

## VI. 有用動植物に及ぼす影響

### 1. 水産動植物に対する原体の急性毒性

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> 又はEC <sub>50</sub> 値(mg/L) [()内は有効成分換算値]				試験機関(報告年)	備考・頁
						24h	48h	72h	96h		
1 (GLP)	アクリナリン	コイ	10	半止水式	20.2~ 23.9°C	0.075*	0.065*	0.042*	0.026*		42
2 (GLP)	アクリナリン	コイ	20	流水式	21.7~ 21.9°C	>0.165*	>0.165*	>0.165*	>0.165*		43
3 LP)	アクリナリン	ニジマス	10	半止水式	15	>2.35*	>2.35*	2.05*	1.73*		44
4 (GLP)	アクリナリン	材シジコ	10頭 2連	流水式	19.0~ 20.2°C	24h >197(ng/L)*		48h 22(ng/L)*			45
5 (GLP)	アクリナリン	藻類 <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	約1 ×10 <sup>4</sup> cells/ ml	振とう 培養法	23.5 ~ 24.8 °C	EbC <sub>50</sub> (0h-72h) >35(µg/L)* ErC <sub>50</sub> (0h-72h) >35(µg/L)*					46
6 (GLP)	アクリナリン 水和剤 (3%)	コイ	7	止水式	22± 2°C	24h 3.5	48h 3.5	72h 3.5	96h 3.5		47
7 (GLP)		材シジコ	20	止水式	20± 1°C	24h >10		48h 1.6			48
8 (GLP)		緑藻 <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	1× 10 <sup>4</sup> cells/ ml	振とう 培養 法	24± 1°C	EbC <sub>50</sub> (0h-72h) 0.098 ErC <sub>50</sub> (0h-72h) 0.70					49

\* : 実測濃度に基づく

LC<sub>50</sub>値 : 原体 ; 有効成分換算値

水産動植物への影響に関する試験

1) 魚類急性毒性試験 (原体)

① コイを用いた急性毒性試験

(資料No.1)

被験物質： アクリナトリン原体

供試生物： コイ (学名 *Cyprinus carpio*)

一群各10匹, 体長: 4.7±0.52cm (SD)、体重: 3.1g±0.20cm (SD)

方 法： 20Lガラス容器に5Lの再構成水を入れ、1容器に各5匹の2連で実施した。  
水深7.5cm環境条件。被験物質はDMSOに溶解し、試験水に加えた。DMSOの最終濃度は0.1ml/Lであった。水のpH7.7-7.9、酸素濃度93-101%飽和で実施された。48時間経過後に水を取り替える半止水法で実施した。

試験水温： 21.5~22.7°C

結 果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0.02	0.04	0.09	0.178	0.36	0.715	1.43	2.86
	実測濃度 (平均)	分析せず		0.016 5	0.040 3	0.085 1	0.154	0.257	0.574
LC <sub>50</sub> (mg/L) [95%信頼限界]	24h	0.075 [0.046-0.113]							
	48h	0.065 [0.037-0.099]							
	72h	0.042 [0.016-0.072]							
	96h	0.026							
NOEC(mg/L)	なし								

\*LC50は実測値に基づく、但し24, 48, 72時間のLC50は申請者により2連を合わせてProbit法を用いて計算された。

症状としては、最低濃度でも一時的に腹を上にして泳いだことを観察したが、一時的なもので回復した。0.0165ppm以上で水面上へのジャンプなどの異常な泳ぎが試験開始の24時間以降に見られた。試験容器中の濃度実測は試験開始時の魚を入れる前に1回のみ測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

② コイを用いた急性毒性試験

(資料No.2)

被験物質：

供試生物： コイ (学名 *Cyprinus carpio*)

一群各20匹，体長(試験終了時)：5.1~6.1cm(平均5.5 cm)，体重(試験終了時)：1.7-3.3g(平均2.3g)

方 法： 10.3 mg a. i. /ml濃度のアセトン一次保存溶液を調製した。この一次保存溶液の一部をアセトンで比例希釈し、0.18、0.50、1.36および3.74mg a. i. /mlの4段階の濃度の保存溶液を調製した。5つの保存溶液を希釈用混合チャンパーに注入し(12.5µL/分の割合で)、このチャンパー内で井戸水と混合する(250ml/分)ことにより、所要の試験濃度を得る流水式で試験は実施された。溶媒対照および全アクリナトリン処理群におけるアセトン濃度は0.05ml/Lであった。試験容器は25Lテフロン内層のステンレス水槽で15Lの試験水量とした。達成濃度の測定のために試験開始時、試験のほぼ中頃および終了時、各チャンパーの被験物質濃度をHPLCで測定した。試験期間中光周期は16時間明・8時間暗、溶存酸素6.2-8.7mg/L(>72%飽和)およびpHは8.2-8.4で推移した。

試験水温： 21.5~22.5°C

結 果：

試験濃度 (µg/L)	設定濃度	0	9	25	68	187	515
	実測濃度(平均)	0	4.4	12	34	84	165
LC <sub>50</sub> (µg/L) [95%信頼限界]	24h	>165 [-]					
	48h	>165 [-]					
	72h	>165 [-]					
	96h	>165 [-]					
NOEC(µg/L)	<4.4						

\*LC50, NOECは実測値に基づく

中毒症状として、平衡失調、沈降、遊泳異常等が観察された。

試験液中の被験物質濃度の測定結果は、設定濃度9.0µg/Lの実測濃度は0、48および96時間時においてそれぞれ、3.79、3.55、5.76で平均4.4µg/Lで名目の42-64%であった。一方設定濃度515µg/Lの実測濃度は0、48および96時間時においてそれぞれ、118、198、178で平均165µg/Lで名目の23-38%であった。他の濃度の実測濃度も設定濃度の30-63%の範囲にあった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

③ ニジマスを用いた急性毒性試験

(資料No.3)

被験物質：

供試生物： ニジマス (学名：*Oncorhynchus mykiss*)

一群各10匹，体長（試験終了時）：5.12±0.416 (SD) cm，体重（試験終了時）：1.52±0.322 (SD) g

方 法： 脱イオン水にCaCl<sub>2</sub>・2H<sub>2</sub>O、MgSO<sub>4</sub>・7H<sub>2</sub>O、NaHCO<sub>3</sub>、KClを加えて調製した再構成水を20lガラス容器に10lの試験水を入れ、DMSOを用いて被験物質を所定の濃度に溶解し、試験溶液とした。DMSOの試験溶液中の最終濃度は0.1ml/Lであった。試験開始前に試験溶液のアクリナトリン濃度をHPLC法で測定した。試験溶液は48時間後に1回取り替える半止水法により暴露した。試験期間中給餌はしなかった。

試験期間中、溶存酸素86-100%飽和およびpHは7.7-7.9で推移した。

試験水温： 15±1℃

結 果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0	0.5	1.0	2.0	4.0	8.0
	開始時実測濃度	0	0.51	0.25	0.40	1.28	2.35
LC <sub>50</sub> (mg/L)	24h	>2.35					
	48h	>2.35					
	72h	2.05					
	96h	1.73* <sup>1</sup>					
NOEC(mg/L)	1.28						

\*0-100%死亡率を示す検体濃度が2段階のため96時間LC<sub>50</sub>は幾何平均により、72時間LC<sub>50</sub>は死亡率グラフより求めた。

\*<sup>1</sup>報告書中の実測濃度に基づく96時間LC<sub>50</sub>の2.45mg/Lは計算間違いと考えられる。

中毒症状として観察されたことはなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

2) ミジンコ類急性遊泳阻害試験 (原体)  
オオミジンコを用いた急性遊泳阻害試験

(資料No.4)

被験物質： アクリナトリン原体

供試生物： オオミジンコ (学名 *Daphnia magna*), 生後24時間未満の幼体  
一群各20頭

方法： 7.02 µg有効成分/ml濃度のアセトン一次保存溶液を調製した。一次保存溶液をアセトンで希釈し、3.20、1.45、0.66、0.30 µg有効成分/mlの4つの保存溶液を調製した。これら5つの保存溶液を希釈装置の混合チャンバーに注入し(流速：5.0 µL/分)、そこで井戸水と混合し(流速：100 ml/分)、所定の試験濃度を得る流水式で試験を実施した。暴露水槽は試験水7Lを入れた9Lガラス水槽であった。溶媒対照については、アセトンのみを混合チャンバーに注入した。溶媒対照および全てのアクリナトリン処理群中のアセトン濃度は0.05 ml/Lであった。試験開始1日前および試験開始時および終了時にサンプルを採取し、被験物質の濃度をLC/MS/MS法で測定した。

環境条件：溶存酸素濃度は試験を通じて8.1mg/l(90%の飽和度) 以上であり、試験中のpHの測定値は8.4であった。

試験水温： 19.0-20.2°C

結果：

試験濃度 (ng/L)	設定濃度	0, 15, 33, 73, 160, 351	
	実測濃度(平均)	0, 8.0, 18, 33, 64, 194	
EC <sub>50</sub> (ng/L) [95%信頼限界]	24h	>197	
	48h	22 [15-30]	
NOEC(ng/L)	<8.0		

48時間EC<sub>50</sub>はプロビット変換により求められた。

溶媒対照群で1匹の遊泳停止したミジンコが認められた。陰性および溶媒対照群のその他全てのミジンコは、試験を通じて正常と思われた。試験液中の被験物質濃度の測定結果は、設定濃度15ng/Lについては試験開始時は8.83ng/L、試験終了時は7.11ng/L、設定濃度35ng/Lについては試験開始時は151ng/L、試験終了時は237ng/Lで、各実測濃度は設定濃度の40-55%であった。

3) 藻類生長阻害試験 (原体)

淡水藻類(*Pseudokirchneriella subcapitata*) を用いた生長阻害試験

(資料No.5)

被験物質： アクリナトリン原体

供試生物： 淡水藻類(*Pseudokirchneriella subcapitata* 旧学名 *Selenastrum capricornutum*)

初期生物量 10<sup>4</sup> 細胞/ml

方 法： 1000mg有効成分/L濃度のアセトン一次保存溶液を調製し、これを公比2で希釈し、それぞれの一定量を滅菌した試験培地500mlに添加することにより所定濃度を得た。本試験のアセトンの最終濃度は0.05ml/Lであった。最高濃度の50µg/Lは水溶解度を僅かに超える濃度であったが試験溶液はすべての区で無色透明であった。発泡体のストッパーで栓をした3連の250ml容の三角フラスコに試験培地又は対照培地を100ml入れ対数増殖期にある細胞を上記の濃度で入れ試験を開始した。試験フラスコにはプロジェクト番号、濃度および検体番号を表示するラベルを貼り、試験を通して必要とされる温度を維持するよう設計された環境チャンパー内の機械式振とう機に毎日無作為に設置した。試験フラスコは約100 rpmで連続的に振とうした。試験期間中白色蛍光灯による6550~9260Luxの連続照明した。藻細胞密度の測定のために処理群および対照群の各検体からサンプル約5mlを72時間の暴露中に約24時間間隔で採取し細胞数を血球計算板および顕微鏡を用いて計数した。試験開始時、試験溶液のpH実測値の範囲は7.9~8.0で、試験終了時の範囲は10.0~10.1であった。細胞の増殖は増殖曲線下面積および増殖率により求めた。

試験水温： 23.5-24.8°C

結 果：

試験濃度 (µg/L)	設定濃度	0, 1.6, 3.1, 6.3, 13, 25, 50
	開始時実測濃度	0, 0.94, 2.5, 5.6, 11, 25, 35
ErC <sub>50</sub> (µg/L) [95%信頼限界]		>35 [-]
EbC <sub>50</sub> (µg/L) [95%信頼限界]		>35 [-]
NOECr(µg/L)		-
NOECb(µg/L)		35

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

#### 4) 魚類急性毒性試験 (製剤)

アーデント水和剤のコイを用いた急性毒性試験

(資料No.6)

被験物質： アクリナトリン水和剤  
有効成分：アクリナトリン3.0%  
その他成分：鉱物質微粉、界面活性剤等 97.0%

供試生物： コイ (学名 *Cyprinus carpio*)  
一群各7匹、体長：5.2 (4.6-5.7)cm、体重：1.9 (1.3-2.4)g

方 法： ガラス水槽 (W430×D265D×H350 mm) に25Lの井戸水を入れ、被験物質を秤取し、容器に加えて所定濃度とし、止水式で実験を行った。試験期間の水のpHは7.8-8.3、酸素濃度7.9-8.7mg/Lであった。

試験水温： 22.2-22.6℃

結 果：

試験濃度(mg/L)	0, 0.1, 1.0, 1.7, 3.1, 5.6, 10	
LC <sub>50</sub> (mg/L) [95%信頼限界]	24h	3.5 [2.5-5.0]
	48h	3.5 [2.5-5.0]
	72h	3.5 [2.5-5.0]
	96h	3.5 [2.5-5.0]
NOEC(mg/L)	0.1	

症状としては、呼吸亢進、平衡失調、腹を上にして泳いだことを観察した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

#### 4) ミジンコ類急性遊泳阻害試験 (製剤)

アーデント水和剤のオオミジンコを用いた急性遊泳阻害試験  
(資料No.7)

被験物質： アクリナトリン水和剤  
有効成分：アクリナトリン3.0%  
その他成分：鉍物質微粉、界面活性剤等 97.0%

供試生物： オオミジンコ (学名 *Daphnia magna*), 生後24時間未満の幼体  
一群各20頭

方 法： 被験物質20mgをとり10mlに希釈し、この所定量をとり水で希釈して下記濃度の各250mlの試験溶液を調製した。これを100mlずつ試験容器に分けた。試験容器は内径90mm高さ60mmのガラス容器であった。試験は止水条件で実施した。

環境条件：16時間明－8時間暗の照明条件下、溶存酸素濃度は試験を通じて6.4-8.2mg/lであり、試験中のpHの測定値は7.6-8.1であった。

試験水温： 20±1℃

結 果：

試験濃度 (mg/L)	0, 0.001, 0.01, 0.1, 0.5, 1.1, 2.3, 4.8, 10	
LC <sub>50</sub> (mg/L)	24h	>10
[95%信頼限界]	48h	1.6 [0.94-2.6]
NOEC(mg/L)	0.001	

症状として0.01mg/L以上で活動の低下が認められた。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

#### 5) 藻類生長阻害試験 (製剤)

アーデント水和剤の藻類生長阻害試験

(資料No.8)

被験物質： アクリナトリン水和剤

有効成分：アクリナトリン3.0%

その他成分：鉍物質微粉、界面活性剤等 97.0%

供試生物： 淡水藻類(*Pseudokirchneriella subcapitata*)

初期生物量 10<sup>4</sup> 細胞/ml

方法： 被験物質所定量(200および64mg)をそれぞれ培養液に懸濁させ5Lに定容し、200mg/Lおよび64mg/Lのストック懸濁液を調製した。これをさらに希釈し2次ストック溶液を調製、その一定量を添加して所定の試験培養液を調製した。対照区および各試験濃度区当たり3フラスコを用い、ポリウレタンフォーム製の栓をつけた各フラスコには100mlの試験液を入れた。対数増殖期にある藻類懸濁液より上記の濃度で細胞を添加して試験を開始し、連続照明(強度約4000lux)の照明下で約150rpm攪拌しながら72時間培養した。試験終了後、試験培地より各0.5mlを採取、3連をまとめ、阻害濃度以下に希釈した培地中で細胞の増殖を0、96及び168時間後に調べた。藻類の生長は生長速度と生長曲線下面積により調べた。試験期間中のpHは7.3-8.0であった。

試験水温： 24±1℃

結果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0.010、0.032、0.10、0.32、1.0
72時間ErC <sub>50</sub> (mg/L) [95%信頼限界]		0.70 [*]
72時間EbC <sub>50</sub> (mg/L) [95%信頼限界]		0.098[0.078-0.12]
72時間NOECr(mg/L)		-
72時間NOECb(mg/L)		0.010

\*信頼値の計算はできなかった。

回復試験では1.0ml/L区は168時間後に回復が認められ、被験物質の影響はalgistaticであることが示唆された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

## 2. 水産動植物以外の有用生物に対する影響

### 2-1 蚕

No.	試験の種類・被験物質	供試生物	1 試験区当りの供試数	投与方法	投与量	LD50又はLC50及び無影響量	観察された影響等	試験機関(報告年)
8	アクリナリン水和剤(3%)	蚕 芙・蓉× 東・海 夏蚕期～ 晩秋蚕期 4齢起蚕	50頭 /区 2連制	処理桑 葉の給 餌	1000倍 希釈 100l/10a	残毒日数 60日以上	苦悶、吐液、 体躯の縮小	
9		蚕 朝・日× 東・海(春蚕 期)錦秋× 鐘和 (晩秋蚕期) 4齢起蚕			1000倍 希釈 120l/10a			

2-2 ミツバチ

No.	試験の種類・被験物質	供試生物	1 試験区当りの供試数	投与方法	投与量	LD50又はLC50及び無影響量	観察された影響等	試験機関(報告年)
6	アクリトリン原体		10頭/区 5反復 3回試験	経口	①0、0.093、0.148、0.221、0.321、0.608 ②0、0.089、0.167、0.221、0.422、0.883 ③0、0.061、0.144、0.262、0.422 µg a.i./蜂	[経口毒性] LD <sub>50</sub> (24hr) 0.102~0.147 LD <sub>50</sub> (48hr) 0.095~0.147 µg a.i./蜂	—	
			10頭/区 5反復 3回試験	局所施用	①0、0.064、0.640、6.4、64.0 ②0、0.5、0.834、1.391、2.320 ③0、0.645、1.077、1.796、2.997、5.000 µg a.i./蜂	[接触毒性] LD <sub>50</sub> (24hr) 1.208~1.898 LD <sub>50</sub> (48hr) 0.197~0.482 µg a.i./蜂	—	
7	アクリトリン水和剤(3%)	ミツバチ	100頭/区 3反復 3回試験	虫体散布	希釈倍数(倍): 0、250、500、1000、2000、4000、8000、16000	[殺虫性] LC <sub>50</sub> (72hr) 16(10月)~ 40(7月)ppm	—	
			100頭/区 3反復	いちご葉に散布後接触	1000倍希釈液	[いちご葉上の残効性] 散布1~6日後に接触させ、3日間観察した結果死亡個体はなかった。		
			5枚群(働き蜂約8000頭)/群各3群(巣箱当り600~800頭が被液)	巣箱入口付近への散布		[群体への影響] 女王蜂の行動、働き蜂の女王に対する行動、働き蜂の巣内における行動、働き蜂の攻撃性、翅型異常蜂の出現、異常蜂児の出現に影響なし。働き蜂は散布後3日目までに平均21.6頭が死亡、その後の死亡はなかった。		
			100頭/区 3反復	巣箱より200m離れた地点で虫体散布		[帰巣能力] 散布2日後の平均帰巣率19.3%		
			3枚群(働き蜂約4000頭)/群	いちごハウスへ散布後巣箱を導入		[訪花試験] 散布2日後から訪花に影響なし		

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

2-3天敵

No.	試験の種類・ 被験物質	供試生物	1 試験区当 りの供試数	投与方法	投与量	LD50又はLC50 及び無影響量	観察された 影響等	試験機関 (報告年)
10	アクリナリン原体	チリカブ リダニ 若虫	10頭/区 3連制	リーフディ スクに散布 後接種	40ppm	24時間後補正 死亡率：82.1% 48時間後補正 死亡率：100%	苦悶	
11	アクリナリン原体	アオムシマライコ マユバチ 成虫	10頭/区 3連制	[濾紙接触 試験] 濾紙に処理 後接種 [経口投与 試験] 薬液混入シ ョ糖を摂取	40ppm	[濾紙接触試験] 48時間後死亡 率33.3% [経口投与試験] 72時間後補正 死亡率100%	苦悶	
12	アクリナリン原体	タイクヒメハカ ムシ成虫	5頭/区 3連制	薬液を管瓶 内に処理後 接種(ドラ イフィルム 法)	40ppm	[ドライフィル ム法] 2時間後補正死 亡率100%		

バイエル：バイエルクロップサイエンス株式会社 結城中央研究所

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

2-4 鳥類

No.	試験の種類・被験物質	供試生物	1群当りの供試数	投与方法	投与量	LD50又はLC50及び無影響量	観察された影響等	試験機関(報告年)
1	アクリトリン原体	ウズラ	雌雄各5羽	単回経口(14日間)	292、486、810、1350、2250 mg(a.i.)/kg	LD50 >2250mg/kg NOEL <292mg/kg	刺激(音、動き)に対する反応性の低下、羽の垂れ下り、下肢の衰弱、平衡性の消失	
2		マガモ	雌雄各5羽	単回経口(14日間)	125、250、500、1000、2000 mg(a.i.)/kg	LD50 >1000mg/kg NOEL <125mg/kg	顔、頭の過度のひっかき、過度の身づくろいおよびそれに伴う過度の羽・体の運動、羽の垂れ下り	
3		ウズラ	ひな10羽	経口(5日間混餌)	562、1000、1780、3160、5620 ppm(a.i.)	LC50 3276 ppm 95%信頼限界 2209-6594 ppm NOEL <562ppm	昏睡、運動抑制、羽の垂れ下り、立毛、かきむしり、嚙下の困難もしくは繰り返し、あくび、首振り、下肢の衰弱、運動失調、刺激(音、動き)に対する反応性の低下、腹臥位、痙攣、正向反射の消失	
4		マガモ	ひな10羽	経口(5日間混餌)	562、1000、1780、3160、5620 ppm(a.i.)	LC50 4175 ppm 95%信頼限界 2933-8652 ppm NOEL <562ppm	口、頭、喉の過度のひっかき、かきむしり、嚙下の困難もしくは繰り返し、痙攣、運動抑制、昏睡、立毛、羽のたれさがり、刺激(音、動き)に対する反応性の低下、下肢の衰弱、浅く速い呼吸、流涎、腹臥位、正向反射の消失	

3. その他

No.	試験の種類・被験物質	供試生物	1群当りの供試数	投与方法	投与量	LD50又はLC50及び無影響量	観察された影響等	試験機関(報告年)
5	アクリトリン原体	ミミズ	10匹	人工土壌に混合	0、1.6、8.0、40、200、1000 mg/kg	LC50 >1000mg/kg(土壌) NOEL 1.6mg/kg(土壌)	行動異常	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

周辺作物に対する影響

作物名 (品種名)	作物の ステージ	希釈倍数 (倍)	散布量	薬害	試験機関 (報告年)
はっさく	2年生	1000 250	200ℓ/10a	無	
日向夏	1年生	1000 250	150ℓ/10a	無	
かき (西条、富有)	10、15年生	500	400ℓ/10a	無	
かき (富有)	22年生	1000	20～30ℓ/樹	無	
はくさい (無双)	播種8/27	1000	250ℓ/10a	無	
キャベツ (中早生2号)	定植5/22	1500	200～250ℓ/10a	無	
キャベツ (長岡交配おきな)	定植5/11	1500	200ℓ/10a	無	
トマト (サターン)	8.5葉期	800 400 200	十分量	無	
ピーマン (土佐ヒカリD)	定植10/11	750	250ℓ/10a	無	
ピーマン (土佐グリーン)	定植5/10	1000	400ℓ/10a	無	
ばら (ソニア、カルレット)	4年生	1000	十分量	無	
カーネーション (レッド・サン)	定植7/2	1000	十分量+	無	
稲 (日本晴)	穂ばらみ期	1000	十分量	無	
	3.5葉期	1000	20ℓ/10a	無	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

## VII. 使用時安全上の注意、解毒法等

### 1. 使用時安全の注意事項

- (1) 普通物相当であり通常の使用方法では危険性は低い。
- (2) 原末が万一眼に入った場合にはただちに水洗いすること。
- (3) 本剤は皮膚に対して弱い刺激性があるので皮膚に付着しないように注意すること。  
万一付着した場合にはただちに石けんでよく洗い落とすこと。
- (4) 散布の際は、農業用マスク、手袋、長ズボン、長袖の作業衣などを着用すること。

### 2. 解毒法、及び治療法

ラットを用いて解毒試験を行ったところ、アクリナトリンによる中毒症状は硫酸アトロピンの投与により軽減された。

### 3. 製造時、使用時などにおける事故例

アクリナトリン水和剤は、1987年以来主として日本植物防疫協会を通じ延べ300以上の試験が実施されてきたが、事故例はない。製造時には工業用原体の微粉末を吸収し、一過性の気道の刺激が発生したことがある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

## Ⅵ. 毒性

### <毒性試験成績一覧表>

#### 1. 原体を用いた試験成績

※網かけの資料は、平成16年12月26日に残留農薬安全性評価委員会で評価済み。

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 値又は無毒性量(mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
1 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂5 ♀5	経口	5000	♂♀>5000		65
2 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	マウス	♂5 ♀5	経口	5000	♂♀>5000		66
3 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂5 ♀5	経皮	2000	♂♀>2000		67
4 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂5 ♀5	吸入	0.88、1.44 2.19 mg/L	LC <sub>50</sub> 値 ♂1.72mg/L ♀1.21mg/L		68
9 (GLP)	皮膚刺激性 (3日間観察)	ウサギ	♂6	貼付	500mg	刺激性なし		70
8 (GLP)	眼一次刺激性 (3日間観察)	ウサギ	♂6	点眼	100mg/眼	軽度の刺激性あり		71
12 (GLP)	皮膚感作性 Maximi- zation法 (48時間観察)	モルモット	♂10 ♀10	皮内注射 ・皮膚貼付	感作:0.1%液 0.1mL 7日後:10%液 0.5mL 惹起:10%液 0.5mL	陰性		73
12-1 (GLP)	皮膚感作性 Maximi- zation法 (48時間観察)	モルモット	♂10 ♀10 陽性対 照♀5	皮内注射 ・皮膚貼付	感作:1.0%液 0.1mL 7日後:50%液 0.5mL 惹起:非希釈原体 500mg	陰性		75
13-1 (GLP)	皮膚感覚 異常試験	モルモット	♀6	1回塗布  5回塗布(5 日間)	0.001、0.01、 0.1、 1.0%液 0.1mL  1%液 0.1mL	0.01%以上で頭振り 頻度増加。 40分後ピーク。  投与直後に頭振り 行動発生。掻痒感の かき傷及び潰瘍化 への過程が示され た。		77



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
20 (GLP)	慢性毒性及び発がん性 (24ヶ月)	ラット	主群0~45ppm ♂♀各25 第1・2衛星群0~90ppm ♂♀各10	経口	0、5、15、45、90 ppm ♂ 0、0.3、0.8、2.3、4.6 ♀ 0、0.4、1.1、3.2、6.1	90ppm ♂4.6 ♀6.1 発がん性なし		133
61 (GLP)	慢性毒性及び発がん性 (24ヶ月)	ラット	主群♂♀各60 衛星群♂♀各15	経口	0、30、150、750ppm 衛星群 ♂1.81、9.00、46.77 ♀ 2.36、11.71、58.28 主群 ♂ 1.61、8.13、42.71 ♀ 2.01、10.28、53.94	30ppm ♂1.61 ♀2.01 発がん性♂なし ♀150ppm 10.28		180
22 (GLP)	発がん性 (18ヶ月)	マウス	♂50 ♀50	経口	0、3、15、75ppm ♂0、0.51、2.49、13.14 ♀0、0.59、3.00、15.01	15ppm ♂2.49 ♀3.00 発がん性なし		216
62 (GLP)	発がん性 (78週)	マウス	♂60 ♀60	経口	0、30、150、750ppm ♂4.0、21.0、109.0 ♀5.1、25.5、141.0	30ppm ♂4.0 ♀5.1 発がん性なし		231
23 (GLP)	慢性毒性 (52週間)	イヌ	♂6 ♀6	経口	0、1、3、10	♂3 ♀10		263
23-1 (GLP)	亜急性毒性 (13週間補足)	イヌ	♀6	経口	0、0.1、0.3、0.6、1、3	♀3		271

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

資料 No.	試験の種類・ 期間	供試動物	1群当り 供試数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 値又は 無毒性量(mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載 頁
25 (GLP)	二世世代繁殖	ラット	♂25 ♀25	経口	0、5、20、 80ppm ♂0、0.6、 2.5、 9.4 ♀0、0.7、 2.8、 10.6	親動物：20ppm ♂2.5 ♀2.8 児動物：80ppm ♂9.4 ♀10.6 繁殖毒性なし		273
26 (GLP)	催奇形性	ラット	♀25	経口	0、2、6、18	母体：2 胎児：6 催奇形性なし		280
27 (GLP)	催奇形性	ウサギ	♀16	経口	0、15、45、 135	母体：15 胎児：45 催奇形性なし		283
28 (GLP)	変異原性 (復帰変異性)	サルモネラ 菌、大腸菌	-	<i>in vitro</i>	0、100、500、 1000、2500、 5000 µg/プレート	陰性		286
29 (GLP)	変異原性 (遺伝子突然 変異)	チャイニーズ ハムスター 肺線維芽細胞	-	<i>in vitro</i>	0、3、10、 30、100、300 µg/mL	陰性		288
30 (GLP)	変異原性 (染色体異常)	チャイニーズ ハムスター 卵巣由来細胞	-	<i>in vitro</i>	0、30、100、 300µM	活性化において 300µMで弱陽性		290
31 (GLP)	変異原性 (染色体異常)	チャイニーズ ハムスター	♂5♀5	経口	0、50、100、 200	陰性		292
33 (GLP)	変異原性 (小核試験)	マウス	♂5 ♀5	経口	2000	陰性		294
32 (GLP)	変異原性 (DNA修復)	大腸菌	-	<i>in vitro</i>	0、50、100、 500、1000、 5000 µg/プレート	陰性		296

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	最小作用量 (mg/kg) 生体機能に及ぼす影響	試験機関 (報告年)	記載頁
34	一般症状	マウス	♂3 ♀3	経口	0、375、750、1500、3000、6000	1500：軽度体温下降 3000：中等度の体温下降、自発運動の低下、姿勢の変化、運動失調、筋肉の低下		298
	脳波	ウサギ	♂計8	腹腔内	10、30、100、300	影響なし		
	体温	ウサギ	♂3	経口	10、100、300	影響なし		
	睡眠	マウス	♂10	経口	100、300、900	100：睡眠延長		
	呼吸	イヌ	♂♀計7	腹腔内	0、0.1、0.5、1、2、4、8 (漸増投与)	0.1：増加後減少		
	血圧					1：低下		
	心拍数					0.1：増加後減少		
	心電図					4：低電位化、心房負荷、呼吸性の影響		
	瞳孔	ウサギ	♂3	経口	10、100、300	影響なし		
	子宮運動 (生体)	ウサギ	♀計5	皮下	0、50、200、500、1000	200：律動軽度抑制		
	摘出回腸	モルモット	♂計3	-	10 <sup>-6</sup> 、10 <sup>-5</sup> 、10 <sup>-4</sup> g/ml	10 <sup>-4</sup> g/ml：ヒスタミンで軽度な収縮増大		
	摘出輸精管	ラット	♂計3	-	10 <sup>-6</sup> 、10 <sup>-5</sup> 、10 <sup>-4</sup> g/ml	直接作用・収縮に対する作用なし		
	消化器系	ラット	♂10	皮下	0、1、3、6、12	小腸輸送能に影響なし		
	骨格筋	ウサギ	♂4	腹腔内	10、30、100	10：前脛骨筋収縮を軽度に増加		
溶血性	ウサギ	♂1	-	0、10 <sup>-5</sup> 、5×10 <sup>-5</sup> 、10 <sup>-4</sup> 、5×10 <sup>-4</sup> 、10 <sup>-3</sup> g/ml	影響なし			

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

資料 No.	試験の種類・ 期間	供試動物	1群当り 供試数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	最小作用量 (mg/kg) 生体機能に 及ぼす影響	試験機関 (報告年)	記載 頁
34	血液凝固	ウサギ	♂5	-	0、 $10^{-5}$ 、 $10^{-4}$ 、 $5 \times 10^{-4}$ 、 $10^{-3}$ g/ml	影響なし		298
	腎機能	ラット	♂5	腹腔内	75、150、300、 600	600：尿量減少、 蛋白・潜血・ビリルビンの陽性、 $K^+$ 値の増加 および浸透圧の上昇		
	解毒	ラット	♂♀10	経口	6000 (1500×4回)	6000：硫酸アトロピンにより中毒症状が軽減		
34-1 (補足)	血圧	ラット	♂2	腹腔内	100、200、400	200：僅かな血圧変動		306
	心臓 (摘出心房)	モルモット	♂4	-	$10^{-4}$ g/ml	影響なし		
		ラット	♂5	-	$10^{-4}$ g/ml	影響なし		
	血管 (摘出大動脈)	モルモット	♂6	-	$10^{-4}$ g/ml	影響なし		
心拍数 (摘出心房)	モルモット	♂2	-	$10^{-4}$ g/ml	心房運動に影響なし			

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

## 2. 原体中混在物及び代謝物を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
36 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂10 ♀10	経口	5000	♂♀>5000		310
37 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂5 ♀5	経口	5000	♂♀>5000		311
38 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂10 ♀10	経口	5000	♂♀>5000		312
39 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂10 ♀10	経口	5000	♂♀>5000		313
40 (GLP)	(14日間観察)	ラット	♂5 ♀5	経口	1000, 1500, 2200, 3300, 5000	♂1584 ♀1745		314
41 (GLP)	(14日間観察)	ラット	♂5 ♀5	経口	5000	♂♀>5000		315
42 (GLP)	変異原性 (復帰変異性)	サルモネラ菌、大腸菌	—	<i>in vitro</i>	0, 100, 500, 1000, 2500, 5000 µg/プレート	陰性		316
43 (GLP)	変異原性 (復帰変異性)	サルモネラ菌、大腸菌	—	<i>in vitro</i>	0, 100, 500, 1000, 2500, 5000 µg/プレート	陰性		318
44 (GLP)	変異原性 (復帰変異性)	サルモネラ菌、大腸菌	—	<i>in vitro</i>	0, 100, 500, 1000, 2500, 5000 µg/プレート	陰性		320
45 (GLP)	変異原性 (復帰変異性)	サルモネラ菌、大腸菌	—	<i>in vitro</i>	0, 10, 30, 100, 300, 600 µg/プレート	陰性		322

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

資料 No.	試験の種類・ 期間	供試動物	1群当り 供試数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載 頁
46 (GLP)	変異原性 (復帰変異性)	サルモネラ 菌、大腸菌	—	<i>in vitro</i>	活性化 0、100、 250、500、750、 1000、1500、2000 µg/プレート 非活性化 0、50、 100、200、250、 300、400、500、 750µg/プレート	陰性		324
47 (GLP)	変異原性 (復帰変異性)	サルモネラ 菌、大腸菌	—	<i>in vitro</i>	活性化 0、100、 500、1000、2500、 5000µg/プレート 非活性化 0、100、 500、1000、2500、 3750µg/プレート	陰性		326

### 3. 製剤を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD50値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
5 (GLP)	3%水和剤 急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂10 ♀10	経口	5000	♂♀>5000		328
6 (GLP)	3%水和剤 急性毒性 (14日間観察)	マウス	♂10 ♀10	経口	5000	♂♀>5000		329
7 (GLP)	3%水和剤 急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂10 ♀10	経皮	2000	♂♀>2000		330
除外	急性吸入毒性	剤型、使用方法等からみて、当該農薬の使用者等が経気道暴露を受けるおそれがないと求められるので試験を省略する。						
10 (GLP)	3%水和剤 眼刺激性 (14日間観察)	ウサギ	洗眼群 ♀3、非 洗眼群 ♀6	点眼	100mg/眼	軽度～中等度の刺激性あり。 洗眼により刺激性が軽減され、回復が早まった。		332
	3%水和剤 希釈液 眼刺激性 (14日間観察)	ウサギ	洗眼群 ♀3、非 洗眼群 ♀6	点眼	1000倍希釈液 0.1mL/眼	刺激性なし		
11 (GLP)	3%水和剤 皮膚刺激性	ウサギ	♀6	貼付	500mg	軽度の刺激性あり		335
13 (GLP)	3%水和剤 皮膚感作性 (Maximization法)	モルモット	♀20、 陽性対 照♀10	皮内注射・ 皮膚貼付	感作:5%液 0.05mL 7日後:50%液 惹起:50%液	陰性		336
14 (GLP)	3%水和剤 皮膚感覚 異常試験	モルモット	♂5	経皮	製剤 100mg/24cm <sup>2</sup>	対照よりも 軽微な反応 あり		338
					1000倍希釈液 100μL/24cm <sup>2</sup>	陰性		
35 (GLP)	3%水和剤 呼吸運動に 及ぼす影響	モルモット	♀10	吸入	1g/L 希釈液	陰性		340

## 1. 原体

### (1)急性毒性

#### ①アクリナトリンのラットを用いた急性経口毒性試験

(資料No.1)

検体の純度：

供試動物：Sprague-Dawley系ラット、1群雌雄各5匹、(週齢不記載)

試験開始時平均体重 雄 141 ± 6g、雌 131 ± 3g

観察期間：投与後14日間観察

方法：検体をコーン油に懸濁させ、1回経口投与した。投与前18時間および投与後4時間は絶食させた。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。投与開始前及び投与後4、7及び14日目に体重を測定した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について、肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量(mg/kg)	5,000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雄雌 >5,000
死亡開始時間及び終了時間	投与後4日目から開始 投与後5日目に終了
症状発現時期及び消失時期	投与後1時間から発現 投与後6日に消失
毒性兆候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	なし
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	なし

5000mg/kg投与群の死亡例は雌1/5及び雄1/5であった。

中毒症状としては、雌雄に関係なく鎮静、立毛、眼瞼下垂、流涎過多、呼吸困難、軟便、鼻血、運動低下が観察された。

体重は、投与後4日目に減少したがその後回復した。肉眼的病理検査で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エフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

②アクリナトリンのマウスを用いた

急性経口毒性試験

(資料No.2)

検体の純度：

供試動物：Swiss系マウス、1群雌雄各5匹、(週齢不記載)

試験開始時平均体重 雄 22 ± 1g、雌20 ± 1g

観察期間：投与後14日間観察

方法：検体をコーン油に懸濁させ、1回経口投与した。投与前18時間および投与後4時間は絶食させた。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。投与開始前及び投与後4、7及び14日目に体重を測定した。試験終了時の全生存動物について、肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	5,000
L D <sub>50</sub> (mg/kg)	>5,000
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期	投与後1時間から 発現投与後4日に消失
毒性兆候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	なし
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	5,000

中毒症状として、雌雄に関係なく鎮静、眼瞼下垂及び運動低下が観察された。死亡例はなかった。体重に対する影響は認められなかった。肉眼的病理検査で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エフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

③ アクリナトリンのラットを用いた  
急性経皮毒性試験

(資料No.3)

検体の純度：

供試動物：Sprague-Dawley系ラット、1群雌雄各5匹、(週齢不記載)

試験開始時平均体重 雄 259±10g、雌 240±14g

観察期間：投与後14日間観察

方法：検体をコーン油に懸濁させ、刈毛した背腹部の皮膚に24時間閉塞投与した。

試験項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。投与開始前及び投与後4、7及び14日目に体重を測定した。試験終了時の全生存動物について、肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	2,000
L D <sub>50</sub> (mg/kg)	>2,000
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	症状の発現なし
毒性兆候の認められなかった最高投与量(mg/kg)	2,000
死亡例の認められなかった最高投与量(mg/kg)	2,000

中毒症状はなく、体重及び肉眼的病理検査に異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

④ アクリナトリンのラットを用いた  
急性吸入毒性試験

(資料No.4)

検体の純度：

供試動物：Wistar系ラット(雄7週齢、雌9週齢)、体重約200g、1群雌雄各5匹

観察期間：投与後14日間観察

暴露方法：検体をWrightダスト発生装置でエアロゾル化し、4時間全身暴露した。  
対照として空気のみを通した。

暴露条件：

設定濃度	記載なし		
実際濃度(10 <sup>-3</sup> mg/m <sup>3</sup> )	2.19	1.44	0.88
粒子径分布(%)*			
>5.5 (µm)	43.5	32.4	24.5
3.5-5.5	16.7	18.6	21.2
2.0-3.5	19.9	24.5	26.9
0.3-2.0	15.3	18.8	20.8
<0.3	4.6	5.8	6.7
質量中位径(µm)	5.5	3.6	2.9
呼吸可能な粒子(>5.5µm)の割合(%)	56.5	67.6	75.5
チャンバー容積(ℓ)	約115 ℓ		
チャンバー内通気量(ℓ/分)	25 ℓ/分		
暴露条件	エアゾール	4時間	全身暴露

\*Anderson mini samplerにより2回測定した平均

観察・検査項目：暴露中及び暴露後14日間、中毒症状及び生死を観察した。暴露後毎日、体重、摂餌量及び飲水量を測定した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物につき肺重量を測定し、対体重比を算出した。また、これらの動物について肉眼的病理検査を行い肺、肝及び腎の病理標本作製し、検鏡した。

結 果 :

投与方法	吸入
暴露濃度( $10^{-3}\text{mg}/\text{m}^3$ )	2.19、1.44、0.88
L C <sub>50</sub> ( $10^{-3}\text{mg}/\text{m}^3$ ) (95%信頼限界)	雄 1.72(1.15~2.29) 雌 1.21(1.15~2.29)
死亡開始時間 及び終了時間	暴露後1日目から開始 暴露後1日目に終了
症状発現時期 及び消失時期	暴露中 14日以上
死亡例の認められなかった 最大投与量( $10^{-3}\text{mg}/\text{m}^3$ )	雄 0.88 雌 なし

中毒症状として、雌雄に関係なく半眼、眼の周囲の発赤、呼吸不整、うずくまり、流涎過多が暴露中に認められ、暴露後には被毛の濡れ、呼吸不整、立毛がみられた。高用量群の雄では、脱毛及び皮膚の潰瘍がみられた。雌雄とも暴露後一時的な体重減少がみられ、体重の回復時期は、薬量の増加に伴って遅くなる傾向が認められた。

摂餌量及び飲水量は、全投与群の雌雄とも暴露後1夜顕著に減少したが、その後回復した。

死亡動物では、肝重量及び対体重比が対照群と比べて顕著に増加したが、生存動物では、いずれも正常値の範囲内であった。

肉眼的病理検査で、死亡動物の肺にうっ血が認められた。

病理組織学的検査では、死亡動物の肺に、浮腫及びうっ血がみられ、気管支上皮細胞に局所的な軽度なびらんがみられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

## (2)皮膚及び眼に対する刺激性

### ① アクリナトリンのウサギを用いた 皮膚一次刺激性試験

(資料 No.9)

検体の純度：

供試動物：New Zealand 白色種ウサギ、開始時平均体重 2.5kg、1群雄6匹  
(週齢の記載なし)

観察期間：投与後3日間観察

方法：検体500mgをガーゼパットに湿らせ、刈毛した右側腹部の非擦過の皮膚に4時間閉塞貼付した。左側腹部は対照とした。貼付終了後、貼付部位の洗浄は行わなかった。

観察項目：貼付終了後、1、24、48及び72時間に、貼付部位の刺激性変化を Draize 法に従って採点した。

結果：観察した刺激性変化の採点は以下の表の通りである。

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

すべての動物に刺激性変化は認められなかった。

以上の結果から、アクリナトリンはウサギの皮膚に対して、刺激性がないものと思われる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

② アクリナトリンのウサギを用いた

眼粘膜一次刺激性試験

(資料 No.8)

検体の純度：

供試動物：New Zealand 白色種ウサギ、1群雄6匹、開始時平均体重 2.6kg  
(週齢の記載なし)

観察期間：投与後3日間観察

方法：検体 100mg を左眼の結膜嚢内に適用し、右眼を対象として使用した。

観察項目：投与 1、24、48 及び 72 時間後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を Draize 法に従って採点した。

結果：観察された刺激性変化の採点は、以下の表の通りである。

非洗眼群

項目		最高 評点	適用後時間				
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	
動物 番号 1	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	0	0	0	0
		浮腫	4	2	0	0	0
		眼脂	3	1	0	0	0
動物 番号 2	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1	0	0	0
		浮腫	4	1	0	0	0
		眼脂	3	1	0	0	0
動物 番号 3	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1	0	0	0
		浮腫	4	2	0	0	0
		眼脂	3	1	0	0	0
動物 番号 4	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0
	虹彩		2	1	0	0	0
	結膜	発赤	3	2	0	0	0
		浮腫	4	2	0	0	0
		眼脂	3	0	0	0	0

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

非洗眼群（続き）

項目		最高 評点	適用後時間				
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	
動物 番号 5	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1	0	0	0
		浮腫	4	1	0	0	0
		眼脂	3	1	0	0	0
動物 番号 6	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
		眼脂	3	0	0	0	0
平均	角膜		80*	0	0	0	0
	虹彩		10*	1	0	0	0
	結膜		20*	6	0	0	0
	合計		110*	7	0	0	0

\* : Draize 法による評価点

検体投与 1 時間後に、結膜・眼瞼の腫脹、結膜血管の充血、軽度分泌物、虹彩の充血が確認されたが、24 時間後には全て回復した。

以上の結果からアクリナトリンのウサギの眼粘膜に対する一次刺激性は極めて軽度であると考えられる。

### (3)皮膚感作性

① アクリナトリンのモルモットを用いた  
皮膚感作性試験

(資料 No.12)

検体の純度：

供試動物：Dunkin・Hartley系モルモット 雌雄 339g、1群雌雄各10匹  
(週齢の記載なし)

観察期間：惹起処置後48時間観察

試験操作：Maximization方法

用量設定根拠；(詳細な記載なし)

感作；背部の肩甲骨部を刈毛し、試験1日目に(1)50%生理食塩水 Freund の完全アジュバント(FCA)、(2)検体の0.1%流動パラフィン懸濁液、(3)FCA+検体0.1%をそれぞれ0.1ml、脊柱の両側各3ヵ所に皮内注射した。一方、対照群には、検体の代わりに流動パラフィンを処置した。皮内感作後7日目に、検体の10%流動パラフィン懸濁液0.5mlを刈毛した背部皮膚に48時間閉塞貼付することにより経皮感作した。対照群には、検体の代わりに流動パラフィンを処置した。

惹起；経皮感作処置後2週間目に、(腹側部の)被毛を刈り、検体の10%流動パラフィン懸濁液0.5mlを右側に、流動パラフィン0.5mlを左側にそれぞれ24時間閉塞貼付した。なお、感作及び惹起処置に用いた検体濃度は、予備試験の結果から得られた非刺激性濃度とした。

観察項目：各感作及び惹起処置後、一般状態及び生死を毎日観察した。

惹起処置終了後、24及び48時間目に処置部分の紅斑、痂皮、浮腫の有無を観察し、皮膚反応の程度を下記評点表に従って採点した。試験終了時に全動物を屠殺し、処置部位の皮膚を摘出し、10%ホルマリン緩衝液に固定した。

紅斑と痂皮形成	
紅斑なし	0
極僅かな紅斑(かろうじて識別)	1
明瞭な紅斑	2
中等度から重度の紅斑	3
高度紅斑 (beet redness)から 僅かな痂皮形成(深部損傷)	4

浮腫形成	
浮腫なし	0
極僅かな浮腫(かろうじて識別)	1
軽度の浮腫(はっきりした明確な腫脹)	2
中等度の浮腫(約1mmの膨隆)	3
重度の浮腫(1mm以上の膨隆と暴露範囲 を超えた広がり)	4



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

結果：次表に皮膚反応の結果を示す。

群	感作 (皮内投与・ 経皮投与)	惹起	供試 動物数	感作反応動物数											感作陽性 率(%)		
				24 時間						48 時間					計	24 時間	48 時間
				皮膚反応評点*					計	皮膚反応評点*							
				0	1	2	3	4		0	1	2	3	4			
FCA	溶媒	溶媒	20	20	0	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0	0/20	0	0
	溶媒	10%検体	20	20	0	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0	0/20	0	0
	検体 (皮内 0.1% 経皮 10%)	溶媒	20	20	0	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0	0/20	0	0
	検体 (皮内 0.1% 経皮 10%)	溶媒	20	20	0	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0	0/20	0	0

\*：紅斑および浮腫の合計評点

陽性対照群なし

検体処置群及び対照群の全動物で、皮膚反応は認められなかった。

検体処置群の全動物で、惹起処置後過度の興奮状態がみられた以外、行動及び一般状態に検体によると思われる変化は認められなかった。死亡例はみられなかった。

以上の結果から、アクリナトリンのモルモットに対する皮膚感作性は陰性であると考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

② アクリナトリンのモルモットを用いた  
皮膚感作性試験

(資料 No.12-1)

検体の純度：

供試動物：Dunkin-Hartley系モルモット(平均体重 雄：431g、雌：393g)

1群雌雄各10匹(陽性対照 雌5匹)

観察期間：誘発後48時間観察

方法：Maximization法

用量設定根拠：感作及び誘発時の被験液の濃度を決定するため予備試験を行った。

皮内注射を0.1、0.5及び1.0%の検体濃度を用いて行ったところ最小刺激濃度は1.0%以上であり、経皮投与では50%検体コーン油懸濁液および100%検体(非希釈)のいずれも皮膚刺激は認められなかった。従って1%懸濁液を皮内感作誘導濃度、50%懸濁液を経皮感作誘導濃度とし、100%検体を誘発濃度とした。

感作；背部の肩甲骨部を刈毛し、(1)50%生理食塩水 Freund の完全アジュバント(FCA)、(2)検体の1%コーン油懸濁液、(3)FCAと検体をそれぞれ0.1ml 背柱の両側各3カ所に皮内注射した。対照群には、検体の代わりにコーン油を処置した。

皮内感作後7日目に、ワセリンを基剤とした10%ラウリル酸ナトリウム0.5mlを処置した後、翌日検体の50%コーン油懸濁液0.5mlを刈毛した背部皮膚に48時間閉塞貼付することにより経皮感作した。対照群には、検体の代わりにコーン油を処置した。

一方陽性対照群には2,4-ジニトロクロルベンゼン(DNCB)の0.05%パラフィン油懸濁液を0.1ml、皮内注射した後8日目にDNCBの0.5%溶液を48時間閉塞貼付した。

誘発；経皮感作処置後2週間目に(腹側部の)被毛を刈り、検体(非希釈)500mgを右側に、コーン油0.5mlを左側にそれぞれ24時間閉塞貼付した。

陽性対照にはDNCBの0.1%パラフィン油懸濁液の0.5mlを右側に、0.5%パラフィン油懸濁液0.5mlを左側にそれぞれ24時間閉塞貼付した。

観察項目：感作処置及び誘発操作後、一般状態及び生死を毎日観察、試験開始時、8、15及び25日目に全動物の体重を測定した。誘発24及び48時間後に適用部位の紅斑、痂皮、浮腫の有無を肉眼的に観察し、皮膚反応の有無を次の基準に従って採点した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

紅斑及び痂皮形成		評点	浮腫形成		評点
・紅斑なし		0	・浮腫なし		0
・非常に軽度の紅斑 (かろうじて識別できる)		1	・非常に軽度の浮腫 (かろうじて識別できる)		1
・明瞭な紅斑		2	・軽度の浮腫(はっきりした明 確な腫脹)		2
・中等度から高度紅斑		3	・中等度浮腫(約 1mm の膨隆)		3
・高度紅斑 (beet redness) から僅かな痂皮の形成 (深部損傷まで)		4	・高度浮腫(1mm の膨隆と暴露 範囲を超えた広がり)		4

結果：各観察時間における感作変化が認められた動物数を下表に示す。

群	性別	供試動物数	検体濃度 (%)		感作反応動物数										平均評点		陽性動物数	感作陽性率 (%)
					24 時間					48 時間					24 時間	48 時間		
					皮膚反応評点**													
					感作	誘発	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4		
検体	雄雌	10	1.0	100	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0	0/10	0
		10			0	0	0	0	0	10	0	0	0	0				
溶媒対照 (コーン油)	雄雌	10	—	—	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0	0/10	0
		10			0	0	0	0	0	10	0	0	0	0				
陽性対照 (DNCB)	雌	5	0.05 (0.5*)	0.1 (右)	0	1	4	0	0	1	2	2	0	0	1.8	1.2	4/5	80
				0.5 (左)	0	0	0	3	2	0	0	0	3	2				

\*：感作 8 日目に 0.5%パラフィン油懸濁液を閉塞貼付

\*\*皮膚反応評点：紅斑および痂皮形成の評点(浮腫形成は検体、溶媒対照および陽性対照群とも 0 点)

検体処置群及び溶媒対照群の全動物で皮膚反応は認められなかった。一方陽性対照群においては 0.5%の DNCB 懸濁液で全動物に明らかな紅斑(皮膚の乾燥症状を含む)が認められた。

また、検体処置群の動物に一般状態の変化は認められず、体重増加量も正常であった。死亡例はなかった。

以上の結果から、アクリナトリンのモルモットに対する皮膚感作性は陰性であると考えられた。

### ③皮膚感覚異常試験

アクリナトリンのモルモットを用いた

皮膚感覚異常試験

(資料 No.13-1)

検体の純度：

供試動物：Dunkin-Hartley系モルモット雌、6～8週齢（体重350～450g）

1群雌6匹

観察期間：一回処理群：投与後10～135分に各5分間観察

反復処理群：各投与後55分間

試験方法：Cagenら及びKillopらの方法に準拠

#### 一回処理(行動反応)

投与開始5日前に各群各6匹の側腹部を剃毛し、脱毛処理した。検体をジメチルホルムアミド溶液(DMF)に0.001、0.01、0.1、及び1%濃度に溶解し、各濃度の水溶液0.1mlを左側腹部(5cm×4cm)に塗布した。右側腹部には、対照としてDMFを同様に塗布した。塗布後10、25、40、55、75及び135分目に5分間動物を観察し、塗布部位に頭部を向ける頻度を記録した。(燃焼感/蟻走性微痛感/搔痒感などを示す動作として指標の1つとした。) 終了後、全動物を屠殺した。

#### 反復処理(行動反応及び皮膚反応)

投与開始5日前に各動物の側腹部を剃毛し、脱毛処理後、各試験6匹を用い2つの試験をおこなった。

- 1) DMF溶液0.1mlを両側腹部に1日1回塗布し、5日間同様な処理を行った。処理前を1日目とした。
- 2) 検体1%DMF水溶液0.1mlを左側腹部に、DMF溶液0.1mlを対照として右側腹部に1日1回塗布し、5日間同様な処理を行った。処理前を1日目とした。

両試験とも各1日の塗布後10、25、40及び55分後に5分間、毎日5日間について、1回投与と同様に塗布部位に頭部を向ける頻度を記録した。

また、1回目の塗布前(試験1日目)及び1回目～4回目の投与後(試験2～5日目)の20時間目に塗布部位の皮膚反応を以下の基準に従い紅斑、落屑/痂皮について評価した。試験5日目の行動検査終了後に動物を屠殺したため、5回投与後20時間目の観察は行わなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

紅 斑		落屑 / 痂皮	
なし	0	なし	0
軽度	1	軽度	1
明確	2	中等度	2
中～高度	3	高度	3
高度	4		

5日目の行動観察後、全動物を屠殺した。

反復試験の2番目の試験群6匹の処理部位の皮膚を採取し、病理組織学的検査を行った。(肉眼及び病理組織学的検査のために、無処理の動物を各1匹2つの試験では用意したが、特に所見が見られないことからデータはなし。)

試験結果：各試験における頭振りの頻度(行動反応)

1回処理試験：(各濃度群に各6匹)

		濃度 (%)	塗布後時間(観察時間5分)						
			10	25	40	55	75	135	10～55
アクリナトリン (左側)	1	0.001	3	5	4	2	1	—	13
	2	0.01	6	8	9	0	3	1	23*
	3	0.1	1	8	17	11	6	6	39*
	4	1	5	16	17	12	6	6	50*
DMF (右側)	1	—	4	3	2	2	1	—	11
	2	—	3	4	3	0	2	1	10
	3	—	0	2	1	0	0	0	4
	4	—	0	3	1	1	1	1	5

数値は6匹の平均値

\* :  $p < 0.05$  (student の t 検定)

各濃度のアクリナトリンの塗布後10分後の観察では、頭振りの頻度は低く、その後、増加し、40分後の観察時に最も多くみられた。75分後は10分後の観察と同じくらいに頻度は減少した。検体濃度0.01%以上の群では頭振りの頻度が増加したが、0.001%濃度ではDMFと同程度であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

反復処理試験(行動反応) : 溶媒対照(1群 6匹)

	日		塗布後時間(観察時間 5分)				
			10	25	40	55	10~55
DMF (両側)	1	右	5	4	1	0	10
		左	6	5	1	0	11
	2	右	6	7	1	0	14
		左	4	6	1	0	11
	3	右	3	2	0	1	6
		左	4	1	0	0	5
	4	右	9	2	0	2	12
		左	7	2	0	1	11
	5	右	8	6	1	2	17
		左	10	7	1	1	19

反復処理試験(行動反応) : 1%アクリナトリン(1群 6匹)

	日	塗布後時間(観察時間 5分)				
		10	25	40	55	10~55
1%アクリナトリン (左側)	1	3	19**	16	13	51*
	2	9*	7*	8**	7	31**
	3	23**	14**	16*	4	57**
	4	26**	20**	13*	9*	67**
	5	28**	17*	11*	10*	66**
DMF (右側)	1	1	3	3	1	9
	2	3	2	1	1	7
	3	6	3	2	0	11
	4	4	2	1	0	7
	5	4	4	2	0	10

数値は 6 匹の平均値

\* : p<0.05    \*\* : p<0.01 (student の t 検定)

1%アクリナトリン水溶液の反復処理試験では DMF と比較して、頭振り頻度が増加したが、55 分では減少する傾向が見られた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

反復処理試験(皮膚反応)：1%アクリナトリン水溶液の反復処理試験にみられた皮膚反応を  
下表に示す

	処理回数	皮膚反応評点 <sup>1)</sup>															
		紅斑					落屑					痂皮					
		0	1	2	3	4	平均	0	1	2	3	平均	0	1	2	3	平均
1%アクリナトリン (左側)	0	6					0	6				0	6				0
	1	6					0	6				0	6				0
	2	1	3	2			1.2	6				0	6				0
	3		1	3	1	1	2.3	4		2		0.7	5		1		0.3
	4			2	3	1	2.8	1		2	3	2.2	4		1	1	0.8
DMF (右側)	0	6					0	6				0	6				0
	1	6					0	6				0	6				0
	2	6					0	6				0	6				0
	3	6					0	2	4			0.7	6				0
	4	6					0		6			1.0	6				0

<sup>1)</sup>：数値は発現動物数を示す

空欄は該当なしを示す

1%アクリナトリン水溶液の処理後2回目で紅斑が5例にみられ、3回目、4回目で強くみられた。落屑及び痂皮は、処理後3回目からみられた。

また、病理組織学的検査では処理部位の皮膚に角質層のケラチンラメラ間に漿液性滲出液、有棘細胞層萎縮、潰瘍などが認められたが、これらの変化は被験物質の反復投与による刺激が原因で形態的に現れた症状であった。潰瘍は舐めたりひっかいたりすることによる二次的な病変とも考えられる。DMF処理3日目以降、軽度な落屑がみられた。

以上の結果から、観察された行動的反応および皮膚反応はアクリナトリンの刺激作用に関連したものであり、行動的反応は投与直後にみられ、皮膚反応は連続的な投与により認められた。

#### (4)急性神経毒性

ラットを用いた急性神経毒性試験

(資料 No.57)

検体純度：

供試動物：HsdBrl Han:Wist ラット、1群雌雄各10匹、開始時42~51日齢、  
体重 雄79~102g、雌77~85g

観察期間：14日間

投与方法：検体をコーンオイルに懸濁して10ml/kgの投与量で単回強制経口投与し、  
投与前に一晩絶食した。

用量設定根拠；同試験機関で先だって実施した用量設定とピーク効果時間を調べるラットを用いた急性経口投与予備試験結果に基づいて投与量を設定した。この試験では Han Wistar ラット一群雌雄各3匹を用いて、2000、1000、250、25 および 5mg/kg の用量で経口投与し、8日間観察した。250mg/kg 以上の用量で投与に関連する重度の症状が認められ、投与当日に屠殺した。25 および 5mg/kg 群においても投与と関連する症状がいくつか認められた。最も影響が現れる時間は、投与後6時間と決定された。これらの結果をもとに、37.5mg/kg を最高用量とし、以下10、3、1mg/kg と設定した。

観察・検査項目および結果：

死亡率；生死を毎日観察した。

死亡例は認められなかった。

一般状態；一般状態を毎日観察した。

投与に関連した一般状態の変化は認められなかった。

体重；投与日(投与前)および剖検前に全動物の体重を測定した。さらに、機能観察総合検査において投与1、8 および 15 日後に全動物の体重を測定した。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

体重変化

性別	雄					雌				
投与群 (mg/kg)	0	1	3	10	37.5	0	1	3	10	37.5
0-1日(g)	-1	0	0	-1	-2	0	0	1	0	-1
1-8日(g)	50	48	50	52	42	32	32	32	30	29
1-15日(g)	85	81	87	89	81	47	46	47	43	43

37.5mg/kg 群雌雄で投与から最も影響の現れる時間(6時間後)まで軽度に体重の減少が認められた。37.5mg/kg 群雌雄および10mg/kg 群雌で1週目に体重増加量が軽度に減少した。3および1mg/kg 群では投与の影響は認められなかった。

摂 餌 量 ; 全動物の摂餌量を週1回測定した。

性別 / 週 / 投与群 (mg/kg)	1	3	10	37.5	
雄	1週	102	102	102	87
	2週	99	101	106	104
雌	1週	100	101	94	89
	2週	101	98	94	97

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

37.5mg/kg 雌雄および10mg/kg 群雌で1週目に摂餌量の減少が認められたが、2週目では明らかではなかった。

3および1mg/kg 群では投与の影響は認められなかった。

食餌効率は試験期間を通じて対照群と同等であった。

詳細な状態の観察および機能検査 ; 投与開始前、投与1日目の最も影響が現れる時間(投与6時間後)、8および15日目に各群全動物を対象として機能観察総合検査を実施した。自動赤外線装置により赤外線を2段階の高さ(高ビーム・低ビーム)に設定し、1時間個々の動物の自発運動量を記録した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

機能観察総合検査では以下4項目について実施した。

ケージサイド観察	ハンドリング観察	アリーナでの観察	取扱時の観察
1.姿勢 2.振せんの有無 3.筋攣縮の有無 4.痙攣の有無 5.眼瞼閉鎖の有無 6.異常発声の有無	1.ケージから取り出す時の反応 2.流涎の有無 3.流涙の有無 4.眼瞼突出の有無 5.立毛の有無 6.被毛の状態 7.ハンドリング時の異常発声の有無 8.ハンドリングに対する反応	1.覚醒の程度 2.歩行状態 3.身づくろいの有無 4.眼瞼閉鎖の有無 5.姿勢 6.呼吸 7.活動回数 8.立ち上がり回数 9.振戦の有無 10.筋攣縮の有無 11.痙攣の有無 12.排便の有無 13.排尿の有無	1.接近反応 2.接触反応 3.驚愕反応 4.尾をはさんだ時の反応 5.立ち直り反射 6.体温 7.着地開脚幅 8.体重 9.握力 10.瞳孔閉鎖反射

対照群と比較して統計学的有意差が認められた検査項目を下表に示す。

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

性別	雄											
	0		1		3		10		37.5			
投与量 (mg/kg)	0		1		3		10		37.5			
検査動物数	10	11	10	11	10	11	10	11	10	11		
検査時期 (日)	1	8	15	1	8	15	1	8	15	1	8	15
活動回数										↓35		
体温							↓99			*94		
自発運動量 (高ビーム)							↓53			*19		
自発運動量 (低ビーム)										↓42		

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

性別	雌														
投与量 (mg/kg)	0			1			3			10			37.5		
検査動物数	10			10			10			10			10		
検査時期 (日)	1	8	15	1	8	15	1	8	15	1	8	15	1	8	15
活動回数													↓43		
立ち上がり 回数													↓43		
着地開脚幅 (実測値)	(84)			(73)			(83)			↓79 (66)			↓83 (70)		
(投与前 実測値)	(77)			(67)			(71)			(62)			(67)		
体温													↓99		
自発運動量 (高ビーム)													↓35		

↑ ↓:p<0.05、↑↓:p<0.01、\*:p<0.001 Student の t 検定又は Wilcoxon の順位和検定  
( ) 内は参考のための実測値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

その他の顕著な観察結果を下表に示した。

性別	程度	雄														
		0			1			3			10			37.5		
		1	8	15	1	8	15	1	8	15	1	8	15	1	8	15
		11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11
覚醒状態	低下	4	3	3	2	2	2	4	7	4	2	4	3	8	5	4
	正常	6	8	6	8	9	7	7	4	7	9	7	7	3	5	7
	過剰	1	0	2	1	0	2	0	0	0	0	0	1	0	1	0
流涎	合計	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7	0	0
	微	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	中	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0
	多	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0
反応性の低下 (ハンドリング)	容易	1	1	4	3	1	3	0	2	4	1	0	3	4	1	3
	やや難	10	10	7	8	10	8	11	9	7	10	11	8	7	10	8
反応性の低下 (ケージ)	容易	1	0	2	3	1	3	0	1	4	1	0	1	4	1	4
	やや難	10	11	9	8	10	8	11	10	7	10	11	10	7	10	7
被毛の汚れ	微	0	1	1	0	0	2	0	1	2	1	0	1	5	0	2
呼吸の異常	緩徐	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0
	正常	10	10	11	11	11	11	10	10	11	11	10	11	6	11	11
つま先歩行の増加		0	0	0	2	0	1	1	0	0	2	0	0	5	0	0
円背位 (ケージ)		2	0	0	1	0	0	0	0	0	5	0	0	4	0	0
円背位 (アリーナ)		2	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	5	0	0
眼瞼閉鎖 (ケージ)	微	0	0	1	0	1	0	1	2	1	0	0	1	0	0	2
	半	0	1	0	1	1	2	1	0	1	2	0	0	2	0	0
	全	2	0	2	3	2	1	2	2	3	3	0	3	4	3	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エフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

性別	投与量 (mg/kg)	雌														
		0			1			3			10			37.5		
検査時期 (日)	程度	1	8	15	1	8	15	1	8	15	1	8	15	1	8	15
検査動物 数		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
覚醒 の低下	低下	1	1	1	2	0	0	2	2	0	1	0	0	6	0	0
	正常	9	8	7	6	5	5	7	6	5	9	6	4	4	9	6
	過剰	0	1	2	2	5	5	1	2	5	0	4	6	0	1	4

投与1日目に各群に以下の影響が認められた。

活動回数の有意な低下が 37.5mg/kg 群雌雄、立ち上がり回数の有意な減少が 37.5mg/kg 群雌、着地開脚幅の有意な減少が 37.5 および 10mg/kg 群雌、体温の有意な低下が 37.5 および 10mg/kg 群の雄および 37.5mg/kg 群雌、自発運動量(高ビーム)の有意な減少が 37.5 および 10mg/kg 群の雄および 37.5mg/kg 群雌、自発運動量(低ビーム)の有意な減少 37.5mg/kg 群雌に見られた。

また、37.5mg/kg 群雌雄で覚醒の低下、雄に流涎、ハンドリングおよびケージから出すときの反応性の低下、被毛の汚れ、呼吸の異常、つま先歩行の増加、円背位および部分的な眼瞼閉鎖が認められた。

37.5 および 10mg/kg 雌に着地開脚幅の有意な減少が認められたが、投与開始前の測定でも対照群と比較して同様の差が認められていること、一般に投与の影響が雌に重度に現れているにもかかわらず、雄には認められていないことからこの所見は投与によるものではないと考えられた。

10mg/kg 雄の自発運動量で高ビームに有意な減少が認められたが、低ビームには有意差が認められなかったこと、試験の最初の 24 分間におけるいくつかの時点で評点が低かったために対照群より僅かに低かったことおよび他の場合でラットの自発運動量には大きなばらつきがあったことを考慮して、投与による影響ではないとは考えられた。

投与 1 日目のその他の項目、投与 8 日目および 15 日目の観察、3 および 1mg/kg 群では、投与に関連する影響は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

申請者注：異常歩行について

EFSA の評価では、異常歩行を 3mg/kg 投与群から認められているとしているが、機能観察バッテリーの観察結果ではわずかな異常歩行のみ認められており、試験責任者が本試験において異常歩行に関するコメントを本報告書に記載または考察をしていない。また、申請者が行った Fisher の正確検定では P=0.05 の有意差もなく、同研究所で実施された 90 日間反復経口投与神経毒性試験において、異常歩行は認められていない。

異常歩行の観察結果

性別	雄					雌				
検査動物数	11					10				
投与量 (mg/kg)	0	1	3	10	37.5	0	1	3	10	37.5
試験開始前										
U*	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0
0*	4	8	8	9	7	10	8	8	7	7
1*	6	3	3	1	3	0	2	2	3	3
1 日目										
U	3	1	1	0	6	1	1	1	0	2
0	6	7	5	5	0	7	8	4	5	3
1	2	3	5	6	5	2	1	5	5	5
8 日目										
U	2	0	3	2	2	1	0	1	0	0
0	5	9	4	6	9	6	9	9	7	8
1	4	2	4	3	0	3	1	0	3	2
15 日目										
U	0	1	2	1	2	0	0	0	0	0
0	8	6	6	6	7	8	8	7	7	8
1	3	4	3	4	2	2	2	3	3	2

\*：異常歩行の程度

U；評価不可(観察時に供試動物の活動がなかったもしくは僅かであった)

0；正常 1；僅かな異常 2；中程度の異常 3；顕著な異常

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

脳重量・脳の測定；試験終了時に全生存動物を屠殺し、脳重量および脳長(大脳半球の吻部から小脳の最後部)と脳幅(大脳半球の最も広い部分)を測定した。

脳重量、脳長および脳幅に投与による影響は認められなかった。

肉眼的病理検査；全動物について剖検を行った。

投与に関連した肉眼的変化は認められなかった。

病理組織学的検査；試験終了時に全動物を対象に、バルビタール酸塩を腹腔内投与により麻酔し、グルタルアルデヒド：パラホルムアルデヒド溶液を用いて灌流固定した後、下記臓器について病理組織標本を作製した。

前脳、中脳、小脳および脳橋、延髄、眼(網膜)、視神経、骨格筋(腓腹筋)、脊髄(頸膨大および腰膨大)、後根神経節、後根線維、前根線維、坐骨神経、脛骨神経(膝部および腓腹筋分岐部)

坐骨神経および脛骨神経は樹脂包埋し、トルイジンブルーで染色した。その他はパラフィン包埋し、H.E.染色した。

神経病理組織学的検査は、対照群と高用量群(37.5mg/kg)の雌雄各5匹について行った。病変は軽微、軽度、中等度、重度および激度に5段階にグレード付けした。

投与に関連すると考えられる神経病変は認められなかった。

以上の結果、37.5mg/kg 群雌雄に体重増加量および摂餌量の減少、活動回数、自発運動量の減少、体温および覚醒の低下が認められ、同群雌に立ち上がり回数の減少、同群雄に流涎、ハンドリングおよびケージから取り出すときの反応性の低下、被毛の汚れ、呼吸の異常、つま先歩行の増加、円背位および部分的な眼瞼閉鎖が認められた。10mg/kg 群雌に体重増加量および摂餌量の減少、雄に体温の低下が認められたことから、無毒性量は雌雄で3mg/kg と判断された。投与に関連する神経の病理組織学的変化は認められなかった。

以上の結果から、アクリナトリンの投与による神経毒性は認められなかった。