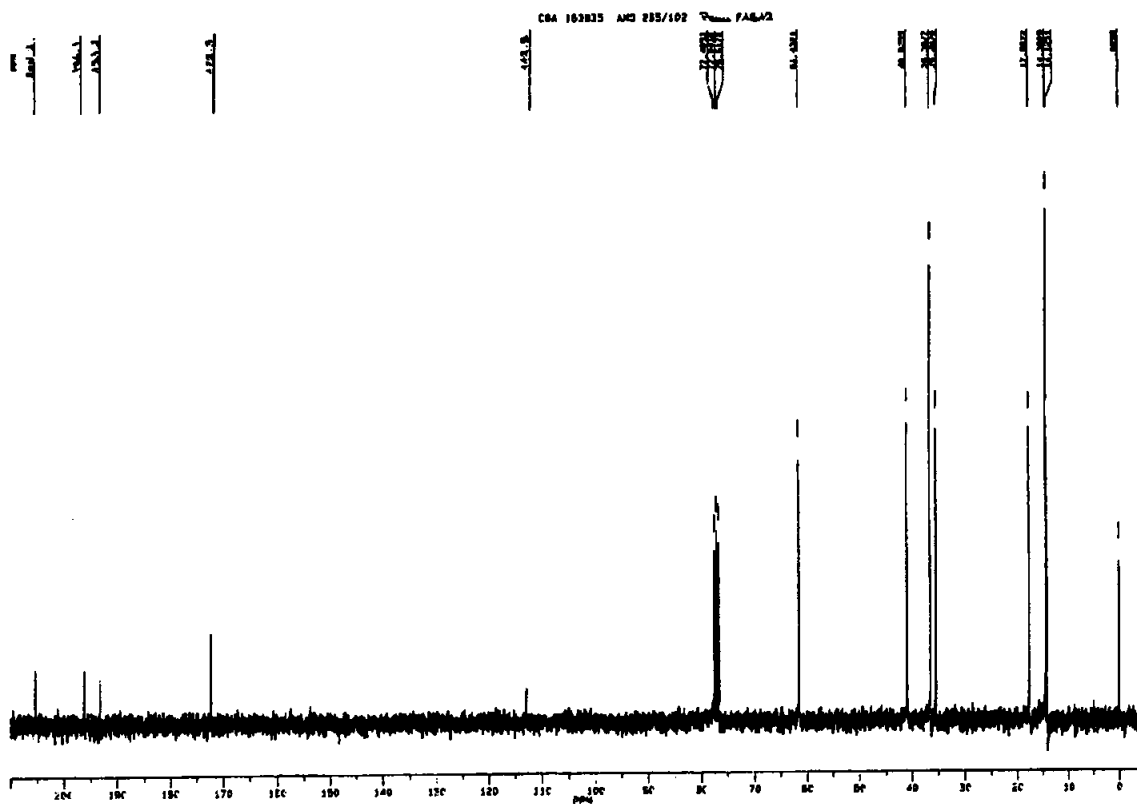
溶媒： CDCl_3

検体純度：99.6%

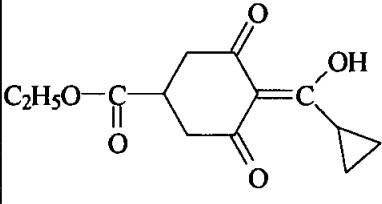
化学シフト表：



化学シフト [ppm]	部位
14-15	l,m,n
18	i
35-42	b,c,d
61	h
113	f
172	g
193-205	a,e,k



3. 原体の成分組成

区分	名称		構造式	分子式	分子量	含有量(%)	
	一般名	化学名				規格値	通常値 又はレンジ
有効成分	トリネキサハ [®] ックエチル CGA163935	エチル=4-(シクロフ [®] ロヒ [®] ル- α -ヒト [®] ロキシメチレン)-3,5-ジ [®] オキソシクロヘキサンカルボ [®] キシラ-ト		$C_{13}H_{16}O_5$	252.3		

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

--	--	--	--	--	--	--	--

4. 製剤の組成

(1) 11.2%液剤

トリネキサパックエチル	11.2%
有機溶剤、界面活性剤等	88.8%

(2) 11.3%液剤

トリネキサパックエチル	11.3%
有機溶剤、界面活性剤等	88.7%

Ⅲ. 生物活性

1: 活性の範囲

本化合物は、イネ科植物に高い効果（伸長抑制）を持ち、双子葉植物はイネ科植物よりも感受性が低く、同じ効果を得るのに 2-5 倍の薬量を要する。イネ科植物においても本剤に対する感受性に明かな種間差異があり、一般的に暖地型のイネ科植物の方が寒地型よりも感受性が高い。例えば、水稻（暖地型）の倒伏軽減剤としての最適有効成分量は 1.5-2.0g/10a であるが、麦類（寒地型）では、7.5-15g/10a である。また、芝地における刈り込み労力軽減剤としての最適有効成分量は、暖地型の日本芝 (*Zoysia spp*) では 5-10g/10a であるが、寒地型のブルーグラス類 (*Poa spp*) では 10-30g/10a である（米国における例）。また、スギの花芽形成期に処理することで翌春の雄花の着花量を抑制することも、本化合物の作用の一つである。

2: 作用機作

トリネキサパックエチルは水稻・麦類・芝草などのイネ科植物の主に茎葉より吸収され、吸収された後、速やかに成長点に移行する。ジベレリン生合成を、GA20 から実際に成長促進作用を持つ GA1 への変換過程で阻害し、その結果として、葉と節間の伸長を阻害する。

3: 作用特性と防除上の利点等

吸収部位：本剤は茎葉より吸収され効果を発現する。したがって、本剤の効果は土壌・湛水条件の影響を直接的には受けない。

耐雨性：処理後の吸収と作用点への移行は敏速で、処理後1-2時間経過すれば降雨があっても効果の低下は小さい。

処理薬量：本剤の芝生刈り込み労力軽減剤としての薬量間差異は主に効果の持続期間に現れる。薬量は、芝が栽植される条件（施肥などの管理の程度、フェアウエイ・ラフ等の栽植場面）、散布時の芝生育速度（季節）、芝地における刈り込み労力軽減の必要度および芝美観に対する要求度により、35-200mL/10a（11.2%液剤）の範囲から選択される。また、本剤の作用機作であるジベレリン生合成阻害は芝生育にとって一種のストレスであり、元々芝がストレスを受けているような条件下（例えば、踏み跡や極端な乾燥）では効果が過大になる場合がある。このような場合は処理量を低減しても十分な効果が得られる。スギ雄花の着花抑制の目的では、50～100ppmの薬液を対象木の大きさに応じて処理する。

散布水量：本剤は茎葉吸収・移行型の薬剤であるので、散布器具を適切に選択することにより、散布水量が少なくても均一な効果が得られ散布労力の軽減が可能である。

処理時期：本剤の茎葉処理効果は速効的で、芝地においては、芝の生育最盛期が最適処理時期で、実用的には刈り込み作業が最も困難な梅雨に入る直前の処理が最適である。また、スギ雄花の着花抑制の目的では花芽形成期の処理が有効である。

IV. 適用および使用上の注意

1. 適用作物の範囲および使用方法

(1) プリモマックス液剤（トリネキサパックエチル：11.2%）

作物名	使用目的	使用量		使用時期	本剤の使用回数	使用方法	トリネキサパックエチルを含む農薬の総使用回数
		薬量	希釈水量				
日本芝	草丈の伸長抑制による刈込み軽減	50～100mL/10a	0.8L/10a	生育盛期	5回以内	無人ヘリコプターによる散布	5回以内
日本芝(のしば)		50～75mL/10a	150～200L/10a				
日本芝(こうらいしば)	芽数増加及び根量増加	35～75mL/10a	50～100L/10a				
西洋芝(ブルーグラス)		50～150mL/10a	100～200L/10a				
西洋芝(ベントグラス)	草丈の伸長抑制による刈込み軽減	100～200mL/10a	50～100L/10a				
		70～140mL/10a	150～200L/10a				
西洋芝(ベントグラス) 西洋芝(パーミューダグラス)	芽数増加及び根量増加	50～100mL/10a	50～100L/10a				
		70～140mL/10a	150～200L/10a				
西洋芝(パーミューダグラス)	草丈の伸長抑制による刈込み軽減	50～100mL/10a	50～100L/10a				
		70～140mL/10a	150～200L/10a				

(2) スサーノマックス液剤（トリネキサパックエチル：11.3%）

作物名	使用目的	希釈倍率	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	トリネキサパックエチルを含む農薬の総使用回数
すぎ	雄花の着花抑制	1000～2000倍	3～5L/本	花芽形成期	1回	立木葉面散布	1回

2. 使用上の注意事項

(1) プリモマックス液剤（トリネキサパックエチル：11.2%）

- 1) 散布液は調製した日に使いきること。
- 2) 噴霧器などを用い芝の茎葉に均一に散布すること。
- 3) 散布直後に降雨が予想される場合の散布及び散布直後の芝の刈込みは避けること。もし、散布直後に降雨があっても再度散布しないこと。また、本剤の散布後の芝地に立ち入る場合は芝の茎葉部が十分に乾燥した後にすること。
- 4) 本剤は良く管理された芝で生育最盛期に使用した場合に最も良い結果が期待できる。本剤に対する芝の感受性は芝の管理状況ならびに環境条件により変動する場合がありますので、次の点に十分注意すること。
 - ・芝がストレス状態（踏み跡、極端な少肥条件、極端な過湿・過乾条件、刈込み直後など）にある場合ならびにターフ形成前の芝では、生育抑制効果が大きくなり過ぎたり、芝草の葉色が一時的に変化することがあるので、表中の使用量の範囲内で少なめの薬量を使用するか使用を避けること。
 - ・多肥条件下などで芝の生育が極端に旺盛な場合は、所定の使用量の範囲内で多めの薬量の使用により良い結果が期待できる。
- 5) 年2回以上使用する場合は、2回目以降の処理は残効が切れる時期に行うと効果的である。
- 6) 周辺作物にかからないように注意すること。
- 7) 散布に際しては影響が懸念されるのでミツバチ及び巣箱にかからないように注意すること。
- 8) 蚕に対して影響があるので、周辺の桑葉にはかからないようにすること。
- 9) 本剤を無人ヘリコプターによる散布に使用する場合は次の注意事項を守ること。
 - ① 散布は各散布機種 of 散布基準に従って実施すること。
 - ② 散布にあたっては散布機種に適合した散布装置を使用すること。
 - ③ 散布中、薬液が漏れないように機体の散布用配管その他散布装置の十分な点検を行うこと。
 - ④ 散布薬液の飛散による他の分野への影響に注意して、散布地域の選定に注意をし、散布区域内の諸物件に十分留意すること。
 - ⑤ 散布終了後は次の項目を守ること。
 - (a) 使用残りの薬液は必ず安全な場所に責任者をきめて保管すること。
 - (b) 機体散布装置は十分洗浄し薬液タンクの洗浄廃液は安全な場所に処理すること。
- 10) 本剤の散布液を調製した容器ならびに散布器具は使用后十分に水で洗浄すること。また、洗浄した廃液ならびにやむを得ず使い残した散布液は、河川などに影響がないように適切に処理すること。
- 11) 使用後の空き容器は、環境に影響のないよう適切に処理すること。
- 12) 本剤の使用に当っては、使用量、使用時期、使用方法などを誤らないように注意し、特に初めて使用する場合は、病虫害防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。

(2) スサーノマックス液剤（トリネキサパックエチル：11.3%）

- 1) 散布液は調製した日に使いきること。
- 2) 周辺作物にかからないように注意すること。
- 3) 散布に際しては影響が懸念されるのでミツバチ及び巣箱にかからないように注意すること。
- 4) 蚕に対して影響があるので、周辺の桑葉にはかからないようにすること。
- 5) 本剤の散布液を調製した容器ならびに散布器具は使用后十分に水で洗浄すること。また、洗浄した廃液ならびにやむを得ず使い残した散布液は、河川などに影響がないように適切に処理すること。
- 6) 使用後の空容器は、環境に影響のないよう適切に処理すること。
- 7) 本剤の使用に当たっては、使用量、使用時期、使用方法などを誤らないように注意し、特に初めて使用する場合は、林業関係機関、林業技術者などの指導を受けること。

3. 水産動植物に有害な農薬については、その旨

(1) プリモマックス液剤（トリネキサパックエチル：11.2%）

この登録に係る使用方法では該当がない。

(2) スサーノマックス液剤（トリネキサパックエチル：11.3%）

この登録に係る使用方法では該当がない。

V. 残留性及び水質汚濁性

1. 作物残留性

(1) 分析法の原理および操作概要

トリネキサパックエチル (CGA163935) ;

試料をメタノール・リン酸混液で抽出し、ポリスチレン樹脂カラムで精製し、ヘキサン転溶。C₁₈カラムおよび陽イオン交換カラムで精製し、ヘキサン転溶後、高速液体クロマトグラフィー (UV検出器) で定量する。

(2) 分析対象の化合物

分析対象	化学名	分子式	分子量	代謝経路 図中での 記号
トリネキサパックエチル (CGA163935)	エチル=4-(シクロプロピル- α-ヒドロキシメチレン)-3,5- ジオキソシクロヘキサンカ ルボキシラート	C ₁₃ H ₁₆ O ₅	252.3	A

(3) 残留試験結果

作物名 (栽培形態) [分析部位] 年度	剤 型 (有効分量) 希釈 倍数 又は使用量	使用 方法	試験調製 場所	使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)				
						(財) 日本食品分析センター		(株) 化学分析コンサルタント		
						トリネキハ [®] ックエチル [A]	最高値	平均値	トリネキハ [®] ックエチル [A]	最高値
水稲 (露地) [玄米] 平成10年	—	—	古川 植調協会 試験地	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	水溶剤 (5.0%) 40g/水 100L/10a	散布		1	39	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	水溶剤 (5.0%) 40g/水 25L/10a		1	39	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
	—	—	植調協会 研究所	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	水溶剤 (5.0%) 40g/水 100L/10a	散布		1	45	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	水溶剤 (5.0%) 40g/水 25L/10a			1	45	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			1	53	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	

作物名 (栽培形態) [分析部位] 年 度	剤 型 (有効成分量) 希 釈 倍 数 又 は 使 用 量	使 用 方 法	試 場 所 調 製 所	使 用 回 数	経 過 日 数	分 析 結 果 (ppm)					
						(財) 日本食品分析センター			(株) 化学分析コンサルタント		
						トリネキパ [®] ックエチル [A]	最高値	平均値	トリネキパ [®] ックエチル [A]	最高値	平均値
水稲 (露 地) [稲わら] 平成 10 年	—	—	植調協会 古 川 地 試 験 所	0	—	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04
	水溶剤 (5.0%) 40g/水 100L/10a	散 布		1	39	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04
	水溶剤 (5.0%) 40g/水 25L/10a	散 布	植調協会 研 究 所	1	39	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04
	—	—		0	—	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04
	水溶剤 (5.0%) 40g/水 100L/10a	散 布	植調協会 研 究 所	1	45	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04
	水溶剤 (5.0%) 40g/水 25L/10a			1	45	<0.04	<0.04	<0.04	0.04	<0.04	<0.04
				1	53	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04

作物名 (栽培形態) [分析部位] 年度		剤 (有効成分量) 希釈倍数 又は使用量	使用 方法	試料調製 場所	使用 回数	経過 日数	分 析 結 果 (ppm)			
							(財) 日本食品分析センター		ノバルティス アグロ (株)	
							トリネパパックエチル [A]	トリネパパックエチル [A]	最高値	平均値
水稲 (露地) [玄米] 平成9年	水溶剤 (5.0%) 80g/水 100L/10a	散布		岩手県 農業研究 センター	0	—	最高値	<0.01	<0.005	<0.005
				大阪府立 農林技術 センター	1	47	平均値	<0.01	<0.005	<0.005
水稲 (露地) [稲わら] 平成9年				岩手県 農業研究 センター	0	—	最高値	<0.04	<0.02	<0.02
				大阪府立 農林技術 センター	1	47	平均値	<0.04	<0.02	<0.02

作物名 (栽培形態) [分析部位] 年度		剤 型 (有効成分量) 希釈 又は使用量	使用 方法	試料調製 場所	使用 回数	経過 日数	分 析 結 果 (ppm)						
							(財) 日本食品分析センター		(株) 化学分析コンサルタント				
				トリネサパ ックエチル [A]	トリネサパ ックエチル [A]	トリネサパ ックエチル [A]	トリネサパ ックエチル [A]	最高値	平均値	最高値	平均値		
水稲 (露 地) [玄 米] 平成 11 年		水溶剤 (5.0%) 30g/水 800mL/10a 散布	無人 へり	宮城 植防	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
					1	61	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
				長 野 南信農試	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
					1	42	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
水稲 (露 地) [稲わら] 平成 11 年		水溶剤 (5.0%) 30g/水 800mL/10a 散布	無人 へり	宮城 植防	0	—	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	
					1	61	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	
				長 野 南信農試	0	—	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04
					1	42	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04

3. 土壌残留

(1) 分析法の原理および操作概要

トリネキサパックエチル

試料をpH7のリン酸緩衝液・メタノール混液で抽出し、ヘキサンに転溶後、高速液体クロマトグラフィー（UV検出器）で定量する。

(2) 分析対象の化合物

分析対象	化学名	分子式	分子量	代謝経路図 中での記号
トリネキサパックエチル (CGA163935)	エチル=4-(シクロプロピル- α - ヒドロキシメチレン)-3,5-ジ オキソシクロヘキサンカルボ キシラート	$C_{13}H_{16}O_5$	252.3	A

(3) 残留試験結果

1-1. 畑地状態 (圃場試験)

試料調整および 採取場所 年度	供試薬剤の 濃度量・回数	使用 回数	経過 日数 (日)	分析結果 (mg/Kg)			推定半減期 (日)		
				トリネキサパックエチル					
				最高値	回数	平均値			
(財) 日本植物 調節剤研究協会 研究 所 洪積火山灰 軽埴土 平成6年 (1994年)	25%水和剤 80g/10a 芝生育最盛期 刈取り 1~3日後 全面施用	0	-	<0.01	2	<0.01	トリネキサパックエチル : 1日以内		
		1	0*1	0.02	2	0.02			
		1	0*2	0.03	2	0.03			
		1	1	<0.01	2	<0.01			
		1	2	<0.01	2	<0.01			
		1	3	<0.01	2	<0.01			
		1	15	<0.01	2	<0.01			
		1	32	<0.01	2	<0.01			
		1	62	<0.01	2	<0.01			
		1	120	<0.01	2	<0.01			
		西日本グリーン 研究所 洪積 砂礫土 平成6年 (1994年)	0	-	<0.01	2		<0.01	トリネキサパックエチル : 6時間以内
			1	0*1	0.02	2		0.02	
			1	0*2	<0.01	2		<0.01	
			1	1	<0.01	2		<0.01	
1	2		<0.01	2	<0.01				
1	3		<0.01	2	<0.01				
1	15	<0.01	2	<0.01					
1	30	<0.01	2	<0.01					
1	60	<0.01	2	<0.01					
1	120	<0.01	2	<0.01					

*1 処理直後

*2 処理6時間後

1-2. 畑地状態 (容器内試験)

試料調整および 採取場所 年度	供試薬剤の 濃度量・回数	使用 回数	経過 日数 (日)	分析結果 (mg/Kg)			推定半減期 (日)
				トリネキサパックエチル			
				最高値	回数	平均値	
(財) 日本植物 調節剤研究会 研究所 洪積火山灰 軽塩土 平成6年 (1994年)	純品2µg/ 乾土10g 相当の土壌 (0.2ppm)	0	-	<0.01	2	<0.01	トリネキサパックエチル : 約2日
		1	0	0.18	2	0.18	
		1	1	0.13	2	0.13	
		1	2	0.10	2	0.09	
		1	3	0.07	2	0.06	
		1	15	0.03	2	0.02	
		1	30	<0.01	2	<0.01	
		1	64				
		1	120				
		1	182				
西日本グリーン 研究所 洪積 砂壤土 平成6年 (1994年)	1回 添加	0	-	<0.01	2	<0.01	トリネキサパックエチル : 約3日
		1	0	0.18	2	0.18	
		1	1	0.14	2	0.14	
		1	2	0.12	2	0.12	
		1	3	0.13	2	0.12	
		1	15	0.03	2	0.02	
		1	30	<0.01	2	<0.01	
		1	64				
		1	120				
		1	182				

2-1. 水田状態 (圃場試験)

分析機関；ノバルティス アグロ(株)

試料調整および 採取場所 年度	供試薬剤の 濃度量・回数	使用 回数	経過 日数 (日)	分析結果 (mg/Kg)			推定半減期 (日)
				トリネキサパクエチル			
				最高値	回数	平均値	
岩手県農業 研究センター 沖積 堆積土 平成9年 (1997年)	5%水溶剤 80g/10a 1回 施用	0	-	<0.005	2	<0.005	トリネキサパクエチル ：求められず
		1	0*1	0.007	2	0.007	
		1	1	<0.005	2	<0.005	
		1	2	0.006	2	0.006	
		1	3	0.007	2	0.007	
		1	15	0.006	2	0.006	
		1	30	<0.005	2	<0.005	
大阪府立農林 技術センター 洪積 堆積土 平成9年 (1997年)	1回 施用	0	-	<0.005	2	<0.005	トリネキサパクエチル ：約2日
		1	0*1	0.012	2	0.012	
		1	1	0.008	2	0.008	
		1	2	0.007	2	0.006	
		1	3	0.005	2	0.005	
		1	15	0.005	2	0.005	
		1	30	<0.005	2	<0.005	

*1 処理直後

2-2. 水田状態 (容器内試験)

分析機関：ノバルティス アグロ(株)

試料調整および 採取場所 年度	供試薬剤の 濃度量・回数	使用 回数	経過 日数 (日)	分析結果 (mg/Kg)			推定半減期 (日)
				トリネキサパックエチル		平均値	
				最高値	回数		
岩手県農業 研究センター 沖積 堆積土 平成9年 (1997年)		0	-	<0.005	2	<0.005	トリネキサパックエチル : 約0.5日
		1	0	0.048	2	0.048	
		1	1	0.013	2	0.012	
		1	2	0.007	2	0.006	
		1	3	0.006	2	0.006	
		1	8	<0.005	2	<0.005	
		1	16	<0.005	2	<0.005	
		1	31	<0.005	2	<0.005	
		1	64	<0.005	2	<0.005	
		1	99	<0.005	2	<0.005	
大阪府立農林 技術センター 洪積 堆積土 平成9年 (1997年)	純品 0.05ppm 1回 添加	0	-	<0.005	2	<0.005	トリネキサパックエチル : 約0.6日
		1	0	0.049	2	0.048	
		1	1	0.015	2	0.014	
		1	2	0.012	2	0.010	
		1	3	0.007	2	0.006	
		1	8	<0.005	2	<0.005	
		1	16	<0.005	2	<0.005	
		1	31	<0.005	2	<0.005	
		1	64	<0.005	2	<0.005	
		1	99	<0.005	2	<0.005	
(財) 日本植物 調節剤研究所 協会 研究 所 洪積 火山灰土 平成10年 (1998年)		1	-	<0.005	2	<0.005	トリネキサパックエチル : 約0.4日
		1	0	0.043	2	0.042	
		1	1	0.009	2	0.008	
		1	4	<0.005	2	<0.005	
		1	8	<0.005	2	<0.005	
		1	15	<0.005	2	<0.005	
		1	29	<0.005	2	<0.005	

5-1. 水質汚濁性

(1) 分析法の原理と操作概要

試料をリン酸でpH2~3に調整し、固相カラムで溶出後、酢酸エチルで転溶する。
これを濃縮し、高速液体クロマトグラフィー（UV検出器）で定量する。

(2) 分析対象の化合物

分析対象	化学名	分子式	分子量	代謝経路図 中での記号
トリネキサパックエチル (CGA163935)	エチル=4-(シクロプロピル- α - -ヒドロキシメチレン)-3,5-ジ オキソシクロヘキサンカル ボキシラート	$C_{13}H_{16}O_5$	252.3	A

(3) 残留試験結果
 水田水中残留試験：田面水
 分析機関：(財)化学品検査協会

試料調整および 採取場所 年度	供試薬剤の 濃度量・回数	使用 回数	経過 日数 (日)	分析結果 (mg/L)			推定半減期 (日)
				トリネキサバクエチル			
				最高値	回数	平均値	
(財) 化学品 検査協会 大分県日田市 灰色低地土 (細砂壤土) 平成9年 (1997年)	5%水溶剤 80g/10a	0	-	<0.0001	2	<0.0001	トリネキサバクエチル ：約1時間後
		1	0 ^{*1}	0.0344	2	0.0342	
		1	1	0.0183	2	0.0174	
		1	3	0.0013	2	0.0013	
		1	7	<0.0001	2	<0.0001	
		1	14	<0.0001	2	<0.0001	
		1	28	<0.0001	2	<0.0001	
(財) 化学品 検査協会 大分県九重市 多瀬黒ボク土 (壤土) 平成9年 (1997年)	水 100L/10a 1回 施用	0	-	<0.0001	2	<0.0001	トリネキサバクエチル ：約1時間後
		1	0 ^{*1}	0.0490	2	0.0465	
		1	1	0.0231	2	0.0225	
		1	3	0.0045	2	0.0044	
		1	7	0.0001	2	0.0001	
		1	14	<0.0001	2	<0.0001	
		1	28	<0.0001	2	<0.0001	

*1 処理1時間後

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

資料№	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 またはEC ₅₀ [mg/L]					試験機関 (報告年)
						3時間	24時間	48時間	72時間	96時間	
A-1 (GLP)	魚類急性 毒性試験 原体	コイ (<i>Cyprinus carpio</i>)	20	流水	21.2 ～ 24.6	-	57	57	57	57	Springborn Lab.Inc. (米国) (1991年)
A-2 (GLP)	シジノ類急性 遊泳阻害試験 原体	オシジノ (<i>Daphnia magna</i>)	20	半止水	20±1	-	>142.5	>142.5	-	-	Battelle Columbus Div. (米国) (1990年)
A-3 (GLP)	藻類生長 阻害試験 原体	緑藻 (<i>Selenastrum Capricornutum</i>)	初期濃度 1×10 ⁴ /ml	振とう 培養	23.0	EbC ₅₀ (0～72時間) : 27 ErC ₅₀ (0～72時間) : 60 NOEC (0～72時間) : 9.4					Solvias AG (スイス国) (2001年)

— : 測定せず

(原体 : 参考資料)

資料№	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 またはEC ₅₀ [mg/L]					試験機関 (報告年)
						3時間	24時間	48時間	72時間	96時間	
参考-1	魚類急性 毒性試験 原体	コイ (<i>Cyprinus carpio</i>)	10	止水	22±1	-	>32	>32	>32	>32	日本チバガイギー 株式会社 (1994年)
参考-2 (GLP)	魚類急性 毒性試験 原体	ニジマス (<i>Oncorhynchus mykiss</i>)	10	半 止水	12±1	-	109.4	92.0	84.4	68.0	Battelle Columbus Div. (米国) (1990年)
参考-3 (GLP)	魚類急性 毒性試験 原体	ブチナマズ	10	流水	22.4 ～ 24.5	-	48	38	36	35	Springborn Lab. (米国) (1991年)
参考-4 (GLP)	魚類急性 毒性試験 原体	ブルーギル・ サンフィッシ ユ(<i>Lepomis mac rochirus</i>)	10	半 止水	20.6 ～ 22.8	-	>130.1	>130.1	>130.1	>130.1	Battelle Columbus Div. (米国) (1990年)
参考-5	シジノ類急性 遊泳阻害試験 原体	オシジノ (<i>Daphnia magna</i>)	20	止水	22±1	>32	>32	-	-	-	日本チバガイギー 株式会社 (1994年)
参考-6 (GLP)	藻類生長 阻害試験 原体	緑藻 (<i>Selenastrum Capricornutum</i>)	初期濃度 15.4×10 ⁴ 個 3反復	振とう 培養	24～ 26	EC ₅₀ (0～120時間) : 9.4					Springborn Lab. (米国) (1991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。

(2) 製剤 (トリネキサパックエチル : 10.4%)

資料№	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 またはEC ₅₀ [mg/L]					試験機関 (報告年)
						3 時間	24 時間	48 時間	72 時間	96 時間	
A-1	トリネキサ パックエチル 10.4% 液剤	コイ (<i>Cyprinus carpio</i>)	10	止水	21.5± 1	-	480	365	270	270	Novartis Crop Protection (1999年)
A-2 (GLP)	トリネキサ パックエチル 10.4% 液剤	オシジノ (<i>Daphnia magna</i>)	20	止水	19.9~ 20.4	-	>118	>118	-	-	Wildlife International Ltd. (米国) (2001年)
A-3 (GLP)	トリネキサ パックエチル 10.4% 液剤	緑藻 (<i>Selenastrum Capricornutum</i>)	初期濃度 1×10 ⁴ /ml	振とう 培養	22.5	EbC ₅₀ (0~72 時間) : 180 ErC ₅₀ (0~72 時間) : 282					Solvias AG (スイス国) (2003年)

- : 測定せず

(製剤 : 参考資料)

資料№	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 またはEC ₅₀ [mg/L]					試験機関 (報告年)
						3 時間	24 時間	48 時間	72 時間	96 時間	
参考	トリネキサ パックエチル 10.4% 液剤	オシジノ (<i>Daphnia pulex</i>)	20	止水	21±1	>1000	>1000	-	-	-	トモノアグリカ (1999年)

- : 測定せず

(1) 原 体

1) 魚類急性毒性試験

コイ (*Cyprinus carpio*) を用いた急性毒性試験

(資料 No. A-01)

試験機関：Springborn Laboratories, Inc. (米国)

報告書作成年：1991年

[GLP 対応]

被 験 物 質：トリネキサパックエチル原体

供 試 生 物：コイ (*Cyprinus carpio*)

一群各 20 匹、2 連

体長 (試験開始時)：35~47mm (平均 40mm)

体重 (試験開始時)：0.56~1.28g (平均 0.88g)

方 法：暴露条件；流水式 (暴露時間：96 時間、10 匹/15L 試験液)

希釈水；試験魚維持水槽に流れる水と同じ井戸から採取した井戸水を暴気せずに用いた。

試験液の調製方法；原体 85.07g をジメチルホルムアミドに溶解後、全容積を 100ml に調製した。

試験容器は、20L 容のガラス製水槽とし、15L の試験液を入れた。試験期間中は、間歇流水希釈装置によって 24 時間あたり 6.7L の水槽水を交換した。試験溶液は暴気せず、表面は照明周期 16 時間明/8 時間暗、照度 22~50 フットキャンドルに維持されていた。

試験期間を通して、24 時間毎に試験魚の死亡の有無および行動を観察した。

試験液 pH：7.0~7.2

溶存酸素濃度：空気飽和濃度の 66~100%

試験液硬度：35~36mg CaCO₃/L

試験水温：21.2~24.6°C

結 果：

試験濃度 (mg A.I./L)	設定濃度		13、21、32、49、75	
	実測濃度	試験開始時		16、26、33、44、67
		96 時間後		13、20、31、45、79
		平均濃度		14、23、32、45、73
LC ₅₀ (mg/L) *1			24h	57
			48h	57
			72h	57
			96h	57
NOEC (mg/L) *1			32	
死亡例の認められなかった最高濃度 (mg/L) *1			45	

*1：平均実測濃度に基づく値 (試験溶液の調製時に純度補正しているため、純度換算値は記載せず)

24 時間暴露後、試験した最高投与濃度 (73mg/L) を暴露した魚には 100% の死亡が認められた。試験終了時、その他の濃度区 (45~14mg/L) および対照区の供試魚には死亡例あるいは影響は認められなかった。試験溶液中の被験物質平均濃度は、設定濃度に対して 101% であった。

2) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 No. A-02)

試験機関：Ciba-Geigy Corporation

(米国)

報告書作成年：1990年

[GLP 対応]

被験物質：トリネキサパックエチル原体

供試生物：オオミジンコ (*Daphnia magna*)、一群各 5 頭 4 反復 (24 時間齢以内の個体)

方法：暴露条件；止水式 (暴露時間：48 時間、10 頭/200ml 試験液)

希釈水；硬度 85.3mg CaCO₃/L 相当。

試験液の調製方法；原体 3.0g を 10mL 容のメスフラスコ中で総容量 10mL に希釈することによってストック溶液とし、連続希釈することによって各試験溶液を調製した。

試験容器は、250ml 容のガラス製ビーカーに、試験液を 200mL 入れ、ミジンコを入れた。試験系は、明期 16 時間および暗期 8 時間の周期とした。試験溶液は 24 時間毎に交換した。

遊泳阻害の有無を 24 および 48 時間後に観察した。

試験液の pH：7.7~8.3

溶存酸素濃度：8.3~9.0

試験水温：20.0±1℃

結果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度		18	30	50	84	140
		実測濃度	試験開始時	19.70	—	48.47	—
	試験終了時		17.22	—	50.14	—	140.9
	平均値*1		18.20	—	49.10	—	142.5
EC ₅₀ (mg/L)			24h		>142.5		
			48h		>142.5		
NOEC (mg/L) *2			29.0				
死亡例の認められなかった最高濃度 (mg/L)			140				

*1：暴露開始直後、24 時間後、試験溶液入れ替え直後、試験終了時の平均値

*2：平均測定濃度に基づく値

対照区において、試験開始 24 時間後に水表面の浮遊が 1 例、48 時間後に死亡が 1 例みられた。被検物質 18.0、50.0mg/L 試験区では、試験開始 48 時間後に水表面の浮遊、不規則遊泳がそれぞれ見られた。84.0、140mg/L 試験区では、試験開始 24 および 48 時間後に不規則遊泳がいずれも観察された。

試験溶液中の被験物質平均濃度は、設定濃度に対して 102~105% であった。

3) 藻類生長阻害試験

(資料 No. A-03)

試験機関：Solvias AG (スイス国)

報告書作成年：2001年 [GLP 対応]

被験物質：トリネキサパックエチル原体

供試生物：単細胞緑藻 (*Pseudokirchneriella subcapitata* (旧名 *Selenastrum capricornutum*))

初期濃度 1×10⁴cells/ml 3連

方法：暴露条件；振とう培養法（暴露時間：72時間）

被験物質 200.3mg を試験培養液 1000ml に溶解し、ストック溶液を調製した。

所定量のストック溶液を試験容器に加え、4mL の藻の浮遊液を加えた後に 200mL の試験水で満たした。これらの溶液は 100mL 容のガラス製三角フラスコに 50mL ずつ分けた。

連続 81 μE/m² 照明下、150rpm で振とう培養した。

各試験容器中の細胞濃度を暴露開始後 24 時間間隔で暴露終了時まで測定し、各濃度での生長阻害率を求めた。

試験培地の pH：7.6~9.5

培養温度：23.0℃

結果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	4.3、9.4、21、45、100
	実測濃度 ^{*1}	3.87、8.29、19.56、41.78、94.22
	EbC ₅₀ (mg/L) ^{*2}	27
	ErC ₅₀ (mg/L) ^{*2}	60
	NOEC (mg/L) ^{*2}	9.4
	LOEC (mg/L) ^{*2}	21

^{*1}：暴露開始時および終了時の平均値

^{*2}：設定試験濃度に基づく値

暴露 72 時間後の顕微鏡検査では、奇形細胞あるいは細胞破壊は認められなかった。

試験溶液中の被験物質濃度は、試験開始時は設定値の 92.1~95.5%、試験終了時は 82.2~95.1% であった。

(2) 製 剤

1) 魚類急性毒性試験

コイ (*Cyprinus carpio*) を用いた急性毒性試験

(資料 No. A-01)

試験機関：ノバルティスアグロ株式会社

報告書作成年：1999年

被験物質：10.4% 液剤

供試生物：コイ (*Cyprinus carpio*)

一群各 10 匹

体長 (試験開始日)：平均 3.8mm、体重 (試験開始日)：平均 0.63g

方 法：暴露条件；止水式 (暴露時間：96 時間、10 匹/40L 試験液)

活性炭ろ過した水道水に、被験物質を適宜添加、攪拌し試験溶液を調製した。試験容器は、65L 容のガラス製水槽とし、40L の試験液を入れた。

試験期間を通して、試験魚の死亡の有無および毒性症状を観察した。

試験液 pH：7.02～7.12

溶存酸素濃度：8.42～9.11mg/L

試験水温：21.5±1.0°C

結 果：

試験濃度 (mg/L)	設定製剤濃度	111.6、156.2、218.7、 306.1、428.6、600.0
LC50 (mg/L) *1	24h	480
	48h	365
	72h	270
	96h	270
NOEC (mg/L) *1		—
死亡例の認められなかった最高濃度 (mg/L) *1		156.2

*1：設定試験濃度に基づく値

設定濃度 26.2、36.7、51.4 および 72.0mg/L 区では、暴露開始 24～72 時間後にかけてそれぞれ 1、7、10 および 10 例の死亡が観察された。死亡例以外では中毒症状は観察されなかった。

2) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 No. A-02)

試験機関：Wildlife International, Ltd. (米国)

報告書作成年：2001年 [GLP 対応]

被験物質：10.4% 液剤

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

方法：暴露条件；止水式 (暴露時間：48 時間、10 頭/100ml 試験液)

希釈水；井戸水を砂フィルターに通し、暴気後紫外線照射およびフィルターろ過した。試験溶液の調製方法；被験物質を適量希釈水に溶解して、120mg/L の濃度に調製することで、ストック溶液とした。500mL 容メスフラスコにおいてストック溶液に希釈水を適宜添加することによって各試験溶液を調製した。試験容器は、試験溶液を 200ml 含む 250mL 容のガラス製ビーカーとし、ミジンコを入れた。試験期間中は、明期 16 時間および暗期 8 時間の周期とし、切り替え時には 30 分間薄暮の移行時間を設けた。遊泳阻害および死亡の有無を試験開始 4.5、24 および 48 時間後に観察した。

試験液の pH：8.3~8.5

溶存酸素濃度：7.8~8.6mg/L

試験水温：19.9~20.4℃

結果：

試験濃度 (mg/L)	設定製剤濃度	16、26、43、72、120	
	実測濃度 (平均) *1	15、25、41、70、118	
EC50 (mg/L) *2	24h	>118	
	48h	>118	
NOEC (mg/L) *2	118		

*1：暴露開始時および終了時の平均値

*2：実測濃度に基づく値

試験終了時に 41mg/L 試験区において遊泳阻害されたミジンコ 1 例が見られたのを除いて、試験期間中 15、25、41、70 および 118mg/L 試験区においていずれのミジンコも外観行動は正常であった。遊泳阻害の見られたミジンコ 1 例は、試験容器内で異物に付着しているのが観察され、従って被験物質暴露の影響とは考えられなかった。

試験溶液中の被験物質濃度は、設定濃度に対して 94~98% であった。

3) 藻類生長阻害試験

(資料 No. A-03)

試験機関：Solvias AG

(スイス国)

報告書作成年：2003 年

[GLP 対応]

被験物質：10.4% 液剤

供試生物：単細胞緑藻 (*Pseudokirchneriella subcapitata* (旧名 *Selenastrum capricornutum*))

初期濃度 1×10⁴cells/ml

方法：暴露条件；振とう培養法（暴露時間：72 時間）

被験物質 650.20mg を OECD 試験培地 1000ml に溶解し、ストック溶液を調製した。
試験溶液の調製方法；試験容器にストック溶液を所定量加え、4mL の藻類懸濁液を加えた後に 200mL の試験水で満たした。これらの試験溶液は 100mL 容のガラス製三角フラスコに 50mL ずつ 3 反復に分けた。連続 3900ルクス照明下、1 振とう培養した。各試験容器中の細胞濃度を暴露開始後 24 時間間隔で暴露終了時まで測定し、各濃度での生長阻害率を求めた。

試験培地の pH：7.2～8.7

培養温度：22.5℃

結果：

設定試験濃度 (μg/L)	68、98、142、206、299、434、629	
EbC50 (mg/L) *	0～72h	180
ErC50 (mg/L) *	0～72h	282
LOEC (mg/L) *	142	
NOEC (mg/L) *	98	

*：設定試験濃度に基づく値

暴露 72 時間後、98mg/L までの被験物質濃度では、成長速度およびバイオマスの阻害は認められず、また奇形細胞あるいは細胞破壊も認められなかった。暴露終了時、68mg/L の試験濃度ではバイオマスの阻害は認められなかった。98、142、206、299、434 および 629mg/L 以上の試験濃度では、バイオマスに 4.6、40.2、68.6、87.7、90.6 および 92.5% の阻害が認められた。

72 時間暴露後、2 つの最低試験濃度では成長速度の阻害は認められなかった。142、206、299、434 および 629mg/L の試験濃度では、バイオマスに 11.3、30.3、61.9、80.3 および 81.1% の阻害が認められた。

2. 水産動植物以外の有用生物に対する影響

2-1 蚕

資料 No.	供試生物	1群当たりの供試虫数	供試薬剤	試験方法 投与方法、投与量、 試験条件等	試験結果	試験の 実施機関 及び報告年
B-1a	蚕 錦秋鐘和 (3齢幼虫)	10頭 3反復	水和剤 (25%)	食草浸漬法 0、50、150、500 及び 1500ppm	本剤のカイコに対する 毒性は低いものと判断 された。	日本 チガキ 株式会社 (1994年)
B-1b	蚕 錦秋鐘和 (3齢幼虫)	5頭 3反復	水和剤 (25%)	虫体浸漬法 0、50、150、500 及び 1500ppm	本剤のカイコに対する 毒性は低いものと判断 された。	日本 チガキ 株式会社 (1994年)

2-2 ミツバチ

資料 No.	供試生物	1群当たりの供試虫数	供試薬剤	試験方法 投与方法、投与量、 試験条件等	試験結果	試験の 実施機関 及び報告年
B-2*1 GLP	ミツバチ (<i>Apis mellifera</i>) 成虫	10頭 3反復	原体	経口毒性 (μ g/Bee) 200、100 接触毒性 (μ g/Bee) 200、100	48時間経口毒性 LD ₅₀ : >200 (μ ga.i./Bee) 48時間接触毒性 LD ₅₀ : >200 (μ ga.i./Bee)	Bio Chem agrar (ドイツ国) (2000年)
B-3 GLP	ミツバチ (<i>Apis mellifera</i>) 1~7日齢	25頭 2反復	原体	接触毒性 (μ g/Bee) 0、13、22、36、60及び 100	48時間接触毒性 LD ₅₀ : >47(μ ga.i./Bee)	Wildlife International (米国) (1990年)
B-4 GLP	ミツバチ (<i>Apis mellifera</i>) 成虫	10頭 3反復	原体	接触毒性 (μ g/Bee) 4、8、16、32、64及び 128 経口毒性 (μ g/Bee) 0.1、0.2、0.4、0.8、1.6 及び3.2	48時間接触毒性 LD ₅₀ : >115.4 \pm 0.10 (μ g a.i./Bee) 48時間経口毒性 LD ₅₀ : >293.4 \pm 0.18 (μ g a.i./Bee)	ADAS Research and Development Services (英国) (1990年)

*1平成16年11月30日 追加提出

2-3 天敵

資料No.	供試生物	1群当たりの供試虫数	供試薬剤	試験方法 投与方法、投与量、 試験条件等	試験結果	試験の実 施機関及 び 報告年
B-5 GLP	鞘翅目 捕食性オサムシ (<i>Poecilus cupreus</i>)	雌雄各3匹 5反復	液剤 (25%)	1.6L/ha 散布	14日後死亡率 被験物質群 0% 対照群 86.7% 一般状態に変化は見られなかった。	Battelle Europe社 (ドイツ国) (1993年)
B-6 GLP	鞘翅目 ナナホシテントウ (<i>Coccinella septempunctata</i>)幼虫	15頭 3反復	液剤 (25%)	1.6L/ha ガラス板に 散布	死亡率 被験物質群 18.6% 対照群 11.1%	Arbeitsgem einschaft 社 (ドイツ国) (1993年)
B-7 GLP	脈翅目 クサカゲロウ (<i>Chrysoperla carnea</i> Steph.) 3日 齢	30~40頭 5反復	液剤 (12%)	25、50、100、200及び400 g a.i./ha 葉面に散布	LR ₅₀ ^{*2} : >400g a.i./ha 影響は認められなかった。	Springborn Smithers Lab.AG (スイス国) (2002年)
B-8 GLP	鞘翅目 ハネカクシ (<i>Aleochara bilineata</i> Gyll) 1~7日齢 成体	雌雄各10頭 3反復	液剤 (11.5%)	25、50、100、200及び400 g a.i./ha 土壌に散布	ER ₅₀ ^{*3} : >400g a.i./ha 生存性および繁殖性に 影響は認められなかった。	Springborn Smithers Lab.AG (スイス国) (2001年)
B-9 GLP	捕食性ダニ (<i>Typhlodromus pyri</i> SCHEUTE N) 第一若虫期	20頭 3反復	液剤 (11.5%)	4.6、10、22、46、100、 220及び460 g a.i./ha ガラス板に散布	LR ₅₀ ^{*2} : 314.3g a.i./ha	Springborn Smithers Lab.AG (スイス国) (2001年)
B-10 GLP	コマユバチ科 寄生蜂 アブラムシヤトリバチ (<i>Aphidius rhopalosiphii</i>) 成熟雌	暴露: 10頭 3反復 繁殖性: 1 頭15反復	液剤 (11.5%)	50、100、200、400及び 800 g a.i./ha ガラス板に散布	LR ₅₀ ^{*2} : 441.8g a.i./ha	Springborn Smithers Lab.AG (スイス国) (2001年)

LR₅₀^{*2}: Lethal Rate 50%...the application rate causing 50% effect

ER₅₀^{*3}: Effect Rate 50%...the application rate causing 50% effect

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。

2-4 鳥類

資料 No.	試験の種類 被験物質	供試生物	1群当り の供試数	投与方法	投与量	LD ₅₀ 又はLC ₅₀ 及び無影響量	観察された 影響等	試験機関 (報告年)
V-1 GLP	急性経口 毒性試験 原体	マガモ (<i>Anas platyrhynchos</i>)	雌雄各5羽	強制経口 投与	0、500、1000 及び2000mg/kg	LD ₅₀ :>2000mg/kg	なし	Huntingdon Research Centre Ltd. (英国) (1989年)
V-2 GLP	鳥類混餌投 与試験 原体	マガモ (<i>Anas platyrhynchos</i>)	10匹 雌雄無選別	混餌投与	0、163、325、 650、1300、2600 及び5200 mg/kg	LC ₅₀ :>5200mg/kg	なし	
V-3 GLP	鳥類混餌投 与試験 原体	コリンウズラ (<i>Colinus virginianus</i>)	10匹 雌雄無選別	混餌投与	0、163、325、650、 1300、2600 及び5200 mg/kg	LC ₅₀ :>5200mg/kg	なし	

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

3. その他

資料 No.	被験物質	供試生物	1群当り の供試数	投与量 (mg ai/kg)	試験方法	試験結果	試験機関
B-11 GLP	原体	ミミズ (<i>Eisenia foetida</i>)	10匹 4反復	0、0.93、2.79、 9.31、27.9及び 93.1ppm	各濃度を処理した人工にミミズを放し、24～26℃で飼育。処理0および14日後に、体重を測定。	LC ₅₀ :93.1ppm	Huntingdon Research Centre Ltd. (英国) (1989年)
B-12	原体	土壌微生物相に対する影響	-	0.6及び6.0 kg a.i./ha	アセトンに溶解した検体を生土壌に混入し、土壌pHの変化、呼吸、窒素の硝化および無機化作用を測定。	処理28日後の短期呼吸速度、アンモニウム、亜硝酸、硝酸濃度に顕著な影響は見られなかった。	Inveresk Research International (英国) (1993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

種 類：トリネキサパックエチル（10.4%）

名 称：プリモマックス液剤

- (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) 公園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、人畜に被害を及ぼさないよう注意を払うこと。

種 類：トリネキサパックエチル（11.3%）

名 称：スサーノマックス液剤

- (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) 街路、公園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。

2. 解毒法および治療法

本剤に特有の解毒法およ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	群当り 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, 5000		>5000	>5000	残留農薬研究所 (1994年)	t-7
T-02 (GLP)	急性毒性 14日間観察	マウス	5	5	経口	0, 2959, 3846, 5000, 6500, 8450		5409	7411	残留農薬研究所 (1994年)	t-8
T-03 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	5	5	経皮	4000		>4000	>4000	Ciba Geigy (スイス国, 1987年)	t-9
T-04 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	5	5	吸入	0, 5.342(mg/L)		>5.342(mg/L)		Ciba Geigy (スイス国, 1988年)	t-10
T-05 (GLP)	皮膚刺激性 72時間観察	ウサギ	3	—	貼付	0.5mL		刺激性なし		Ciba Geigy (スイス国, 1987年)	t-12
T-06 (GLP)	眼刺激性 72時間観察	ウサギ	3	—	点眼	非洗眼群 0.1mL		刺激性なし		Ciba Geigy (スイス国, 1987年)	t-13
T-07 (GLP)	皮膚感作性 48時間観察 Optimization法	モル モット	10	10	皮内 経皮	感作: 0.1%溶液 0.1mL (皮内) 誘発: 0.1%溶液 0.1mL (皮内) 3%アレルゲン(経皮)		感作性なし		Ciba Geigy (スイス国, 1988年)	t-14
T-08* (省略)	急性 神経毒性	ラットの90日間反復経口投与神経毒性試験の結果から神経毒性を有するおそれがないと考えられることから試験省略									
-	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等からみて、遅発性神経毒性を有するおそれがないことから試験省略									
T-09 (GLP)	90日間反復 経口投与毒性 13週間投与	ラット	15	15	混餌	0, 50, 500, 5000, 20000ppm 0, 3, 34, 346, 1350		500ppm 34	5000ppm 395	Ciba Geigy (米国, 1989年)	t-18
T-10 (GLP)	90日間反復 経口投与毒性 13週間投与	マウス	15	15	混餌	0, 10, 100, 1000, 10000ppm 0, 1.6, 15.4, 161, 1552		10000ppm 0, 2.0, 19.8, 194, 1970		Ciba Geigy (米国, 1989年)	t-28
T-11 (GLP)	90日間反復 経口投与毒性 13週間投与	イヌ	4	4	混餌	0, 50, 1000, 15000 (15000→30000)ppm 0, 2, 34.9, 515.9, 927.1		15000ppm 0, 1.9, 39.8, 582.4, 890.8		Ciba Geigy (米国, 1989年)	t-34
-	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おそれがないことから試験省略									
-	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おそれがないことから試験省略									
T-12* (省略)	反復投与神経 毒性	90日間反復経口投与神経毒性試験の結果から神経毒性を有するおそれがないと考えられることから試験省略									

*追加提出 (平成16年4月22日)、残留農薬安全性評価委員会へ未提出

資料 No.	試験の種類 期間	供試 生物	群当り 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
			♂	♀		♂	♀	♂	♀		
-	28日間反復 投与遅発性 神経毒性	遅発性神経毒性を有する既知の化学物質と化学構造上の相関等からみて、遅発性神経毒性を有するおそれがないことから試験省略									
T-13 (GLP)	1年間反復 経口投与 毒性 (52週間)	イヌ	4	4	混餌	0, 40, 1000, 10000, 20000ppm	0, 1.56, 31.6, 366, 727	0, 1.37, 39.5, 357, 784	1000ppm 31.62 39.54	Ciba Geigy (米国, 1992年)	t-45
T-14											
T-15 (GLP)	慢性毒性 /発がん性 (24ヵ月間)	ラット	80 90	80 90	混餌	0, 10, 100, 3000, 10000, 20000ppm	0, 0.38, 3.87, 116, 393, 806	0, 0.49, 4.88, 147, 494, 1054	3000ppm 116 147 発がん性なし	Ciba Geigy (米国, 1992年)	t-56
T-16 (GLP)	発がん性 (18ヵ月間)	マウス	70	70	混餌	0, 7, 70, 1000, 3500, 7000ppm	0, 0.91, 9.01, 131, 451, 912	0, 1.08, 10.66, 154, 539, 1073	7000ppm 7000ppm 912 1073 発がん性なし	Ciba Geigy (米国, 1991年)	t-73
T-17 (GLP)	繁殖性 (2世代)	ラット	30	30	混餌	0, 10, 1000, 10000, 20000ppm	0, 0.59, 60.0, 595, 1169	0, 0.75, 74.8, 737, 1410	親: 10ppm 10ppm 0.59 0.75 胎児: 10000ppm 592 765 繁殖性に影響なし	Ciba Geigy (米国, 1991年)	t-88
T-18 (GLP)	催奇形性 10日間投与	ラット	-	24	経口	-	0, 20, 200, 1000	>1000 催奇形性なし	Ciba Geigy (スイス国, 1988年)	t-97	
T-19 (GLP)	催奇形性 13日間投与	ウサギ	-	16	経口	-	0, 10, 60, 360	親: 10 胎児: 60 催奇形性なし	Huntingdon Research Center (英国, 1990年)	t-100	
T-20 (GLP)	変異原性 復帰突然 変異	サルモ ネラ菌 大腸菌	TA100 TA1535 TA98 TA1537 WP2uvr A	-	<i>in vitro</i>	S-9mix非存在下及び 存在下 0, 313, 625, 1250, 2500, 5000 µg / プレート	陰性	陰性	残留農薬研究所 (1994年)	t-104	
T-21 (GLP)	変異原性 突然変異	チャイニーズハ ムスター 体細胞 V79	-	-	<i>in vitro</i>	S-9mix非存在下及び 存在下 0, 70, 140, 280, 560, 840, 1120, 1400µg / mL	陰性	陰性	Ciba Geigy (スイス国, 1988年)	t-106	
T-22 (GLP)	変異原性 突然変異	マウス リンホマ 細胞	-	-	<i>in vitro</i>	0, 7.54, 30.16, 120.62, 482.5, 1930µg / mL	陰性	陰性	Ciba Geigy (スイス国, 1993年)	t-108	

資料 No.	試験の種類 期間	供試 生物	群当り 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-23 (GLP)	変異原性 染色体異常	ヒト リンパ 球	—		<i>in vitro</i>	S-9mix非存在下及び 存在下 0, 62.5, 125, 250, 500, 1000µg/mL		陰性		Ciba Geigy (スイス国, 1989年)	t110
T-24 (GLP)	変異原性 小核①	マウス	8	8	経口 <i>in vivo</i>	0, 750, 1500, 3000		陰性		Ciba Geigy (スイス国, 1989年)	t112
T-25 (GLP)	変異原性 小核②	マウス	5	5	経口 <i>in vivo</i>	0, 1000, 2000, 4000		陰性		Ciba Geigy (スイス国, 1992年)	t115
T-26 (GLP)	変異原性 DNA修復	ヒト 線維芽 細胞	—		<i>in vitro</i>	0, 37.04, 111.11, 333.33, 1000, 2000, 4000µg/mL		陰性		Ciba Geigy (スイス国, 1988年)	t118
T-27 (GLP)	変異原性 DNA修復	ラット 肝細胞	—		<i>in vitro</i>	第1回試験： 0, 0.8, 4, 20, 100, 200, 400µg/mL 確認試験： 0, 4, 20, 100, 150, 200, 300, 400, 500 µg/mL		陰性		Ciba Geigy (スイス国, 1988年)	t119

資料 No.	試験の種類 期間	供試 生物	群当り 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-28	生体の機能に及ぼす影響							影響のみられた量 (mg/kg)	三菱化学 安全科学研究所 (1994年)	t-120			
	1) 中枢神経系に対する作用												
	一般症状	マウス	3	—	経口	0, 500, 1500, 5000	5000						
	睡眠時間	マウス	8	—	経口	0, 500, 1500, 5000	影響なし						
	痙攣誘発	マウス	10	—	経口	0, 500, 1500, 5000	影響なし						
	体温	ラット	6	—	経口	0, 500, 1500, 5000	影響なし						
	2) 呼吸・循環器系に対する作用												
	呼吸流速							30mg/kgで高浸透 圧によると思われ る血圧上昇 (心拍数、心電図 には影響なし)					
	呼吸数												
	血圧	ウサギ	4	—	静脈	0, 3, 10, 30							
	心拍数												
	心電図												
	3) 自律神経系に対する作用												
	摘出回腸	モル モット	4	—	<i>in vitro</i>	0, 1×10 ⁻⁷ , 1×10 ⁻⁶ , 1×10 ⁻⁵ , 1×10 ⁻⁴ (g/mL)	影響なし						
	4) 消化器系に対する作用												
腸管輸送能	マウス	8	—	経口	0, 500, 1500, 5000	影響なし							
5) 骨格筋に対する作用													
横隔膜 神経筋	ラット	4	—	<i>in vitro</i>	0, 1×10 ⁻⁷ , 1×10 ⁻⁶ , 1×10 ⁻⁵ , 1×10 ⁻⁴ (g/mL)	影響なし							
6) 血液に及ぼす影響													
血液凝固能	ラット	6	—	経口	0, 500, 1500, 5000	影響なし							
溶血作用	ラット	6	—	<i>in vitro</i>	0, 500, 1500, 5000	影響なし							

2. 代謝物を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類 期間	供試 生物	群当り 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
			♂	♀		♂	♀	♂	♀		
代謝物の急性毒性および変異原性											
T-29 (GLP)	代謝物 急性毒性 14日間観察	ラット	5	5	経 口	0, 2000		>2000	>2000	Ciba Geigy (スイス国, 1994年)	t-126
T-30 (GLP)	代謝物 変異原性 復帰突然 変異	サルモネラ菌 TA100,TA1535 TA102;TA98 TA1537 大腸菌 WP2uvrA			<i>in vitro</i>	S-9mix非存在下及び 存在下 0, 313, 625, 1250, 2500, 5000µg / plate		陰性		Ciba Geigy (スイス国, 1994年)	t-127

3. 製剤を用いた試験成績

トリネキサパックエチル 10.4%液剤

資料 №	試験の種類 期間	供試 生物	群当り 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
			♂	♀		♂	♀	♂	♀		
FT-01 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	5	5	経口	5050		> 5050	> 5050	Still Meadow (米国、1998年)	f-1
FT-02 (GLP)	急性毒性 14日間観察	マウス	5	5	経口	0、 3000、 3500、 3800、 4000、 5000	0、 3000、 3200、 3500、 4000、 5000	3899	3133	Novartis Crop Protection (スイス国、1999年)	f-2
FT-03 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ウサギ	5	5	経皮	2020		>2020	>2020	Still Meadow (米国、1998年)	f-3
FT-04 (GLP)	皮膚刺激性 3日間観察	ウサギ	3	3	貼付	液剤 0.5mL		刺激性なし		Still Meadow (米国、1998年)	f-4
FT-05 (GLP)	眼刺激性 10日間観察	ウサギ	3	3	点眼	液剤 非洗眼群 0.1 mL 洗眼群 0.1 mL		中程度の 刺激性あり (洗眼効果なし)		Still Meadow (米国、1998年)	f-5
FT-06 (GLP)	皮膚感作性 48時間観察 Buehler 法	モル モット	5	5	感作(貼付): 100%液 誘発(貼付): 100%液		感作性なし		Still Meadow (米国、1998年)	f-6	

1. 原 体

(1) 急性毒性

1) 急性経口毒性

① ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No.T-01)

試験機関：(財)残留農薬研究所

報告書作成年：1994年

[GLP 対応]

検体の純度：

試験動物：Crj：CD, SD系ラット、6週齢、1群雌雄各5匹

体重：雄 157～179g、雌 138～151g

試験期間：14日間観察

方法：検体を1%CMC（カルボキシメチルセルロース）ナトリウム水溶液に溶解して経口投与した。投与前に一夜絶食させた。

試験項目：中毒症状および生死を14日間観察した。体重を試験開始前、投与後7日および14日目に測定し、試験終了時に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
性別		
投与量 (mg/kg)	0、5000	
LD ₅₀ (mg/kg)	>5000	>5000
死亡開始時間および終了時間	死亡例なし	
症状発現時間および消失時間	症状発現なし	
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	5000	5000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	5000	5000

中毒症状は認められず、体重変化および剖検所見にも異常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：(財)残留農薬研究所

報告書作成年：1994年

[GLP 対応]

検体の純度：

試験動物：Crj：CD-1 マウス (SPF)、6週齢、1群雌雄各5匹

体重：雄 29.9～36.7g、雌 21.8～27.6g

試験期間：14日間観察

方法：検体を1%CMC (カルボキシメチルセルロース) ナトリウム水溶液に溶解して経口投与した。投与前に一夜絶食させた。

試験項目：中毒症状および生死を14日間観察した。試験開始前、投与後7、14日目および死亡時に体重を測定した。死亡動物および試験終了時の全生存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、2959、3846、5000、6500、8450	
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	5409 (4330～6757)	7411 (4389～12515)
死亡開始時間および終了時間	投与後1時間から開始投与後3日に終了	
症状発現時間および消失時間	投与後1時間から発現投与後2日に消失	
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2959	<2959

中毒症状としては、雌雄ともに自発運動量の減少、よろめき歩行、立毛、呼吸数の減少、呼吸困難および瞳孔径の増大が認められた。8450mg/kgでは、角膜の混濁が雄の1例に、脊柱後湾姿勢が雌の1例に認められたが、生存例ではこれらの症状は投与後1日までに消失した。

2959mg/kg群の雌2例および5000mg/kg群の雌1例では投与後7日にごく軽度の体重減少が認められ、5000mg/kg群の雌1例は投与後14日にもわずかな体重減少を示した。

死亡例の剖検では、雌雄ともに鼻漏、腺胃部粘膜赤色(黒色)点散在および小腸内容物暗赤色が、雄のみに鼻腔からの赤色物質排出および胃内黒色内容物が認められたが、生存例に異常は認められなかった。

2) 急性経皮毒性

ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 No.T-03)

試験機関：チバガイギー社

(スイス国)

報告書作成年：1987年

[GLP 対応]

検体の純度：

試験動物：Tif：RAIf ラット (SPF)、7～8 週齢、1 群雌雄各 5 匹

体重：雄 236～254g、雌 212～236g

試験期間：14 日間観察

方法：検体を希釈せずに、背部の刈毛した皮膚に 24 時間貼付した。

貼付終了後、塗布部を微温水で洗浄した。

試験項目：中毒症状および生死を 14 日間観察した。試験開始前、投与後 7 および 14 日目に体重を測定した。試験終了時の全生存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)	4000	
LD ₅₀ (mg/kg)	>4000	>4000
死亡開始時間および終了時間	死亡例なし	
症状発現時間および消失時間	投与後1時間から発現 投与後10日に消失	
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	4000	4000

中毒症状としては、被毛の乱れ、呼吸困難、体位の湾曲、腹臥位および自発運動の低下が認められた。

体重変化および適用部位を含めた剖検所見については、特記すべき変化は認められなかった。

3) 急性吸入毒性

ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 No.T-04)

試験機関：チバガイギー社

(スイス国)

報告書作成年：1988年

[GLP 対応]

検体の純度：

試験動物：Tif：RAIfラット (SPF)、7～8週齢、1群雌雄各5匹

体重：雄 191～238g、雌 191～224g

試験期間：14日間観察

方法：検体をエタノールに溶解し、ネブライザーを用いてエアロゾルを発生させ、4時間鼻部暴露させた。なお、5.342mg/Lは、OECD試験ガイドラインで設定されている最高暴露濃度以上であったので、それ以上の濃度については試験を実施しなかった。

設定濃度；9.84mg/L

実際濃度；5.342mg/L

暴露空気をGF92フィルターを用いて捕集し、重量測定法により実際濃度を求めた。

暴露条件；

設定濃度 (mg/L)	9.84
実際濃度 (mg/L)	5.342
粒子径分布 (重量%) ¹⁾	
<7µm	89
<3µm	65
空気力学的質量中位径 (µm)	2.1
吸入可能な粒子 (<7µm) の割合 (%)	89.2
チャンバー容積 (L)	1
チャンバー内通気量 (L/分)	2
暴露条件	エアロゾル 4時間鼻部暴露

¹⁾ カスケードインパクターを用い、2回測定した平均

試験項目：暴露中および暴露後14日間で中毒症状および生死を観察した。試験開始前、暴露後7日および14日に体重を測定した。試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結

果：

投与方法	吸入	
	雄	雌
暴露濃度 (mg/L)	0、5.342	
LC ₅₀ (mg/L)	>5.342	>5.342
死亡開始時間および終了時間	死亡例なし	
症状発現時間および消失時間	暴露中から発現投与後7日に消失	
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	5.342	5.342

中毒症状としては、被毛の乱れ、呼吸困難、体位の湾曲および自発運動の低下が認められたが、暴露後7日までに消失した。

体重変化および剖検所見に特記すべき変化は認められなかった。

(2) 皮膚および眼に対する刺激性

1) ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 No.T-05)

試験機関：チバガイギー社

(スイス国)

報告書作成年：1987年

[GLP 対応]

検体の純度：

試験動物：ニュージーランドホワイトウサギ、12～14週齢、1群雄3匹

体重：2240～2580g

試験期間：72時間観察

方法：検体 0.5ml をガーゼパッチ (20cm²) に塗布し、刈毛した動物の背側腹部に貼布した。
貼付時間は4時間とした。

観察項目：ガーゼパッチ除去1、24、48 および72時間後に、適用部位の刺激性変化（紅斑、痂皮および浮腫）を観察し、OECD の判定基準に従って採点した。

結果：観察した刺激性変化の採点は、以下の表の通りである。

項目	最高 評点	投与後時間			
		1時間	24時間	48時間	72時間
紅斑、痂皮	4	1	0	0	0
浮腫	4	0	0	0	0
合計	8	1	0	0	0

注) 表の点数は3匹の平均値

最高評点：OECD の評点基準の最高値

パッチ除去1時間後に軽度な紅斑が認められたが、これらの変化は投与後24時間以内に消失した。

以上の結果から、EEC 通達 No.83/467/1983 に従って本剤はウサギの皮膚に対して刺激性がないと判断された。

2) ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 No.T-06)

試験機関：チバガイギー社

(スイス国)

報告書作成年：1987年

[GLP 対応]

検体の純度：

試験動物：ニュージーランドホワイトウサギ、12～14週齢、1群雄3匹

体重：2290～2530g

試験期間：72時間観察

方法：検体 0.1ml を左眼に投与した。右眼を対照とした。洗眼は行わなかった。

観察項目：投与 1、24、48 および 72 時間後に、角膜、虹彩および結膜の刺激性変化を観察し、OECD の判定基準に従って採点した。

結果：観察した刺激性変化の採点は、以下の表の通りである。

項目	最高 評点	投与後時間			
		1時間	24時間	48時間	72時間
角膜混濁	4	0	0	0	0
虹彩	2	0	0	0	0
結膜	発赤	3	0.67	0	0
	浮腫	4	0	0	0
合計	13	0.67	0	0	0

注) 表の中の点数は3匹の平均値

最高評点：OECD の評点基準の最高値

角膜および虹彩に刺激性変化は認められなかった。結膜では軽度の刺激性変化が投与後1時間に認められたが、これらの変化は投与後24時間以内に消失した。

以上の結果から、EEC 通達 No.83/467/1983 に従って本剤はウサギの眼粘膜に対して刺激性がないと判断された。

(3) 皮膚感作性

モルモットを用いた皮膚感作性試験 [Optimization 法]

(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：1988年

[GLP 対応]

検体の純度：

試験動物：Pirbright 白色種モルモット、約 10 週齢、1 群雌雄各 10 匹

体重：305～456g

試験期間：48 時間観察

方法：[Optimization 法]

- 感作：初回は、刈毛した右側腹部および背部に検体の 0.1% 生理食塩水溶液を 0.1ml、2 回目以降は背部に 0.1ml を 2 日おきに計 10 回皮内注射した。なお、2 および 3 週時にはアジュバントと溶媒の混合物 (1:1) で調製した検体溶液を用いた。
- 皮内誘発：最終感作の 14 日後に検体の 0.1% 生理食塩水溶液 0.1ml を刈毛した左側腹部に皮内注射した。
- 経皮誘発：皮内誘発処置 10 日後に、3% の検体を含むワセリンおよびワセリンのみを表皮に 24 時間閉塞貼付した。
- 観察項目：感作処置では処置 1 週時の各処置 24 時間後に、皮内誘発処置では誘発 24 時間後に、経皮誘発処置では誘発 24 および 48 時間後にそれぞれ適用部位の紅斑および浮腫の有無を肉眼的に観察し、Draize の判定基準に従って採点した。

結果：

試験群	動物数	陽性反応 動物数	平均皮膚反応評点				陽性率 (%)	
			紅斑		浮腫			
			24時間	48時間	24時間	48時間		
検体	感作群	20	0	0	0	0	0	0
	非感作群	20	0	0	0	0	0	0
陽性対照 ^{a)}	感作群	20	20	2.0	2.0	2.6	2.5	100

a)：陽性対照の試験は 1987 年 9 月 9 日～10 月 8 日に実施したもの

検体感作群および非感作群では、いずれの観察時にも皮膚反応は認められず陽性率は 0% であった。

一方、陽性対照群 (P-フェニレンジアミン) では、明らかに皮膚反応がみられ、陽性率は 100% (20/20) であった。

以上の結果、本剤はモルモットに対して皮膚感作性はないものと判断された。

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) 急性神経毒性試験

試験未実施

ラットを用いた急性および90日間反復経口毒性試験からの考察で対応

(資料 No.T-08)

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。

これらのことから、トリネキサパックエチルを投与したラットの急性経口毒性試験および90日間反復経口毒性試験の試験成績において致死量以下の用量で神経毒性を示す所見がないこと、かつ既知神経毒性物質と化学構造に相関性がないことから、本剤の急性神経毒性試験は実施しなかった。

(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 90 日間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（米国）

報告書作成年：1989 年 [GLP 対応]

検体の純度：

試験動物：Sprague-Dawley 系 CrI : CD (SD) BR ラット (6 週齢)

1 群雌雄各 15 匹、開始時体重：雄 150.7~206.7g、雌 135.2~178.6g

試験期間：13 週間 (1988 年 4 月 26 日~1988 年 7 月 28 日)

投与方法：検体をアセトンに溶解して、0、50、500、5000 および 20000ppm の濃度で飼料に混和し、13 週間にわたって随時摂食させた。検体混合飼料は 1 週間に 1 回調製した。

試験項目および結果：

死亡率 ; 全動物を対象に毎日 (平日は午前、午後) 観察した。
試験期間中、いずれの群にも死亡例は認められなかった。

一般状態 ; 全動物を対象に毎日観察した。
いずれの投与群でも検体投与に起因した一般状態の変化はみられなかった。

身体検査/触診 ; 試験開始前および試験終了時に全動物を対象として行った。
いずれの投与群でも、異常は認められなかった。

眼科学的検査 ; 試験開始前 2 週間および試験終了時に全動物を対象にして、検査した。
雌雄とも、検体投与に関連した変化は認められなかった。

体重変化 ; 週 1 回、全ての動物の体重を測定した。
20000ppm 群では、雌雄とも平均体重および体重増加率に検体投与に関連した減少が認められた。すなわち、雄では試験開始後 28、49 および 70~91 日を除き、雌では投与開始後 42 日を除いて、投与期間中平均体重が対照群に

比較して有意に低下した。試験終了時の平均累積体重増加量は、対照群と比較して、20000ppm 群の雄では 7.2%、雌では 11.1%低下した。
体重変化を次表に示す。

投与量 (ppm)	投与期間中の体重変化							
	雄				雌			
	体重 (g)			累積増加率 ^{a)}	体重 (g)			累積増加率 ^{a)}
	投与前	91 日目	増加量		投与前	91 日目	増加量	
0	185.447	557.187	371.740 (100.0) ^{b)}	201.123	159.720	318.187	158.467 (100.0) ^{b)}	99.335
50	180.620	560.647	380.027 (102.2)	210.600	153.907	326.733	172.826 (109.1)	112.540
500	179.127	560.440	381.313 (102.6)	213.865	158.013	311.133	153.120 (96.6)	97.411
5000	182.727	560.020	377.293 (101.5)	206.872	158.767	312.607	153.840 (97.1)	96.981
20000	179.833	524.700	344.867 (92.8)	192.571	152.793	293.600*	140.807 (88.9)	92.348

a) 投与前の値に対する増加率 (%) を示す。

b) 対照群に対する変化率 (%) を示す。

Dunnnett の検定、* : P<0.05

摂餌量 ; 全動物の摂餌量を週 1 回測定した。

20000ppm 群の雄では投与開始後 7 日および 14 日に、雌では投与開始後 7~21、49、56、70 および 77 日に、対照群と比較して統計学的に有意な減少がみられた。

500ppm 群の雌で投与開始後 77 日に有意な減少がみられたが、用量相関性が認められず、単発的な変化であったので検体投与に関連した変化とは考えられなかった。その他の投与群では特記すべき変化は認められなかった。

検体摂取量 ; 投与期間中の平均検体摂取量は以下の通りであった。

投与量 (ppm)		50	500	5000	20000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	3	34	346	1350
	雌	4	38	395	1551

飲水量 ; 投与開始前 2 週および投与 13 週時に、各群雌雄各 10 匹を代謝ケージに収容し、24 時間の飲水量を測定した。

雌雄とも、検体投与に関連した変化は認められなかった。

血液学的検査 ; 投与開始前に予備群の動物雌雄各 10 匹および試験終了時に全動物を対象として、眼窩静脈叢より血液を採取し、以下の項目の測定を行った。
赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、白血球数、白血球百分率、血小板数、網赤血球数、ハインツ小体、プロトロンビン時間、赤血球形態
ただし、網赤血球数およびハインツ小体の測定は、試験終了時の対照群および 20000ppm 群で実施した。

統計学的有意差の認められた項目を表 2 に示す。

試験終了時の検査において、雌で好中球およびリンパ球比 (5000 および 20000ppm 群)、単球比 (500 および 20000ppm 群)、並びにプロトロンビン時間 (20000ppm) に統計学的有意な変化が認められたが、明瞭な用量相関性が認められないこと、個体別値のほとんどが対照群の値の範囲内にあることから、検体投与に起因した変化ではなく、偶発的な変化と考えられた。

雄では投与の影響は認められなかった。

表 1. 血液学的検査

性 別	雄				雌			
	50	500	5000	20000	50	500	5000	20000
好中球比							↑↑ 193	↑ 167
リンパ球比							↓↓ 86	↓↓ 89
単球比						↑↑ 490		↑↑ 400
プロトロンビン時間								↑ 106

Dunnett の検定、↑ : 0.01 < P < 0.05, ↑↑↓↓ : P < 0.01
表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

血液生化学的検査 ; 血液学的検査で使用した血液から得られた血清を用い、以下の項目の測定を行った。

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (SGOT)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (SGPT)、総タンパク、アルブミン、A/G 比、総ビリルビン、尿素窒素 (BUN)、グルコース、コレステロール、クレアチニン、γ-グルタミルトランスフェラーゼ (γ-GT)、トリグリセリド、アルカリホスファターゼ (ALP)、乳酸脱水素酵素 (LDH)、カルシウム、クロール、無機リン、カリウム、ナトリウム

統計学的有意差の認められた項目を表 3 に示す。

試験終了時の検査で総ビリルビン (500ppm 群の雄と 5000ppm 群雌雄)、アルカリホスファターゼ (5000 および 20000ppm 群の雄)、グルコース (5000ppm 群雌) および無機リン (20000ppm 群雌) に対照群と比較して統計学的有意な変化が認められたが、投与群における個体別値のほとんどが対照群の値の

範囲内にあること、または用量相関性が認められないことから、これらの変化は検体投与による影響ではないと判断した。

表 3. 血液生化学的検査

性 別	雄				雌			
	50	500	5000	20000	50	500	5000	20000
投与量 (ppm)								
総ビリルビン		↓↓ 70	↓↓ 73				↓ 72	
ALP			↓ 74	↓↓ 69				
グルコース							↑ 113	
無機リン								↓↓ 85

Dunnett の検定、↑: $0.01 < P < 0.05$, ↓↓: $P < 0.01$
 表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

尿検査 ; 投与開始前に予備群の動物および試験終了時に各群雌雄各 10 匹から採取した新鮮尿について、以下の項目を検査した。
 ただし、尿量については代謝ケージに収容し、24 時間の量を測定した。
 尿量、尿比重、pH、蛋白、ビリルビン、糖、ケトン体、ウロビリノーゲン、潜血、沈渣

統計学的有意差の認められた項目を表 3 に示す。

試験終了時の検査で、20000ppm 群の尿 pH の低下 (雄; 対照群 7.0~8.5、20000ppm 群 6.5~7.5、雌; 対照群 6.5~8.5、20000ppm 群 6.0~6.5) が認められた。この所見は 4 週間の用量設定試験でも認められた。

20000ppm 群の雄では尿比重のわずかな上昇 (1.040~1.060) が認められたが、半数の動物が対照群の値 (1.015~1.045) の範囲内にあったこと、尿量の減少がみられないことから、検体投与の影響とは考えられなかった。

表 3. 尿検査

性 別	雄				雌			
	50	500	5000	20000	50	500	5000	20000
投与量 (ppm)								
比 重				↑ 101				

Dunnett の検定、↑: $0.01 < P < 0.05$
 表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

眼科学的検査 ; 試験開始前 2 週間および試験終了時に全動物を対象にして、検査した。
 雌雄とも、検体投与に関連した変化は認められなかった。

臓器重量 ; 試験終了時の全動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、体重比および脳重比も算出した。

副腎、脳（脳幹を含む）、精巣上体、心臓、腎臓、肝臓、肺、卵巣、前立腺、唾液腺、脾臓、精巣、胸腺、子宮、下垂体、甲状腺（上皮小体を含む）

統計学的有意差の認められた項目を表 5 に示す。

20000ppm 群で腎臓（雌雄）と肝臓（雄）の体重比の増加が、5000ppm 群で肝臓の体重比（雄）の増加が認められた。

その他にも統計学的に有意差がみられたが、個別別値の大部分が対照群の値の範囲内にあること、また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、検体投与による影響とは考えられなかった。

表 4. 臓器重量

性 別		雄				雌			
投与量 (ppm)		50	500	5000	20000	50	500	5000	20000
脳	重 量	↑ 106							
腎臓	体重比				↑ 110				↑↑ 113
肝臓	体重比			↑ 108	↑↑ 112				
下垂体	体重比								↑ 133
甲状腺	重 量							↓ 83	
	脳重比							↓ 82	
	体重比							↓ 88	

Dunnett の検定、↑↓: $0.01 < p < 0.05$, ↑↑: $p < 0.01$
 表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

肉眼的病理検査 ; 試験終了時に全動物を対象として剖検を行った。
 検体投与に起因した所見は認められなかった。

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

副腎、大動脈、脳（大脳皮質、小脳皮質、髄質/脳橋）、食道、眼および視神経、卵巣、子宮、陰、乳腺（雌）、骨髄および関節を含む大腿骨、ハーダー氏腺、心臓、腎臓、外眼窩涙腺、大腸（盲腸、結腸、直腸）、肝臓、肺、リンパ節（腸間膜、下顎）、精巣上体、前立腺、精囊、精巣、脾臓、坐骨神経、下垂体、唾液腺（下顎）、骨格筋（大腿）、皮膚（腹部乳腺部）、小腸（十二指腸、空腸、回腸）、脊髄（頸部、腰部、胸部）、脾、骨髄を含む胸骨、胃、胸腺部位、上皮小体を含む甲状腺、舌、気管、膀胱、組織腫瘍を含む全ての肉眼的病変部

検体投与に関連した雄ラットの腎所見を表 5 に示し、また、認められた主な病理組織所見を表 6 に示す。

表 5. 投与に関連した腎臓の組織学的所見 (雄)

投与量 (ppm)	0	50	500	5000	20000
(検査動物数)	(15)	(15)	(15)	(15)	(15)
限局性の尿細管好塩基性変化	3	2	1	7	13**
尿細管硝子滴沈着	5	7	7	11*	13**
尿細管円柱出現	2	2	0	2	6

Fisher の直接確率検定、* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$.

雄では5000ppm以上の投与群の腎臓に加齢性腎症の初期所見である尿細管の好塩基性変化および硝子滴沈着の発現頻度増加が認められ、投与に関連した変化と考えられた。また20000ppm群では、統計学的に有意差はみられなかったが、尿細管円柱出現の発現頻度がやや増加した。これらの尿細管変化の程度をみると、好塩基性変化は、5000ppm群に比して20000ppm群の方がわずかに重度であるものの、いずれもきわめて軽度であった。硝子滴沈着と円柱出現の所見の程度については対照群と同程度であった。

その他に統計学的に有意差のみられた所見として、5000ppm群雌雄で眼（ハーダー氏腺）の亜急性化膿性炎症、500および20000ppm群雌で腎の鉍質沈着の軽度の増加が認められた。ハーダー氏腺の炎症は血液採取時の外傷に起因したものであった。

腎臓の鉍質沈着は片側性できわめて軽度であり、皮質髄質境界部にそって認められ、若い雌ラットで通常認められる変化であることから、投与に関連した変化ではないと考えられた。

その他、認められた病理組織学的所見は、自然発生的なものであり、いずれも被験物質投与に関連はないものと考えられた。

以上の結果から、本剤のラットに対する 13 週間飼料混入投与による亜急性毒性試験の影響として、5000ppm 以上の投与群の雄で尿細管の変化の発現頻度と肝臓の体重比の増加が、また 20000ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制、摂餌量の減少、尿 pH の軽度な低下および腎臓体重比の増加が認められた。従って、無毒性量は 500ppm (雄 ; 34mg/kg/day、雌 ; 38mg/kg/day) であると判断された。

表 6. 主な病理組織所見

性 別		雄					雌				
		0	50	500	5000	20000	0	50	500	5000	20000
投与量 (ppm)		0	50	500	5000	20000	0	50	500	5000	20000
検査動物数		15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
眼	急性化膿性炎症	0	0	2	0	0	3	1	1	0	1
	亜急性化膿性炎症	0	3	1	4*	3	1	1	4	6*	3
	慢性化膿性炎症	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	亜急性リンパ球性炎症	9	8	8	7	5	2	1	1	2	2
	慢性リンパ球性炎症	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0
	浮腫	1	1	1	0	1	0	1	0	0	0
	内因性色素沈着	0	2	2	0	2	0	0	1	1	0
	出血	7	6	6	2	2	5	4	2	2	3
	壊死	4	2	4	6	2	5	1	6	4	2
	空胞変性	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0
心臓	慢性心筋炎	6	6	7	7	6	4	2	3	2	0
	腎臓										
腎臓	円柱出現	2	2	0	2	6	0	0	1	1	0
	亜急性リンパ球性炎症	7	6	4	7	9	0	2	1	1	0
	慢性リンパ球性炎症	1	1	0	0	0	1	0	0	1	3
	のう胞	1	1	0	3	2	1	2	0	1	3
	尿細管拡張	0	1	0	0	3	0	2	0	1	1
	線維化	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1
	尿細管硝子滴沈着	5	7	7	11*	13**	0	0	0	0	0
	水腎症	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	鉍質沈着	0	0	0	0	1	0	2	4*	1	5*
	尿細管好塩基性変化	3	2	1	7	13***	0	0	0	0	2
肝臓	肝細胞肥大	0	1	0	1	1	0	0	1	0	0
	単細胞壊死	5	3	7	6	5	2	1	1	2	1
	単核細胞巣	12	11	11	11	11	13	10	14	14	8
	壊死	0	1	0	1	0	0	2	3	2	0
肺	出血	0	1	1	2	0	0	0	0	0	0
	血管周囲のリンパ球集簇	2	4	6	4	5	2	0	5	5	2
卵巣	のう胞	—	—	—	—	—	1	0	0	0	1
	濾胞性のう胞	—	—	—	—	—	0	3	2	3	1
前立腺	浮腫	0	1	0	2	1	—	—	—	—	—
	限局性萎縮	0	1	1	0	1	—	—	—	—	—
	亜急性リンパ球性炎症	4	1	7	2	2	—	—	—	—	—
下垂体	奇形	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	のう胞	0	0	1	2	0	1	0	0	0	0
	亜急性リンパ球性炎症	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
	空胞変性	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
甲状腺	のう胞	1	1	0	1	0	0	0	1	2	0
	後嚔体	5	3	4	7	4	7	2	7	2	6

Fisher の直接確率検定、* : p<0.05, ** : p<0.01, *** : p<0.001

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。

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) マウスを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (資料 No.T-10)

試験機関：チバガイギー社 (米国)
報告書作成年：1989 年 [GLP 対応]

検体の純度：

試験動物：CrI：CD-1 (ICR) BR マウス (約 6 週齢)、1 群雌雄各 15 匹
開始時体重：雄 21.9～31.7g、雌 17.8～25.7g

試験期間：13 週間 (1988 年 5 月 10 日～1988 年 8 月 12 日)

投与方法：検体をアセトンに溶解して、0、10、100、1000および10000 ppmの濃度で飼料に混和し、13週間にわたって随時摂食させた。検体混合飼料は2週間に1回調製した。

試験項目および結果：

死亡率 ; 全動物を対象に毎日 (平日は午前、午後) 観察した。
表 1 に死亡動物数および試験終了時の生存率をまとめた。
死亡動物の全例は採血時あるいはその後に死亡したものであり、検体投与に起因した死亡例は認められなかった。

性別	雄					雌				
	0	10	100	1000	10000	0	10	100	1000	10000
投与量 (ppm)	0	10	100	1000	10000	0	10	100	1000	10000
動物数	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
死亡動物数	2	0	2	0	0	1	4	0	3	2
生存動物数	13	15	13	15	15	14	11	15	12	13
生存率 (%)	87	100	87	100	100	93	73	100	80	87

- 一般状態 ; 全動物を対象に毎日観察した。
脱毛、擦過傷、痂皮、会陰部着色/被毛着色などが認められたが発現頻度が低く、対照群および各投与群の間に差もみられず、いずれの投与群でも試験期間中に検体投与に関連した一般状態の変化はみられなかった。
- 身体検査/聴診 ; 試験開始前および試験終了時に、全動物を対象として行った。
いずれの投与群でも、異常は認められなかった。
- 眼科学的検査 ; 試験開始前2週時および試験終了時の全動物を対象にして、検査した。
眼瞼炎、混濁、瞳孔転位および白内障が散発的にみられたが検体投与に関連した変化ではなかった。
- 体重変化 ; 週1回、全ての動物の体重を測定した。
いずれの投与群雌雄の体重変化には投与による影響は認められなかった。
10000ppm 群の雌で、試験7日に平均体重の有意な減少が認められたが、大部分の動物の個別別値が対照群の値の範囲内にあったこと、群間での変化に用量相関性が認められなかったこと、平均体重増加量の減少が認められなかったことから、偶発的な変化と考えられた。
- 摂餌量 ; 全動物の摂餌量を週1回測定した。
雌雄とも、投与に関連した摂餌量に影響は認められなかった。
1000ppm 群の雄で試験42日に摂餌量の有意な増加、100および10000ppm 群の雌で試験14日に有意な減少が認められたが、これらの変動は、それぞれの個別別値が対照群の値の範囲内にあり、用量相関性がなく、体重変化との関連もみられないことから偶発的な変化と考えられた。
- 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)		10	100	1000	10000
検体摂取量	雄	1.6	15.4	161	1552
(mg/kg/day)	雌	2.0	19.8	194	1970

- 飲水量 ; 投与開始前2週時および13週時に、各群雌雄各10匹を代謝ケージに収容し、24時間の飲水量を測定した。
雌雄とも投与による影響は認められなかった。

血液学的検査 ; 投与開始前に予備群の動物雌雄各10匹並びに試験終了時に全生存動物を対象として、眼窩静脈叢より血液を採取し、以下の項目の測定を行った。
赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、白血球数、白血球百分率、血小板数、網赤血球数、ハインツ小体、赤血球形態
ただし、網赤血球数およびハインツ小体については試験終了時の対照群と10000 ppm 群で実施した。
統計学的有意差の認められた項目を表1に示す。

雌雄とも投与の影響は認められなかった。

試験終了時の検査において、10ppm 群の雌で単球比の有意な低下(平均値0.167、測定範囲0~1)がみられたが、用量に関連した変化が認められなかったこと、対照群の個体別値の範囲内(平均値 1.071、測定範囲 0~4)にあることから、偶発的な変化と考えられた。

表1. 血液学的検査

性別	雄				雌			
	10	100	1000	10000	10	100	1000	10000
単球比					↓16			

Dunnett の検定、↓ : 0.01 < p < 0.05

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

血液生化学的検査 ; 投与開始前および試験終了時に、血液学的検査で使用した血液と同様に採取した血液から得られた血清を用い、以下の項目の測定を行った。
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (SGOT)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (SGPT)、総タンパク、アルブミン、A/G比、総ビリルビン、尿素窒素 (BUN)、グルコース、コレステロール、クレアチニン、γ-グルタミルトランスフェラーゼ (γ-GT)、トリグリセリド、アルカリホスファターゼ (ALP)、乳酸脱水素酵素 (LDH)、カルシウム、クロール、無機リン、カリウム、ナトリウム

検査したいずれの項目にも、投与による影響は認められなかった。

尿検査 ; 投与開始前に予備群の動物および試験終了時に各群雌雄各10匹から採取した新鮮尿について、以下の項目を検査した。
ただし、尿量については代謝ケージを用いて、24時間尿を測定した。
尿量、尿比重、pH、蛋白、ビリルビン、グルコース、ケトン体、ウロビリノーゲン、潜血、沈渣
統計学的に有意差の認められた項目を表2に示す。
雌雄とも投与の影響は認められなかった。

試験終了時の検査において、100ppm 群の雌に尿比重の統計学的に有意な低下が認められたが、用量に関連した変化が認められなかったこと、尿量の増加が認められなかったことから、偶発的な変化と考えられる。その他の検査項目には、統計学的に有意な変化は認められなかった。

表 2. 尿検査

性 別	雄				雌			
	10	100	1000	10000	10	100	1000	10000
投与量 (ppm)								
比 重						↓↓98		

Dunnett の検定、↓↓ : p<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

眼科学的検査 ; 試験開始前 2 週時および試験終了時の全動物を対象にして、検査した。

眼瞼炎、混濁、瞳孔転位および白内障が散発的にみられたが検体投与に関連した変化ではなかった。

臓器重量 ; 試験終了時の全動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、体重比および脳重比を算出した。

副腎、脳 (脳幹を含む)、精巣上体、心臓、腎臓、肝臓、肺、卵巣、前立腺、唾液腺 (舌下/下顎)、脾臓、精巣、胸腺、子宮、下垂体、上皮小体を含む甲状腺

統計学的有意差の認められた項目を表 3 に示す。

雄では、投与に起因した変化は認められなかった。

雌では、1000ppm 群で腎臓の脳重比の減少、10000ppm 群で腎臓の重量と脳重比、心臓の重量と脳重比の減少が認められたが、大部分の個体別値がそれぞれの対照群の範囲内にあった (表 5)。また、これらの変化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、投与に起因した変化とは考えられなかった。

表 3. 臓器重量

性 別		雄				雌			
		10	100	1000	10000	10	100	1000	10000
心臓	重 量								↓ 88
	脳重比								↓ 86
腎臓	重 量								↓ 91
	脳重比							↓ 91	↓↓ 89

Dunnett の検定、↓ : 0.01<p<0.05, ↓↓ : p<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

表 4. 心臓および腎臓の測定値 (雌)

投与量 (ppm)		0	100	1000	10000
心臓	重量 (g)	0.1636 0.13~0.21			0.1438 0.12~0.17
	脳重比 (%)	32.1131 26.0~42.0			27.7643 23.636~34.694
腎臓	重量 (g)	0.45 0.38~0.53		0.4217 0.35~0.47	0.4085 0.35~0.50
	脳重比 (%)	88.4393 73.077~106.818		80.4531 71.429~88.679	78.7358 67.273~86.275

肉眼的病理検査 ; 途中死亡動物および試験終了時の全生存動物について、剖検を行った。
腎臓の膨満、脾臓の腫大、空腸の膿瘍および癒着、卵巣のう胞等が散発的に認められたが、検体投与に起因した肉眼的所見は認められなかった。

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

副腎、大動脈、脳 (大脳皮質、小脳皮質、髄質/脳橋)、食道、眼および視神経、卵巣、子宮、陰、乳腺 (雌)、骨髄および関節を含む大腿骨、胆嚢、ハーダー氏腺、心臓、腎臓、外眼窩涙腺、大腸 (盲腸、結腸、直腸)、肝臓、肺、リンパ節 (腸間膜、下顎)、精巣上体、前立腺、精嚢、精巣、膵臓、坐骨神経、下垂体、唾液腺 (下顎)、骨格筋 (大腿)、皮膚 (腹部乳腺部)、小腸 (十二指腸、空腸、回腸)、脊髄、脾臓、骨髄を含む胸骨、胃、胸腺、上皮小体を含む甲状腺、舌、気管、膀胱、組織腫瘍を含む全ての肉眼的病変部

認められた主な病理組織所見を表 5 に示す。

100ppm 群の雌で、ハーダー氏腺の亜急性リンパ球性炎症が対照群と比較して増加したが、用量相関性がみられないことより偶発的な変化と考えられた。その他に認められた変化は、本系統のマウスで通常認められる所見であり、いずれも自然発生的な変化で、投与に関連した変化は認められなかった。

以上の結果から、本剤のマウスに対する 13 週間飼料混入投与による亜急性毒性試験の影響として最高用量の 10000ppm でも投与に起因する変化が認められなかったため、無毒性量は雌雄とも 10000ppm (雄; 1552mg/kg/day、雌 ; 1970mg/kg/day) であると判断された。

表 5. 主な病理組織学的所見

性 別		雄					雌				
		0	10	100	1000	10000	0	10	100	1000	10000
投与量 (ppm)		0	10	100	1000	10000	0	10	100	1000	10000
検査動物数		15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
副腎	内因性色素沈着	7	9	9	5	2	13	13	10	10	9
	壊死	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
	紡錘細胞増生	0	0	2	0	1	1	0	0	0	3
甲状腺	拡張	0	1	0	0	1	1	1	3	0	0
	亜急性リンパ球性炎症	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
ハダゲ-氏腺	急性化膿性炎症	0	0	0	2	1	2	0	0	0	0
	変性	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
	壊死	1	1	2	1	0	1	0	1	0	1
	亜急性リンパ球性炎症	7	10	11	6	10	5	8	11*	7	2
心臓	亜急性化膿性炎症	2	0	0	1	1	0	0	0	0	0
	急性化膿性炎症	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	亜急性リンパ球性炎症	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0
腎臓	円柱出現	0	1	2	1	1	5	4	6	4	5
	のう胞	0	1	0	0	0	1	2	1	0	0
	拡張	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
	鈣質沈着	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0
	亜急性リンパ球性炎症	15	13	14	12	11	13	12	12	10	11
	尿細管好塩基性変化	4	5	2	2	4	5	4	7	5	3
肝	単核細胞巢	9	10	12	9	5	10	9	9	7	9
	壊死	0	1	1	0	1	0	1	0	1	1
	亜急性リンパ球性炎症	0	2	0	0	1	1	0	0	0	0
肺	出血	0	0	2	0	1	0	0	0	1	0
	亜急性リンパ球性炎症	1	2	3	1	1	4	2	1	1	3
精巣	限局性萎縮	3	2	2	5	0	—	—	—	—	—
	空胞変性	6	3	5	0	1	—	—	—	—	—
膀胱	亜急性リンパ球性炎症	0	1	0	0	0	4	5	3	2	3

Fisher の直接確率検定、* : p<0.05

3)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-11)

試験機関：チバガイギー社 (米国)

報告書作成年：1989 年 [GLP 対応]

検体の純度：

試験動物：ビーグル犬 (約 5 か月齢)、1 群雄雌各 4 匹

開始時体重：雄 6.0～9.1kg、雌 5.5～7.5kg

試験期間：13 週間 (1988 年 11 月 2 日～1989 年 2 月 17 日)

投与方法：検体をアセトンに溶解して、0、50、1000、15000 および 30000 ppm の濃度で飼料に混和し、1 日約 400g の飼料を約 3 時間、約 13 週にわたって摂食させた。

ただし、30000 ppm 群には投与開始後 3 日間は 15000 ppm の飼料を投与し、その後 30000 ppm の飼料を少なくとも 90 日間投与した。

検体混入飼料の調製頻度は安定性試験の結果に基づいて設定した。

試験項目および結果：

死亡率 ; 全動物を対象に毎日 (平日は午前、午後) 観察した。

試験期間中、死亡動物は認められなかった。

一般状態 ; 全動物を対象に毎日観察した。
 30000 ppm 群の雄で排便の減少および削瘦が認められ、摂餌量の減少によるものと考えられた。
 その他には検体投与に関連した一般状態の所見はみられなかった。

身体検査/聴診 ; 試験開始前および試験 13 週時に、全動物を対象として行った。
 いずれの投与群でも、試験期間を通じて異常は認められなかった。

体重変化 ; 毎週 1 回、給餌前に全動物の体重を測定した。
 体重変化を表 1 に示す。
 30000ppm 群の雄では体重減少および累積増加率の低下が、雌では体重の累積増加率の低下が認められた。これらの体重減少は雌雄とも飼料摂取量減少によるものであった。

表 1. 体重の変化

投与量 (ppm)	雄				雌			
	体重 (kg)			累積増加率 (%)	体重 (kg)			累積増加率 (%)
	投与前	13 週時	増加量		投与前	13 週時	増加量	
0	7.150	8.925	1.775 (100.0)	25.126	6.275	7.500	1.225 (100.0)	20.305
50	7.475	9.850	2.375 (133.8)	31.787	6.675	8.675	2.000 (163.3)	29.405
1000	7.300	9.325	2.025 (114.1)	28.966	6.425	8.275	1.850 (151.0)	28.868
15000	7.975	10.225	2.250 (126.8)	28.781	6.025	7.075	1.050 (85.7)	17.774
30000	6.925	6.600*	-0.325 (-18.3)	-5.321**	6.700	6.625	-0.075 (-6.1)	-1.292*

Dunnett の検定、* : 0.01<p<0.05 ; ** : p<0.01

() 内の数値は対照群に対する変動率 (%)

摂餌量 ; 毎週 1 回、全ての動物の摂餌を測定した。
 30000ppm 群の雌雄で摂餌量の有意な減少 (雄では対照群の約 57%、雌では対照群の 65%) が投与期間を通じてみられ、検体混入飼料に対する忌避が認められた。
 その他には検体投与に関連した変化は認められなかった。

検体摂取量 ; 投与期間中の平均検体摂取量は以下の通りであった。

投与量 (ppm)		50	1000	15000	30000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	2.0	34.9	515.9	927.1
	雌	1.9	39.8	582.4	890.8

血液学的検査 ; 投与開始前および投与 13 週時に全動物の頸静脈から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、白血球数、白血球百分率、血小板数、網赤血球数、ハインツ小体、プロトロンビン時間、赤血球形態ただし、13 週時の検査では網赤血球数とハインツ小体については対照群と 30000ppm 群のみ測定した。

統計学的有意差の認められた項目を表 2 に示す。

30000ppm 群の雌で白血球数の減少が認められた。

同群雄で網赤血球数の減少が認められたが、個体別値が対照群および投与開始前の値の測定範囲内にあり (表 3)、検体投与に起因した変化ではないと考えられた。また、赤血球形態はいずれも正常であった。

表 2. 血液学的検査

検査 時期	性 別	雄				雌				
		投与量 (ppm)	50	1000	15000	30000	50	1000	15000	30000
13 週	白血球数									↓69
	網赤血球数		—	—	—	↓66	—	—	—	

Dunnnett の検定、↓ : 0.01 < p < 0.05

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

— : 測定せず

表 3. 網赤血球数 (雄) の測定値の平均と範囲 単位 (%)

検査時期	0ppm	30000ppm	背景データ
投与開始前	1.275 (0.5~2.0)	1.076 (0.6~1.4)	0.92 (0.525~1.1)
13 週	1.1 (0.8~1.4)	0.725 (0.7~0.8)	

() 内は測定値の範囲

血液生化学的検査 ; 血液学的検査で使用した血液から得られた血清を用い、以下の項目の測定を行った。

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (SGOT)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (SGPT)、総タンパク、アルブミン、A/G 比、総ビリルビン、尿素窒素 (BUN)、グルコース、コレステロール、クレアチニン、γ-グルタミルトランスフェラーゼ (γ-GT)、グロブリン、トリグリセリド、アルカリホスファターゼ (ALP)、乳酸脱水素酵素

(LDH)、カルシウム、クロール、無機リン、カリウム、ナトリウム

統計学的有意差の認められた項目を表4に示す。

30000ppm 群の雄でグルコースの低下が認められた。この変化は摂餌量の減少に関連するものと考えられた。

30000ppm 群雄で BUN およびクロールの増加、15000 および 30000 ppm 群雌で SGPT の減少、並びに 30000 ppm 群雌雄で無機リンの増加が認められたが、これらの個別別値が対照群および投与前の値の測定範囲内にあり (表5および6)、投与に関連した変化ではないと考えられた。

表4. 血液生化学的検査

検査 時期	性別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	50	1000	15000	30000	50	1000	15000	30000
13 週	BUN				↑↑167				
	グルコース				↓↓84				
	SGPT							↓66	↓66
	クロール				↑104				
	無機リン				↑127				↑↑176

Dunnett の検定、↑ ↓ : 0.01 < p < 0.05 ; ↑ ↑ ↓ ↓ : p < 0.01

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

表5. 測定値の平均と範囲 (雄)

項目 (単位)	検査 時期	雄	
		0ppm	30000ppm
BUN (mg/dl)	投与前	15.5 (13~18)	19.25 (13~30)
	13 週	12.25 (11~14)	20.50 (16~25)
クロール (MEQ/L)	投与前	110.75 (109~112)	114.75 (112~117)
	13 週	110.0 (107~112)	114.75 (113~118)
無機リン (mg/dl)	投与前	7.875 (6.2~9.0)	7.075 (6.3~7.5)
	13 週	5.075 (4.1~5.6)	6.425 (5.7~7.3)

() 内は測定値の範囲

表6. 測定値の平均と範囲 (雌)

項目 (単位)	検査 時期	雌		
		0ppm	15000ppm	30000ppm
SGPT (U/L)	投与前	18.75 (12~24)	17.25 (13~22)	17.0 (14~20)
	13 週	29.75 (22~41)	19.5 (14~26)	19.5 (16~24)
無機リン (mg/dl)	投与前	6.15 (5.8~6.5)		7.20 (6.1~9.7)
	13 週	4.176 (3.8~4.9)		7.35 (4.8~9.8)

() 内は測定値の範囲

尿検査 ; 投与前および試験終了時に採取した尿について、以下の項目を検査した。
 外観、尿量、尿比重、pH、蛋白、ビリルビン、糖、ケトン体、ウロビリノーゲン、潜血、沈渣

統計学的有意差の認められた項目を表7に示す。

雌雄とも投与の影響は認められなかった。

30000ppm 群の雄で尿比重の上昇が認められたが、投与前の値に近かったので(表8)偶発的変化であり、検体投与による影響ではないと考えられた。

表7. 尿検査

検査時期	性別	雄			
	投与量 (ppm)	50	1000	15000	30000
13週	尿比重				↑102

Dunnett の検定、↑ : 0.01 < p < 0.05

表8. 尿比重(雄)の測定値の平均と範囲

検査時期	0ppm	30000ppm
投与開始前	1.037 (1.028~1.050)	1.051 (1.032~1.058)
13週	1.029 (1.022~1.042)	1.052 (1.035~1.064)

() 内は測定値の範囲

眼科学的検査 ; 試験開始前および試験終了時に全動物を対象にして、検査した。
 雌雄とも、検体投与に関連した変化は認められなかった。

臓器重量 ; 試験終了時の全動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、体重比および脳重比も算出した。

副腎、脳(脳幹を含む)、精巣上体、心臓、腎臓、肝臓(空の胆嚢を含む)、リンパ節(咽頭後、膝窩)、卵巣、脾臓、精巣、胸腺、上皮小体を含む下垂体、子宮

統計学的有意差の認められた項目を表9に示す。

30000ppm 群雌雄で最終体重の減少がみられた。同群の雄で脳、副腎、咽頭後リンパ節、肝臓体重比の増加、心臓の重量および脳重比の減少、胸腺重量の減少(有意差なし)、並びに雌で脳の体重比の増加が認められ、これらは摂餌量の減少およびそれにとまなう体重の減少に関連した変動と考えられた。膝窩リンパ節の重量および相対重量(体重比と脳重比)の減少は、用量相関性がみられなかったこと、病理組織変化も観察されなかったことから偶発的変化と考えられた。

表 9. 臓器重量

性 別		雄				雌			
投与量 (ppm)		50	1000	15000	30000	50	1000	15000	30000
体 重					↓ 74				89 ^a
脳	体重比				↑↑141				↑120
心 臓	重 量				↓↓ 72				
	脳重比				↓↓ 69				
副 腎	体重比				↑↑164				
肝 臓	体重比				↑118				
咽頭後リンパ節	体重比				↑175				
膝窩リンパ節	重 量		↓↓ 53		↓↓ 45				
	脳重比		↓↓ 49	↓ 67	↓↓ 43			↓ 53	↓ 48
	体重比	↓ 63	↓↓ 48	↓ 59	↓ 59				
胸 腺	重 量				33 ^a	↑180			
	脳重比				30 ^a				
	体重比				41 ^a				

Dunnett の検定、↑↓ : 0.01 < p < 0.05 ; ↑↑↓↓ : p < 0.01

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

^a : 統計学的に有意ではないが、減少傾向がみられた

肉眼的病理検査 ; 試験終了時に各群の全動物について、剖検を行った。

検体投与に起因すると思われる変化は認められなかった。

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

副腎、大動脈、脳 (大脳皮質、小脳皮質、髄質/脳橋)、食道、眼および視神経、卵巣、子宮、膣、乳腺 (雌)、骨髄および関節を含む大腿骨、胆嚢、心臓、腎臓、涙腺、大腸 (盲腸、結腸、直腸)、肝臓、肺、リンパ節 (咽頭後、腸間膜、膝窩)、精巣上体、前立腺、精巣、膵臓、坐骨神経、下垂体、唾液腺 (下顎)、骨格筋 (大腿)、皮膚 (腹部乳腺部) 小腸 (十二指腸、空腸、回腸)、脊髄、脾臓、骨髄を含む胸骨、胃、胸腺、上皮小体を含む甲状腺、舌、気管、膀胱、組織腫瘍を含む全ての肉眼的病変部

表 11 に主な病理組織所見を示した。

30000ppm 群雌雄の全例に軽度から重度のびまん性の胸腺萎縮 (リンパ球数の減少に起因した小葉萎縮による胸腺皮質の全体的狭搾) が認められた。この所見は摂餌量の減少とそれともなう体重減少による影響と考えられる。限局性の胸腺萎縮の頻度および程度には投与に関連した影響は認められず、また、びまん性と限局性との合計にも有意差は認められなかった (表 10)。

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。

その他に認められた所見は自然発生的に観察される変化であり、検体投与との関連はないと考えられた。

表 10. 胸腺萎縮の発生頻度

性 別	雄					雌				
	0	50	1000	15000	30000	0	50	1000	15000	30000
投与量 (ppm)										
(検査動物数)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)
限局性萎縮	3	2	3	2	0	4	3	2	3	0
びまん性萎縮	0	1	0	1	4**	0	0	1	0	4**
合 計	3	3	3	3	4	4	3	3	3	4

Fisher の直接確率検定、** : p<0.01

以上の結果から、本剤のイヌに対する 13 週間飼料混入投与による亜急性毒性試験の影響として、30000ppm 群の雄で排便の減少、消瘦、体重の減少、グルコースの低下、雌で体重増加量の減少が、雌雄で臓器重量の変動および胸腺にびまん性萎縮が認められたことから、無毒性量は 15000ppm (雄 ; 515.9mg/kg/day、雌 ; 582.4mg/kg/day) であると判断された。

表 11. 主な病理組織学的所見

性 別		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	50	1000	15000	30000	0	50	1000	15000	30000
検査動物数		4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
心臓	肥大	0	2	0	0	0	0	0	1	1	0
腎臓	のう胞	0	0	0	0	2	0	0	1	0	0
	線維化	0	0	0	1	1	0	1	1	0	2
	限局性の萎縮	1	1	0	0	1	1	0	0	2	1
	鉍質沈着	3	2	0	3	1	2	0	0	0	3
肝臓	胆管増生	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
	髓外造血	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	単核細胞巢	0	1	1	0	0	4	3	2	2	1
	壊死	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
肺	慢性リンパ球性炎症	0	1	0	0	0	0	1	0	2	0
	慢性化膿性炎症	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	のう胞	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	線維化	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
	肉芽腫性炎症	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0
	亜慢性炎症(リンパ球集簇)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
上皮小体	のう胞 (甲状舌管)	0	1	1	0	1	0	0	2	1	1
下垂体	のう胞	2	2	1	1	1	0	0	2	1	0
胸腺	びまん性萎縮	0	1	0	1	4*	0	0	1	0	4*
	限局性萎縮	3	2	3	2	0	4	3	2	3	0
甲状腺	限局性の C-細胞過形成	1	2	2	3	4	2	3	2	3	3
	のう胞 (甲状舌管)	2	0	0	0	0	0	1	1	0	0
リンパ節	うっ血	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1
	拡張	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0
	赤血球貪食	2	3	1	1	1	1	0	3	1	1
	リンパ球増生	0	0	1	2	1	1	0	1	0	0

Fisher の直接確率検定、* : p<0.01

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

(6) 反復投与神経毒性試験

試験未実施

ラットを用いた 90 日間反復経口毒性試験からの考察で対応

(資料 No.T-12)

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。

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。

以上のことから、トリネキサパックエチルを投与したラットの90日間反復経口毒性試験の試験成績において致死量以下の用量で神経毒性を示す所見がないこと、種々の長期投与試験の試験成績において神経毒性を示す所見がないこと、かつ既知神経毒性物質と化学構造に相関性がないことから、反復神経毒性試験は実施しなかった。

(7). 1年間反復経口投与毒性および発がん性

1-a) ビーグル犬を用いた1年間反復経口投与毒性試験

(資料 No.T-13)

試験機関：チバガイギー社

(米国)

報告書作成年：1992年

[GLP 対応]

検体の純度：

試験動物：ビーグル犬、1群雌雄各4匹、開始時約5ヵ月齢

開始時体重：雄 5.8～8.5kg、雌 4.4～7.0kg

試験期間：52週間（1989年8月14日～1990年8月16日）

投与方法：検体をアセトンに溶解して、0, 40, 1000, 10000および20000ppmの濃度で飼料に混入し、52週間にわたって随時摂食させた。検体混入飼料の調製頻度は安定試験の結果に基づいて設定した。

試験項目および結果：

死亡率 ; 全動物について毎日（平日は午前および午後）観察した。
死亡動物はみられなかった。

一般状態 ; 全動物について毎日観察した。
10000ppm以上の投与群雌雄で粘液便および血便、20000ppm群の雌雄で嘔吐が認められた。これらの症状は散発的であり、軽度であったので毒性学的意義は小さいが、投与に関連した変化と考えられた。

身体検査 ; 試験開始前および試験13週、26週、39週および52週時に、全動物を対象として胸部聴診、腹部触診、聴覚試験、心拍数および直腸温度の測定を含む身体検査を実施した。
いずれの投与群でも、試験期間を通じて異常は認められなかった。

体重変化 ; 投与開始後 13 週間は毎週 1 回、その後は 16 週時から毎月 1 回全生存動物の体重を測定した。いずれの投与群の雌雄においても、体重変化に検体投与に関連した変動は認められなかった。

飼料摂取量 ; 投与開始後 13 週間は毎週 1 回、その後は 16 週時から毎月 1 回全生存動物の飼料摂取量を測定した。
いずれの投与群の雌雄においても、平均飼料摂取量に投与の影響は認められなかった。

検体摂取量 ; 投与期間中の平均検体摂取量は表 1 の通りであった。

表 1. 平均検体摂取量

投与量 (ppm)		40	1000	10000	20000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	1.56	31.62	365.72	726.65
	雌	1.37	39.54	357.13	783.83

血液学的検査 ; 投与開始前および投与開始後 13 週、26 週および 52 週時に全動物の頸静脈から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、総白血球数、白血球百分比、血小板数、網赤血球数 (対照群および 20000ppm 群のみ)、ハインツ小体 (対照群および 20000ppm 群のみ)、プロトロンビン時間、赤血球形態

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を表 2 に示す。

20000ppm 群雌雄で 13 週時に赤血球数およびヘマトクリット値の減少、雌でヘモグロビン濃度の低下が認められた。いずれの検査時期にも、赤血球形態には異常は認められなかった。

その他の有意差のみられた変化は投与量および投与期間との相関性もなく、また一過性にみられた変化であり、投与に関連した変化とは考えられなかった。

表 2. 血液学的検査

検査 時期	性別 投与量 (ppm)	雄				雌			
		40	1000	10000	20000	40	1000	10000	20000
13 週	赤血球数				↓ 83				↓ 82
	ヘマトクリット値				↓ 89				↓ 84
	ヘモグロビン濃度								↓ 84
	好中球桿状核数 ^{a-1)}					↓ 0	↓ 0	↓ 0	↓ 0
	プロトロン時間								↓ 97
26 週	赤血球数				(89)				(85)
	好中球桿状核数 ^{a-2)}				↑0.05				
	単球数							↓ 31	
	好酸球数							↑400	
52 週	赤血球数				↓ 87			↓↓ 82	↓ 86
	リンパ球数	↓ 65							
	単球数					↓ 65	↓↓ 50	↓↓ 55	

Dunnett の検定、↑↓ : P<0.05, ↑↑↓↓ : P<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) ただし、a : 測定値を記載。

a-1 (対照群の値、0.75) , a-2 (対照群の値、0)

() : 統計学的に有意ではないが、減少傾向がみられた

血液生化学的検査 ; 血液学的検査で使用した血液から得られた血清を用い、以下の項目の測定を行った。

SGOT、SGPT、総タンパク、アルブミン、A/G 比、総ビリルビン、BUN、グルコース、コレステロール、CPK、クレアチニン、γ-GT、グロブリン、トリグリセリド、アルカリホスファターゼ (ALP)、LDH、カルシウム、塩素、無機リン、カリウム、ナトリウム

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を表 3 に示す。

コレステロールの増加が 20000ppm 群雌雄で試験期間を通して、10000ppm 群の雌では 13 週および 26 週時に認められた。

その他の有意差のみられた変化は投与量および投与期間との相関性がないことから投与に起因した変化ではないと考えられた。

表 3. 血液生化学的検査

検査 時期	性 別 投与量 (ppm)	雄				雌			
		40	1000	10000	20000	40	1000	10000	20000
13 週	コレステロール				123 ^a			↑↑124	↑138
	総ビリルビン							↑172	
	無機リン	↓ 83							
	ナトリウム		↑102						
26 週	コレステロール				131 ^a			150 ^a	154 ^a
	ALP		↓↓ 71						
	γ-GT						↑183	↑183	
	塩素					↑103			↑↑105
	ナトリウム					↑101			
52 週	コレステロール				136 ^a				↑139
	γ-GT					↑150	↑150		
	ナトリウム						↑↑102	↑101	

Dunnett の検定、↑↓ : P<0.05, ↑↑↓↓ : P<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

^a : 統計学的に有意ではないが、増加がみられた

尿検査

; 血液学的検査と同時期に採取した尿について、以下の項目を検査した。

外観、尿量、比重、pH、蛋白、ビリルビン、グルコース、ケトン体、ウロビリノーゲン、潜血、沈渣

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を表 4 に示す。

雄の 1000ppm 群で尿量の減少 (26 週) と 20000ppm 群で尿比重の上昇 (52 週) が認められたが、一過性であり、また用量相関性がみられなかったことから、生理的な変動と考えられ、投与による影響ではないと考えられた。

表 4. 尿検査

検査 時期	性別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	40	1000	10000	20000	40	1000	10000	20000
26 週	尿量		↓ 35						
52 週	尿比重			↑102					

Dunnett の検定、↑↓ : P<0.05

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

眼科学的検査 ; 試験開始前および試験開始後 26 週および 52 週時に全動物を対象にして、検査した。雌雄とも、検体投与に関連した変化は認められなかった。

臓器重量 ; 試験終了時の全動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比および対脳重比も算出した。

体重 (放血前)、副腎、脳 (脳幹を含む)、精巣上体、心、腎、肝 (空の胆のうを含む)、卵巣、脾、精巣、胸腺、上皮小体を含む甲状腺、子宮
対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を表 5 に示す。

1000ppm 以上の投与群の雄で精巣重量に、雌で子宮の重量および体重比に統計学的有意な低下がみられた。しかし、病理組織学的にこれらの変化を裏づける所見は認められなかった。

その他には、検査したいずれの臓器にも変化は認められなかった。

表 5. 臓器重量

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		40	1000	10000	20000	40	1000	10000	20000
精巣	絶対重量		↓ 79	↓ 74	↓ 75				
子宮	絶対重量						↓ 31	↓ 25	↓ 28
	体重比						↓↓ 30	↓↓ 25	↓ 32

Dunnett の検定、↓ : P<0.05, ↓↓ : P<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

肉眼的病理検査 ; 試験終了時に各群の全動物について、剖検を実施した。
投与に関連した所見は認められなかった。

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

副腎、大動脈、脳、食道、眼および視神経、卵巣、子宮、膈、乳腺（雌）、骨髄および関節を含む大腿骨、胆のう、心、腎、涙腺、大腸、肝、肺、リンパ節（咽頭後、腸間膜）、精巣上体、前立腺、精巣、腓、坐骨神経、下垂体、唾液腺（下顎）、骨格筋（大腿）、皮膚（腹部乳腺部）、小腸、脊髄、脾、骨髄を含む胸骨、胃、胸腺部位、上皮小体を含む甲状腺、舌、気管、膀胱、全ての肉眼的病変部位

認められた病理組織学的所見を表7に示す。

10000 および 20000ppm 群の雌雄で、脳に軽微な限局性の空胞化が認められた（表6）。空胞化は歯状回近くの海馬背内側の小領域または同じ横断面の中脳外側に限局しており、中脳の病巣は20000ppm群のみに認められた。この変化は空胞の数が少なく、限局的で、それに関連した病理学的変化あるいは明瞭な神経学的症状も認められなかった。

その他には検体投与に関連した変化は認められなかった。

表6. 脳における限局性空胞化の発現頻度

投与群 (ppm)	0	40	1000	10000	20000
雄	0/4	0/4	0/4	1/4	4/4**
雌	0/4	0/4	0/4	2/4	4/4**

表中の数の分母は検査動物数、分子は病変を有する動物数

Fisherの直接確率検定 ** : P<0.01

以上の結果から、本剤のイヌに対する52週間飼料混入投与による慢性毒性試験における影響として、10000ppm以上の投与群の雌雄で粘液便および血便、10000ppm群雌でコレステロールの増加、20000ppm群雌雄で嘔吐、赤血球数およびヘマトクリット値の減少、20000ppm群雌でヘモグロビン濃度の低下およびコレステロールの増加が認められた。病理組織学的所見として、10000ppm以上の投与群に脳の限局性空胞化が認められた。したがって、無毒性量は雌雄とも1000ppm（雄31.62mg/kg/day、雌39.54mg/kg/day）であると判断された。

表 7. 病理組織学的所見

性別	雄					雌				
	0	40	1000	10000	20000	0	40	1000	10000	20000
投与量(ppm)	0	40	1000	10000	20000	0	40	1000	10000	20000
検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
舌： 亜急性リンパ球性炎症	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0
唾液腺： 亜急性リンパ球性炎症	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0
小腸： 腺拡張	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
脳： 空胞化	0	0	0	1	4**	0	0	0	2	4**
肺： 異物	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
急性化膿性炎症	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
肉芽腫性炎症	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
線維化	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
慢性化膿性炎症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
慢性リンパ球性炎症	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
腎： 鈣質沈着	0	0	0	1	0	2	1	2	2	2
亜急性化膿性炎症	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
急性化膿性炎症	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
色素沈着	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
脾： うっ血	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
gamna-gandy 小結節	1	0	2	1	1	0	0	1	0	1
胸腺： 萎縮	1	2	2	3	2	2	1	0	2	1
下垂体： のう胞	0	1	1	2	1	0	1	0	0	0
亜急性リンパ球性炎症	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
甲状腺： 限局性のC細胞過形成	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
亜急性リンパ球性炎症	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
上皮小体： のう胞	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
皮膚： 亜急性リンパ球性炎症	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
骨格筋： 肉芽腫炎症	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
子宮： のう胞	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0
心： 出血	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
副腎： 空胞化	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
乳腺： 過形成	0	0	0	0	0	2	1	0	0	0
眼： 亜急性リンパ球性炎症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1

Fisher の直接確率検定、** : P<0.01

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

(資料 No.T-14)

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

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

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