

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。

No \_\_\_\_\_

# 農 薬 抄 録

プロスルホカルブ  
(除草剤)

(改訂年月日) 平成23年3月3日

(作成会社名) シンジェンタ ジャパン株式会社

## 目 次

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-16
IV.	適用および使用上の注意.....	g-17
V.	残留性および環境中予測濃度算定関係.....	g-19
VI.	有用動植物等に及ぼす影響.....	g-24
VII.	使用時安全上の注意、解毒方法等.....	g-39
VIII.	毒性.....	t-1
	<毒性試験一覧表>.....	t-1
	1. 原体.....	t-7
	(1) 急性毒性.....	t-7
	(2) 皮膚および眼に対する刺激性.....	t-14
	(3) 皮膚感作性.....	t-19
	(4) 急性神経毒性.....	t-21
	(5) 急性遅発性神経毒性.....	t-28
	(6) 90日間反復経口投与毒性.....	t-35
	(7) 21日間反復経皮投与毒性.....	t-61
	(8) 90日間反復吸入毒性.....	t-62
	(9) 反復経口投与神経毒性.....	t-63
	(10) 28日間反復投与遅発性神経毒性.....	t-72
	(11) 1年間反復経口投与毒性および発がん性.....	t-73
	(12) 繁殖毒性および催奇形性.....	t-114
	(13) 変異原性.....	t-143
	(14) 生体機能への影響.....	t-161
	(15) 餌の嗜好性低下に関する試験.....	t-166
	(16) その他の試験.....	t-186
	2. 混在物.....	t-188
	(1) 急性毒性.....	t-189
	(2) 変異原性.....	t-190
	3. 製剤.....	f-1
	(1) 急性毒性.....	f-1
	(2) 皮膚および眼に対する刺激性.....	f-5
	(3) 皮膚感作性.....	f-9
IX.	動植物および土壌等における代謝分解.....	m-1
	<代謝分解試験一覧表>.....	m-2

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。

<代謝分解物一覧表> .....	m-8
1. 動物体内運命に関する試験.....	m-12
2. 植物体内運命に関する試験.....	m-44
3. 土壌中運命に関する試験.....	m-71
4. 水中運命に関する試験.....	m-97
5. 土壌吸着性試験 .....	m-104
6. 生物濃縮性試験 .....	m-107
7. 代謝分解のまとめ .....	m-111
8. プロスルホカルブの動植物などにおける代謝分解経路図.....	m-115
9. 代謝分解の概要 .....	m-116
付. プロスルホカルブの開発年表.....	i

## I. 開発の経緯

### 1. 発見・開発の経緯

プロスルホカルブ (pro sulfocarb) は Stauffer 社 (Zeneca 社を経て、現在 Syngenta 社) に創製・開発されたチオカーバメート系の除草剤である。本剤は小麦・大麦等の麦類を始め、ばれいしょ、たまねぎ、とうもろこしなどに高い安全性を有し、一年生のイネ科および広葉雑草に対して安定した効果を発揮する。

チオカーバメート系除草剤の使用の歴史は、Stauffer 社がとうもろこし対象に EPTC を 1950 年代後半に開発・上市したことに始まる。日本においてもチオカーバメート系除草剤は主に水稲用ノビエ防除剤として、モリネート、エスプロカルブ、ベンチオカーブ、ピリブチカルブなどが中期剤、一発処理型除草剤の混合成分として今尚広く使用されている。

プロスルホカルブはヨーロッパにおいて主に麦類・ばれいしょ対象の土壌処理型除草剤として 1988 年に最初に上市された。その後 Syngenta 社は、本剤の優れた土壌処理効果、広い殺草スペクトルに加えて、特に近年問題となっている各種除草剤抵抗性雑草にも有効な特性を再認識し、多くの国において登録再評価を経て上市・販売している。

日本においてプロスルホカルブは、秋播き小麦および大麦対象除草剤として、(財)日本植物調節剤研究協会を通じて平成 13 年度より適用性試験が開始された [試験名: SYJ-100 乳剤、プロスルホカルブ: 78.4%含有 (適用性試験時には 800 g/L として表示)]。平成 15 年~16 年度にかけて、北海道~本州全域での試験で相次いで適用性が確認され、同協会から秋播き小麦および大麦対象の出芽前~麦 1-2 葉期における茎葉兼土壌処理型除草剤として実用化可能の判定が得られた。その後、平成 20 年度までに、ばれいしょ、たまねぎ、にんじん、とうもろこしの各作物対象の土壌処理型除草剤としても、実用化可能の判定が得られている。

これらと並行し、各種安全性評価試験結果に基づきプロスルホカルブおよび SYJ-100 乳剤 (商品名: ボクサー) の安全性を確認し、平成 19 年に農薬登録申請を行った。プロスルホカルブは平成 20 年に食品安全委員会 農薬専門調査会において評価され、2 年間慢性毒性試験/発がん性併合試験の無毒性量 (1.9mg/kg/日) に基づき、安全係数 100 として一日許容摂取量 (ADI) は 0.019 mg/kg/日と設定され、平成 22 年 8 月に農薬登録された。

今後も実用化可能な各種作物に適用拡大予定である。

### 2. 有用性と特徴

#### 2-1. 小麦・大麦対象除草剤として

日本における麦作は、水田裏作、あるいは北海道における夏作の豆類・テンサイとの輪作体系として、ほとんどが秋播き栽培されており、小麦、大麦 (二条、六条、ハダカムギ) が主体である。雑草防除は、播種後に土壌処理剤が使用されることが多いが、イネ科雑草には有効でも広葉雑草が残存したり、残効が短いことにより、西南暖地などでは越年した残存個体が早春季から生育することによる雑草害も問題となることがある。

プロスルホカルブは以下のような特長をもち、我国の小麦および大麦栽培に適した播種後茎葉兼土壌処理剤として有用である。

- ① 小麦および大麦に対する高い安全性

- ② 一年生イネ科から広葉にわたる幅広い殺草スペクトル
- ③ 安定した土壌処理効果と残効性
- ④ 土壌処理および雑草の発生初期までの茎葉処理効果を併せ持ち、発生前～麦類の1-2葉期における広い散布適期
- ⑤ 最近問題となりつつある除草剤（ジニトロアニリン系、あるいはスルホニルウレア系）抵抗性雑草にも有効

## 2-2. 他の作物対象除草剤として

プロスルホカルブは、小麦・大麦以外にも、ばれいしょ、たまねぎ、にんじん、とうもろこしなどの各作物に対しても安全性が高く、それぞれ植え付けあるいは播種後の土壌処理型除草剤として有用性が高い。

## 3. 諸外国における登録状況

プロスルホカルブは、ヨーロッパ各国において麦類用除草剤として登録がある他、ばれいしょ用としても登録がある。さらに、たまねぎ・にんじんなどの野菜類についても適用拡大されている。プロスルホカルブは2007年に欧州連合（EU）において再評価され、一日摂取許容量（ADI）は0.005mg/kg 体重/日と設定された。オーストラリアにおいては2008年に登録がなされ、ADIは0.02mg/kg 体重/日と設定された。尚、Codex 基準値設定のための国際的な評価（JMPR）は現在計画されていない。

### 諸外国における登録状況（抜粋）

2010年2月現在

国名	登録された剤	登録時期	適用作物
スイス	BOXER	1987年1月15日	大麦（冬作）、ばれいしょ、ライ麦（冬作）、スペルトコムギ、ライコムギ、小麦（冬作）
ベルギー	DEFI	1988年8月31日	大麦（冬作）、ばれいしょ、にんじん、ライ麦、スペルトコムギ、ライコムギ、小麦（冬作）
フランス	DEFI	1988年10月1日	大麦（冬作）、ケシノミ、ばれいしょ、ライ麦（冬作）、ライコムギ、小麦（冬作）など
ルクセンブルク	DEFI	1990年5月29日	大麦、ばれいしょ、ライ麦、スペルトコムギ、ライコムギ、小麦（冬作）
スペイン	AUROS	1990年10月1日	大麦、えんどう、ケシノミ、ばれいしょ、小麦など
オランダ	BOXER	1990年11月14日	大麦（冬作）、ばれいしょ、小麦（冬作）など
デンマーク	BOXER EC	1993年7月20日	ばれいしょ、穀類など
スウェーデン	BOXER	1994年3月17日	ばれいしょ、穀類
イタリア	ARCADE	1994年7月30日	大麦、小麦
オーストリア	BOXER	1996年3月12日	大麦、そらまめ、えんどう、ケシノミ、ばれいしょ、小麦（冬作）、穀類
ドイツ	BOXER	1996年3月12日	レモンバーム、大麦、キャラウェイ、セルリアック、カモミール、チャイブ、そらまめ、たまねぎ、えんどう、ばれいしょ、リーキ、スペルトコムギなど

国名	登録された剤	登録時期	適用作物
キプロス	DEFI 80 EC	1998年1月26日	大麦、ばれいしょ、小麦
ギリシャ	BOXER 800 EC	2003年9月4日	大麦、ばれいしょ、小麦
ポルトガル	BOXER	2004年1月6日	小麦
英国	DEFY	2005年10月27日	大麦(冬作)、ばれいしょ、小麦(冬作)
ラトビア	BOXER 800 EC	2006年5月2日	大麦(冬作)、キャラウェイ、えんどう、ばれいしょ、ライコムギ、小麦(冬作)など
エストニア	BOXER 800 EC	2006年12月13日	いんげんまめ、キャラウェイ、えんどう、ばれいしょ、ライコムギ、小麦(冬作)など
リトアニア	BOXER 800 EC	2007年1月26日	キャラウェイ、えんどう、ばれいしょ、小麦(冬作)
チェコ	BOXER	2007年3月15日	えんどう、ばれいしょ、ひまわり、小麦(冬作)
フィンランド	BOXER	2007年3月28日	キャラウェイ、ばれいしょ
スロベニア	BOXER	2007年5月29日	大麦(春作)、そらまめ、たまねぎ、えんどう、ばれいしょ、穀類
ルーマニア	BOXER	2008年1月26日	にんじん、たまねぎ、ばれいしょ
オーストラリア	BOXER GOLD	2008年2月1日	大麦、小麦
アイルランド	DEFY	2008年3月12日	大麦(冬作)、ばれいしょ、小麦(冬作)
ノルウェー	BOXER	2009年7月3日	ライ麦、小麦(冬作)

## II. 物理的・化学的性状

### 1. 有効成分の名称および化学構造

(1) 一般名

プロスルホカルブ (prosulfocarb) (ISO名)

(2) 別名

商品名: ボクサー (Boxer)

試験名: ICI574、SC-0574、R-15574、SYJ-100

(3) 化学名

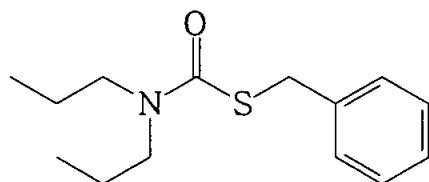
*S*-ベンジル=ジプロピルチオカルバマート (IUPAC)

*S*-benzyl dipropylthiocarbamate (IUPAC)

*S*-(フェニルメチル) ジプロピルカルバモチオアート (CA)

*S*-(phenylmethyl) dipropylcarbamothioate (CA)

(4) 構造式



(5) 分子式

C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>NOS

(6) 分子量

251.4

(7) CAS 番号

52888-80-9

2. 有効成分の物理的・化学的性状

資料番号	項目	測定値 (測定条件)	測定方法	試験機関 (報告年)		
PC-01 GLP	外観、臭気	淡黄色液体、硫黄臭 (色調、形状：20.5±0.5℃) (臭気：23.0±0.5℃)	官能法 (色調、形状および臭気)	Safepharma Laboratories (英国、2000)		
	密度	1.04 g/cm <sup>3</sup> (20.0±0.5℃)	OECD109 (比重瓶法)			
	融点	-20℃未満	OECD102 (凝固点測定)			
	沸点	341℃ (102.25kPa)	OECD103 (示差走査熱量分析法)			
	蒸気圧	7.9×10 <sup>-7</sup> kPa (20℃)	EEC A4 (蒸気圧天秤法)			
	水溶解度	13.0 mg/L (20.0±0.5℃)	OECD105 (フラスコ法)			
PC-02 GLP	有機溶媒 溶解度	キシレン	5~95% (w/w) の範囲において 任意の割合で完 全に溶解する。 (20.0±0.5℃)	OECD105 (フラスコ法) (原体を用いた)	Safepharma Laboratories (英国、2000)	
		1,2-ジクロロエタン				
		酢酸エチル				
		メタノール				
		アセトン				
		n-オクタノール				
		n-ヘプタン				
PC-03 GLP	解離定数	解離せず	OECD112 (分光光度滴定法)	Solvias AG (スイス、2005)		
PC-01 GLP	オクタノール/水 分配係数	LogP <sub>ow</sub> =4.48 (30℃)	OECD117 (HPLC法)	Safepharma Laboratories (英国、2000)		
PC-10 (M-20) GLP	生物 濃縮性	設定濃度	BCF <sub>k</sub> *	BCF <sub>ss</sub> *	OECD305E (標識体を用いた)	Analytical Biochemistry Laboratories, Inc (米国、1990)
		0.05mg/L	710	770		
		0.005mg/L	430	430		
		*BCFは総残留放射能に基づく値				
PC-04 GLP	熱安定性	150℃付近までほとんど分解せず (重量減少：100~150℃で 1%未満)	OECD113 (示差走査熱分析法および熱重量分析法) (原体を用いた)	Syngenta Technology & Projects (スイス、2005)		
PC-05 (M-16) GLP	加水分解 性	DT <sub>50</sub> >30日 (25℃、pH4、7、9)	農林水産省農薬テストガイドライ ン12農産第8147号、OECD111	Syngenta Crop Protection AG (スイス、2004)		
PC-06 (M-17) GLP	水中 光分解 緩衝液 (pH7、 滅菌)	照射下：DT <sub>50</sub> >10日 (20±3℃) 遮光下：DT <sub>50</sub> >10日 (20±3℃) 光源：キセノンアークランプ 照度：45.6 W/m <sup>2</sup> (300~400nm) 期間：10日	91/414/EEC	Huntingdon Life Sciences (英国、2000)		
PC-07 (M-18) GLP	水中 光分解 自然水 (滅菌)	照射下：t <sub>1/2</sub> =93.5日 (東京春季と して) (25±2℃) 光源：キセノンアークランプ 照度：15.54 W/m <sup>2</sup> (300~400nm) 期間：50日	農林水産省農薬テストガイドライ ン12農産第8147号、91/414/EEC	Syngenta Jealott's Hill International Research Centre (英国、2005)		

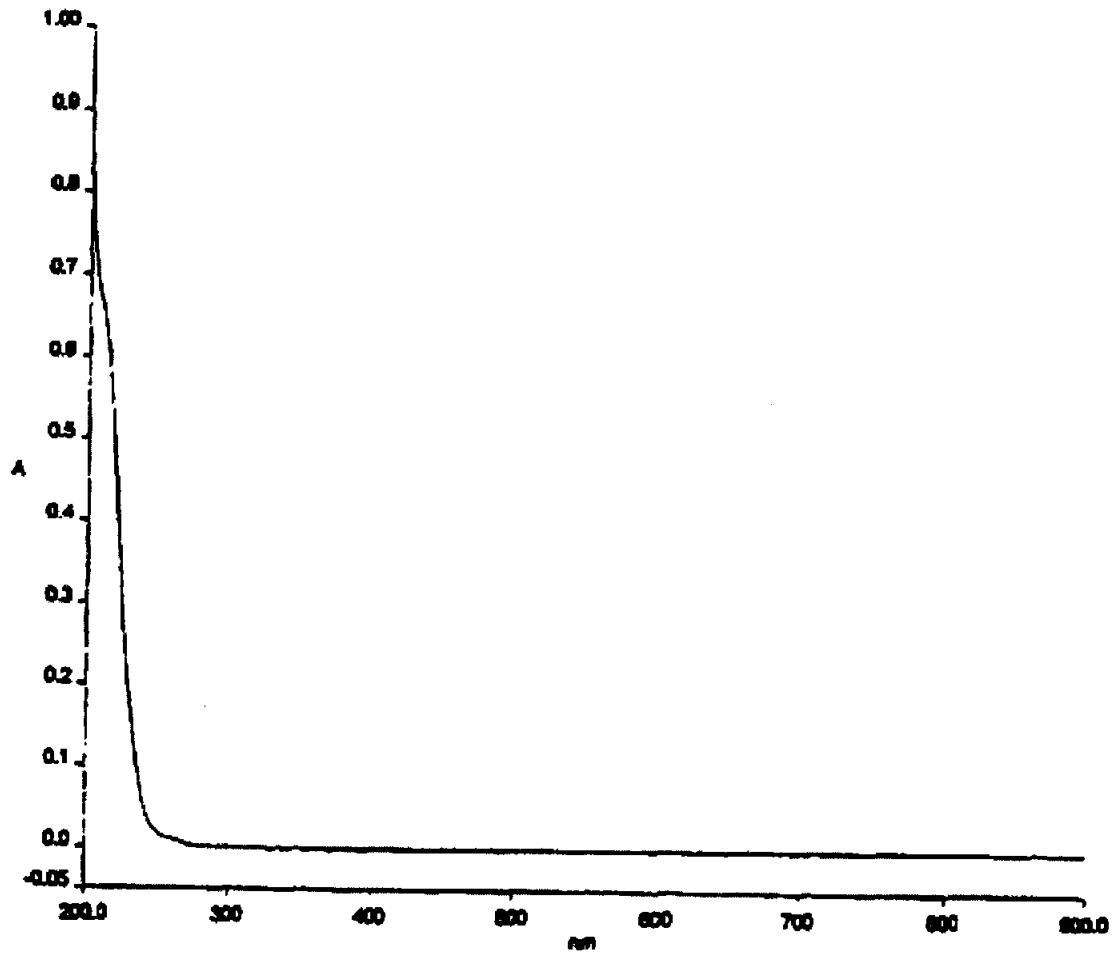


本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

資料番号	項目	測定値 (測定条件)	測定方法	試験機関 (報告年)
PC-08 (M-19) GLP	土壌 吸着 係数	K =56.7、54.1、27.6、37.5、27.0 K <sub>oc</sub> =1743、1551、2760、1469、712 (19.4±0.1℃)	OECD106	Syngenta Crop Protection AG (スイス、2004)
PC-01 GLP	スペクトル	g-6～g-11 頁参照	UV/VIS (OECD101)、IR、EI/MS、 <sup>1</sup> H-NMR	Safeparm Laboratories (英国、2000)
PC-09 GLP		g-12 頁参照	<sup>13</sup> C-NMR	Syngenta Crop Protection Munchwilen AG (スイス、2005)

## UV/VIS、MS、IR、<sup>1</sup>H-NMR および <sup>13</sup>C NMR スペクトル

### UV/VIS スペクトル (中性条件)

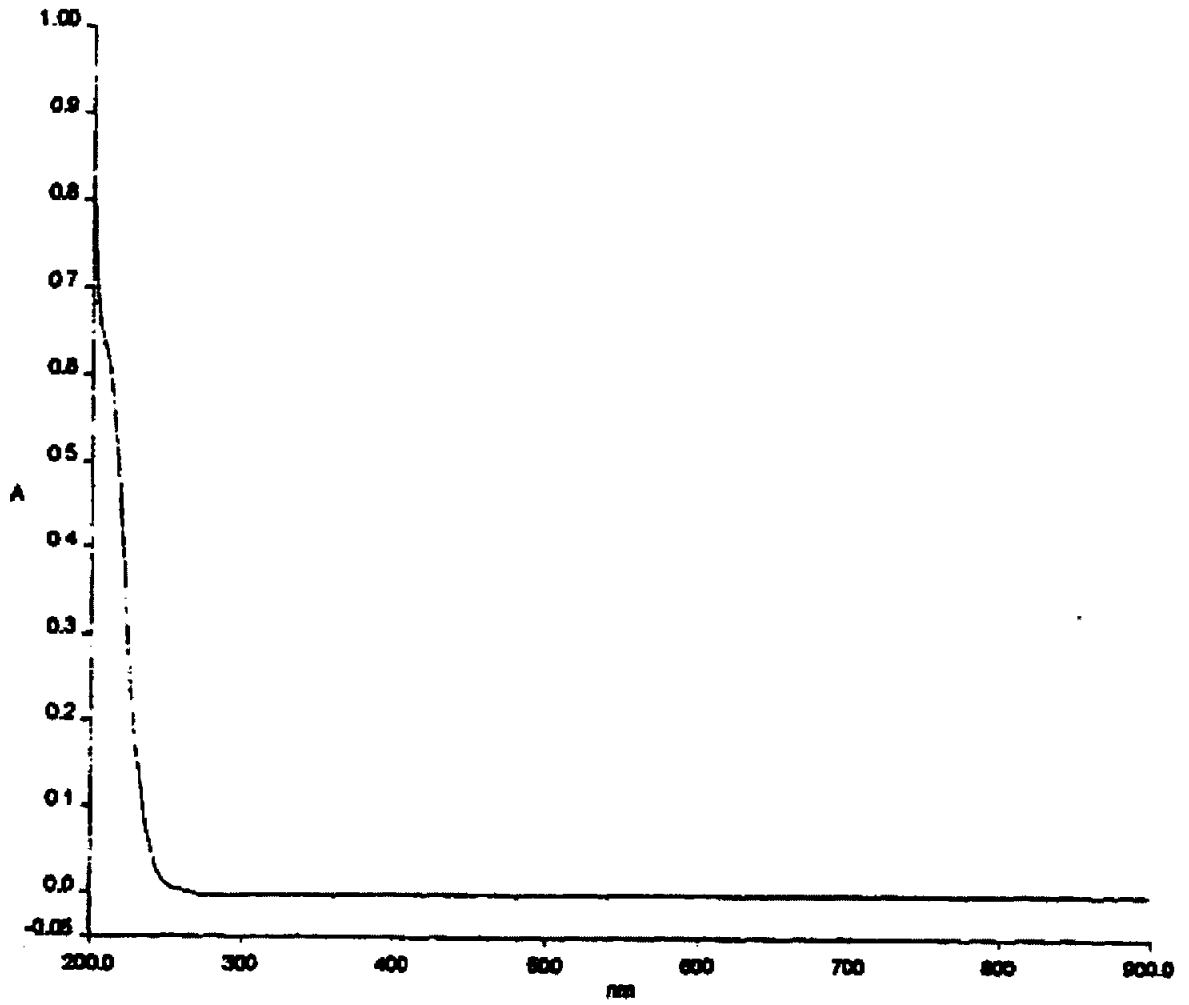


### 分析条件

濃 度	8.86 ppm (メタノール : 水 = 90 : 10 v/v 溶液中)
光路幅	10 mm (石英セル)

使用した溶媒に推奨されるカットオフ波長より長波長側には吸収極大は認められなかった。

UV/VIS スペクトル (酸性条件)

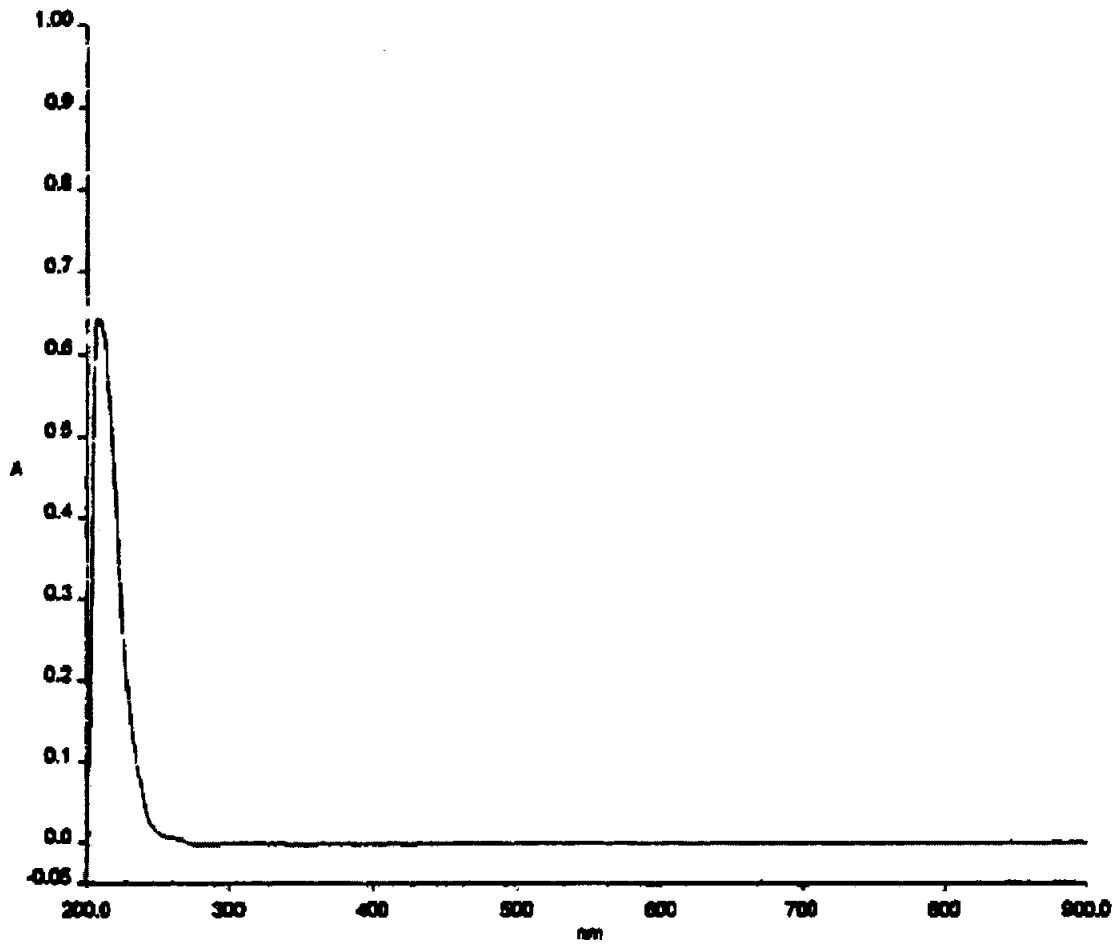


分析条件

濃 度	8.86 ppm (メタノール : 0.1M 塩酸=90 : 10 v/v 溶液中)
光路幅	10 mm (石英セル)

使用した溶媒に推奨されるカットオフ波長より長波長側には吸収極大は認められなかった。

UV/VIS スペクトル (塩基性条件)

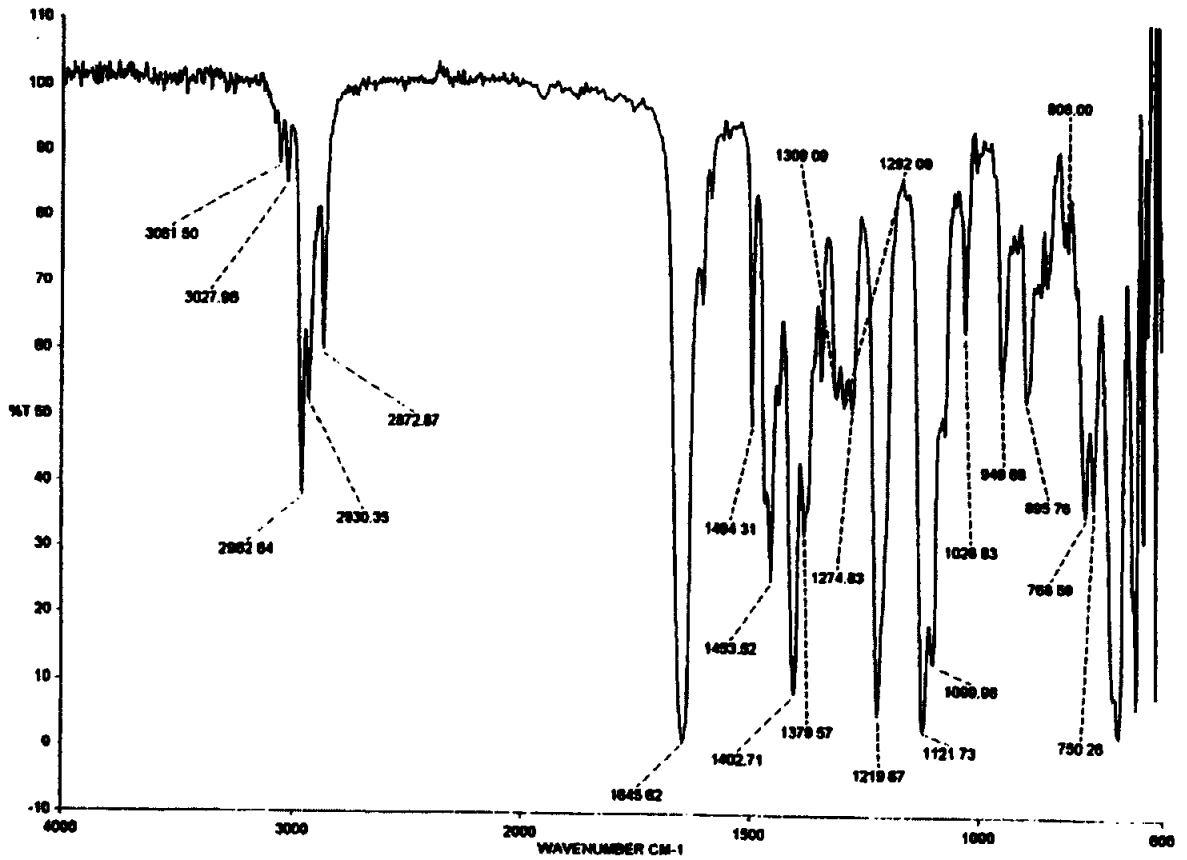


分析条件

濃 度	8.86 ppm (メタノール : 0.1M 水酸化ナトリウム = 90 : 10 v/v 溶液中)
光路幅	10 mm (石英セル)

使用した溶媒に推奨されるカットオフ波長より長波長側には吸収極大は認められなかった。

IR スペクトル



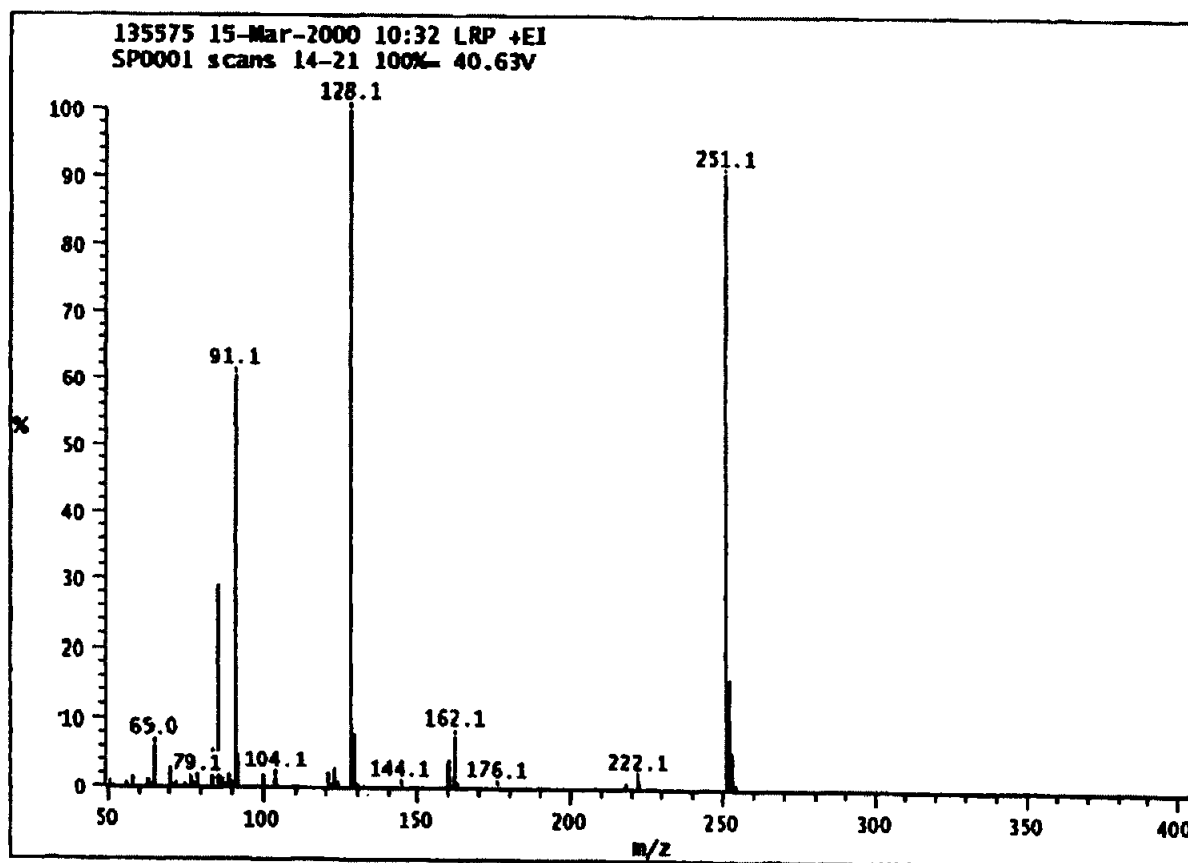
分析条件

試料調製	セレン化亜鉛プレート
測定温度	20.0°C

帰 属

吸収波数 (cm <sup>-1</sup> )	部位
約 3062 約 3028	C-H 伸縮、芳香族
約 2963 約 2930 約 2873	C-H 伸縮、アルカン/アルキル基
約 1646	C=O 伸縮、カルボニル基
約 1400~1250	C-N 伸縮、窒素化合物
約 800~700	C-H 面外変角、芳香族の置換基

MS スペクトル



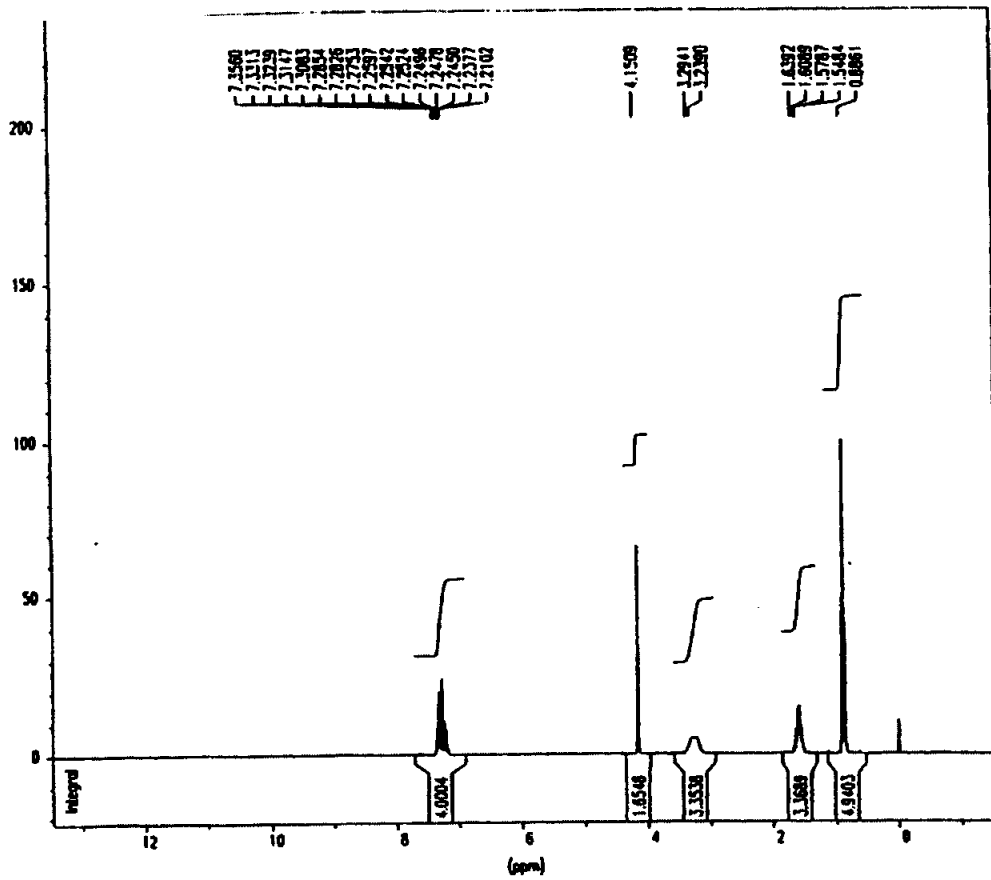
分析条件

イオン化モード	電子衝突
---------	------

帰 属

E/Z	フラグメント
91.1	Ph-CH <sub>2</sub>
128.1	-CO-N-(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
251.1	Ph-CH <sub>2</sub> -S-CO-N-(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>

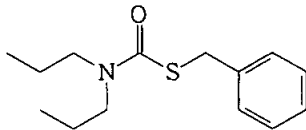
<sup>1</sup>H-NMR スペクトル



分析条件

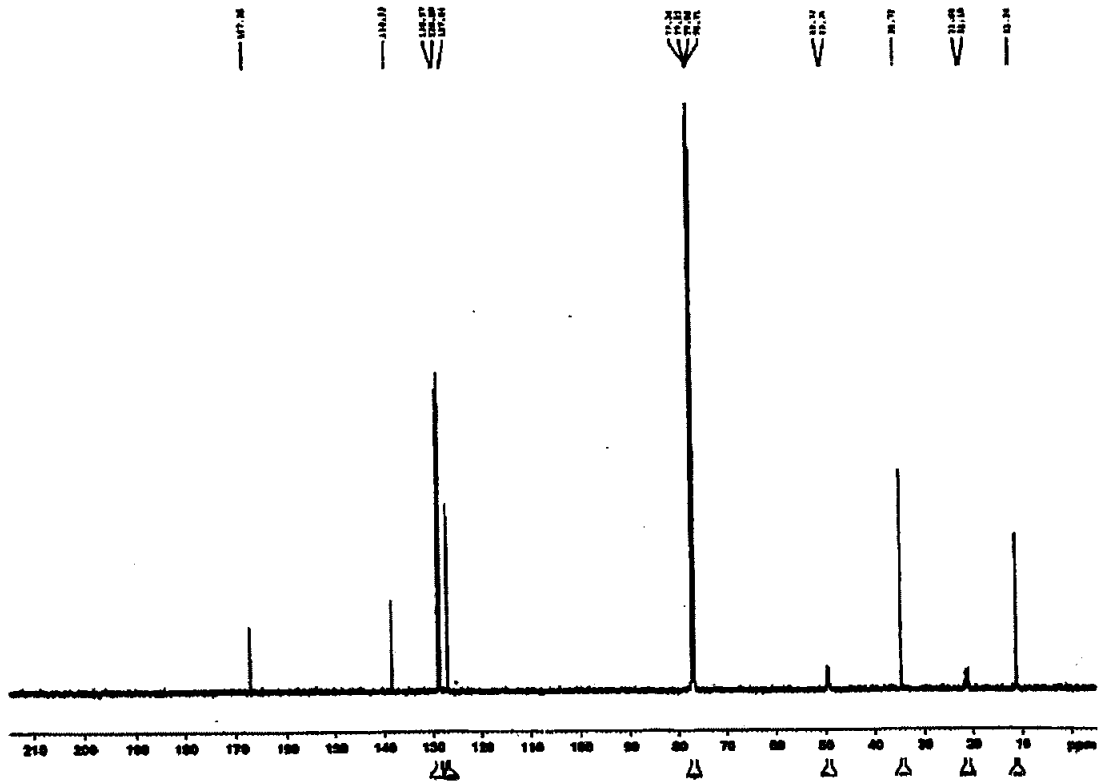
核	<sup>1</sup> H (250 MHz)
溶 媒	CDCl <sub>3</sub> に溶解
内部標準	TMS

帰 属



化学シフト[ppm]	プロトン数	帰属
0.8	6	-CH <sub>3</sub> ×2
1.5~1.6	4	-N-(CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> )×2
3.2~3.3	4	-N-(CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> )×2
4.2	2	Ph-CH <sub>2</sub> -S-
7.2~7.4	5	CH-×5 (芳香族)

$^{13}\text{C}$ -NMR スペクトル

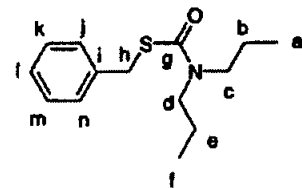


分析条件

核	$^{13}\text{C}$ (100 MHz)
溶 媒	$\text{CDCl}_3$ に溶解

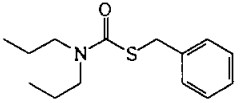
帰 属

化学シフト [ppm]	帰 属
11.2	a & f
21.1 / 21.6	b & e
34.7	h
49.4 / 49.7	c & d
76.7~77.3	溶媒のピーク
127.0	l
128.5	j & n
129.0	k & m
138.3	i
167.3	g





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 又は略称	化学名			規格値	通常値
有効成分	プロスタカリン®	S-ベンジル=ジプロピルチオカルバマート		C <sub>14</sub> H <sub>21</sub> NOS 251.4		

#### 4. 製剤の組成

##### 78.4% 乳剤 (ボクサー)

プロスルホカルブ	.....	78.4%
有機溶剤、界面活性剤等	.....	21.6%

##### 7.0% 粉粒剤 (キックボクサー)

プロスルホカルブ	.....	7.0%
リニュロン	.....	1.75%
鋳物質 等	.....	91.25%

### III. 生物活性

#### 1. 活性の範囲

プロスルホカルブは畑地に発生するスズメノテッポウ、スズメノカタビラ、メヒシバなどのイネ科雑草をはじめ、ヤエムグラ、ハコベ、ナズナ、ヒユ類などの広葉雑草にわたる一年生雑草全般に広い殺草スペクトルを有し、これらの雑草に対して発生前から発生初期にかけての処理で高い除草活性を示す。

#### 2. 作用機構

プロスルホカルブは雑草に対して、出芽前土壌処理の場合は幼芽部・根部から、出芽後茎葉処理の場合は茎葉部・根部から吸収され、すみやかに生長点に移行する。主に脂質合成系( )を阻害し、生体膜変性を誘起し、細胞分裂に影響を与えて雑草を枯死させる。副次的な作用として、クチクラ層のワックス形成の阻害作用もある。

麦類と雑草との選択性は、作物と雑草との位置選択性および代謝活性の違いによって成り立っている。薬剤土壌処理層により近い表層から発芽する雑草種子は、適正な深度で播種された麦類よりも幼芽部・根部におけるプロスルホカルブの暴露・吸収量が多くなること、さらに麦類は生体内抱合酵素であるグルタチオン S-トランスフェラーゼによる代謝活性により、プロスルホカルブを体内で速やかに解毒代謝できることの両面が全体の作物選択性として働いているものと考えられている。尚、その他の適用可能な作物でも同様の機構が働くものと推測される。

#### 3. 作用特性

- 吸収部位 : 吸収部位は主に幼芽部および根部である。
- 効果発現 : 雑草発生前に処理された雑草は出芽後に速やかに生育停止し、また発生後処理の場合は生育遅延からネクロシスを経て、それぞれ枯死に至る。
- 処理時期 : 雑草の出芽前土壌処理から出芽後生育初期 (2 葉期以下) 茎葉処理の範囲で有効である。
- 薬害特性 : 申請薬量範囲である 320~400g/10a (有効成分) で使用した場合、適正深度で播種された小麦・大麦に対する安全性は高い。しかし、覆土や碎土が不十分で種子が土壌表面上に出るような場合、さらに土壌湿度が極端に高い条件が重なると、麦類種子に対するプロスルホカルブの暴露量が過剰になることで薬害が発生することがあるので、播種条件・処理時の土壌湿度について注意が必要である。
- 残効性 : プロスルホカルブの残効性は、320~400g/10a (有効成分) を秋播き小麦あるいは大麦の播種直後に処理した場合に、スズメノテッポウ、ヤエムグラに対して処理後 60 日以上残効性がある。

#### IV. 適用および使用上の注意

##### 1. 78.4%プロスルホカルブ乳剤（ボクサー）

##### (1) 適用病害虫の範囲および使用方法

作物名	適用 雑草名	使用時期	使用量		本剤の 使用回数	使用 方法	適用 地帯	プロスルホカル ブを含む農薬の 総使用回数					
			薬量	希釈 水量									
小麦 (春播)	一年生 雑草	は種後出芽前～出 芽揃期 (雑草発生前～雑 草発生始期まで)	400 ～ 500m L/10a	100L/ 10a	1回	雑草茎 葉散布 又は全 面土壌 散布	北海道	2回以内					
麦類 (秋播)		は種後～麦2葉期 まで (雑草発生前～雑 草発生始期)		70～ 100L/ 10a									
とうもろこし 飼料用 とうもろこし		は種後出芽前 (雑草発生前)		100L/ 10a					2回以内	2回以内	全域	1回	
にんじん													植付後萌芽前 (雑草発生前)
ばれいしょ													定植後又は中耕後 (雑草発生前)但 し、収穫45日前ま で
たまねぎ													

##### (2) 使用上の注意事項

- 1) 使用量に合わせて薬液を調製し、使い切ること。
- 2) 雑草の発生前～発芽始めの散布が有効であるが、雑草の生育が進むと効果が低下するので使用時期を失しないように散布すること。
- 3) 飼料用とうもろこしで堆肥を多く施用した圃場では、低薬量でイネ科雑草に効果が劣る場合があるので、広葉雑草優占圃場で使用すること。
- 4) 土壌が極端に乾燥していると除草効果が劣ることがあるので、希釈水量を多めに散布するか、土壌が適度な水分を含んでいるときに散布すること。
- 5) 砂土での使用は避けること。
- 6) 本剤の使用により、麦類に一過性の薬害（黄斑、縮葉）を生ずることがあるが、その後の生育に影響はない。
- 7) 植物に薬液が付着すると薬害を生ずる恐れがあるので、付近の農作物等に薬液がかからないように散布すること。
- 8) 碎土、整地はできるだけいねいに行い、種子が露出しないように覆土はできるだけいね

いに行うこと。

- 9) 麦類に使用する場合、次のような条件下では薬害が生ずるおそれがあるため使用をさけること。
  - ①水田裏作の排水不良の畑。
  - ②散播栽培で覆土を行わない場合。
- 10) にんじんに使用する場合、薬害を生ずるおそれがあるため必ず所定薬量を守り、均一に散布すること。
- 11) たまねぎの中耕後に使用する場合は定植後の土壌処理剤との組み合わせで使用する。
- 12) 蚕に影響があるので桑にかからないように注意すること。
- 13) 激しい降雨が予想される場合の使用は避けること。
- 14) 容器、空袋等は圃場などに放置せず、適切に処理すること。
- 15) 本剤の使用に当っては、使用量、使用時期、使用方法等を誤らないように注意し、特に初めて使用する場合には、普及指導センター、病害虫防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。

### 3. 水産動植物に有害な農薬についてはその旨

- 1) 水産動植物（藻類）に影響を及ぼす恐れがあるので、河川、養殖池等に飛散、流入しないよう注意して使用すること。
- 2) 使用残りの薬液が生じないように調整を行い、使いきる。散布器具及び容器の洗浄水は、河川等に流さないこと。また、空容器、空袋等は水産動植物に影響を与えないよう適切に処理すること。

(2) 7.0% 粉粒剤 (キックボクサー細粒剤F)

1. 適用病害虫の範囲および使用方法

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯	プロスホカルブを含む農薬の総使用回数	リニロンを含む農薬の総使用回数
小麦 (秋播)	一年生雑草	は種後出芽前 (雑草発生前)	全土壌(砂土を除く)	3~ 4kg/10a	1回	全面土壌 散布	全域(北海道を除く)	2回以内	1回
大麦 (秋播)									

2. 使用上の注意事項

- 1) 使用量に合わせ秤量し、使いきること。
- 2) 雑草が発生した後の散布は効果が劣るので、雑草の発生前に散布すること。
- 3) 土壌が極端に乾燥していると除草効果が劣ることがあるので、土壌が適度な水分を含んでいるときに散布すること。
- 4) 砂土での使用は避けること。
- 5) 本剤の使用により、一過性の薬害(黄斑、縮葉、生育抑制)を生ずることがあるが、その後の生育に影響はない。
- 6) 植物に薬剤が付着すると薬害を生ずる恐れがあるので、付近の農作物等に薬剤がかからないように散布すること。
- 7) 碎土、整地はできるだけいねいに行い、種子が露出しないように覆土はできるだけいねいに行うこと。
- 8) 麦類に使用する場合、次のような条件下では薬害が生ずるおそれがあるため使用をさけること。
  - ①水田裏作の排水不良の畑。
  - ②散播栽培で覆土を行わない場合。
- 9) 蚕に影響があるので桑にかからないように注意すること。
- 10) 激しい降雨が予想される場合の使用は避けること。
- 11) 本剤は後作物に対して影響を及ぼすことがあるので注意すること。特に、あぶらな科、うり科、なす科及びまめ科の作物は影響を受けやすいので、本剤処理後3ヶ月以内にこれらを後作物として栽培しないこと。
- 12) 容器、空袋等は圃場などに放置せず、適切に処理すること。
- 13) 本剤の使用に当っては、使用量、使用時期、使用方法等を誤らないように注意し、特に初めて使用する場合には、普及指導センター、病害虫防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。

3. 水産動植物に有害な農薬についてはその旨

この登録に係る使用方法では該当がない。

## V. 残留性および環境中予測濃度算定関係

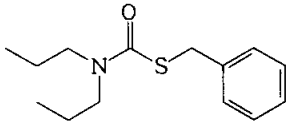
### 1. 作物残留試験

#### (1) 分析法の原理と操作概要

##### プロスルホカルブの分析方法

粉砕した分析試料に水を添加して膨潤後、含水アセトニトリルで抽出する。分取した抽出液を C<sub>18</sub> ミニカラムおよびグラファイトカーボンミニカラム等で精製して、LC/MS/MS 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	親化合物への換算係数
プロスルホカルブ	S-ベンジル=ジプロピルチオカルバマート	C <sub>14</sub> H <sub>21</sub> NOS	251.4	—
[a]				

[ ]内は代謝経路および代謝物一覧表中の記号

(3) 残留試験結果

作物名 (栽培形態) [分析部位] 年度	剤 型 (有効成分量) 希釈倍数 または使用量 使用方法	試料調製場所	使用 回数	経過 日数	分 析 結 果			
					公的分析機関		社内分析機関	
					残留農薬研究所		シンジェンタ ジャパン(株)	
					プロスルホカルブ [a]		プロスルホカルブ [a]	
					分析値(ppm)		分析値(ppm)	
最高値	平均値	最高値	平均値					
小麦 (露地) [玄麦] 平成 16-17 年度	78.4%乳剤 500mL/70L/10a 全面散布	日植調研究所	0 2	- 162	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01
		日植調 福岡試験地	0 2	- 80	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01
大麦 (露地) [玄麦] 平成 16-17 年度	78.4%乳剤 500mL/70L/10a 全面散布	日植調研究所	0 2	- 147	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01
		日植調 福岡試験地	0 2	- 80	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01
とうもろこし [未成熟子実] 平成 19 年度	78.4%乳剤 500mL/70L/10a 全面土壌処理	愛媛県畜産試験場	0 1	- 87	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01
		熊本農研センター 畜産研究所	0 1	- 78	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01
とうもろこし [乾燥子実] 平成 19 年度	78.4%乳剤 500mL/70L/10a 全面土壌処理	愛媛県畜産試験場	0 1	- 109	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01
		熊本農研センター 畜産研究所	0 1	- 98	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01
とうもろこし [青刈り] 平成 19 年度	78.4%乳剤 500mL/70L/10a 全面土壌処理	愛媛県畜産試験場	0 1	- 98	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01
		熊本農研センター 畜産研究所	0 1	- 78	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01
ばれいしょ [塊茎] 平成 19 年度	78.4%乳剤 500mL/70L/10a 全面土壌処理	日植調 十勝試験地	0 1	- 102	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01
		日植調研究所	0 1	- 86	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01
たまねぎ [鱗茎] 平成 19 年度	78.4%乳剤 500mL/70L/10a 全面散布	北海道 農研センター	0 2 2	- 52 67	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
			2 2	82 45	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01
			2 2	60 75	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01
		佐賀農研センター 白石分場	0 2 2	- 45 60	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
			2 2	75 45	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01
			2 2	75 45	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01
たまねぎ [鱗茎] 平成 21 年度	78.4%乳剤 500mL/70L/10a 全面散布	日植調 北海道試験地	0 2	- 45	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01
		青森農総センター 畑作園芸試験場	0 1	- 97	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01
にんじん [根部] 平成 20 年度	78.4%乳剤 500mL/70L/10a 全面土壌処理	日植調研究所	0 1	- 108	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01
		日植調研究所	0 1	- 108	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01

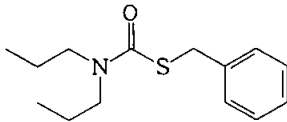


## 2. 土壌残留試験

### (1) 分析法の原理と操作概要

土壌試料をアセトン/水混液で抽出し、抽出液を濃縮する。濃縮液を珪藻土カラムに吸着させ、酢酸エチルで抽出し、抽出液を濃縮する。濃縮液をシリカゲルミニカラム等を用いて精製後に、高速液体クロマトグラフィーで濃度を分析定量する。

### (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	親化合物への換算係数
プロスルホカブ <sup>a</sup>	S-ベンジル=ジプロピル チオカルバマート	C <sub>14</sub> H <sub>21</sub> NOS	251.4	—
[a]				

[ ]内は代謝経路および代謝物一覧表中の記号



2) 容器内試験 (畑地)

推定半減期： 親化合物 沖積土壌・埴壤土 約 22 日  
火山灰土壌・埴壤土 約 38 日

分析機関: シンジェンタジャパン株式会社

資料 番号	試料調製 および 採取場所	被験物質の 処理方法		経 過 日 数	分析値(ppm)				
					プロスルホカルブ [a]				
					濃度	回数			
SR-02	日植調 福島  (沖積土壌・ 埴壤土)  畑地 平成 16 年	純品 (99.6%) 4.0mg/kg	-	-	<0.01	<0.01			
			1	0	3.35	3.32			
			1	3	3.26	3.22			
			1	7	2.95	2.88			
			1	14	2.78	2.69			
			1	30	1.02	0.99			
			1	63	0.75	0.74			
			1	91	0.51	0.50			
			1	128	0.49	0.48			
			1	180	0.49	0.38			
			1	240	0.38	0.30			
			1	302	0.19	0.18			
			1	360	0.12	0.12			
SR-02	日植調 熊本  (火山灰土 壌・埴壤土)  畑地 平成 16 年	純品 (99.6%) 4.0mg/kg	-	-	<0.01	<0.01			
			1	0	3.49	3.43			
			1	3	3.08	3.04			
			1	7	2.98	2.94			
			1	14	2.16	2.02			
			1	30	2.04	2.02			
			1	63	1.07	1.00			
			1	91	1.03	1.02			
			1	128	1.18	1.17			
			1	180	0.79	0.78			
			1	240	0.97	0.78			
			1	302	0.60	0.56			
			1	360	0.28	0.28			

試験は温度 25℃、湿度 75%に設定された恒温恒湿槽で行った

## VI. 有用動植物等に及ぼす影響

### 1. 水産動植物に対する影響

#### (1) 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 <sub>50</sub> またはEC <sub>50</sub> (mg/L)				試験機関 (報告年)
						24h	48h	72h	96h	
A-01 GLP	魚類急性毒性 原体： %	コイ ( <i>Cyprinus carpio</i> )	7	止水	22.2~22.4	1.8*	1.8*	1.8*	1.8*	Syngenta Jealott's Hill International Research Centre (英国、2005)
A-02 GLP	ミジンコ類 急性遊泳阻害 原体： %	オオミジンコ ( <i>Daphnia magna</i> )	20	止水	20~21	0.61*	0.51*	-	-	RCC (スイス、2004)
A-03 GLP	藻類生長阻害 原体： %	緑藻 ( <i>Pseudokirchne riella subcapitata</i> )	1.0×10 <sup>4</sup> 細胞/mL	静置 攪拌 培養	22~23	EbC <sub>50</sub> (0-72 時間) 0.049* ErC <sub>50</sub> (0-72 時間) 0.120*				RCC (スイス、2006)

\* 値は平均実測濃度に基づく

[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 <sub>50</sub> またはEC <sub>50</sub> (mg/L) [( ) 内は有効成分換算値]				試験機関 (報告年)
						24h	48h	72h	96h	
A-04 GLP	魚類急性毒性 原体： %	ニジマス ( <i>Oncorhynchus mykiss</i> )	7	流水	13.3~14.1	6.4 ( )	6.4 ( )	6.4 ( )	6.4 ( )	Syngenta Crop Protection AG (スイス、2001)
A-05 GLP	藻類生長阻害 原体： %	緑藻 ( <i>Chlorella vulgaris</i> )	1.0×10 <sup>4</sup> 細胞/mL	振盪 培養 法	23.6~23.8	EbC <sub>50</sub> (0-72 時間) 1.65 ( ) ErC <sub>50</sub> (0-72 時間) 8.25 ( )				Brixham Environmental Laboratory AstraZeneca UK Ltd (英国、2001)

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 (78.4%乳剤、ボクサー)

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 <sub>50</sub> または EC <sub>50</sub> (mg/L)				試験機関 (報告年)
						24h	48h	72h	96h	
A-01 GLP	魚類急性毒性 78.4%乳剤	コイ ( <i>Cyprinus carpio</i> )	7	止水	21.5	3.9	3.9	3.9	3.9	Syngenta Jealott's Hill International Research Centre (英国、2005)
A-02 GLP	ミジンコ類 急性遊泳阻害 78.4%乳剤	オオミジンコ ( <i>Daphnia magna</i> )	20	止水	20.3~21.0	0.64	0.52	—	—	Syngenta Jealott's Hill International Research Centre (英国、2005)
A-03 GLP	藻類生長阻害 78.4%乳剤	緑藻 ( <i>Pseudokirchn eriella subcapitata</i> )	1.0×10 <sup>4</sup> 細胞/mL	静置 攪拌 培養	22~23	EbC <sub>50</sub> (0-72 時間) 0.082 ErC <sub>50</sub> (0-72 時間) 0.21				RCC (スイス、2005)

(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 : Syngenta Jealott's Hill International Research Centre (英国)

報告書作成年 : 2005 年 [GLP 対応]

被験物質 : プロスルホカルブ原体 (純度 %)

供試生物 : コイ (*Cyprinus carpio*)、1 群各 7 匹  
体長 ; 平均  $3.7 \pm 0.3$  cm、体重 ; 平均  $1.16 \pm 0.26$  g

方法 : 暴露条件 ; 止水式 (暴露時間 96 時間、7 匹/15L 試験液)  
試験濃度 ; 0.38、0.75、1.5、3 および 6 mg/L (設定濃度)  
[用量設定根拠];

希 積 水 ; 水道水とイオン交換水の混合、水硬度 100~250mg CaCO<sub>3</sub>/L  
(活性炭フィルター、UV 滅菌器処理)

試 験 液 ; 被験物質 1206.7 mg を *N,N*-ジメチルホルムアミド (DMF) 20mL に加え、  
振とうして 60 mg/mL のストック液とした。このストック液の所定量を希  
積水により希釈して、各設定濃度試験液を調製した。

試験容器は、18L 容ガラス製水槽とし、15L の試験液を入れた。試験期間中は、溶  
存酸素濃度が飽和濃度の 60%以上を保つように試験液をわずかに曝気し、明期 16  
時間および暗期 8 時間の周期とした。

暴露約 3、24、48、72 および 96 時間に供試魚の毒性症状および死亡の有無を観察し  
た。

試験液 pH : 8.03~8.47

溶存酸素濃度 : 空気飽和濃度の 90~99%

試験液硬度 : 221.2 mg CaCO<sub>3</sub>/L

試験水温 : 22.2~22.4°C

結 果 :

試験濃度 (mg/L)	設定濃度		0.38、0.75、1.5、3、6
	実測濃度	試験開始時	0.32、0.64、1.4、2.7、8.6
		96 時間後	0.10、0.30、0.46、0.99、3.8**
		平均	0.18、0.44、0.80、1.6、5.7
LC <sub>50</sub> (mg/L) * (95%信頼限界)			3h >5.7
			24h 1.8 (0.80~5.7)
			48h 1.8 (0.80~5.7)
			72h 1.8 (0.80~5.7)
			96h 1.8 (0.80~5.7)
NOEC (mg/L) *			0.8
死亡が認められなかった最高濃度 (mg/L) *			0.8

\*平均実測濃度に基づく値

\*\*全ての供試魚が死亡した暴露後1日に採取したサンプル

5.7mg/L 濃度区では、暴露後3時間に供試魚3例に異常遊泳行動がみられ、4例に嗜眠性がみられた。暴露後24時間には5.7 mg/L 濃度区の全例が死亡した。1.6 mg/L 濃度区では、暴露後24時間後に1例が死亡した。また、24、48、72および96時間の観察時点で、嗜眠が認められ、1例については24および48時間後には瀕死状態であったが、72および96時間後には回復していた。0.80 mg/L以下の濃度区に暴露された供試魚では、暴露の影響は認められなかった。

試験開始時および試験終了時の試験液中の有効成分の実測濃度は、それぞれ設定濃度の87~147%および28~65%であった。

全てのエンドポイントは、平均実測濃度(0時間および96時間の実測値の幾何平均)に基づいている。

2) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 No.A-02)

試験機関：RCC (スイス)

報告書作成年：2004 年

[GLP 対応]

被験物質：プロスルホカルブ原体 (純度 %)

供試生物：オオミジンコ (*Daphnia magna*)、1 群 20 頭 (5 頭 4 反復)、

試験開始時の齢；6~24 時間齢

[陽性対照試験]；重クロム酸カリウムを用いた試験により毒性感受性の有効性が確認されている。

方法：暴露条件；止水式 (暴露時間 48 時間、5 頭/100mL 試験液)

試験濃度；0.10、0.22、0.46、1.0、2.2 および 4.6 mg/L (設定濃度)

[用量設定根拠]；

希 積 水；人工調製水、水硬度 250mg CaCO<sub>3</sub>/L

試 験 液；被験物質 500.2 mg を 5.0mL の *N,N*-ジメチルホルムアミド (DMF) に溶解させ、ストック液を調製した。ストック溶液を DMF で順次希釈し、各濃度の処理液を調製した。処理液 100μL を希釈水 1000 mL に加え、10 分間攪拌して各試験液を調製した。

試験容器は、250mL 容のガラス製ビーカーとし、試験液 100mL を入れ、ミジンコを入れた。明期 16 時間および暗期 8 時間の周期とした。

ミジンコの遊泳能阻害について 24 および 48 時間後に観察した。試験ビーカーを穏やかに攪拌した後 15 秒間にわたり遊泳がみられないミジンコは遊泳阻害が生じたとみなした。

試験液 pH：7.9~8.0

溶存酸素濃度：8.5 mg/L 以上

試験水温：20~21°C



結 果 :

試験濃度 (mg/L)	設定濃度		0.10、0.22、0.46、1.0、2.2、4.6
	実測濃度	試験開始時	0.086、0.24、0.43、0.81、1.6、2.8
		48 時間後	0.083、0.20、0.40、0.85、1.9、3.2
		平 均	0.084、0.22、0.41、0.83、1.7、3.0
EC <sub>50</sub> (mg/L) *		24h	0.61 (0.55~0.67)
(95%信頼限界)		48h	0.51 (0.38~0.70)
NOEC (mg/L) *		0.22	

\* : 平均実測濃度に基づく値

0.084 および 0.22 mg/L 濃度区では暴露後 48 時間でも遊泳阻害は認められなかった。  
0.41 および 0.83 mg/L 濃度区では暴露後 48 時間の遊泳阻害率はそれぞれ 25 および 95%であった。1.7 および 3.0 mg/L 濃度区では暴露後 24 時間には全例において遊泳阻害が認められた。

試験開始時および試験終了時の試験液中の有効成分の実測濃度は、それぞれ設定濃度の 61~110%および 70~93%であった。

全てのエンドポイントは、平均実測濃度 (0 時間および 48 時間の実測値の平均) に基づいている。

### 3) 藻類生長阻害試験

(資料 No.A-03)

試験機関：RCC(スイス)

報告書作成年：2006年

[GLP 対応]

被験物質：プロスルホカルブ原体 (純度 %)

供試生物：単細胞緑藻 (*Pseudokirchneriella subcapitata* (旧名 *Selenastrum capricornutum*)、SAG 系種 No.61.81)、初期濃度； $1 \times 10^4$  cells/mL  
[陽性対照試験]；重クロム酸カリウムを用いた試験により毒性感受性の有効性が確認されている。

方法：暴露条件；止水式、磁気攪拌子で連続攪拌 (暴露時間 72 時間)  
試験濃度；0.0032、0.010、0.032、0.10、0.32 および 1.0 mg/L (設定濃度)  
[用量設定根拠]；

培地；OECD 培地、水硬度 24mg CaCO<sub>3</sub>/L  
試験培地の調製；被験物質 13.6mg を培地 2000 mL に加え、10 分間超音波処理および激しく攪拌して 7mg/L 濃度のストック液を調製した。このストック液の所定量を培地で希釈し、各設定濃度試験液を藻の導入直前 (試験の開始時) に調製した。

試験容器は、50mL 容の三角フラスコとし、藻を添加した試験培地 15mL を入れ、連続蛍光灯 (範囲：3910~4890 ルクス、平均：4410 ルクス) 照明下で培養した。培地は磁気攪拌子を用いて連続攪拌した。

各試験液中の細胞密度は暴露 24、48 および 72 時間後に電子粒子計数装置を用いて測定し、各濃度における生長阻害率を求めた。

暴露 72 時間経過後に藻の生長低下がみられた設定濃度 0.10 mg/L の濃度区から試料を採取し、顕微鏡観察により藻細胞の形態を対照区のものと比較した。

試験液の pH：7.8~8.3 (開始時 7.9~8.0、終了時 7.8~8.3)

培養温度：22~23℃

結 果 :

試験 濃度 (mg/L)	設定濃度		0.0032、0.010、0.032、0.10、0.32、1.0	
	実測濃度	試験開始時	—**、0.0085、0.026、0.082、0.26、0.84	
		72 時間後	—**、0.0095、0.033、0.080、0.26、0.72	
		平 均	—**、0.0090、0.029、0.081、0.26、0.78	
E <sub>b</sub> C <sub>50</sub> (mg/L) *		0~72 h	0.049 (0.0002~0.490)	
E <sub>r</sub> C <sub>50</sub> (mg/L) *		0~72 h	0.120 (0.039~0.51)	
NOE <sub>b</sub> C (mg/L) *		0~72 h	0.009	
NOE <sub>r</sub> C (mg/L) *		0~72 h	0.009	

\* : 平均実測濃度に基づく値

\*\* : 設定濃度 0.0032mg/L 区においては試験液中の濃度測定未実施

72 時間暴露後の藻細胞の顕微鏡検査では、藻の生長低下がみられた 0.081 mg/L 濃度区および対照区における藻細胞との間に差は認められなかった。0.081 mg/L 濃度区より低い濃度区では、生長する藻細胞の形態および大きさに明らかな影響は認められなかった。

試験開始時および試験終了時の試験液中の有効成分の実測濃度は、それぞれ設定濃度の 81~85%および 72~102%であった (0.0032mg/L 試験区を除く)。

全てのエンドポイントは、平均実測濃度 (0 時間および 72 時間の実測値の平均) に基づいている。

(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 : Syngenta Jealott's Hill International Research Centre (英国)

報告書作成年 : 2005 年 [GLP 対応]

被験物質 : プロスルホカルブ乳剤 (78.4%)

供試生物 : コイ (*Cyprinus carpio*)、1 群各 7 匹

体長 ; 平均  $4.0 \pm 0.3$  cm、体重 ; 平均  $1.58 \pm 0.37$  g

方法 : 暴露条件 ; 止水式 (暴露時間 96 時間、7 匹/15L 試験液)

試験濃度 ; 0.5、1.0、2.0、4.0 および 8.0 mg/L (設定濃度)

希釈水 ; 水道水とイオン交換水の混合、水硬度 100~250mg CaCO<sub>3</sub>/L

(活性炭フィルター、UV 滅菌器処理)

試験液 ; 被験物質 1.2165g を 1L の希釈水で調製し、5 分間攪拌して 1.2g/L のストック液とした。このストック液の所定量を希釈水により希釈して、各設定濃度試験液を調製した。

試験容器は、18L 容ガラス製水槽とし、15L の試験液を入れた。試験期間中は、溶存酸素濃度が飽和濃度の 60%以上を保つように試験液をわずかに曝気し、明期 16 時間および暗期 8 時間の周期とした。

暴露約 3、24、48、72 および 96 時間に供試魚の毒性症状および死亡の有無を観察した。

試験液 pH : 8.06~8.61

溶存酸素濃度 : 空気飽和濃度の 86.5~98.6%

試験液硬度 : 199.2 mg CaCO<sub>3</sub>/L

試験水温 : 21.5°C

結果 :

設定濃度 (mg/L)	0.5、1.0、2.0、4.0、8.0	
LC <sub>50</sub> (mg/L) * (95%信頼限界)	3h	5.7 (4.0~8.0)
	24h	3.9 (2.0~8.0)
	48h	3.9 (2.0~8.0)
	72h	3.9 (2.0~8.0)
	96h	3.9 (2.0~8.0)
NOEC (mg/L) *	2.0	
死亡が認められなかった最高濃度 (mg/L) *	2.0	

\* 設定濃度に基づく値

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

8.0 mg/L 濃度区では、暴露後 3 時間後で全例が死亡した。4.0 mg/L 濃度区では、暴露後 24 時間後に 4 例が死亡した。また、3、24、48 および 72 時間の観察時点で、異常姿勢が認められ、96 時間後には遊泳異常を示した。2.0 mg/L 濃度区およびそれ以下の濃度区の供試魚では、暴露の影響は認められなかった。

2) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 No.A-02)

試験機関：Syngenta Jealott's Hill Interanational Research Centre (英国)

報告書作成年：2005 年

[GLP 対応]

被験物質：プロスルホカルブ乳剤 (78.4%)

供試生物：オオミジンコ (*Daphnia magna*)、1 群 20 頭 (5 頭 4 反復)、  
試験開始時の齢；24 時間齢以内

方法：暴露条件；止水式 (暴露時間：48 時間、5 頭/100mL 試験液)

試験濃度；0.125、0.25、0.50、1.0、2.0 および 4.0 mg/L (設定濃度)

希釈水；人工調製水 (M7 培地)、水硬度：256.2mg CaCO<sub>3</sub>/L

試験液；被験物質 103.37 mg を 1000 mL の希釈水に溶解させ、ストック液を調製した。このストック溶液を順次希釈し、各濃度の試験液を調製した。

試験容器は、150mL 容のガラス製ビーカーとし、試験液を 100mL 入れミジンコを入れた。明期 16 時間および暗期 8 時間の周期とした。

ミジンコの遊泳能阻害について 24 および 48 時間後に観察した。試験ビーカーを穏やかに攪拌した後 15 秒間にわたり遊泳がみられないミジンコは遊泳阻害が生じたとみなした。

試験液 pH：7.98~8.01

溶存酸素濃度：空気飽和濃度の 92~98%

試験水温：20.3~21.0℃

結果：

設定濃度 (mg/L)	0.125、0.25、0.50、1.0、2.0、4.0	
EC <sub>50</sub> (mg/L) * (95%信頼限界)	24h	0.64 (0.53~0.77)
	48h	0.52 (0.44~0.63)
NOEC (mg/L) *	0.25	

\*：設定濃度に基づく値

1.0 mg/L 以上の濃度区では暴露後 48 時間の遊泳阻害率が 100%であった。0.5 mg/L 濃度区の暴露後 48 時間における遊泳阻害率は 35%であった。0.25mg/L 濃度区において暴露後 48 時間に 1 例の遊泳阻害が認められたが、対照区に対して 10%以下の遊泳阻害率であったため、有意な影響とみなさなかつた。0.125 mg/L 濃度区では暴露後 48 時間でも遊泳阻害は認められなかつた。

### 3) 藻類生長阻害試験

(資料 No.A-03)

試験機関：RCC (スイス)

報告書作成年：2005 年

[GLP 対応]

被験物質：プロスルホカルブ乳剤 (78.4%)

供試生物：単細胞緑藻 (*Pseudokirchneriella subcapitata* (旧名 *Selenastrum capricornutum*)、SAG 系種 No.61.81)、初期濃度； $1.0 \times 10^4$  cells/mL

方法：暴露条件；止水式、磁気攪拌子で連続攪拌 (暴露時間：96 時間)

試験濃度；0.0032、0.010、0.032、0.10、0.32 および 1.0 mg/L (設定濃度)

培地；OECD 培地、水硬度 24mg CaCO<sub>3</sub>/L

試験培地の調製；被験物質 252.1 mg を培地 252.1 mL に加え、1.00g/L 濃度のストック液を調製した。このストック液の所定量を培地で希釈し、各設定濃度試験液を藻の導入直前 (試験の開始時) に調製した。

試験容器は、50mL 容の三角フラスコとし、藻を試験培地 15mL に入れ、連続白色蛍光灯 (範囲：6630～7130 ルクス、平均：6790 ルクス) 照明下、振とう培養した。

各試験液中の細胞密度は暴露 24、48、72 および 96 時間後に電子粒子カウンターを用いて測定し、各濃度における生長阻害率を求めた。

暴露 96 時間経過後に細胞密度が減少した 0.10mg/L 濃度区から試料を採取し、顕微鏡観察により藻細胞の形態を対照区のものと比較した。

試験液の pH：7.8～8.9 (開始時 7.8～8.3、終了時 8.1～8.9)

培養温度：22～23°C

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)	0.0032、0.010、0.032、0.10、0.32、1.0	
E <sub>b</sub> C <sub>50</sub> (mg/L) * (95%信頼限界)	0~72 h	0.082 (n.d.)
	0~96 h	0.065 (n.d.)
E <sub>r</sub> C <sub>50</sub> (mg/L) * (95%信頼限界)	0~72 h	0.21 (0.057~1.6)
	0~96 h	0.18 (0.11~0.33)
NOE <sub>b</sub> C (mg/L) *	0~72h	0.032
	0~96h	0.032
NOE <sub>r</sub> C (mg/L) *	0~72h	0.032
	0~96h	0.010

\* : 設定濃度に基づく値

n.d. : 算出できなかった

96 時間暴露後の藻類細胞の顕微鏡検査では、生長阻害がみられた 0.10mg/L 濃度区と対照区との間に形態および大きさに明白な影響はみられなかった。



## 2. 水産動植物以外の有用生物に対する影響

### 2-1、2-2、2-3 蚕、ミツバチおよび天敵等に対する影響

No.	試験の種類 被験物質	供試生物	供試虫数	試験方法	試験結果	試験機関 (報告年)
B-01	急性毒性 原体 (%)	カイコ ( <i>Bombyx mori</i> ) 系統：錦秋×鐘和 (4 齢起蚕)	20 頭/群 3 反復	混餌法 (人工飼料): 2.040 mg ai/g 被験物質摂取量: 0.09 mg ai/頭	累積死亡率: 100% (処理後 5 日)	(株) エスコ (2005)
B-02 GLP	急性接触 毒性 原体 (%)	セイヨウ ミツバチ ( <i>Apis mellifera</i> ) (成虫)	50 頭/群 2 反復	接触毒性：虫体に塗布 5、10、20、 40、80 µg/頭	LD <sub>50</sub> > 80 µg/頭 (処理後 48 時間)	Wildlife International Ltd. (米国、1985)
B-03	急性毒性 原体 (%)	タイリクヒメハナカ メムシ ( <i>Orius strigicollis</i> Poppius) (成虫)	20 頭/群 反復なし	接触毒性：虫体に塗布 6000 mg ai/L	累積死亡率: 45% (処理後 3 日)	(株) エスコ (2005)
B-04	急性毒性 原体 (%)	ナミテントウ ( <i>Harmonia axyridis</i> ) (幼虫)	20 頭/群 反復なし	接触毒性：虫体浸漬法 4000、6000 mg ai/L	累積死亡率: 4000 mg ai/L 5% 6000 mg ai/L 0% (処理後 11 日)	(株) エスコ (2005)
B-05	急性毒性 原体 (%)	クモンクサカゲロウ ( <i>Chrysopa formosa</i> ) (幼虫)	20 頭/群 反復なし	接触毒性：虫体浸漬法 6000 mg ai/L	累積死亡率: 10% (処理後 12 日)	(株) エスコ (2005)

2-4 鳥類に対する影響

No.	試験の種類 被験物質	供試生物	一群 当りの 供試数	試験方法	LD <sub>50</sub> 又は LC <sub>50</sub> および 無影響量	試験機関 (報告年)
V-01 GLP	急性毒性 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 14日間観察 292、486、810、 1350、2250 mg ai/kg	LD <sub>50</sub> > 2250 mg ai / kg 最大無影響量 292 mg ai / kg	Wildlife International Ltd. (米国、1985)
V-02 GLP	急性毒性 原体 (%)	コリンウズラ ( <i>Colinus virginianus</i> )	10羽	5日間混餌投与 8日間観察 562、1000、1780、3160、 5620 ppm*	LC <sub>50</sub> > 5620 ppm 最大無影響量 1780 ppm	Wildlife International Ltd. (米国、1985)
V-03 GLP	急性毒性 原体 (%)	マガモ ( <i>Anas platyrhynchos</i> )	10羽	5日間混餌投与 8日間観察 562、1000、1780、3160、 5620 ppm*	LC <sub>50</sub> > 5620ppm 最大無影響量 3160 ppm	Wildlife International Ltd. (米国、1985)

\* 有効成分換算値

その他（ミミズ、土壤微生物等）の試験成績

No.	試験の種類 被験物質	供試生物	一群 当りの 供試数	試験方法	LD <sub>50</sub> 又は LC <sub>50</sub> および 無影響量	試験機関 (報告年)
1 GLP	急性毒性 原体 (%)	シマミミズ ( <i>Eisenia foetida</i> )	40頭	土壌混和： 100、250、500、 750、1000 mg/kg	処理7日後 LC <sub>50</sub> 184.2 mg / kg 処理14日後 LC <sub>50</sub> 143.6 mg / kg 最大無影響量 < 100 mg / kg	RCC (スイス、1986)

## VII. 使用時安全上の注意、解毒方法等

### 1.使用時安全上の注意事項

#### (1)78.4%プロスルホカルブ乳剤（ボクサー）

- 1) 本剤は眼に対して刺激性があるので眼に入らないよう注意すること。  
眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。
- 2) 本剤は皮膚に対して刺激性があるので皮膚に付着しないよう注意すること。  
付着した場合には直ちに石けんでよく洗い落とすこと。
- 3) 散布液調製時及び散布の際は保護眼鏡、農薬用マスク、不浸透性手袋、ゴム長靴、長ズボン・  
長袖の作業衣などを着用すること。  
作業後は直ちに手足、顔などを石けんでよく洗い、洗眼・うがいをするとともに衣服を交換すること。
- 4) 作業時に着用していた衣服等は他のものとは分けて洗濯すること。
- 5) かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。

#### (2)7.0% 粉粒剤（キックボクサー細粒剤F）

- 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) 本剤は皮膚に対して刺激性があるので皮膚に付着しないよう注意すること。  
付着した場合には直ちに石けんでよく洗い落とすこと。
- 3) 散布の際は農薬用マスク、手袋、長ズボン・長袖の作業衣などを着用すること。作業後は直ちに手足、顔などを石けんでよく洗い、うがいをするとともに衣服を交換すること。
- 4) 作業時に着用していた衣服等は他のものとは分けて洗濯すること。
- 5) かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。

### 2.製造時、使用時等における事故例

報告例無し。

### 3.解毒法および治療法

特に解毒剤および治療法は確立されていない。

## VIII. 毒 性

### < 毒性一覧表 >

#### 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 <sub>50</sub> 又は 無毒性量(mg/kg)		試験機関 (報告年)	頁
			♂	♀		♂	♀	♂	♀		
T-01a (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	10	10	経口	0、794、 1000、1259、 1584、1995、 2712、3162、 3981、5000	0、1122、 1584、1995、 2712、3162、 3981、5000	1820	1958	Stauffer Chemical Co. RTL (米国) (1984)	t-7
T-02	急性毒性 14日間観察	マウス	5	5	経口	1000、3000、5000		3658		RCC (スイス) (1986)	t-9
T-01b (GLP)	急性毒性 14日間観察	ウサギ	5	5	経皮	0、2000		>2000		Stauffer Chemical Co. RTL (米国) (1984)	t-11
T-03 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	5	5	吸入	4.72 mg/L		>4.72mg/L		Stauffer Chemical Co. EHC (米国) (1985)	t-12
T-01c (GLP)	皮膚刺激性 72時間観察	ウサギ	6		貼付	0.5mL		軽度の刺激性		Stauffer Chemical Co. RTL (米国) (1984)	t-14
T-01d (GLP)	眼刺激性 4日間観察	ウサギ	5	4	点眼	0.1mL		軽度の刺激性		Stauffer Chemical Co. RTL (米国) (1984)	t-16
T-04 (GLP)	皮膚感作性 LLNA* 3日間適用	マウス	4	—	適用 (耳背部)	1、3、10% w/v 調製液 25µL/耳		感作性あり		Zeneca CTL (英国) (1999)	t-19
T-05 (GLP)	急性神経毒性 14日間観察	ラット	10	10	経口	0、40、200、850		一般毒性：200 神経毒性：850 神経毒性なし		Syngenta CTL (英国) (2004)	t-21
T-06 (GLP)	急性遅発性 神経毒性	ニワトリ	—	10	経口	0、970、9660		970 遅発性神経毒性なし		Stauffer Chemical Co. RTL (米国) (1986)	t-28
T-07 (GLP)	14日間 反復経口投与	ラット	15	15	経口	0、4、40、400 (200)		4	40	ICI CTL (英国) (1991)	t-35

RTL: Richmond Toxicology Laboratory  
EHC: Environmental Health Center  
CTL: Central Toxicology Laboratory

\*LLNA: 局所リンパ節試験法

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 <sub>50</sub> 又は 無毒性量 (mg/kg)		試験機関 (報告年)	頁
			♂	♀		♂	♀	♂	♀		
T-08 (GLP)	90日間 反復経口投与	ラット	10	10	混餌	0、25、140、 800、4500 ppm		140 ppm		Stauffer Chemical Co.EHC (米国) (1985)	t-41
						0、1、9、 47、282	0、2、10 52、305	9	10		
T-09 (GLP)	90日間 反復経口投与	イヌ	4	4	経口	0、10、30、80、200		30		Stauffer Chemical Co.EHC (米国) (1986)	t-50
T-10 (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おそれがないと認められることから試験省略									t-61
T-11 (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と認められることから試験省略									t-62
T-12 (GLP)	90日間 反復経口投与 神経毒性	ラット	12	12	経口	0、10、40、200		一般毒性：40 <sup>*1</sup> 神経毒性：200 神経毒性なし	Syngenta CTL (英国) (2005)	t-63	
T-13 (省略)	28日間反復 投与遅発性 神経毒性	急性遅発性神経毒性試験の結果、遅発性神経毒性を有するおそれがないと認められることから試験省略									t-72
T-14 (GLP)	1年間反復 経口投与毒性	イヌ	4	4	経口	0、2、10、80		10		Syngenta CTL (英国) (2006)	t-73
T-15 (GLP)	慢性毒性/ 発がん性併合 24か月間投与	ラット	60/ 20	60/ 20	混餌	0、10、45、 400、1000 ppm		45 ppm		ICI Americas EHC (米国) (1988)	t-81
						0、0.4、 1.9、17、 48	0、0.5、 2.3、20、 57	1.9	2.3		
T-16 (GLP)	発がん性 18か月間投与	マウス	60	60	混餌	0、50、600、2400ppm		600ppm		Stauffer Chemical Co.EHC (米国) (1987)	t-102
						0、5.7、 67、269	0、7.2、 85、350	67	85		

EHC: Environmental Health Center  
CTL: Central Toxicology Laboratory

食品安全委員会における第46回農薬専門調査会幹事会 (2008年12月9日)

※1 40 mg/kg 群雄でみられた摂餌量増加および食餌効率低下は投与による影響と判断され、雄の無毒性量は10mg/kg/日と評価された。したがって、本試験における無毒性量は、雄で10mg/kg/day、雌で40mg/kg/日となった。

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 <sub>50</sub> 又は無毒性量(mg/kg)		試験機関 (報告年)	頁
			♂	♀		♂	♀	♂	♀		
T-17 (GLP)	繁殖性 2世代	ラット	25	25	混餌	0、10、100、1000 ppm		親動物：10ppm <sup>※2</sup>		Stauffer Chemical Co.EHC (米国) (1986)	t-114
						F0世代； 0、0.5、 4.9、47	F0世代； 0、0.6、 5.8、57	F0：0.5 F1：0.5	F0：0.6 <sup>※2</sup> F1：0.5 <sup>※2</sup>		
						F1世代； 0、0.5、 4.9、48	F1世代； 0、0.53、 5.8、57	児動物：100ppm 4.9      5.8			
								繁殖毒性なし			
T-18 (GLP)	催奇形性 15日間投与	ラット	-	27	経口	—	0、10、 50、250	親動物：10 胎児：10	Stauffer Chemical Co.EHC (米国) (1986)	t-132	
T-19 (GLP)	催奇形性 13日間投与	ウサギ	-	18	経口	—	0、10、 50、250	親動物：50 胎児：250 <sup>※3</sup>	WIL (米国) (1985)	t-138	
T-20 (GLP)	変異原性： 復帰突然変異	<i>S. typhimurium</i> ： TA98、TA100、 TA1535、TA1537 <i>E. coli</i> ：WP2P、 WP2PuvrA		<i>in vitro</i>	100、200、500、1000、 2500、5000 µg/plate	陰性		Zeneca CTL (英国) (2000)	t-143		
T-21 (GLP)	変異原性： 遺伝子突然変異	マウス リンホーマ細胞 L5178Y TK <sup>+/+</sup>		<i>in vitro</i>	0.5～100 µg/mL	陰性		Syngenta CTL (英国) (2005)	t-146		
T-22 <sup>1)</sup>	変異原性： 遺伝子突然変異	マウス リンホーマ細胞 L5178Y TK <sup>+/+</sup>		<i>in vitro</i>	0.010～0.030 µL/mL	陰性		Stauffer Chemical Co.EHC (米国) (1985)	t-149		

EHC: Environmental Health Center

WIL: WIL Research Laboratories

CTL: Central Toxicology Laboratory

<sup>1)</sup>：平成22年4月1日付で、平成12年11月24日付12農産第8147号に対する追加提出

食品安全委員会における第46回農薬専門調査会幹事会 (2008年12月9日)

※2 親動物の100ppm以上の投与群でみられた体重増加抑制は

二次的変化であると判断された。

したがって、本試験における親動物の無毒性量は雄で10ppm (F0世代：雄0.48 mg/kg/日、F1世代：雄0.50 mg/kg/日)、雌で100ppm (F0世代：雌5.8 mg/kg/日、F1世代雌5.8 mg/kg/日)と判断された。

※3 250mg/kg/日投与群の母動物で死亡、流産等が認められ、生存胎児数の減少がみられたことから、本試験における無毒性量は母動物、胎児ともに50mg/kg体重/日と判断された。

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 <sub>50</sub> 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-9 mix 存在下： 10、40、80 µg/mL S-9 mix 非存在下： 10、20、40 µg/mL		陰性		ICI CTL (英国) (1990)	t-152
T-24 (GLP)	変異原性： 小核	マウス骨髄細胞			<i>in vivo</i>	0、1500、 2000、 2500	0、1000、 1500、 2000	陰性		Stauffer Chemical Co.EHC (米国) (1985)	t-155
T-25 <sup>1)</sup> (GLP)	変異原性： 不定期 DNA 合成	HeLa S3 細胞			<i>in vitro</i>	0.05～102.4 µg/mL		陰性		HRC (英国) (1987)	t-158
T-26 (GLP)	生体機能に及ぼす影響	中枢神経系	一般状態 Irwin/ FOB	ラット	5	—	経口	0、40、200、850	200	Syngenta CTL (英国) (2006)	t-161
		体温	ラット	5	—	200					
		呼吸器系	呼吸数 換気量 毎時換気量	ラット	6	—	経口	0、40、200、850	200	Syngenta CTL (英国) (2006)	
		循環器系	血圧 心拍数 心電図	イヌ	4	—	経口	0、20、200、2000	20	Syngenta CTL (英国) (2006)	
		腎機能	尿量 比重 尿中電解質 排泄能	ラット	6	—	経口	0、40、200、850	40	Syngenta CTL (英国) (2006)	
T-27											t-166

CTL: Central Toxicology Laboratory

EHC: Environmental Health Center

HRC: Huntingdon Research Centre

<sup>1)</sup>: 平成 22 年 4 月 1 日付で、平成 12 年 11 月 24 日付 12 農産第 8147 号に対する追加提出

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	群当り 供試数		投与 方法	投与量(mg/kg)		LD <sub>50</sub> 又は 無毒性量(mg/kg)		試験機関 (報告年)	頁
			♂	♀		♂	♀	♂	♀		
T-28 (GLP)											t-178
T-29 (GLP)											t-181
T-30 <sup>1)</sup>											t-186

CTL: Central Toxicology Laboratory

IC<sub>50</sub>\* : 50%阻害濃度

<sup>1)</sup>: 平成 22 年 4 月 1 日付で、平成 12 年 11 月 24 日付 12 農産第 8147 号に対する追加提出

## 2. 原体中混在物を用いた試験

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 <sub>50</sub> 又は 無毒性量(mg/kg)		試験機関 (報告年)	頁
			♂	♀		♂	♀	♂	♀		
T-31 <sup>1)</sup> (GLP)											t-189
T-32 <sup>1)</sup> (GLP)											t-190
T-33 <sup>1)</sup> (GLP)											t-193

CTL: Central Toxicology Laboratory

<sup>1)</sup>: 平成 22 年 4 月 1 日付で、平成 12 年 11 月 24 日付 12 農産第 8147 号に対する追加提出



3. 製剤を用いた試験

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 <sub>50</sub> 又は 無毒性量(mg/kg)		試験機関 (報告年)	頁
			♂	♀		♂	♀	♂	♀		
TF-01 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	5	5	経口	2000		>2000		Zeneca CTL (英国) (1999)	f-1
TF-02 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	5	5	経皮	4000		>4000		Zeneca CTL (英国) (1999)	f-3
TF-03 (GLP)	皮膚刺激性 72時間観察	ウサギ	-	3	貼付	0.5mL		軽度の刺激性		Zeneca CTL (英国) (1999)	f-5
TF-04 (GLP)	眼刺激性 4日間観察	ウサギ	1	2	点眼	0.1mL		中等度の刺激性		Zeneca CTL (英国) (1999)	f-7
TF-05 (GLP)	皮膚感作性 Buehler 法	モルモット	-	20	貼付	感作：100%検体 惹起：25、50、75、 100%溶液		感作性あり		Zeneca CTL (英国) (1999)	f-9

CTL: Central Toxicology Laboratory

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-01a)

試験機関：Stauffer Chemical Co. Richmond Toxicology Laboratory (米国)

報告書作成年：1984年

[GLP 対応]

検体の純度： %

試験動物：Sprague-Dawley 系ラット、開始時体重；雄 161～257g、雌 143～210g

投与群；1 群雌雄各 10 匹、溶媒対照群；雄 80 匹、雌 60 匹

観察期間：14 日間

試験方法：検体をコーン油で調製し、16～18 時間絶食した動物に 1 回強制経口投与した。

試験項目：中毒症状および生死を 14 日間観察した。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なった。

結果：

投与方法	経口	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	0、794、1000、1259、 1584、1995、2712、 3162、3981、5000	0、1122、1584、 1995、2712、3162、 3981、5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼性限界) *	1820 (1403～2361)	1958 (1549～2476)
死亡開始時間 および終了時間	投与後 24 時間以内から開始 投与後 5 日に終了	
症状発現時間 および消失時間	投与後 24 時間以内 投与後 6 日	投与後 24 時間以内 —
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	—	—

\*Litchfield & Wilcoxon (1949)

5000 および 3981 mg/kg 群の雄、5000 mg/kg 群の雌で、全動物が死亡した。各投与群で 1 匹以上の動物が死亡した。

中毒症状として、抑鬱、立毛、眼瞼下垂、肛門周囲の湿りおよび／または汚れ、被

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。

毛の汚れ、流涙等が観察された。雌では脱毛が試験終了時まで観察された。この変化を除いて雄では投与後6日までに、雌では投与後7日までに症状は回復した。

剖検所見として、死亡動物で胸腺の紫色斑点、肺の蒼白化および/または赤色化、肝臓の暗色化および/または蒼白化、脾臓の暗色化および/またはその端部の暗色化、肛門周囲の汚れ等が認められた。生存動物では、1995mg/kg 群の雄1例に肝葉に黄色腫瘤、1259mg/kg 群の雄2例に白色斑をともなう紫色の小型精巣が認められた。

② マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 No.T-02)

試験機関：RCC (スイス国)

報告書作成年：1986年

検体の純度： %

試験動物：KFM-NMRI マウス、1群雌雄各5匹

開始時体重；雄 15~36g 雌 15~26g、開始時週齢：5~7週齢

観察期間：14日間 (投与日を含めると試験期間は15日間)

試験方法：検体を蒸留水で希釈し、12~18時間絶食させた動物に1回強制経口投与した。

試験項目：中毒症状および生死を14日間観察した。体重は、投与前、投与後7日(試験8日)および投与後14日(試験15日)に測定した。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なった。

結果：

投与方法	経口	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	1000、3000、5000	
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼性限界) *	3658 (2500~6699)	
死亡開始時間 および終了時間	投与後24時間から開始 投与後2日に終了	投与後24時間から開始 投与後4日に終了
症状発現時間 および消失時間	投与後3時間から開始 投与後2日に消失	投与後3時間から開始 投与後3日に消失
毒性の徴候が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	1000	1000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	3000	3000

\*LOGIT法

5000mg/kg群では死亡(雄4/5匹、雌5/5匹)がみられたが、3000および1000mg/kg群では死亡例はなかった。

中毒症状として、鎮静、呼吸困難、運動失調(雌)、円背位、側臥位が観察された。

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

剖検所見では、5000 mg/kg 群の死亡動物で肺の斑状、肝臓の斑状、白色化～赤色化、腸の赤色化等が観察された。生存動物の肉眼的所見に異常は認められなかった。

2) 急性経皮毒性

ウサギにおける急性経皮毒性試験

(資料 No.T-01b)

試験機関：Stauffer Chemical Co. Richmond Toxicology Laboratory (米国)

報告書作成年：1984年

[GLP 対応]

検体の純度： %

試験動物：Staufferland 系白色ウサギ、1群雌雄各5匹（対照群は雌雄各2匹）

開始時体重；1716～2554g

観察期間：14日間

試験方法：検体を剃毛した腹部の非擦過皮膚および擦過皮膚に適用し、24時間閉塞貼付した。適用24時間後に検体を除去し、適用部位の刺激性反応を観察した。その後、適用部位はガーゼ包帯で3日間保護した。

試験項目：中毒症状および生死を14日間観察した。肉眼的病理検査を全生存動物について実施した。

結果：

投与方法	経皮	
	雄	雌
性別		
投与量 (mg/kg)	0、2000	
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	>2000	
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	症状発現例なし	
毒性兆候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000	
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000	

中毒症状および皮膚刺激性反応は認められず、剖検所見にも異常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-03)

試験機関：Stauffer Chemical Co. Environmental Health Center (米国)

報告書作成年：1985年

[GLP 対応]

検体の純度： %

試験動物：Sprague-Dawley系ラット (CRL:CD® (SD) BR)、7週齢、1群雌雄各5匹

開始時体重；雄 206~226g 雌 155~164g、

観察期間：14日間

試験方法：ネブライザーを用いてエアロゾルを発生させ、全身暴露型吸入装置を用いて4時間暴露させた。30分毎に計8回チャンバー内大気を採取し、テフロン製メンブレンフィルター上に得られた被験物質量およびチャンバー内を通過した大気流量から暴露濃度 (mg/L) を算出した。カスケードインパクターにより粒子径分布を得た。少なくとも70%は粒子径が10µm以下のもので占められていた。

暴露条件；

設定濃度 (mg/L)	6.93	
実際濃度 (mg/L)	4.72	
粒子径分布 (%)	暴露 75 分後測定	暴露 190 分後測定
< 7.18 µm	92	90
< 4.73 µm	70	70
< 3.30 µm	45	54
< 2.49 µm	35	48
< 1.69 µm	7	33
< 1.17 µm	6	18
< 0.512 µm	0	5
0 µm	0	0
空気力学的質量中位径 (µm)	3.35	2.75
チャンバー容積 (L)	447	
チャンバー内通気量 (L/分)	70	
暴露条件	エアロゾル、4時間、全身暴露	

試験項目：暴露中および暴露後 14 日間毎日、中毒症状および生死を観察した。体重は、暴露直前、2 日、7 日および 13 日後に測定し、肉眼的病理検査を試験終了時に実施した。各ラットの肺は、左葉の重量（湿重量）を測定し、次に肺の水分除去（約 85℃の乾燥器中で 20 時間）後の重量（乾燥重量）を測定し、湿重量／乾燥重量比を求めた。

結果：

投与方法	吸入	
	雄	雌
投与量 (mg/L)	4.72	
LC <sub>50</sub> (mg/L)	> 4.72	
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	暴露期間中に開始 暴露後 14 日に消失	
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/L)	4.72	

死亡例は認められなかった。一般状態の変化として、血涙、血性鼻漏、軟便、活動低下、粗毛、鼻鏡の湿りおよび腹側部被毛の湿りが観察された。ほとんどの一般状態の変化は、14 日間の観察期間終了時までには消失した。

暴露後の体重変化は、雌雄ともに対照群に比して有意な体重増加抑制がみられた。肉眼的病理検査では、投与に関連した変化は認められなかった。また、肺の湿重量／乾燥重量比も対照群と差がなく、肺への影響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-01c)

試験機関：Stauffer Chemical Co. Richmond Toxicology Laboratory (米国)

報告書作成年：1984年

[GLP 対応]

検体の純度： %

試験動物：Stauffland 系 白色ウサギ、1群6匹

観察期間：72時間

試験方法：検体 0.5mL をガーゼパッチに塗布し、剃毛したウサギの背部の擦過皮膚および非擦過皮膚に4時間、閉塞貼付した。

試験項目：4時間貼付暴露後（パッチ除去直後）、パッチ除去後24時間および72時間に適用部位の刺激性変化を観察し、Draize法に従って採点し、皮膚一次刺激指数を求めた。

結果：観察した刺激性の採点は以下の通りである。

動物番号	項目	最高 評点	パッチ除去後の観察時間					
			非擦過皮膚			擦過皮膚		
			直後 <sup>a</sup>	24時間	72時間	直後 <sup>a</sup>	24時間	72時間
84-M-109	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0
84-M-110	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0
84-M-111	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0
84-M-112	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0
84-M-113	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0
84-M-114	紅斑・痂皮	4	0	1	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	24	0	1	0	0	0	0
	浮腫	24	0	0	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0	0.17	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0

a：4時間貼付暴露後（パッチ除去直後）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。

4 時間貼付暴露後の観察では、非擦過皮膚および擦過皮膚ともに皮膚刺激性はみられなかったが、パッチ除去 24 時間後の観察時では非擦過皮膚で刺激性変化（軽度紅斑、1 例）が認められた。この刺激性変化は 72 時間までに消失した。皮膚一次刺激指数は 0.03 であった。

以上の結果から、検体はウサギの皮膚に対して軽度の刺激性を有するもの判断される。

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

2) ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 No.T-01d)

試験機関 : Stauffer Chemical Co. Richmond Toxicology Laboratory (米国)

報告書作成年 : 1984 年

[GLP 対応]

検体の純度 : %

試験動物 : Staufferland 系白色ウサギ、非洗眼群 (雄 2 匹、雌 4 匹)、洗眼群 (雄 3 匹)

観察期間 : 4 日間

試験方法 : 検体 0.1mL をウサギの左眼に適用した。洗眼群の動物は、20~30 秒後に処置眼を洗浄した。右眼は無処置対照とした。

試験項目 : 投与後 1、24、48、72 時間および 4 日後に、角膜、虹および結膜の刺激性変化を観察し、Draize 法の基準に従い採点した。

結果 : 観察した刺激性変化の採点は次の表の通りである。

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

項 目				最高 評点	適用後時間および平均評点				
					1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	4 日
非 洗 眼 群	動物番号 84-F-61	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0	0
		虹 彩		2	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	2	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0	0
			分泌物	3	0	0	0	0	0
	動物番号 84-F-62	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0	0
		虹 彩		2	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	2	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0	0
			分泌物	3	0	0	0	0	0
	動物番号 84-F-63*	角膜 混濁	程度	4	1	1	1	1	1
			面積	4	4	1	1	1	1
		虹 彩		2	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	2	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0	0
			分泌物	3	0	0	0	0	0
	動物番号 84-F-64	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0	0
		虹 彩		2	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0	0
			分泌物	3	0	0	0	0	0
動物番号 84-M-79	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	
		面積	4	0	0	0	0	0	
	虹 彩		2	0	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	0	0	0	0	0	
		浮腫	4	0	0	0	0	0	
		分泌物	3	0	0	0	0	0	
動物番号 84-M-80	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	
		面積	4	0	0	0	0	0	
	虹 彩		2	0	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	0	0	0	0	0	
		浮腫	4	0	0	0	0	0	
		分泌物	3	0	0	0	0	0	
合 計**				660	34	5	5	5	5
平 均				110	5.7	0.8	0.8	0.8	0.8

\* 1例に外傷による角膜癒痕が適用1時間後から4日後まで観察された。

\*\* 角膜混濁程度×面積×5+虹×5+(発赤+浮腫+分泌物)×2

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。

項 目		最高 評点	適用後時間および平均評点						
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	4 日		
洗眼群 (3 匹平均)	角膜 混濁	程度	4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
		面積	4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
	虹 彩		2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
	結 膜	発赤		3	1.3	0.0	0.0	0.0	0.0
		浮腫		4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		分泌物		3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	合 計*			110	2.7	0.0	0.0	0.0	0.0

\* 角膜混濁程度×面積×5+虹×5+(発赤+浮腫+分泌物)×2

非洗眼群では、適用 1 時間後に 4/6 例で軽度～中等度の結膜発赤が認められたが、適用後 24 時間までに回復した。

1 例では角膜混濁が観察期間をとおして観察されたが、この変化は外傷による角膜癒痕であったため、検体の影響ではないと判断した。

洗眼群では、適用後 1 時間の観察で 2 例に中等度の結膜発赤が認められた。この変化は、適用後 24 時間までに消失した。

以上の結果から、検体はウサギの眼に対して、軽度の刺激性を有するものと判断される。

(3) 皮膚感作性

1) マウスを用いた皮膚感作性試験 (局所リンパ節試験法)

(資料 No.T-04)

試験機関: Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国)

報告書作成年: 1999 年

[GLP 対応]

検体の純度: %

試験動物: CBA/Ca/Ola/Hsd マウス、若齢成獣、1 群雄 4 匹

観察期間: 6 日間 (3 日間塗布、最終塗布 3 日後に標識チミジン投与)

試験方法: 局所リンパ節試験法を用いた。

(試験 1) 検体の 10、25 および 50% w/v アセトン調製液約 25 $\mu$ L/耳を各動物の両側の耳の背部表面に塗布適用した。10%w/v 投与群は 3 日間連続して塗布したが、25%または 50% w/v 群ではマウスに毒性症状が認められたため試験を中止した。

(試験 2) 新たに検体の 1%、3%および 10%w/v の 3 段階の投与群を設け、マウスに塗布適用し、3 日間連続して塗布した。

最終塗布の 3 日後に、比放射能 2.0Ci/mmol の <sup>3</sup>H-メチルチミジンを約 20 $\mu$ Ci 含有するリン酸緩衝生理食塩水 (PBS) 約 250 $\mu$ L を尾静脈から投与した。約 5 時間後にマウスを安楽死させて両側耳介リンパ節を摘出し、リンパ節細胞懸濁液を調製した。このリンパ節細胞懸濁液をシンチレーションカウンターで測定し、分裂細胞に取り込まれるラベル標識チミジン量を測定して試料処理部位の T リンパ球増殖レベルを確認した。

陽性反応の判定基準; 被験物質の 1 つ以上の濃度においてアイソトープ取り込み量が、溶媒対照群に比べて 3 倍以上に増加した場合に陽性と判定した。

結果: 表 1 に放射能計数および対照群との比を示した。

試験群において、濃度 10%w/v でアイソトープの取り込み量が 3 倍以上に増加したことから、被験物質は皮膚感作性を有するとみなした。

陽性対照群において、濃度 3%および 10%w/v でアイソトープの取り込み量が 3 倍以上に増加し、試験方法の妥当性が確認された。

以上の結果から、本試験条件下において検体は皮膚感作性を示すと判断された。

表 1. 放射能計数および溶媒対照群との比率

	試験濃度 (% w/v)	検査した リンパ節数	放射能計数 (cpm/分)	リンパ節 当たりの cpm ( $\times 10^{-2}$ )	溶媒対照との 比率 <sup>c</sup>
試験 群 1	0 <sup>a</sup>	8	2377	2.97	—
	10	8	12618	15.77	5.31
試験 群 2	0 <sup>a</sup>	8	1300	1.63	—
	1	8	2570	3.21	1.97
	3	8	3757	4.70	2.88
	10	8	8222	10.28	6.31
b 陽 性 対 照 群	0 <sup>a</sup>	8	955	1.19	—
	1	8	1582	1.98	1.66
	3	8	3097	3.87	3.25
	10	8	6371	7.96	6.69

a: 溶媒対照 アセトン

b: ヘキシルシンナムアルデヒド

c: 各試験群の活性を溶媒対照群の活性で除した値

(4) 急性神経毒性

1) ラットにおける急性神経毒性試験およびコリンエステラーゼ活性測定 (資料 No.T-05)

試験機関：Syngenta Central Toxicology Laboratory (英国)

報告書作成年：2004 年

[GLP 対応]

検体の純度： %

供試動物： Wistar 系ラット (Alpk:AP<sub>5</sub>SD)、投与開始時；6 週齢以上

主試験群 (急性神経毒性試験)；1 群雌雄各 10 匹

衛星群 (コリンエステラーゼ活性測定)；1 群雌雄各 10 匹

開始時体重；雄 173～238 g、雌；139～182 g

観察期間： 14 日間

投与方法： コーン油を溶媒として検体を調製し、0、40、200 および 850 mg/kg の用量で単回経口投与した。投与日を試験 1 日とした。

主試験群は機能観察総合検査、自発運動量測定、病理組織学的検査およびコリンエステラーゼ活性測定、衛星群はコリンエステラーゼ活性測定を実施した。

[用量設定根拠]；



試験項目および結果：

死亡率；全動物について生死を毎日観察した。

主試験群では試験期間を通して死亡例は認められなかった。

衛星群の 850 mg/kg 群で雄 1 匹が投与翌日に死亡した。

一般状態の観察；試験期間中毎日 1 回ケージ脇からの観察を行った。なお、投与日は 2 回観察した。

主試験群の 850 mg/kg 群雄 1 匹で、試験 1 日（投与日）でのみ活動低下がみられた。

体重変化；主試験群においては試験開始前、試験 1 日（投与後 4 時間）、8 日（投与後 7 日）および 15 日（投与後 14 日）に各ラットの体重を測定した。衛星群においては試験開始前、試験 1 日（投与前）および試験 1 日および 8 日に体重を測定したが、評価対象とはしなかった。

主試験群の投与後の体重変化（補正体重）を表 1 および図 1 に示す。

850 mg/kg 群雌雄では、対照群と比較して試験 1 日の体重に有意な低値が認められた。雄におけるこの低体重は試験 8 日および 15 日にも継続して観察された。

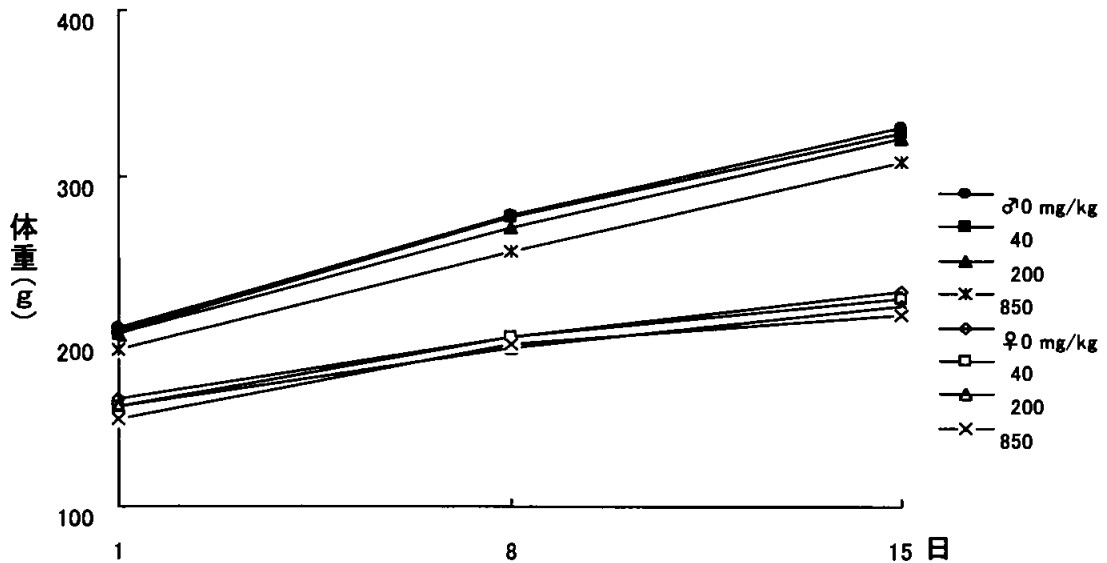
200 mg/kg 群雄の試験 8 日、40 および 200 mg/kg 群雌の試験 1 日の体重は、対照群に比して低値であったが、減少の程度が小さく、散発的でありあるいは用量との関連性がなかったことから偶発性のものと考えられた。

表 1. 平均体重 (g)

性 別	雄				雌			
	0	40	200	850	0	40	200	850
投与量 (mg/kg)								
試験 1 日	207.6	205.7	204.3	↓↓ 195.2	165.2	↓ 161.1	↓↓ 160.4	↓↓ 153.1
試験 8 日	276.6	275.3	↓↓ 268.6	↓↓ 254.9	203.1	202.3	195.6	198.6
試験 15 日	329.2	325.7	322.5	↓↓ 308.9	229.6	225.9	221.2	215.7

投与前体重（試験-1 日）を共変量とした共分散分析（補正体重値のみ検定） ↑↓：P<0.05、↑↑↓↓：P<0.01

図 1. 体重変化



摂餌量； 主試験群において毎週 1 回、各ケージの平均値 (g/ラット/日) として 1 週間間隔で算出した。

投与による摂餌量への影響は認められなかった。

詳細な状態観察；主試験群について、試験開始前および試験 1 日 (投与後 4 時間)、8 日、15 日に詳細な状態観察を実施した。

観察項目の詳細は以下の通りである。

- ・ホームケージ内観察：異常行動、発声
- ・ケージからの取り出し時の観察：接近反応、接触に対する反応、異常発声
- ・オープンフィールド内観察：活動性、昏睡状態、虚脱、円背位、異常行動、痙攣、異常発声、運動失調、振戦、安定性低下、異常歩行、開脚歩行、つま先歩行、四肢機能低下、脊柱の上方湾曲、脊柱の下方湾曲、立毛、削瘦、被毛粗剛、尿失禁、下痢
- ・動物を手にとっての観察：接触に対する反応、痙攣、異常発声、振戦、立毛、皮膚の色、被毛粗剛、体温上昇、体温低下、紅涙、流涙、眼瞼下垂、眼球陥没、眼球突出、縮瞳、散瞳、口周囲の汚れ、鼻周囲の汚れ、流涎、異常呼吸、削瘦、脱水、腹部緊張、尿失禁、下痢
- ・反射検査：正向反射、聴覚反応 (音に対する反応)、開脚反射、位置視覚反応、光に対する瞳孔反応、眼瞼反射、角膜反射 (眼瞼反射がみられない場合のみ)、耳介反射、後肢屈曲反射 (後肢撤去反射)

詳細な状態観察に投与の影響は認められなかった。

試験 1 日の投与約 4 時間後、850 mg/kg 群雄 1 匹で活動不活発がみられた。

下痢、開脚反射減少、口や鼻周囲の汚れ、尿による着染などの症状が、対照群を含めたすべての群で同様の頻度で認められたが、これらは偶発性のものと考えられた。

機能観察；主試験群について、試験開始前および試験 1 日（投与後 4 時間）、8 日、15 日に着地開脚幅、筋衰弱検査（前後肢握力）、テイルフリック潜時（刺激からの尾回避時間）の定量的評価を実施した。

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を表 2 に示す。

着地開脚幅、テイルフリック潜時および握力測定に投与の影響は認められなかった。

テイルフリック潜時の短縮が 200 および 850 mg/kg 群雌で試験 8 日にみられたが、試験 1 日や 15 日には影響がないこと、また雄ではいずれの検査時期でも影響がないことから、この変化は偶発性のものと考えられた。

前後肢握力で少数の統計学的有意差が認められたが、雌雄や検査時期に一貫性がなく、あるいは低用量群のみに認められたことなどから、すべての有意差は偶発性のものと考えられた。

表 2. 機能検査

性 別		雄			雌		
		40	200	850	40	200	850
着地開脚幅	試験 8 日		↑↑121				
	試験 1 日	↓84			↑115		
前肢握力	試験 8 日						↓85
	試験 15 日	↑112					
後肢握力	試験 8 日				↓78		
テイルフリック潜時	試験 8 日					↓54	↓↓46

統計学的有意差：↑↓：p<0.05、↑↑↓↓：p<0.01（分散分析）

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの

自発運動量測定；主試験において、試験開始前および試験 1 日（投与後 4 時間）、8 日、15 日に、全動物を対象として、自動測定装置を用いて自発運動量（5 分単位で 50 分）を測定した。

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を表 3 に示す。

試験 1 日の自発運動量検査において、850 mg/kg 群雄で 1-20 分、46-50 分および全時間、雌で 1-20 分、31-50 分および全時間、200 mg/kg 群雌で 11-15 分、46-50 分および全時間の運動量で有意に低い値がみられた。

試験 8 日の 850 mg/kg 群雌において、36-40 分でのみわずかな低値がみられたが、その差は小さく短時間のみの変化であったので偶発性のものと考えられた。脳、血漿および赤血球のコリンエステラーゼならびに病理組織学的検査において検体投与に関連した影響がみられていないことから、試験 1 日にみられた自発運動量減少は一般毒性を反映しており、神経毒性出現を示すものではないと考えられた。

表 3. 自発運動量

性 別		雄			雌		
投与量 (mg/kg)		40	200	850	40	200	850
試験 1 日	1~5 分			↓↓ 44			↓↓ 55
	6~10 分			↓↓ 48	↑123		↓↓ 42
	11~15 分			↓↓ 40		↓ 62	↓↓ 37
	16~20 分			↓↓ 34			↓↓ 30
	31~35 分	↑ 244					↓ 41
	36~40 分						↓↓ 22
	41~45 分	↑↑ 363					↓↓ 26
	46~50 分			↓ 26		↓ 37	↓↓ 21
	1~50 分	↑ 140		↓↓ 50		↓ 67	↓↓ 37
試験 8 日	36~40 分						↓ 43

統計学的有意差：↑↓：p<0.05、↑↑↓↓：p<0.01（分散分析）

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの

コリンエステラーゼ活性；試験 1 日と 8 日（衛星群）および試験 15 日（主試験群）に、血漿、赤血球および脳のコリンエステラーゼ活性を測定した。

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を表 4 に示す。

脳、血漿および赤血球コリンエステラーゼ活性に投与の影響はみられなかった。

血漿コリンエステラーゼ活性は、試験 1 日の 200 mg/kg 群雌および試験 8 日の 200 と 850 mg/kg 群雌で高値であったが、用量関連性がなく、雄には何ら影響がなかったことから、投与に関連した変化ではないと判断した。

表 4. コリンエステラーゼ (ChE) 活性

性 別		雄			雌		
投与量 (mg/kg)		40	200	850	40	200	850
血漿 ChE 活性	試験 1 日					↑ 120	
	試験 8 日					↑ 121	↑ 119

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

分散分析：↑↓：p<0.05、↑↑↓↓：p<0.01

脳重量； 全動物を対象として、試験 15 日の灌流固定 1 日後の脳または脳コリンエステラーゼ活性測定直前の未固定脳の重量を測定した。  
対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を表 5 に示す。  
なお、最終体重を共変量とした共分散分析を行ったため、体重比は統計検定を実施しなかった。

投与に関連した脳重量への影響はみられなかった。

850 mg/kg 群雌雄の灌流固定後の脳重量は対照群に比べて有意な低値を示したが、最終体重で補正した重量には有意差がなかったことから、この差は脳重量に対する検体の特異的な影響ではなく低体重を反映したものであった。また、試験 15 日の灌流していない脳重量は対照群と差がなかった。

表 5. 灌流固定後の脳重量

性 別		雄			雌		
投 与 量 (mg/kg)		40	200	850	40	200	850
脳重量	試験 15 日			↓95			↓94

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。  
分散分析および最終体重との共分散分析： ↑↓：p<0.05、↑↑↓↓：p<0.01

肉眼的病理検査；主試験群の灌流固定した 5 匹/性/群の動物について剖検を実施した。  
衛星群の途中死亡動物 1 匹は剖検し、その後の検査を行わずに廃棄した。

投与に関連した肉眼的所見は認められなかった。

途中死亡動物の剖検所見に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；主試験群の灌流固定した 5 匹/性/群のラットについて、以下の組織を採取し、対照群と最高用量群について標本を作製して組織学的検査を実施した。  
脳、眼球（視神経と網膜を含む）、脊髄（頸膨大と腰膨大を含む）、頸膨大の脊髄神経根（背根と腹根線維）、腰膨大の脊髄神経根（背根と腹根線維）、頸膨大の背根神経節、腰膨大の背根神経節、近位坐骨神経、近位脛骨神経、遠位脛骨神経（脛骨神経の腓腹筋分岐部）、腓腹筋

表 6 に認められた病理組織所見を示した。

850 mg/kg 群の雌雄における中枢および末梢神経の組織学的検査で、投与の影響は認められなかった。

850 mg/kg 群の雌雄で脛骨神経、坐骨神経に脱髄がみられたが、この変化は対照群でもみられているものであることから投与の影響ではないと考えられた。

なお、高用量群の雌雄において投与に関連した神経病理学的変化が認められなかったことから、低、中用量の神経病理組織学的検査は実施しなかった。

表 6. 神経病理組織学的所見

性 別	雄				雌			
	0	40	200	850	0	40	200	850
投 与 量 (mg/kg)								
検 査 動 物 数	(5)	(-)	(-)	(5)	(5)	(-)	(-)	(5)
遠位脛骨神経： 脱髄 (軽度)	0	-	-	1	1	-	-	0
近位脛骨神経： 脱髄 (軽度)	1	-	-	1	2	-	-	1
近位坐骨神経： 脱髄 (軽度)	2	-	-	0	2	-	-	2

-: 検査せず

以上の結果から、検体をコーン油で調製して 850 mg/kg の用量で単回経口投与した場合、試験 1 日で低体重と自発運動量抑制および死亡の発生（雄の 20 匹中 1 匹）といった一般毒性が認められた。200 mg/kg では雌で試験 1 日においてのみ自発運動量に影響がみられた。神経毒性に関する機能観察総合検査ならびに中枢および末梢神経系の病理組織学的検査では、雌雄とも最高投与の 850mg/kg 群で影響は認められなかった。

このことから、検体を単回経口投与した場合の一般毒性に対する無毒性量は雌雄とも 200mg/kg/日、神経毒性に対する無毒性量は雌雄とも 850 mg/kg/日であると判断される。

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

(5) 急性遅発性神経毒性

1) ニワトリを用いた急性遅発性神経毒性試験

(資料 No.T-06)

試験機関：Stauffer Chemical Co. Richmond Toxicology Laboratory

報告書作成年：1986年

[GLP 対応]

検体純度： %

供試動物：白色レグホン成雌鶏 (Hyline 系)、1群各 10 匹

試験開始時の体重範囲；1426～2671 g

各群の試験構成を表 1 に示した。

表 1. 試験構成

投与量 (mg/kg)	陰性 (溶媒) 対照 <sup>a</sup>	プロスルホカルブ		陽性対照 <sup>b</sup>
	0	970	9660	200
雌 鶏	10	10	10	10

陰性対照<sup>a</sup>：コーン油 10 mL/kg

陽性対照<sup>b</sup>：tri-ortho-cresyl phosphate (TOCP)

試験期間：44 日間

投与方法：検体を 9660 および 970 mg/kg の用量で 1 および 22 日目に強制経口投与し、2 回目の投与 3 週間後に屠殺した。投与容量は 10mL/kg とし、検体の希釈にはコーン油を用いた。

陰性 (溶媒) 対照群にはコーン油を 10 mL/kg、陽性対照群にはトリ-オルト-クレシールホスフェート (tri-ortho-cresyl phosphate, TOCP) を 200 mg/kg (投与容量 2 mL/kg) の用量で 1 日および 22 日目に強制経口投与した。

[投与量設定根拠]；

試験項目および結果：

死亡率； 全動物について生死を毎日観察した。  
観察期間中に死亡例はなかった。

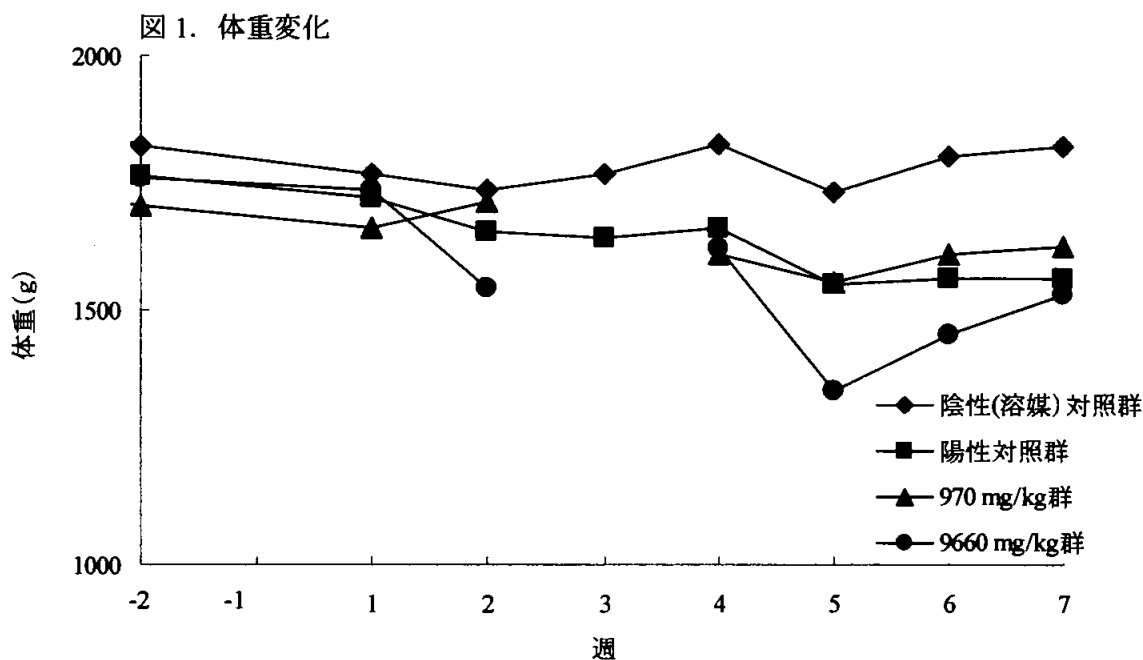
体重変化；全動物について体重を週1回測定した。

体重変化を図1に示す。

投与前（-1週）から投与後7週までに、検体投与の9660 mg/kg 群では13.1%、陽性対照の TOCP 投与群では11.5%体重が減少し、陰性（溶媒）対照群に比し有意差を示した（Dunnett 検定）。体重減少は主に投与後2週に認められ、2回目の投与後に体重減少は最大値を示した。

陽性対照の TOCP 投与群では観察期間を通じて持続的に体重が減少したが、検体投与の9660mg/kg 群ではこのような進行性の体重減少とは異なり、試験5週以後明らかに回復していた。

陰性（溶媒）対照群と検体投与の970 mg/kg 群に有意な体重減少はなかった。



(9660 および 970 mg/kg 群では3週目の測定を行わなかった)

摂餌量；全動物について摂餌量を週2回測定した。

各試験群内にてベースライン値（-6日目）と各試験日の値とを比較した。検体投与では9660 mg/kg 群において摂餌量が試験1、3および24日に、それぞれ46、56および41%減少し、有意差を示した（Dunnett 検定）。これらの変化は一過性であり、試験29日以後回復した。9660 mg/kg 群で認められた摂餌量減少は体重減少と関連していた。

陽性対照の TOCP 投与群では摂餌量減少は認められなかった。



一般状態の観察；全動物について一般状態および行動の変化、毒性症状を毎日ケージ脇外から観察した。

投与に関連する臨床試験の発生頻度を表 2 に示した。

検体投与群では活動低下と下痢が認められた。活動低下は 9660 mg/kg 群で高頻度に、970 mg/kg 群では試験期間の最初 2 日間に認められた。下痢については、9660 mg/kg 群では 1 回目投与後 3 日に発生し、まもなく消失したが、2 回目投与後に再び発生して長期間継続し、2 例では試験終了時にも存在した。970 mg/kg 群では 2 回目投与後 4 日に下痢が全例で認められたが、その後はほとんど認められなかった。運動機能障害については、9660 mg/kg 群でへたり込みが 1 例 1 回に認められたのみであった。970 mg/kg 群では運動機能障害は全く認められなかった。

陽性対照の TOCP 投与群では活動低下と運動機能障害が認められた。活動低下は TOCP の 1 回目投与後 10 日頃から認められ、2 回目投与直後に発生数が最大となった。試験期間の最後 2 週間に活動低下が認められたのは 1 例のみであった。運動機能障害の症状は 15 日目に突発的に発生し、試験期間を通じて持続的に認められた。本症状は当初、試験群内で散発的に認められたが、その後発生個体数を増し、試験終了時まで陽性対照群の全例が運動失調を呈した。

表 2. 臨床所見

所見	投与群 陰性（溶媒）対照 （コーン油）	プロスルホカルブ		陽性対照 （TOCP）
		970 mg/kg	9660 mg/kg	
検査動物数	10	10	10	10
活動低下	0	↑ 4	↑↑ 10	↑↑ 8
起立時または 歩行時のふらつき	0	0	0	↑↑ 10
へたり込み	0	0	1	↑ 4
開脚姿勢	0	0	0	↑ 5
肢の虚弱	0	0	0	↑ 4
下痢	2	↑↑ 10	↑↑ 10	3

↑ :  $p \leq 0.05$ , ↑↑ :  $p \leq 0.01$  (Fisher の直接確率計算法、申請者実施)

産卵数； 全動物について産卵の有無を毎日観察した。

平均産卵数（個／週／雌鶏）を表 3 に示す。

産卵数は全試験群で投与後 1 週に最大（3.0～3.7 個/週）であり、陰性（溶媒）対照群の産卵数は試験期間をとおして、検体投与および TOCP 投与群よりも高値であつ

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。

た。なお、本試験に用いた雌鶏の産卵数は、生殖能がピークである採卵鶏の産卵数（3～5個/週）としては低値であった。これは、本試験では多くの雌鶏が換羽したことから、産卵数減少の原因であると考えられた。

検体投与の 9660mg/kg 群では、産卵数が大幅に減少し、投与後 2 週以降はほぼ産卵が停止した。この産卵数の減少は投与の影響と考えられ、また、産卵数の停止は、一般状態で発現した検体投与の影響（活動低下および下痢）に関連すると推察した。970mg/kg 群では投与後 2 週以降 2.2 から 0.6 個/週まで減少した。

陽性対照の TOCP 投与群では、投与後 2 週以降約 1 個/週の産卵数であった。

表 3. 平均産卵数（週/雌鶏）

観察時期	投与群	陰性（溶媒）対照 （コーン油）	プロスルホカルブ		陽性対照 （TOCP）
			970 mg/kg	9960mg/kg	
検査動物数		10	10	10	10
-2 週		1.8	2.1	2.6	1.9
-1 週		1.1	2.3	2.2	1.3
1 週		3.0	3.7	3.4	3.3
2 週		1.5	1.5	0	1.0
3 週		2.0	2.2	0	1.3
4 週		2.0	1.4	0.2	0.8
5 週		1.3	0.6	0	0.8
6 週		1.4	0.6	0	0.9

歩行異常；全動物を週 2 回、囲いの中の水平面（1.2×4.0 m）で歩行させ、歩行異常について採点した。平均スコアを表 4 に示す。

検体投与の 9660 および 970mg/kg 群ともに歩行への影響はなかった。陽性対照の TOCP 投与群では試験 15 日から歩行異常が認められ、以後、障害の程度が徐々に悪化し、試験終了時まで最終的な歩行スコアは試験 15 日の値よりも 26% 増加した。歩行障害は主に平衡障害/協調不能と虚弱歩行であった。

表 4. 歩行異常

観察時期	投与群 陰性 (溶媒) 対照 (コーン油)	プロスルホカルブ		陽性対照 (TOCP)
		970 mg/kg	9960 mg/kg	
検査動物数	10	10	10	10
-6 日	0.2	0.2	0.5	0.3
1 日	0.1	1.0	1.1	0.5
8 日	0	0	0	0.6
15 日	0.4	0.1	0	↑ 4.3
22 日	0	0	0	↑ 4.8
29 日	0	0	0	↑ 5.1
39 日	0	0	0	↑ 5.8

統計学的有意差：↑： $p \leq 0.05$  (-6 日目との比較、Mann-Whitney の U 検定)

病理組織学的検査；全動物を 44 日目に麻酔下（ペントバルビタールナトリウムを約 65 mg/kg の静脈内投与）にて、冷却（4°C）10%中性緩衝ホルマリンを灌流し屠殺した。以下の組織について病理標本を作製し、顕微鏡検査を実施した。

小脳および脳幹の横断面

延髄、頸部中部脊髄、胸部脊髄および腰仙部脊髄の縦断面と横断面

坐骨神経（腓骨分枝および脛骨分枝）

全標本は H&E 染色を施し、中枢神経系についてはルクソールファースト青/H&E 染色、末梢神経については Boidian 銀染色を施した。

認められた神経病理組織所見を表 5 に示す。

検体投与における神経病理学的所見は、検体投与の 9660mg/kg 群で脳の限局性神経膠症の発生数が対照群に比べて高く、また同群で中枢および末梢神経系の所見の発生数および重症度が高かったものの病変の分布は陰性（溶媒）対照群でみられたものと同様であった。

これらは、陽性対照群（TOCP）でみられた中枢および末梢神経系の所見とは性状、部位、重症度ともに異なるものであった。

陽性対照の TOCP 投与群では、有機リン剤誘発遅発性神経毒に特異的な変化である中枢神経の軸索変性、限局性神経膠症および末梢神経系の軸索腫大、神経線維変性（空洞形成）、シュワン細胞形成がみられた。

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。

以上の結果から、本検体をニワトリに 970 および 9960mg/kg の用量で 2 回 (1 日目および 22 日目) 経口投与した場合、一般状態および歩行異常の評価、病理組織学的検査に基づいて、急性遅発性神経毒性は認められなかった。

一般毒性への影響として、検体投与の 9660 mg/kg 群で臨床症状、摂餌量、体重、産卵数に軽度の影響が認められた。いずれの試験群でも死亡例はなかった。

一方、陽性対照群 (TOCP) において歩行障害と神経病理学的変化が認められたことから、供試動物は急性遅発性神経毒性に対して感受性のあることが示された。

[申請者注] :

表 5. 神経系の病理組織学的所見

臓器	投与群 所見	陰性(溶媒)対照 (コーン油)	プロスルホカルブ		陽性対照 (TOCP)
			970 mg/kg	9660mg/kg	
	検査動物数	10	10	10	10
脳	軸索変性(小脳脚)	0	0	0	↑↑10
	血管周囲性リンパ球浸潤	9	↓4	8	↓4
	限局性神経膠症	0	3	↑↑7	↑↑10
頸部 脊髄	軸索変性(背索)	0	0	0	↑↑10
	軸索変性(不特定部位)	1	1	1	↑↑8
	血管周囲性リンパ球浸潤	2	3	3	4
	限局性神経膠症	5	4	4	↑10
	神経細胞腫大/ニッスル小体融解	4	4	5	3
胸部 脊髄	軸索変性(腹索と側索)	0	0	1	↑↑10
	軸索変性(不特定部位)	5	1	5	7
	血管周囲性リンパ球浸潤	2	2	3	2
	限局性神経膠症	3	7	3	↑↑10
	神経細胞腫大/ニッスル小体融解	6	8	6	6
腰仙部 脊髄	軸索変性(腹内側索)	0	1	0	↑↑10
	軸索変性(不特定部位)	1	1	0	4
	血管周囲性リンパ球浸潤	1	1	3	3
	限局性神経膠症	1	4	3	↑↑9
	神経細胞腫大/ニッスル小体融解	6	9	8	7
	白質の空胞化	1	0	0	1
坐骨 神経	検査動物数	右/左 10/10	右/左 10/10	右/左 10/10	右/左 10/10
	軸索腫大	0/0	1/0	1/0	↑↑7/↑↑7
	神経線維変性(空洞形成)	1/2	1/2	1/0	↑↑10/↑↑10
	リンパ球集簇 (神経周囲または間質)	8/9	10/9	10/10	10/10
	シュワン細胞過形成	6/7	7/8	9/5	↑10/10

↑↓:  $p \leq 0.05$ 、↑↑↓:  $p \leq 0.01$  (Fisherの直接確率計算法、申請者実施)

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) 90 日間反復経口投与毒性

1) 回復期間を含む 14 日間経口投与毒性試験

(資料 No.T-07)

試験機関：ICI Central Toxicology Laboratory (英国)

報告書作成年：1991 年

[GLP 対応]

検体の純度： %

供試動物： Sprague-Dawley 系ラット (Charles River CD)、1 群雌雄各 15 匹、  
投与開始時；約 7 週齢、投与開始時体重範囲；雄 203~238 g、雌 164~200 g  
以下に検査に用いた検査動物数を示す。

動物数	血液学的検査	赤血球・ 血漿 ChE	脳 ChE	組織学的検査
雄 5 / 雌 5	投与前、 試験 15 日	—	試験 15 日	試験 15 日
雄 5 / 雌 5	投与前 試験 15 日 試験 29 日	—	—	試験 29 日
雄 5 / 雌 5	—	投与前、 試験 8 日 試験 15 日 試験 22 日 試験 29 日	試験 29 日	—

—：検査対象外

ChE：コリンエステラーゼ

試験期間： 投与期間；14 日間強制経口投与  
回復期間；14 日間基礎飼料投与

投与方法： コーン油を溶媒として、検体を 0、4、40 および 400/200 mg/kg/日の用量で 14 日間連続強制経口投与した。最高用量の 400mg/kg 投与で死亡が発生したため、試験 3 日 (雌) および 4 日 (雄) 以降は 200 mg/kg の投与量に変更して投与を続けた。14 日間連続強制経口投与後 14 日間の回復期間を設けた。

[用量設定根拠]；

観察・検査項目および結果：

死亡率 ; 毎日動物の生死を観察した。

400 mg/kg を投与した雄ラット 1 匹が試験 2 日に死亡した。この動物は前日 (1 回投与日) には何ら症状を示さなかったため、検体投与による死亡と考えられた。

40 mg/kg 群の雄ラット 1 匹は試験 3 日に、4 mg/kg 群の雌ラット 1 匹は試験 2 日にそれぞれ呼吸異常が認められたため切迫屠殺した。この 2 匹の症状は誤投与の結果と考えられた。

一般状態 ; 一般状態の観察を毎日の投与直前に、投与後 1 時間から 3 時間の間にケージ脇から観察を行った。

検体投与に関連すると思われる所見を表 1 に示す。

全投与群の雌雄で投与期間中に流涎が観察され、その発生率には用量相関性がみられた。この流涎は投与日にのみに観察され、投与後 24 時間 (次の投与前) では認められず、回復期間中には観察されなかった。また、尿失禁が 400/200 mg/kg 群のみにおいて、投与期間中の一時期に認められた。これらの症状はコリン作動性反応を示唆するものであった。後述するように、コリンエステラーゼ活性阻害は 200 mg/kg 群の雌に限られ、回復期間終了時には活性阻害は認められなかった。従って、これらは毒性学的反応というよりはむしろ可逆的な薬理学的反応を反映していると考えられた。

表 1. 投与に関連した所見

性 別	雄				雌			
	0	4	40	400/200	0	4	40	400/200
投与量(mg/kg)	0	4	40	400/200	0	4	40	400/200
供試動物数	15	15	15	15	15	15	15	15
流涎 : 所見数	0	36	78	113	0	20	71	87
所見をもつ動物数	0	12	13	14	0	8	14	15
観察日		7-14	5-14	5-14		6-13	4-14	4-14
尿失禁 : 所見数	0	0	0	9	0	0	0	2
所見をもつ動物数	0	0	0	3	0	0	0	1
観察日				4-8				3-4

雌は試験 3 日、雄は試験 4 日以降、投与量を 200 mg/kg/日に変更した

体重変化 ; 体重は、試験 1 日から 14 日の投与直前および試験 15 日に測定した。また、回復期間中の体重は、試験 22 日と試験終了前 (29 日) に測定した。

表 2 に有意差検定結果を示す。

試験初め 2 日間ないし 3 日間に 400/200 mg/kg 群の動物が漸進的な体重減少を示

し、それは 400 mg/kg の用量を投与した期間と一致した。200 mg/kg に減らした後（雄は試験 4 日、雌は試験 3 日）動物の体重は増加し始めたが、回復期間終了時でも雄は統計学的に有意な低値を示した。400/200 mg/kg 群の雌の体重は試験 7 日には対照群と同程度まで回復し、その後は対照群との間で差は認められなかった。

40 mg/kg 群雄の体重は、試験 11 日から回復期間終了時まで対照群よりも統計学的に有意な低値を示した。

40 mg/kg 群の雌および 4 mg/kg 群の雌雄では体重への影響は認められなかった。

表 2. 体重変化

性 別	雄			雌		
	4	40	200/400	4	40	200/400
投 与 期 間	2 日		↓↓ 92			↓ 97
	4 日		↓↓ 82			↓↓ 92
	6 日		↓↓ 85			↓ 96
	8 日		↓↓ 87			
	10 日		↓↓ 88			
	11 日		↓ 96	↓↓ 88		
	12 日		↓ 96	↓↓ 88		
	14 日		↓ 95	↓↓ 89		
回 復 期 間	15 日		↓ 95	↓↓ 90		
	22 日		↓ 93	↓↓ 90		
	29 日		↓ 93	↓ 92		

雌は試験 3 日、雄は試験 4 日以降、投与量を 200 mg/kg/日に変更した  
 表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの  
 Student の t 検定（両側）： ↑↓ p ≤ 0.05； ↑↑↓↓ p ≤ 0.01

摂 餌 量；試験期間中連続してケージ毎に摂餌量を測定し、週単位で 1 匹あたりの摂餌量（g/ラット/日）を算定した。

表 3 に有意差検定の結果を示す。

400/200 mg/kg 群の雄の摂餌量は、1 週では対照群より有意に低かったが（すなわち 400 mg/kg を投与したとき）、試験 2 週では高値であった。400/200 mg/kg 群の雌の摂餌量は試験 2 週に対照群に比べて高値であった。

40 および 4 mg/kg 群の雌雄および全投与群の回復期間では、摂餌量への影響はみられなかった。



表 3. 摂餌量の結果

性 別		雄			雌		
投与量(mg/kg)		4	40	200/400	4	40	200/400
試験週	1 週			↓↓ 80			
	2 週			↑↑ 114			↑ 129

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

Student の *t* 検定 (両側) : ↑  $p \leq 0.05$ ; ↑↑↓  $p \leq 0.01$

血液学的検査；試験開始前、投与終了時（試験 15 日（3 週））および回復試験終了時（5 週）に 5 匹もしくは 10 匹/性/群のラットについて血液学的検査を実施した。

試験開始前および投与終了時に屠殺しない動物の採血と血液学的検査項目；ラットの尾静脈から採血し、ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、総白血球数および血小板数について検査した。さらに、0 および 400/200 mg/kg 群については、ロマノフスキー染色を施した血液塗沫標本で白血球分類と赤血球の形態学的検査を実施した。

投与終了時および回復期間終了時に屠殺した動物の採血と血液学的検査項目；心穿刺により採血し、上記の中間時検査と同じ項目を測定した。さらに、全動物についてプロトロンビン時間およびカオリン-ケファリン時間を測定した。また、0 および 400/200 mg/kg 群について骨髓塗沫標本を作製し、検査した。

統計学的有意差の認められた項目を表 4 に示す。

血液学的検査所見に投与の影響は認められなかった。

血液学的検査で多くの変動が観察されたが、これらは正常値範囲内であり、処置に伴う偶発的なものと考えられた。検査した全ての骨髓は正常であった。

[申請者注]

表 4. 血液学的検査結果

群	項 目	検 査 週	投与量 (mg/kg)					
			雄			雌		
			4	40	400/200	4	40	400/200
14 日 間 投 与 群	MCV	-1	<99>	<99>	↓↓96			
		3	↓97	↓↓96	↓↓93			
	MCH	-1		<96>	↓94			
		3		↓96	↓94			
	プロトロンビン時間	3						↓93
	リンパ球比	3	—	—	↓72	—	—	
好酸球比	-1	—	—	↓0	—	—		
回 復 群	ヘモグロビン	3			↓96			
		5		↑103				
	赤血球数	5		↑107				
	プロトロンビン時間	5			↑↑106			
単球比	-1	—	—	↓0	—	—		

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

<>内の数値は参考値である。

— : 検査対象外。

Student の *t* 検定 (両側) : ↑↓  $p \leq 0.05$ ; ↑↑↓  $p \leq 0.01$

コリンエステラーゼ活性測定 ; 試験開始前と試験 8、15、22 および 29 日に、5 匹/性/群のラットの尾静脈から採取した血液を用いて、血漿と赤血球のコリンエステラーゼ活性を測定した。14 日間投与群と回復群の試験終了時 (それぞれ試験 15 日と 29 日) に 5 匹/性/群のラットから脳を採材し、脳コリンエステラーゼ活性を測定した。

統計学的有意差の認められた項目を表 5 に示す。

400/200 mg/kg 群雌の赤血球コリンエステラーゼ活性にわずかな障害がみられた (最大 21%) が、回復期間終了時では有意差は認められなかった。

血漿コリンエステラーゼ活性および脳コリンエステラーゼ活性には検体投与の影響は認められなかった。

脳と赤血球中のコリンエステラーゼの活性変化が一致しなかったことから雌の 400/200 mg/kg でみられた赤血球中のコリンエステラーゼ活性の減少は、毒性学的反応ではなく薬理的な反応であると考えられた。

表 5. 血漿、赤血球および脳のコリンエステラーゼ活性測定結果

項目	検査日	投与量(mg/kg)					
		雄			雌		
		4	40	400/200	4	40	400/200
血漿 コリンエステラーゼ	-2		↑ 125				
	15		↑ 125				
赤血球 コリンエステラーゼ	-2			<90>			<99>
	8			↓ 87			↓↓ 79
	15						↓ 83
	22						↓ 89
	29						<98>

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの  
<>内の数値は参考値である。

Student の *t* 検定 (両側) : ↑↓  $p \leq 0.05$  ; ↓↓  $p \leq 0.01$

肉眼的病理検査；試験途中死亡・切迫殺動物、試験 15 日および 29 日に計画殺した動物のすべてについて剖検を行った。

肉眼的病理所見に投与の影響は認められなかった。

病理組織学的検査；試験 15 日に計画殺した 0 および 400/200 mg/kg 群の動物を対象として、副腎、骨髄 (大腿骨)、頸部リンパ節、肝臓、腎臓、腸間膜リンパ節、パイエル板 (回腸)、脾臓、精巣、胸腺および肉眼的異常部位についてヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製し、病理組織学的検査を行った。

病理組織学的所見に投与の影響は認められなかった。

以上のことから、検体を 14 日間強制経口投与した場合の影響として、400/200 mg/kg の投与で体重と摂餌量の減少、40 mg/kg 投与の雄でわずかな体重減少が認められた。

コリン作動性反応を示す臨床症状が全検体投与群で認められた。しかし、コリンエステラーゼ活性阻害は 400/200 mg/kg 投与の雌に限られ、回復期間終了時には認められなかったため、これらは毒性学的反応ではなく可逆的な薬理学的反応を反映していると考えられた。

このことから、本試験における無毒性量は雄で 4 mg/kg/日、雌で 40mg/kg/日と判断された。

- 2) ラットを用いた3か月間混餌投与毒性試験 (資料 No.T-08)  
試験機関: Stauffer Chemical Co. Environmental Health Center (米国)  
報告書作成年: 1985年 [GLP 対応]

検体純度: %

供試動物: Sprague-Dawley 系ラット、1群雌雄各10匹  
試験開始時約6週齢、試験開始時の体重範囲 雄; 159~200 g、雌; 132~159 g

投与期間: 3か月間 (1984年9月11日~1984年12月4日)

投与方法: 検体を0、25、140、800および4500 ppmの濃度で飼料に混入し、91日間(各試験群のうちの半数)または92日間(残りの半数)にわたって随時摂取させた。検体を混入した飼料は約4週ごとに調製した。

[用量設定根拠];

観察・検査項目および結果:

死亡率 ; 生死について毎日2回観察した。

4500 ppm 群において雌2例と雄1例が試験5または6日に死亡した。

これらの動物の死因として壊死または枯渇に起因する造血・リンパ系の破綻がみられ、投与に関連した変化と考えられた。

一般状態の観察; 一般状態、行動、毒性症状について毎日2回以上観察した。さらに、詳細な症状観察を週1回実施した。

投与に関連すると思われる所見を表1に示す。

投与に関連する所見として、4500 ppm 群の雄で被毛粗剛が 6/10 例（投与 1 週および 2 週時）、薄毛または脱毛が 5/10 例（試験期間後半）に観察された。被毛粗剛は投与 1 週に本投与群で認められた体重減少と関連があり、薄毛または脱毛は一般状態の悪化を反映していると考えられた。

140ppm 群雄で薄毛または脱毛が観察されたが、所見をもつ動物数は 3 例であり、対照群と同等であった。

表 1. 投与に関連した所見

性 別	雄					雌				
	0	25	140	800	4500	0	25	140	800	4500
投与量 (ppm)	0	25	140	800	4500	0	25	140	800	4500
供試動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
被毛粗剛：										
所見数	0	1	0	0	6	0	0	0	0	0
所見をもつ動物数	0	1	0	0	6	0	0	0	0	0
観察日		69-90			6-20					
脱毛／薄毛：										
所見数	3	3	8	1	10	3	2	3	2	4
所見をもつ動物数	2	3	3	1	5	2	2	2	2	3
観察日	55-92	76-92	34-92	76-91	41-92	32-91	62-92	62-92	13-92	41-92

眼科学的検査；投与開始前に全動物について、試験の最後の週に全生存動物について眼科学的検査を実施した。

検体投与に関連のある変化は認められなかった。

体重変化；投与期間中、全動物の体重を週 1 回測定した。

体重変化を図 1 に示す。

4500 ppm 群では雌雄ともに、投与 1 週に平均体重が減少した。4500 および 800 ppm 群では雌雄ともに投与期間を通じ対照群との間に統計学的有意差が認められた。

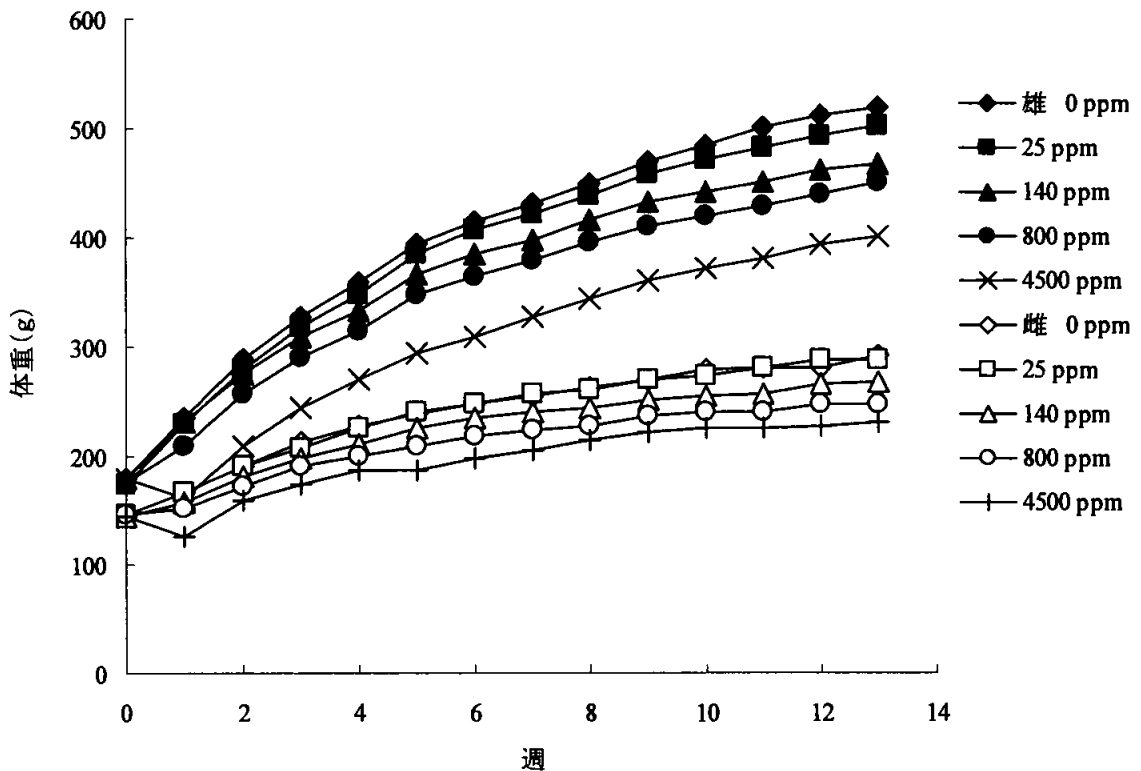
140 ppm 群では、雄で投与 4、9、11、12 および 13 週に、雌で投与 3、9、10 および 11 週に対照群との間に統計学的有意差が認められた。

13 週間の全投与期間にわたる体重増加率は、140 ppm 以上の投与群の雌雄で用量依存性に減少した。全投与期間にわたる体重増加量は、対照群を 100% とすると、4500 ppm 群では雄で 65%、雌で 59% であり、800 ppm 群では雄で 81%、雌で 71% であり、140 ppm 群では雄で 85%、雌で 84% であった。

これらの変化は検体投与による影響と判断した。

25 ppm 群の雌雄では、平均体重および全投与期間にわたる体重増加量に対照群と比較して差はなかった。

図 1. 体重変化



摂餌量 ; 全動物の摂餌量を週 1 回測定した。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた週を表 2 に示す。

摂餌量は全試験期間にわたって用量依存性に減少した。摂餌量減少は投与 1 週目の 4500ppm 投与群の雌雄で最も重度であり、これらの投与群における体重減少と一致している。

25 ppm 投与群では摂餌量は対照群と比較して、雄で 4 および 5 週目、雌で 5 週目に有意に減少した。しかし、これらの週では対照群の摂餌量が通常よりも増加したことを反映しているものと考えられ、生物学的意義はないと判断した。

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

表 2. 摂餌量

性別	雄				雌				
	25	140	800	4500	25	140	800	4500	
投与週	1		↓↓ 71	↓↓ 44			↓↓ 75	↓↓ 49	
	2		↓ 87	↓↓ 78			↓↓ 88		
	3		↓ 88	↓ 88	↓↓ 83		↓↓ 82	↓↓ 76	
	4	↓ 92	↓↓ 88	↓↓ 80	↓↓ 76		↓↓ 78	↓↓ 78	
	5	↓↓ 85	↓↓ 78	↓↓ 78	↓↓ 70	↓↓ 81	↓↓ 81	↓↓ 67	↓↓ 57
	6				↓↓ 75			↓↓ 82	↓↓ 82
	7			↓ 87	↓↓ 83			↓↓ 82	↓↓ 76
	8			↓ 83	↓ 83			↓↓ 76	↓↓ 76
	9		↓ 88	↓↓ 88	↓↓ 83			↓↓ 78	↓↓ 83
	10			↓↓ 80	↓↓ 80			↓↓ 76	↓ 82
	11		↓ 88	↓↓ 83	↓↓ 79				
	12		↓ 88	↓↓ 88	↓↓ 83				
	13				↓ 83			↓↓ 76	↓↓ 82

統計学的有意差：↓ :  $p \leq 0.05$ 、↓↓ :  $p \leq 0.01$  (Dunnnett 検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの

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。

表 3. 平均検体摂取量

投与量 (ppm)		25	140	800	4500
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	1	9	47	282
	雌	2	10	52	305

血液学的検査；投与終了時に全生存動物を対象として、腹大動脈から血液を採取し、以下の項目を測定した。

全投与群および対照群；ヘマトクリット、ヘモグロビン、赤血球数、総白血球数、白血球分類、血小板数

4500 ppm 群と対照群；プロトロンビン時間、部分トロンボプラスチン時間

統計学的有意差が認められた項目を表 4 に示す。

血液学的検査所見に投与の影響は認められなかった。

白血球分類のリンパ球、好中球に有意差がみられたが、これらの差は僅かであり、用量依存性ではないため、偶発的変動を反映しており、生物学的意義はないと判断した。

表 4. 血液学的検査結果

性 別	雄				雌			
	25	140	800	4500	25	140	800	4500
投与量 (ppm)								
リンパ球	↑ 107		↑ 111	↑ 107	↑ 109			
好中球 (分葉核)	↓ 61		↓ 56	↓ 67				

統計学的有意差：↑↓： $p \leq 0.05$  (Dunnett 検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの

血液生化学的検査；投与終了時に全動物を対象として、以下の項目の測定を行った。

血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ、SGOT)、血清アラニンアミノトランスフェラーゼ (血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ、SGPT)、血清アルカリホスファターゼ、ガンマグルタミルトランスぺプチダーゼ (GGT)、尿素窒素、コレステロール、トリグリセリド、総ビリルビン、総タンパク、アルブミン、グロブリン、クレアチニン、グルコース、カルシウム、無機リン、ナトリウム、カリウム、クロール  
血清タンパク電気泳動 (4500 ppm 群と対照群でのみ)

統計学的有意差の認められた項目を表 5 に示す。

血液生化学的検査所見および血清タンパク電気泳動に投与の影響は認められなかった。

なお、血清タンパク電気泳動は対照群と 4500ppm 群ともに同様の分布パターンが示されたため、中用量および低用量群の解析は行わなかった。

SGOT、コレステロール、グルコース、カルシウム、無機リンおよびナトリウムでは、対照群と比べ統計学的有意差がみられたが、病理組織学的検査を含め他検査の変化との関連がなかったことから毒性学的意義はないと判断した。

表 5. 血液生化学的検査結果

性 別	雄				雌			
	25	140	800	4500	25	140	800	4500
投与量 (ppm)								
SGOT		↓ 75	↓ 67	↓ 72				
コレステロール				↑ 141				
グルコース				↓ 75				
カルシウム			↑ 104					
無機リン	↑ 114	↑ 110	↑ 114	↑ 113	↑ 121		↑ 124	
ナトリウム				↑ 103				

統計学的有意差：↑↓： $p \leq 0.05$  (Dunnett 検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの



臓器重量;試験終了時に全生存動物を対象として以下の臓器重量を測定し、体重比も算出した。

脳、肝臓、腎臓、副腎、精巣

統計学的有意差の認められた項目を表6に示す。

4500 ppm 群の雌雄ともに、肝臓の体重比が有意に増加した。これらは病理組織学的検査で観察された肝細胞の巣状壊死、肥大および細胞質好酸性化と関連した変化と考えられた。

800 ppm 群の雌における肝臓の絶対重量の減少は、全投与期間の低体重を反映していた。

4500 ppm 群の雄と 800 ppm 群の雌雄で、腎臓の体重比が有意に増加した。4500 ppm 群の雌でも腎臓の体重比が対照群に比し有意差はなかったが増加傾向を示した。雄の重量増加は $\alpha$ 2u-グロブリン腎症による近位尿細管上皮細胞硝子滴変性、肥大/過形成と関連していた。

4500 ppm 群の雌雄と 800 ppm 群の雄では、脳の絶対重量が有意に減少しているものの、4500 ppm 群の雌雄と 800 ppm 群の雌において脳の体重比が有意に増加した。栄養不足の期間における脳重量の増加は、通常、投与期間中の体重増加抑制に比例して抑制されないため、これらの差に毒性学的意義はないと考えられる。同様に、精巣重量の増加は投与期間中の体重増加抑制に比例して抑制されなかったため、4500 および 800 ppm 群における精巣の体重比の増加にも毒性学的意義はないと判断した。800 ppm 群の雌における副腎の体重比の増加は用量相関性がないところから、毒性学的意義はないと判断した。

表 6. 臓器重量所見

性 別		雄				雌			
投与量 (ppm)		25	140	800	4500	25	140	800	4500
肝臓	重量							↓ 88	
	体重比				↑↑ 126				↑↑ 122
腎臓	重量								↓ 87
	体重比			↑ 113	↑ 114			↑ 112	<111>
脳	重量			↓ 96	↓↓ 93				↓ 95
	体重比				↑↑ 118			↑↑ 116	↑↑ 121
精巣	体重比			↑ 114	↑↑ 124				
副腎	体重比							↑↑ 126	

統計学的有意差: ↑↓:  $p \leq 0.05$ , ↑↑↓↓:  $p \leq 0.01$  (Dunnnett 検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの

< >: 有意差はみられないが、参考値として記載した。

肉眼病理検査；死亡動物および試験終了時の全生存動物について剖検した。

投与終了時の生存例には、検体投与に関連のある変化は認められなかった。

早期に死亡した 4500 ppm 群の雄 1 例と雌 2 例では、衰弱、脱水、諸臓器変色、黒色消化管内残留物、淡赤色尿の膀胱内貯留が認められた。

病理組織学的変化；4500 ppm 投与群と対照群の全動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製し、顕微鏡的検査を実施した。

皮膚／乳腺、大腿筋、膝関節（骨髄を含む）、肺、気管、心臓、大動脈、脾臓、胸骨（骨髄を含む）、胸腺、腸間膜リンパ節、唾液腺、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、膵臓、肝臓、腎臓、膀胱、前立腺、子宮（体部と頸部）、卵巣、精巣、精巣上体、副生殖腺、下垂体、副腎、甲状腺／上皮小体、脳、背髄、坐骨神経

800、140 および 25ppm 群の動物については、肝臓、腎臓、肺および肉眼的病変の組織について顕微鏡的検査を実施した。

認められた主要な病理組織学的所見を表 7 に示す。

肝臓； 4500 ppm 群の雌雄において、肝細胞の巣状壊死（軽度）、びまん性門脈周囲性および小葉中間帯に肝細胞肥大、細胞質好酸性化が認められた。

腎臓； 4500 および 800 ppm 群の雄では、近位曲尿細管上皮細胞の変性または壊死を伴う硝子滴変性（過剰蓄積）が認められた。これらの変化は、本検体投与により雄ラットに $\alpha$ 2u-グロブリン腎症が惹起されたことを示していた（免疫組織化学的染色で $\alpha$ 2u-グロブリンが同定された）。また、対照群を含むすべての雄の投与群で尿細管上皮細胞肥大および過形成が認められたが、発生率と重症度は 4500 および 800 ppm 群で高く、 $\alpha$ 2u-グロブリン腎症の発生と関連していた。

試験 5 または 6 日に死亡した 4500 ppm 群の雌 2 例と雄 1 例の病理組織学的所見として、雄ではびまん性の骨髄壊死（重度）および出血、全身性のリンパ組織壊死、肝細胞壊死および萎縮、膵島壊死、下垂体壊死、前立腺壊死、精嚢壊死、腺胃粘膜の出血および肺水腫が観察された。雌では 2 例に腺胃粘膜の出血とともに、出血を伴うびまん性の骨髄壊死（重度）肺のうっ血と水腫、リンパ組織壊死、胸腺、脾臓およびリンパ節構成細胞の枯渇または疲弊、副腎壊死が、1 例でネフローゼが観察された。

これら死亡動物で認められた骨髄とリンパ組織の所見は、投与終了時まで生存した動物では観察されず、末梢血中にも骨髄への影響を示す変化は認められなかった。

表 7. 認められた主な病理組織学的所見

性 別		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	25	140	800	4500	0	25	140	800	4500
臓器	所見/検査例数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
肝臓	肝細胞巣状壊死	0	0	0	0	↑↑8	0	0	0	0	↑5
	Grade 1					1					1
	Grade 2					7					4
	平均 Grade					1.9					1.8
	肝細胞肥大	0	0	0	0	↑↑9	0	0	1	0	↑↑10
	Grade 1										2
	Grade 2					9			1		8
	平均 Grade					2.0			2.0		1.8
	細胞質好酸性化	0	0	0	0	↑↑9	0	0	1	0	↑↑9
Grade 1										7	
Grade 2					9			1		2	
平均 Grade					2.0			2.0		1.2	
腎臓	硝子滴変性	1	1	0	↑↑8	↑↑8	0	0	0	0	0
	Grade 1				4						
	Grade 2	1	1		4	6					
	Grade 3					2					
	平均 Grade	2.0	2.0		1.5	2.3					
	尿細管上皮細胞肥大/過形成	4	3	5	8	10	1	0	0	0	1
	Grade 1	2	2	3	1	1	1				
	Grade 2	2	1	2	7	8					
Grade 3					1					1	
平均 Grade	1.5	1.3	1.4	1.9	2.0	1.0				3.0	

統計学的有意差：↑：p<0.05、↑↑：p<0.01 (Fisher の直接確率計算法、申請者実施)

以上の結果から、ラットを用いた3か月間混餌投与毒性試験における影響として、140 ppm 以上の投与で用量依存性の体重増加抑制と摂餌量減少が認められた。4500 ppm 群では雌雄ともに肝臓重量体重比が増加し、4500 ppm 群の雄と 800 ppm 群の雌雄では腎臓重量体重比が増加した。

病理組織学的所見として、4500 ppm 群の雌雄で肝細胞への影響（肝細胞巣状壊死、肝細胞肥大、細胞質好酸性化）、4500 および 800 ppm 群の雄で  $\alpha$ 2u-グロブリン腎症が観察された。

また、早期に死亡した 4500ppm 群の 3 例では骨髓とリンパ組織の細胞構成の破壊が認められた。これら骨髓とリンパ組織の病理組織所見は投与終了時まで生存したラットでは認められず、末梢血にも骨髓への影響を示す変化は認められなかった。このことから生存ラットが投与早期に同様の影響を受けた可能性は低いと考えられ、早期の死亡は死亡動物の感受性が著しく高かったことによるものと考えられる。

これらのことから無影響量は 25 ppm（雄：1mg/kg/日、雌：2mg/kg/日）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。

[申請者注]；

3) ビーグル犬を用いた 3 か月間反復経口投与毒性試験

(資料 No.T-09)

試験機関: Stauffer Chemical Co. Environmental Health Center (米国)

報告書作成年: 1986 年

[GLP 対応]

検体の純度: %

供試動物 : ビーグル犬、1 群雌雄各 4 匹、試験開始時; 約 7 か月齢  
試験開始時の体重範囲; 雄 8.3~11.1 kg、雌 8.3~10.2 kg

投与期間 : 3 か月間

投与開始; 1985 年 1 月 9 日

最終屠殺; 1985 年 4 月 9~10 日 (雄)、1985 年 4 月 11~12 日 (雌)

投与方法: 検体を 0、10、30、80 および 200 mg/kg/日の投与量でゼラチンカプセルに充填し、1 日 1 回、週 7 日で 3 か月間経口投与した。対照群には空のゼラチンカプセルを投与した。

[用量設定根拠];

観察・検査項目および結果:

死亡率 ; 生死について毎日 2 回 (午前と午後) 観察した。

投与期間中に死亡例はなかった。

一般状態; 一般状態、行動、毒性症状について毎日 2 回 (午前と午後) 観察した。さらに、詳細な症状観察を週 1 回実施した。

検体投与に関連する臨床所見の発現頻度を表 1 に示す。

蒼白と流涎の発生数は 200 mg/kg 群で増加する傾向があった。嘔吐と下痢についても、すべての投与群で認められたものの、発生数は 200 mg/kg 投与群で多かった。

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 1. 投与に関連する臨床所見

性 別	雄					雌				
	0	10	30	80	200	0	10	30	80	200
投与量 (mg/kg)										
所見/検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
下痢	1	1	2	3	3	3	2	1	2	4
嘔吐	2	3	3	2	4	2	2	4	2	4
蒼白	0	0	0	0	2	0	0	0	1	1
流涎	1	0	0	0	4	0	0	0	0	3

(Fisher の直接確率計算法、申請者実施)

詳細な内科検査と直腸温、脈拍数および呼吸数の測定；投与開始前、試験 4、8 および 12 週に全動物で詳細な内科検査（一般状態）を実施し、直腸温、脈拍数および呼吸数を測定した。

統計学的有意差の認められた項目を表 2 に示す。

200 mg/kg 群では削瘦、被毛粗剛や乾燥被毛が観察された。

200 mg/kg 群雄で 12 週に認められた脈拍数減少は投与の影響と考えられた。

80 mg/kg 群雄で 12 週に直腸温上昇が対照群に比して有意であったが、程度が僅かであり、用量依存性がないことから偶発的なものと判断した。

表 2. 直腸温および脈拍数

検査項目	検査時期 (週)	投与量 (mg/kg)							
		雄				雌			
		10	30	80	200	10	30	80	200
直腸温	12			↑102					
脈拍数	12				↓82				

統計学的有意差：↑↓：p≤0.05 (Dunnett 検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの

眼科学的検査；投与開始前および試験 12 週に、全動物について眼科学的検査を実施した。

投与に関連のある変化は認められなかった。

体重変化；投与期間中、全動物の体重を週 1 回測定した。

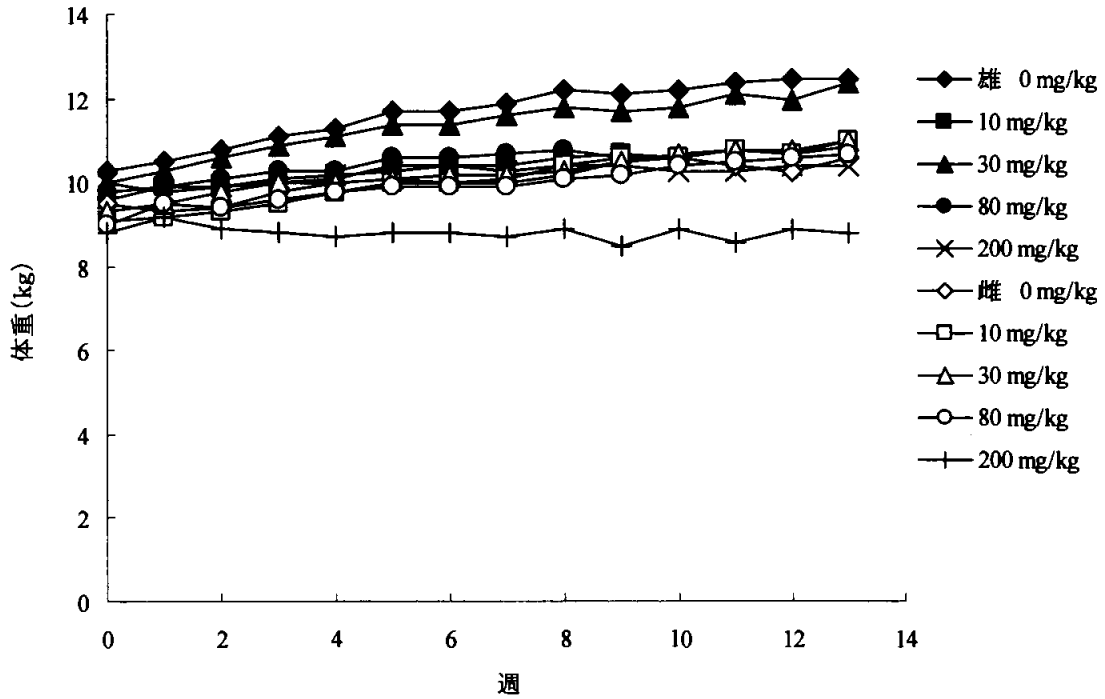
体重変化を図 1 に示す。

200 mg/kg 群の雌では、試験 3~5 および 7~12 週に、対照群と比較して統計学的に有意な体重の低値を示した。200 および 80 mg/kg 群の雄でも投与期間を通じ体重増加抑制傾向が認められた。

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。

13 週時の体重は、200 mg/kg 群の雌で、対照群の 83%であり、200 および 80 mg/kg 投与群の雄でそれぞれ対照群の 87 および 83%であった。

図 1. 体重変化



摂餌量 ; 全動物の摂餌量を週 1 回測定した。

対照群と比較して傾向の認められた週を表 3 に示す。

200 mg/kg 群の雌のみに試験期間の前半に摂餌量の減少傾向が認められた。

表 3. 摂餌量

性 別		雄				雌			
投与量 (mg/kg)		10	30	80	200	10	30	80	200
投 与 週	1								<81>
	2								
	3								<84>
	4								
	5								<95>
	6								<84>

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもので、< > : 有意差はみられないが、参考値として記載した。

血液学的検査；投与開始前、試験 4 週と 8 週および試験終了時（13 週）に、全動物について頸静脈より採血し、以下の項目を測定した。

赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、平均赤血球容積（MCV）、平均赤血球血色素量（MCH）、平均赤血球血色素濃度（MCHC）、血小板数、総白血球数、白血球分類、網状赤血球数（但し、MCV、MCH、MCHC については試験 8 週と試験終了時に測定）  
部分トロンボプラスチン時間（APTT）とプロトロンビン時間（PT）は試験終了時に測定

対照群と比較して統計学的有意差あるいは傾向が認められた項目を表 4 に示す。

投与に関連した所見として、200 mg/kg 群で投与期間を通じて、赤血球数減少、ヘモグロビン低下、ヘマトクリット低下、血小板数増加が認められた。

200 mg/kg 群で試験終了時に認められた網状赤血球数増加は赤血球数減少に対する反応であり、200 mg/kg 群の雄で試験 8 週および試験終了時に認められた MCV の増加は、網状赤血球数増加と関連する所見と考えられた。

部分トロンボプラスチン時間について、200 mg/kg 群の雄のみで延長が認められた。

10 および 30 mg/kg 群の雄で試験終了時に MCHC がやや増加したが、本所見は偶発的なものと判断した。

200 mg/kg 群において、雌では投与期間にわたって様々な程度で総白血球数が増加したが、雄では総白血球数の変化は認められなかった。200 mg/kg 群の雌における白血球分類の変化について、変動様式に一貫性がないため、投与による影響ではないと判断した。



表 4. 血液学的検査

検査項目	検査時期 (週)	投与量 (mg/kg)							
		雄				雌			
		10	30	80	200	10	30	80	200
白血球数	4								↑ 170
	8								↑ 134
	13								158
赤血球数	4				↓ 82				↓ 82
	8				↓ 83				↓ 85
	13				↓ 75				<85>
ヘモグロビン	4				<87>				↓ 85
	8				<88>				↓ 85
	13				↓ 81				<86>
ヘマトクリット	4				↓ 84				↓ 79
	8				<90>				↓ 86
	13			↓ 89	↓ 82				↓ 84
網状赤血球数	13				<200>				↑ 371
MCV <sup>1)</sup>	8				↑ 110				
	13				↑ 110				
MCHC <sup>1)</sup>	13	↑ 106	↑ 104						↑ 104
血小板数	4				↑ 157				↑ 191
	8				↑ 180				↑ 203
	13				↑ 184				↑ 240
白血球分類 ：桿状好中球比	4								↑ 900
APTT <sup>2)</sup>	13				↑ 158				

統計学的有意差：↑↓：p≤0.05 (Dunnett 検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したものと

< >：有意差はみられないが、参考値として記載した。

1)：試験 8 週と試験終了時 (13 週) に測定

2)：試験終了時 (13 週) に測定

血液生化学的検査；血液学的検査に供した血液サンプルを用いて以下の項目を検査した。

血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ、SGOT)、血清アラニンアミノトランスフェラーゼ (血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ、SGPT)、ガンマグルタミルトランスぺプチダーゼ (GGT)、血清アルカリホスファターゼ (SALP)、ソルビトールデヒドロゲナーゼ (SDH)、総タンパク、アルブミン、グロブリン、トリグリセリド、コレステロール、グルコース、クレアチニン、尿素窒素 (BUN)、無機リン、カリウム、クロール、カルシウム、ナトリウム、総ビリルビン、直接ビリルビン、血清蛋白電気泳動

対照群と比較して統計学的有意差あるいは傾向が認められた項目を表 5-a (生化学的検査)、5-b (蛋白電気泳動) に示す。

投与に関連した所見として、200 および 80 mg/kg 群の雌雄で投与期間を通じて、血清アルカリホスファターゼ活性の有意な増加あるいは増加傾向が認められた。

200 および 80 mg/kg 群の雌雄で投与期間を通じて、尿素窒素濃度の有意な減少が散見され、投与の影響と考えられた。しかし、腎機能の別の指標については投与による影響はなかった。

200 mg/kg 群の雌雄で投与期間を通じて認められた血清トリグリセリド濃度の有意な増加は、健康状態悪化による体脂肪利用率増加と関連していると考えられた。

200 および 80 mg/kg 群の雌雄で投与期間を通じて、血清アルブミン濃度の有意な減少あるいは減少傾向が認められ、投与による影響と考えられた。

30 および 10 mg/kg 群の雄では、試験終了時に血清アルブミン濃度が有意に減少した (ともに 3.3 g/dL)。しかし、本所見は対照群のアルブミン濃度が異常に高値であったこと (3.7 g/dL、背景データでは、本月齢の雄ビーグル犬のアルブミン濃度は 2.7~3.8 g/dL、統計平均 3.3 g/dL) に起因すると考えられるため、検体投与とは関連がないと判断した。

投与期間を通じて、GOT、SGPT、および SDH 活性の減少が散見されたが、一般に毒性を示唆する方向とは逆を示しており、毒性学的意義はないと判断した。

200 および 80 mg/kg 群の雌雄で投与期間を通じて、血清カルシウム濃度の有意な減少が散見された。血清カルシウム濃度減少についての生物学的意義は不明である。

血清蛋白電気泳動では、200mg/kg 群の雄で $\alpha$ -1 グロブリン (試験 4 週と試験終了時) の増加がみられた (表 5-b)。

雌では血清蛋白電気泳動に影響はなかった。雄の 10、30 および 80mg/kg 群では試験4週に $\alpha$ -1 グロブリンが増加したが、用量依存性がない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-a. 血液生化学的検査

検査項目	検査 時期 (週)	投与量 (mg/kg)							
		雄				雌			
		10	30	80	200	10	30	80	200
SGOT	4				↓ 67				
	8		↓ 65	↓ 73					↓ 74
	13				↓ 68				
SGPT	4								↓ 65
	8								↓ 58
	13				↓ 57				
ALP	4			<144>	↑ 238			<196>	<206>
	8			↑ 193	↑ 211			<175>	↑ 259
	13			↑ 238	↑ 296			↑ 212	↑ 225
SDH	8					↓ 50	↓ 50		
	13							↓ 43	
総タンパク	4							↓ 93	
	8								↓ 91
アルブミン	4			<94>	↓ 88			<91>	↓ 85
	8			<94>	↓ 91			↓ 86	↓ 86
	13	↓ 89	↓ 89	↓ 84	↓ 81			<97>	<91>
グロブリン	8				↑ 120				
	13					↑ 125			↑ 130
トリグリセリド	4			↑ 213	↑ 191				↑ 586
	8				↑ 263			↑ 146	↑ 146
	13				↑ 148				↑ 230
コレステロール	8		↑ 146						
グルコース	4			↑ 119					↓ 83
	8				↓ 79				
BUN	4							↓ 79	↓ 71
	8			↓ 73	↓ 73				
	13								↓ 69
カリウム	4								↑ 113
	8								↑ 116
カルシウム	4				↓ 93				↓ 92
	8							↓ 91	↓ 88
	13			↓ 92	↓ 91				
ナトリウム	4				↑ 101				
	8							↑ 102	↑ 103
総ビリルビン	8								↑ 200

統計学的有意差：↑↓：p≤0.05 (Dunnnett 検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの

< >：有意差はみられないが、参考値として記載した。

表 5-b. 血液生化学的検査 (蛋白電気泳動)

検査項目	検査 時期 (週)	投与量 (mg/kg)							
		雄				雌			
		10	30	80	200	10	30	80	200
蛋白電気泳動： α-1 グロブリン	4	↑ 128	↑ 116	↑ 119	↑ 134	—	—	—	
	8	—	—	—		↑ 132	↑ 131	↑ 141	
	13	—	—		↑ 139	—	—	—	
蛋白電気泳動： βグロブリン	4			↓ 79		—	—	—	

統計学的有意差：↑↓：p≤0.05 (Dunnett 検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの。

—：検査実施せず

**尿検査**；投与開始前、投与 4 と 8 週および試験終了時に、全動物から尿を採取し、以下の項目を測定した。

尿量、色調と外観、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、尿沈渣鏡検

対照群と投与群との間に差はなく、投与の影響は認められなかった。

**糞便検査**；投与開始前、投与 4 と 8 週および試験終了時に、全動物の糞便について潜血、虫卵および寄生虫を検査した。

対照群と投与群との間に差はなかった。

**臓器重量**；試験終了時に全動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、体重比と脳重量比も算出した。

心臓、肝臓、腎臓、卵巣、精巣 (精巣上体を除く)、下垂体、甲状腺 (上皮小体を含む)、副腎、脳

統計学的有意差の認められた項目を表 6 に示す。

投与に関連した所見として、200mg/kg 群の雌雄および 80mg/kg 群の雌で肝臓の絶対重量と相対重量 (体重比および脳重量比)、80 mg/kg 群の雄で肝臓の相対重量 (体重比) が増加した。

30 mg/kg 群の雌で認められた肝臓の絶対重量増加については、病理組織学的検査を含め他検査の変化との関連がなかったところから、毒性学的意義はないと判断した。

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

200 および 80 mg/kg 群の雌で、腎臓の絶対重量が統計学的に有意に増加した。200 mg/kg 群では雌雄ともに腎臓の相対重量（体重比）が有意に増加したが、80 mg/kg 群では腎臓の相対重量（体重比）に有意な変化はなかった。従って、200 mg/kg 群の雌における腎臓の腫大は明白であるものの、80 mg/kg 群における腎臓の絶対重量は当該動物の体重増加に比例したものであることが示唆される。

200 mg/kg 投与群の雄で認められた心臓の絶対重量の有意な減少は、本投与群の低体重を反映したものである。臓器重量についてのその他の散発的変化は、用量依存性がなく、投与に関連したものではないと判断した。

表 6. 臓器重量

性 別		雄				雌			
投与量 (mg/kg)		10	30	80	200	10	30	80	200
副 腎	重 量					↓ 71	↓ 72		
	体重比								
	脳重量比						↓ 68		
心 臓	重 量				↓ 84				
	体重比								
	脳重量比								
腎 臓	重 量							↑ 118	↑ 114
	体重比				↑ 128				↑ 138
	脳重量比								
肝 臓	重 量				↑ 166		↑ 121	↑ 134	↑ 155
	体重比			↑ 138	↑ 199			↑ 133	↑ 188
	脳重量比				↑ 175			↑ 128	↑ 158
下垂体	重 量						↑ 134	↑ 126	
	体重比				↑ 131		↑ 130		↑ 127
	脳重量比								

統計学的有意差：↑↓：p≤0.05 (Dunnett 検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの

肉眼病理学的検査；試験終了時に全動物を屠殺し、剖検を行った。

投与に関連した変化は認められなかった。

病理組織学的検査；全動物の以下の組織または臓器について病理組織学的検査を行った。

鼠径部皮膚および乳腺、半膜様筋、大腿骨、鼻腔、気管、肺（右中葉と左後葉）、心臓、胸大動脈、胸腺、脾臓、内側咽頭後リンパ節、骨髄（胸骨）、顎下腺、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、肝臓（外側右葉と外側左葉）、胆嚢、膵臓、腎臓、膀胱、前立腺、子宮（子宮角、体部、頸部）、膣、脳、脊髄（頸部と腰部）、坐骨神経、卵巣、精巣と精巣上体、下垂体、甲状腺と上皮小体、副腎、眼、肉眼病変（病理学者の指示による）

検体投与に関連する所見の発現頻度を表7に示す。

検体投与に関連した組織学的変化は、骨髄（200 および 80 mg/kg 群の雌雄）と肝臓（200 mg/kg 群の雌雄と 80 mg/kg 群の雌）に認められた。骨髄の病変として赤芽球性再生性過形成、肝臓の病変として肝細胞肥大、胆汁うっ滞、肝細胞空胞化、肝細胞好酸性化亢進が認められた。

200 および 80 mg/kg 群の雌では、全例で肝臓の変化が認められたことから、雌の方が投与に対する感受性が高いと考えられた。

200 mg/kg 群の雄2例で脾臓のヘモジデリン沈着が認められ、赤血球破壊亢進が示唆された。本所見は検体投与による影響と考えられた。

200 mg/kg 群の雄1例で蛋白様円柱形成を伴う軽度の腎症が認められ、200 mg/kg 群の雌2例で腎尿細管上皮細胞空胞化が認められた。これらの所見はすべて投与による影響であることが示唆される。

表7. 投与に関連した病理組織学的所見

臓器	性別	雄					雌				
	投与量 (mg/kg)	0	10	30	80	200	0	10	30	80	200
胸骨 (骨髄)	所見/検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	3	4	4
	赤芽球性再生性過形成	0	0	0	1	↑4	0	0	0	1	↑4
脾臓	所見/検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	ヘモジデリン沈着	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
肝臓	所見/検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	肝細胞好酸性化亢進	0	0	0	0	0	0	0	0	↑4	↑4
	肝細胞肥大	0	0	0	0	↑4	0	0	0	↑4	↑4
	胆汁うっ滞	0	0	0	0	↑4	0	0	0	↑4	↑4
	肝細胞空胞化	0	0	0	0	↑4	0	0	0	3	2
腎臓	所見/検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	腎症	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	尿細管上皮空胞化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2

↑:  $p \leq 0.05$  (Fisher の直接確率計算法、申請者実施)

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。

以上の結果より、ビーグル犬への亜急性経口投与では、80 mg/kg 以上の投与量で毒性学的影響が認められた。200 mg/kg 群での毒性として、肝臓と腎臓における臓器重量の変化や組織学的変化、骨髄の変化、貧血が認められ、さらに二次的に、体重増加抑制やいくつかの臨床病理学的検査項目に対する影響が認められた。

80 mg/kg 群では雌雄ともに臨床病理学的検査値の変化、骨髄の変化、肝臓の相対重量（体重比）の変化が認められたが、肝臓の病理組織学的変化は本投与群の雌のみに認められた。

30 mg/kg 群の雌における肝臓の絶対重量増加は、肝臓の細胞質内酵素の異常または肝臓の病理組織学的変化のいずれも同時に認められなかったことから、本投与量における毒性を示すものではないと判断した。

10 mg/kg 群では投与に関連した影響はなかった。

これらのことから、本試験における無毒性量は、雌雄ともに 30 mg/kg/日と判断された。

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。

(7) 21 日間反復経皮投与毒性

プロスルホカルブの 21 日間反復経皮投与毒性試験

(資料 No.T-10)

試験成績提出の除外

急性経皮毒性試験の結果から、他の曝露経路による急性毒性に比べて、著しく強い経皮毒性が認められないことから試験を省略した。



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。

(8) 90 日間反復吸入毒性

プロスルホカルブの 90 日間反復吸入毒性試験

(資料 No.T-11)

試験成績提出の除外

急性吸入毒性試験の結果から、他の曝露経路による急性毒性に比べて、著しく強い吸入毒性が認められないことから試験を省略した。

(9) 反復経口投与神経毒性

- 1) ラットを用いた強制経口投与による 90 日間反復経口投与神経毒性試験 (資料 No.T-12)  
 試験機関: Syngenta Central Toxicology Laboratory (英国)  
 報告書作成年: 2005 年 [GLP 対応]

検体純度: %

供試動物: Wistar 系ラット (Alpk:AP<sub>1</sub>SD) ラット、投与開始時 6 週齢以上  
 神経毒性試験群; 1 群雌雄各 12 匹、開始時体重 雄 237~296g、雌 169~219g、  
 コリンエステラーゼ活性 (ChE) 測定群; 1 群雌雄各 5 匹、  
 試験構成を下表に示す。

性 別		雄				雌			
投与量 (mg/kg)		0	10	40	200	0	10	40	200
神経毒性試験群	92 日間投与	12	12	12	12	12	12	12	12
ChE 測定群	29 日時屠殺	5	5	5	5	5	5	5	5
	57 日時屠殺	5	5	5	5	5	5	5	5

ChE 測定群: 試験 29 および 57 日に屠殺し、コリンエステラーゼ活性および脳重量を測定

投与期間: 神経毒性群; 92 日間 (2004 年 6 月 15~17 日から 2004 年 9 月 14~16 日)  
 ChE 測定群; 28 日または 56 日間

投与方法: コーン油を溶媒として検体を調製し、0、10、40 および 200 mg/kg の用量で 92 日間にわたって毎日強制経口投与した。投与液量は 10mL/kg とした。  
 神経毒性試験群は機能観察総合検査、自発運動量測定、眼科学的検査、病理組織学的検査およびコリンエステラーゼ活性測定、ChE 測定群はコリンエステラーゼ活性測定を実施した。

[用量設定根拠];

観察・検査項目および結果：

死亡率 ; 生死を毎日観察した。

試験期間を通して死亡例はなかった。

一般状態の観察 ; 一般状態を毎日 3 回 (投与前 3~8 時間、投与時、および投与後 1~3 時間) 観察した。

投与に関連した一般状態の所見を表 1 に示す。

対照群を含むすべての用量群で流涎、流涎の形跡、および口周囲の汚れが認められた。流涎は主に投与時に、流涎の形跡および口周囲の汚れ (過去に流涎が生じたことを示唆する) は主に投与後 1~3 時間に認められた。このことから、流涎は予測される経口投与に対する行動的反応として生じたこと、さらに、これらの所見の発生数が対照群で少ないことから、流涎は被験物質調製液の低嗜好性を反映していることが示唆される。従って、これらの所見は被験物質に対する薬理的または毒性学的反応を示すものではないと考えられるため、毒性学的意義はないと判断した。

表 1. 一般状態の所見

性 別	雄				雌			
	0	10	40	200	0	10	40	200
投与量 (mg/kg)	0	10	40	200	0	10	40	200
所見/検査動物数	12	12	12	12	12	12	12	12
流涎	3	12	12	12	3	12	12	12
流涎の痕跡	1	11	12	12	1	11	12	12
口周囲の汚れ	1	10	12	10	0	11	11	10

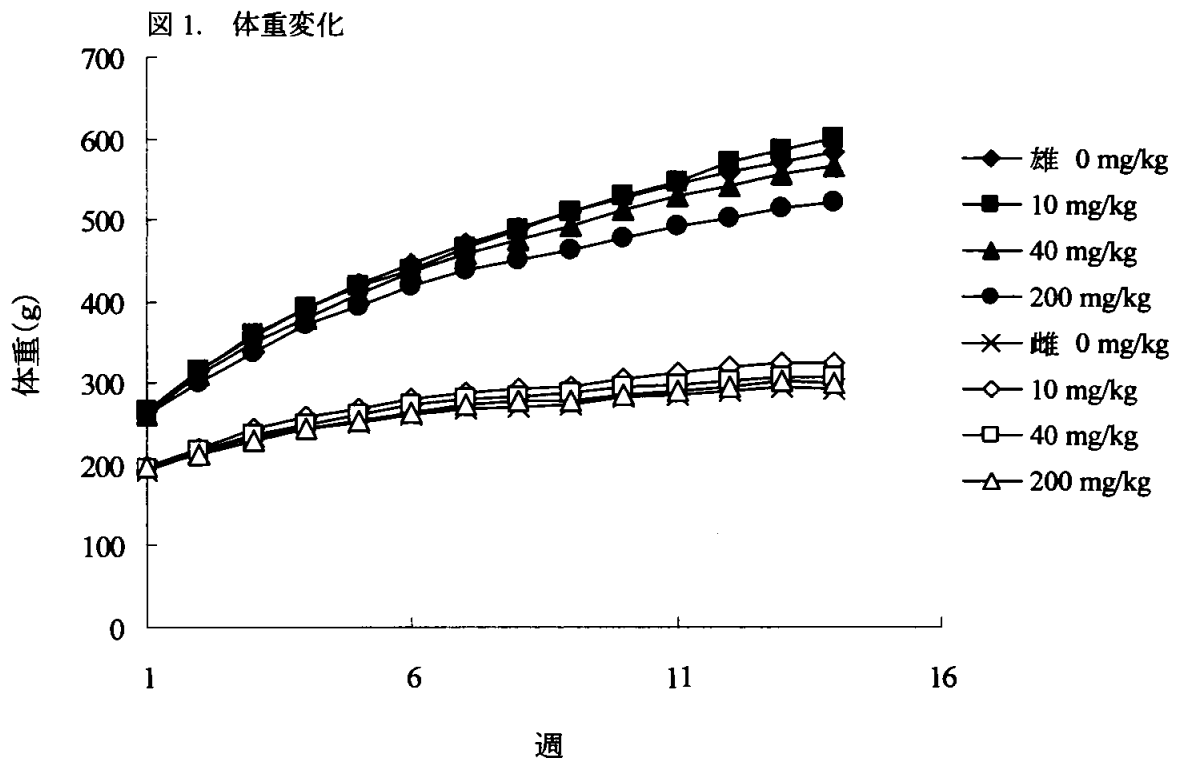
体重変化；投与開始前に、さらに、投与開始からは毎日、全動物の体重を測定した。

体重変化（1日目の体重で補正したもの）を図1に示す。

200 mg/kg 群の雄では、2日目から試験期間を通じて対照群よりも体重が減少し、試験終了時に差が最大（11%）であった。200 mg/kg 群の雌では、2および3日に対照群よりも体重が減少した（それぞれ4および3%）が、その後は対照群と同程度であった。

40および10 mg/kg 群の雄雌では、体重への影響は認められなかった。

〔申請者注〕；



摂餌量および食餌効率；全動物の摂餌量を週1回測定し、食餌効率も算出した。

対照群と比較して統計学的有意差が認められた週を、表2-aに摂餌量、表2-bに食餌効率について示す。

摂餌量については、雄では200 mg/kg 群で試験1週に対照群よりも摂餌量が減少し、7~13週に対照群よりも摂餌量が増加した。

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。

40 mg/kg 群の雄で 8 週に対照群よりも摂餌量が増加した。

10 mg/kg 群の雄では摂餌量について対照群との差は認められなかった。

雌では、すべての投与群で試験期間をほぼ通じて対照群よりも摂餌量が増加していた。

[申請者注];

表 2-a. 摂餌量

性 別	雄			雌			
	10	40	200	10	40	200	
投 与 週	1		↓87				
	2			↑↑112	↑107	↑↑117	
	3			↑↑115	↑109	↑↑118	
	4			↑↑112	↑↑116	↑↑132	
	5			↑↑116	↑↑117	↑↑136	
	6			↑↑117	↑↑118	↑↑143	
	7			↑112	↑108	↑↑134	
	8		↑111	↑↑119	↑↑113	↑↑118	↑↑138
	9			↑↑117	↑↑113	↑↑114	↑↑141
	10			↑↑122	↑↑110	↑↑106	↑↑137
	11			↑116	↑↑111	↑↑113	↑↑139
	12			↑↑124			↑↑143
	13			↑↑125	↑↑113	↑↑122	↑↑149

統計学的有意差：↑↓：p<0.05、↑↑：p<0.01 (Student の t 検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの

表 2-b. 食餌効率

性 別	雄			雌		
	10	40	200	10	40	200
1~4 週		↓93	↓↓84	↑115	↑111	<95>
5~8 週		↓86	↓↓69			<78>
9~13 週	↑117		↓↓60			<80>
1~13 週		↓↓89	↓↓72	↑↑119		↓↓84

統計学的有意差：↑↓：p<0.05、↑↑↓↓：p<0.01 (Student の t 検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの。

<>：有意差はみられないが参考値として記載した。

眼科学的検査；投与開始前は全動物を対象に、試験 13 週時には対照群および 200mg/kg 群のすべての動物を対象に眼科学的検査を実施した。

いずれの動物にも眼科学的検査に異常は認められなかった。

詳細な状態観察；投与開始前、投与 2、5、9、および 14 週に全動物を対象として、詳細な状態観察を実施した。観察項目の詳細は以下の通りである。

- ・ホームケージ内観察：異常行動、異常発声
- ・ケージからの取り出し時の観察：接近反応、接触に対する反応、異常発声
- ・オープンフィールド内観察：活動性、昏睡状態、虚脱、円背位、異常行動、痙攣、異常発声、運動失調、振戦、安定性低下、異常歩行、開脚歩行、つま先歩行、四肢機能低下、脊柱の上方湾曲、脊柱の下方湾曲、立毛、削瘦、被毛粗剛、尿失禁、下痢
- ・動物を手を持つての観察：接触に対する反応、痙攣、異常発声、振戦、立毛、皮膚の色、被毛粗剛、体温上昇、体温低下、紅涙、流涙、眼瞼下垂、眼球陥没、眼球突出、縮瞳、散瞳、口周囲の汚れ、鼻周囲の汚れ、流涎、異常呼吸、削瘦、脱水、腹部緊張、尿失禁、下痢
- ・反射検査：正向反射、聴覚反応（音に対する反応）、開脚反射、位置視覚反応、光に対する瞳孔反応、眼瞼反射、角膜反射（眼瞼反射がみられない場合のみ）、耳介反射、後肢屈曲反射（後肢撤去反射）

投与に関連する所見を表 3 に示す。

一般状態の観察所見と同様に、全体的な発生数は少ないものの、流涎の発生数が投与群で対照群よりも多かった（5 週）。

流涎の発生数が非常に少ないため、検体投与との関連は断定できないが、本観察は経口投与前に行ったことから、流涎は数匹の動物で生じた投与前の行動的反応であると思われる。しかし、投与を継続するとともに反応が減弱することから、投与に関連するとしても、本所見に毒性学的意義はないと判断した。

表 3. 詳細な状態観察の所見

性 別		雄				雌			
投与量 (mg/kg)		0	10	40	200	0	10	40	200
所 見	検査動物数	12	12	12	12	12	12	12	12
流 涎	5 週	0	1	3	3	0	2	↑4	2
	9 週	0	0	0	1	1	1	0	0
	14 週	0	0	0	0	0	0	1	0

統計学的有意差：↑：p<0.05、(Fisher の直接確率計算法、申請者実施)

機能検査；投与開始前、試験 2、5、9、および 14 週に全動物を対象として、着地開脚幅、筋衰弱検査（前後肢握力）、テイルフリック潜時（刺激からの尾回避時間）の定量的検査を測定した。

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を表 4 に示す。

機能検査に投与の影響は認められなかった。

雄では着地開脚幅、前肢握力、テイルフリック潜時に統計学的有意差がみられたが、これらの変化にはすべての検査時期にわたる一貫性がないことから、検体投与との関連はないと判断した。

表 4. 機能検査

性 別		雄			雌		
投 与 量 (mg/kg)		10	40	200	10	40	200
着地開脚幅	5 週	↑116					
	9 週			↑116			
前肢握力	9 週	↓88					
テイルフリック潜時	2 週		↓49				

統計学的有意差：↑↓：p<0.05 (Student の t 検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの

自発運動量測定；投与開始前、試験 2、5、9、および 14 週に全動物を対象として、自動測定装置を用いて自発運動量（5 分単位で 50 分）を測定した。

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を表 5 に示す。

自発運動量に投与の影響は認められなかった。

雌の 200mg/kg 群では統計学的有意差が散見されたが、これらの変化の変動幅は小さく、検査時期にわたる一貫性がないことから検体投与との関連はないと判断した。

その他にも統計学的有意差が散見されたが、検査時期にわたる一貫性がないことから検体投与との関連はないと判断した。

表 5. 自発運動量

性 別		雄			雌		
投与量 (mg/kg)		10	40	200	10	40	200
2 週	11~15 分	↑126	↓68				
	16~20 分		↓65				
	21~25 分						↓50
	26~30 分				↓59		↓↓46
	31~35 分						↓↓51
	46~50 分				↓62		
	1~50 分		↓75				↓71
5 週	31~35 分						↓62
9 週	1~5 分						↑112
	16~20 分						↓78
14 週	1~5 分						↑113

統計学的有意差：↑↓：p<0.05、↓↓：p<0.01 (Student の t 検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの

コリンエステラーゼ活性測定；5 および 9 週 (ChE 測定群) 並びに 14 週の試験終了時 (神経毒性群) に各群雌雄各 5 匹を対象として、血液を採取して血漿および赤血球コリンエステラーゼ活性を測定し、さらに、脳を採取して脳コリンエステラーゼ活性を測定した。

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を表 6 に示す。

雄の 200 mg/kg 群で 14 週に脳コリンエステラーゼ活性が低下した。

赤血球および血漿コリンエステラーゼ活性には、投与の影響は認められなかった。

脳コリンエステラーゼ活性は、雄の 40 および 10 mg/kg 群で 14 週に統計学的に有意に低下した。しかし、当該投与群の個体別測定値 (3.56~4.13 IU/g) はすべて対照群雄の測定値の範囲内 (3.50~5.56 IU/g) に収まるため、対照群との有意差に投与との関連はないと判断した。

雌の 10 mg/kg 群で 14 週に対照群との統計学的有意差が認められたが、200 および 40 mg/kg 群の雌で影響が認められないことから、本変化には投与との関連はないと判断した。

赤血球コリンエステラーゼ活性が 200 mg/kg 群の雌雄で 14 週に低下し、また、血漿コリンエステラーゼ活性が 200 mg/kg 群の雌で 9 および 14 週に、40 mg/kg 群の雌で 14 週に低下した。これらの差は僅かであり、また、関連する神経毒性症状または神経病理学的所見 (後述) が認められないことから、毒性学的意義はないと判断した。



その他にも赤血球および血漿コリンエステラーゼ活性について対照群との有意差が認められたが、これらの測定値は対照群よりも僅かに上昇し、また、反応に一貫した傾向がないことから、検体投与との関連はないと判断した。

表 6. コリンエステラーゼ (ChE) 活性

性 別	投 与 量 (mg/kg)	雄			雌		
		10	40	200	10	40	200
脳 ChE 活性	14 週	↓↓90	↓93	↓↓85	↓78		
赤血球 ChE 活性	5 週		↑122				
	14 週			↓↓86			↓89
血漿 ChE 活性	5 週	↑116	↑118	↑120			
	9 週		↑110				↓82
	14 週		↑116			↓84	↓↓75

統計学的有意差：↑↓：p<0.05、↓↓：p<0.01 (Student の t 検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの

脳重量 ; 5 および 9 週 (ChE 測定群) 並びに 14 週の試験終了時 (神経毒性群) に ChE 活性測定に選択した動物から採取した脳の重量を測定した。さらに、灌流固定した動物から採取した脳の重量も測定した (重量測定は固定の翌日)。

いずれの投与群にも投与に関連した脳重量への影響はなかった。

病理組織学的検査 ; 灌流固定した各群雌雄各 5 匹を対象として以下の組織を採取し、標本を作製して組織学的検査を実施した。脳は対照群を含む全て投与群について、その他の神経系組織は対照群と最高用量群について検査した。

脳、眼 (視神経および網膜を含む)、脊髄 (頸膨大および腰膨大を含む)、頸膨大の脊髄神経根 (背根線維および腹根線維)、腰膨大の脊髄神経根 (背根線維および腹根線維)、頸膨大の背根神経節、腰膨大の背根神経節、近位坐骨神経、近位脛骨神経、遠位脛骨神経 (脛骨神経の腓腹筋分岐部)、腓腹筋

近位坐骨神経、近位脛骨神経、および遠位脛骨神経は樹脂包埋し、トルイジンブルー染色した。その他はパラフィン包埋し、ヘマトキシリン・エオジン染色を施した。

表 7 に認められた病理組織学的所見を示した。

中枢および末梢神経の組織学的検査で投与の影響は認められなかった。

200 mg/kg 群の雄 1 例および 10mg/kg 群の雌 1 例に軽微な限局性神経膠症が認められた。神経膠症は、雄では梨状皮質に、雌では視床下部に生じ、雌雄とも片側に限局しており、隣接する神経細胞に明らかな変性または壊死性変化は認められなかった。

生体異物の投与と関連する中枢神経系の神経障害所見は、脳の特定領域内に両側対称性に生じる傾向がある。本試験で2例認められた神経膠症は片側性であり、性別は異なるものの脳の異なる領域に生じた。さらに本所見に用量依存性はなく、中用量群では脳に病理組織学的所見は認められなかったことから、雌雄各1例に生じた神経膠症は投与との関連性はないと判断した。

[申請者注] :

表 7. 神経病理組織学的所見

性 別	雄				雌			
	0	10	40	200	0	10	40	200
投 与 量 (mg/kg)								
検 査 動 物 数	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)
脳 : 神経膠症 (軽微)	0	0	0	1	0	1	0	0
遠位脛骨神経 : 脱髄 (軽微)	3	—	—	2	2	—	—	1
近位脛骨神経 : 脱髄 (軽微)	4	—	—	1	2	—	—	1
近位坐骨神経 : 脱髄 (軽微)	5	—	—	4	4	—	—	3

— : 検査せず

以上の結果から、本検体のラットに対する92日間強制経口投与による神経毒性試験における影響として、200 mg/kg 群の雌雄で体重増加抑制、摂餌量の変化 (主に増加)、および食餌効率低下が、40 mg/kg 群の雄で摂餌量増加および食餌効率低下が認められた。

200 mg/kg 群の雄のみで脳コリンエステラーゼ活性低下が認められた。

神経毒性に関する機能観察総合検査ならびに中枢および末梢神経系の病理組織学的検査において、雌雄とも最高投与の200mg/kg 群で影響は認められなかった。

このことから、本検体を反復経口投与した場合の神経毒性に関する無毒性量 (NOAEL) は雌雄とも200 mg/kg/day と判断される。

一般毒性に関しては、雄の40mg/kg 群で摂餌量増加と食餌効率低下がみられたが、当該投与群の雌で同様の変化がみられていないことから無毒性量 (NOAEL) は40mg/kg/day であると判断される\*。

\* 食品安全委員会における第46回農薬専門調査会幹事会 (2008年12月9日) で本試験における40 mg/kg 群雄でみられた摂餌量増加および食餌効率低下は投与による影響と判断され、雄の無毒性量は10mg/kg/日と評価された。したがって、本試験における無毒性量は、雄で10mg/kg/日、雌で40mg/kg/日となった。

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。

(10) 28 日間反復投与遅発性神経毒性

プロスルホカルブの反復投与遅発性神経毒性試験

(資料 No.T-13)

試験成績提出の除外

急性遅発性神経毒性試験の結果、遅発性神経毒性を有するおそれがないと認められることから試験を省略した。

(11) 1年間反復経口投与毒性および発がん性

1) 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-14)

試験機関：Syngenta Central Toxicology Laboratory (英国)

報告書作成年：2006年

[GLP 対応]

検体純度 : %

供試動物 : ビーグル犬、1群雌雄各4頭、投与開始時；22-29週齢  
投与開始時体重；雄7.9~11.0kg、雌6.1~9.2kg

投与期間 : 1年間  
投与開始日；2004年7月19日

投与方法 : 検体を0、2、10または80mg/kg/日の用量でゼラチンカプセルに充填し、1日1回、週7日で1年間経口投与した。対照群には空のゼラチンカプセルを投与した。

[用量設定根拠]；

観察・検査項目および結果：

一般状態および死亡率；一般状態、行動、毒性症状、生死について毎日3回観察した。  
さらに、詳細な観察を週1回実施した。

投与期間中に死亡例はなく、投与に関連する一般状態の変化もみられなかった。

詳細な内科検査；試験前および投与終了前に全動物を対象にして心臓および肺の聴診を含む詳細な内科検査を実施した。

検体投与に関連する所見はみられなかった。

眼科学的検査；試験前および投与終了前に全動物を対象として眼科学的検査を実施した。

検体投与に関連する所見は認められなかった。

体重変化；投与期間中、給餌前に全動物の体重を週1回測定した。

体重変化を図1（雄）、図2（雌）に示し、統計学的有意差のみられた週を表1に示す。

80 mg/kg 群の雄の体重は、3 週から試験終了時まで対照群より有意に低く、対照群に対し最大で 13%の低値であった。同群の雌の体重は、統計学的有意差はみられなかったが、試験終了時まで対照群より低く（最大で約 8%の低値）、投与に関連する変化と考えられた。

図1. 体重変化（雄）

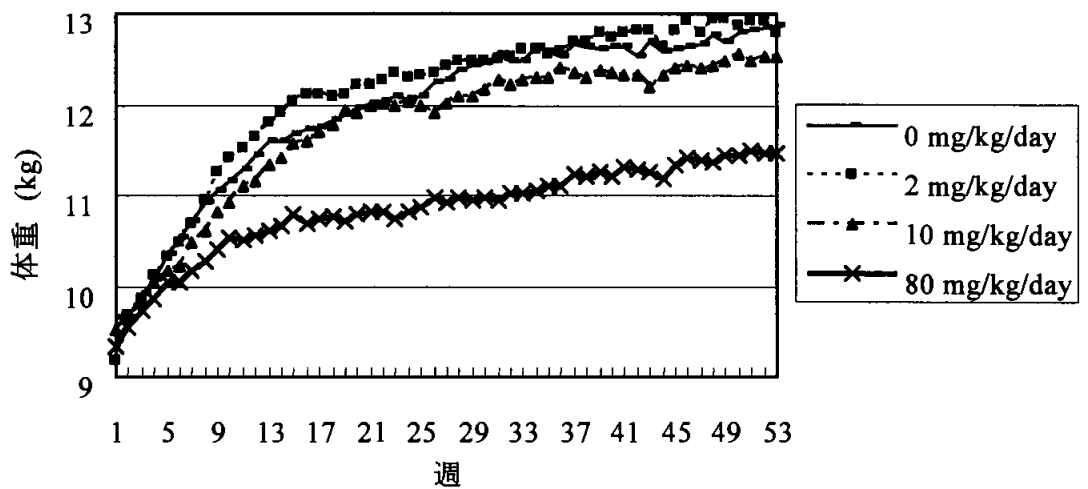
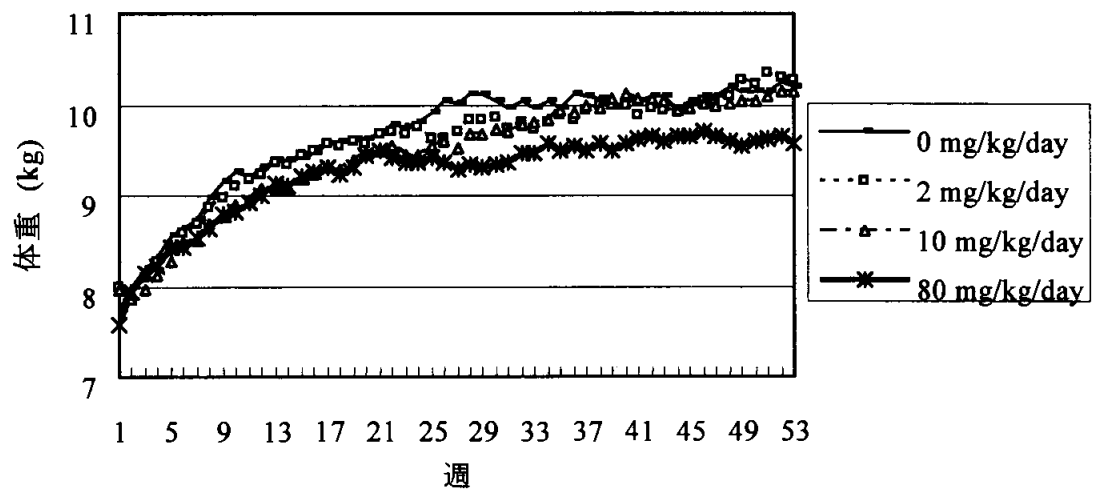


図2. 体重変化（雌）



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

表 1. 体重変化

性 別	雄			雌		
	2	10	80	2	10	80
有意差の みられた週	なし	なし	↓ 3-6週 ↓↓ 7週 ↓ 8-12週 ↓↓ 13-40週 (87%=31週) ↓ 41週 ↓↓ 42-43週 ↓ 44-53週	なし	↓ 3週	なし (92%=28, 29週)

共分散分析：↓  $p \leq 0.05$ ； ↓↓  $p \leq 0.01$   
( )： 対照群に対する%で最小の週を示す

摂餌量；全動物の摂餌量を毎日測定し、個体ごとの摂餌量平均値 (g/イヌ/日) を週単位に算出した。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた週を表 2 に示す。  
摂餌量に投与に関連する影響はみられなかった。

表 2. 摂餌量

性別	雄			雌		
	2	10	80	2	10	80
投 与 週	2					↓ 98
	5					↓ 96
	8					↓ 99
	14				↑ 111	
	18				↑ 104	
	24					↓↓ 95
	25					↓ 92
	26					↓ 86
	38					↑ 108

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの  
分散分析： ↑↓  $p \leq 0.05$ ； ↓↓  $p \leq 0.01$

血液学的検査；投与開始前、投与 13、26 および 52 週時に、全動物から給餌前に頸静脈血を採取し、以下の項目を測定した。

赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、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)、総白血球数、白血球分類 (絶対数)、血小板数、網状赤血球数、プロトロンビン時間および活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)

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。

80 mg/kg 群の雌雄において、ヘモグロビン、赤血球数および平均赤血球ヘモグロビン濃度 (MCHC) が低下し、平均赤血球容積 (MCV) が増加した。また、網状赤血球数および血小板数も高値を示したが、これは赤血球数減少に対する反応であると考えられた。

80 mg/kg 群で、13 および 26 週時の雌に総白血球数と好中球数増加ならびに 26 週時のみでリンパ球数 (雄) と単球数増加 (雌) がみられたが、雌雄で反応が同じでないこと、統計学的有意差は中間検査時点のみに認められたことから、これらは検体投与に関連しないと考えられた。

10 mg/kg 群で、26 週時に平均赤血球容積 (MCV) のわずかな高値がみられたが、52 週時で影響がみられないこと、および他の赤血球パラメーターに変化がないことから偶発性変化と判断した。

プロトロンビン時間の短縮が 52 週時の雌の全群でみられたが、用量反応性がないこと、活性化部分トロンボプラスチン時間に影響がないことおよび雄で同じ変化がみられていないことから偶発性変化と考えられた。

表 3. 血液学的検査結果

検査項目	検査週	投与量 (mg/kg)					
		雄			雌		
		2	10	80	2	10	80
ヘモグロビン	13						↓↓ 87
	26						↓ 92
	52			↓↓ 88			↓ 90
ヘマトクリット	13						↓↓ 90
	52			↓↓ 90			
赤血球数	13						↓↓ 88
	26						↓ 92
	52			↓↓ 88			↓↓ 91
MCV	13			↑ 102			↑ 102
	26					↑ 103	↑ 103
	52						↑ 104
MCHC	26			↓ 99			↓↓ 97
	52						↓↓ 97
網状赤血球数	13			↑↑ 200			
	26			↑ 154			
	52						↑ 207
血小板数	13			↑↑ 149			↑↑ 139
	26			↑↑ 152			↑↑ 125
	52			↑↑ 140			↑↑ 129
総白血球数	13						↑↑ 128
	26						↑ 138
白血球分類： 好中球数	13						↑↑ 157
	26						↑ 163
白血球分類： リンパ球数	26			↑ 129			
白血球分類： 単球数	26						↑ 152
白血球分類： LUC 数	13	↑ 316					
PT	13			↓↓ 96			
	26					↓ 95	
	52					↓↓ 94	↓↓ 93
APTT	13					↑ 116	
	26					↑ 111	

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

共分散分析： ↑↓  $p \leq 0.05$ ； ↑↑↓  $p \leq 0.01$

LUC：分類不能な細胞

血液生化学的検査；血液学的検査に供した血液から得られた血漿を用いて以下の項目を測定した。

尿素、クレアチニン、グルコース、アルブミン、総タンパク、コレステロール、トリグリセリド、総ビリルビン、クレアチンキナーゼ、アルカリホスファターゼ (ALP)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アスパラギン酸アミノ



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。

トランスフェラーゼ (AST)、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ (GGT)、カルシウム、リン (リン酸塩として)、ナトリウム、カリウム、クロール

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。

投与に関連した所見として、80 mg/kg 群の雌雄でアルカリホスファターゼ (ALP) の増加およびクレアチニンとアルブミンの減少がみられた。

10 および 80 mg/kg 群の雌で投与 26 および 52 週時に尿素の有意な減少がみられたが、雄では同様の変動がみられなかったため、毒性学的意義はないと考えられた。

その他に各検体投与群でみられた統計学的有意差は、中間検査時点あるいは中間用量のみに認められたので、それらすべてには毒性学的意義はないと判断した。

表 4. 血液生化学的検査

検査項目	検査週	投与量 (mg/kg)					
		雄			雌		
		2	10	80	2	10	80
尿素	26					↓ 72	↓↓ 67
	52					↓ 81	↓↓ 73
クレアチニン	13			↓ 87			↓↓ 76
	26			↓↓ 86			↓↓ 78
	52			↓↓ 86			↓↓ 78
アルブミン	13			<95>			↓↓ 92
	26			↓↓ 90			↓↓ 91
	52			↓↓ 88			↓↓ 91
総タンパク	26						↓↓ 94
	52	↑ 106					
コレステロール	13		↑↑ 134	↑↑ 135			↑↑ 127
	26		↑ 136				
	52				↓ 81		
トリグリセリド	13			↑ 173			
ALP	13			↑↑ 167			↑↑ 159
	26			↑↑ 217			↑↑ 227
	52			↑↑ 233			↑↑ 223
ALT	13						↓ 55
AST	13						↓↓ 67
	52						↓ 70
クレアチンキナーゼ	13	↓ 38					
ナトリウム	26						↑ 102
カルシウム	13						↓ 94
	26	↓ 94	↓ 93	↓ 93			↓ 94
	52		↓ 92				
リン	13			↓ 85			

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

共分散分析： ↑↓  $p \leq 0.05$ ； ↑↑↓↓  $p \leq 0.01$ 、 <>：有意差はみられないが参考値として記載した。

尿検査 ; 投与開始前、投与 26 および 52 週時に、全動物からカテーテルにより尿を採取し、以下の項目を測定した。

色調、外観、尿量、pH、比重、蛋白、糖、ケトン体、ビリルビン、潜血  
外観異常の認められた尿について尿沈渣の鏡検を行った。

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。

定量検査、定性検査および尿沈渣鏡検において、検体投与に関連する影響はみられなかった。

表 5. 尿検査

検査項目	検査週	投与量 (mg/kg)					
		雄			雌		
		2	10	80	2	10	80
比重	52		↑ 101				

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したものの分散分析 : ↑↓ p ≤ 0.05

臓器重量 ; 試験終了時に全動物を対象として以下の臓器重量を測定した。

副腎、脳、心臓、脾臓、腎臓、肝臓 (胆嚢を含む)、精巣、精巣上体、卵巣、子宮 (頸部を含む)、甲状腺 (上皮小体を含む)、胸腺

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 6 に示す。

投与に関連した変化として、肝臓重量の高値が 80 mg/kg 群の雌雄で見られ、対照群より雄で 39%、雌で 24%高かった。肝臓重量増加は、ALP 増加とあわせ肝臓が毒性標的臓器であると示唆されたが、病理組織学的変化は認められなかった。

80 mg/kg 群の雄では精巣および副腎重量も有意に増加したが、これらの臓器に病理組織学的変化はみられなかったので毒性学的意義はないと考えられた。

表 6. 臓器重量

性別		雄			雌		
投与量(mg/kg)		2	10	80	2	10	80
副腎	補正重量 <sup>a</sup>			↑ 129			
心臓	絶対重量			↓ 90			
肝臓	絶対重量			↑ 125			
	補正重量			↑↑ 139			↑ 124
精巣	補正重量			↑ 132			

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したものの分散分析および共分散分析 : ↑↓ p ≤ 0.05 ; ↑↑↓ p ≤ 0.01

<sup>a</sup> : 最終体重で補正した臓器重量

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

肉眼病理学的検査；試験終了時に全動物について詳細な剖検を行った。

検体投与に関連する所見はみられなかった。

病理組織学的検査；全動物の以下の組織または臓器について病理組織学的検査を行った。

副腎、大動脈（腹部）、骨および骨髄（胸骨）、脳（大脳、小脳、延髄/橋）、盲腸、結腸、十二指腸、精巣上体、眼（網膜、視神経）、胆嚢、心臓、回腸、空腸、腎臓、肝臓、肺、リンパ節（腸間膜）、リンパ節（頸部）、乳腺（雌のみ）、坐骨神経、食道、卵巣、卵管、膵臓、上皮小体、パイエル板、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺（顎下線）、唾液腺（舌下線）、唾液腺（耳下線）、皮膚（大腿部外側）、脊髄（頸部・胸部・腰部）、脾臓、胃、精巣、胸腺、甲状腺、気管、膀胱、子宮、子宮頸部、膣、骨格筋、肉眼的異常部

検体投与に関連する病理組織学的所見はみられなかった。

観察された組織学的所見は、この齢のビーグル犬に観察される自然発生的なものであり、またその発現頻度、分布および形態学的特徴から投与に関連するものではなかった。

以上の結果より、本検体を 1 年間ビーグル犬にゼラチンカプセルで経口投与した場合、80 mg/kg の用量で体重減少、貧血（ヘモグロビン、赤血球数および MCHC の低下、MCV の増加）、肝臓重量増加とアルカリホスファターゼ上昇の肝臓変化がみられた。

このことから、本試験における無毒性量は 10 mg/kg/日であると判断される。