

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。

2. 原体混在物及び代謝物を用いた毒性試験

(F49) のラットにおける急性経口毒性試験
(資料 35)

試験機関：BASF 毒性研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：2001 年

検体の純度：

供試動物： Wistar ラット Cri: WI (GLX/BRL/HAN) IGS BR,
若齢成獣 (雄 8-12 週齢, 雌 14-18 週齢)
体重：雌 197~203 g, 雄 205~218 g, 一群 3 匹

観察期間： 14 日間観察

投与方法： 検体をオリーブ油に懸濁して経口投与した。投与前に 16 時間絶食した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を 14 日間観察した。投与日, 投与後 7 日および 13 日に体重を測定した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結 果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄：2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄とも 2000 以上
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	なし
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	2000

死亡は認められなかった。

観察期間中, 毒性を示すような臨床症状も認められなかった。

剖検では, 雌雄いずれの動物にも異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。

(F49)の細菌を用いる復帰突然変異試験
(資料 36)

試験機関：BASF 毒性研究所（ドイツ）
[GLP 対応]

報告書作成年：2000 年

検体純度：

試験方法：ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* 4 株 (TA100, TA1535, TA98, TA1537) 及びトリプトファン要求性の大腸菌 *Escherichia coli* WP2uvrA 株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9 mix) の存在下及び非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。
検体は水に難溶であるため DMSO に溶解した。実験 1 はプレート法を用いて 20 ~5000 μg /プレートの範囲の 5 濃度で、実験 2 はプレインキュベーション法を用いて 4~2000 μg /プレートの範囲の 5 濃度で、各用量 3 枚のプレートで試験した。

陽性対照試験及び溶媒対照試験も同時に実施した。37°C で 48~72 時間培養後、復帰変異コロニーを計数した。

用量設定根拠：

結果： 結果を次頁以降の表に示した。
検体は S9 mix の有無にかかわらず、いずれの菌株、いずれの試験法においても溶媒対照に比べて復帰変異コロニー数の増加を起こさなかった。
なお、500 μg /プレート以上の用量で検体の析出が認められた。2000 または 2500 μg /プレート以上の用量で復帰変異コロニー数に軽度の減少が認められたものもあった。

一方、陽性対照群として用いた MNNG (N-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン)、4-NQO (4-ニトロキノリン-N-オキシド)、NOPD (4-ニトロ-o-フェニレンジアミン)、AAC (9-アミノアクリジン) 及び 2-AA (2-アミノアントラセン) では S9 mix 非存在下及び存在下ともすべての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加が認められた。

以上の結果より、本試験条件下における本検体の細菌に対する突然変異誘発性は陰性であると結論された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はBASF アグロ株式会社にある。

表-1 復帰突然変異試験成績 (実験 1. プレート法)

薬 剤	濃度 ($\mu\text{g}/$ プレート)	S9 mix の有 無	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			WP2 <i>uvrA</i>	TA100	TA1535	TA98	TA1537
溶媒対照 (DMSO)	0	-	31	109	17	33	11
検 体	20	-	35	105	16	32	10
	100	-	33	99	16	30	8
	500	-	31 ^P	99 ^P	17 ^P	28 ^P	7 ^P
	2500	-	26 ^P	96 ^P	13 ^P	21 ^P	5 ^P
	5000	-	28 ^P	90 ^P	11 ^P	18 ^P	5 ^P
陽性対照物質							
MNNG	5.0	-	NT	675	838	NT	NT
AAC	100	-	NT	NT	NT	NT	522
NOPD	10	-	NT	NT	NT	513	NT
4-NQO	5.0	-	546	NT	NT	NT	NT
溶媒対照 (DMSO)	0	+	41	111	18	47	10
検 体	20	+	36	106	15	46	13
	100	+	31	120	15	37	10
	500	+	39 ^P	95 ^P	15 ^P	41 ^P	6 ^P
	2500	+	37 ^P	93 ^P	10 ^P	27 ^P	6 ^P
	5000	+	32 ^P	96 ^P	11 ^P	23 ^P	4 ^P
陽性対照物質							
2-AA	2.5	+	NT	571	164	860	88
	60	+	234	NT	NT	NT	NT

数値は3枚のプレートの平均値, ^P: 被験物質の析出を認める

NT: 試験を行っていない

MNNG: N-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン

4-NQO: 4-ニトロキノリン-N-オキシド

NOPD: 4-ニトロ-o-フェニレンジアミン

AAC: 9-アミノアクリジン

2-AA: 2-アミノアントラセン

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。

表-2 復帰突然変異試験成績 (実験 2, プレインキューベーション法)

薬 剤	濃度 (μ g/ プレート)	S9 mix の有 無	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			WP2uvrA	TA100	TA1535	TA98	TA1537
溶媒対照 (DMSO)	0	-	36	104	18	32	10
検 体	4	-	36	106	17	33	9
	20	-	36	105	16	26	9
	100	-	36	102	14	23	8
	500	-	35 ^P	96 ^P	13 ^P	26 ^P	7 ^P
	2000	-	33 ^P	91 ^P	11 ^P	17 ^P	5 ^P
陽性対照物質							
MNNG	5.0	-	NT	836	701	NT	NT
AAC	100	-	NT	NT	NT	NT	365
NOPD	10	-	NT	NT	NT	793	NT
4-NQO	5.0	-	579	NT	NT	NT	NT
溶媒対照 (DMSO)	0	+	27	105	18	35	9
検 体	4	+	23	108	18	34	10
	20	+	21	105	14	32	9
	100	+	20	107	13	24	11
	500	+	21 ^P	101 ^P	14 ^P	25 ^P	6 ^P
	2000	+	21 ^P	88 ^P	11 ^P	23 ^P	6 ^P
陽性対照物質							
2-AA	2.5	+	NT	530	150	541	97
	60	+	229	NT	NT	NT	NT

数値は 3 枚のプレートの平均値, ^P: 被験物質の析出を認める

NT: 試験を行っていない

MNNG: N-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン

4-NQO: 4-ニトロキノリン-N-オキシド

NOPD: 4-ニトロ-o-フェニレンジアミン

AAC: 9-アミノアクリジン

2-AA: 2-アミノアントラセン

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はBASF アグロ株式会社にある。

原体混在物 8 () の細菌を用いる復帰突然変異試験 (資料 37)

試験機関：BASF 毒性研究所 (ドイツ)

[GLP 対応]

報告書作成年：2001 年

検体純度：

試験方法：ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* 4 株 (TA100, TA1535, TA98, TA1537) 及びトリプトファン要求性の大腸菌 *Escherichia coli* WP2uvrA 株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9 mix) の存在下及び非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。検体は水に難溶であるため DMSO に溶解した。実験 1 はプレート法を用いて 20 ~ 5000 μ g/プレートの範囲の 5 濃度で、実験 2 はプレインキュベーション法を用いて 4 ~ 2500 μ g/プレートの範囲の 5 濃度で、各用量 3 枚のプレートで試験した。

陽性対照試験及び溶媒対照試験も同時に実施した。37°C で 48 ~ 72 時間培養後、復帰変異コロニーを計数した。

用量設定根拠：

結果： 結果を次頁以降の表に示した。

検体は S9 mix の有無にかかわらず、いずれの菌株、いずれの試験法においても溶媒対照に比べて復帰変異コロニー数の増加を起さなかった。

なお、100 μ g/プレート以上の用量で検体の析出が認められた。いくつかの菌株においてプレート法では 2500 μ g/プレート以上の用量で、プレインキュベーション法では 500 μ g/プレート以上の用量で軽度の抗菌性が観察された。

一方、陽性対照群として用いた MNNG (N-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン)、4-NQO (4-ニトロキノリン-N-オキシド)、NOPD (4-ニトロ-o-フェニレンジアミン)、AAC (9-アミノアクリジン) 及び 2-AA (2-アミノアントラセン) では S9 mix 非存在下及び存在下ともすべての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加が認められた。

以上の結果より、本試験条件下における本検体の細菌に対する突然変異誘発性は陰性であると結論された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。

表-1 復帰突然変異試験成績 (実験 1, プレート法)

薬 剤	濃度 ($\mu\text{g}/$ プレート)	S9 mix の 有無	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			WP2uvrA	TA100	TA1535	TA98	TA1537
溶媒対照 (DMSO)	0	-	27	104	16	24	10
検 体	20	-	28	99	16	18	9
	100	-	24 ^P	102 ^P	15 ^P	27 ^P	9 ^P
	500	-	20 ^P	95 ^P	17 ^P	22 ^P	8 ^P
	2500	-	19 ^P	82 ^P	12 ^P	20 ^P	7 ^P
	5000	-	15 ^P	56 ^P	9 ^P	18 ^P	5 ^P
陽性対照物 質	5.0	-	NT	613	551	NT	NT
MNNG	100	-	NT	NT	NT	NT	449
AAC	10	-	NT	NT	NT	856	NT
NOPD	5.0	-	512	NT	NT	NT	NT
4-NQO							
溶媒対照 (DMSO)	0	+	33	106	18	34	11
検 体	20	+	34	106	16	27	11
	100	+	30 ^P	109 ^P	15 ^P	20 ^P	8 ^P
	500	+	31 ^P	96 ^P	12 ^P	19 ^P	7 ^P
	2500	+	26 ^P	78 ^P	12 ^P	19 ^P	6 ^P
	5000	+	26 ^P	57 ^P	9 ^P	15 ^P	5 ^P
陽性対照物 質	2.5	+	NT	883	153	602	124
2-AA	60	+	212	NT	NT	NT	NT

数値は 3 枚のプレートの平均値, ^P: 被験物質の析出を認める

NT: 試験を行っていない

MNNG: N-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン

4-NQO: 4-ニトロキノリン-N-オキシド

NOPD: 4-ニトロ-o-フェニレンジアミン

AAC: 9-アミノアクリジン

2-AA: 2-アミノアントラセン

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。

表-2 復帰突然変異試験成績 (実験 2, プレインキューベーション法)

薬 剤	濃度 ($\mu\text{g}/$ プレート)	S9 mix の有 無	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			WP2uvrA	TA100	TA153 5	TA98	TA1537
溶媒対照 (DMSO)	0	-	28	106	19	26	11
検 体	4	-	29	101	16	25	8
	20	-	27	92	15	24	10
	100	-	24 ^P	96 ^P	11 ^P	23 ^P	5 ^P
	500	-	23 ^P	100 ^P	12 ^P	19 ^P	6 ^P
	2500	-	17 ^P	88 ^P	7 ^P	18 ^P	6 ^P
陽性対照物質							
MNNG	5.0	-	NT	1029	1019	NT	NT
AAC	100	-	NT	NT	NT	NT	506
NOPD	10	-	NT	NT	NT	690	NT
4-NQO	5.0	-	567	NT	NT	NT	NT
溶媒対照 (DMSO)	0	+	30	105	17	33	12
検 体	4	+	26	101	17	29	9
	20	+	21	96	14	32	9
	100	+	26 ^P	95 ^P	14 ^P	25 ^P	7 ^P
	500	+	22 ^P	90 ^P	9 ^P	27 ^P	6 ^P
	2500	+	20 ^P	77 ^P	8 ^P	22 ^P	5 ^P
陽性対照物質							
2-AA	2.5	+	NT	526	112	618	118
	60	+	280	NT	NT	NT	NT

数値は 3 枚のプレートの平均値, ^P: 被験物質の析出を認める

NT: 試験を行っていない

MNNG: N-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン

4-NQO: 4-ニトロキノリン-N-オキシド

NOPD: 4-ニトロ-o-フェニレンジアミン

AAC: 9-アミノアクリジン

2-AA: 2-アミノアントラセン

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。

3. 製剤を用いた毒性試験

1) 急性毒性試験

1-1) 水和剤のラットにおける急性経口毒性試験

(資料 28)

試験機関：BASF 毒性研究所(ドイツ)

[GLP 対応]

報告書作成年：2001年

検体純度：50.0%ドライフロアブル〔組成〕有効成分；
分散剤等；

試験動物：ウイスター系ラット，雄 8~12 週齢/雌 14~18 週齢，体重：雄 176~186g/雌
159~163g，1 群雌雄各 3 匹

試験期間：14 日間観察

試験方法：検体を蒸留水に懸濁して単回強制経口投与した。投与前に 16 時間絶食させた。

試験項目：中毒症状及び生死を 14 日間観察した。体重は投与直前(0 日)，その後は 7 及び
10 日後(雄)及び 13 日後(雌)に測定した。全動物について、肉眼的病理検査を行った。

試験結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	2000
LD ₅₀ (mg/kg)	>2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び消失時間	雌雄とも投与直後から発現 雌は投与後 5 時間，雄は 1 日までに消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000

中毒症状として、一般状態の悪化、呼吸困難、鎮静、よろめき歩行、立毛及び過敏反応(雄)又は攣縮(雌)が認められた。

体重及び剖検所見に特記すべき変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はBASF アグロ株式会社にある。

1-2) 水和剤のマウスにおける急性経口毒性試験

(資料 29)

試験機関：(財)残留農薬研究所
〔GLP対応〕
報告書作成年：2000年

検体純度：50.0%ドライフロアブル〔組成〕有効成分；
分散剤等；

試験動物：ICR系マウス，5週齢，体重：雄 25～30g，雌 20～25g，1群雌雄各5匹

試験期間：14日間観察

試験方法：検体を脱イオン水に懸濁して単回強制経口投与した。投与前2～3時間及び投与後3時間絶食した。

試験項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。体重は投与直前(0日)，その後は7及び14日後に測定した。全動物について，肉眼的病理検査を行った。

試験結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	5000
LD ₅₀ (mg/kg)	>5000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び消失時間	雌雄とも投与後6時間に発現 雌雄とも投与後1日に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	5000

肛門周囲部被毛の汚染が雌雄とも観察されたが，投与1日後には消失した。

体重及び剖検所見に特記すべき変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。

1-3) 水和剤のラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 30)

試験機関：BASF 毒性研究所(ドイツ)
[GLP 対応]

報告書作成年：2001年

検体純度：50.0%ドライフロアブル〔組成〕有効成分；
分散剤等；

試験動物：ウイスター系ラット，雄 8~12 週齢/雌 14~18 週齢，体重：雄 244~250g/雌 211~220g，1 群雌雄各 5 匹

試験期間：14 日間観察

試験方法：検体を蒸留水に懸濁し，刈毛した背部/背側部に 24 時間半閉塞貼付した。被覆除去後，適用部位を温水で洗浄した。

試験項目：中毒症状，適用部位の異常及び生死を 14 日間観察した。体重は試験開始時，投与 7 及び 13 日後に測定した。全動物について，肉眼的病理検査を行った。

試験結果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	2000
LD ₅₀ (mg/kg)	>2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び消失時間	雄：症状を認めず
	雌：適用 7 日後
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	2000

中毒症状は，雌雄全例とも認められなかった。

局所所見は雄では観察されなかったが，雌ではごく軽度又は明瞭な紅斑が各 1 例，湿疹が 1 例に観察された。

体重及び剖検所見に特記すべき変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。

1-4) 水和剤のラットにおける粉塵ダストによる急性吸入毒性試験 (資料 31)

試験期間：BASF 毒性研究所(ドイツ)
[GLP 対応]

報告書作成年：2000年

検体純度：50%ドライフロアブル [組成] 有効成分；
分散剤等；

試験動物：Wistar 系ラット，1雌雄各5匹，試験開始時 雄8~16週齢/雌9~16週齢，
雄体重 204.6~213.8g/雌体重 156.7~173.3g

試験期間：15日間観察

試験方法：検体をそのままミキサーで粉砕し，検体のダストを発生させ，4時間鼻部暴露させた。

暴露空気をガラス繊維捕集板を用いて捕集し，重量測定法により実測濃度を求めた。

暴露条件：

	測定 1	測定 2
実測濃度 (mg/L)	5.2	5.2
名目濃度 (mg/L)	68.1	
粒子径分布 (%) ; 29.5 (μm)*	16.9	18.5
18.2	5.0	5.6
8.5	7.8	6.1
5.5	8.0	5.4
2.8	24.5	24.0
1.2	20.0	23.3
<1.2	17.8	17.0
空気力学的質量粒子径 (μm)	4.5	4.5
呼吸可能な粒子 (<3 μm) の割合 (%)	41	41
チャンバー容積 (L)	55	
チャンバー内通気量 (m ³ /時)	1.5	
暴露条件	ダスト 4 時間鼻部暴露	

*空気力学的有効切断等価径 (EACD, μm)

試験項目：暴露直前，暴露後7日及び15日に，臨床症状及び生死について観察し，体重測定を行った。全動物について肉眼的病理検査を行った。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。

試験結果：

投与方法	吸 入
暴露濃度 (mg/L)	5.2
LC ₅₀ (mg/L) (99%信頼限界)	雌雄 > 5.2
死亡開始及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び消失時間	症状発現：暴露終了後 症状消失：暴露後 1 日
死亡の認められなかった 最高暴露濃度 (mg/L)	雌雄とも 5.2

臨床症状として、呼吸亢進、立毛、被毛の汚染が雌雄の全例に観察されたが、体重増加量に影響は認められなかった。

肉眼的病理検査において、雌雄何れにも特記すべき異常所見は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。

2) 皮膚及び眼に対する刺激性試験

2-1) 水和剤のウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 32)

試験機関：BASF 毒性研究所(ドイツ)
[GLP対応]

報告書作成年：2001年

検体純度：50.0%ドライフロアブル〔組成〕 有効成分；
分散剤等；

試験動物：ニュージーランドホワイト種ウサギ，約6ヵ月齢，体重；雌 3.55~4.00kg，
雌3匹

試験期間：72時間観察

試験方法：検体0.5gを刈毛した動物の背部の上部3分の1の皮膚(約2.5cm四方)に4時間，半閉鎖貼付した。貼付終了後，皮膚に残った検体はLutrol及びLutrol/水(1:1)で洗浄した。

試験項目：試験パッチ除去1，24，48，72時間後に貼付部位の刺激性変化(紅斑，痂皮形成及び浮腫)の有無等を観察し，OECDガイドライン404，農林水産省のガイドライン等に従って採点した。なお，刺激性変化の採点基準は以下のとおりである。

紅斑及び痂皮形成：

- 0；紅斑なし
- 1；非常に軽度の紅斑(かろうじて識別できる)
- 2；はっきりした紅斑
- 3；中等度～重度の紅斑
- 4；重度の紅斑(ビート赤色)～紅斑の採点不能になる痂皮形成まで

浮腫形成：

- 0；浮腫なし
- 1；非常に軽度の浮腫(かろうじて識別できる)
- 2；軽度の浮腫(はっきりした膨隆による明確な縁が識別できる)
- 3；中等度の浮腫(約1mmの膨隆)
- 4；重度の浮腫(1mm以上の膨隆と暴露範囲を越えた広がり)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。

試験結果：観察した刺激性変化の採点は以下のとおりであった。

なお、3匹の平均値の計算は1993年4月27日の93/21/EECの基準に従い、平均値は24、48、72時間の採点に基づき算出した。

変 化	最高 評点	貼付開始後時間					採点の最高値
		1時間	24時間	48時間	72時間	総平均	
紅 斑	4	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1 (1時間後)
浮 腫	4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
合 計	8	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
症 状		認めず					

24～72時間における紅斑及び浮腫の平均値は0.0であった。全動物に症状は観察されなかった。

以上の結果から、検体はウサギの皮膚に対し刺激性はないものと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。

2-2) 水和剤のウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 33)

試験機関：BASF 毒性研究所(ドイツ)

[GLP 対応]

報告書作成年：2001年

検体純度：50.0%ドライフロアブル〔組成〕有効成分；
分散剤等；

試験動物：ニュージーランドホワイト種ウサギ、約4ヵ月齢、体重：3.10kg、雌2.67~3.48kg、
雄1匹、雌2匹

試験期間：72時間観察

試験方法：検体約37mgを右眼瞼の結膜嚢に1回適用し、左眼を無処理対照とした。適用した検体は適用24時間後(評点前)に水で洗い落とした。

試験項目：投与1、24、48、72時間後に角膜、結膜及び虹彩の刺激性変化を観察し、OECDガイドライン405及び農林水産省のガイドライン等に従って採点した。なお、採点基準は以下のとおりである。

角 膜

混濁—混濁の程度(最も濃い部分で判定する)

0；潰瘍又は混濁を認めない

1；散在性又は瀰漫性の混濁(通常の光沢をもった軽度の曇りとは異なる)、
虹彩の細部は明瞭に透視可能

2；透明な部分は残っているが、虹彩の全体がやや不明瞭

3；真珠様光沢部位あり、虹彩の細部不明で瞳孔の大きさがかるうじて識別できる

4；角膜不透明、混濁部を通して虹彩が透視できない

角膜損傷域

1； $>0 \sim \leq 1/4$

2； $>1/4 \sim <1/2$

3； $>1/2 \sim <3/4$

4； $>3/4$

虹 彩

0；正常

1；明瞭な深いひだ、充血、腫張、中等度角膜周囲の充血(これらのいずれか、又は組み合わせ)、虹彩は光にまだ反応する(反応は遅く鈍い)

2；対光反射消失、出血、著しい組織崩壊(これらのいずれか、又は全て)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。

結 膜

発 赤(眼瞼及び眼球結膜, 角膜及び虹彩)

- 0; 血管正常
- 1; 一部の血管が明らかに充血
- 2; 瀰漫性の深紅色, 個々の血管は見分けられない
- 3; 瀰漫性の牛肉容赤色

結膜浮腫(眼瞼及び瞬膜)

- 0; 腫脹なし
- 1; 正常を超える腫脹(瞬膜を含む)
- 2; 眼瞼の外反を伴う明らかな腫脹
- 3; 眼瞼の 1/2 未満の閉鎖を伴う腫脹
- 4; 眼瞼の 1/2 以上の閉鎖を伴う腫脹

分 泌 物

- 0; 分泌物認めず
- 1; 常量以上(正常動物の内眦に見られる少量は含まない)
- 2; 眼瞼及び眼瞼に接する被毛を湿潤
- 3; 眼瞼及び眼瞼周囲の相当範囲を湿潤

試験結果：観察した刺激性変化の採点は以下のとおりであった。なお、6 匹の平均値の計算は 1993 年 4 月 27 日の EEC の基準 93/21 に従い、平均値は 24, 48, 72 時間の採点に基づき算出した。

項 目	最高 評点	適用後経過時間					
		1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	総平均	
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	1.3	0.7	0.0	0.7
	浮 腫	4	1.3	0.3	0.0	0.0	0.1
	分泌物	3	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0
合 計*	110	7.3	4.7	1.3	0.0		
症 状		認めず					

*合計評点はド・レイズ法に基づき申請者が計算した。

24~72 時間における角膜及び虹彩についての平均はいずれも 0.0 で、結膜の発赤については 0.7、同浮腫については 0.1、同分泌物では 0.0 あった。全動物に症状は観察されなかった。

以上の結果から、EEC の基準 93/21 に従い、検体はウサギの眼粘膜に対して刺激性はないと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。

3) 皮膚感作性試験

水和剤のモルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 34)

試験機関：BASF 毒性研究所(ドイツ)
〔GLP 対応〕

報告書作成年：2001年

検体純度：50.0%ドライフロアブル〔組成〕有効成分；
分散剤等；

試験動物：Hartley系モルモット雌，約7週齢，体重341~409g，対照群10匹，
試験群20匹

試験期間：48時間観察

試験方法：〔Buehler 改変法；9回感作〕
用量設定；

経皮感作；検体の50%蒸留水懸濁液0.5mLを腹側部皮膚に6時間閉鎖貼付して経皮感作を実施した。1週間に3回(同じ部位に0~2日，7~9日，14~16日)，合計9回の感作を行った。担体に使用した蒸留水は試験の結果に影響しないと考えたことから，対照群の動物には処理しなかった。

惹起；9回目の感作後13日に検体の25%蒸留水懸濁液0.5mLを試験群及び対照群の動物の刈毛した右腹側部皮膚に6時間閉鎖貼付した。

陽性対照；同時に並行して陽性対照群は設けなかった。感作性既知の陽性対照物質 alpha-hexylcinnamaldehyde 85%原体を用い，本試験の約11ヶ月前に実施した結果を示した。

観察；

惹起のためのパッチ除去後24及び48時間に，適用部位の皮膚反応を肉眼的に観察し，Magnusson 及び Kligman の基準*に従って以下のように判定した。

- 0：反応を認めず
- 1：散在性あるいは斑状の紅斑
- 2：中等度瀰漫性紅斑
- 3：強い紅斑及び浮腫

この基準に合わない「腫張(E)」及び「鱗屑(S)」についても確認した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。

試験結果：9回の経皮感作で試験群の動物に観察された皮膚反応は以下のとおりであった。

感 作	20例中の皮膚反応
1回目	2例に散在性あるいは斑状の紅斑
2回目	10例に散在性あるいは斑状の紅斑
3回目	3例に散在性あるいは斑状の紅斑
4回目	7例に散在性あるいは斑状の紅斑
5, 6回目	12例に散在性あるいは斑状の紅斑
7回目	5例に散在性あるいは斑状の紅斑, 1例に鱗屑
8回目	8例に散在性あるいは斑状の紅斑
9回目	8例に散在性あるいは斑状の紅斑, 2例に中等度瀰漫性紅斑, 及び1例に腫張

惹起反応を次表に示した。

表 1. 検体の試験結果

	感作	惹起	供試動物数	感作反応動物数						陽性動物数
				24時間			48時間			
				皮膚反応		計	皮膚反応		計	
				なし	あり		なし	あり		
試験群	検体 50%	検体 25%	20	20	0	20	20	0	20	0/20
対照群	—*	検体 25%	10	10	0	10	10	0	10	0/10

注. * 溶媒として蒸留水を使用したため、対照群動物の感作では何も処理しなかった。

表 2. 陽性対照の試験結果

	群	供試動物数	感作反応動物数						陽性動物数
			24時間			48時間			
			皮膚反応		計	皮膚反応		計	
			なし	あり		なし	あり		
惹起	陽性対照	20	15	5	5/20	19	1	1/20	5/20
	溶媒対照	10	10		0/10	10		0/10	0/10
再惹起	陽性対照	20	4	16	16/20	6	14	14/20	16/20
	溶媒対照	10	10		0/10	10		0/10	0/10

注. 陽性対照：alpha-hexylcinnamaldehyde 85%原体の感作は25%、惹起及び再惹起はそれぞれ10%及び15% Lutrol E400 溶液 溶媒対照：Lutrol E400 溶液

惹起においては対照群及び試験群の動物とも皮膚反応は認められなかった。

従って、検体は9回感作による Buehler 改変法において、皮膚感作性は陰性と判断された。

Ⅹ. 動植物及び土壌等における代謝分解

<代謝分解試験一覧表>

資料 No.	試験の種類	供試動物・植物・土壌等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関(報告年)	記載頁
代謝・分解 1 (GLP)	動物体内における動態試験	ラット 雌雄	D-環及びP-環を標識体をラット雌雄に50mg/kg, 500mg/kgの用量で以下のように単回または反復(非標識体14回+標識体単回)経口投与し、最長168時間で屠殺し、液体シフレーションにより分析した。 D-環：高・低用量；排泄・分布(168h) (複数時点屠殺：～24h又は35h) P-環：高用量；排泄・分布(168h) 高用量反復；排泄・分布(120h) D-環：高・低用量；血漿・血中濃度(～120h) D-環：高・低用量；胆汁排泄(～48h)	排泄： 単回投与：呼気中への排泄はみられなかった。性、用量に係わりなく、排泄は急速で、48時間後に90%以上、168時間では94%以上が排泄された。主要排泄経路は糞であった。体組織からは0.02～0.04%が回収された。 反復投与：雌雄とも120時間までに98%以上が排泄され、糞中へは95%以上であった。 血漿・血中濃度： 血漿中では、高・低用量、雌雄ともに2峰性を示し、最初のピークは投与後0.5～1時間、第2ピークは8時間後であり、その後は2相性の消失を示した。血中も同様な推移を示したが24時間までは血漿中の方が高濃度であった。 体内分布： 組織中濃度は経時的に血漿中濃度と似た速度で低下し蓄積はみられなかった。消化管内容物・屍体を除けば高用量で肝、脂肪組織、甲状腺、腎、卵巣中で高濃度で、168時間後では甲状腺、骨髄、肝中で高濃度であった。低用量もほぼ同等であった。反復投与による差はみられなかった。 胆汁排泄： 48時間で、高用量で11～12%が、低用量で39～40%が胆汁中に排泄され、検体の吸収率は高用量で14～16%、低用量で約55%と推定された。	BASF毒(2000年)	208
代謝・分解 2 (GLP)	動物体内における代謝試験	ラット 雌雄	上記代謝・分解1の試験で得た尿、糞、胆汁中、また新たに50、mg/kgを経口投与して血漿、肝、腎中の代謝物を液体シフレーション、HPLC、LC-MS、LC-MS/MSで同定、定量した。	投与量の0.01%以上の代謝物がすべて同定され、その合計は未変化体を含めて82%以上であった。 糞中代謝物：親化合物が主成分であり、30～85%を占めていた。数種の代謝物が同定されたが、主成分はF01、F06であり、それぞれ最大で約11%、12%であった。 尿中代謝物：数種の代謝物が同定されたが、主成分はF01、F02であり、それぞれ最大で16%、4%であった。 胆汁中代謝物：数種の代謝物が同定されたが、主成分はF02、F05であり、それぞれ最大で19%、14%であった。 肝中代謝物：親化合物含めて数種の代謝物が同定されたが、主成分はF46、F02、F43であり、それぞれ最大で0.24%、0.38%、0.26%であった。 腎中代謝物：親化合物含めて数種の代謝物が同定されたが、主成分は雄でF02、雌でF05であり、それぞれ最大で0.03%、0.06%であった。 血漿中代謝物：親化合物を含めて数種の代謝物が同定されたが、いずれも0.01%未満であった。 胃中代謝物：親化合物含めて数種の代謝物が同定されたが、主成分は雄でF02、雌でF05であり、それぞれ最大で0.03%、0.06%であった。 主要代謝経路は、 (F01)と (F46)、 (F43)であり、 尿や胆汁を介しての糞中排泄であった。	BASF農(2001年)	222

資料 No.	試験の種類	供試動物・植物・土壌等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関(報告年)	記載頁
代謝・分解 14 (GLP)	動物体内における動態試験	ラット雌雄	D-環標識体をラット雌雄に500mg/kgの用量で単回(賦形剤14回+標識体単回)または反復(非標識体14回又は28回+標識体単回)強制経口投与し、48時間後に屠殺するまでの尿及び糞を採取し、液シフレーションカラムで放射能を測定し、HPLC、LC-MS及びLC-MS/MSで代謝物を分析同定した。	尿中代謝物：投与放射能に対し、雄で7.81-9.23%、雌で13.12-16.39%が同定された。主代謝物はF02(雄：2.78-5.56%、雌：9.55-14.33%)及びF01(雄：0.77-2.96%、雌：1.44-2.89%)であり、この他にF42、F20及びF03が同定された。 糞中代謝物：投与放射能に対し、雄で50.99-58.10%、雌で56.54-59.10%が同定された。主なものは親化合物(雄：29.35-37.98%、雌29.71-34.02%)であり、この他にF01(雄12.93-13.32%、雌：21.02-24.51%)及びF20(雄4.20-8.32%、雌：2.80-4.88%)が同定された。 代謝物のパターン：非標識体の投与期間の長短に係らず、代謝物のパターンは類似していた。 (F02、F42)は尿中にのみ検出され、雄の反復投与でわずかに増加しただけであり、顕著な性差は認められなかった。	BASF農(2003年)	231
代謝・分解 3 (GLP)	植物における代謝試験	レタス	D-環及びP-環を標識した化合物を700g ai/ha相当を3回茎葉散布し最終散布18日後に茎葉部を採取して、液体シフレーション、HPLC分離後の液体シフレーション、コマトグラフィ、LC-MS/MSで同定、定量した。	総放射能は17.5~17.6mg/kgと高かったが、これは処理濃度が多かったこと及び最終散布後短期間で採取したによる。 主要残留物は親化合物のみであったが、結合型残留物へ緩やかに代謝されることが示唆された。	BASF農(1999年)	241
代謝・分解 4 (GLP)	植物における代謝試験	ぶどう	D-環及びP-環を標識体を800g ai/ha相当を3回茎葉散布し最終散布15日後に茎葉部を、45日後に茎葉部・果房を採取し果房は果実と果柄に分けて、液体シフレーション、HPLCで同定、定量した。	D-環、P-環標識体によるそれぞれの総放射能は、果実で1.18mg/kg、2.07mg/kg、果柄で12.4mg/kg、19.6mg/kg、茎葉部で43.7mg/kg、63.4mg/kgであった。各試料の残留物は親化合物のみであり、代謝は極めて緩やかであった。	BASF農(2001年)	244
代謝・分解 5 (GLP)	植物における代謝試験	豆 Bush bean (インゲンと同一属)	D-環及びP-環を標識体を500g ai/ha相当を3回茎葉散布し最終散布直後に植物体を、約2週間後に茎葉部・青まめを、約52日後にまめ乾燥茎葉部、乾燥莢、乾燥子実を採取した。青まめは、莢と子実に分けた。その後、液体シフレーション、HPLCで同定、定量した。	D-環、P-環標識体によるそれぞれの総放射能は、可食部では青まめで1.03mg/kg、0.09mg/kg、乾燥子実で0.21mg/kg、0.13mg/kgであった。放射能の多くは植物体、茎葉部、乾燥茎葉部中で検出され最大127.3mg/kgであり、茎葉部・莢から子実への移行は極めて少ないと考えられた。 主要残留物は親化合物であった。微量代謝物としてはF47が最大で0.02mg/kg、F62が最大で0.61mg/kg等が検出された。	BASF農(2001年)	251
代謝・分解 6 (GLP)	好気的條件土壌における代謝試験	畑地土壌(砂質壤土)	D-環及びP-環を標識体をそれぞれ約1mg/kgを100gの土壌に処理し、暗条件下1年間インキュベートし、経時的に採取して定量、同定した。	物質収支は、D-環では100%、P-環では93%であり、CO ₂ 無機化率はそれぞれ16%、26%、また1%以下の極微量の分解物(F49、F50等)がみられた。 DT50、DT90はそれぞれ108日、360日であった。	BASF農(1999年)	265
代謝・分解 7-1 (GLP)	嫌氣的條件土壌における代謝試験 (D-環標識)	畑地土壌(砂質壤土)	D-環を標識体約1mg/kgを100gの土壌に処理し、暗条件下120日間インキュベートし、経時的に採取して定量、同定した。	物質収支は95%であり、CO ₂ 無機化率はごく僅かであった。また1%以下の極微量の分解物(F08、F49、F50等数種)がみられた。 DT50は261日であった。	BASF農(2000年)	270
代謝・分解 7-2 (GLP)	嫌氣的條件土壌における代謝試験 (P-環標識)	畑地土壌(砂質壤土)	P-環を標識体約1mg/kgを100gの土壌に処理し、暗条件下120日間インキュベートし、経時的に採取して定量、同定した。	物質収支は99.8%であり、CO ₂ 無機化率はごく僅かであった。また最大6.7%の分解物F47がみられた。 DT50は345日であった。	BASF農(2000年)	273

資料 No.	試験の種類	供試動物・植物・土壌等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
代謝・分解8 (GLP)	土壌表層における光分解	砂質土壌	P-環標識体を30gの土壌薄層に約140 μ g処理し、照射下15日間放置し、経時的に採取して定量、同定した。	回収率は102%であり、CO ₂ 無機化率はごく僅かであった。親化合物は約91%残留し、また1%前後の微量の未同定分解物が2個みられた。DT50は135日であった。	BASF農 (2000年)	277
代謝・分解9 (GLP)	土壌吸着試験	壤土 軽植土 軽植土 砂質土	4土壌/7pHトリ含有CaCl ₂ 溶液を1/25の比率で調製後、検体溶液を0.005~0.2mg/Lとなるように添加し25°C、暗所24時間振とうして平衡とした後、水中及び土壌中濃度を測定して吸着係数を求めた。	有機炭素含有量に基づく吸着係数(K' oc, ml/g)は以下のとおり算出された。 壤土 (十勝): 6.72 x 10 ² 軽植土 (和歌山): 1.71 x 10 ³ 軽植土 (高知): 1.76 x 10 ³ 砂質土 (宮崎): 1.62 x 10 ³	NCAS (2002年)	280
代謝・分解10-1 (GLP)	水中光分解運命試験	pH5緩衝液	P-環標識体を緩衝液に約3 μ g/mL処理し、照射下15日間インキュベートし、経時的に採取して定量、同定した。	物質収支は97.4%であり、CO ₂ 無機化率はごく僅かであった。また溶液中の放射能はすべて親化合物であり94%を超えていた。分解物はみられなかった。DT50は算出できなかった。	BASF農 (1999年)	283
代謝・分解10-2 (GLP)	水中光分解運命試験	自然水 (池水)	P-環標識体を自然水に約4.6 μ g/mL処理し、照射下8日間インキュベートし、経時的に採取して定量、同定した。	物質収支は95.7~100%であった。また溶液中の放射能はすべて親化合物であり94%を超えていた。分解物はみられなかった。DT50は算出できなかった。	BASF農 (2002年)	285
代謝・分解11 (GLP)	水中光分解試験	精製水 自然水 (河川水)	非標識純品を精製水及び自然水に約1mg/Lを処理し、照射下120時間インキュベートし、経時的に採取し、定量した。	試験終了時の検体濃度は、精製水で0.997mg/L、自然水で0.944mg/Lであり、安定であった。DT50は算出しなかった。	NCAS (2001年)	287
代謝・分解12 (GLP)	水/底質系における光分解運命試験	自然の水/底質系	天然の池より採取した水/底質系試料にD-環標識化合物をほぼ実使用量添加して自然光下120日間インキュベートした。経時的に試料採取し、定量・同定した。	水相中の放射能は120日後に22%まで減少し、底質中の放射能は103日後に最大の48.3%を示し、その後は減少した。 物質収支は73.3%まで減少したが、CO ₂ 無機化によると考えられる。主たる分解物としてF64が確認され、30日後で最大の9.42%を示し、終了時点では1.9%まで減少した。 主たる分解経路は、F64及び未知分解物への分解、無機化並びに底質相での非抽出性残留物となると推論される。	SLFA/ BASF農 (2001年)	289
代謝・分解13 (GLP)	加水分解運命試験	pH 4, 5, 7, 9 緩衝液	D-環を標識体を各緩衝液に3mg/Lとなるように添加してpH 4, 7, 9 (25°C) 5日間、pH 5, 7, 9 (50°C) 30日間暗条件でインキュベートした。経時的に試料を採取し、定量・同定を行った。	物質収支は99.4~101.1%であった。50°C、25°Cのいずれの条件下でも検体の分解はみられず、安定であり、DT50は算出できなかった。	BASF農 (1999年)	293

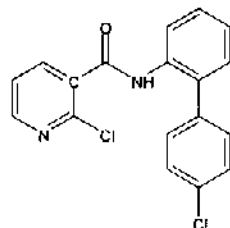
D-環標識: ジフェニル環標識化合物
IP-環標識: ピリジン環標識化合物

BASF 毒: BASF 毒性研究所(ドイツ)
BASF 農: BASF 農業研究所(ドイツ)
NCAS: (株)日曹分析センター

SLFA: Staatliche Lehr- und Forschungsanstalt fuer Landwirtschaft, Weinbau und Gartenbau

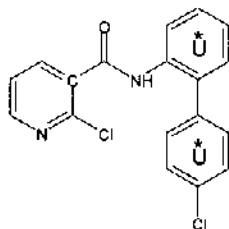
代謝・分解試験における標識化合物の表示について

検体はジフェニル-環とピリジン-環を有している。

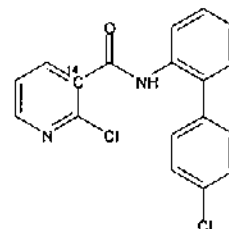


本抄録に記載されている代謝・分解に関する試験で使用した標識化合物については、ジフェニル-環を標識した化合物を『「D-環」標識化合物』、ピリジン-環を標識した化合物『「P-環」標識化合物』として表示した。

「D-環」標識化合物



「P-環」標識化合物



また、各標識化合物の合成経路を次頁以降に示した。

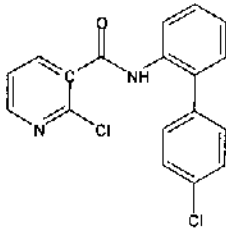
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。

1. 「D-環」標識化合物の合成経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はBASF アグロ株式会社にある。

2. 「P-環」標識化合物の合成経路

<代謝物一覧表>

記号	由来	名称(略称)	化学名	構造式
ネオスカリト BAS 510 F	親 化合物	ネオスカリト BAS 510 F	2-chloro-N-(4'-chlorobiphenyl- 2-yl)nicotinamide	
F01		F01		
F02		F02		
F03		F03		
F04		F04		
F05		F05		

(つづく)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。

(つづき)

記号	由来	名称(略称)	化学名	構造式
F06		F06		
F08		F08		
F09		F09		
F10		F10		
F11		F11		
F12		F12		

(つづく)

注：結合「基」の部位が特定できなかった代謝物については、その部位を化学名の中に「-?-」で示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。

(つづき)

記号	由来	名称(略称)	化学名	構造式
F13		F13		
F14		F14		
F15		F15		
F16		F16		
F18		F18		
F19		F19		

(つづく)

注：結合「基」の部位が特定できなかった代謝物については、その部位を化学名の中に「-?-」で示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。

(つづき)

記号	由 来	名称(略称)	化 学 名	構 造 式
F20		F20		
F22		F22		
F23		F23		
F28		F28		
F29		F29		
F32		F32		

(つづく)

注：結合「基」の部位が特定できなかった代謝物については、その部位を化学名の中に「-?-」で示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。

(つづき)

記号	由来	名称(略称)	化学名	構造式
F33		F33		
F34		F34		
F39		F39		
F40		F40		
F41		F41		
F42		F42		

(つづく)

注：結合「基」の部位が特定できなかった代謝物については、その部位を化学名の中に「-?-」で示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。

(つづき)

記号	由来	名称(略称)	化学名	構造式
F43		F43		
F45		F45		
F46		F46		
F47		F47		
F48		F48		
F49		F49		

(つづく)

注：結合「基」の部位が特定できなかった代謝物については、その部位を化学名の中に「-?」で示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。

(つづき)

記号	由来	名称(略称)	化学名	構造式
F50		F50		
F57		F57		
F58		F58		
F62		F62		
F63		F63		
F64		F64		

(つづく)

注：結合「基」の部位が特定できなかった代謝物については、その部位を化学名の中に「-?-」で示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。

(つづき)

記号	由来	名称(略称)	化学名	構造式
未同定		未同定		
未同定		未同定		
未同定		未同定		

注：結合「基」の部位が特定できなかった代謝物については、その部位を化学名の中に「-?-」で示した。