

農 薬 抄 録

(一 般 名) : フルミオキサジン
(除 草 剤)

(作成年月日) 平成10年 6月30日
 平成11年 7月16日改訂
 平成11年11月26日改訂
 平成13年 5月14日改訂
 平成14年 2月 8日改訂
 平成19年 4月23日改訂
 平成23年 7月 8日改訂
 平成25年 6月25日改訂

(作成会社名) 住友化学株式会社

目 次

	頁
I. 開発の経緯	1
II. 物理的・化学的性状	4
III. 生物活性	16
IV. 適用および使用上の注意	18
V. 残留性および環境中予測濃度算定関係	22
VI. 有用動植物等に及ぼす影響	27
VII. 使用時安全上の注意、解毒法等	39
VIII. 毒性	40
A. 原体を用いた試験成績	
1. 急性毒性	46
2. 皮膚及び眼に対する刺激性	51
3. 皮膚感作性	53
4. 急性神経毒性	55
5. 亜急性毒性	60
6. 反復経口投与神経毒性	83
7. 慢性毒性及び発癌性	90
8. 繁殖性に及ぼす影響および催奇形性	165
9. 変異原性	215
10. 一般薬理	231
11. 反復投与免疫毒性	240
B. 製剤を用いた試験成績	246
IX. 動植物および土壌等における代謝・分解	264
[付表1] フルミオキサジンの開発年表	454
[付表2] フルミオキサジン毒性試験の実施年度一覧	455

I. 開発の経緯

1. フルミオキサジン開発の背景

今日の作物栽培において除草剤などの農薬がその生産性の向上に多大な貢献をし、今後も安定した作物生産を支える必須の農業資材であり続けていくであろうことは改めて申し上げるまでもない。一方で農薬に対する使用者（農家）や非使用者（一般消費者等）からの要望が年々厳しくなっている状況を背景に、企業が農薬開発を行なう上で考慮すべき特性の項目はますます多岐にわたってきている。当社はかような状況を鑑み、作物に対してより安全な、かつ環境に与える負荷のより少ない農薬の開発に取り組んできた。化合物のスクリーニングにおいては、当社は1970年から1980年にかけてN-フェニルテトラフルイミドを有する系統の中で有望な化合物の探索に注力し、1984年にオキサジン環を有するフルミオキサジン（試験コード番号：S-482）を発明し、除草剤としてこれまで開発してきた。

フルミオキサジンは土壌処理および茎葉処理の両方の施用方法において実用的な性能を示す化合物であるが、まず当社は本化合物の持つ土壌処理活性（低薬量、広い殺草スペクトラム）と豆類への安全性に着目し、ダイズ用土壌処理剤として評価を進めた。開発対象国については、ダイズの栽培面積等市場性を考慮して日本よりもむしろ海外諸国を中心に設定した。その結果、フルミオキサジンは2007年2月末現在で米国、フランス、ブラジル、中国を始めとする数カ国（詳細後述）において登録され、主にダイズ用除草剤として使用者に好評を博している。

さて、フルミオキサジンの発明以降、国内外を問わず非選択的に雑草防除の可能な除草剤、いわゆる非選択性除草剤の使用が増加してきた。特に国内においては、使用方法を種々工夫すること（畦間散布、作物播種前散布等）で、非選択性除草剤を非農耕地や果樹園のみならず畑地などでも使用できるようになってきた。現在ではこの非選択性除草剤はほとんどの作物栽培において有効な雑草防除資材となりつつある。しかしながら、非選択性除草剤としてこのように広範な分野で使用できる化合物はまだ数も少なく、速効的かつ低毒性といったものとなればほとんどないといっても過言ではない。また非選択性除草剤の使用場面では雑草が常時生育していることが多く、この種の除草剤としては土壌処理剤よりも茎葉処理剤の方が汎用性が高い。そこで当社はフルミオキサジンの茎葉処理活性（速効的かつ広い殺草スペクトラム）の活用を考え、ダイズ用土壌処理剤に続いて、茎葉処理の非選択性除草剤としての実用化を目指して本化合物の検討を開始した。

2. フルミオキサジン・グルホシネート混合剤開発の経緯

前述のような背景の下でフルミオキサジンを、国内を対象に、非選択性用除草剤として評価を進めていった結果、本化合物に既存剤のグルホシネート（商品名：バスタ）を加えた混合剤が実用性のある性能を発揮することが示唆された。すなわちフルミオキサジンにグルホシネートを混合すると殺草スピードが速まる（速効性の増加）だけでなく、両薬剤の殺草効果に相乗性が見られ、かつ防除可能な対象雑草が広範囲に拡大（殺草スペクトラムの拡大）され、しかもフルミオキサジンの持つ土壌処理活性によって処理後の雑草発生を抑制するといった副次的な効果（遅発生雑草の抑制効果）も見い出された。以上の知見に基づいて、当社は国内の非選択性除草剤として、グルホシネートとの混合剤にてフルミオキサジンの本格開発に着手した。

1995年（平成7年）以降、（財）日本植物調節剤研究協会を通じ、フルミオキサジンとグルホシネート混合剤（試験番号：S-878）の性能評価試験を全国各地で実施してきた。その結果、本混合剤は一年生・多年生、イネ科・広葉を問わず、広範な雑草種に対して優れた防除効果を有し、りんご、かんきつ、なし、ぶどうといった果樹作物に対しても通常の使用条件（雑草茎葉散布）では安全であることが実際の圃場試験で確認された。また各地での圃場試験を通じて本剤のような速効的かつ低毒性の非選択性除草剤に対する農家の要望がとりわけ高いことをあらためて認識し、本混合剤を早期に上市すべきとの結論に至った。

また効力評価のみならず、当社の実施した種々の試験により、フルミオキサジンは安全性が高く、環境への負荷の少ない除草剤であると考えられた。一方、グルホシネートはアグレボジャパン社（現バイエルクロップサイエンス社）の既登録原体であり、その化合物の持つ生物効果、安全性等の諸特性はすでに確認されている。

以上述べたとおり、（財）日本植物調節剤研究協会を通じて実施した性能評価試験で本混合剤の実用性が確認され、かつ、毒性および環境への影響等の諸試験が完了し、高い安全性を確認した。その結果、本混合剤は、平成19年2月28日現在でりんご、かんきつ、なし、ぶどう、非農耕地用除草剤として農薬登録を取得している。

3. 海外におけるフルミオキサジンの登録・開発状況（2007年2月末現在）

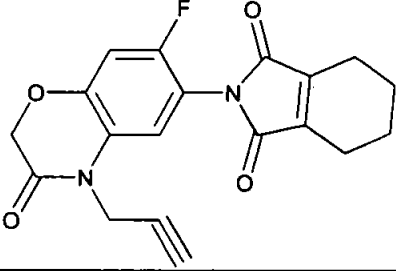
フルミオキサジンは、下表に示す通り現在米国、フランス、ブラジル、中国を始めとする数カ国で登録されている。

フルミオキサジンの海外での主な登録状況

国名	主な対象分野	登録年
アルゼンチン	ダイズ、ヒマワリ	1992
パラグアイ	ダイズ	1993
中国	ダイズ	1995
	落花生	2003
ブラジル	ダイズ	1995
	ワタ	2003
南アフリカ	ダイズ、落花生	1996
ジンバブエ	ダイズ	1996
フランス	ブドウ	2002
ハンガリー	ヒマワリ	2003
米国	ダイズ、落花生	2001
	ワタ、非農耕地、 堅果類、ブドウ	2004
	石果類、仁果類	2006
スペイン	ブドウ	2004
ドイツ	冬コムギ	2005

II. 物理的・化学的性状

1. 有効成分の名称及び化学構造

	和名	英名
一般名	フルミオキサジン (ISO名)	flumioxazin (ISO名)
商品名	スミソーヤ	Sumisoya
試験名	S-53482、S-482、SB-1855、V-53482	
化学名	N-(7-フルオロ-3,4-ジヒドロ-3-オキソ-4-プロパ-2-イニル-2H-1,4-ベンゾキサジン-6-イル)シクロヘキサ-1-エン-1,2-ジカルボキシミド (IUPAC名)	N-(7-fluoro-3,4-dihydro-3-oxo-4-prop-2-ynyl-2H-1,4-benzoxazin-6-yl)cyclohex-1-ene-1,2-dicarboximide (IUPAC名)
	2-[7-フルオロ-3,4-ジヒドロ-3-オキソ-4-(2-プロピニル)-2H-1,4-ベンゾキサジン-6-イル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン (CA名)	2-[7-fluoro-3,4-dihydro-3-oxo-4-(2-propynyl)-2H-1,4-benzoxazin-6-yl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (CA名)
構造名		
分子式	C ₁₉ H ₁₅ FN ₂ O ₄	
分子量	354.33	
CAS No.	103361-09-7	

2. 有効成分の物理化学的性状

項目	測定値 (測定条件)	測定方法/試験機関	報告年 (GLP)
色調	黄褐色 (室温)	JIS Z 8723/Hazleton	1990 (GLP)
形状	粉末固体 (25℃)	官能法/Hazleton	1990 (GLP)
臭気	無臭 (25℃)	官能法/Hazleton	1990 (GLP)
密度	1.5136 g/cm ³ (20℃)	EPA Subdivision D, No. 63-7 (比重瓶法)/Hazleton	1990 (GLP)
融点	201.83~203.83℃	EPA Subdivision D, No. 63-5 (金属フロック付毛細管法)/Hazleton	1990 (GLP)
沸点	-	省略理由書	-

項目		測定値 (測定条件)	測定方法/試験機関	報告年 (GLP)	
蒸気圧		3.21×10^{-4} Pa (22°C)	EPA Subdivision D, No. 63-9 (気体流動法) / Hazleton	1990 (GLP)	
解離定数		解離しない	OECD 112 (分光光度法) / 住友化学	1991 (GLP)	
溶解度	水	1.79 ± 0.07 mg/l (25°C)	OECD 105 (カラム溶出法) / 住友化学	1991 (GLP)	
	有機媒	ヘキサン	2.47×10^{-2} g/l (25°C)	EPA Subdivision D No. 63-8 (フラスコ法) / Hazleton	1990 (GLP)
		アセトニトリル	32.3 g/l (25°C)		
		テトラヒドロフラン	53.8 g/l (25°C)		
		ジクロロメタン	191 g/l (25°C)		
		アセトン	17 g/l (25°C)		
		メタノール	1.56 g/l (25°C)		
		n-オクタノール	1.63×10^{-1} g/l (25°C)		
	キシレン	6.4 g/l (20°C)	フラスコ法/住友化学	1998 (非 GLP)	
オクタノール/水分配係数 (log Pow)		log Pow = 2.55 (20°C)	OECD 107 (フラスコ振とう法) / 住友化学	1990 (GLP)	
生物濃縮性		オクタノール/水分配係数 (log Pow) が 3.5 未満のため実施せず	-	-	
土壌吸着係数 ($K_{ads,F}$, $K_{ads,Poc}$)		$K_{ads,Poc}$: 239~775 $K_{ads,F}$: 5.35~60.9	葉検指針 / 住友化学	1996 (非 GLP)	
加水分解性		$t_{1/2}$ =5.06 日 (pH 5, 25°C) $t_{1/2}$ =24.6 時間 (pH 7, 25°C) $t_{1/2}$ =22.0 分 (pH 9, 25°C)	EPA Subdivision N, No. 161-1 / 住友化学	1990 (GLP)	
水中光分解性	蒸留水 (滅菌)	$t_{1/2}$ =6.5~7.9 時間 (25°C)	通達法 / 住友化学	1997 (非 GLP)	
	自然水 (河川水)	$t_{1/2}$ =1.0~1.4 時間 (25°C)			
安定性	耐熱	室温で安定 (150°C 以下で分解や化学転移せず)	OECD 113 (DTA/TGA 方法) / 住友化学	1998 (非 GLP)	
スペクトル UV 赤外吸収 1H-NMR 質量スペクトル		図 1~6 参照	OECD 101 / 住友化学	1994 (GLP)	
スペクトル 13C-NMR		図 7 参照	- / 住友化学	1998 (非 GLP)	

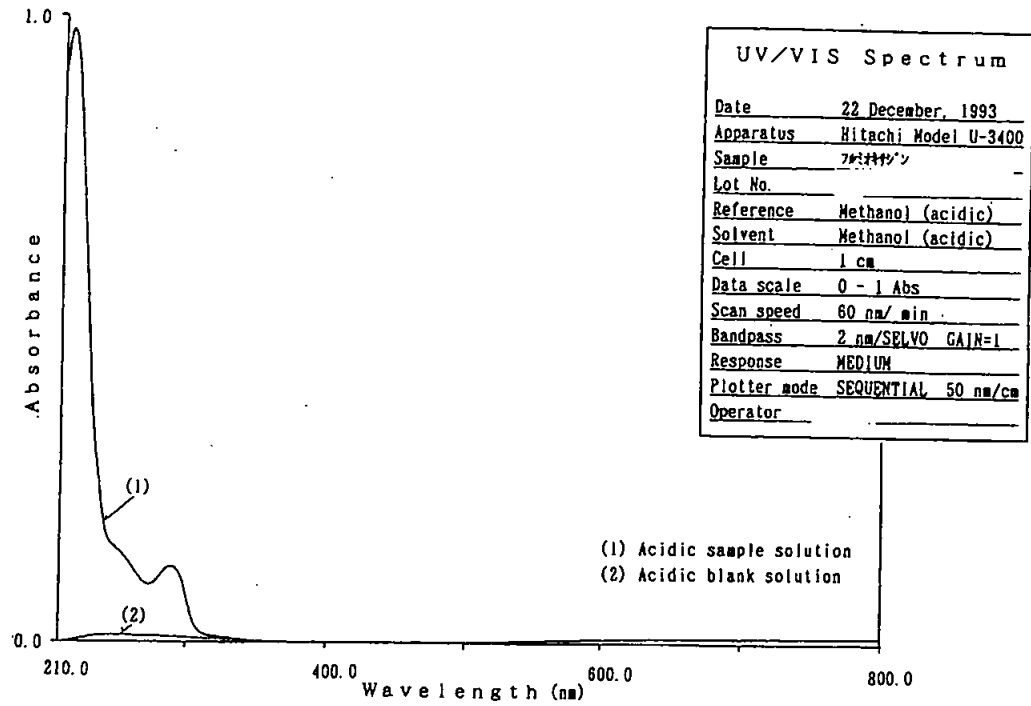


図-1 UV/VISスペクトル (酸性条件)

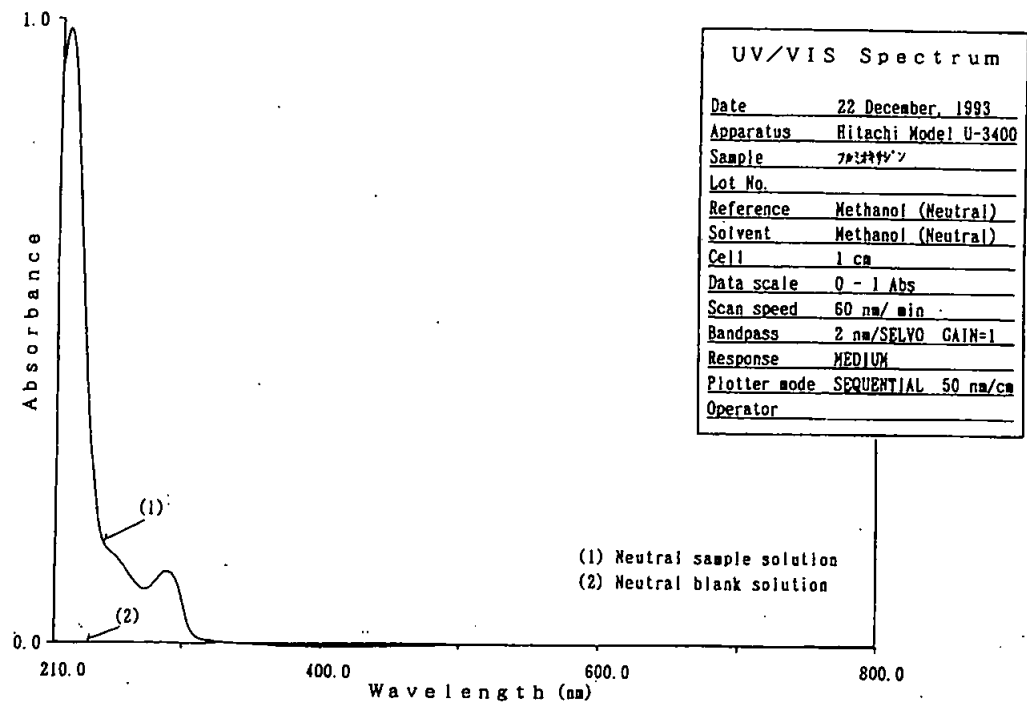


図-2 UV/VISスペクトル (中性条件)

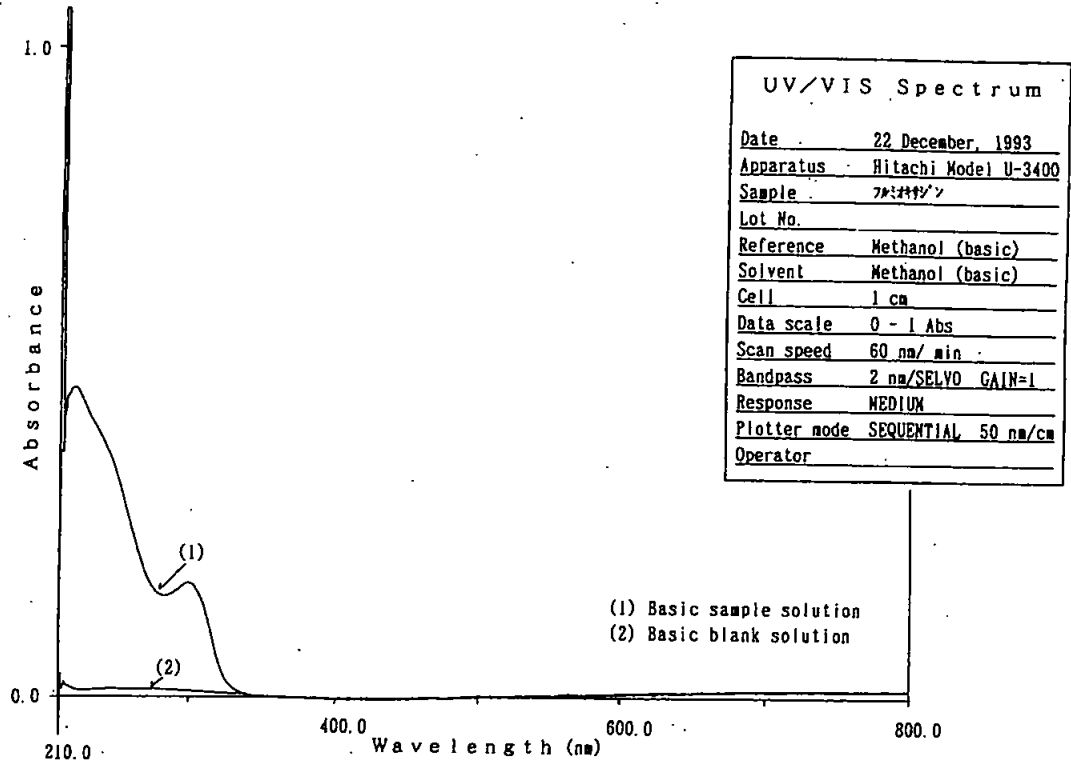


図-3 UV/VISスペクトル (アルカリ性条件)

UV/VISスペクトルの最大吸収波長とモル吸光係数

試料溶液	最大吸収波長 (nm)	モル吸光係数 (ϵ)
酸性溶液	215.0	57,861
	289.0	6,736
中性溶液	215.0	58,211
	289.0	6,748
アルカリ性溶液	219.0	27,512
	298.6	9,781

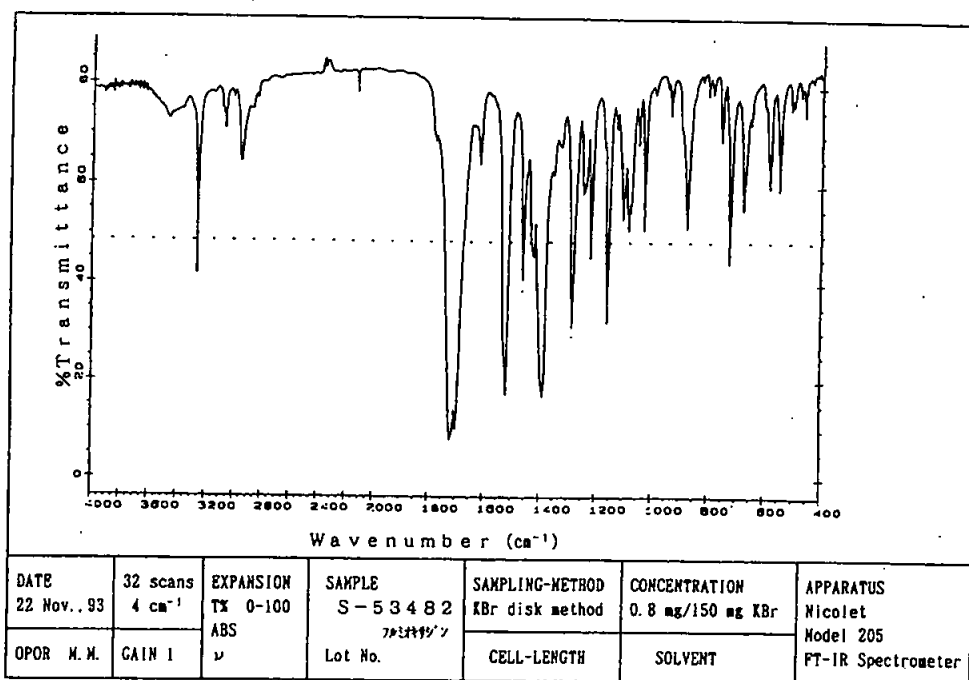
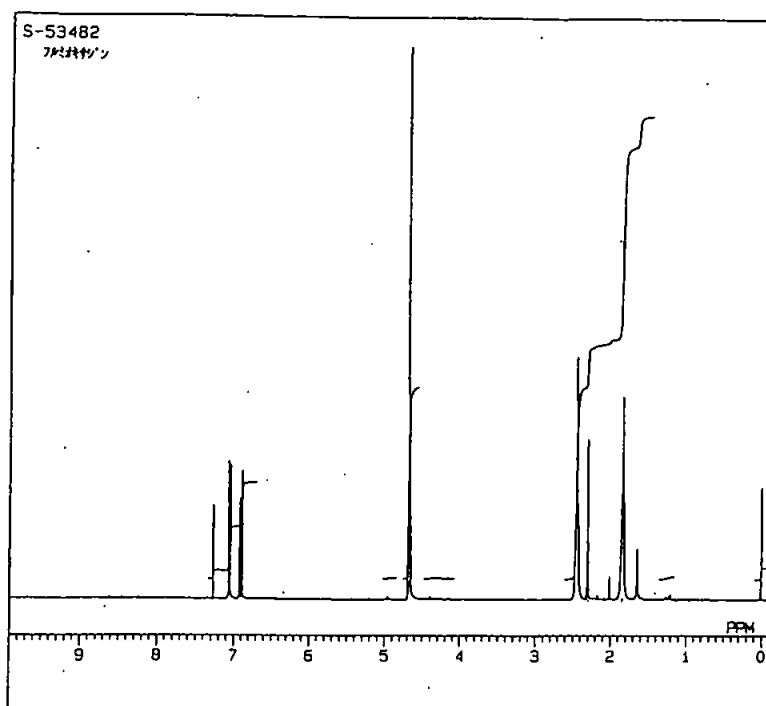


図-4 赤外吸収スペクトル

赤外吸収スペクトルの帰属

振動波数 (cm ⁻¹)	帰属
3259	≡C-H伸縮
2943	C-H伸縮 (メチレン)
1716, 1697	C=O伸縮
1518	C=C伸縮 (芳香環)
1388	C-H変角 (メチレン)
1286	C-F伸縮
1158	C-O-C伸縮

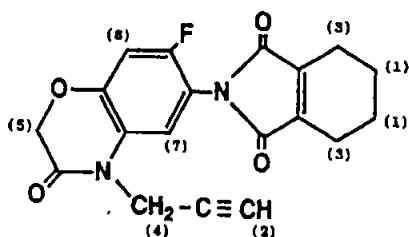


19-NOV-93 16:04:07
 OFILE S53482
 COMNT S-53482 (No. M
 EXMOD SGNON
 OBNUC 1H
 OBFIN 6022.0
 POINT 16384
 FREQU 5405.4
 SCANS 40
 ACQTM 1.516
 PD 3.484
 PW1 5.0
 IRFIN 5400.0
 IRATN 0
 IRRPW 50
 TEMP. 27.0 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 0.00
 BF 0.10
 RGAIN 18
 XE 2701.6630
 XS 397.7064

図-5 ¹H-NMRスペクトル

¹H-NMRスペクトル

プロトン	化学シフト (ppm (TMS))	強度	多重度
(1) -H	1.83	4 H	多重線
(2) -H	2.30	1 H	三重線
(3) -H	2.44	4 H	多重線
(4) -H	4.66	2 H	二重線
(5) -H	4.67	2 H	一重線
(6) -H	6.90	1 H	二重線
(7) -H	7.05	1 H	二重線



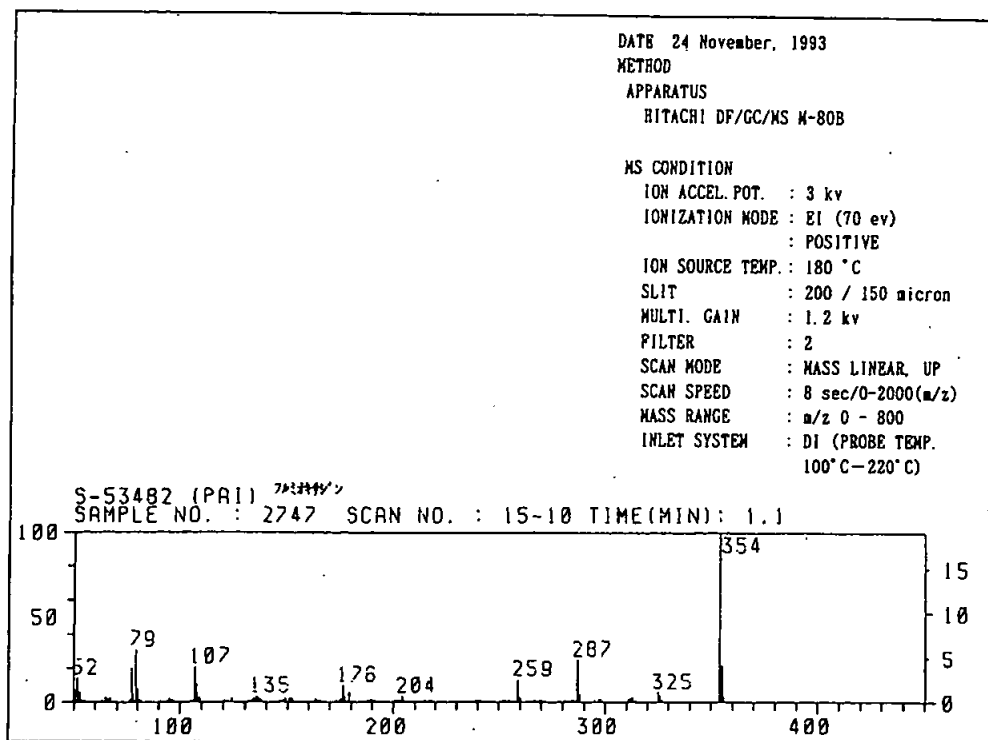
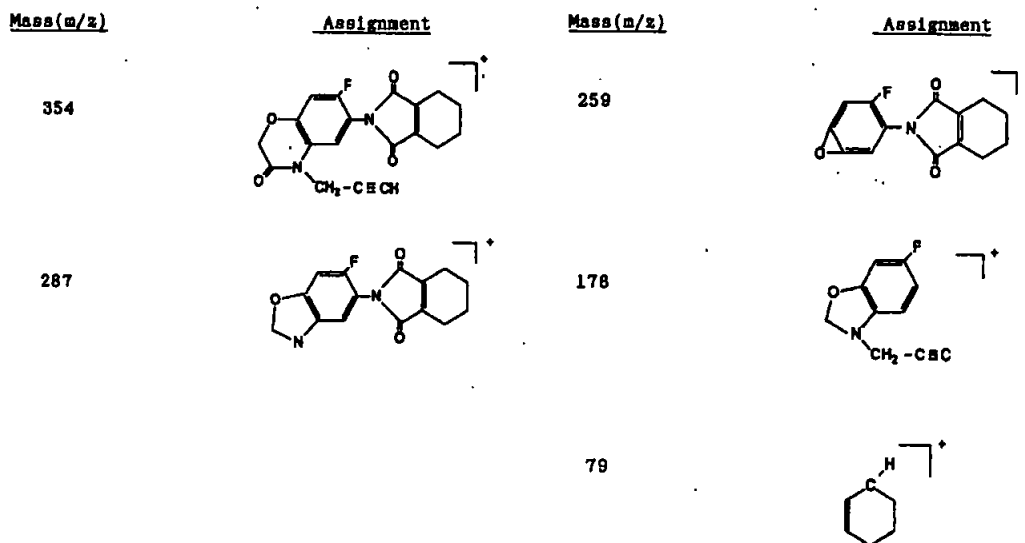


図-6 質量スペクトル

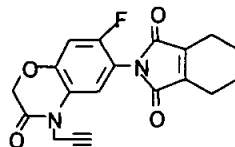


3. 原体の成分組成

成分	名称*		構造式**	分子式	分子量	含有量(%)	
	一般名	化学名				規格値	通常値又はレンジ
有効成分	フルミキサジン	X	X'	C ₁₉ H ₁₅ FN ₂ O ₄	354.33		
原体 混在物							

*, **名称及び構造式

X, X' : N-(7-fluoro-3,4-dihydro-3-oxo-4-prop-2-ynyl-2H-1,4-benzoxazin-6-yl)
cyclohex-1-ene-1,2-dicarboximide



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

4. 製剤の組成

(1) 50%水和剤（フルミオWDG、ダイロードWDG）

フルミオキサジン	50.0%
界面活性剤、鉍物質微粉等	50.0%

(2) 1.2%水和剤（グランドボーイWDG）

グルホシネート	12.0%
フルミオキサジン	1.2%
鉍物質微粉、界面活性剤等	86.8%

(3) 0.1%粉粒剤（グラスジャック微粒剤、ネコソギWクイック）

グリホサートイソプロピルアミン塩	3.0%
フルミオキサジン	0.10%
鉍物質微粉	96.9%

Ⅲ. 生物活性

1. 活性の範囲

(1) 速効的な殺草症状の発現

フルミオキサジンは、速効的な接触性除草剤（薬剤の触れた部分からまず枯死させる除草剤）である。処理後1日以内に殺草症状（茎葉部の褐斑や脱色、しおれが主な症状）が認められる。

(2) 広範な殺草スペクトラム

フルミオキサジンは、茎葉処理により非選択的にあらゆる雑草を枯殺する。とりわけ一年生雑草に対して高い殺草効果を示す。

(3) 茎葉処理効果と土壌処理効果を兼備

フルミオキサジンは、茎葉処理活性と土壌処理活性の両方を併せ持つ。茎葉部に散布されたフルミオキサジンは生育期の雑草を枯殺し、土壌に落下したフルミオキサジンは種子から発生してくる雑草を枯殺する。

(4) 吸収部位と体内移行性

フルミオキサジンは、主として植物の茎葉部または幼芽部から吸収されるが、植物体内での移行性はほとんど認められない。

(5) 耐雨性

多くの除草剤は、処理直後の降雨によりその除草効果が低下する（耐雨性が劣る）特性を有することが知られているが、フルミオキサジンはこのような条件下にあっても除草効果の低下が少ない（耐雨性を有する）。

2. フルミオキサジンの作用機構

フルミオキサジンはクロロフィル合成経路のプロトポルフィリノーゲン酸化酵素 (Protoporphyrinogen oxidase / PPO) を阻害し、その除草活性発現に光が必要な、いわゆる光要求型 PPO 阻害剤である。

光合成における必須色素のクロロフィルは、アミノレブリン酸を前駆物質としてポルフィリン合成経路により生合成される。フルミオキサジンは、このポルフィリン合成系に関する酵素の一つであるプロトポルフィリノーゲン酸化酵素 (PPO) に結合してその働きを阻害する。その結果、基質のプロトポルフィリノーゲンIXが異常に蓄積し、細胞膜外に流出し、酸化を受けて、プロトポルフィリンIX (ProtoporphyrinIX / PPIX) となる。PPIXは強い光増感作用を示す物質、すなわち光と酸素の存在下で活性酸素を生成させる働きをもつ物質であり、この異常に蓄積したPPIXの光増感作用によって細胞内に発生した活性酸素が生体膜を過酸化させることにより、植物細胞が死に至る。

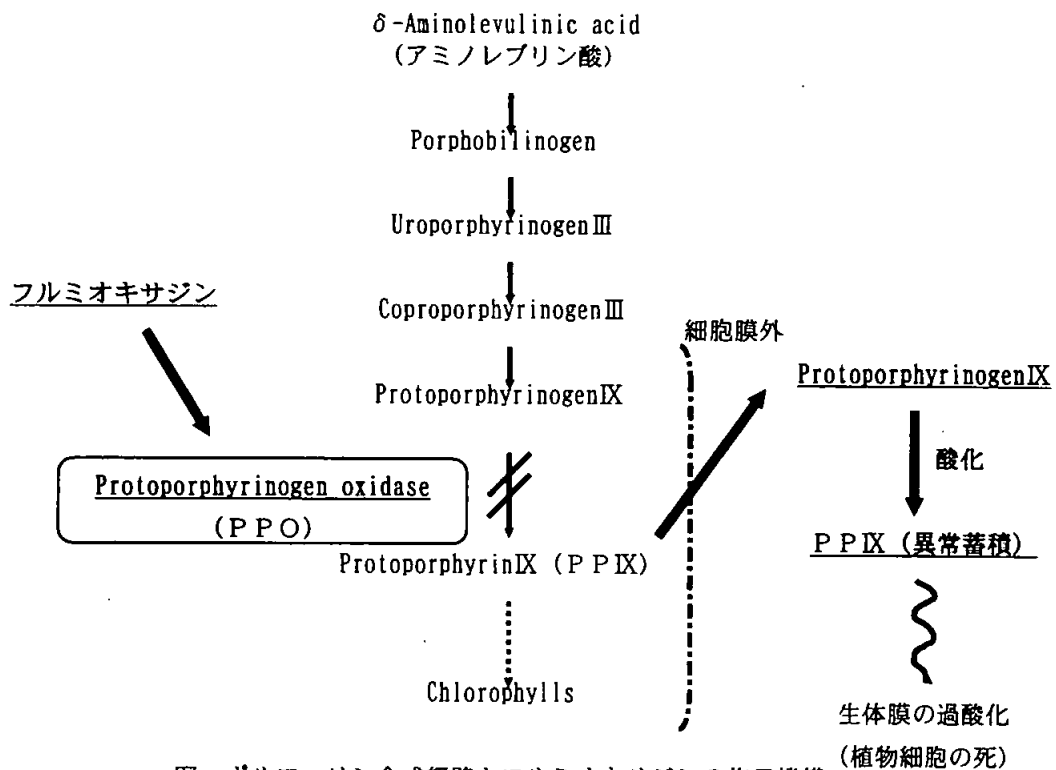


図. ポルフィリン合成経路とフルミオキサジンの作用機構

IV. 適用および使用上の注意

1. 適用雑草及び使用方法

(1) フルミオキサジン 50%水溶剤 [フルミオWDG]

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	フルミオキサジンを含む農薬の総使用回数
				薬量	希釈水量			
だいず えだまめ いんげんまめ	一年生 広葉雑草	は種後出芽前 (雑草発生前)	砂壤土 ～ 埴土	5～10 g/10a	100 L/10a	1回	全面土壌 散布	1回
わた		は種 14 日前まで (雑草発生前)		5～7 g/10a				

(2) フルミオキサジン 50%水溶剤 [ダイロードWDG]

作物名	適用場所	適用雑草名	使用時期	使用量		本剤の使用回数	使用方法	フルミオキサジンを含む農薬の総使用回数
				薬量	希釈水量			
樹木等	公園 庭園 堤とう 駐車場 道路 運動場 宅地 のり面 鉄道等	一年生 広葉雑草	生育初期 (草丈 20 cm以下)	20～40 g/10a	100L/10a	3回以内	植栽地を除く 樹木等の 周辺地に雑 草茎葉散布	3回以内

(3) フルミオキサジン 1.2%混合水和剤 [グランドボーイWDG]

作物名	適用場所	適用雑草名	使用時期	使用量		本剤の使用回数	使用方法
				薬量	希釈水量		
りんご かんきつ ぶどう なし	-	一年生雑草 多年生雑草	雑草生育期 (草丈 30cm 以下) 但し、 収穫 21 日前まで	300～500 g/10a	100L/10a	3回以内	雑草茎葉散布
樹木等	公園 庭園 堤とう 駐車場 道路 運動場 宅地 のり面 鉄道等	一年生雑草	雑草生育期 (草丈 30cm 以下)	500～1000 g/10a			
		多年生雑草		1000～2000 g/10a			

グルホシネート及び グルホシネートPを含む 農薬の総使用回数	フルミオキサジンを含む 農薬の総使用回数
3回以内	3回以内

2. 使用上の注意事項

[フルミオWDG]

- (1) 本剤は雑草発生前処理の効果は大きいですが、既発生の雑草には効果が劣るので、必ず雑草発生前に全面に均一に散布すること。
- (2) イネ科及び多年生雑草には効果が劣るので、それらが優占する圃場での使用は避けること。
- (3) 本剤は、大豆、いんげんまめの出芽後に使用すると薬害を生ずるので、出芽後は使用しないこと。
- (4) 周辺作物に散布液が付着すると薬害を生ずるので、飛散しないように十分注意すること。
- (5) 本剤が水田に流入すると、稲が枯れるので十分注意すること。
- (6) 本剤散布に用いた器具類は、タンクやホース内外に薬液が残らないよう使用後できるだけ早く水でよく洗浄し、他の用途に使用する場合薬害の原因にならないよう注意すること。
- (7) 本剤の使用にあたっては使用量、使用時期、使用方法などを誤らないように注意し、特に初めて使用する場合は、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。

[ダイロードWDG]

- (1) 本剤は雑草が大きくなりすぎると効果が劣るので、雑草の草丈が20 cm以下の生育初期に散布すること。
- (2) セイタカアワダチソウ、イタドリ等の大型多年生広葉雑草には効果が劣るので、使用は避けること。
- (3) 雑草の茎葉が湿った状態で使用すること。
- (4) 本剤は、作物の茎葉に付着すると薬害を生ずるので、かからないよう十分注意して散布すること。
- (5) 播種予定地では使用しないこと。
- (6) 強風時の散布は薬剤が飛散して、周囲の植物に薬害を生ずるおそれがあるので、避けること。
- (7) 散布後の多量の降雨は効果にむらを生じたり、有用植物に薬害を生ずるおそれがあるので、天候を見極めてから散布すること。
- (8) 本剤が水田に流入すると、稲が枯れるので十分注意すること。
- (9) ハウス等の施設内及びその周辺では使用しないこと。
- (10) 急な傾斜地では使用しないこと。
- (11) 水源池、養殖池等に本剤が飛散・流入しないよう十分に注意すること。
- (12) 自動車、カラートタン、壁、ペット、洗濯物、玩具などにかからないように注意すること。
- (13) 使用量に合わせ秤量し、使い切ることを。散布に使用した器具、容器の洗浄水は河川等に流さず、容器、空袋等は環境に影響を与えないよう適切に処理すること。
- (14) 本剤の使用にあたっては使用量、使用時期、使用方法などを誤らないように注意し、特に初めて使用する場合は、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。

[グラントボーイWDG]

- (1) 使用量に合わせ薬液を調整し、使いきること。
- (2) 散布液の調製にあたっては、本剤の所定量を所定量の水にうすめ、よくかき混ぜてから使用すること。また散布時に散布液を時々かき混ぜること。
- (3) 雑草全体に均一に薬液が付着するよう散布すること。
- (4) 雑草が大きくなりすぎると効果が低下するので、時期を失しないように散布すること。
- (5) 植物に薬液が付着すると薬害を生ずるので、散布液は付近の農作物、樹木の茎葉に飛散しないように注意すること。
- (6) 本剤散布に用いた器具類は、その中に薬剤が残らないように使用后速やかに石けん水等で十分洗っておき、他の用途に使用する場合は薬害の原因にならぬよう注意すること。
- (7) 公園、堤とう等で使用する場合は、特に以下のことに注意すること。
 - ① 水源地、養殖池等に本剤が飛散、流入しないよう十分に注意すること。
 - ② 散布器具、容器の洗浄水は河川等に流さないこと。空容器、空袋等は環境に影響を与えないよう適切に処理すること。
- (8) 本剤の使用にあたっては、使用量、使用時期、使用方法を誤らないように注意し、特に初めて使用する場合には、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. 水産動植物に有毒な農薬については、その旨

[フルミオWDG]

- (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製を行い、使いきること。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。

[ダイロードWDG]

- (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製を行い、使いきること。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。

[グラントボーイWDG]

- (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製を行い、使いきること。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。

V. 残留性および環境中予測濃度算定関係

1. 作物残留

(1) 分析法

試料をアセトンで抽出し、カラムクロマトグラフィーにて精製後ガスクロマトグラフ (NPD) を用いて定量する。

(2) 分析対象の化合物名

N-(7-フルオロ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾキナジンを6-イメノ)シロヘキサ-1-エン

-1, 2-ジカルボキシル

分子式: $C_{19}H_{15}FN_2O_4$

分子量: 354.33

(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) 希釈倍数又は使用量 使用方法	試料調整 場所	使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)			
					公的分析機関		私的分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
					(財)残留農業研究所 SBR-0047J		(財)住化分析センター SBR-0048J	
りんご (無袋) (果実) 平成9年度	顆粒水和剤(1.2%) 100倍 土壌全面散布 100 L/10 a	岩手農研セ	0	—	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
			3	1	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
			3	7	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
			3	14	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
		長野果試	0	—	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
			3	1	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
			3	8	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
			3	15	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
					(財)残留農業研究所 SBR-0050J		(財)住化分析センター SBR-0053J	
みかん (露地) (果肉) 平成9年度	顆粒水和剤(1.2%) 100倍 土壌全面散布 100 L/10 a	愛媛果試	0	—	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
			3	1	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
			3	7	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
			3	14	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
		愛知農総試	0	—	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
			3	1	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
			3	8	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
			3	14	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
					(財)残留農業研究所 SBR-0051J		(財)住化分析センター SBR-0052J	
みかん (露地) (果皮) 平成9年度	顆粒水和剤(1.2%) 100倍 土壌全面散布 100 L/10 a	愛媛果試	0	—	< 0.02	< 0.02	< 0.01	< 0.01
			3	1	< 0.02	< 0.02	< 0.01	< 0.01
			3	7	< 0.02	< 0.02	< 0.01	< 0.01
			3	14	< 0.02	< 0.02	< 0.01	< 0.01
		愛知農総試	0	—	< 0.02	< 0.02	< 0.01	< 0.01
			3	1	< 0.02	< 0.02	< 0.01	< 0.01
			3	8	< 0.02	< 0.02	< 0.01	< 0.01
			3	14	< 0.02	< 0.02	< 0.01	< 0.01
					(財)残留農業研究所 SBR-0045J		(財)住化分析センター SBR-0046J	
なつみかん (露地) (果実) 平成9年度	顆粒水和剤(1.2%) 100倍 土壌全面散布 100 L/10 a	広島農研セ (果樹研)	0	—	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
			3	1	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
			3	7	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
			3	15	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
		徳島果試	0	—	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
			3	1	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
			3	8	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
			3	15	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型(有効成分量) 希釈倍数又は使用量 使用方法	試料調整 場所	使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)			
					公的分析機関		私的分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
					-		(株)住化分析センター SBR-0049J	
ゆず (露地) (果実) 平成9年度	顆粒水和剤(1.2%) 100倍 土壌全面散布 100 L/10 a	広島農技セ (果樹研)	0	-	-	-	< 0.01	< 0.01
			3	1	-	-	< 0.01	< 0.01
			3	7	-	-	< 0.01	< 0.01
			3	15	-	-	< 0.01	< 0.01
		徳島果試	0	-	-	-	< 0.01	< 0.01
			3	1	-	-	< 0.01	< 0.01
3	7	-	-	< 0.01	< 0.01			
3	14	-	-	< 0.01	< 0.01			
					(財)残留農薬研究所 SBR-0044J		(株)住化分析センター SBR-0068J	
日本なし (無袋) (果実) 平成12年度	顆粒水和剤(1.2%) 100倍 土壌全面散布 100 L/10 a	福島植防	0	-	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
			3	1	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
			3	7	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
			3	14	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
		長崎果試	0	-	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
			3	1	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
3	7	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01			
3	13	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01			
					(財)残留農薬研究所 SBR-0043J		(株)住化分析センター SBR-0067J	
ぶどう (無袋) (果実) 平成12年度	顆粒水和剤(1.2%) 100倍 土壌全面散布 100 L/10 a	長野中信農試	0	-	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
			3	1	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
			3	7	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
			3	14	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
		島根農試	0	-	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
			3	1	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
3	7	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01			
3	14	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01			
					(財)残留農薬研究所 SBR-0079J		(株)住化分析センター SBR-0084J	
だいず (露地) (乾燥子実) 平成19年度	顆粒水和剤(50%) 10000倍 土壌全面散布 100 L/10 a	日植調研(牛久)	0	-	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005
			1	130	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005
		日植調研(福岡)	0	-	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005
			1	119	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005
					-		(株)住化分析センター SBR-0086J	
いんげんまめ (露地) (乾燥子実) 平成21年度	顆粒水和剤(50%) 10000倍 土壌全面散布 100 L/10 a	日植調研(北海道)	0	-			< 0.01	< 0.01
			1	90			< 0.01	< 0.01
		岩手大農学部	0	-			< 0.01	< 0.01
1	99			< 0.01	< 0.01			
					(財)残留農薬研究所 SBR-0088J		住化分析センター SBR-0089J	
えだまめ (露地) (さや) 平成22年度	顆粒水和剤(50%) 10000倍 土壌全面散布 100 L/10 a	日植調研(古川)	0	-	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
			1	69	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
		日植調研(牛久)	0	-	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
			1	82	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01

2. 土壌残留

(1) 分析法

試料をアセトン/0.1N塩酸(1/1)混液で抽出し、ヘキサン/酢酸エチル(3/1)混液で転溶後、フロリジウムクロマトグラフィーにて精製後、ガスクロマトグラフ (FTD) を用いて定量する。

(2) 分析対象の化合物名

N-(7-フルオロ-3,4-ジヒドロ-3-オキソ-4-プロピル-2-イニル-2H-1,4-ベンゾキサジン-6-イル)シロハキサ-1-エン-1,2-ジカルボキシミド

分子式 : $C_{19}H_{15}FN_2O_4$

分子量 : 354.33

(3) 残留試験結果

(i) 畑地状態の圃場試験

半減期 : 日本植物調節剤研究協会研究所 (牛久) 9日

岡山県立農業試験場 (北部支部) 4日

分析機関 : (株)住化分析センター

試料調製および採取場所	供試薬剤の濃度・量・回数	薬剤施用年月日	使用回数	経過日数	分析値 (ppm)	
					最高値	平均値
日本植物調節剤研究協会研究所 (牛久) (火山灰・シルト質壤土)	顆粒水和剤 (1.2%) 100倍 2kg/200L/10a 3回散布	平成8年5月20日	—	—	<0.01	<0.01
		平成8年5月27日	3	0	0.43	0.42
		平成8年6月3日	3	3	0.76	0.76
			3	7	0.43	0.42
			3	14	0.31	0.30
			3	30	0.30	0.28
			3	60	0.08	0.08
			3	120	0.04	0.04
			3	182	0.04	0.04
岡山県立農業試験場 (北部支部) (堆積・シルト質壤土)	顆粒水和剤 (1.2%) 100倍 2kg/200L/10a 3回散布	平成8年5月9日	—	—	<0.01	<0.01
		平成8年5月16日	3	0	0.67	0.65
		平成8年5月23日	3	3	0.39	0.37
			3	8	0.20	0.20
			3	14	0.30	0.28
			3	62	0.04	0.04
			3	117	<0.01	<0.01
			3	173	<0.01	<0.01

(ii) 畑地状態の容器内試験

半減期：日本植物調節剤研究協会研究所（牛久） 40日

岡山県立農業試験場（北部支部） 10日

分析機関：(株)住化分析センター

採取場所	供試薬剤の 添加濃度	薬剤処理 年 月 日	使用 回数	経過 日数	分析値 (ppm)	
					最高値	平均値
日本植物調節剤 研究協会研究所 (牛久) (火山灰・ シルト質壤土)	標準品 0.3 ppm 25±2℃	平成8年7月1日	—	—	<0.01	<0.01
			1	0	0.25	0.24
			1	3	0.25	0.24
			1	7	0.22	0.20
			1	14	0.19	0.18
			1	31	0.14	0.14
			1	61	0.09	0.09
			1	117	0.07	0.06
			1	178	0.05	0.04
			1	237	0.05	0.04
岡山県立農業 試験場 (北部支部) (堆積・ シルト質壤土)	標準品 0.3 ppm 25±2℃	平成8年7月1日	—	—	<0.01	<0.01
			1	0	0.27	0.27
			1	3	0.24	0.24
			1	7	0.18	0.17
			1	14	0.11	0.11
			1	31	0.08	0.08
			1	61	0.06	0.06
			1	117	0.04	0.04
			1	178	0.02	0.02
			1	237	0.02	0.02

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

No	試験の種類・ 供試薬剤	供試 生物	1群 当りの 供試数	試験 方法	試験 水温 (℃)	LC ₅₀ 又は EC ₅₀ 値 (mg/L) *				試験機関 (報告年)	頁
						24h	48h	72h	96h		
1 GLP SBW-0058	魚類急性 毒性試験 原体	コイ (<i>Cyprinus carpio</i>)	10	流水式	21 ~ 22	>1.3	>1.3	>1.3	>1.3	Springborn (2004)	28
2 GLP SBW-0002	魚類急性 毒性試験 原体	ニジマス (<i>Salmo gairdneri</i>)*1	10	流水式	12.6 ~ 12.9	2.9 ~ 5.4	2.9 ~ 5.4	2.9 ~ 5.4	2.3	住友化学 (1989)	29
3 GLP SBW-0001	魚類急性 毒性試験 原体	ブルーギル (<i>Lepomis macrochirus</i>)	10	流水式	21.5 ~ 22.3	>21	>21	>21	>21	住友化学 (1989)	30
4 GLP SBW-0024	魚類急性 毒性試験 原体	シーバス シロ (<i>Cyprinodon variegatus</i>)	20	流水式	22	>4.7	>4.7	>4.7	>4.7	Springborn (1994)	31
5 GLP SBW-0007	ミジンコ類急性 遊泳阻害試験 原体	オオミジンコ (<i>Daphnia magna</i>)	20	流水式	20.1 ~ 20.5	>73.46	17	-	-	Wildlife (1992)	32
6 GLP SBW-0008	藻類生長 阻害試験 原体	緑藻 (<i>Pseudo- kirchneriella subcapitata</i>)	初期 約1× 10 ⁴ 細胞 /mL	振盪 培養	24	ErC ₅₀ (0-72hr) : 0.00060 [NOECr (0-72hr) : 0.00023]				ABC (1992)	33
7 GLP SBW-0075	魚類急性 毒性試験 フルミオWDG/ ダイロード WDG (フルミオサジン 50%)	コイ (<i>Cyprinus carpio</i>)	10	止水式	21.6 ~ 22.1	210	182	182	182	住化テカ/ サービス(株) (2004)	35
8 GLP SBW-0076	ミジンコ類急性 遊泳阻害試験 フルミオWDG/ ダイロード WDG (フルミオサジン 50%)	オオミジンコ (<i>Daphnia magna</i>)	20	半止 水式	19.8 ~ 20.0	540	410	-	-	住化テカ/ サービス(株) (2004)	36
9 GLP SBW-0077	藻類生長 阻害試験 フルミオWDG/ ダイロード WDG (フルミオサジン 50%)	緑藻 (<i>Pseudo- kirchneriella subcapitata</i>)	初期細 胞濃度 1×10 ⁴ cells/mL	振盪 培養	22.8 ~ 23.4	ErC ₅₀ (0-72h) : 0.0080 [NOECr (0-72h) : 0.0010]				住化テカ/ サービス(株) (2004)	37

* : 原体は実測濃度に製剤は設定濃度に基づく値

*1 : 新学名は *Oncorhynchus mykiss*

(1) フルミオキサジン原体のコイを用いた急性毒性試験

(資料1)

試験機関：Springborn Smithers Laboratories

[GLP 対応]

報告書作成年：2004年

被験物質：フルミオキサジン原体

供試生物：コイ (学名 *Cyprinus carpio*)

一群各 10 匹、平均全長：4.9 cm、平均体重：1.7 g

方 法：

暴露条件：流水式 (10 回/日)

環境条件：試験にはガラス製水槽 (30 × 14.5 × 20 cm) を用い、試験液量を 6.5 L とした。照明時間は、明 16 時間/暗 8 時間。試験開始 24 時間前から給餌を止めた。

暴露期間中の水質は、pH 7.3、溶存酸素濃度は 5.7 mg/L 以上であった。

試験液の調製方法：

所定量のフルミオキサジン原体をジメチルホルムアミド (DMF) と硬化ヒマシ油 (HCO-40) が 1:1 の割合で混合された溶液を用いて混合し、一次試験原液を調製しこれを順次希釈して所定の設定濃度とした試験原液を調製した。各試験原液と希釈水を一定割合で混合容器に送水し混合器で連続攪拌して各試験液を調製し試験水槽に送水した。尚、対照区として井水のみ、助剤対照区として助剤溶液の試験区を設けた。

試験水温：21~22 °C

結 果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度：0.16、0.31、0.63、1.3、2.5 実測濃度 (平均)：0.068、0.20、0.42、0.84、1.3	
LC50 値 (mg/L)*	24 時間	>1.3
	48 時間	>1.3
	72 時間	>1.3
	96 時間	>1.3
NOEC (mg/L)*	1.3	
死亡例の認められなかった最高濃度 (mg/L)*	1.3	

*：結果はすべて、実測濃度 (平均) に基づく

暴露 96 時間後、いずれの試験濃度区あるいは対照区で死亡あるいは異常は認められなかった。実測濃度 (平均) に基づき、96 時間 LC50 値は >1.3 mg/L であった。最大無影響濃度 (NOEC) は 1.3 mg/L であった。

(2) フルミオキサジン原体のニジマスを用いた急性毒性試験

(資料2)

試験機関：住友化学工業株式会社

[GLP 対応]

報告書作成年：1989年

被験物質：フルミオキサジン原体

供試生物：ニジマス (学名 *Salmo gairdneri*)

一群各 10 匹、平均体長：5.31 ± 0.31 cm、平均体重：2.38 ± 0.38 g

方 法：

暴露条件；流水式 (8 回/日)

環境条件；試験にはガラス製水槽 (30 × 30 × 30 cm) を用い、試験液量を 20 L とした。

照明時間は、明 16 時間/暗 8 時間。試験開始 48 時間前から給餌を止めた。暴露期間中の水質は、pH 7.00~7.30、溶存酸素濃度は 8.30 mg/L 以上であった。

試験液の調製方法；

所定量のフルミオキサジン原体を 100 倍量の乳化剤 (*N, N*-ジメチルホルムアミド (DMF) と硬化ヒマシ油 (HC0-40) 1:1 の混合物) と混合し、試験原液を調製した。試験原液と希釈水を一定流速で混合して所定の設定濃度とした試験液を送水した。尚、対照区として脱塩素した水道水のみ、助剤対照区として助剤溶液の試験区を設けた。

試験水温：12.6~12.9℃

結 果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度：0.56、1.0、1.8、3.2、5.6 実測濃度 (平均)：0.56、0.92、2.0、2.9、5.4	
LC50 値 (mg/L)* (95%信頼区間)*	24 時間	2.9~5.4
	48 時間	2.9~5.4
	72 時間	2.9~5.4
	96 時間	2.3 (1.8~2.8)
NOEC (mg/L)*	0.92	
死亡例の認められなかった最高濃度 (mg/L)*	0.92	

*：結果はすべて、実測濃度 (平均) に基づく

対照区、助剤対照区及び 0.92 mg/L 以下の濃度区では死亡あるいは異常は認められなかった。

水面遊泳、基底静止、平衡失調、昏睡及び死亡が 2.0 mg/L 以上の濃度区で認められた。

実測濃度 (平均) に基づき、プロビット (probit) 法により算出された 96 時間 LC50 値は 2.3 mg/L

(95%信頼区間；1.8~2.8 mg/L) であった。最大無影響濃度 (NOEC) は 0.92 mg/L であった。

(3) フルミオキサジン原体のブルーギルを用いた急性毒性試験

(資料3)

試験機関：住友化学工業株式会社

[GLP 対応]

報告書作成年：1989年

被験物質：フルミオキサジン原体

供試生物：ブルーギル (学名 *Lepomis macrochirus*)

一群各 10 匹、平均体長：3.72 ± 0.09 cm、平均体重：1.26 ± 0.16 g

方 法：

暴露条件：流水式 (8回/日)

環境条件：試験にはガラス製水槽 (30 × 30 × 30 cm) を用い、試験液量を 20 L とした。

照明時間は、明 16 時間/暗 8 時間。試験開始 48 時間前から給餌を止めた。暴露期間中の水質は、pH 7.06~7.44、溶存酸素濃度は 7.26 mg/L 以上であった。

試験液の調製方法：

所定量のフルミオキサジン原体を 100 倍量の乳化剤 (*N,N*-ジメチルホルムアミド (DMF) と硬化ヒマシ油 (HCO-40) 1:1 の混合物) と混合し、試験原液を調製した。試験原液と希釈水を一定流速で混合して所定の設定濃度とした試験液を送水した。尚、対照区として脱塩素した水道水のみ、助剤対照区として助剤溶液の試験区を設けた。

試験水温：21.5~22.3℃

結 果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度：3.2、5.6、10、18、32 実測濃度 (平均)：2.1、3.9、6.3、9.4、21	
LC50 値 (mg/L)*	24 時間	>21
	48 時間	>21
	72 時間	>21
	96 時間	>21
NOEC (mg/L)*	3.9	
死亡例の認められなかった最高濃度 (mg/L)*	21	

*：結果はすべて、実測濃度 (平均) に基づく

対照区、助剤対照区及び 3.9 mg/L 以下の濃度区では死亡あるいは異常は認められなかった。呼吸異常及び水面遊泳が 6.3 mg/L 以上の濃度区で認められた。

実測濃度 (平均) に基づき、96 時間 LC50 値は >21 mg/L であった。最大無影響濃度 (NOEC) は 3.9 mg/L であった。

(4) フルミオキサジン原体のシーブスヘッドミノーを用いた急性毒性試験

(資料4)

試験機関：Springborn Laboratories, Inc.

[GLP 対応]

報告書作成年：1994年

被験物質：フルミオキサジン原体

供試生物：シーブスヘッドミノー (学名 *Cyprinodon variegatus*)

一群各 20 匹、平均全長：2.9 cm、平均体重：0.43 g

方 法：

暴露条件：流水式 (6.5 回/日)

環境条件：試験にはガラス製水槽 (39 × 20 × 25 cm) を用い、試験液量を 11 L とした。

照明時間は、明 16 時間/暗 8 時間。試験開始 48 時間前から給餌を止めた。暴露期間中の水質は、pH 7.8~7.9、溶存酸素濃度は 6.2 mg/L 以上であった。

試験液の調製方法：

所定量のフルミオキサジン原体をアセトンを用いて混合し、試験原液を調製した。試験原液と希釈水を一定速度で攪拌チャンバーに送水し最高試験濃度の試験液を調製した。これを希釈水で定比希釈 (希釈定数 60%) して残りの試験濃度の所定の設定濃度とした試験液を調製し、試験水槽に送水した。尚、対照区として濾過済みの天然海水のみ、助剤対照区として助剤溶液 (1.9 mL/L) の試験区を設けた。

試験水温：22℃

結 果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度：1.2、1.9、3.2、5.4、9.0 実測濃度 (平均)：0.60、1.1、1.6、2.6、4.7	
LC50 値 (mg/L)*	24 時間	>4.7
	48 時間	>4.7
	72 時間	>4.7
	96 時間	>4.7
NOEC (mg/L)*	4.7	
死亡例の認められなかった最高濃度 (mg/L)*	4.7	

*：結果はすべて、実測濃度 (平均) に基づく

暴露 96 時間後、いずれの試験濃度区あるいは対照区で死亡あるいは異常は認められなかった。実測濃度 (平均) に基づき、96 時間 LC50 値は >4.7 mg/L であった。最大無影響濃度 (NOEC) は 4.7 mg/L であった。

(5) フルミオキサジン原体のミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料5)

試験機関: Wildlife International Ltd.

[GLP 対応]

報告書作成年: 1992 年

被験物質: フルミオキサジン原体

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 (10 頭/300ml ピーカー × 2 連)

方 法:

暴露条件: 流水式 (22 回/日)

環境条件: 明 16 時間/暗 8 時間の明暗周期 (30 分の移行期間含む) で照明した。溶存酸素濃度は 7.8~8.2 mg/L、pH は 8.1~8.4 であった。

試験液の調製方法:

所定量のフルミオキサジン原体をジメチルホルムアミド (DMF) と硬化ヒマシ油 (HC0-40) が 1:1 の割合で混合された溶液を用いて混合し、一次試験原液を調製しこれを順次希釈して所定の設定濃度とした試験原液を調製した。各試験原液および希釈水を一定速度で混合槽に送液し試験液を調製し、更に混合槽からの試験水の流れを 2 分割しそれぞれを 300 mL のガラスピーカーに送水した。尚、対照区として井水のみ、助剤対照区として助剤溶液の試験区を設けた。

試験水温: 20.1~20.5℃

結 果:

試験濃度 (mg/L)	設定濃度: 15.6、25.9、43.2、72.0、120 実測濃度 (平均) ¹⁾ : 4.58、8.54、15.62、25.61、73.46	
EC50 値 (mg/L) [*] (95%信頼区間) [*]	24 時間	>73.46 ¹⁾
	48 時間	17 (14-22) ¹⁾
NOEC (mg/L) [*]	8.54 ¹⁾	

*: 結果はすべて、実測濃度 (平均) に基づく

1) 遠心分離しなかった水の分析値

暴露 48 時間後、いずれの試験濃度区で死亡率は低く最高濃度区で 15%、それ以下の濃度区では 0 から 10% の範囲であった。

本試験で認められた遊泳阻害は沈殿した化合物との機械的相互作用より説明された。48 時間 EC50 値は遠心分離したサンプル及び遠心分離しなかったサンプルではそれぞれ 5.9 及び 17 mg/L であった。最大無影響濃度 (NOEC) は 8.54 mg/L (非遠心分離の濃度) であると推定された。

(6) フルミオキサジン原体の藻類生長阻害試験

(資料6)

試験機関：ABC Laboratories, Inc.

[GLP 対応]

報告書作成年：1992年

被験物質：フルミオキサジン原体

供試生物：淡水産緑藻の1種 (学名 *Pseudokirchneriella subcapitata*)、

試験開始時 6日培養齢

初期濃度 約 1×10^4 cells/mL

方 法：

暴露条件；止水式 (振とう培養)

環境条件；pH 試験開始時 7.7 ± 0.3

照明 蛍光灯による連続照射下、照度 $800 \pm 10\%$ フート燭 (約 8600 lux)

振とう速度 100 rpm

試験液の調製方法；

所定量のフルミオキサジン原体をアセトンを用いて混合し、 $85 \mu\text{g/mL}$ の試験原液を調製し、その 0.20 mL を 2 L の滅菌藻類栄養培地に注入して $8.5 \mu\text{g/L}$ の試験用標準溶液 (助剤濃度 0.1 mL/L) を調製した。この試験用標準溶液を希釈して所定の設定濃度の試験液を調製した。また、対照区 (藻類培地のみ) および助剤対照区 (アセトン 0.1 mL/L 藻類培地) を設けた。(試験液量：100 mL/容器、3 連/区)

試験水温：24℃

結 果：

設定濃度 ($\mu\text{g/L}$)	0.54、1.1、2.1、4.3、8.5	
平均実測濃度 ($\mu\text{g/L}$) ¹⁾	0.23、0.37、0.79、1.6、3.3	
EC50 値 ($\mu\text{g/L}$) [*] (95%信頼限界) [*]	72 時間	1.2 (1.1~1.3) ²⁾
NOEC ($\mu\text{g/L}$) [*]		0.54
生長速度の比較 (速度法)		
ErC50 値 ($\mu\text{g/L}$) ^{**} (95%信頼限界) ^{**}	0~72 時間 ⁵⁾	0.60 (0.57~0.63) ³⁾
NOEC _r ($\mu\text{g/L}$) ^{**}		0.23 ⁴⁾

* : 試験条件下不安定な為、結果はすべて、設定濃度に基づく

** : 結果はすべて、平均実測濃度に基づく

1) 申請者が時間加重平均を算出

2) ロジスティックモデルにより算出

3) プロビット (Probit) 法により算出

4) 多重比較検定 (Dunnett) 法により算出

5) 申請者が計算ソフト Ecotox Statics ver. 2.6d (日本環境毒性学会) にて解析

暴露開始時の被験物質の実測濃度は 0.36、0.77、1.5、3.1、6.4 $\mu\text{g/L}$ であり、それぞれ設定濃度 (0.54、1.1、2.1、4.3、8.5 $\mu\text{g/L}$) の 67、70、71、72、75%であった。全体としての平均は設定濃度の $71 \pm 2.9\%$ であった。本試験条件下では安定でないことが示された。暴露 72 時間後において 1.1、2.1、4.3 および 8.5 $\mu\text{g/L}$ 濃度区で、対照区および助剤対照区と比較して有意な生長阻害作用が示された。

(7) フルミオキサジン 50%水和剤の魚類急性毒性試験

(資料7)

試験機関：住化テクノサービス株式会社
[GLP 対応]
報告書作成年：2004 年

被験物質：フルミオキサジン水和剤（フルミオ WDG、ダイロード WDG）

被験物質純度：50%水和剤

[組成] フルミオキサジン 50.0%
界面活性剤、鮚物質微粉等 50.0%

供試生物：コイ（学名 *Cyprinus carpio*）

一群 10 匹、

全長：3.7~4.2 cm（平均 3.9 cm）、体重：0.52~0.85 g（平均 0.66 g）

方法：

暴露条件：96 時間、止水式

環境条件：試験には 20L 容ガラス製水槽（30 × 30 × 30 cm）を用い、試験液量を 20 L とした。

照明は室内光で、明暗周期は明 16 時間/暗 8 時間であった。

暴露期間中の水質は、pH が 7.5~8.1、溶存酸素濃度は 5.1~8.4 mg/L であった。

試験液の調製方法：

所定量の被験物質を希釈水（脱塩素水：水道水を活性炭処理し、残留塩素等を除去した後、充分通気したもの）に加えて各設定濃度の試験液を調製した。

なお、対照区として希釈水のみが無処理対照区を設けた。

試験水温：21.6~22.1℃

結果：

設定試験濃度 (mg/L)	10、15、22、32、46、68、100、150、220、320	
LC ₅₀ 値 (mg/L) ¹⁾ (95%信頼限界)	24 時間	210 (150~320) ²⁾
	48 時間	182 (150~220) ²⁾
	72 時間	182 (150~220) ²⁾
	96 時間	182 (150~220) ²⁾
NOEC (mg/L) ¹⁾	22	

1) 設定濃度に基づき算出した。

2) 二項確率 (Binomial) 法により算出した。

中毒症状としては、32 mg/L 以上の濃度区で遊泳異常（動作緩慢）および横転が認められた。22 mg/L 以下の濃度区では何ら異常は観察されず、無処理対照区と同様であった。

調製した試験液は 10 mg/L 濃度区より白濁し、46 mg/L 以上の濃度区では不透明であった。調製 24 時間後より試験液は 10~68 mg/L の濃度区で半透明化するとともに沈殿が認められ、その後、時間の経過と共に半透明から透明に変わった。96 時間後には 100 mg/L 以上の濃度区でも不透明から半透明となった。

(8) フルミオキサジン 50%水和剤のミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料8)

試験機関：住化テクノサービス株式会社
[GLP 対応]
報告書作成年：2004 年

被験物質：フルミオキサジン水和剤（フルミオ WDG、ダイロード WDG）

被験物質純度：50%水和剤

[組成] フルミオキサジン 50.0%
界面活性剤、鉱物質微粉等 50.0%

供試生物：オオミジンコ（学名 *Daphnia magna*）

一群 20 頭（5 頭 × 4 連）（生後 24 時間以内の個体）

方法：

暴露条件：48 時間、半止水式（24 時間毎に換水）

環境条件：試験には 100 mL 容ガラス製ビーカーを用い、試験液量を 100 mL とした。

照明は室内光（790～1106 lux）で、明暗周期は明 16 時間／暗 8 時間であった。

暴露期間中の水質は、pH が 7.5～7.9、溶存酸素濃度は 8.5～8.8 mg/L であった。

試験液の調製方法：

所定量の被験物質を人工調製水 Elendt M4（OECD ガイドライン No. 211 オオミジンコ繁殖試験（1998 年）に示された培地）で定容して試験原液を調製した。この試験原液の所定量を Elendt M4 で定容して各設定濃度の試験液を調製した。なお、対照区として Elendt M4 のみの無処理対照区を設けた。

試験水温：19.8～20.0℃

結果：

設定試験濃度 (mg/L)	100、180、320、560、1000	
EC ₅₀ 値 (mg/L) ¹⁾ (95%信頼限界)	24 時間	540 (460～640) ²⁾
	48 時間	410 (360～460) ²⁾
NOEC (mg/L) ¹⁾	100	

1) 設定濃度に基づき算出した。

2) プロビット (Probit) 法により算出した。

中毒症状としては、24 時間の 320 mg/L 以上の濃度区および 48 時間の 180 mg/L 以上の濃度区で異常遊泳（自発的遊泳減少・平衡失調）が認められた。

調製した試験液の状態（外観）は暴露期間中、全ての濃度区で白濁および沈殿が見られた。

(9) フルミオキサジン 50%水和剤の藻類生長阻害試験

(資料9)

試験機関：住化テクノサービス株式会社

[GLP 対応]

報告書作成年：2004年

被験物質：フルミオキサジン水和剤（フルミオ WDG、ダイロード WDG）

被験物質純度：50%水和剤

[組成] フルミオキサジン 50.0%
界面活性剤、鉍物質微粉等 50.0%

供試生物：淡水緑藻（学名 *Pseudokirchneriella subcapitata*, ATCC22662 株）

初期生物量 1×10^4 cells/mL

方法：

暴露条件：72 時間、振盪培養

環境条件：pH 試験開始時 7.8~7.9、暴露 72 時間後 8.0~9.8

培養器内の照度 3800~4500 lux で連続照明

振盪速度 100 rpm

試験液の調製方法：

所定量の被験物質を OECD 培地（OECD ガイドライン No. 201 藻類生長阻害試験（1984 年）に示された培地）で定容して試験原液①を調製した。この試験原液①を OECD 培地で順次希釈して各試験濃度区原液を調製した。これらの試験濃度区原液の所定量を OECD 培地で定容して各設定濃度の試験液を調製した。

なお、対照区として OECD 培地のみの無処理対照区を設けた。

試験水温：22.8~23.4℃

結果：

設定試験濃度 (mg/L)	0.00046、0.0010、0.0022、0.0046、0.010、0.022	
EbC ₅₀ 値 (mg/L) ¹⁾ (95%信頼限界)	0~72 時間	0.0042 (0.0039~0.0045) ²⁾
NOECb (mg/L) ¹⁾	0~72 時間	0.0010 ³⁾
ErC ₅₀ 値 (mg/L) ¹⁾ (95%信頼限界)	0~72 時間 ⁵⁾	0.0080 (0.0075~0.0087) ²⁾
NOECr (mg/L) ¹⁾	0~72 時間 ⁵⁾	0.0010 ⁴⁾

1) 設定濃度に基づき算出した。

2) ロジット (Logit) 法により算出した。

3) 多重比較検定 (ノンパラメトリック Dunnett 法) により算出した。

4) 多重比較検定 (Dunnett 法) により算出した。

5) 申請者が計算ソフト Ecotox Statics ver. 2.6d により解析した。

暴露終了時、細胞の形態学的変化について光学顕微鏡下で観察した結果、0.010 および 0.022 mg/L 濃度区に軽度に膨張した細胞が認められた。0.0046 mg/L 以下の濃度区および無処理対照区では形態学的な異常は認められなかった。

調製した試験液は全て無色透明で、沈殿などは認められなかった。

2. 水産動植物以外の有用生物に対する影響

(1) ミツバチ・蚕・天敵昆虫等影響

No	試験の種類・被験物質	供試生物	1試験区当りの供試虫数	投与方法	投与量	試験結果	試験機関(報告年)
1	ミツバチ影響試験 急性毒性(接触) フルミホサジン原体	セイヨウミツバチ (成虫) (<i>Apis mellifera</i>)	1区 25頭 2反復	接触 投与 (胸部又は腹部 局所施用)	原体: 14, 23, 38, 63, 105 μg/Bee	LD50 接触(48hr): >105 μg/Bee	Wildlife (1990年)
2	蚕影響試験 急性毒性(経口) フルミホサジン原体	蚕 (3令幼虫) (<i>Bombyx mori</i>) 春嶺×鐘月	1区5頭 4反復	経口 投与 (混餌)	原体: 25, 50, 100mg/kg 餌	LC50 経口(96hr): >100mg/kg 餌 フルミホサジン原体の無 影響量は、100mg/kg 餌であった。	住化テクノ サービス(株) (1996年)
3	天敵昆虫等影響 試験 急性毒性(接触) フルミホサジン原体	ナミシトウ (2-3令幼虫) (<i>Harmonia axyridis</i>)	1区1頭 10反復	接触 投与 (トライアル 法)	原体: 10a 当り 50g ai 相当量	死虫率(24hr): 0.0% 死虫率(48hr): 0.0% は無処理区とほぼ 同等で、生存に及ぼ す影響は低い。	住化テクノ サービス(株) (2004年)
4	天敵昆虫等影響 試験 急性毒性(接触) フルミホサジン原体	タイリクヒメハカ ムシ(成虫) (<i>Orius strigicollis</i>)	1区 9-11 頭 5反復	接触 投与 (トライアル 法)	原体: 10a 当り 50g ai 相当量	死虫率(24hr): 3.9% 死虫率(48hr): 7.8% は無処理区とほぼ 同等で、生存に及ぼ す影響は低い。	住化テクノ サービス(株) (2004年)
5	天敵昆虫等影響 試験 急性毒性(接触) フルミホサジン原体	チャハムラサキ バチ(成虫) (<i>Aphelinus asychis</i>)	1区 8-16 頭 4反復	接触 投与 (トライアル 法)	原体: 10a 当り 50g ai 相当量	死虫率(24hr): 6.7% 死虫率(48hr) 15.6% は無処理区とほぼ 同等で、生存に及ぼ す影響は低い。	住化テクノ サービス(株) (2004年)

(2) 鳥類に対する影響

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(設定値)	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 GLP	急性経口 毒性試験 フルミホサジン 原体	コリン ウズラ (<i>Colinus virginianus</i>)	雌雄 各5羽	強制経 口投与	292、486、 810、1350、 2250mg/kg	LD50: >2250mg/kg NOEL: 2250mg/kg	いずれの投与群も試験 期間中、外観、行動 共正常であった。 体重、摂餌量に関して 投与に関連した影響 は認められなかった。	Wildlife International Ltd. (1990)
2 GLP	急性経口 毒性試験 フルミホサジン 原体	マガモ (<i>Anas platyrhynchos</i>)	雌雄 各5羽	強制経 口投与	292、486、 810、1350、 2250mg/kg	LD50: >2250mg/kg NOEL: 486mg/kg	いずれの投与群も死 亡例はなかった。 810mg/kg 以上で投与 直後に後肢脱力およ び協調運動消失が観 察された。 体重、摂餌量に関して 投与に関連した影響 は認められなかった。	Wildlife International Ltd. (1991)

VII. 使用時安全上の注意、解毒等

1. 使用時安全上の注意事項

[フルミオWDG]

- (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) 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洗眼すること。

[ダイロードWDG]

- (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) 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。
作業後は手足、顔などを石けんでよく洗い、うがいをするとともに洗顔すること。
- (3) 公園、堤とう等で使用する場合は、散布中及び散布後（少なくとも散布当日）に小児や散布に関係のない者が散布区域に立ち入らないよう縄囲いや立て札を立てるなど配慮し、人畜等に被害を及ぼさないよう注意を払うこと。
- (4) 使用残りの薬剤は必ず安全な場所に保管すること。

[グランドボーイWDG]

- (1) 誤飲、誤食などのないよう注意すること。
- (2) グリホシネートによる中毒に対しては、動物実験でフェノバルビタール製剤の投与が有効であると報告されている。
- (3) 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。
- (4) 本剤は皮膚に対して弱い刺激性があるので皮膚に付着しないよう注意すること。
付着した場合には直ちに石けんでよく洗い落とすこと。
- (5) 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。
作業後は手足、顔などを石けんでよく洗い、うがいをすること。
- (6) 公園、堤とう等で使用する場合は、小児や散布に関係のない者が作業現場に近づかないよう配慮するとともに居住者、通行人、家畜などに被害を及ぼさないよう注意を払うこと。また、散布後であっても、少なくともその当日は散布区域に立ち入らないように縄囲いや立て札を立てるなど配慮すること。
- (7) 使用残りの薬剤は必ず安全な場所に保管すること。

2. 製造時、使用時等における事故例

今までのところ、特に報告例はない。

VII. 毒性

<毒性試験一覧表>

A. 原体を用いた試験成績

資料No	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD50値または無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁
1-1 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各5	経口	♂♀:0, 5000	♂♀:>5000	住友化学 (1990年)	46
1-2 (GLP)	急性毒性 14日間観察	マウス	♂♀各5	経口	♂♀:0, 5000	♂♀:>5000	住友化学 (1990年)	47
1-3 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各5	経皮	♂♀:0, 2000	♂♀:>2000	住友化学 (1990年)	48
1-4 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各5	吸入	♂♀:0, 1550, 3930 mg/m ³ (4時間曝露)	♂♀:>3930 mg/m ³	住友化学 (1990年)	49
2-1 (GLP)	刺激性(眼) 72時間観察	ウサギ	♂♀各3	眼への適用	0.1g/眼	極く軽度の刺激性あり	住友化学 (1989年)	51
	刺激性(皮膚) 72時間観察		♂♀各3	皮膚への適用	0.5g/皮膚	刺激性なし		
3-1 (GLP)	皮膚感受性	モルモット	♂ 20	Maximization法	検体0.05mL(皮内投与)及び25%検体ワセリン軟膏0.4g(貼布)で感作後、25%検体ワセリン軟膏0.2gで誘発した。	皮膚感受性なし	住友化学 (1990年)	53
4 (GLP)	急性神経毒性	ラット	♂♀各12	経口	♂♀:0, 200, 700, 2000	神経毒性なし ♂♀:2000	WIL Research Laboratories, LTD (2011年)	55
5-1 (GLP)	亜急性毒性 (13週間)	ラット	主群: ♂♀各10 副群: ♂♀各6	飼料混入	♂♀: 0, 30, 300, 1000, 3000ppm ♂: 1.9, 19.3, 65, 196 ♀: 2.2, 22.4, 72.9, 218	♂: 300ppm ♀: 30ppm ♂:19.3 ♀:2.2	住友化学 (1991年)	60
5-2 (GLP)	亜急性毒性 (3ヵ月)	イヌ	♂♀各4	経口 (カプセル)	♂♀: 0, 10, 100, 1000	♂♀: 10	住友化学 (1993年)	70
5-3 (GLP)	亜急性毒性 (21日間)	ラット	♂♀各5	経皮	♂♀: 0, 100, 300, 1000	♂: 1000 ♀: 300	Hazleton (1991年)	78
6 (GLP)	反復経口投与 神経毒性	ラット	♂♀各12	飼料混入	♂♀:0, 500, 1500, 4500ppm ♂: 37, 110, 323 ♀: 41, 124, 358	神経毒性なし ♂♀: 4500ppm ♂: 323 ♀: 358	WIL Research Laboratories, LTD (2011年)	83
7-1 (GLP)	慢毒・発癌性 (2年)	ラット	主群: ♂♀各50 副群: ♂♀各24	飼料混入	♂♀: 0, 50, 500, 1000ppm ♂: 0, 1.8, 18, 36.5 ♀: 0, 2.2, 21.8, 43.6	発癌性なし ♂♀: 50ppm ♂:1.8 ♀:2.2	住友化学 (1993年)	90
7-2 (GLP)	発癌性 (1.5年)	マウス	主群: ♂♀各51 副群: ♂♀各15	飼料混入	♂♀: 0, 300, 3000, 7000ppm ♂: 0, 31.1, 314.9, 754.1 ♀: 0, 36.6, 346.4, 859.1	発癌性なし ♂♀: 300ppm ♂:31.1 ♀:36.6	住友化学 (1993年)	113
7-3 (GLP)	慢性毒性 (1年)	イヌ	♂♀各4	経口 (カプセル)	♂♀: 0, 10, 100, 1000	♂♀: 10	住友化学 (1993年)	135

資料No. 欄: アンダーラインは未評価の試験成績を示す。

資料No	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD50値または無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁
7-4	貧血発現検討試験	ラット	♀6	飼料混入	試験1:♀ 3000, 10000ppm 試験2:♀ 3000ppm	βカテリン合成阻害による小球性低色素性貧血が誘発された。また、体内にβカテリンの蓄積が認められた。	住友化学 (1995年)	145
7-5	in vitro PPO活性阻害の種差	ラット マウス イヌ				PPO阻害の程度: ラット>マウス>イヌ	住友化学 (1999年)	153
7-6	貧血発現検討試験	ラット マウス	♀6	飼料混入	ラット:0, 3000ppm マウス:0, 7000ppm	ラットでは顕著なβカテリン体および担鉄赤血球数の増加がみられた。マウスではβカテリン体のわずかな増加のみがみられた。	住友化学 (1999年)	154
7-7	貧血発現検討試験	イヌ	♀2	経口	0, 1000	βカテリン体の増加や血液に対する影響は認められなかった。	住友化学 (1999年)	157
7-8	貧血発現検討試験 (4週間)	サル	♀3	経口	0, 100, 300, 1000	1000mg/kgまでは貧血性の変化は認められなかった。	新日本科学 (2010年)	159
8-1 (GLP)	繁殖性	ラット	♂♀各30	飼料混入	♂♀: 0, 50, 100, 200, 3000 ppm	親及び繁殖性: 200ppm ♂:13.9 ♀:16.2 児:100ppm ♂:6.9 ♀:8.1 300ppmでF1♂交尾率低下傾向、P1とF1親の出産率低値が認められた。	Argus (1992年)	165
8-2 (GLP)	催奇形性	ラット	♀22	経口	♀: 0, 1, 3, 10, 30	母 獣: >30 胎 児: 10 30mg/kgで内臓及び骨格異常、胚致死作用及び発育遅延作用が認められた。	住友化学 (1990年)	175
8-3 (GLP)	催奇形性	ウサギ	♀20	経口	♀: 0, 300, 1000, 3000	母 獣: 1000 胎 児: 3000 催奇形性なし	Argus (1991年)	179
8-4 (GLP)	催奇形性	ラット	♀24~ 25	経皮	♀: 0, 30, 100, 300	母 獣: 300 胎 児: 100 300mg/kgで内臓及び骨格異常、胚致死作用及び発育遅延作用が認められた。	住友化学 (1991年)	181
8-5	発生毒性 臨界期検索	ラット	♀4~5匹	経口	400	発生毒性が誘発される最も感受性の高い発生段階は妊娠12日であった。	住友化学 (1993年)	185
8-6	胚・胎仔の 病理組織学的 検索	ラット ウサギ		経口	1000		住友化学 (1997年)	187
8-7	発生毒性メカニズム 検討 病理組織学的検索	ラット		経口	400		住友化学 (1997年)	193

資料No. 欄: アンダーラインは未評価の試験成績を示す。

資料No	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD50値または無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁
8-8	胚プロトポフィリンIX蓄積性 試験1	ラットウサギ		経口	1000	ラット胚にプロトポフィリンIXの蓄積が認められた。	住友化学 (1996年)	197
8-9	胚プロトポフィリンIX蓄積性 試験2	ラットウサギ		経口	ラット: 400 ウサギ: 1000	ラット胚のプロトポフィリンIX蓄積は妊娠11, 12日が最も顕著に認められた。	住友化学 (1997年)	200
8-10	プロトポフィリンゲン林シグゼ活性阻害 試験1	ラットおよびウサギミトコンドリア画分				PPO阻害の程度: ウサギ < ラット	SRI International (1993年)	203
8-11	プロトポフィリンゲン林シグゼ活性阻害 試験2	ラット, ウサギおよびヒトミトコンドリア画分				PPO阻害の程度: ウサギ < ヒト < ラット	SRI International (1996年)	205
8-12	プロトポフィリンゲン林シグゼ活性阻害 試験3 原体および代謝物 (3-OH-S-53482, 4-OH-S-53482, APF)	ラット肝臓ミトコンドリア画分				PPO阻害の程度: 4-OH-S-53482 < 3-OH-S-53482 < 原体 APFは活性阻害能なし	住友化学 (2011年)	207
8-13	ヘム合成および細胞増殖への影響 試験1 原体	ヒト赤血球系細胞				ヒト赤血球においてプロトポフィリンIX蓄積は認められたが、ヘム合成および細胞増殖には影響しなかった。	住友化学 (2012年)	209
8-14	ヘム合成および細胞増殖への影響 試験2 原体および代謝物 (3-OH-S-53482, 4-OH-S-53482, APF)	ヒト赤血球系細胞				ヒト赤血球において試験した代謝物はプロトポフィリンIX蓄積、ヘム合成および細胞増殖には影響しなかった。	住友化学 (2012年)	211
8-15	卵黄嚢由来赤芽球の形態の経時変化	ラット	♀12			胎齢11日から14日のラット胎児では循環赤芽球は同期化して分化する。	住友化学 (2011年)	213
9-1 (GLP)	変異原性 (復帰変異)	細菌			非S9mix, S9mix 共: 0, 50, 100, 200, 500, 1000, 2000 μ g/プレート	陰性	住友化学 (1989年)	215
9-2	変異原性 (染色体異常)	チャイニーズハムスター卵巣由来培養細胞			非S9mix, S9mix 共: 0, 3×10^{-5} , 1×10^{-4} , 2×10^{-4} , $5 \times 10^{-4}M$	陽性 (S9mix存在下)	住友化学 (1987年)	218
9-3 (GLP)	変異原性 (遺伝子突然変異)	チャイニーズハムスター肺由来培養細胞 (V79)			【試験1】非S9mix, S9mix 共 (4hr処理): 0, 14.1, 28.1, 56.3, 112.5, 225.0 μ g/mL 【試験2】非S9mix (24hr処理): 0, 14.1, 28.1, 56.3, 112.5, 225.0 μ g/mL S9mix (4hr処理): 0, 28.1, 56.3, 112.5, 337.5, 450.0 μ g/mL	陰性	Harlan Cytotest Cell Research GmbH (2011年)	220
9-4	変異原性 (小核試験)	マウス	♂:4	腹腔内	♂: 0, 300, 1000, 5000 mg/kg	陰性	住友化学 (1988年)	223
9-5 (GLP)	変異原性 (in vivoの染色体異常)	ラット	♂♀: 各5	経口	♂♀: 0, 1250, 2500, (♀のみ4400), 5000 mg/kg	陰性	住友化学 (1990年)	224

資料No. 欄: アンダーラインは未評価の試験成績を示す。

資料No	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD50値または無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁
9-6 (GLP)	変異原性 (DNA修復)	細菌			非S9mix : 0, 113, 225, 450, 900, 1800, 3600, 7200 μ g/ディスク S9mix : 0, 113, 225, 450, 900, 1800, 3600 μ g/ディスク	陰性	安評センター (1996年)	226
9-7 (GLP)	変異原性 (不定期DNA合成)	ラット肝細胞	♂; 各3	経口	0, 1250, 2500, 5000	陰性	住友化学 (1990年)	228
10	一般薬理	マウス	中枢神経系: ①一般症状: 5000mg/kgで軽度の自発運動減少、投与60分後回復。 ②運動量: 5000mg/kgで有意な減少。 ③睡眠: 5000mg/kgで睡眠時間の有意な延長。 ④抗痙攣: 影響なし。 ⑤鎮痛: 5000mg/kgで苦悶反応の有意な抑制 ⑥体温: 影響なし。 ⑦脳波: 影響なし。			住友化学 (1991年)	231	
		ウサギ	自律神経系: ①摘出回腸: (ウサギ) 10^{-5} g/mlで筋の緊張度低下。 (モルモット) 10^{-5} g/mlで収縮作用、アセチルコリン、ヒスタミン、セロトニン、塩化バリウムによる収縮反応の抑制もしくは消失					
		ウサギ モルモット	呼吸循環器系: ①呼吸・血圧・心拍数・心電図・血流量: 3mg/kg以上で呼吸促進、10mg/kg以上で血圧低下、心拍数低下、血流量低下。30mg/kgで死亡。 ②摘出心筋: 影響なし					
		イヌ モルモット	消化器系: ①腸管輸送能: 影響なし。 体性神経系: ①摘出横隔膜神経筋: 影響なし ②局所麻酔作用: 影響なし					
		マウス	水および電解質: ①尿量、尿中電解質: 5000mg/kgで尿量の減少、Na ⁺ 、K ⁺ の有意な上昇。					
		ラット ウサギ	①血液凝固: 影響なし。 ②溶血: 影響なし					
11 (GLP)	反復投与免疫毒性 (28日間)	ラット	♀; 10 (免疫機能検査群) 5 (血液学的検査群)	飼料混入	♀: 0, 500, 1500, 4500ppm (♀: 0, 42, 126, 371) 陽性対照群: シクロスファミド (CPS) を50 mg/kg/日の投与量で投与 24日から4日間連続で腹腔内投与 (投与液量10mL/kg)	免疫毒性: なし ♀: 4500ppm (371)	WIL Research Laboratories, LTD. ImmunoTox [®] , Inc. (2011)	240

資料No. 欄: アンダーラインは未評価の試験成績を示す。

B. 製剤を用いた試験成績

1. フルミオキサジン1.2%混合水和剤 (WDG)

資料No	試験の種類・ 期間	供試生物	1群当り 供試数	投与 方法	投 与 量 (mg/kg)	LD50値または 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁
製1-1 (GLP)	急性毒性 (フルミオキサジン水和剤:フルミオキサジン1.2%) 14日間観察	ラット	♂♀各5	経口	♂♀:0, 1600, 2300, 3300, 4600, 6500	♂: 2940 ♀: 3420	(株)ボツ リサーチセンター (1998年)	246
製1-2 (GLP)	急性毒性 (フルミオキサジン水和剤:フルミオキサジン1.2%) 14日間観察	マウス	♂♀各5	経口	♂♀:0, 600, 1000, 1500, 2400, 3800, 6000	♂: 1620 ♀: 1900	(株)ボツ リサーチセンター (1998年)	247
製1-3 (GLP)	急性毒性 (フルミオキサジン水和剤:フルミオキサジン1.2%) 14日間観察	ラット	♂♀各5	経皮	♂♀:0, 2000	♂♀:>2000	(株)ボツ リサーチセンター (1998年)	248
製1-4 (GLP)	刺激性(眼) (フルミオキサジン水和剤:フルミオキサジン1.2%)4週間観察	ウサギ	非洗浄群 ♂各3 洗浄群 ♂各3	眼への 適用	0.1g/眼	中等度の刺激性あり。 洗浄効果あり。	住友化学 (1998年)	249
	(皮膚) 14日間観察		♂各6	皮膚への 適用	0.5g/皮膚			
製1-5 (GLP)	刺激性(眼) (フルミオキサジン水和剤:フルミオキサジン1.2%) 実使用濃度: 20mg製剤/mL	ウサギ	♂各6	眼への 適用	0.1mL/眼 実使用濃度液(20mg製剤/ mL) 0.1mLを眼に適用	刺激性なし	住友化学 (1998年)	252
製1-6 (GLP)	皮膚感作性 (フルミオキサジン水和剤:フルミオキサジン1.2%)	モルモット	♀ 20	Maximiza - tion法	0.5%検体懸濁液0.1mL(皮 内投与)及び10%検体懸濁 液0.4mL(貼布)で感作後、 1%検体懸濁液0.2mLで誘 発した。	皮膚感作性なし	住友化学 (1998年)	253

2. フルミオキサジン50%水和剤 (WDG)

資料No	試験の種類・ 期間	供試生物	1群当り 供試数	投与 方法	投 与 量 (mg/kg)	LD50値または 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁
<u>製2-1</u> (GLP)	急性毒性 (フルミオキサジン 50%水和剤) 14日間観察	ラット	♂♀各5	経口	♂♀:5000	♂♀:>5000	Huntingdon Research Centre Ltd. (1991年)	255
<u>製2-2</u> (GLP)	急性毒性 (フルミオキサジン 50%水和剤) 14日間観察	ラット	♂♀各5	経皮	♂♀:2000	♂♀:>2000	Huntingdon Research Centre Ltd. (1991年)	256
<u>製2-3</u> (GLP)	刺激性(眼) (フルミオキサジン 50%水和剤) 7日間観察	ウサギ	♀6	眼への 適用	0.1mL容量(約50mg)/眼	ごく軽度の刺 激性あり	Huntingdon Research Centre Ltd. (1991年)	257
<u>製2-4</u> (GLP)	刺激性(皮膚) (フルミオキサジン 50%水和剤) 4日間観察	ウサギ	♂6	皮膚貼付	0.5g/皮膚	軽度の刺激性 あり	Huntingdon Research Centre Ltd. (1991年)	259
<u>製2-5</u> (GLP)	皮膚感作性 (フルミオキサジン 50%水和剤) 25日間観察	モルモット	♀20	Maximiza - tion法	1%検体(注射用水中)0.1mL (皮内投与)及び検体0.4mL (貼布)で感作後、60%およ び30%の検体(蒸留水中) 0.2mLで惹起した。	皮膚感作性なし	Huntingdon Research Centre Ltd. (1991年)	261

資料No. 欄：アンダーラインは未評価の試験成績を示す。

A. 原体を用いた試験成績

1. 急性毒性

(1) フルミオキサジン原体のラットにおける急性経口毒性試験

(資料1-1)

試験機関：住友化学工業株式会社

[GLP対応]

報告書作成年：1990年

検体：フルミオキサジン原体

純度：

試験動物：SD系ラット（7週齢、体重；雄217～235g、雌157～177g）、1群雌雄各5匹

試験期間：14日間観察

試験方法：検体を1%メチルセルロース（MC）に懸濁し、絶食した動物に1回経口投与した。対照群の動物には1%MCのみを投与した。

試験項目：一般症状および生死を14日間観察し、体重は投与前、投与後7および14日目に測定した。

観察期間終了時に生存していた全ての動物について肉眼的病理検査を実施した。

試験結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	♂♀とも；0、5、000
LD50 (mg/kg)	♂♀とも；>5、000
死亡開始および終了時間	死亡例なし
症状発現および消失時期	異常症状なし
最大無作用量 (mg/kg)	♂♀とも；>5、000
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	♂♀とも；5、000

中毒症状および死亡を認めず、体重および肉眼的病理検査においても検体投与の影響を認めなかった。

(2) フルミオキサジン原体のマウスにおける急性経口毒性試験

(資料1-2)

試験機関：住友化学工業株式会社

[GLP対応]

報告書作成年：1990年

検体：フルミオキサジン原体

純度：

試験動物：ICR系マウス（6週齢、体重；雄26.1～32.6g、雌19.0～21.6g）、
1群雌雄各5匹

試験期間：14日間観察

試験方法：検体を1%メチルセルロース（MC）に懸濁し、絶食した動物に1回経口投与した。対照群の動物には1%MCのみを投与した。

試験項目：一般症状および生死を14日間観察し、体重は投与前、投与後7および14日目に測定した。

観察期間終了時に生存していた全ての動物について肉眼的病理検査を実施した。

試験結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	♂♀とも；0, 5, 000
LD50 (mg/kg)	♂♀とも；>5, 000
死亡開始および終了時間	死亡例なし
症状発現および消失時期	異常症状なし
最大無作用量 (mg/kg)	♂♀とも；>5, 000
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	♂♀とも；5, 000

中毒症状および死亡を認めなかった。5, 000mg/kg投与群の雄の体重増加量は対照群よりも低かった。肉眼的病理検査においては検体投与の影響を認めなかった。

(3) フルミオキサジン原体のラットにおける急性経皮毒性試験

(資料1-3)

試験機関：住友化学工業株式会社

[GLP対応]

報告書作成年：1990年

検体：フルミオキサジン原体

純度：

試験動物：SD系ラット（7週齢、体重；雄232～253g、雌163～199g）、1群雌雄各5匹

試験期間：14日間観察

試験方法：検体を1%メチルセルロース（MC）に懸濁し、動物に1回経皮投与した。対照群の動物には1%MCのみを投与した。

試験項目：一般症状および生死を14日間観察し、体重は投与前、投与後7および14日目に測定した。

観察期間終了時に生存していた全ての動物について肉眼的病理検査を実施した。

試験結果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	♂♀とも；0、2,000
LD50 (mg/kg)	♂♀とも；>2,000
死亡開始および終了時間	死亡例なし
症状発現および消失時期	異常症状なし
最大無作用量 (mg/kg)	♂♀とも；>2,000
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	♂♀とも；2,000

中毒症状および死亡を認めず、体重および肉眼的病理検査においても検体投与の影響を認めなかった。

(4) フルミオキサジン原体のラットにおける急性吸入毒性試験

(資料1-4)

試験機関：住友化学工業株式会社

[GLP対応]

報告書作成年：1990年

検体：フルミオキサジン原体

純度：

試験動物：SD系ラット（6週齢、体重；雄215～248g、雌157～198g）、1群雌雄各5匹

試験期間：14日間観察

試験方法：検体はダストとして供給し、動物に連続4時間1回全身曝露した。ダストの発生にはダストフィーダー（DF-5型）を用いた。対照群には空気のみを曝露した。

曝露条件は以下の通りである。

チャンパー容積； 0.56m³

通気量； 120L/分

噴射圧； 2.0kg/cm²

曝露時間； 4時間

曝露部位； 全身

チャンパー内温度； 23.5～25.0℃

チャンパー内湿度； 28～47%

曝露時間中の名目気中濃度は、4時間の連続曝露で消費した検体をチャンパー内の総通気量で除して算出した。曝露開始後約1時間目および3時間目にチャンパー内のダストを吸引し、シリカゲルカラムに捕集した。捕集されたダストをアセトンで溶出したのち、フルミオキサジン原体を液体クロマトグラフィーで分析した。分析値、吸引空気量および検体の純度からフルミオキサジン原体の気中濃度を算出した。

名目気中濃度； 9.56および33.03g/m³

実測気中濃度； 1,550および3,930mg/m³

尚、実測気中濃度3,930mg/m³は曝露可能な最高濃度であった。

粒子径はアンダーセンサンプラーを用いて曝露時間中に2回測定した。

1,550mg/m³群の平均粒子径； 4.99～5.27μm

3,930mg/m³群の平均粒子径； 5.99～6.18μm

粒子径分布：

粒子径	累積分布率 (%) a)	
	1,550mg/m ³	3,930mg/m ³
≥ 11.0	100.0	100.0
7.0 ~ 11.0	86.9	81.6
4.7 ~ 7.0	71.7	61.2
3.3 ~ 4.7	42.9	33.5
2.1 ~ 3.3	21.3	15.6
1.1 ~ 2.1	8.9	5.3
0.65 ~ 1.1	2.8	1.3
0.43 ~ 0.65	0.9	0.4
≤ 0.43	0.4	0.3

a) 2回の測定値の平均値

試験項目：曝露当日および曝露終了後14日間、中毒症状および生死を観察した。体重は曝露開始前、曝露終了後3日目、7日目および14日目に測定した。観察期間終了時に生存していた動物について肉眼的病理検査を実施した。鼻腔、喉頭、気管および肺の病理組織学的検査を0および3,930mg/m³群の全例について実施した。

試験結果：

投与方法	吸入
曝露濃度 (mg/m ³)	♂♀とも；0、1,550、3,930
LC50 (mg/m ³)	♂♀とも；>3,930
死亡開始および終了時間	死亡例なし
症状発現および消失時期	発現；♂♀とも曝露開始後30分 消失；♂♀とも曝露終了後2時間以内
最大無作用量 (mg/m ³)	♂♀とも；<1,550
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/m ³)	♂♀とも；3,930

異常症状として呼吸不規則、呼吸緩徐および自発運動減少を認めた。体重、肉眼的病理検査および病理組織学的検査においては検体投与の影響を認めなかった。

2. 皮膚及び眼に対する刺激性

(1) フルミオキサジン原体のウサギにおける眼および皮膚に対する刺激性試験

(資料2-1)

試験機関：住友化学工業株式会社

[GLP対応]

報告書作成年：1989年

検体：フルミオキサジン原体

純度：

試験動物：New Zealand White 系雌雄ウサギ (16週齢、体重；2.60~3.13kg)

[眼に対する刺激性試験]

観察期間：3日間観察

試験方法：1匹当たり0.1gの検体を6匹のウサギ (雄3匹、雌3匹) の片側下眼瞼結膜嚢に適用し、1秒間眼瞼を閉じさせたのち、経時的に観察した。他眼は対照とした。

観察：検体適用後1、24、48および72時間目に角膜、虹彩および結膜を観察し、Draizeの判定基準に従い、眼の局所反応を点数化して記録した。

刺激性の評価はKay and Calandraの方法に従った。

試験結果：Draizeらの判定基準による局所反応の平均点は以下の通りであった。

組 織	刺激反応の 最高評点	適用後の経過時間			
		1時間	24時間	48時間	72時間
角 膜	80	0.0	0.0	0.0	0.0
虹 彩	10	1.7	0.0	0.0	0.0
結 膜	20	4.0	1.3	0.0	0.0
(潮紅)	(6)	(2.0)	(1.3)	(0.0)	(0.0)
(浮腫)	(8)	(2.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)
(眼脂)	(6)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)
合 計	110	5.7	1.3	0.0	0.0

適用後1時間目の観察において強さ1の結膜潮紅、強さ1の結膜浮腫および強さ1の虹彩充血を認めた。適用後24時間目の観察において強さ1の結膜潮紅を認めた。これらの局所反応は適用後48時間目には消失した。

以上の結果から、フルミオキサジン原体はウサギの眼に対して極く軽度の刺激性ありと結論した。

[皮膚に対する刺激性試験]

観察期間：3日間観察

試験方法：6匹のウサギ（雄3匹、雌3匹）の背部を剪毛した。正中線をはさんで背部を2分し、一方に「#」型の創傷をつけた。コーンオイルで湿らせたリント布（2.5×2.5cm）に0.5gの検体を塗布後、無傷および有傷の各部位に貼布し、サージカルテープで4時間閉塞適用した。適用後リント布を取り除き、皮膚に付着した検体をアセトンを含ませた脱脂綿で拭き取ったのち、経時的に観察した。

観察：検体除去後4.5、24、48および72時間目に適用部位を観察し、Draizeの判定基準に従い、皮膚の局所反応を点数化して記録した。

試験結果：Draizeらの判定基準による局所反応の平均点は以下の通りであった。

適用部位	反応の種類	刺激反応の最高評点	適用後の経過時間			
			4.5時間	24時間	48時間	72時間
無傷	紅斑	4	0.0	0.0	0.0	0.0
	浮腫	4	0.0	0.0	0.0	0.0
	合計	8	0.0	0.0	0.0	0.0
有傷	紅斑	4	0.0	0.0	0.0	0.0
	浮腫	4	0.0	0.0	0.0	0.0
	合計	8	0.0	0.0	0.0	0.0

観察期間を通じて無傷および有傷部位とも紅斑や浮腫等の局所反応を認めなかった。

以上の結果から、一次刺激率は0となり、フルミオキサジン原体はウサギの皮膚に対して刺激性なしと結論した。

3. 皮膚感作性

(1) フルミオキサジン原体のモルモットにおける皮膚感作性試験 (Maximization Test)

(資料 3-1)

試験機関：住友化学工業株式会社

[GLP 対応]

報告書作成年：1990 年

検体：フルミオキサジン原体

純度：

試験動物：Hartley 系雄モルモット (7 週齢、体重；369~490g)、1 群 5 匹または 20 匹

試験方法：Maximization Test により実施した。

①感作

[皮内] モルモットの肩甲骨上を剪毛し、正中線をはさんだ皮膚 (2×4cm) の両側各 3 箇所を投与部位とし、以下の試料を 1 箇所当り 0.05mL ずつ皮内投与した。

上部；蒸留水と Freund complete adjuvant (FCA) との等量乳化液

中間部；検体の 1% コーンオイル溶液または DNCB* の 0.05% コーンオイル溶液 (*2,4-ジニトロクロロベンゼン)

下部；検体の 2% FCA 溶液と蒸留水との等量乳化液または DNCB の 0.1% FCA 溶液と蒸留水との等量乳化液

[経皮] 皮内感作の 6 日後、10% ラウリル硫酸ナトリウムワセリン軟膏 0.2g を肩甲骨上部の皮膚 (2×4cm) に適用後、その翌日に 0.4g の 25% 検体ワセリン軟膏または 0.4mL の 0.5% DNCB コーンオイル溶液を含ませたリント布 (2×4cm) を肩甲骨上に 48 時間閉塞貼布し、二次感作を行った。

別に検体非感作群および DNCB 非感作群を設け、検体あるいは DNCB を除いて同様の処置を行った。

②誘発

二次感作の 2 週間後、モルモットの腹側部を剪毛し、0.2g の 25% 検体ワセリン軟膏または 0.2mL の 0.5% DNCB コーンオイル溶液を含ませたリント布 (2×2cm) を 24 時間閉塞貼布した。非感作群の動物に対しても同様の処置を行った。

観察：誘発の貼布除去後、24 および 48 時間目に貼布部位の皮膚反応の強さを紅斑と浮腫に分けて判定した。評価は Magnusson and Kligman の判定基準に従った。体重は初回感作時および最終観察終了時の 2 回測定した。

試験結果：観察した皮膚感作性反応は以下の通りであった。

群	フルミオキサジン原体								DNCB								
	感作群				非感作群				感作群				非感作群				
誘発後の時間	24		48		24		48		24		48		24		48		
局所反応 ^{a)}	E	S	E	S	E	S	E	S	E	S	E	S	E	S	E	S	
反応の 程度 ^{b)}	0	20	20	20	20	20	20	20	20	0	0	0	0	5	5	5	5
	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1	4	4	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0	2	4	1	1	0	0	0	0
陽性率 (%)	0				0				100				0				

a) E ; 紅斑、S ; 浮腫

b) 0 ; 変化なし、1 ; 軽度、2 ; 中等度、3 ; 強度

検体感作群および非感作群ともいずれの観察においても紅斑、浮腫等の局所反応を認めなかった。一方、陽性対照の DNCB 感作群では誘発貼布除去の 24 および 48 時間目に中等度ないし強度の紅斑および浮腫を全例に認めた。

以上の結果から、フルミオキサジン原体は本試験条件下 (Maximization 法) で皮膚感作性なしと結論した。

4. 急性神経毒性

フルミオキサジン原体のラットを用いた急性神経毒性試験

(資料 4)

試験機関：WIL Research Laboratories, LTD

[GLP 対応]

報告書作成年：2011 年

検 体：フルミオキサジン原体

検体純度：

供試動物：CD (SD) 系ラット、1 群雌雄各 12 匹、約 6 週齢 (42 日齢以上)、

体重；雄 148～233 g、雌 136～189 g

観察期間：14 日間

投与方法：検体を 0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁して 200、700 および 2000 mg/kg (投与液量 10 mL/kg) の投与量で単回強制経口投与した。対照群には媒体 (0.5%メチルセルロース水溶液) のみを同様に投与した。

投与量設定根拠；

観察・検査項目および結果：

死亡率；全動物について生死および瀕死状態を 1 日 2 回 (午前、午後) 観察した。

すべての動物が計画的屠殺時 (試験 15 日) まで生存していた。

一般状態および詳細な症状の観察；全動物について一般状態を 1 日 1 回観察した (但し、総合機能観察の実施日は除く)。観察項目には皮膚および被毛の外観変化、眼、粘膜、呼吸器、循環器、自律神経および中枢神経系機能、身体運動活性および行動パターンの変化を含む。また、詳細な症状の観察を投与後約 24 時間に行った。オープンフィールドで歩行、姿勢、間代性あるいは強直性の動き、常同行動 (過度の毛づくろい、旋回)、異常行動 (自傷、後ずさり)、および皮膚の損傷および脱毛のような持続性の徴候について観察した。

一般状態および詳細な症状の観察において検体投与に関連した症状所見は認められなかった。

体重変化；全動物について検体投与の1週間前（試験-7日）から少なくとも週1回体重を測定した。

体重および体重増加量に検体投与による影響は認められなかった。

総合機能観察；投与開始前（試験-6日）、試験0日（投与日）の最大影響発現時点（投与後8時間）、試験7日および14日に全動物を対象として、以下の項目について検査を行った。

ホームケージ内観察；姿勢、痙攣／振戦、便の硬さ、嘔み付き、眼瞼閉鎖
 保定観察；ケージからの取り出しやすさ、流涙／色素涙、立毛、眼瞼閉鎖、眼球突出、赤色／痂皮様附着物、動物の取り扱いやすさ、流涎、被毛外観、呼吸数／状態、粘膜／眼／皮膚の色調、筋緊張
 オープンフィールド観察；運動性、立ち上がり、痙攣／振戦、毛づくろい、異常／常同行動、動き出しまでの時間、歩行、覚醒、排尿／排便、歩行スコア、後ずさり
 感覚機能観察；接近反応、驚愕反応、瞳孔反応、前肢伸展、空中正向反射、接触反応、テイルピンチ反応、瞬目反応、後肢伸展、嗅覚機能評価
 神経筋観察；後肢伸筋力、後肢開脚幅、握力ー前肢および後肢、ローターロッド検査
 生理学的観察；カタレプシー、体重、体温

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を下表に示す。

[保定観察]

性別	雄				雌			
	0	200	700	2000	0	200	700	2000
投与量 (mg/kg)	0	200	700	2000	0	200	700	2000
検査時期 (日)	14				14			
項目\検査動物数	12	12	12	12	12	12	12	12
ケージからの取り出しやすさ；非常に簡単	11	12	11	11	4	8	9	↑10

対照群との有意差検定は Fisher 直接確率検定を用いて行った（両側検定、 $\uparrow\downarrow$ ： $P < 0.05$ ）。

表中の数値は所見の認められた動物数。

[オープンフィールド観察]

性別	雄				雌			
投与量 (mg/kg)	0	200	700	2000	0	200	700	2000
検査時期 (日)	7				7			
毛づくろい回数	100	150	0	100	100	↑800	300	300

一元配置分散分析後、Dunnett 検定を用いて対照群との有意差検定を行った (両側検定、 $\uparrow \downarrow$: $P < 0.05$)。

表中の数値は変動の目安として対応する対照群を 100 とした場合の値を表したものを。

総合機能観察において、検体投与に関連した影響は認められなかった。

保定観察において、試験 14 日に 2000 mg/kg 群の雌でケージからの取り出しやすさで対照群と比較して統計学的有意差が認められた。しかしながら、本所見を認めた動物は試験開始前 (試験-6 日) と同数例であったことから、試験 14 日における本所見は検体投与に関連したものとは考えられなかった。

オープンフィールド観察では、200 mg/kg/群の雌において試験 7 日に、対照群と比較して毛づくろい回数の統計学的に有意な高値 (対照群 0.1 回に対して 0.8 回) が認められたが、同群の試験開始前の値 (0.5 回) と同程度であり、用量相関性も認められないことから、検体投与に関連したものとは考えられなかった。

その他、ホームケージ内観察、神経筋観察、感覚機能観察および生理学的観察において統計学的に有意な変化は認められなかった。

自発運動量; 投与開始前 (試験-6 日)、試験 0 日 (投与日) の最大影響発現時点 (投与後 8 時間)、試験 7 日および 14 日に全動物を対象として、プラスチック製ケージ内における移動運動量および総運動量を赤外線ビームセンサーを用いて 60 分間 (10 分間毎にデータ集計) 測定した。

総運動量あるいは移動運動量のいずれにおいても統計学的に有意な変化は認められず、検体投与による影響は認められなかった。また、ハビチュエーションパターンに顕著な変化は認められなかった。

脳の重量および形態計測; 試験 15 日に全動物を対象として、4.0%パラホルムアルデヒド / 1.4%グルタルアルデヒド溶液を用いて *in situ* 灌流固定した後、脳の重量およびサイズ (長さ (嗅球を除く) および幅) 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次表に示す。

性別		雄			雌		
投与量 (mg/kg)		200	700	2000	200	700	2000
脳	重量	104	103	102	97	98	↓96
	長さ	100	↑103	102	98	99	99
	幅	↑102	↑103	↑103	99	99	99

一元配置分散分析後、Dunnett 検定を用いて対照群との有意差検定を行った (両側検定、↑ ↓ : $P < 0.05$, ↑ ↓ : $P < 0.01$)。

脳重量および形態計測において、検体投与による影響は認められなかった。

すべての検体投与群の雄において、用量相関性のある脳の平均幅の統計学的に有意な高値が認められたが、これらの平均値 (15.4~15.6 mm) は背景データ (14.7~15.5 mm) と同程度であり、平均脳重量の高値は認められなかったことから、検体投与による関連したものではないと考えられた。

700 mg/kg 群の雄において、脳の平均の長さに有意な高値が認められたが、用量相関性は認められなかったことから、検体投与に関連したものではないと考えられた。

また、2000 mg/kg 群の雌の平均脳重量に有意な低値が認められたが、その平均値 (1.86 g) は背景データの対照群の平均値 (1.67~1.98 g) と同程度であり、同群の脳の形態計測において対応する変化が認められなかったことから、検体投与に関連したものではないと考えられた。

肉眼的病理検査 ; 試験 15 日に全動物を対象として、灌流固定後、肉眼的変化、脳および脊髄の色調異常あるいは病変について調べた。

いずれの検体投与群の雌雄においても肉眼的病変は認められなかった。

病理組織学的検査 ; 試験 15 日に対照群および 2000 mg/kg 群の雌雄各 6 匹を対象に、灌流固定後、以下の組織について病理標本を作成し、検鏡した。

脳 (嗅球、大脳皮質 (2 レベル)、海馬/歯状回、基底核、視床、視床下部、中脳、小脳、橋および延髄)、脊髄 (頸膨大 C3~C7 および腰膨大 T13~L4)、三叉神経節/神経、腰部後根神経節 (T13~L4)、腰部後根線維 (T13~L4)、腰部前根線維 (T13~L4)、頸部後根神経節 (C3~C7)、頸部後根線維 (C3~C7)、頸部前根線維 (C3~C7)、頸部脊髄神経、腰部脊髄神経、坐骨神経 (中大腿部) (2)、坐骨神経 (坐骨切痕) (2)、腓腹神経 (2)、脛骨神経 (2)、腓骨神経 (2)、視神経、眼球、骨格筋 (腓腹筋)、その他の部位 (必要と認められた場合)

(2) ; 右後肢の 2 切片 (横断および縦断切片)

中枢神経系組織はパラフィン包埋、末梢神経系組織はプラスチック包埋し、へ

マトキシリン-エオジン染色した。

2000 mg/kg 群の中樞神経系あるいは末梢神経系のいずれにおいても、検体投与に関連した病理組織学的病変は認められなかった。

認められた所見はすべて、同系統同週齢のラットに通常認められるものであり、検体投与に関連したものではないと考えられた。

以上の結果から、フルミオキサジン原体のラットに対する単回経口投与による急性神経毒性試験において、一般状態および詳細な症状の観察、体重、機能観察総合検査、自発運動量、神経病理学的検査（脳重量および形態計測、肉眼的病理検査、病理組織学的検査）において検体投与による影響は認められなかった。従って、神経毒性に関する無影響量（NOEL）^{申請者注} は 2000 mg/kg であると判断された。

申請者注：神経毒性に関する無毒性量（NOEL）について

報告書中には無毒性量（NOEL）について記載していないが、いずれの投与群においても検体投与による影響は認められていないことから、無影響量と同様に無毒性量は 2000 mg/kg であると判断した。

5. 亜急性毒性

(1) フルミオキサジン原体のラットにおける3カ月間亜急性毒性試験

(資料5-1)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1991年 [GLP 対応]

検体：フルミオキサジン原体

純度：

試験動物：SD ラット (開始時5週齢、体重：雄 132~156g、雌 105~130g)

1 群主群雌雄各 10 匹、途中屠殺群雌雄各 6 匹

途中屠殺群については5週間投与後に屠殺した。

試験期間：3 カ月 (投与開始；1989 年 2 月 29 日、最終屠殺；1989 年 6 月 1 日)

投与方法：検体を雌雄に 0、30、300、1000 および 3000ppm の濃度で基礎飼料に混入し、3 カ月にあたって自由に摂取させた。

[投与量設定根拠]

試験項目および試験結果：

一般症状および死亡率；投与期間を通じて、全動物について一般症状および死亡の有無を1日1回以上観察した。投与12週(投与開始より84日)で雌の3000ppm群の1例(動物番号：150)の死亡が認められた。本動物は投与8週より耳介、眼球、四肢の蒼白が認められ、投与12週には自発運動減少が認められた。

投与8週より雌の3000ppm群の数例において耳介、眼球、四肢の蒼白が認められた。

体重変化；全動物について投与開始日に体重測定し、その後は投与期間を通じて週に1回測定を行った。屠殺日には全動物について体重測定を行った。投与7週より雄の30、1000ppm群で体重の高値が認められたが、用量相関性のないことから検体投与による影響とは考えられなかった。体重の高値は、途中屠殺による偶発的な平均体重の偏りによるものと考えられた。投与期間を通じて体重について検体投与による変化は認めなかった。

摂餌量；摂餌量は各ケージごとに連続 48 時間（体重測定日を含む）の測定を行った。

体重比摂餌量は体重および摂餌量から計算した。

投与 1 週に雄の 3000ppm 群で摂餌量および体重比摂餌量の低値が、雌の 1000ppm 以上の投与群で体重比摂餌量の低値が認められたが、その後回復した。

その他、統計学的有意な変化も認められた例があったが、一貫性がなく用量相関性も認められなかったことより、検体投与に起因する変化であるとは考えられなかった。

検体摂取量；主群の投与期間中の一日当りの平均検体摂取量は次の通りであった。

投 与 量 (ppm)	雄				雌			
	30	300	1000	3000	30	300	1000	3000
検体摂取量 (mg/kg/日)	1.9	19.3	65.0	196	2.2	22.4	72.9	218

摂水量；摂水量は各ケージごとに連続 48 時間（体重測定日を含む）の測定を行った。

体重比摂水量は体重および摂水量から計算した。投与期間を通じて摂水量に変化は認められなかった。

尿検査；途中屠殺群では投与 4 週に、主群では投与 12 週の午前中に新鮮尿（強制排尿による）を採取した。検査項目は以下の通りである。

pH、ブドウ糖、タンパク、ケトン体、潜血、ビリルビン、ウロビリノーゲン
投与 5 週および投与 12 週とも変化は認められなかった。

眼科学的検査；投与 13 週に対照群の雌雄全例、1000ppm 群では雌のみ、3000ppm 群では雌雄全例について実施した。

雌の 3000ppm 群の 2 例（動物番号 146、147）において眼底血管の不明瞭化が認められた。

血液学的検査；一晚の絶食の後に途中屠殺群、主群ともにエーテル麻酔下で腹大動脈より血液サンプルを採取した。動物は放血により致死させた。測定項目は以下に示した。

赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値、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)、
網赤血球数および比率、白血球数、血小板数、赤芽球数および比率
白血球分類 [好中球数、リンパ球数、単球数、好酸球数、好塩基球数]

対照群と比べて統計学的に有意差を認めた項目を次頁の表にまとめた。

検査項目	検査 時期 (週)	雄				雌			
		30 ppm	300 ppm	1000 ppm	3000 ppm	30 ppm	300 ppm	1000 ppm	3000 ppm
赤血球数	5								▽94
	12				▲108				
血色素量	5			▼93	▼89			▼90	▼73
	12			▼95	▼93				▼64
ヘマトクリット値	5				▼94			▼93	▼78
	12				▽95				▼70
MCV	5			▼93	▼90			▼88	▼83
	12			▼94	▼89		▽97	▼86	▼82
MCH	5			▼91	▼85			▼85	▼77
	12			▼93	▼86		▽97	▼83	▼75
MCHC	5			▼98	▼95			▼96	▼93
	12			▽99	▼98			▼96	▼91
白血球数	12								▲146
好中球数	5								▲192
	12								△192
好酸球比	5							▲170	
	12								▼40
好塩基球比	5								△400
網赤血球比	5				▲224				▲960
	12				▲178			△179	▲400
赤芽球比	5				▲ a				▲5300
	12				▲ a				▲ a

表中の数値は対照群に対する比率 (%) を表す。

a: 対照群値 0 により、比率は表わせない。

△、▽; P<0.05、▲、▼; P<0.01

有意差の検定はLSD法を用いて行なった。

上記表において、好酸球比および好塩基球比以外は検体投与による影響と考えられた。途中屠殺群の雌の1000ppmの好酸球比の高値は用量相関性に欠ける変化であり、主群の雌の3000ppmにおける好酸球比の低値(対照群2.0%に対して3000ppm0.8%)および途中屠殺群の雌の3000ppmの好塩基球比の高値(対照群0.1%に対して3000ppm0.4%)は、いずれも変化の程度は小さく、かつ絶対値(好酸球数および好塩基球数)では統計学的有意差が認められないことから検体投与による影響とは考えられなかった。

骨髄検査; 主群の全動物について大腿骨塗抹標本を作製した。メイ・ギムザ染色を施し、顕微鏡下にて顆粒球系細胞と赤芽球系細胞を分類し、比率(M/E比)を算出した。

雄の 3000ppm 群および雌の 1000ppm 以上の投与群で顆粒球系細胞/赤芽球系細胞の比の低値が認められた。

血液生化学的検査；

上記の血液学的検査における同一の検査時期、動物を対象として、その血漿を用いて以下の項目について測定した。

総蛋白、タンパク分画、A/G比、血糖、総コレステロール、
トリグリセライド、リン脂質、総ビリルビン、直接ビリルビン、
尿素窒素、クレアチニン、GOT、GPT、ALP、 γ -GTP、
LDH、CPK、コリンエステラーゼ、ロイシンアミノペプチターゼ、
ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム、無機リン

なお、群間で総タンパク量が有意な変化を示したために、血清タンパク分画は総タンパク量および各タンパク分画の比率から計算した絶対値を用いて評価した。

対照群と比べて統計学的に有意差を認めた項目を以下の表にまとめた。

検査項目	検査時期(週)	雄				雌			
		30 ppm	300 ppm	1000 ppm	3000 ppm	30 ppm	300 ppm	1000 ppm	3000 ppm
総蛋白	12								▽94
血糖	5		△111	△112					
トリグリセライド	5	▽64		▼60	▽68				
カリウム	5		▼91					△114	▲116
総ビリルビン	5								▲200
クレアチニン	5	▽83	▽83	▼83	▽83				
	12	▼83	▽83	▼67	▼67				
γ -GTP	12								▲267
無機リン	5							△110	▲111
コリンエステラーゼ	5								▼59
	12								▼62
α 1グロブリン (絶対値)	5					▽82	▽87		▼77
	12								▼73
β グロブリン (絶対値)	12								▽91
A/G比	12								▲114
GOT	12				▽82				

表中の数値は対照群に対する比率(%)を表す。

有意差の検定はLSD法を用いて行なった(△、▽; P<0.05、▲、▼; P<0.01)。

上記表において、雌の 1000ppm および 3000ppm の各検査項目の高値あるいは低値、および雄の 3000ppm の GOT の低値は検体投与によるものと考えられた。また、症状および眼科学的検査等で顕著な貧血を示した主群の 3000ppm の雌 2 例(動物番号 146 および 147)において、BUN、アルカリホスファターゼ、GOT、GPT、LDH、 γ -グルタミルトランスアミナーゼ、トリグリセライド、総ビリルビン、直接ビリルビンの高値傾向ならびにコリンエステラーゼの低値傾向が認められ、検体投与による変化と考えられた。

一方、途中屠殺群の雄の 300ppm および 1000ppm の血糖の高値、雄の 300ppm のカリウムの低値および雌の 30ppm および 300ppm の α 1グロブリンの低値は、用量相関性に欠ける変化であり検体投与による変化とは考えられなかった。また、途中屠殺群の雄の 30、1000、3000ppm 群におけるトリグリセライドの低値(対照群:47mg/dl、30ppm:30mg/dl、300ppm:38mg/dl、1000ppm:28mg/dl、3000ppm:32mg/dl)は、変化の程度も小さくかつ用量相関性も明らかでないため、検体投与による影響とは考えられなかった。以下に示す、雄の全ての投与群におけるクレアチニンの低値は、変化の程度は小さくかつ用量相関性も明らかでないことから検体投与による影響とは考えられなかった。

雄におけるクレアチニン測定値 (mg/dl)

検査時期 (週)	0ppm	30ppm	300ppm	1000ppm	3000ppm
5	0.6	0.5	0.5	0.5	0.5
12	0.6	0.5	0.5	0.4	0.4

臓器重量；計画屠殺以前に死亡した雌の 1 例の動物を含めて、全動物の以下の臓器について臓器重量を測定した。

肝臓、腎臓、脾臓、心臓、脳、精巣、前立腺、副腎*、卵巣*、胸腺、
甲状腺(上皮小体を含む)*、下垂体*

*：固定後測定

各臓器の体重に対する比(相対重量)は最終体重を用いて算出した。

対照群と比べて統計学的に有意差を認めた項目を次頁の表にまとめた。

検査項目		検査 時期 (週)	雄				雌			
			30 ppm	300 ppm	1000 ppm	3000 ppm	30 ppm	300 ppm	1000 ppm	3000 ppm
肝臓	絶対	5							△113	
	相対	5				▲113			▲115	
	相対	12			△107	▲113		△107	▲120	
腎臓	絶対	12			▲112					
	相対	12			△106	▲108			▲120	
脾臓	絶対	5							▲172	
	絶対	12							▲288	
	相対	5							▲181	
	相対	12							▲375	
心臓	絶対	12							△120	
	相対	5			△110	▲114			▲114	
	相対	12			△106	△106			▲140	
脳	絶対	5				▼95	▽96	▽96		
精巣	相対	12							△111	
下垂体	絶対	12			△115				▼73	
甲状腺	絶対	12	▲126		▲126	▲135				
	相対	12	△116		△120	▲140				

表中の数値は対照群に対する比率(%)を表す。

△、▽; P<0.05、▲、▼; P<0.01

有意差の検定はLSD法を用いて行なった。

前記表において、肝臓、腎臓、脾臓および心臓の絶対値あるいは相対値の高値は検体投与による影響と考えられた。また、雄における甲状腺の絶対値および相対値の高値は1000ppm および 3000ppm における変化は影響と考えられたが、30ppm における変化は用量相関性が明らかでないことより、検体投与による影響とは考えられなかった。

途中屠殺群において、雌の 30、300、1000ppm で脳の絶対値の低値が認められたが、用量相関性がなく検体投与の影響とは考えられなかった。主群において、雄の 3000ppm で精巣の相対重量の高値が認められたが、本変化の程度は小さく(対照群: 0.71、3000ppm: 0.79) 絶対重量は各群ほぼ同等であることより(対照群: 3.28g、30ppm: 3.41g、300ppm: 3.36g、1000ppm: 3.36g、3000ppm: 3.41g) 検体投与による影響とは考えられなかった。主群の下垂体では、雄の 1000ppm に絶対値の高値が認められたが用量相関性に欠ける変化であり、雌の 3000ppm に絶対値の低値が認められたが、本変化の程度は小さく(対照群: 19mg、3000ppm: 14mg) 相対重量では各群とほぼ同じであることから(対照群: 3.7、30ppm: 3.5、300ppm: 3.8、1000ppm: 3.3、3000ppm: 3.5) 検体投与による影響と

は考えられなかった。

剖 検；全ての計画屠殺動物および途中死亡動物について剖検を行なった。

検体投与に関連すると考えられた所見を以下に示す。

所 見	検 査 時 期 (週)	雄					雌				
		0 ppm	30 ppm	300 ppm	1000 ppm	3000 ppm	0 ppm	30 ppm	300 ppm	1000 ppm	3000 ppm
脾臓 暗色化	5	0/6	0/6	0/6	0/6	2/6	0/6	0/6	0/6	0/6	3/6
	大型化	5	0/6	0/6	0/6	1/6	0/6	0/6	0/6	0/6	3/6
脾臓 大型化	12	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	6/9
胸腺 小型化	12	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	2/9
脾臓 黄色化	12	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	2/9
肝臓 赤色巣	12	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/9

検体投与による影響と考えられる所見として、雌雄の3000ppmにおいて脾臓の暗色化および大型化がみられ、雌3000ppmでは胸腺の小型化、脾臓の黄色化および肝臓の赤色巣が認められた。また、投与期間中に死亡した雌（動物番号150）では全臓器の黄色化および膀胱の膨満が認められた。

他の剖検における変化は対照群と投与群の間に頻度および程度の明らかな差が認められなかったことから自然発生もしくは偶発的变化と考えられた。

病理組織学的検査；計画屠殺以前に死亡した1例の雌を含む全動物について、摘出した臓器（以下に示す）ならびに残体を10%中性緩衝ホルマリンで保存した。

主群の対照群および最高用量群の全動物における全ての固定した組織は病理組織学的検査を行った。主群の30、300、1000ppm群の雌における肝臓、腎臓、肺、脾臓、骨（大腿骨）、骨髓（大腿骨）については同様の標本作製した。途中屠殺群については、全動物について脾臓、骨（大腿骨）、骨髓（大腿骨）の病理組織学的検査を行った。

皮膚、副腎、大動脈（胸部）、脳、

精巣上体、食道、眼球（予定屠殺の場合はダビットソン液で固定）、

大腿骨（骨髓）、ハーダー腺、心臓、腎臓、大腸（盲腸、結腸、直腸）、

肝臓、肺、乳腺（雌のみ）、腸間膜リンパ節、卵巣、脾臓、上皮小体、下垂体、

前立腺、唾液腺（顎下腺）、坐骨神経、精囊、筋肉、小腸（十二指腸、空腸、

回腸）、脊髄（胸部）、脾臓、胸骨（骨髓）、胃、顎下リンパ節、精巣、胸腺、

甲状腺、舌、気管、膀胱、子宮、膣、および肉眼的病変部位

骨の薄切切片については細網繊維を銀染色で、ヘモジデリンをプルシアン・ブルー、マッソン・トリクローム、過ヨウ素酸シッフ染色（PAS染色）で検出した。

主群における主な病理組織学的所見を表1に示した。

[途中屠殺群における所見]；3000ppm群の6例の雌および2例の雄、1000ppm群の2例の雌で脾臓における髄外造血亢進が認められた。大腿骨および骨髓では変化は認められなかった。

[主群における所見]；雌の 3000ppm 群の 3 例の動物（動物番号 146、147、150）で最も明瞭な検体投与による病理組織学的変化が認められた。これらの変化は肝細胞の小葉中心性風船様変性および壊死、肝細胞および類洞内の褐色色素沈着、大腿骨骨髓の線維症および骨形成、腎臓における尿細管上皮細胞内の褐色色素沈着および空胞化、副腎皮質の細胞質空胞化、胸腺における泡沫細胞浸潤を伴う萎縮、リンパ節における組織球症である。動物番号 146 の個体において肺における血栓および腺胃の潰瘍が認められた。1000ppm 群の 6 例の雌、3000ppm 群の 1 例の雄および同群の全ての雌において肝臓における類洞内の褐色色素沈着が認められた。

1000ppm 群の 1 例の雌および 3000ppm 群の 5 例の雌で肝臓における髄外造血が認められた。300ppm 群の 1 例の雌、1000ppm 群の 1 例の雄および 8 例の雌、3000ppm 群の 6 例の雄および同群の全ての雌で脾臓における髄外造血亢進が認められた。1000ppm 群の 6 例の雌および 3000ppm 群の 7 例の雌で大腿骨骨髓における過形成が認められた。

投与群における他の所見は、対照群と比較して頻度および程度に明らかな差が認められなかったことより、検体投与による影響とは考えられなかった。

Crj:CD ラットにおけるフルミオキサジン原体の混餌投与はいくつかの臓器において毒性を示した。その中でも最も明らかなものは造血機構に対するものであった。雄よりも雌における影響の方がより顕著であった。

造血機構に与える影響に関しては、小球性および低色素性の貧血が血液学的検査において認められた。すなわち、1000ppm 以上の投与群において赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、MCV、MCH、MCHC の低値が認められた。また、雌の 300ppm 群においても若干の貧血性変化が認められた。貧血は血液における網赤血球および赤芽球数の高値、大腿骨骨髓における過形成および顆粒球系細胞/赤芽球系細胞比の低値、肝臓および脾臓における髄外造血等の造血機能亢進を伴っており、これらの変化は貧血による反応性および二次的变化と考えられた。肝臓における色素沈着は赤血球の破壊亢進に関連するものと考えられた。心臓における臓器重量の高値は貧血持続による代償的な肥大の可能性が考えられた。

検体による影響は死亡 1 例を含む 3000ppm 群の雌 3 例で最も顕著であり、溶血性黄疸を示した。すなわち、これらの動物は耳介、眼球、四肢の蒼白を示し、眼底血管が不明瞭であった。また、血液生化学的検査では総ビリルビンおよび直接ビリルビン、LDH、GOT、GPT、BUN、アルカリホスファターゼ、 γ -グルタミルトランスペプチダーゼおよびトリグリセライドの高値、コリンエステラーゼの低値が認められた。病理組織学的検査では肝細胞における風船様変性および壊死、肝細胞と類洞内の褐色色素沈着が認められた。また造血細胞の減少と線維化および骨形成を伴う骨髓線維症が

認められた。さらに、極度の溶血性貧血により、肺における血栓、腎臓および副腎における変性、腺胃の潰瘍、リンパ節の組織球症、胸腺の萎縮が引き起こされた可能性が考えられた。

その他の変化として、無機リンおよびカリウムの高値（雌の 1000ppm 以上の投与群）、コリンエステラーゼおよび α 1-、 β -グロブリン（絶対値）、総タンパク、A/G比の低値、白血球数および好中球数の高値（雌の 3000ppm 群）、GOT の低値（雄の 3000ppm 群）が検体投与による影響と考えられた。

甲状腺重量の増加（雄の 1000ppm 以上の投与群）が認められたが病理組織学的変化は認められなかった。

結論として各種の検体投与による影響が認められたが、主要な所見は雌雄 1000ppm 以上における貧血であり、軽微な貧血は雌 300ppm にも認められた。従って、本試験の無毒性量は雄については 300ppm (19.3mg/kg/day)、雌については 30ppm (2.2mg/kg/day) と考えられた。

表1 主群における主な病理組織学的所見

臓器・所見	雄					雌					
	0 ppm	30 ppm	300 ppm	1000 ppm	3000 ppm	0 ppm	30 ppm	300 ppm	1000 ppm	3000 ppm	3000a ppm
肝臓 (検査動物数)	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	9
小葉中心性風船様変成	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1
壊死 (巣状)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1
(全体)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
肝細胞褐色色素沈着	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1
類洞内褐色色素沈着	0	0	0	1	0	0	0	0	6*	9	1
髓外造血	0	0	0	0	0	0	0	0	1	4	1
										**)	*)
大腿骨および骨髄											
線維化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1
骨形成	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1
過形成	0	0	0	0	0	0	0	0	6**	7**	0
腎臓											
尿細管上皮細胞内褐色色素沈着	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1
尿細管上皮細胞空胞化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1
副腎											
皮質細胞空胞化	0				0	0				2	1
胸腺											
萎縮	0				0	0				2	1
泡沫細胞浸潤	0				0	0				2	1
リンパ節 (腸間膜)											
組織球症	0				0	0				2	1
肺											
血栓	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
胃											
腺胃の潰瘍	0				0	0				1	0
脾臓											
髓外造血亢進	0	0	0	1	6*	0	0	1	8**	9**	1

a : 投与84日に死亡 (動物番号150)

(申請者注) Fisherの直接確率法で有意差検定を行なった (*:p<0.05、**:p<0.01)。