

農 薬 抄 録

フルチアニル (殺菌剤)

(作成年月日) 平成21年10月20日
平成22年 6月23日改訂
平成23年 7月27日改訂
平成28年 2月 4日改訂
平成29年 3月23日改訂

O A Tアグリオ株式会社

	(会社名)	(担当部課)	(担当者名)	(TEL)
連絡先	O A Tアグリオ株式会社			

目 次

	頁
I. 開発の経緯-----	3
II. 物理的・化学的性状-----	5
III. 生物活性-----	15
IV. 適用および使用上の注意-----	16
V. 残留性および環境中予測濃度算定関係-----	18
VI. 有用動植物等に及ぼす影響-----	35
VII. 使用時安全上の注意、解毒法等-----	51
VIII. 毒性-----	52
1. 急性毒性-----	57
2. 皮膚および眼に対する刺激性-----	61
3. 皮膚感作性-----	64
4. 急性神経毒性、急性遅発性神経毒性-----	66
5. 亜急性毒性-----	69
6. 慢性毒性および発がん性-----	101
7. 繁殖毒性および催奇形性-----	143
8. 変異原性-----	168
9. 生体の機能に及ぼす影響-----	179
10. 原体混在物および代謝物の急性経口毒性、変異原性、反復経口投与毒性-----	182
11. 製剤の急性毒性-----	198
12. 参考-----	207
IX. 動植物および土壌等における代謝分解-----	209
[付] フルチアニルの開発年表-----	390

I. 開発の経緯

1. 発見の経緯および開発の経過

フルチアニルは大塚化学株式会社（現OATアグリオ株式会社）が1999年に発見、発明（特許第3864298号）し、殺菌剤として開発中の新規化合物である。

大塚化学は、安全で有効性の高い農薬の開発を目指す中、チアゾリジン環の2位にシアノメチレン基を有する化合物がうどんこ病に対して高い防除効果を有することを発見した。本系統化合物を多数合成し最適化を試みた結果、本剤の発見に至った。本剤は新規骨格を有する全く新しい系統の化合物であり、薬効・薬害面だけでなく各種安全性や環境影響の面から種々検討を加え、殺菌剤として極めて有望な化合物であると判断した。

2. 薬剤の有効性

フルチアニルを有効成分として5%含有する乳剤「ガッテン®乳剤（開発コード：OK-5203乳剤5）」は、きゅうり、なす、すいか、メロン、かぼちゃ、いちご、ばら、パーベナ、ペチュニア等のうどんこ病に有効であることが2007年（平成19年）から開始した社団法人日本植物防疫協会の「新農薬実用化試験」等により確認された。本製剤は各種の作物に寄生するうどんこ病に対して極めて低薬量で有効である。

既存剤に対する耐性菌株あるいは低感受性菌株に対しても有効であり、また、形態学的観察により、本剤の作用特性はいずれの既存剤とも一致しないことが示唆されている。従って、本剤は既存剤とは全く異なる作用機作を有すると考えられる。本剤は、野菜類、果樹類、花き類等に広く罹病する重要な病害であるうどんこ病に対して極めて高い選択性を有している。近年、既存剤に対して耐性を発達させたあるいは感受性の低い菌株が発生し問題となっており、うどんこ病の防除が難しくなっている。本剤によりこれらの菌株の防除が可能となり、本剤の開発・上市によって農業に対して大いに貢献できることが期待できる。

3. 安全性

2002年から開始した各種安全性試験より、本化合物の安全性を評価した。急性毒性試験の結果、本化合物は普通物相当であり、作業者に対する安全性が高いことが明らかとなった。また、亜急性毒性、慢性毒性、発癌性、遺伝毒性および生殖毒性試験の結果、中長期的に暴露されたとしても、人畜に対して安全性が高いことを確認した。さらに、水産動植物、鳥類および有用動植物に対する影響試験の結果から、目的外生物に対しても安全性が高いことが判明した。

植物体内運命試験や作物残留試験の結果より、本剤は植物体で速やかに分解されるとともに、適用されるすべての収穫物への残留は極く微量であった。哺乳動物の体内においても速やかに代謝・排泄され安全性が高いことを確認した。また、土壌運命試験および土壌残留試験の結果より、土壌への蓄積・残留性のないことが証明された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

(I. 開発の経緯)

4. 諸外国での開発状況

米国、欧州（イギリス、ドイツ、フランス、イタリア、スペイン、ギリシャ）、韓国、ブラジル、オーストラリア等において、ぶどう、りんご、ウリ類、いちご等のうどんこ病に対する効力試験を実施し、有効であるとの結果を得ており、開発を継続している。

本化合物は韓国で登録済みである。また欧州および米国において登録申請しており、現在審査中である。

(II. 物理的・化学的性状)

II. 物理的・化学的性状

1. 有効成分の名称及び化学構造

1) 一般名 フルチアニル (ISO provisionally approved)
 flutianil

2) 別名 商品名：ガッテン®乳剤
 試験名：OK-5203 乳剤 5

3) 化学名

【IUPAC名】

和名：(2)-2-[2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニルチオ]-2-[3-(2-メトキシフェニル)-1,3-チアゾリジン-2-イリデン]アセトニトリル

英名：(2)-2-[2-fluoro-5-(trifluoromethyl)phenylthio]-2-[3-(2-methoxyphenyl)-1,3-thiazolidin-2-ylidene]acetonitrile

【CAS名】

和名：(2)-2-[2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]チオ]-2-[3-(2-メトキシフェニル)-2-チアゾリジニリデン]アセトニトリル

英名：(2)-2-[2-fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl]thio]-2-[3-(2-methoxyphenyl)-2-thiazolidinylidene]acetonitrile

(参考)

①安全性評価資料で採用した名称

和名：(2)-{2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル}スルファニル [3-(2-メトキシフェニル)-1,3-チアゾリジン-2-イリデン]アセトニトリル

英名：(2)-{2-fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl}sulfanyl [3-(2-methoxyphenyl)-1,3-thiazolidin-2-ylidene]acetonitrile

和名：(2)-[3-(2-メトキシフェニル)-1,3-チアゾリジン-2-イリデン] (α,α,α,4-テトラフルオロ-*m*-トリルチオ)アセトニトリル

英名：(2)-[3-(2-methoxyphenyl)-1,3-thiazolidin-2-ylidene] (α,α,α,4-tetrafluoro-*m*-tolylthio)acetonitrile

②官報告示名 (労働安全衛生法、8-(7)-1627)

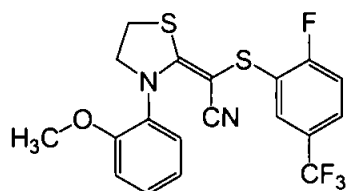
和名：(2)-2-[2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニルスルファニル]-2-[3-(2-メトキシフェニル)-1,3-チアゾリジン-2-イリデン]アセトニトリル

英名：(2)-2-[2-fluoro-5-(trifluoromethyl)phenylsulfanyl]-2-[3-(2-methoxyphenyl)-1,3-thiazolidin-2-ylidene]acetonitrile

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A T アグリオ株式会社にある。

(Ⅱ. 物理的・化学的性状)

4) 構造式



5) 分子式 $C_{19}H_{14}F_4N_2OS_2$

6) 分子量 426.5

7) CAS NO. 958647-10-4
304900-25-2 (幾何異性未規定)

2. 有効成分の物理的・化学的性状

1) 外観・臭気

白色結晶性粉末、無臭 (目視・観察)
(、2004年、GLP)

2) 密度

1.45 g/cm³ (20℃) (ガス比較式ピクノメーター: OECD 109)
(、2004年、GLP)

3) 融点

178~179℃ (示差走査熱量測定: OECD 102)
(、2004年、GLP)

4) 沸点

299.1℃ (2.53 kPa) (示差熱分析、熱重量分析: OECD 103)
(、2007年、GLP)

5) 蒸気圧

<1.3 × 10⁻⁵ Pa (25℃)
<1.7 × 10⁻⁵ Pa (30℃) (気体流動法: OECD 104)
(、2007年、GLP)

(II. 物理的・化学的性状)

6) 溶解度 (20℃)

水	0.0079 mg/L (カラム溶出法 : OECD 105)
(、2008年、GLP)
<i>n</i> -ヘキサン	<0.01 g/L (目視リミット確認)
トルエン	11.2 g/L (フラスコ法)
ジクロロメタン	169 g/L (フラスコ法)
アセトン	66.4 g/L (フラスコ法)
メタノール	5.62 g/L (フラスコ法)
酢酸エチル	22.8 g/L (フラスコ法)
(、2007、GLP)

7) 解離定数

水溶解度が 10^{-4} g/L 以下のため、農林水産省 13 生産第 3986 号 2-9-14 に従い試験を省略

8) 分配係数 (*n*-オクタノール/水、25℃)

Log Pow 値 2.9 (HPLC 法 : OECD 117)
(、2007年、GLP)

9) 生物濃縮性

Log Pow 値が 3.5 未満であるため、農林水産省 12 農産第 8147 号第 4 に従い試験を省略

10) 土壌吸着性

$K_{Fads} = 533.23 \sim 1093.60$ 、 $K_{Fadsoc} = 20631 \sim 79448$ ($25 \pm 2^\circ\text{C}$) (OECD 106)
(、2009年、GLP)

11) 加水分解安定性 (OECD 111)

^{14}C 標識化合物を用い、水溶解度の約 1/2 の濃度 0.004 mg/L で評価した。
pH 4、pH 7、pH 9 で 5 日間インキュベーション (50°C) したところ、いずれも分解率はく 10% であり、環境温度では加水分解に対して安定であると考えられた。
(、2009年、GLP)

12) 水中光分解 (半減期、 $25 \pm 2^\circ\text{C}$)

^{14}C 標識化合物を用い、水溶解度の約 1/2 の 0.004 mg/L に調製し、キセノンバーナー光 (25.3 W/m^2 、300~400 nm、290 nm 以下をフィルター除去) 照射下で測定した。

緩衝液 (pH 7、0.02 M リン酸緩衝液)	約 1.0 日
自然水 (湖水)	約 1.2 日

(、2009年、GLP)

13) 安定性

熱安定性 (示差熱分析、熱重量分析 : OECD 113)

被験物質は約 280°C までは熱的に安定であり、 280°C 付近から熱分解を伴いながら気化することが示唆された。

(、2007年、GLP)

(Ⅱ. 物理的・化学的性状)

14) 紫外可視吸収、赤外吸収、質量、核磁気共鳴 (^1H 、 ^{13}C) 等のスペクトル

付図

- 図1 フルチアニルのメタノール溶液の紫外可視吸収スペクトル (中性条件)
- 図2 フルチアニルの赤外吸収スペクトル (KBr)
- 図3 フルチアニルの質量スペクトル (ESI、正イオンモード)
- 図4 フルチアニルの ^1H -核磁気共鳴スペクトル (CDCl_3)
- 図5 フルチアニルの ^{13}C -核磁気共鳴スペクトル (CDCl_3)

① 紫外可視吸収スペクトル (, 2007年、GLP)

メタノール溶液、酸性媒体、塩基性媒体において被験物質の紫外可視吸収スペクトルを測定した (OECD 101、 $25 \pm 0.5^\circ\text{C}$)。極大吸収波長は 245 nm と 283 nm に認められ、その2つのピークのもル吸光係数 ($\log \epsilon$) は、それぞれ 4.22 および 4.24 であった。各 pH 条件において、モル吸光係数を含むスペクトル・パターンに有意な変化は認められなかった。

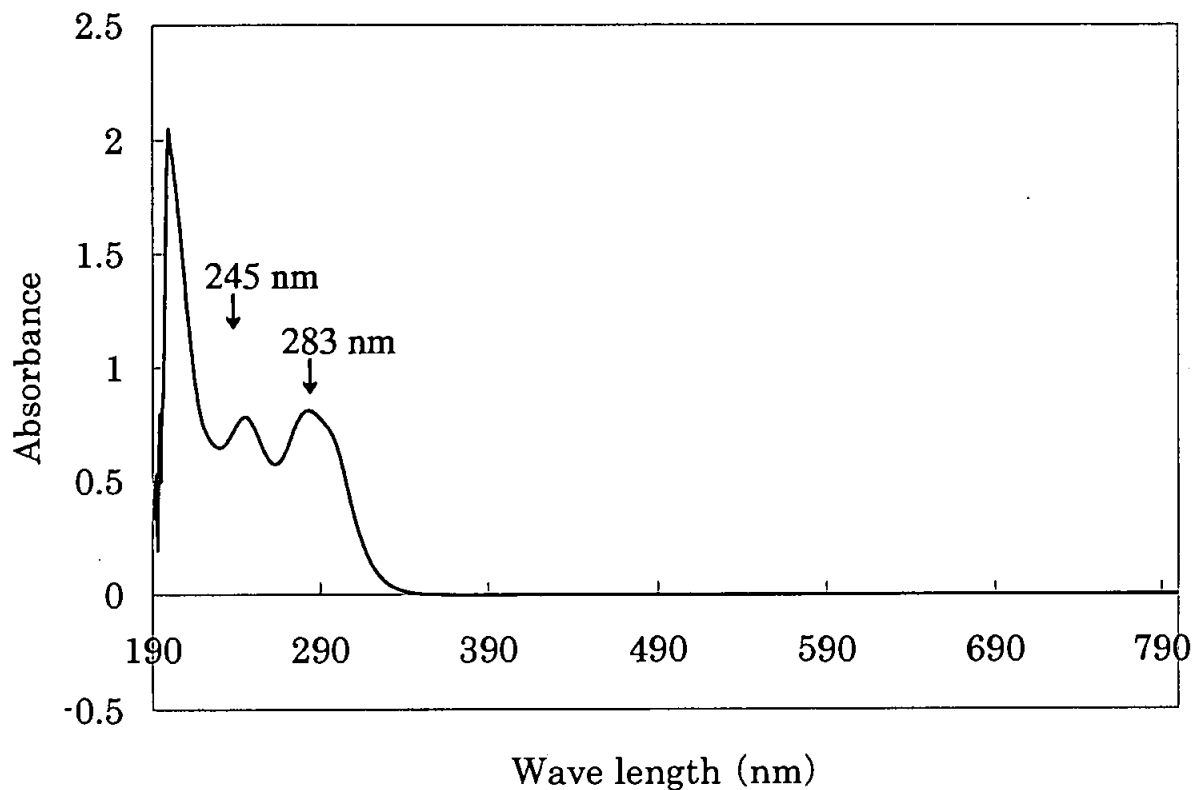


図1 フルチアニルのメタノール溶液中での紫外可視吸収スペクトル (中性条件)
紫外可視分光光度計: 二光束型紫外可視分光光度計 UV-2500PC、
(株式会社島津製作所)
測定波長範囲: 190~800 nm

(Ⅱ. 物理的・化学的性状)

② 赤外吸収スペクトル (, 2008年、GLP)

赤外吸収スペクトル (KBr, 25℃) を測定した結果、16 個の吸収ピークが検出された。その中で 2181.3 cm⁻¹ の吸収ピークはシアノ基に帰属した。1600 から 1400 cm⁻¹ 付近に認められた吸収ピークは、2 つのベンゼン環に由来した。

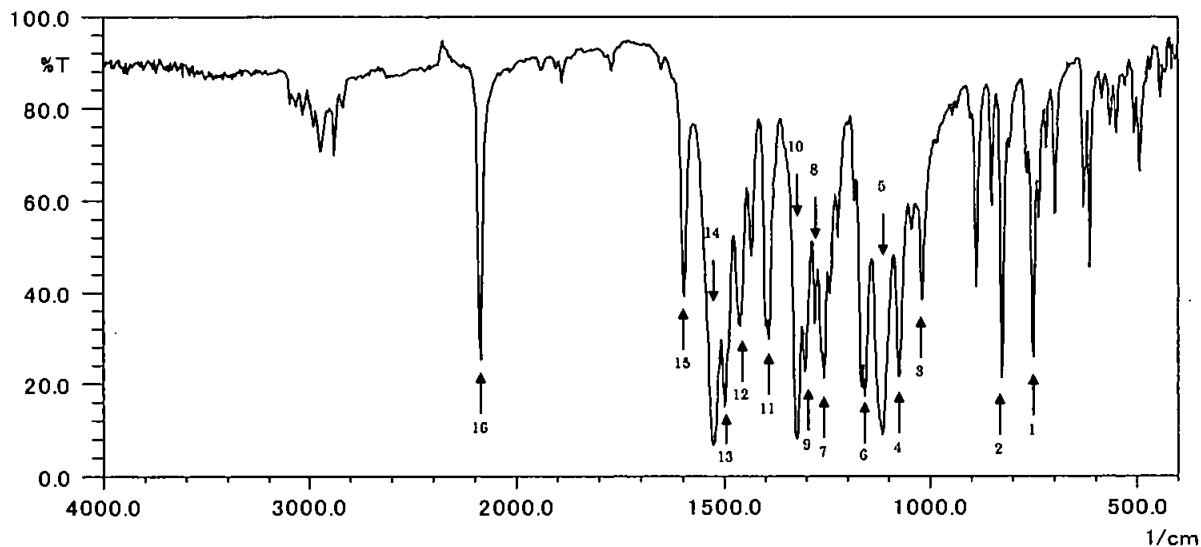


図 2 フルチアニルの赤外吸収スペクトル (KBr)
 フーリエ変換赤外分光光度計： FTIR-8200PC 型 (株式会社島津製作所)
 測定波長範囲： 4000~400 cm⁻¹

No.	波数	透過率	帰属	No.	波数	透過率	帰属
1	752.2	25.820		9	1305.7	22.661	
2	827.4	21.343		10	1325.0	8.130	
3	1022.2	38.461		11	1394.4	29.888	
4	1078.1	21.635		12	1463.9	32.664	
5	1116.7	8.923		13	1500.5	15.105	
6	1161.1	17.361		14	1529.4	6.678	
7	1259.4	21.343		15	1598.9	39.224	
8	1282.6	33.145		16	2181.3	17.194	-CN

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A T アグリオ株式会社にある。

(II. 物理的・化学的性状)

③ 質量スペクトル (, 2004年、GLP)

質量スペクトル (ESI) を測定した。正イオンモードでは、プロトン化した被験物質 $[M+H]^+$ 、ナトリウム付加物 $[M+Na]^+$ および二量体のナトリウム付加物 $[2M+Na]^+$ と帰属される m/z 427.1、449.0 および 874.6 が観測された。また、負イオンモードではフルチアニルに関連するシグナルは認められなかった。

stB10_ESI_positif_naturen_301203 #1-9 RT: 0.01-0.15 AV: 9 NL: 1.24E7
T: + c Full ms [50.00-1000.00]

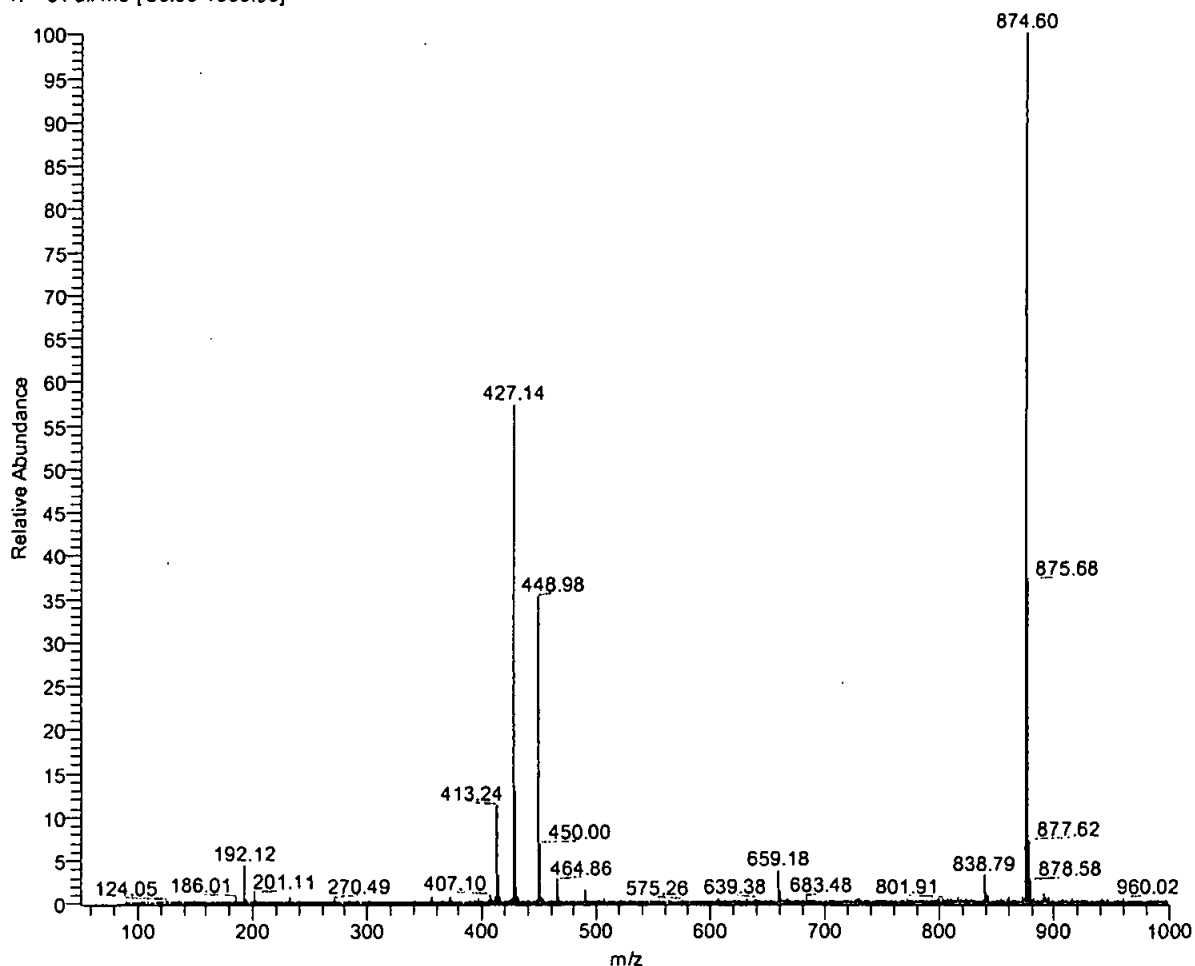


図3 フルチアニルの質量スペクトル (ESI、正イオンモード)

質量分析計: LCQ Duo 質量分析計
(エレクトロスプレーインターフェース装着)
Thermo Finnigan, San Jose, CA, USA

測定範囲: m/z 50~1000

(II. 物理的・化学的性状)

④ 核磁気共鳴スペクトル (、2004年、GLP)

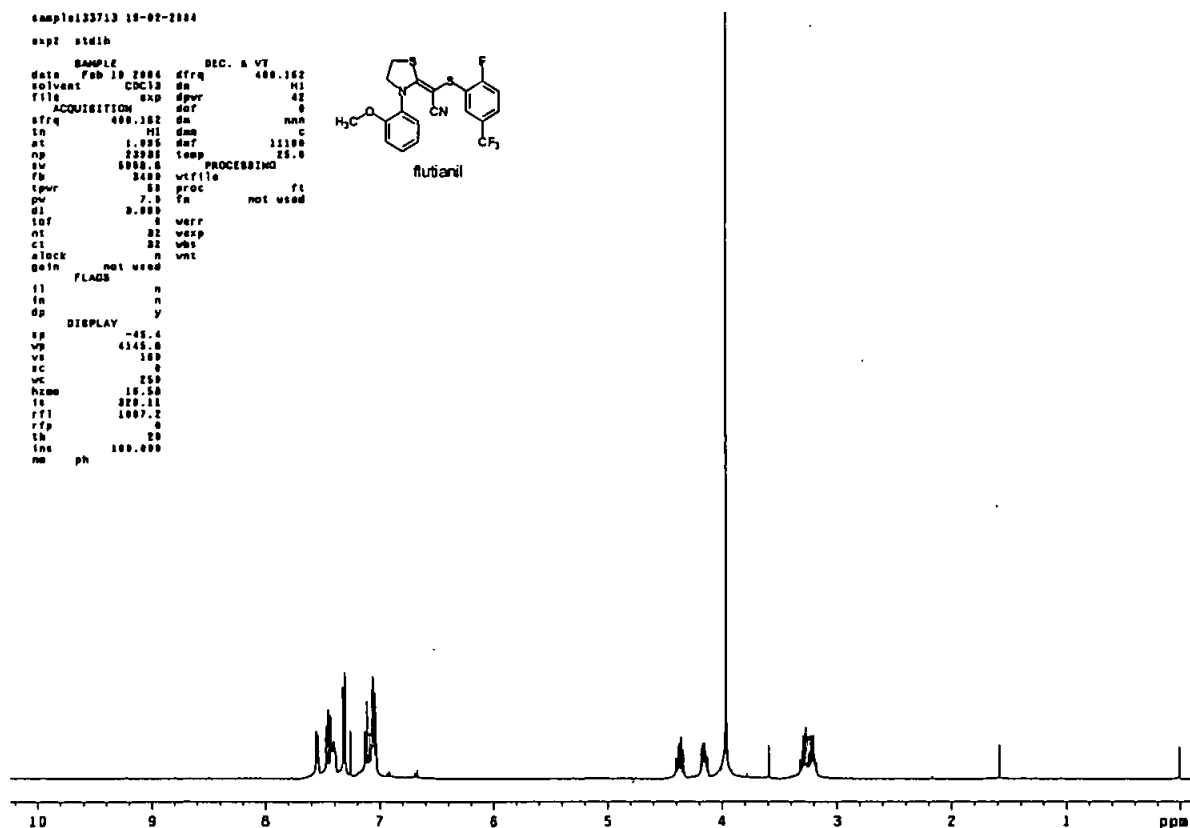


図4 フルチアニルの ¹H NMR スペクトル (Batch 03HF1、純度 99.9%)

NMR 分光計 : Varian Mercury Vx NMR 分光計

周波数 : 400.16MHz

積算回数 : 32 回

溶媒 : クロロホルム-D (CDCl₃, 7.25 ppm)

基準物質 : テトラメチルシラン (TMS, 0 ppm)

化学シフト (ppm)	ピークの多重度	帰属 ¹
7.55	多重線	ArH、(1H)
7.4	多重線	ArH、(2H)
7.3	二重線	ArH、(1H)
7.1	三重線	ArH、(1H)
7.05	多重線	ArH、(2H)
4.4	多重線	NCH、(1H)
4.2	多重線	NCH、(1H)
3.95	一重線	Ar-OCH ₃ 、(3H)
3.2	多重線	S-CH ₂ 、(2H)

¹申請者注 : () 内は積分値より換算したプロトン数

(II. 物理的・化学的性状)

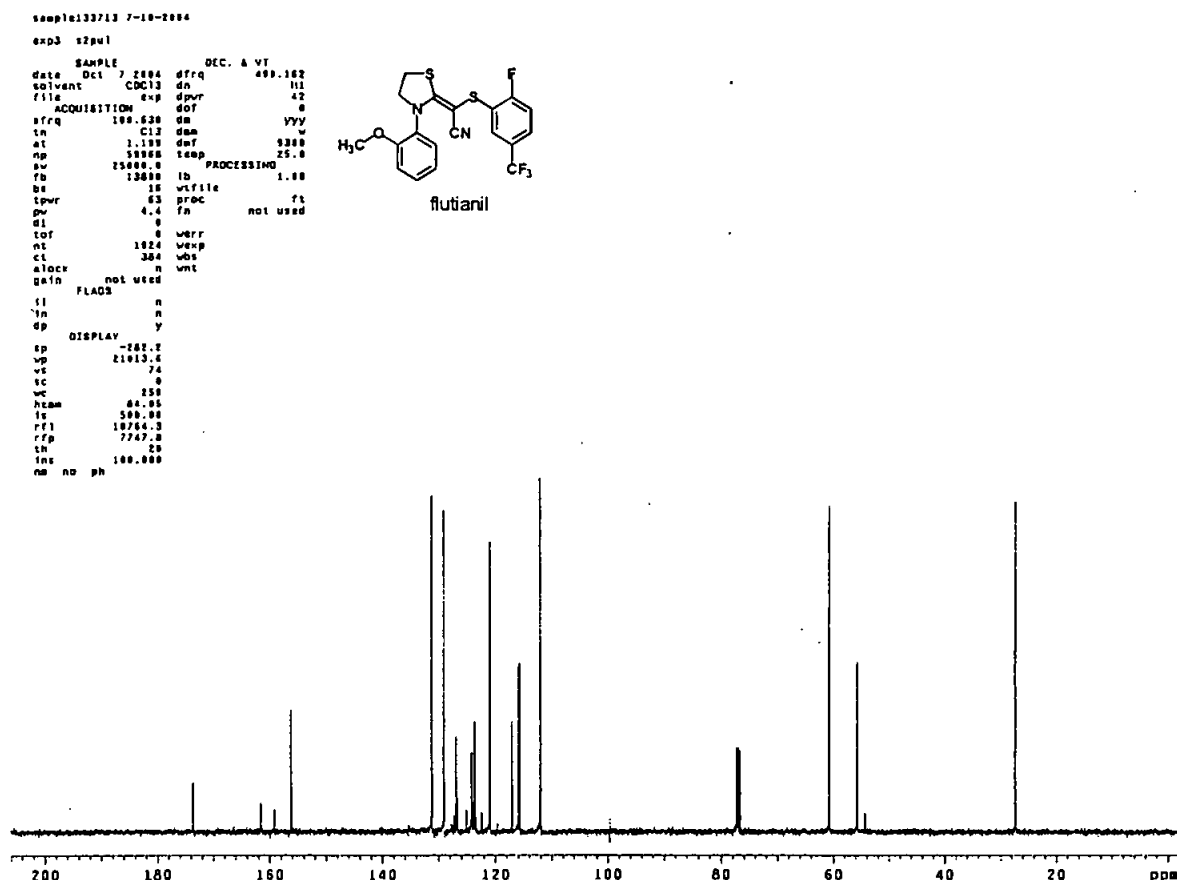


図5 フルチアニルの¹³C NMR スペクトル (Batch 03HF1、純度 99.9%)

NMR 分光計: Varian Mercury Vx NMR 分光計
 周波数: 100.63MHz
 積算回数: 1024 回
 溶媒: クロロホルム-D (CDCl₃, 77 ppm)
 基準物質: テトラメチルシラン (TMS, 0 ppm)

化学シフト (ppm)	ピークの多重度 ¹	帰属 ²	化学シフト (ppm)	ピークの多重度 ¹	帰属 ²
173.63	一重線	MeOC	120.90	一重線	ArC
160.37	二重線	F-C	117.04	一重線	
156.24	一重線	N-ArC	115.90	一重線	
131.17	一重線	ArCH	115.68	一重線	
129.02	一重線	ArCH	112.02	一重線	ArC
126.6-127.2	多重線	3 炭素 C	77.01	--	CDCl ₃
124.12	四重線	ArC	60.81	一重線	CH ₂
123.71	四重線	CF ₃	55.72	一重線	CH ₂
123.58	三重線	ArC	27.38	一重線	CH ₃

¹ 申請者注: ¹⁹F と ¹³C のカップリングにより多重化する

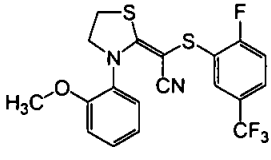
² 申請者注: 別途測定したデータ (DEPT) と合わせて帰属

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

(Ⅱ. 物理的・化学的性状)

3. 原体の成分組成

<原体の成分組成の表>

	名 称		構造式	分子式 (分子量)	含有率 (%)	
	一般名	化学名			規格値	通常値
有効成分	OK-5203 フルチアニル	(2)-2-[2-フルオロ-5-(トリフル オロメチル)フェニルチオ]-2-[3- (2-メトキシフェニル)-1,3-チア ゾリジン-2-イリデン]アセトニ トリル		C ₁₉ H ₁₄ F ₄ N ₂ OS ₂ (426.5)		
原 体 中 混 在 物						

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

(Ⅱ. 物理的・化学的性状)

4. 製剤の組成成分

1) 5%乳剤 (商品名: ガッテン®乳剤)

フルチアニル	5.0%
有機溶剤、界面活性剤等	95.0%

2) 2%水和剤 (商品名: ガッテン®フロアブル2)

フルチアニル	2.0%
界面活性剤、水等	98.0%

Ⅲ. 生物活性

1. 活性の範囲

本剤は、下表に示す各種作物のうどんこ病菌に対して卓効を示した。2007年(平成19年)より開始した(社)日本植物防疫協会の「新農薬実用化試験」等によって、きゅうり、なす、すいか、メロン、かぼちゃ、いちご、ばら、パーベナ、ペチュニア等のうどんこ病に有効であることが確認されている。

植物病原菌	病害名
<i>Erysiphe glycines</i>	ダイズうどんこ病
<i>Erysiphe pisi</i>	エンドウうどんこ病
<i>Oidium neolycopersici</i>	トマトうどんこ病
<i>Podosphaera leucotricha</i>	リンゴうどんこ病
<i>Podosphaera tridactyla</i>	オウトウうどんこ病
<i>Podosphaera tridactyla</i> var. <i>tridactyla</i>	モモうどんこ病
<i>Sphaerotheca aphansis</i>	イチゴうどんこ病
<i>Sphaerotheca cucurbitae</i>	カボチャうどんこ病
<i>Sphaerotheca cucurbitae</i>	キュウリうどんこ病
<i>Sphaerotheca cucurbitae</i>	マクワウリうどんこ病
<i>Sphaerotheca fuliginea</i>	スイカうどんこ病
<i>Sphaerotheca fuliginea</i>	ナスうどんこ病
<i>Sphaerotheca fuliginea</i>	メロンうどんこ病
<i>Sphaerotheca fusca</i>	パーベナうどんこ病
<i>Sphaerotheca fusca</i>	ペチュニアうどんこ病
<i>Sphaerotheca intermedia</i>	ホップうどんこ病
<i>Sphaerotheca pannosa</i>	バラうどんこ病
<i>Uncinula necator</i>	ブドウうどんこ病

2. 作用機構

本剤は既存剤に対する耐性菌株あるいは低感受性菌株に対しても有効であり、また形態学的観察により菌の感染行動への影響は既存剤とは異なることから、既存剤とは異なる新規の作用機構を有すると考えられる。

3. 作用特性と防除上の利点等

- (1) 既存の殺菌剤と化学構造が異なる新しい系統の殺菌剤である。
- (2) うどんこ病菌にのみ効果を示し、既存の殺菌剤との交差耐性を示さない。
- (3) 極めて活性が高く、投下薬量が少ないため環境への負荷が小さい。
- (4) 安全性が高く、きゅうり、なす、すいか、メロン、かぼちゃ、いちごなどの果菜類の収穫前日でも使用可能である。
- (5) ミツバチ、マルハナバチ、カイコ、ミミズなど有用生物への影響が極めて小さい。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A T アグリオ株式会社にある。

(IV. 適用および使用上の注意)

IV. 適用および使用上の注意

1. 適用病害虫の範囲および使用方法

1) ガッテン乳剤 (登録番号 第 23208 号、フルチアニル 5% 乳剤)

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	フルチアニルを含む農薬の総使用回数
きゅうり なす すいか メロン かぼちゃ ズッキーニ いちご <u>トマト</u> <u>ミニトマト</u> <u>実えんどう</u>	うどんこ病	5000倍	100~300L/10a	収穫前日まで	2回以内	散布	2回以内
花き類・観葉植物				発病前~発病初期			
樹木類			200~700L/10a				

申請中の作物に下線を付した。

2) ガッテンフロアブル 2 (登録番号 第 23423 号、フルチアニル 2% 水和剤)

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	フルチアニルを含む農薬の総使用回数
きゅうり なす すいか メロン いちご <u>トマト</u> <u>ミニトマト</u> <u>かぼちゃ</u>	うどんこ病	2000倍	100~300L/10a	収穫前日まで	2回以内	散布	2回以内

申請中の作物に下線を付した。

2. 使用上の注意事項

1) ガッテン乳剤 (登録番号 第 23208 号、フルチアニル 5% 乳剤)

- (1) 使用量に合わせ薬液を調製し、使いきること。
- (2) 本剤は植物体への浸透移行性がないので、かけ残しのないように葉の裏表に十分に散布すること。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

(IV. 適用および使用上の注意)

- (3) 散布量は対象作物の生育段階、栽培形態及び散布方法に合わせて調節すること。
- (4) 適用作物群に属する作物またはその新品種に本剤をはじめて使用する場合は、使用者の責任において事前に薬害の有無を十分確認してから使用すること。
- (5) 本剤の使用に当っては、使用量、使用時期、使用方法などを誤らないように注意し、特にはじめて使用する場合には、病虫害防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。

2) ガッテンフロアブル2 (登録番号 第 23423 号、フルチアニル 2%水和剤)

- (1) 使用量に合わせ薬液を調製し、使いきること。
- (2) 本剤は植物体への浸透移行性がないので、かけ残しのないように葉の裏表に十分に散布すること。
- (3) 散布量は対象作物の生育段階、栽培形態及び散布方法に合わせて調節すること。
- (4) 本剤の使用に当っては、使用量、使用時期、使用方法などを誤らないように注意し、特にはじめて使用する場合には、病虫害防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。

3. 水産動植物に有害な農薬については、その旨

この登録に係る使用方法では該当がない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

(V. 残留)

V. 残留性および環境中予測濃度算定関係

1. 作物残留

1) 分析法の原理と操作概要

試料を塩酸含有メタノール/水混液で抽出し、C₁₈ ミニカラムで精製後、高速液体クロマトグラフ/質量分析計 (LC-MS) を用いて定量する。

または、試料にアセトニトリルを加えて抽出し、ろ過後ろ液を濃縮して多孔性ケイソウ土カラムにて抽出し、ガスクロマトグラフ (GC-FTD) を用いて定量する。

あるいは、試料にアセトニトリルを加えて抽出し、ヘキサンに転溶した後、NH₂ ミニカラムで精製し、高速液体クロマトグラフ (LC-MS) を用いて定量する。

2) 分析対象の化合物

フルチアニル (代謝経路図中での記号：フルチアニル)

化学名： (2)-2-[2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニルチオ]-2-[3-(2-メトキシフェニル)-1,3-チアゾリジン-2-イリデン]アセトニトリル

分子式： C₁₉H₁₄F₄N₂O₂S₂

分子量： 426.5

3) 残留試験結果

結果を次頁以降の表に要約した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A T アグリオ株式会社にある。

(V. 残留)

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 使用方法	試料 調製 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
きゅうり (施設) (果実) 平成 19 年度	乳剤 (5%) 5000 倍 300L/10a 茎葉散布	群馬県 植防協会	0	-	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
			2	1	0.03	0.03	0.044	0.041
			2	7	<0.01	<0.01	0.006	0.006
			2	14	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
		三重県 植防協会	0	-	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
			2	1	0.01	0.01	0.017	0.017
			2	7	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
			2	14	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
なす (施設) (果実) 平成 19 年度	乳剤 (5%) 5000 倍 300L/10a 茎葉散布	日植防 高知	0	-	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
			2	1	0.05	0.05	0.043	0.042
			2	7	0.01	0.01	0.021	0.021
			2	14	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
		日植防 宮崎	0	-	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
			2	1	0.03	0.03	0.028	0.026
			2	7	<0.01	<0.01	0.007	0.006
			2	14	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
すいか (施設) (果肉) 平成 19 年度	乳剤 (5%) 5000 倍 300L/10a 茎葉散布	日植防 牛久	0	-	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
			2	1	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
			2	7	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
			2	14	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
		日植防 宮崎	0	-	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
			2	1	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
			2	7	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
			2	14	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A T アグリオ株式会社にある。

(V. 残留)

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 使用方法	試料 調製 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
メロン (施設) (果肉) 平成 19 年度	乳剤 (5%) 5000 倍 300L/10a 茎葉散布	日植防 牛久	0	-	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
			2	1	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
			2	7	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
			2	14	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
		日植防 宮崎	0	-	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
			2	1	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
			2	7	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
			2	14	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
かぼちゃ (施設) (果実) 平成 19 年度	乳剤 (5%) 5000 倍 300L/10a 茎葉散布	石川県 植防協会	0	-	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
			2	1	0.01	0.01	<0.005	<0.005
			2	7	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
			2	14	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
		三重県 植防協会	0	-	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
			2	1	<0.01	<0.01	0.007	0.006
			2	7	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
			2	14	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
いちご (施設) (果実) 平成 19 年度	乳剤 (5%) 5000 倍 200L/10a 茎葉散布	岐阜県 植防協会	0	-	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
			2	1	0.07	0.06	0.122	0.113
			2	7	0.04	0.04	0.068	0.066
			2	21	0.01	0.01	0.011	0.011
		日植防 高知	0	-	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
			2	1	0.12	0.12	0.143	0.138
			2	7	0.06	0.06	0.072	0.069
			2	21	0.02	0.02	0.036	0.036

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A T アグリオ株式会社にある。

(V. 残留)

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 使用方法	試料 調製 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
いちご (施設) (果実) 平成 22 年度	フロアブル (2%) 1000 倍 195L/10a 茎葉散布	日植防 牛久	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	1	0.21	0.21	0.26	0.24
			2	3	0.17	0.17	0.18	0.17
			2	7	0.09	0.09	0.11	0.10
			2	14	0.04	0.04	0.06	0.06
	フロアブル (2%) 2000 倍 195L/10a 茎葉散布	日植防 牛久	2	1	0.06	0.06	0.08	0.08
			2	3	0.04	0.04	0.06	0.06
			2	7	0.03	0.02	0.03	0.03
			2	14	0.02	0.02	0.03	0.03
	フロアブル (2%) 1000 倍 200L/10a 茎葉散布	岐阜県 植防協会	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	1	0.13	0.13	0.14	0.14
			2	3	0.11	0.11	0.12	0.12
			2	7	0.05	0.05	0.06	0.06
			2	14	0.03	0.03	0.03	0.02
フロアブル (2%) 2000 倍 200L/10a 茎葉散布	岐阜県 植防協会	2	1	0.08	0.08	0.05	0.05	
		2	3	0.05	0.05	0.07	0.07	
		2	7	0.03	0.03	0.03	0.02	
		2	14	0.02	0.02	0.02	0.02	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A T アグリオ株式会社にある。

(V. 残留)

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 使用方法	試料 調製 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
きゅうり (施設) (果実) 平成 22 年度	フロアブル (2%) 1000 倍 248L/10a 茎葉散布	日植防 高知	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	1	0.05	0.05	0.06	0.06
			2	3	0.03	0.03	0.04	0.04
			2	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	1	0.02	0.02	0.02	0.02
			2	3	0.01	0.01	0.01	0.01
			2	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	フロアブル (2%) 2000 倍 248L/10a 茎葉散布	日植防 宮崎	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	1	0.04	0.04	0.04	0.04
			2	3	0.03	0.02	0.03	0.02
			2	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	1	0.03	0.03	0.02	0.02
			2	3	0.01	0.01	0.01	0.01
			2	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
フロアブル (2%) 2000 倍 201L および 219L /10a 茎葉散布	日植防 宮崎	2	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

(V. 残留)

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 使用方法	試料 調製 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
すいか (施設) (果肉) 平成 22 年度	フロアブル (2%) 1000 倍 283L/10a 茎葉散布	日植防 高知	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	フロアブル (2%) 2000 倍 283L/10a 茎葉散布	熊本県 農業研究 センター 生産環境 研究所	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A T アグリオ株式会社にある。

(V. 残留)

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 使用方法	試料 調製 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
なす (施設) (果実) 平成 22 年度	フロアブル (2%) 1000 倍 283L/10a 茎葉散布	日植防 牛久	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	1	0.03	0.03	0.06	0.06
			2	3	0.03	0.03	0.05	0.05
			2	7	0.01	0.01	0.02	0.02
			2	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	フロアブル (2%) 2000 倍 283L/10a 茎葉散布	日植防 牛久	2	1	0.02	0.02	0.03	0.03
			2	3	0.02	0.02	0.03	0.03
			2	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	フロアブル (2%) 1000 倍 282L/10a 茎葉散布	日植防 高知	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	1	0.09	0.09	0.10	0.10
			2	3	0.06	0.06	0.05	0.05
			2	7	0.02	0.02	0.05	0.04
			2	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	1	0.03	0.03	0.03	0.02
			2	3	0.03	0.03	0.02	0.02
2			7	0.01	0.01	0.01	0.01	
2	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
フロアブル (2%) 2000 倍 282L/10a 茎葉散布	日植防 高知	2	1	0.03	0.03	0.03	0.02	
		2	3	0.03	0.03	0.02	0.02	
		2	7	0.01	0.01	0.01	0.01	
		2	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A T アグリオ株式会社にある。

(V. 残留)

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 使用方法	試料 調製 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
メロン (施設) (果肉) 平成 22 年度	フロアブル (2%) 1000 倍 274L/10a 茎葉散布	日植防 高知	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	フロアブル (2%) 2000 倍 274L/10a 茎葉散布	日植防 高知	2	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	フロアブル (2%) 1000 倍 250L/10a 茎葉散布	日植防 宮崎	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
2			1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
2			3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
フロアブル (2%) 2000 倍 250L/10a 茎葉散布	日植防 宮崎	2	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
		2	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

(V. 残留)

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 使用方法	試料 調製 場所	使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)	
					私的分析機関： (G L P)	
					最高値	平均値
ミニトマト (施設) (果実) 平成 24 年度	乳剤 (5%) 5000 倍 222L/10a 茎葉散布	岩手県 植防協会	0	-	<0.01	<0.01
			2	1	0.07	0.07
			2	3	0.05	0.04
			2	7	0.03	0.03
			2	21	0.01	0.01
	乳剤 (5%) 5000 倍 250L/10a 茎葉散布	福島県 植防協会 郡山	0	-	<0.01	<0.01
			2	1	0.03	0.03
			2	3	0.03	0.03
			2	7	0.03	0.03
			2	21	0.02	0.02

適用拡大申請中

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 使用方法	試料 調製 場所	使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)	
					公的分析機関：	
					最高値	平均値
さやえんどう (施設) (さや) 平成 25 年度	乳剤 (5%) 5000 倍 187L および 193L/10a 茎葉散布	日植防 高知	0	-	<0.01	<0.01
			2	1	0.15	0.15
			2	3	0.09	0.09
			2	7	0.02	0.02
			2	14	<0.01	<0.01
	乳剤 (5%) 5000 倍 188L/10a 茎葉散布	日植防 宮崎	0	-	<0.01	<0.01
			2	1	0.05	0.05
			2	3	0.05	0.04
			2	7	0.02	0.02
			2	14	<0.01	<0.01

適用拡大申請中

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A T アグリオ株式会社にある。

(V. 残留)

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 使用方法	試料 調製 場所	使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)	
					私的分析機関： (GLP)	
					最高値	平均値
ミニトマト (施設) (果実) 平成 24 年度	フロアブル (2%) 2000 倍 281L/10a 茎葉散布	日植防 高知	0	-	<0.01	<0.01
			2	1	0.04	0.04
			2	3	0.03	0.03
			2	7	0.04	0.04
			2	14	0.04	0.04
ミニトマト (施設) (果実) 平成 23 年度	フロアブル (2%) 2000 倍 252L/10a 茎葉散布	日植防 宮崎	0	-	<0.01	<0.01
			2	1	0.04	0.04
			2	3	0.05	0.04
			2	7	0.04	0.04
			2	14	0.04	0.04

適用拡大申請中

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A T アグリオ株式会社にある。

(V. 残留)

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 使用方法	試料 調製 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
かぼちゃ (施設) (果実) 平成 22 年度	フロアブル (2%) 1000 倍 200L/10a 茎葉散布	石川県 植防協会	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	1	0.02	0.02	0.01	0.01
			2	3	0.02	0.02	0.01	0.01
			2	7	0.01	0.01	0.01	0.01
			2	14	0.01	0.01	0.02	0.02
	フロアブル (2%) 2000 倍 200L/10a 茎葉散布		2	1	0.01	0.01	<0.01	<0.01
			2	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	フロアブル (2%) 1000 倍 281L/10a 茎葉散布		日植防 高知	0	-	<0.01	<0.01	<0.01
		2		1	0.04	0.04	0.04	0.04
		2		3	0.04	0.04	0.04	0.04
		2		7	0.04	0.04	0.03	0.03
		2		14	0.04	0.04	0.03	0.03
		2		1	0.02	0.02	0.02	0.02
		2		3	0.02	0.02	0.03	0.03
2		7		0.02	0.02	0.02	0.02	
2	14	0.02	0.02	0.02	0.02			

適用拡大申請中

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A T アグリオ株式会社にある。

(V. 残留)

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 使用方法	試料 調製 場所	使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)	
					私的分析機関：	
					最高値	平均値
ズッキーニ (施設) (果実) 平成 26 年度	乳剤 (5%) 5000 倍 250L/10a 茎葉散布	千葉県 海匠 農業事務所	0	-	<0.005	<0.005
			2	1	0.006	0.006
			2	3	<0.005	<0.005
			2	7	<0.005	<0.005
			2	14	<0.005	<0.005

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 使用方法	試料 調製 場所	使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)	
					私的分析機関：	
					最高値	平均値
ズッキーニ (施設) (果実) 平成 27 年度	乳剤 (5%) 5000 倍 250L/10a 茎葉散布	千葉県 農林総合 研究センター	0	-	<0.005	<0.005
			2	1	0.013	0.013
			2	3	<0.005	<0.005
			2	7	<0.005	<0.005
			2	14	<0.005	<0.005

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

(V. 残留)

参考：

1) 分析法の原理と操作概要

2) 分析対象の化合物

代謝物（代謝経路図中での記号： ）

化学名：

分子式：

分子量：

3) 残留試験結果

結果を次頁以降の表に要約した。

2. 土壌残留

1) 分析法の原理と操作概要

① フルチアニル

試料をアセトニトリルで抽出後、酸性下で酢酸エチル/ヘキサン混液に転溶し、NH₂ミニカラムで精製後、高速液体クロマトグラフ/質量分析計 (LC/MS) を用いて定量する。

②

③

2) 分析対象の化合物

親化合物 (代謝経路図中での記号 : フルチアニル)

化学名 : (Z)-2-[2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニルチオ]-2-[3-(2-メトキシフェニル)-1,3-チアゾリジン-2-イリデン]アセトニトリル

分子式 : C₁₉H₁₄F₄N₂OS₂

分子量 : 426.5

代謝物 (代謝経路図中での記号 :)

化学名 :

分子式 :

分子量 :

代謝物 (代謝経路図中での記号 :)

化学名 :

分子式 :

分子量 :

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

(V. 残留)

3) 残留試験結果

結果を下表に要約した。

フルチアニルと代謝物 および の残留値 (mg/kg) の合計は次式より算出した。

$$\text{合計} = \text{フルチアニル (平均値)} + \text{(平均値)} \times \text{フルチアニル (平均値)} \times \text{(平均値)}$$

ただし、表中の および の値には代謝物残留値を親化合物に換算した値を記載した。

推定半減期： フルチアニル 火山灰土壌 53日
 沖積土壌 30日
 フルチアニル + 火山灰土壌 58日
 沖積土壌 48日

分析機関：										
試料調製 および 採取場所	被験物質の 処理方法		経過 日数	測定値 (mg/kg)						
	濃度・量	回数		フルチアニル						合計
				最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
日本植物防疫 協会研究所 (火山灰 軽埴土) 畑地 平成 19 年度	乳剤 (5%) 5000 倍希釈 300L/10a	0	-	<0.0005	<0.0005					
		2	0	0.0747	0.0738					
		2	3	0.0533	0.0527					
		2	7	0.0505	0.0505					
		2	14	0.0629	0.0627					
		2	30	0.0639	0.0633					
		2	60	0.0202	0.0200					
		2	90	0.0165	0.0160					
		2	120	0.0077	0.0076					
2	180	0.0093	0.0092							
日本植物防疫 協会研究所 高知試験場 (沖積土 埴土) 畑地 平成 19 年度	乳剤 (5%) 5000 倍希釈 300L/10a	0	-	<0.0005	<0.0005					
		2	0	0.167	0.166					
		2	3	0.0228	0.0223					
		2	7	0.0137	0.0136					
		2	14	0.0164	0.0164					
		2	30	0.0077	0.0077					
		2	60	0.0029	0.0028					
		2	90	0.0024	0.0024					
		2	120	0.0011	0.0010					
2	180	0.0010	0.0010							

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

(VI. 有用動植物等に及ぼす影響)

VI. 有用動植物等に及ぼす影響

1-1. 原体および製剤の水産動植物に対する影響

No.	試験の種類・ 被験物質	供試 生物	1群当り の供試数	試験 方法	試験 水温 (°C)	LC ₅₀ またはEC ₅₀ 値 (mg/L)				試験機関 (報告年)	記載 頁
						24h	48h	72h	96h		
1	魚類急性毒性 GLP 原体	コイ	10	半止 水式	21.9~ 22.2	>0.87*	>0.87*	>0.87*	>0.87*	(2006年)	36
2	魚類急性毒性 GLP 原体	ニジマ ス	30	半止 水式	12.7~ 13.8	>0.9*	>0.9*	>0.9*	>0.9*	(2007年)	37
3	ミジンコ類 GLP 急性遊泳阻害 原体	オオミ ジンコ	20	止水式	20.0~ 20.1	>1.0 (>0.99)**	>1.0 (>0.99)**	--	--	(2009年)	38
4	藻類生長阻害 GLP 原体	緑藻	初期濃度 1×10 ⁴ cells/mL	振とう 培養法	20.2~ 21.5	ErC ₅₀ 0h-72h : >0.085' EbC ₅₀ 0h-72h : >0.085'				(2007年)	39
5	魚類急性毒性 GLP 5%乳剤	コイ	20	半止 水式	22.4~ 22.6	7.7	7.3	5.5	5.5	(2007年)	40
6	魚類急性毒性 GLP 5%乳剤	ニジマ ス	20	半止 水式	12.6~ 13.4	6.9	4.9	3.1	1.7	(2007年)	41
7	ミジンコ類 GLP 急性遊泳阻害 5%乳剤	オオミ ジンコ	20	半止 水式	19.9~ 20.1	>2.0	1.1	--	--	(2007年)	42
8	藻類生長阻害 GLP 5%乳剤	緑藻	初期濃度 1×10 ⁴ cells/mL	振とう 培養法	20.8~ 21.0	ErC ₅₀ 0h-72h : 4.9 EbC ₅₀ 0h-72h : 2.6				(2007年)	43
省略	ミジンコ繁殖	キチン生合成阻害を有さないため、試験を省略した。									

* : 平均実測値

** : 有効成分換算値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

(VI. 有用動植物等に及ぼす影響)

コイに対する急性毒性試験

(資料：水産1)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2006年

被験物質： 原体

試験生物： コイ (*Cyprinus carpio*)

全長；3.7~4.2 cm (平均4.1 cm)、体重；0.61~0.89 g (平均0.74 g)

1群各10匹

試験期間： 96時間観察

試験方法： 半止水式

被験物質を *N,N*-ジメチルホルムアミド/硬化ヒマシ油の 1:1 (w/w) 混合液に溶解させ、試験原液を作製した。所定量の試験原液を希釈水に添加し、各設定濃度の試験液を調製した。1.0 mg/L の 1 濃度区のみを設定する限度試験とし、希釈水のみが無処理区および助剤のみを添加する助剤区を設けた。全試験区について試験開始後 48 時間に換水を実施し、試験開始時、換水前後および試験終了時に試験液の被験物質濃度を分析した。

試験条件： 水温；21.9~22.2℃、pH；7.5~8.0、溶存酸素濃度；6.1~8.4 mg/L

結 果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0 (無処理区), 0 (助剤区), 1.0	
	平均実測濃度 (0-96h)	0, 0, 0.87	
LC ₅₀ (mg/L)*	24h	>0.87	
	48h	>0.87	
	72h	>0.87	
	96h	>0.87	
NOEC (mg/L)*	0.87		
死亡が認められなかった最高濃度 (mg/L)*	>0.87		

*：実測濃度に基づく

中毒症状は認められなかった。

試験液中の被験物質濃度の実測値は、0.78~0.96 mg/L (設定濃度の78~96%) であり、平均濃度は0.87 mg/L (設定濃度の87%) 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O A Tアグリオ株式会社にある。

(VI. 有用動植物等に及ぼす影響)

ニジマスに対する急性毒性試験

(資料：水産2)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2007年

被験物質： 原体

試験生物： ニジマス (*Oncorhynchus mykiss*)

全長；4.5~4.8 cm (平均4.6 cm)、体重；0.64~0.81 g (平均0.72 g)

1群各30匹

試験期間： 96時間観察

試験方法： 半止水式

被験物質を *N,N*-ジメチルホルムアミド/硬化ヒマシ油の 1:1 (w/w) 混合液に溶解させ、試験原液を作製した。所定量の試験原液を希釈水に添加し、各設定濃度の試験液を調製した。1.0 mg/L の 1 濃度区のみを設定する限度試験とし、希釈水のみが無処理区および助剤のみを添加する助剤区を設けた。全試験区について試験開始後 24 時間間隔で換水を実施し、試験開始時、換水前後および試験終了時に試験液の被験物質濃度を分析した。

試験条件： 水温；12.7~13.8℃、pH；7.4~7.6、溶存酸素濃度；8.2~9.9 mg/L

結 果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0 (無処理区), 0 (助剤区), 1.0	
	平均実測濃度 (0-96h)	0, 0, 0.90	
LC ₅₀ (mg/L) *	24h	>0.90	
	48h	>0.90	
	72h	>0.90	
	96h	>0.90	
NOEC (mg/L) *		0.90	
死亡が認められなかった最高濃度 (mg/L) *		>0.90	

*：実測濃度に基づく

中毒症状は認められなかった。

試験液中の被験物質濃度の実測値は、0.70~1.1 mg/L (設定濃度の70~110%) であり、平均濃度は0.90 mg/L (設定濃度の90%) 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O A Tアグリオ株式会社にある。

(VI. 有用動植物等に及ぼす影響)

オオミジンコに対する急性遊泳阻害試験

(資料：水産3)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2009年

被験物質： 原体

試験生物： オオミジンコ (*Daphnia magna*)、生後24時間齢未満の雌の幼体、1群各20頭

試験期間： 48時間観察

試験方法： 止水式

被験物質を *N,N*-ジメチルホルムアミド/硬化ヒマシ油の 1:1 (w/w) 混合液に溶解させ、試験原液を作製した。所定量の試験原液を希釈水に添加し、各設定濃度の試験液を調製した。1.0 mg/L の 1 濃度区のみを設定する限度試験とし、希釈水のみが無処理区および助剤のみを添加する助剤区を設けた。全試験区について暴露開始時および暴露終了時に試験液の被験物質濃度を分析した。

試験条件： 水温；20.0~20.1℃、pH；7.8~8.0、溶存酸素濃度；8.1~8.6 mg/L

結 果：

試験濃度 (mg/L) *	0 (無処理区), 0 (助剤区), 1.0	
EC ₅₀ (mg/L)	24h	>1.0 (>0.99) **
	48h	>1.0 (>0.99) **
NOEC (mg/L)	1.0 (0.99) **	

*：設定濃度

**：有効成分換算値

試験開始時および試験終了後の試験液中の被験物質濃度は、それぞれ1.0および0.91 mg/L (設定濃度の100および91%) であった。暴露期間中の被験物質濃度の変動が設定値の±20%未満であったことから、影響濃度は設定濃度に基づき求めた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

(VI. 有用動植物等に及ぼす影響)

藻類に対する生長阻害試験

(資料：水産4)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2007年

被験物質： 原体

試験生物： 単細胞緑藻類 (*Pseudokirchneriella subcapitata*, ATCC22662 株)

初期生物量： 1×10^4 cells/mL

試験期間： 96時間観察

試験方法： 被験物質を *N,N*-ジメチルホルムアミド/硬化ヒマシ油の 1:1 (w/w) 混合液に溶解させ、試験原液を作製した。所定量の試験原液を培地に添加し、各設定濃度の試験液を調製した。320 $\mu\text{g/L}$ の 1 濃度区のみを設定する限度試験とし、培地のみが無処理区および助剤のみを添加する助剤区を設けた。試験液の被験物質濃度を試験開始時、試験開始後 24、48、72 および 96 時間に分析した。

試験条件： 水温；20.2~21.5 $^{\circ}\text{C}$ 、pH；7.8~9.9、光量；60~65 $\mu\text{E/m}^2/\text{s}$

結果：

試験濃度 ($\mu\text{g/L}$)	設定濃度	0 (無処理区), 0 (助剤区), 320	
	実測濃度 (幾何平均)	0-72h ; 0, 0, 85	
		0-96h ; 0, 0, 67	
ErC ₅₀ ($\mu\text{g/L}$) [*]		0-72h	>85
EbC ₅₀ ($\mu\text{g/L}$) [*]		0-72h	>85
NOEC _r ($\mu\text{g/L}$) [*]		0-72h	85
NOEC _b ($\mu\text{g/L}$) [*]		0-72h	85
EC ₅₀ ($\mu\text{g/L}$) ^{**}		96h	>67
NOEC ($\mu\text{g/L}$) ^{**}		96h	67

*：実測濃度に基づく

**：細胞密度に基づく

試験液中の被験物質濃度の実測値は、27~330 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度の 8.4~103%) であり、試験開始後 72 あるいは 96 時間における幾何平均濃度は、それぞれ 85 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度の 27%) および 67 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度の 21%) 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O A Tアグリオ株式会社にある。

(VI. 有用動植物等に及ぼす影響)

コイに対する急性毒性試験

(資料：水産5)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2007年

被験物質： 5%乳剤

試験生物： コイ (*Cyprinus carpio*)

全長；4.1~4.7 cm (平均4.4 cm)、体重；0.70~0.94 g (0.83 g)、1群各20匹

試験期間： 96時間観察

試験方法： 半止水式

被験物質を純水と混合して試験原液を作製した。所定量の試験原液を希釈水に添加し、各設定濃度の試験液を調製した。0.22、0.46、1.0、2.2、4.6および10 mg/Lの6濃度を設定し、希釈水のみを対照区を設けた。全濃度区について試験開始後24時間間隔で換水を実施した。

試験条件： 水温；22.4~22.6℃、pH；7.5~7.9、溶存酸素濃度；6.7~8.4 mg/L

結果：

試験濃度 (mg/L)	0, 0.22, 0.46, 1.0, 2.2, 4.6, 10	
LC ₅₀ (mg/L) [95%信頼限界]	24h	7.7 [6.7-8.9]
	48h	7.3 [4.6-10]
	72h	5.5 [4.8-6.4]
	96h	5.5 [4.8-6.4]
NOEC (mg/L)	0.46	
死亡が認められなかった最高濃度 (mg/L)	2.2	

1.0 mg/L以上の試験区で遊泳異常、平衡失調、横転および粘性便がみられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

(VI. 有用動植物等に及ぼす影響)

ニジマスに対する急性毒性試験

(資料：水産6)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2007年

被験物質： 5%乳剤

試験生物： ニジマス (*Oncorhynchus mykiss*)

全長；4.8~5.5 cm (平均5.2 cm)、体重；0.87~1.57 g (平均1.21 g)

1群各20匹

試験期間： 96時間観察

試験方法： 半止水式

被験物質と純水を混合し試験原液を作製した。所定量の試験原液を希釈水に添加し、各試験濃度の試験液を調製した。0.22、0.46、1.0、2.2、4.6 および10 mg/Lの6濃度区を設定し、希釈水のみを対照区を設けた。全濃度区について試験開始後24時間間隔で換水を実施した。

試験条件： 水温；12.6~13.4℃、pH；7.4~7.7、溶存酸素濃度；8.2~10.1 mg/L

結 果：

試験濃度 (mg/L)	0, 0.22, 0.46, 1.0, 2.2, 4.6, 10	
LC ₅₀ (mg/L) [95%信頼限界]	24h	6.9 [6.0~8.0]
	48h	4.9 [4.0~5.9]
	72h	3.1 [2.5~3.8]
	96h	1.7 [1.4~2.2]
NOEC (mg/L)	96h	0.46
死亡が認められなかった最高濃度 (mg/L)	0.46	

1.0 mg/L以上の濃度区で遊泳異常、平衡失調、横転、異常呼吸および軽度の退色がみられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

(VI. 有用動植物等に及ぼす影響)

オオミジンコに対する急性遊泳阻害試験

(資料：水産7)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2007年

被験物質： 5%乳剤

試験生物： オオミジンコ (*Daphnia magna*)、生後24時間齢未満の幼体、1群各20頭

試験期間： 48時間観察

試験方法： 半止水式

被験物質と希釈水を混合して試験原液を作製した。所定量の試験原液を希釈水に添加し、各試験濃度の試験液を調製した。0.32、0.50、0.80、1.3 および 2.0 mg/L の5濃度区を設定し、希釈水のみが無処理区を設けた。全濃度区について試験開始後24時間に換水を実施した。

試験条件： 水温；19.9～20.1℃、pH；7.9～8.0、溶存酸素濃度；8.4～8.6 mg/L

結 果：

試験濃度 (mg/L)	0, 0.32, 0.50, 0.80, 1.3, 2.0	
EC ₅₀ (mg/L) [95%信頼限界]	24h	>2.0
	48h	1.1 [0.97-1.2]
NOEC (mg/L)	0.50	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO.A.Tアグリオ株式会社にある。

(VI. 有用動植物等に及ぼす影響)

藻類に対する生長阻害試験

(資料：水産8)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2007年

被験物質： 5%乳剤

試験生物： 単細胞緑藻類 (*Pseudokirchneriella subcapitata*, ATCC22662 株)

初期生物量； 1×10^4 cells/mL

試験期間： 96時間観察

試験方法： 被験物質と培地を混合して試験原液を作製した。所定量の試験原液を培地に添加し、各試験濃度の試験液を調製した。1.0、1.8、3.2、5.6 および 10 mg/L の 5 濃度区を設定し、培地のみの無処理区を設けた。

試験条件： 水温；20.8~21.0℃、pH；7.7~10.2、光量；60~69 $\mu\text{E}/\text{m}^2/\text{s}$

結 果：

試験濃度 (mg/L)	0, 1.0, 1.8, 3.2, 5.6, 10	
ErC ₅₀ (mg/L) [95%信頼限界]	0-72h	4.9 [4.6-5.3]
EbC ₅₀ (mg/L) [95%信頼限界]	0-72h	2.6 [2.4-2.8]
NOEC _r (mg/L)	0-72h	1.0
NOEC _b (mg/L)	0-72h	1.0
EC ₅₀ (mg/L)* [95%信頼限界]	96h	3.3 [3.0-3.6]
NOEC (mg/L)*	96h	3.2

*：細胞密度に基づく

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

(VI. 有用動植物等に及ぼす影響)

1-2. 代謝物の水産動植物に対する影響 (参考)

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 (℃)	LC ₅₀ またはEC ₅₀ 値 (mg/L)				試験機関 (報告年)	記 載 頁
						24h	48h	72h	96h		
1 GLP	魚類急性毒性 代謝物	ニジマ ス	20	止水式	13.5~ 13.8	>100	>100	>100	>100	(2009年)	45
2 GLP	ミジンコ類 急性遊泳阻害 代謝物	オオミ ジンコ	20	止水式	19.7~ 21.8	>100	>100	--	--	(2009年)	46
3 GLP	藻類生長阻害 代謝物	緑藻	初期濃度 1×10 ⁴ cells/mL	振とう 培養法	23.3~ 23.6	ErC ₅₀ 0h-72h : >1000 EbC ₅₀ 0h-72h : >1000				(2009年)	47

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

(VI. 有用動植物等に及ぼす影響)

代謝物 のニジマスに対する急性毒性試験

(資料：水産参考1)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2009年

被験物質： 代謝物

試験生物： ニジマス (*Oncorhynchus mykiss*)、全長：4.6~5.1 cm (平均4.8 cm)

体重：0.7450~1.2847 g (平均0.9322 g)、1群各20匹

試験期間： 96時間観察

試験方法： 止水式

被験物質を希釈水に溶解させ、試験原液を作製した。所定量の試験原液を希釈水で希釈し、各設定濃度の試験液を調製した。100 mg/L の1濃度区のみを設定する限界試験とし、希釈水のみを対照区を設けた。各試験液の被験物質濃度を暴露開始時および暴露終了時に分析した。

試験条件： 水温；13.5~13.8℃、pH；7.2~7.6、溶存酸素濃度；9.47~10.76 mg/L

結 果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0, 100	
	平均実測濃度 (0-96h)	0, 102	
LC ₅₀ (mg/L) *	24h	>100	
	48h	>100	
	72h	>100	
	96h	>100	
NOEC (mg/L) *		100	
死亡例の認められなかった最高濃度 (mg/L) *		>100	

*：設定濃度に基づく

中毒症状は認められなかった。

試験液中の被験物質濃度の実測値は、101~102 mg/L (設定濃度の101~102%)であり、暴露期間中の被験物質濃度の変動が設定値の±20%未満であったことから、影響濃度は設定濃度に基づき求めた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

(VI. 有用動植物等に及ぼす影響)

代謝物 のオオミジンコに対する急性遊泳阻害試験

(資料：水産参考2)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2009年

被験物質： 代謝物

試験生物： オオミジンコ (*Daphnia magna*)、生後24時間齢未満の幼体
1群各10頭または20頭(100 mg/L区および無処理区)

試験期間： 48時間観察

試験方法： 止水式

被験物質を希釈水に溶解させ試験原液を作製した。所定量の試験原液を希釈水で希釈し、各設定濃度の試験液を作製した。0.10、1.0、10 および 100 mg/L の4濃度区を設定した。また、希釈水のみが無処理区を設けた。各試験液の被験物質濃度を暴露開始時および暴露終了時に分析した。

試験条件： 水温；19.7～21.8℃、pH；7.8～8.3、溶存酸素濃度；8.95～9.40 mg/L

結 果：

試験濃度	設定濃度	0, 0.1, 1.0, 10, 100	
(mg/L)	平均実測濃度 (0-48h)	0, 0.0978, 0.971, 9.75, 96.8	
EC ₅₀ (mg/L) *	24h	>100	
	48h	>100	
NOEC (mg/L) *	100		

*：設定濃度に基づく

中毒症状は認められなかった。

各試験区における試験液中の被験物質濃度の実測値(平均)は、それぞれ0.0978、0.971、9.75、96.8 mg/L(設定濃度の96.8～97.8%)であり、暴露期間中の被験物質濃度の変動が設定値の±20%未満であったことから、影響濃度は設定濃度に基づき求めた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

(VI. 有用動植物等に及ぼす影響)

代謝物 の藻類に対する生長阻害試験

(資料：水産参考3)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2009年

被験物質： 代謝物

試験生物： 淡水緑藻類 (*Pseudokirchneriella subcapitata*, 278/4 株)

初期生物量； 1×10^4 cells/mL

試験期間： 96 時間観察

試験方法： 52.9、95.3、171.5、308.6、555.6 および 1000 mg/L の 6 濃度区を設定し、培地のみ
の無処理区を設けた。被験物質を培地に溶解させ、1000 mg/L の試験液を作製した。1000
mg/L の試験液を培地で希釈し、各設定濃度の試験液を作製した。各試験液の被験物質
濃度を試験開始時および試験終了時に分析した。

試験条件： 水温；23.3~23.6℃、pH；8.0~10.3、光量；4390~4470 lux

結 果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0, 52.9, 95.3, 171.5, 308.6, 555.6, 1000	
	平均実測濃度 (0-96h)	0, 52.4, 94.6, 171, 308, 550, 994	
ErC ₅₀ (mg/L) *	0-72h	>1000	
EbC ₅₀ (mg/L) *	0-72h	>1000	
EyC ₅₀ (mg/L) *	72h**	>1000	
NOEC _r (mg/L) *	0-72h	1000	
NOEC _b (mg/L) *	0-72h	1000	
NOEC _y (mg/L) *	72h**	1000	

*：設定濃度に基づく

**：実測値を基に申請者作成

各試験区の被験物質濃度の実測値（平均）は、52.4、94.6、171、308、550、994 mg/L
（設定濃度の 99.0~99.7%）であり、暴露期間中の被験物質濃度の変動が設定値の±
20%未満であったことから、影響濃度は設定濃度に基づき求めた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

(VI. 有用動植物等に及ぼす影響)

2. 水産動植物以外の有用生物に対する影響

2. 1 ミツバチに対する影響

資料 No.	供試生物	被験物質	1群当りの供試数	方法および結果	試験機関 (報告年)
1-1 GLP	セイヨウミツバチ (<i>Apis mellifera</i> [Hymenoptera, Apidae])	原体	20~60 頭	[急性接触] 二酸化炭素で麻酔した供試昆虫に 0.01、0.1、1.0、10.0 および 100 $\mu\text{g a. i.}/\text{頭}$ となるように調製した DMF 溶液を局所施用し、4、24 および 48 時間後に調査した。 48 時間 LD_{50} : >100 $\mu\text{g a. i.}/\text{頭}$ 48 時間 NOEL : $\geq 100 \mu\text{g a. i.}/\text{頭}$	(2009 年)
		原体	20~60 頭	[急性経口] 円筒型容器に供試昆虫を入れ 0.01、0.1、1.0、10.0 および 100 $\mu\text{g a. i.}/\text{頭}$ となるように調製した試験溶液を摂取させた。4、24 および 48 時間後に調査した。 48 時間 LD_{50} : >100 $\mu\text{g a. i.}/\text{頭}$ 48 時間 NOEL : $\geq 100 \mu\text{g a. i.}/\text{頭}$	
1-2 GLP	セイヨウミツバチ (<i>Apis mellifera</i> [Hymenoptera, Apidae])	5% 乳剤	30 頭	[急性接触] 二酸化炭素で麻酔した供試昆虫に 9.87、14.8、22.2、33.3 および 50.0 $\mu\text{g a. i.}/\text{頭}$ となるように調製した薬液を局所施用した。4、24 および 48 時間後に調査した。 48 時間 LD_{50} : >50 $\mu\text{g a. i.}/\text{頭}$ 48 時間 NOEL : 9.87 $\mu\text{g a. i.}/\text{頭}$	(2009 年)
		5% 乳剤	30 頭	[急性経口] 円筒型容器に供試昆虫を入れ 6.25、12.5、25、50 および 100 $\mu\text{g a. i.}/\text{頭}$ となるように調製した 50% ショ糖液を摂取させた。4、24 および 48 時間後に調査した。 48 時間 LD_{50} : >21.7 $\mu\text{g a. i.}/\text{頭}$ 48 時間 NOEL : 6.25 $\mu\text{g a. i.}/\text{頭}$	

2. 2 蚕に対する影響

資料 No.	供試生物	被験物質	1群当りの供試数	方法および結果	試験機関 (報告年)
2-1	カイコ (<i>Bombyx mori</i>) (錦秋×鐘和)	原体	50 頭	[餌混] 人工飼料 25 g あたり 0.25 mg の原体を混入し、4 齢幼虫 (4 齢 1 日目) に 4 日間与えた。調査は 4 日後に死亡率を調査しそれ以降の成育についても調査した。 4 日後の死亡率は 0% であり、その後の成育および繭重にも影響は認められなかった。	(2009 年)

2. 3 天敵昆虫等に対する影響

資料 No.	供試生物	被験物質	1 群当りの供試数	方法および結果	試験機関 (報告年)
3-1	サバクツヤコバチ (<i>Eretmocerus eremicus</i>) マミー	5% 乳剤	122~163 頭	供試昆虫 (マミー) に 10 ppm 希釈液を 2 mL 散布した。散布 17 日後に脱皮殻および死籠り数を調査した。処理区の死亡率は 4% であり、影響は少ないと考えられた。	(2008 年)
	サバクツヤコバチ (<i>Eretmocerus eremicus</i>) 成虫	5% 乳剤	64~65 頭	試験管 (内径 1.5 cm、高さ 10.5 cm) 内壁に 10 ppm 希釈液で薄膜を作り、サバクツヤコバチ成虫を放虫した (ドライフィルム法)。24 時間後に死亡および異常を調査した。処理区の死亡率は 3% であり、影響は少ないと考えられた。	
3-2	タイリクヒメハナ カメムシ (<i>Orius Strigicollis Poppius</i>) 成虫	5% 乳剤	雌雄各 33 頭	CO ₂ 麻酔した供試昆虫に 10 ppm 希釈液を 2 mL 散布した。散布 1 および 2 日後に死亡および異常を調査し、2 日後調査の後に捕食性および産卵能力についても調査した。処理区の死亡率は雌雄ともに 13% 以下であり、影響は少ないと考えられた。また、雌の捕食性および産卵能力も無処理区と同程度であり、影響は少ないと考えられた。	(2008 年)
3-3	チリカブリダニ (<i>Phytoseiulus persimilis</i>) 雌成虫	5% 乳剤	45 頭	インゲン葉に供試昆虫 15 頭および餌としてナミハダニ雌成虫約 50 頭を接種し、翌日 10 ppm 希釈液を 2 mL 散布した。散布 2 日後に、死亡および異常を調査し、調査後産卵能力についても調査した。処理区の死亡率は 0% であり、影響は少ないと考えられた。また、産卵能力も無処理区と同程度であり、影響は少ないと考えられた。	(2008 年)
	チリカブリダニ (<i>Phytoseiulus persimilis</i>) 第一若虫	5% 乳剤	47~60 頭	ナミハダニ雌成虫を寄生させたインゲン葉にチリカブリダニ卵を接種し、2 日後に 10 ppm 希釈液を 2 mL 散布した。散布 2 日後に死亡および異常を調査した。処理区の死亡率は 2% であり、影響は少ないと考えられた。	
	チリカブリダニ (<i>Phytoseiulus persimilis</i>) 卵	5% 乳剤	112~130 頭	ナミハダニ雌成虫を寄生させたインゲン葉にチリカブリダニ雌成虫を接種し 1 日産卵させた。翌日、チリカブリダニ雌成虫を除去し、10 ppm 希釈液を 2 mL 散布した。散布 3 日後に死亡および異常を調査した。処理区の死亡率は 0% であり、影響は少ないと考えられた。	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

(VI. 有用動植物等に及ぼす影響)

2. 3 天敵昆虫等に対する影響 (続き)

資料 No.	供試生物	被験物質	1 群当りの供試数	方法および結果	試験機関 (報告年)
3-4 GLP	捕食性ダニ (<i>Typhlodromus pyri</i>)	5% 乳剤	60 頭	2枚のスライドガラス (約 25 mm×75 mm) に 12.35、37.0、111.1、333.3、1000 g a. i./ha となるように調製した薬液を 200 L/ha 相当量散布した。風乾後、供試昆虫 20 頭を接種し 3 および 7 日後に死亡および異常を調査し、7 日後調査の後に繁殖性についても調査した。 7 日後 LR ₅₀ : 583.74 g a. i./ha NOER: 37.0 g a. i./ha	(2009 年)
3-5 GLP	寄生蜂 (<i>Aphidius rhopalosiphii</i>)	5% 乳剤	雌雄各 15 頭	ガラス板 (10 cm×10 cm) 2 枚に 6.17、18.5、55.5、166.7、500 g a. i./ha となるように調製した薬液を 200 L/ha 相当量散布した。風乾後、処理したガラス板をフレームにはめ、容器内に供試昆虫 10 頭 (雄 5 頭、雌 5 頭) を放虫し、1-3、24 および 48 時間後に死亡および異常を調査した。 24 時間後 LR ₅₀ : 206.3 g a. i./ha 48 時間後 LR ₅₀ : 31.7 g a. i./ha	(2009 年)
3-6 GLP	ミミズ (<i>Eisenia fetida</i>)	原体	80 頭	投与方法: 土壌混入法 投与量: 1000 mg/kg 土壌 試験期間: 14 日間 容器: 1 L 容ガラス製 死亡例なし 影響なし LC ₅₀ : >1000 mg/kg 土壌 NOEC: >1000 mg/kg 土壌	(2008 年)

2. 4 鳥類に対する影響

資料 No.	試験の種類 被験物質	供試生物	1 群当りの 供試数	投与 方法	投与量	LD ₅₀ または LC ₅₀ 値 及び無影響量	観察された 影響など	試験機関 (報告年)
4-1 GLP	急性経口 毒性試験 原体	コリン ウズラ	雌雄各 5 羽	強制経 口投与	0, 2250 mg ai/kg	LD ₅₀ : >2250 mg ai/kg NOEL: 2250 mg ai/kg	死亡例なし 影響なし	(2006 年)
4-2 GLP	混餌投与 毒性試験 原体	マガモ	幼鳥 各群 10 羽	5 日間 混餌投 与	0, 562, 1000, 1780, 3160, 5620 ppm ai	LC ₅₀ : >5620 ppm ai (2672 mg/kg/日) NOEC: 5620 ppm ai (2672 mg/kg/日)	死亡例なし 影響なし	(2006 年)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

(VII. 使用時安全上の注意、解毒法等)

VII. 使用時安全上の注意、解毒法等

1. 使用時安全上の注意事項

- 1) 本剤は眼に対して刺激性があるので、眼に入らないように注意すること。眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。
使用後は洗眼すること。
- 2) 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。
- 3) かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。
- 4) 散布の際は保護眼鏡、農薬用マスク、手袋、長ズボン・長袖の作業衣などを着用すること。作業後は直ちに手足、顔などを石けんでよく洗い、うがいをするとともに衣服を交換すること。
- 5) 作業に着用していた衣服等は他のものとは分けて洗濯すること。

2. 解毒法および治療法

本剤を体外に排除し対症療法による治療を行う。

3. 製造時、使用時等における事故例

現在まで製造時、散布時ともに事故例や中毒症例は報告されていない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A T アグリオ株式会社にある。

(Ⅷ. 毒性)

Ⅷ. 毒性

<毒性試験一覧表>

1. 原体を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は最大無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
1-1 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♀ : 3	経口	♀ : 2000	♀ : >2000	(2006年)	57
1-2 (GLP)		ラット	♂ : 5 ♀ : 5	経皮	♂ : 2000 ♀ : 2000	♂ : >2000 ♀ : >2000		58
1-3 (GLP)		ラット	♂ : 5 ♀ : 5	吸入	♂ : 5.17 mg/L ♀ : 5.17 mg/L	♂ : >5.17 mg/L ♀ : >5.17 mg/L		59
2-1 (GLP)	皮膚刺激性 (72時間観察)	ウサギ	♀ : 3	塗布	0.5 g/部位	刺激性なし	(2009年)	61
2-2 (GLP)	眼刺激性 (72時間観察)	ウサギ	非洗眼 ♀ : 3 洗眼 ♀ : 3	点眼	0.1 g/眼	極く軽度の刺激性	(2009年)	62
3 (GLP)	皮膚感作性 Maximization 法 惹起後 2 日間観察	モルモット	被験物質 : 10	皮内塗布	感作 : 皮内・塗布 惹起 : 塗布	陰性	(2009年)	64
4-1 省略	急性神経毒性	急性経口毒性試験および 90 日間反復経口投与毒性試験等で神経毒性を示唆する所見が認められなかったこと、ならびに既知神経毒性物質と化学構造に類似性がないため試験省略。						66
4-2 省略	急性遅発性神経毒性	既知遅発性神経毒性物質と化学構造に類似性がないため試験省略。						68
5-1 (GLP)	反復経口投与毒性 (90日間)	ラット	♂ : 10 ♀ : 10	飼料混入	0, 20, 200, 2000, 20000 ppm ♂ : 1.22, 12.5, 122, 1271 ♀ : 1.46, 14.3, 149, 1500	♂ : 20000 ppm ♀ : 20000 ppm ♂ : 1271 ♀ : 1500	(2009年)	69
5-2 (GLP)	反復経口投与毒性 (90日間)	マウス	♂ : 10 ♀ : 10	飼料混入	0, 1000, 3000, 10000 ppm ♂ : 138, 409, 1387 ♀ : 159, 481, 1555	♂ : 10000 ppm ♀ : 10000 ppm ♂ : 1387 ♀ : 1555	(2009年)	76
5-3 (GLP)	反復経口投与毒性 (90日間)	イヌ	♂ : 4 ♀ : 4	経口	0, 30, 300, 1000	♂ : 1000 ♀ : 1000	(2009年)	81
5-4 (GLP)	反復経皮投与毒性 (28日間投与、14日間回復)	ラット	♂ : 10 ♀ : 10	経皮	0, 100, 500, 1000	♂ : 1000 ♀ : 1000	(2008年)	89
5-5 省略	反復吸入投与毒性	急性吸入毒性試験で他の暴露経路による急性毒性に比べ、著しく強い吸入毒性が認められないため試験省略。						96

1. 原体を用いた試験成績 (続き)

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 ₅₀ 値又は最大無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
5-6 省略	反復経口投与神経毒性	90日間反復経口投与毒性試験等で神経毒性を示唆する所見が認められなかったこと、ならびに既知神経毒性物質と化学構造に類似性がないため試験省略。						97
5-7 省略	反復投与遅発性神経毒性	既知遅発性神経毒性物質と化学構造に類似性がないため試験省略。						100
6-1 (GLP)	1年間反復経口投与/発がん性併合 (24ヶ月)	ラット	♂: 63 ♀: 63	飼料混入	♂: 0, 60, 600, 2000, 6000 ppm ♀: 0, 60, 2000, 6000, 20000 ppm ----- ♂: 2.45, 25.2, 81.9, 249 ♀: 3.15, 111, 334, 1130	♂: 6000 ppm, ♀: 20000 ppm ----- ♂249, ♀1130	(2009年)	101
6-2 (GLP)	発がん性 (18ヶ月)	マウス	♂: 52 ♀: 52	飼料混入	0, 1000, 3000, 10000 ppm ----- ♂: 106, 321, 1084 ♀: 105, 316, 1063	♂: 10000 ppm ♀: 10000 ppm ----- ♂: 1084, ♀: 1063	(2009年)	121
6-3 (GLP)	1年間反復経口投与毒性 (12ヶ月)	イヌ	♂: 4 ♀: 4	経口	♂♀: 0, 30, 300, 1000	♂: 1000 ♀: 1000	(2010年)	133
7-1 (GLP)	繁殖毒性 (2世代)	ラット	♂: 24 ♀: 24	飼料混入	0, 200, 2000, 20000 ppm P世代 ♂: 0, 12.2, 123, 1286 ♀: 0, 19.2, 199, 2002 F1世代 ♂: 0, 13.0, 131, 1350 ♀: 0, 19.3, 197, 1942	親動物 ♂: 20000 ppm ♀: 20000 ppm 児動物 ♂: 20000 ppm ♀: 20000 ppm ----- 親動物 P世代♂: 1468 P世代♀: 1754 F1世代♂: 1581 F1世代♀: 1765 児動物 P世代♂: 1468 P世代♀: 1754 F1世代♂: 1581 F1世代♀: 1765 ----- 繁殖に対する影響なし	(2009年)	143
7-2 (GLP)	催奇形性	妊娠ラット	♀: 25	経口	0, 100, 333, 1000	母体: 1000 胎児: 1000 催奇形性なし	(2006年)	157
7-3 (GLP)	催奇形性	妊娠ウサギ	♀: 25	経口	0, 100, 300, 1000	母体: 1000 胎児: 1000 催奇形性なし	(2007年)	162

1. 原体を用いた試験成績 (続き)

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 ₅₀ 値又は最大無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁	
8-1 (GLP)	変異原性： 復帰変異	サルモネラ菌； TA100, TA1535, TA98, TA1537 大腸菌；WP2 _{uvrA}		<i>In vitro</i>	試験Ⅰ：0, 5, 15.81, 50, 158.1, 500, 1581, 5000 µg/plate 試験Ⅱ： S-9(-) 0, 20.48, 51.2, 128, 320, 800, 2000, 5000 µg/plate S-9(+) TA100, TA1535, WP2 _{uvrA} ；0, 10.24, 25.6, 64, 160, 400, 1000, 2500 µg/plate TA98, TA1537；0, 4.096, 10.24, 25.6, 64, 160, 400, 1000 µg /plate	陰性	(2005年)	168	
8-2 (GLP)	変異原性： 染色体異常	ヒト末梢血リンパ球		<i>In vitro</i>	試験Ⅰ： S-9(-)；0, 96.64, 151.0, 235.9 µg/mL S-9(+); 0, 188.7, 235.9, 294.9 µg/mL 試験Ⅱ： S-9(-)；0, 114.4, 127.1, 141.2, 364.5 µg/mL S-9(+); 0, 174.3, 193.7, 239.1, 450.0 µg/mL	陰性	(2005年)	171	
8-3 (GLP)	変異原性： マウス リンフォーマ	マウス L5178Y 細胞		<i>In vitro</i>	試験Ⅰ：0, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 80 µg/mL 試験Ⅱ： S-9(-)；0, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 100, 150 µg/mL S-9(+); 0, 10, 20, 30, 40, 50, 60 µg/mL	陰性	(2005年)	174	
8-4 (GLP)	変異原性： 小核試験	マウス	♂：5	経口	♂：0, 500, 1000, 2000	陰性	(2008年)	177	
9 (GLP)	生体機能に及ぼす影響	呼吸・循環器系	イヌ	♂：3	経口	0, 2000	影響なし	(2008年)	179
		中枢神経系 一般状態	ラット Irwin 法	♂：5 ♀：5	経口	0, 2000	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O A T アグリオ株式会社にある。

(Ⅷ. 毒性)

2. 原体混在物およ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 ₅₀ 値又は最大無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
10-1 (GLP)	代謝物 急性毒性 14日間観察	ラット	♀ : 5	経口	300, 2000	♀ : 300-2000	(2009年)	182
10-2 (GLP)	代謝物 変異原性 : 復帰変異	サルモネラ菌 ; TA100, TA1535, TA98, TA1537 大腸菌 ; WP2uvrA		<i>In vitro</i>	0, 313, 625, 1250, 2500, 5000 µg/plate	陰性	(2008年)	183
10-3 (GLP)	代謝物 変異原性 : マウス リンフォーマ	マウス L5178Y 細胞		<i>In vitro</i>	短時間処理法 : 0, 21.9, 43.8, 87.5, 175, 350, 700, 1400, 2800 µg/mL 連続処理法 : S-9 (-) ; 0, 21.9, 43.8, 87.5, 175, 350, 700, 1400, 2800 µg/mL	陰性	(2008年)	186
10-4 (GLP)	代謝物 変異原性 : 小核試験	マウス	♂ : 5	腹腔	♂ : 0, 75, 150, 300	陰性	(2009年)	189
10-5 (GLP)	代謝物 急性毒性 14日間観察	ラット	♀ : 3	経口	♀ : 2000	♀ : >2000	(2009年)	191
10-6 (GLP)	代謝物 反復経口投与毒 性 28日間観察	ラット	♂ : 5 ♀ : 5	飼料 混入	0.0, 0.5, 1.6, 5.0% ♂ : 400, 1380, 4740 ♀ : 430, 1400, 4860	♂ : 1.6% ♀ : 1.6% ♂ : 1380 ♀ : 1400	(2009年)	192

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A T アグリオ株式会社にある。

(Ⅷ. 毒性)

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)	LD ₅₀ 値又は最大無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
11-1 (GLP)	5%乳剤 急性毒性 (14日間観察)	ラット	♀ : 5	経口	♀ : 2000	♀ : >2000	(2008年)	198
11-2 (GLP)		ラット	♂ : 5 ♀ : 5	経皮	♂ : 2000 ♀ : 2000	♂ : >2000 ♀ : >2000	(2009年)	199
11-3 (GLP)		ラット	♂ : 5 ♀ : 5	吸入	♂ : 5.84 mg/L ♀ : 5.84 mg/L	♂ : >5.84 mg/L ♀ : >5.84 mg/L	(2009年)	200
11-4 (GLP)	5%乳剤 皮膚刺激性 (9日間観察)	ウサギ	♂ : 3	塗布	0.5 mL/部位	軽度の刺激性	(2009年)	202
11-5 (GLP)	5%乳剤 眼刺激性 (9日間観察)	ウサギ	非洗眼 ♂ : 3 洗眼 ♂ : 3	点眼	0.1 mL/眼	中程度の刺激性 洗眼効果あり	(2009年)	203
11-6 (GLP)	5%乳剤 皮膚感作性 Buehler 法 惹起後 2 日間 観察	モルモット	被験物質 : 20	塗布	感作 : 塗布 惹起 : 塗布	皮膚感作性あり	(2008年)	205

4. 参考

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 ₅₀ 値又は最大無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

(Ⅷ. 毒性)

1. 急性毒性

1. 1 ラットにおける急性経口投与毒性試験

(資料：1-1)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2006年

検体の純度：

試験動物： Wistar Hannover系ラット (BrlHan:WIST@Jcl [GALAS])
投与時約8週齢、体重：157～160 g、1群雌3匹

観察期間： 14日間観察

試験方法： 毒性等級法
2000 mg/kgの投与量で雌3例に経口投与した第1投与段階の結果、死亡はみられなかった。そこで、第2投与段階では、さらに雌3例に検体を2000 mg/kgの投与量で経口投与した。

投与方法： 検体を0.5%カルボキシメチルセルロース溶液に懸濁して経口投与した。投与前に約16時間絶食した。

試験項目： 中毒症状および生死を14日間観察した。投与前、投与後1、3、7および14日に体重を測定した。試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結 果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	2000
LD ₅₀ (mg/kg)	>2000
死亡開始時間および終了時間	死亡なし
症状発現時間および消失時間	症状なし
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	>2000
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	>2000

中毒症状はみられなかった。

剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A T アグリオ株式会社にある。

(Ⅷ. 毒性)

1. 2 ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料：1-2)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2006 年

検体の純度：

試験動物： Wistar Hannover 系ラット (BrlHan:WIST@Jcl (GALAS))

投与時約 8 週齢、体重：雄 241~243 g、雌 155~160 g、1 群雌雄各 5 匹

試験期間： 14 日間観察

方 法： 検体を蒸留水で湿らせ、剃毛した背部に 24 時間閉塞貼付した。

試験項目： 中毒症状および生死を 14 日間観察した。投与前、投与後 3、7 および 14 日に体重を測定した。また、全動物について適用部位の評価を行い、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)	2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄とも>2000
死亡開始時間および終了時間	死亡なし
症状発現時間および消失時間	症状なし
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも>2000
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも>2000

中毒症状はみられなかった。

剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。また、投与部位の皮膚に刺激性変化はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A T アグリオ株式会社にある。

(Ⅷ. 毒性)

1. 3 ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料：1-3)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2008 年

検体の純度：

試験動物： Wistar Hannover 系ラット (HsdRccHan:WIST)

投与時約 8~9 週齢、体重：雄 217~235 g、雌 166~188 g、1 群雌雄各 5 匹

試験期間： 14 日間観察

暴露方法： 微粉碎した検体を Wright 式ダストフィーダーによりダストを発生させ、4 時間鼻部暴露した。暴露空気を捕集し、重量測定法により実際濃度を求めた。

暴露条件：

設定濃度 (mg/L)		15.3
実際濃度 (mg/L)		5.17
粒子径分布 (%) *	<21.30 μm	100
	<14.80 μm	99.13
	<9.80 μm	86.84
	<6.00 μm	57.96
	<3.50 μm	41.90
	<1.55 μm	23.21
	<0.93 μm	11.84
	<0.52 μm	3.55
空気力学的質量中位径 (μm)		3.30
吸入可能な粒子 (<4 μm) の割合 (%)		59
チャンバー容積 (L)		40
チャンバー内通気量 (L/分)		15.1
暴露条件		ダスト 4 時間 鼻部暴露

*: カスケードインパクターによる 4 回測定 of 平均値

試験項目： 中毒症状および生死を暴露中および暴露後 14 日間観察した。暴露前、暴露終了後、暴露後 1、7 および 14 日に体重を測定した。試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A T アグリオ株式会社にある。

(Ⅷ. 毒性)

結 果:

投与方法	吸入
暴露濃度 (mg/L)	5.17
LC ₅₀ (mg/L)	雌雄とも>5.17
死亡開始時間および終了時間	死亡なし
症状発現時間および消失時間	暴露開始後約1時間から開始 暴露終了後13日に消失
死亡例の認められなかった最高暴露濃度 (mg/L)	雌雄とも>5.17

一般状態の異常として、暴露中では頭部の汚れ、暴露終了後では被毛の湿潤、鼻部および背部の汚れ、粗毛および異常発声がみられた。これらの一般状態の異常は、雌雄各1例を除き、投与後1日までに回復した。

剖検では、雄1例に左上顎甲介の軽度な発赤がみられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A T アグリオ株式会社にある。

(Ⅷ. 毒性)

2. 皮膚および眼に対する刺激性

2. 1 ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料：2-1)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2009年

検体の純度：

試験動物： 日本白色種雌ウサギ、投与時 18~19 週齢、体重：3.32~3.57 kg、1群3匹

試験期間： 72 時間観察

方法： 0.5g の検体を蒸留水で湿らせ、刈毛した動物の背中の皮膚 (6 cm²) に適用し、半閉塞貼付した。暴露時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体は蒸留水を用いて拭き取った。

試験項目： 暴露終了後 1、24、48 および 72 時間に適用部分の刺激性変化 (紅斑、痂皮、浮腫) の有無等を Draize の方法に従って採点し、検体の刺激性を評価した。

結果： 観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

動物番号	項目	最高評点*	暴露後時間			
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
1	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
2	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
3	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	12	0	0	0	0
	浮腫	12	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0

*: 判定基準の最高評点

観察期間を通して、皮膚刺激性反応は認められなかった。

以上の結果から、本剤はウサギの皮膚に対して刺激性は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O A T アグリオ株式会社にある。

(Ⅷ. 毒性)

2. 2 ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料：2-2)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2009 年

検体の純度：

試験動物： 日本白色種雌ウサギ、投与時 15~17 週齢、体重 2.37~2.95 kg、1 群 3 匹

試験期間： 72 時間観察

方 法： 0.1 g の検体を左眼に適用し、洗眼群は 30 秒後に洗眼した。非洗眼群については洗眼しなかった。

試験項目： 適用後 1、24、48 および 72 時間に角膜、虹彩および結膜の刺激性変化を Draize の基準に従って採点し、Kay & Calandra の方法に従って刺激性を評価した。

結 果： 観察した刺激性変化の採点を下表に示した。

項目			最高 採点*	適用後時間				
				1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	
非洗眼群	動物 番号 1	角膜 混濁	80	0	0	0	0	
		面積		0	0	0	0	
		虹彩	10	0	0	0	0	
		結膜	発赤	6	1	0	0	0
			浮腫	8	0	0	0	0
			分泌物	6	1	0	0	0
		合計	110	4	0	0	0	
	動物 番号 2	角膜 混濁	80	0	0	0	0	
		面積		0	0	0	0	
		虹彩	10	0	0	0	0	
		結膜	発赤	6	1	0	0	0
			浮腫	8	1	0	0	0
			分泌物	6	1	0	0	0
		合計	110	6	0	0	0	
	動物 番号 3	角膜 混濁	80	0	0	0	0	
		面積		0	0	0	0	
		虹彩	10	0	0	0	0	
		結膜	発赤	6	1	0	0	0
浮腫			8	0	0	0	0	
分泌物			6	1	0	0	0	
合計		110	4	0	0	0		
平均			4.7	0.0	0.0	0.0		

* Draize 法による評価点 (最高 110 点)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A T アグリオ株式会社にある。

(Ⅷ. 毒性)

項目			最高 評点*	適用後時間				
				1時間	24時間	48時間	72時間	
洗 眼 群	動物 番号 4	角膜 混濁	程度	80	0	0	0	0
			面積		0	0	0	0
		虹彩		10	0	0	0	0
		結膜	発赤	6	0	0	0	0
			浮腫	8	0	0	0	0
			分泌物	6	0	0	0	0
		合計		110	0	0	0	0
	動物 番号 5	角膜 混濁	程度	80	0	0	0	0
			面積		0	0	0	0
		虹彩		10	0	0	0	0
		結膜	発赤	6	0	0	0	0
			浮腫	8	0	0	0	0
			分泌物	6	0	0	0	0
		合計		110	0	0	0	0
	動物 番号 6	角膜 混濁	程度	80	0	0	0	0
			面積		0	0	0	0
		虹彩		10	0	0	0	0
		結膜	発赤	6	0	0	0	0
浮腫			8	0	0	0	0	
分泌物			6	0	0	0	0	
合計			110	0	0	0	0	
平均			0	0	0	0		

*: Draize 法による評価点 (最高 110 点)

角膜および虹彩の刺激性変化は、洗眼群および非洗眼群ともに認められなかった。結膜の刺激性変化は、非洗眼群では、適用後 1 時間に極く軽度の発赤が 3 例中全例、極く軽度の浮腫が 1 例にみられた。これらの刺激性変化は適用後 24 時間に全て消失した。また、適用後 1 時間に極く軽度の分泌物が全例にみられた。洗眼群では、刺激性変化は認められなかった。

以上の結果から、本剤はウサギの眼に対して極く軽度の刺激性があるものと思われる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

(Ⅷ. 毒性)

3. 皮膚感作性

3 モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料：3)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2009年

検体の純度：

試験動物： Hartley系雌モルモット、投与時約6週齢、体重：314～370g

検体感作群：10匹、検体非感作群：5匹

実験手技の信頼性は、試験施設で定期的に行っている感作性物質による信頼性試験により確かめられている（2006年1月から3月にかけて実施）。

観察期間： 48時間観察

試験操作： Maximization法

投与量設定根拠：

感作： 肩甲部を刈毛し、検体感作群は、1) FCA と水の乳化液、2) 検体 2%のオリーブオイル懸濁液、3) 検体 4%のオリーブオイル懸濁液と同量の FCA を混合した検体 2%のオリーブオイル-FCA 混合液の各 0.1 mL を 2ヶ所に皮内投与した。さらに、皮内投与後 7 日に検体感作群には 0.2 mL の検体 50%オリーブオイル懸濁液を 48 時間閉塞貼付した。

惹起： 最終感作の 2 週間後に刈毛した腹側部に 0.1 mL の検体 25%オリーブオイル懸濁液を 24 時間閉塞貼付した。

観察項目： 惹起終了後 24 および 48 時間に適用部位の紅斑および浮腫の有無等を肉眼的に観察した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A T アグリオ株式会社にある。

(Ⅷ. 毒性)

皮膚反応の判定基準を以下に示した。

評点	反応の程度
0	肉眼的変化なし
1	散在性または斑状の紅斑
2	中等度び漫性紅斑
3	強い紅斑と浮腫

結果： 各観察時間における皮膚反応が認められた動物数を下表に示した。

試験群	使用動物数	条件		観察時間	感作反応動物数				感作陽性率 (%) [*]
		感作	惹起		皮膚反応評点				
					0	1	2	3	
検体感作群	10	2%検体 (皮内投与)	25%検体	24	10	0	0	0	0
				48	10	0	0	0	0
		50%検体 (経皮暴露)	溶媒	24	10	0	0	0	0
				48	10	0	0	0	0
検体非感作群	5	溶媒	25%検体	24	5	0	0	0	0
				48	5	0	0	0	0
			溶媒	24	5	0	0	0	0
				48	5	0	0	0	0

^{*}感作性陽性率 (%) = (感作陽性動物数 / 使用動物数) × 100

検体感作群および検体非感作群の全動物において皮膚反応は認められなかった。

以上の結果から、本剤の皮膚感作性は陰性であると思われる。

参考：実験手技の信頼性を確認する信頼性試験結果を下表に示した。

検体名：1-クロロ-2,4-ジニトロベンゼン

試験群	使用動物数	条件		観察時間	感作反応動物数				感作陽性率 (%) [*]
		感作	惹起		皮膚反応評点				
					0	1	2	3	
検体感作群	10	0.1%検体 (皮内投与)	0.1%検体	24	0	0	0	10	100
				48	0	0	0	10	100
		0.1%検体 (経皮暴露)	溶媒	24	10	0	0	0	0
				48	10	0	0	0	0
検体非感作群	5	溶媒	0.1%検体	24	5	0	0	0	0
				48	5	0	0	0	0
			溶媒	24	5	0	0	0	0
				48	5	0	0	0	0

^{*}感作性陽性率 (%) = (感作陽性動物数 / 使用動物数) × 100

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A T アグリオ株式会社にある。

(Ⅷ. 毒性)

4. 急性神経毒性

4. 1 急性神経毒性試験—試験省略

(資料：4-1)

フルチアニルは急性経口毒性試験、生体機能に及ぼす影響試験、90日間反復経口投与毒性試験および28日間反復経皮投与毒性試験で神経毒性に関連する検査を実施している。その結果、神経毒性を示す所見はみられず、かつ、既知神経毒性物質と化学的構造相関がないことから、急性神経毒性試験は実施しなかった。

以下に急性経口毒性試験、生体の機能に及ぼす影響試験、90日間反復経口投与毒性試験および28日間反復経皮投与毒性試験での神経毒性に関連する観察内容の概要を記載した。

1. 急性経口毒性試験（抄録1-1、ラット；2006年）

一般状態の観察において、致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見はみられなかった。

2. 生体の機能に及ぼす影響試験（抄録9、ラット；2008年）

一般状態および行動の観察において、致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見はみられなかった。

3. ラットの90日間反復経口投与毒性試験（抄録5-1、2009年）

(1) 詳細な状態の観察項目

外観、体位、姿勢、自律神経機能、歩行異常、動物の取り扱い操作および環境刺激性に対する反応、神経系および異常行動について、致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見はみられなかった。

(2) 神経機能検査項目

自発運動量、握力および感覚運動反応に関して、致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見はみられなかった。

(3) 病理組織学的検査

脳、脊髄、坐骨神経、骨格筋、眼球およびその付属器について病理組織学的検査を実施したが、致死量以下の用量でこれらの組織に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はみられなかった。

(4) その他の検査項目

脳重量、眼科学的検査について、致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見はみられなかった。

4. ラットの28日間反復経皮投与毒性試験（抄録5-4、2008年）

(1) 機能観察総合評価

致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

(Ⅷ. 毒性)

(2) 病理組織学的検査

脳、脊髄、坐骨神経、骨格筋、眼球およびその付属器について病理組織学的検査を実施したが、致死量以下の用量でこれらの組織に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はみられなかった。

(3) その他の検査項目

脳重量、眼科学的検査について、致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見はみられなかった。

5. 既知神経毒性物質との化学構造の相関

現在の科学的知見において、フルチアニルは既知神経毒性物質との化学的構造相関はない。

以上の通り、フルチアニルは、神経毒性を有する恐れがないと考える。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

(Ⅷ. 毒性)

4. 2 急性遅発性神経毒性試験一試験省略

(資料：4-2)

フルチアニルは、遅発性神経毒性を有する既知の化学物質との化学的構造上の相関からみて、遅発性神経毒性を有する恐れはないことから試験を省略した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A T アグリオ株式会社にある。

(Ⅷ. 毒性)

5. 亜急性毒性

5. 1 ラットにおける 90 日間反復経口投与毒性試験

(資料：5-1)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2009 年

検体の純度：

試験動物： Wistar Hannover 系ラット (BrlHan:WIST@Jcl [GALAS])

1 群雌雄各 10 匹、投与開始時 5 週齢、体重：雄 138~165 g、雌 112~127 g

投与期間： 13 週間 (雄：2004 年 6 月 22 日~9 月 23 日、雌：2004 年 6 月 29 日~9 月 30 日)

投与方法： 検体を少量の基本飼料中にて予備混合して、0、20、200、2000 および 20000 ppm の濃度で飼料に混入し、13 週間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は 2 週間に 1 回調製した。

投与量設定根拠：

試験項目および結果：

一般状態および死亡率；一般状態および生死を毎日観察した。

死亡および検体投与に起因する一般状態の異常は認められなかった。

詳細な状態観察；全ての生存動物について、投与開始前 1 回、投与期間中毎週 1 回、以下の項目について観察した。

ケージ内： 興奮、鎮静、異常姿勢、異常行動

ハンドリング： 取り扱い難さ、筋緊張の変化、振戦、眼瞼閉鎖、瞳孔径の変化、流涎、流涙、分泌物、眼球突出、体温の変化、呼吸異常音、被毛の変化、皮膚および可視粘膜の変化

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

(Ⅷ. 毒性)

オープンフィールド：跳躍、旋回、痙攣、歩様異常、自発運動、身づくろい動作、立ち上がり姿勢、呼吸、発声、立毛、異常姿勢、異常行動、排尿、排便

検体投与の影響は認められなかった。

機能検査；全ての生存動物について、投与11週時に以下の項目について検査した。

自発運動量、握力（前肢、後肢）、感覚運動反応（位置視覚、接近反応、聴覚反応、触覚反応、痛覚反応、空中立ち直り反射）

検体投与の影響は認められなかった。

体重変化；投与開始から投与期間中週1回および剖検前に全ての生存動物の体重を測定した。

投与開始から終了時までの体重を図5-1-1に示した。

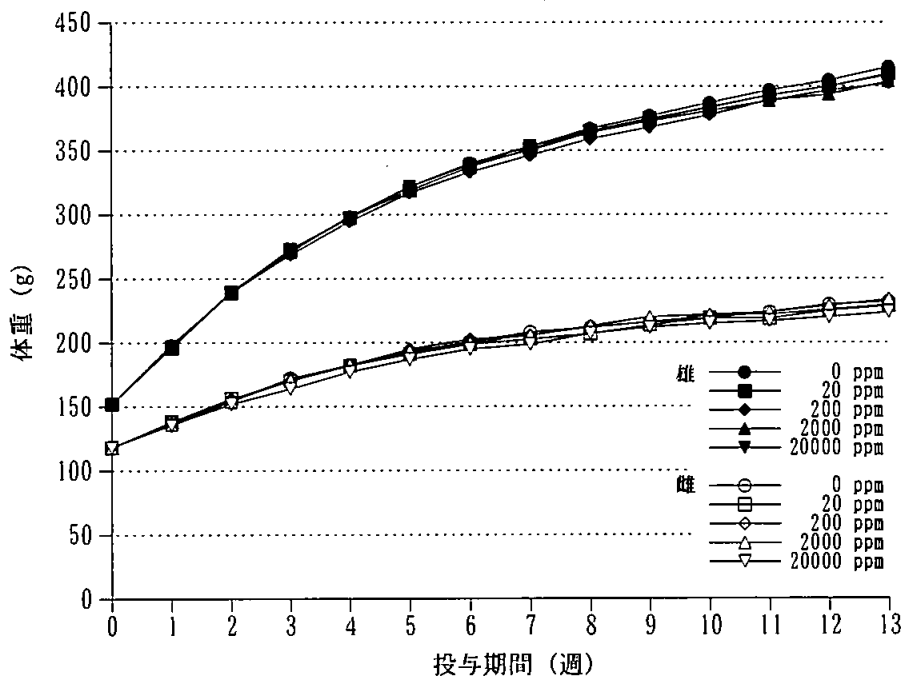


図5-1-1 体重推移

検体投与の影響は認められなかった。

摂餌量および食餌効率；ケージ毎に摂餌量を週1回測定し、食餌効率も算出した。

検体投与の影響は認められなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量を表5-1-1に示した。

表5-1-1 平均検体摂取量

性別	雄				雌			
	20	200	2000	20000	20	200	2000	20000
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	1.22	12.5	122	1271	1.46	14.3	149	1500

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

(Ⅷ. 毒性)

眼科学的検査；投与開始前は全動物、投与 13 週時は 0 および 20000 ppm 群の全動物についてハロゲン検眼鏡を用いて以下の部位を検査した。

眼球、眼瞼、結膜、角膜、前眼房、瞳孔、虹彩、水晶体および硝子体、眼底
検体投与の影響は認められなかった。

尿検査； 投与 13 週時に全動物について以下の項目を検査した。

尿比重、ブドウ糖、ケトン体、潜血、pH、蛋白質、ウロビリノーゲン、ビリルビン、
尿色、尿量、尿沈渣

全ての検査項目において、統計学的有意な変化は認められなかった。また、検体投与の影響も認められなかった。

血液学的検査；13 週間投与終了後に、全動物（一夜絶食）を対象として、エーテル麻酔した後、後大静脈から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

ヘマトクリット値、血色素量、赤血球数、平均赤血球容積、平均赤血球血色素量、
平均赤血球血色素濃度、血小板数、網赤血球数、プロトロンビン時間 (PT)、活性
化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)、白血球数、白血球のディファレンシャル
カウント（リンパ球、好中球、単球、好酸球、好塩基球、大型非染色球）、骨髓有
核細胞数

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を表 5-1-2 に示した。

表 5-1-2 血液学的検査結果

検査項目	投与量 (ppm)							
	雄				雌			
	20	200	2000	20000	20	200	2000	20000
PT	103	107	112	↑122	101	98	97	↓95
APTT	98	99	105	↑109	102	↑108	106	103

Dunnnett の多重比較法、↑↓： $p \leq 0.05$ 、↑↓： $p \leq 0.01$

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示した。

20000 ppm 群において、雄では、PT および APTT の延長、雌では、PT の短縮が認められた。また、200 ppm 群の雌では APTT の延長が認められた。これらの変動は、対照群と比較して統計学的有意であったが、雌雄間で統一性の認められない変化であること、その他の関連項目に有意な変化が認められないこと、さらに、同施設の同一系統ラットにおける PT および APTT の背景データのほぼ範囲内であることから、検体投与の影響でないものと考えられた。次表に PT および APTT の検査値と背景データを示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A T アグリオ株式会社にある。

(Ⅷ. 毒性)

PT および APTT の検査値と背景データ

投与量 (ppm)	雄		雌	
	PT (秒)	APTT (秒)	PT (秒)	APTT (秒)
0	20.2±2.3	23.5±1.1	17.2±0.5	18.0±1.2
20	20.9±2.6	23.1±1.5	17.3±0.5	18.3±0.9
200	21.6±2.9	23.2±1.2	16.9±0.4	↑19.4±1.2
2000	22.7±3.6	24.6±1.5	16.7±0.6	19.0±0.7
20000	↑24.6±3.5	↑25.5±1.4	↓16.3±0.7	18.6±1.2
背景値範囲	12.6~23.3	18.2~30.6	14.1~19.6	16.6~24.1

Dunnnett の多重比較法、↑↓ : $p \leq 0.05$ 、↑↓ : $p \leq 0.01$

表中の数値は、群平均値±標準偏差を示す。

血液生化学的検査；血液学的検査と同時にヘパリン処理して採取した血液を血漿に分離した後、以下の項目の測定を行った。

アルカリホスファターゼ、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ、 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ、クレアチニン、尿素窒素、総蛋白、アルブミン、グロブリン、アルブミン/グロブリン比、血糖、総コレステロール、トリグリセライド、総ビリルビン、カルシウム、無機リン、ナトリウム、カリウム、塩素

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を表 5-1-3 に示した。

表 5-1-3 血液生化学的検査結果

検査項目	投与量 (ppm)							
	雄				雌			
	20	200	2000	20000	20	200	2000	20000
総ビリルビン	100	100	86	↓86	100	100	↓86	↓71

Dunnnett の多重比較法、↑↓ : $p \leq 0.05$ 、↑↓ : $p \leq 0.01$

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示した。

20000 ppm 群の雌雄において総ビリルビンの統計学的有意な減少、2000 ppm 群の雌において総ビリルビンの統計学的有意な減少が認められた。

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

脳、下垂体、甲状腺、心臓、胸腺、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、精巣、精巣上体、卵巣、子宮

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を表 5-1-4 に示した。

表 5-1-4 臓器重量結果

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		20	200	2000	20000	20	200	2000	20000
屠殺時体重		98	97	96	99	99	99	100	95
肝臓	重量	95	100	101	107	103	103	104	107
	対体重比	97	103	105	↑109	105	104	104	↑113
副腎	重量	96	99	95	103	106	104	113	111
	対体重比	100	100	100	106	107	107	113	↑117

Dunnnett の多重比較法、↑↓ : $p \leq 0.05$ 、↑↓ : $p \leq 0.01$

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示した。

20000 ppm 群の雌雄において、肝臓の対体重比の統計学的有意な増加が認められた。さらに、雌では副腎の対体重比の増加が認められた。

肉眼的病理検査；試験終了時の全生存動物について剖検を行った。

検体投与の影響は認められなかった。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した動物のうち、対照群と 20000 ppm 群の動物を対象として、以下に示した組織について病理組織標本を作製し、検鏡した。また、肝臓、腎臓および肉眼的異常部位については、20、200 および 2000 ppm 群についても同様に実施した。なお、腎臓については雄のみで実施した。さらに、対照群および 20000 ppm 群の代表的な動物の腎臓切片に免疫組織化学的染色を施して観察し、腎臓病変（近位尿細管上皮細胞硝子滴沈着）を特徴づけた。

脳、脊髄、坐骨神経、下垂体、胸腺、甲状腺、上皮小体、副腎、脾臓、骨および骨髄、リンパ節、心臓、大動脈、唾液腺、食道、胃、肝臓、膵臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、鼻腔、咽頭、喉頭、気管、肺、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、精囊、凝固腺、卵巣、子宮、膈、眼球、ハーダー腺、下腿三頭筋、皮膚、乳腺、肉眼的異常部位

発生頻度に統計学的有意差が認められた病理組織学的所見を表 5-1-5 に示した。

表 5-1-5 病理組織学的検査結果

性別		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	20	200	2000	20000	0	20	200	2000	20000
臓器	所見/検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
肝臓	小葉中心性肝細胞肥大	0	0	0	0	7**	0	0	0	0	0
腎臓	近位尿細管上皮細胞硝子滴沈着	7	8	8	10	10	0	-	-	-	0
前立腺	前立腺炎	4	-	-	-	0*					

Fisher 直接確率検定、* : $p \leq 0.05$ 、** : $p \leq 0.01$

- : 検査せず。

表中の数値は所見のみられた動物数を示した。

20000 ppm 群の雄では、肝臓の小葉中心性肝細胞肥大の発生頻度に統計学的有意な増加が認められた。全投与群の雄の腎臓において、近位尿細管上皮細胞硝子滴沈着がみられたが、その発生頻度に統計学的有意な差は認められなかった。しかしながら、近位尿細管上皮細胞硝子滴沈着の程度による解析では、20000 ppm 群において中等度の程度を有する近位尿細管上皮細胞硝子滴沈着の発生頻度に統計学的有意な増加が認められ、2000 ppm 群では、統計学的有意な差は認められないものの、中等度の近位尿細管上皮細胞硝子滴沈着の発生頻度に増加傾向が認められた。下表に雄の腎臓の近位尿細管上皮細胞硝子滴沈着の程度による解析結果を示した。なお、本試験にて実施した免疫染色の結果、雄の腎臓の近位尿細管上皮細胞硝子滴沈着は $\alpha 2u$ -グロブリン沈着に起因することが確認された。

近位尿細管上皮細胞硝子滴沈着の程度による解析結果

性別		雄					
投与量 (ppm)		0	20	200	2000	20000	
臓器	所見/検査動物数	10	10	10	10	10	
腎臓	近位尿細管上皮細胞硝子滴沈着	+	5	6	6	4	3
		++	2	2	2	6	7*
		合計	7	8	8	10	10

Mann-Whitney U test、* : $p \leq 0.05$

表中の数値は所見のみられた動物数を示した。

程度 : +、軽度 ; ++、中等度

また、20000 ppm 群の雄において前立腺炎の発生頻度の統計学的有意な減少がみられたが、発生頻度の減少であることから、毒性学的意義はないものと考えられた。

以上の結果から、本剤のラットを用いた 90 日間混餌投与による亜急性経口毒性試験における影響として、20000 ppm において、雄では総ビリルビンの減少、肝臓の対体重比の増加、肝臓の小葉中心性肝細胞肥大および腎臓の近位尿細管上皮細胞硝子滴沈着、雌では総ビリ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A T アグリオ株式会社にある。

(Ⅷ. 毒性)

ルビンの減少、肝臓および副腎の対体重比の増加がみられた。2000 ppm では、雄において腎臓の近位尿細管上皮細胞硝子滴沈着、雌では総ビリルビンの減少がみられた。

2000 および 20000 ppm の雄でみられた腎臓の近位尿細管上皮細胞硝子滴沈着は、本試験で実施した免疫染色により α 2u-グロブリン沈着に起因することが確かめられた。 α 2u-グロブリンはヒトでは産生されないため、 α 2u-グロブリン腎症はヒトには関連のない雄ラット特有の病変であると考えられている^{中略者注1}。20000 ppm の雄でみられた肝臓重量の増加を伴った小葉中心性肝細胞肥大および雌の肝臓重量の増加は、血液生化学的検査および病理組織学的検査において肝臓実質組織の障害を示す所見がみられなかったことから、検体の代謝分解に対する適応性変化であり、毒性影響ではないと考えられた。また、20000 ppm の雌でみられた副腎重量の増加は、病理組織学的検査において異常所見がみられなかったことから、検体の大量投与に対する適応性反応であり、毒性影響ではないと考えられた。20000 ppm の雌雄および 2000 ppm の雌で総ビリルビンの減少がみられた。総ビリルビンの減少は、ヘム異化の抑制（貧血）あるいはビリルビン排泄の亢進により発現することが報告されている。しかしながら、本試験では、貧血関連項目あるいは、その他の検査項目に付随した変化が認められなかったことから、本試験における総ビリルビン減少のメカニズムを明らかにすることはできなかったが、毒性学的意義は乏しいものと考えられた^{中略者注2}。

したがって、本試験における無毒性量は、雌雄とも 20000 ppm（雄：1271 mg/kg 体重/日、雌：1500 mg/kg 体重/日）であると判断される。無毒性量は毒性学的意義およびヒトへの外挿を考慮した。また、無影響量は、雌雄とも 200 ppm（雄：12.5 mg/kg 体重/日、雌：14.3 mg/kg 体重/日）であると判断される。

中略者注1：

中略者注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O A T アグリオ株式会社にある。

(Ⅷ. 毒性)

5. 2 マウスにおける 90 日間反復経口投与毒性試験

(資料：5-2)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2009 年

検体の純度：

試験動物： ICR 系マウス (CrIj:CD1 [ICR])、1 群雌雄各 10 匹、投与開始時 5 週齢
体重：雄 29.2~34.1 g、雌 22.5~26.1 g

投与期間： 13 週間 (雄：2005 年 6 月 13 日~9 月 12 日、雌：2005 年 6 月 13 日~9 月 13 日)

投与方法： 検体を少量の基本飼料中にて予備混合して、0、1000、3000 および 10000 ppm の濃度で飼料に混入し、13 週間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は 4 週間に 1 回調製した。

投与量設定根拠：

試験項目および結果：

一般状態および死亡率；一般状態および生死を毎日観察した。

投与後 1 週に 3000 ppm 群の雄 1 例が死亡した。この死亡動物の剖検では、外陰部被毛の汚れおよび皮膚の創傷、右後肢の皮膚の創傷および膀胱の尿うっ滞がみられた。これらの所見から、この動物の死亡原因は排尿障害と考えられた。この病変は自然発生性であり、同系統の雄マウスには頻繁にみられるものであることから、偶発的なものであり、検体投与の影響ではないものと考えられた。その他の動物において、死亡および検体投与に起因する一般状態の異常は認められなかった。

体重変化；投与開始から投与期間中週 1 回および剖検前に全ての生存動物の体重を測定した。

投与開始から終了時までの体重を図 5-2-1 に示した。

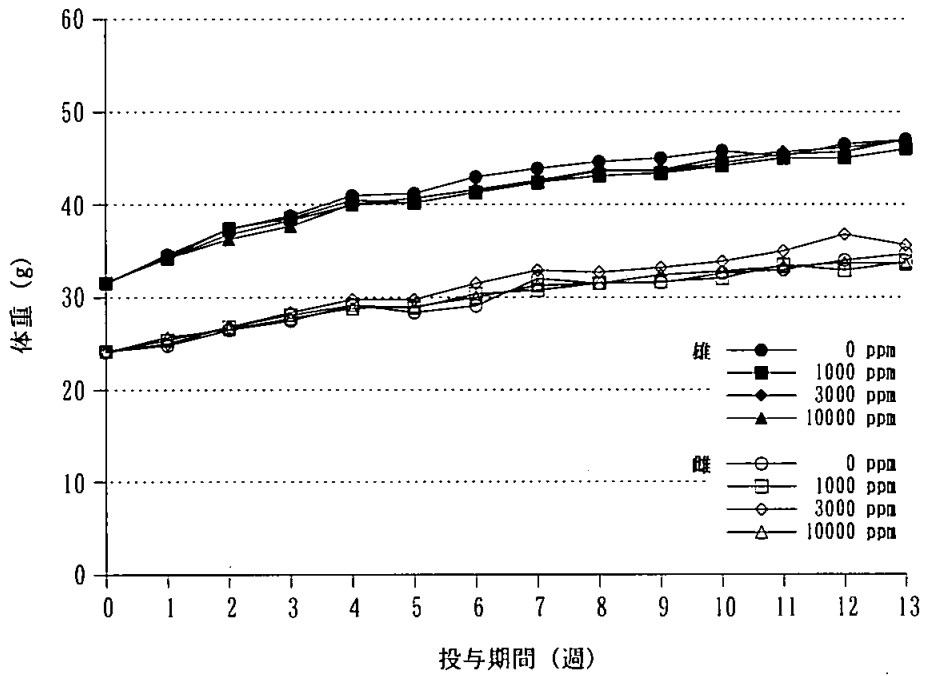


図 5-2-1 体重推移

検体投与の影響は認められなかった。

摂餌量および食餌効率；ケージ毎に摂餌量を週1回測定し、食餌効率も算出した。

投与開始から終了時までの摂餌量を図 5-2-2-1 および 2 に示した。

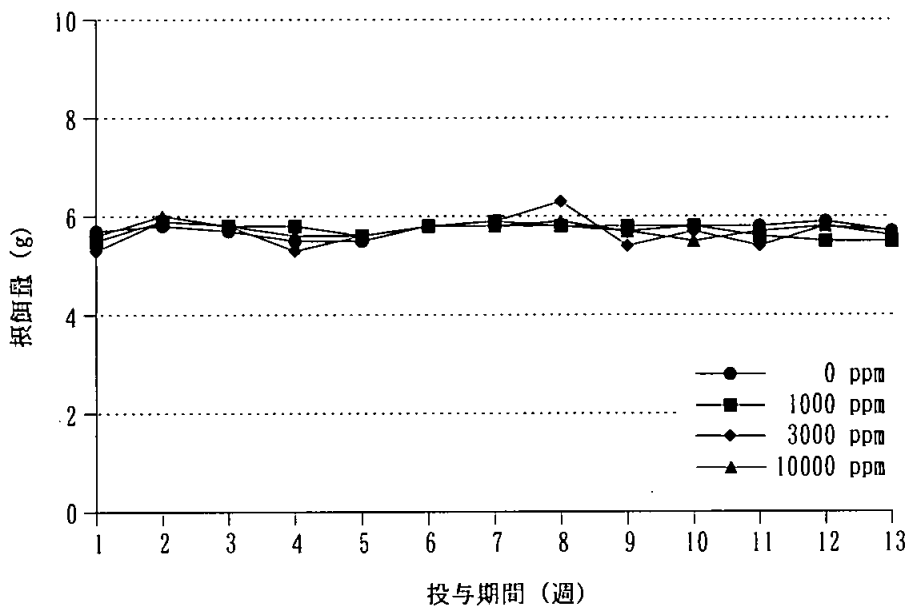


図 5-2-2-1 摂餌量推移 (雄)

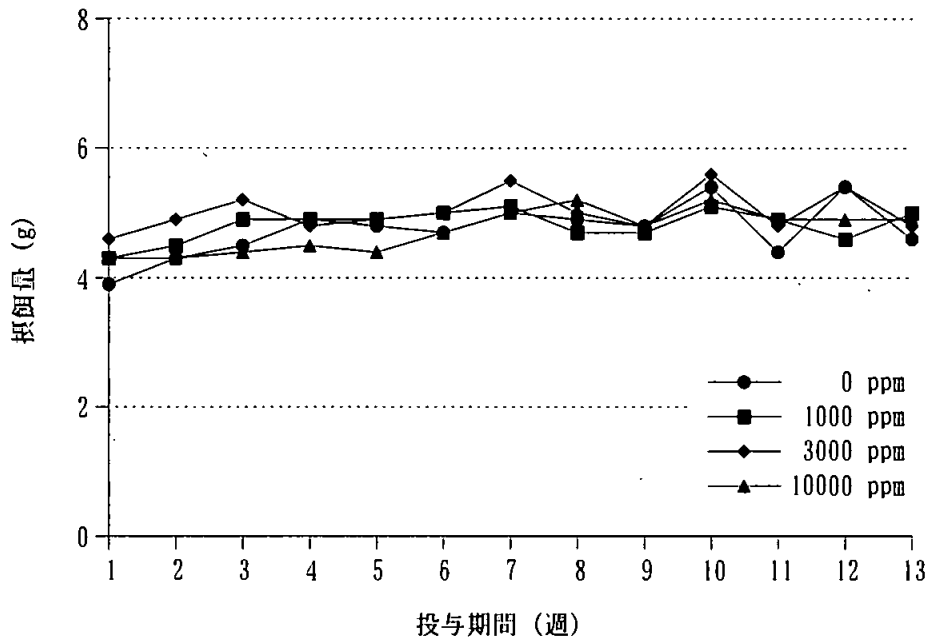


図 5-2-2-2 摂餌量推移 (雌)

Dunnell の多重比較法, *: $p \leq 0.05$, **: $p \leq 0.01$

1000、3000 および 10000 ppm 群の雌において投与後 1 週の摂餌量に統計学的有意な増加が認められた。また、3000 ppm 群の雌の投与後 3 週の摂餌量に統計学的有意な増加が認められた。しかしながら、これらの変化は一過性であること、および用量との明確な関連性が認められないことから検体投与の影響でないものと考えられた。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量を表 5-2-1 に示した。

表 5-2-1 平均検体摂取量

性別	雄			雌		
	1000	3000	10000	1000	3000	10000
投与量 (ppm)	1000	3000	10000	1000	3000	10000
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	138	409	1387	159	481	1555

血液学的検査；投与 13 週間投与終了後に、全動物を対象として、エーテル麻酔した後、後大静脈からヘパリン処理したシリンジを用いて血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

ヘマトクリット値、血色素量、赤血球数、平均赤血球容積、平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度、血小板数、網赤血球数、白血球数、白血球のディファレンシャルカウント（リンパ球、好中球、単球、好酸球、好塩基球、大型非染色球）

全ての検査項目において、統計学的有意な変化は認められなかった。また、検体投与の影響も認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A T アグリオ株式会社にある。

(Ⅷ. 毒性)

血液生化学的検査；血液学的検査と同時に採取した血液を血漿に分離した後、以下の項目の測定を行った。

アルカリホスファターゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ、クレアチニン、尿素窒素、総蛋白、アルブミン、グロブリン、アルブミン/グロブリン比、血糖、総コレステロール、トリグリセライド、総ビリルビン、カルシウム、無機リン

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を表5-2-2に示した。

表5-2-2 血液生化学的検査結果

検査項目	投与量 (ppm)					
	雄			雌		
	1000	3000	10000	1000	3000	10000
クレアチニン	↓71	100	↓75	114	109	109

Dunnettの多重比較法、 $\uparrow\downarrow$: $p \leq 0.01$

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示した。

1000 および 10000 ppm 群の雄において、クレアチニンの統計学的有意な減少が認められたが、用量との明確な関連性が認められないことから検体投与の影響でないものと考えられた。

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

脳、下垂体、甲状腺および上皮小体、心臓、胸腺、肝臓および胆嚢、腎臓、脾臓、副腎、精巣、精巣上体、卵巣、子宮

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を表5-2-3に示した。

表5-2-3 臓器重量結果

性別	雄			雌			
	1000	3000	10000	1000	3000	10000	
投与量 (ppm)	1000	3000	10000	1000	3000	10000	
屠殺時体重	98	100	100	98	102	99	
脾臓	重量	102	94	94	91	78	80
	対体重比	104	96	96	93	↓77	81

Dunnettの多重比較法、 $\uparrow\downarrow$: $p \leq 0.05$

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示した。

3000 ppm 群の雌において、脾臓の対体重比の統計学的有意な減少が認められたが、用量との明確な関連性が認められないことから検体投与の影響でないものと考えられた。

肉眼的病理検査；試験途中死亡動物および試験終了時の全生存動物について剖検を行った。

検体投与の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O A Tアグリオ株式会社にある。

(Ⅷ. 毒性)

病理組織学的検査；試験途中死亡動物ならびに試験終了時の生存動物のうち、対照群と 10000 ppm 群の動物を対象として、以下に示した組織について病理組織標本を作製し、検鏡した。

肉眼的異常部位については、1000 および 3000 ppm 群についても同様に実施した。

脳、脊髄、坐骨神経、下垂体、胸腺、甲状腺、上皮小体、副腎、脾臓、骨および骨髓、リンパ節、心臓、大動脈、唾液腺、食道、胃、肝臓、胆嚢、膵臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、鼻腔、咽頭、喉頭、気管、肺、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、精嚢、凝固腺、卵巣、子宮、膈、眼球、ハーダー腺、下腿三頭筋、膝関節、皮膚、乳腺、肉眼的異常部位

全ての投与群において、病理組織学的所見の発生頻度に統計学的有意な差は認められなかった。また、検体投与の影響も認められなかった。

以上の結果から、本剤のマウスを用いた 90 日間混餌投与による亜急性経口毒性試験において、最高投与量の 10000 ppm でも検体投与に起因する影響は認められなかった。

したがって、本試験における無毒性量は、雌雄とも 10000 ppm (雄：1387 mg/kg 体重/日、雌：1555 mg/kg 体重/日) であると判断される。また、無影響量も雌雄とも 10000 ppm (雄：1387 mg/kg 体重/日、雌：1555 mg/kg 体重/日) であると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

(Ⅷ. 毒性)

5. 3 ビーグル犬を用いた 90 日間反復経口投与毒性試験

(資料：5-3)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2009 年

検体の純度：

試験動物： 純系ビーグル犬、投与開始時 6 ヶ月齢、体重：雄 6.4~8.3 kg、雌 6.3~8.1 kg
1 群雌雄各 4 頭

試験期間： 90 日間（雄：2005 年 6 月 15 日~9 月 12 日、雌：2005 年 6 月 15 日~9 月 13 日）

投与方法： 検体を 0、30、300、1000 mg/kg/日の投与量でゼラチンカプセルを用いて、90 日間にわたって 1 日 1 回経口投与した。

投与量設定根拠：

試験項目および結果：

一般状態および死亡率；一般状態および死亡を毎日 3 回観察した（土曜および休日は 1 日 2 回）。

また、投与開始前 1 週および投与期間を通して週 1 回、全ての動物について詳細な一般状態観察を実施した。

投与期間中に死亡は認められなかった。

検体と思われる物質を含む便が 1000 mg/kg/日投与群の雌雄全例で投与期間中、雄では 8~14 回、雌では 1~15 回の頻度でみられた。この変化は、大量に投与された検体の一部が未吸収のまま排泄されたものと考えられ、毒性影響ではないと考えられた。側腹部の脱毛が 300 mg/kg/日投与群の雌 1 例において投与 1 週から投与期間終了まで、1000 mg/kg/日投与群の雌 1 例では投与 4 週から 12 週にかけてみられたが、その発現および消失の状況に投与量との関連性が認められなかったことから検体投与の影響ではないと考えられた。その他、嘔吐が対照群、300、1000 mg/kg/日投与群の雌雄および 30 mg/kg/日投与群の雌、軟便あるいは粘性便が対照群、30、1000 mg/kg/日投与群の雌雄および 300 mg/kg/日投与群の雌でそれぞれみられたが、それらの発現頻度に投与量との関連性が認められなかったことから検体投与の影響ではないと考えられた。

体重変化； 投与開始前 1 週、投与開始日および投与期間を通して週 1 回全ての生存動物の体重を測定した。

投与開始から投与終了時までの体重推移を図 5-3-1 に示した。

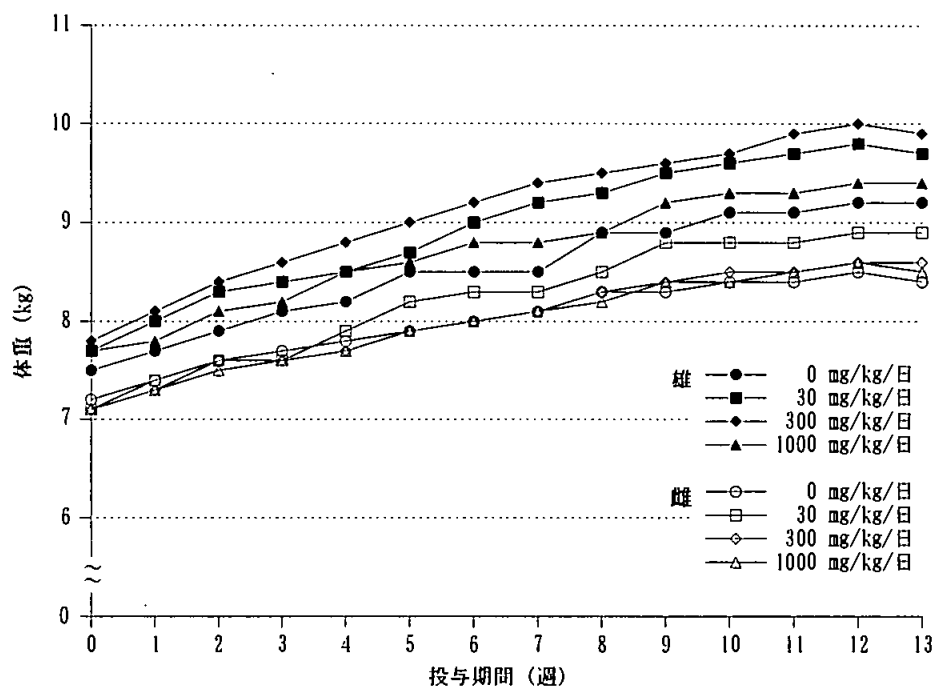


図 5-3-1 体重推移

全ての投与群において、検体投与の影響は認められなかった。

摂餌量； 投与開始前1週から投与期間を通して摂餌量を毎日1回測定した。

全ての投与群において、検体投与の影響は認められなかった。

眼科学的検査； 投与開始前1週、投与6および12週に全動物を対象として、以下の項目の検査を実施した。

肉眼観察、前眼部、中間透光体および眼底観察

全ての検体投与群において、検体投与の影響は認められなかった。

尿検査； 投与開始前2および1週、投与7および13週に全動物を対象として、新鮮尿あるいは蓄尿を採取し、以下の項目の測定を実施した。

蛋白質、pH、ブドウ糖、ケトン体、潜血、ウロビリノーゲン、ビリルビン、沈渣、比重、色調、尿量、ナトリウム、カリウム、塩素

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を表5-3-1に示した。

表 5-3-1 尿検査結果

検査項目	検査時期 (週)	投与量 (mg/kg/日)					
		雄			雌		
		30	300	1000	30	300	1000
比重	-2	102	101	102	100	101	100
	-1	101	101	101	100	99	99
	7	102	100	100	↓97	98	100
	13	101	↑103	102	100	100	101
ナトリウム	-2	63	56	44	64	78	88
	-1	60	110	72	97	93	73
	7	75	101	81	49	67	52
	13	76	89	↓30	147	115	59

Dunnett の多重比較法、↑↓ : $p < 0.05$

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示した。

1000 mg/kg/日投与群の雄において投与後 13 週にナトリウムの統計学的有意な低値が認められたが、片性のみの変化であること、および各個体の値は、ビーグル犬の生理的変動範囲内の値であったことから検体投与の影響ではないと考えられた。下表に雄のナトリウムの検査値 (投与後 13 週) および背景データを示した。

ナトリウム (雄) の検査値と背景データ

検査項目	検査時期 (週)	雄				背景値範囲
		投与量 (mg/kg/日)				
		0	30	300	1000	
ナトリウム (mmol)	13	6.3 ± 2.5	4.8 ± 2.0	5.6 ± 2.0	↓1.9 ± 0.6	1.5 ~ 19.5

Dunnett の多重比較法、↑↓ : $p < 0.05$

表中の数値は、群平均値 ± 標準偏差を示す。

30 および 300 mg/kg/日投与群の雄または雌において、比重に対照群と比較して統計学的有意な変動が認められたが、片性のみに認められた変化であること、あるいは用量との明確な関連性が認められないことから検体投与の影響でないものと考えられた。投与後 7 週に 30 mg/kg/日投与群の雌 1 例、投与後 13 週に 300 mg/kg/日投与群の雌 1 例に尿潜血反応および尿沈査中に赤血球の出現が認められたが、これらの所見は、一般状態で同時期にみられた発情出血に起因するものであると考えられた。

血液学的検査；投与開始前 2 および 1 週、投与 7 および 13 週に全動物を対象として、橈側皮静脈から血液を採取し、以下の項目の測定を実施した。

赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、平均赤血球容積、平均赤血球色素量、平均赤血球色素濃度、網赤血球率、血小板数、白血球数、白血球百分率、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間、フィブリノーゲン量

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を表 5-3-2 に示した。

表 5-3-2 血液学的検査結果

検査項目	検査 時期 (週)	投与量 (mg/kg/日)					
		雄			雌		
		30	300	1000	30	300	1000
平均赤血球血色素 濃度	-2	100	99	99	99	99	100
	-1	100	99	100	99	100	99
	7	102	101	101	100	100	100
	13	100	101	100	↑102	100	101
活性化部分トロン ボプラスチン時間	-2	86	85	86	101	104	91
	-1	94	103	94	111	106	99
	7	88	99	89	104	108	97
	13	106	101	96	105	96	↓85
フィブリノーゲン	-2	104	110	109	84	↓74	↓74
	-1	87	109	90	84	82	75
	7	115	105	94	101	85	74
	13	79	97	81	↓68	↓68	↓74
リンパ球	-2	75	76	82	99	92	110
	-1	86	82	↓68	109	103	125
	7	87	91	84	↓70	89	123
	13	71	82	80	90	85	115
分葉核好中球	-2	120	120	115	104	106	96
	-1	112	116	↑130	96	99	89
	7	111	108	111	↑122	110	86
	13	120	111	116	105	109	91
好酸球	-2	58	79	53	45	100	55
	-1	107	79	100	65	83	35
	7	56	78	139	52	↓16	80
	13	150	200	100	100	67	173

Dunnnettの多重比較法、↑↓：p<0.05、↑↓：p<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を示した。

30、300 および 1000 mg/kg/日投与群の雌で投与後 13 週にフィブリノーゲンの統計学的有意な低値が認められた。しかしながら、他の関連項目に有意な変動が認められなかったこと、後述する病理組織学的検査において関連した所見がみられていないこと、および各個体の値は、ビーグル犬の生理的変動範囲内の値であったことから検体投与の影響でないものと考えられた。下表に雌のフィブリノーゲンの検査値(投与後 13 週)および背景データを示した。

フィブリノーゲン(雌)の検査値と背景データ

検査項目	検査 時期 (週)	雌				背景値範囲
		投与量 (mg/kg/日)				
		0	30	300	1000	
フィブリノーゲン (mg/dL)	13	286±15	↓195±53	↓195±10	↓213±23	112~280

Dunnnettの多重比較法、↑↓：p<0.05、↑↓：p<0.01

表中の数値は、群平均値±標準偏差を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A T アグリオ株式会社にある。

(Ⅷ. 毒性)

1000 mg/kg/日投与群の雌で投与後 13 週に活性化部分トロンボプラスチン時間の統計学的有意な短縮が認められたが、対照群にも同様な検査値がみられたことから（対照群：13.7、13.5、15.2、14.2（秒）、1000 mg/kg/日投与群：12.4、13.2、12.2、10.2（秒））検体投与の影響ではないものと考えられた。その他、種々の検査項目に有意な変動が認められたが、用量との明確な関連性が認められない、もしくは投与後 13 週に同様な変化が認められないことから検体投与の影響ではないものと考えられた。

血液生化学的検査；上記の血液学的検査実施時に採取した血液から分離した血清または血漿を用いて、以下の項目の測定を行った。

ALP（アルカリホスファターゼ）、総コレステロール、トリグリセライド、リン脂質、遊離脂肪酸、総ビリルビン、血糖、尿素窒素、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム、無機リン、総蛋白、アルブミン、アルブミン/グロブリン比、AST（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）、ALT（アラニンアミノトランスフェラーゼ）、 γ -GTP（ γ -グルタミルトランスペプチダーゼ）

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を表 5-3-3 に示した。

表 5-3-3 血液生化学的検査結果

検査項目	検査時期 (週)	投与量 (mg/kg/日)					
		雄			雌		
		30	300	1000	30	300	1000
AST	-2	90	93	87	↓82	88	↓82
	-1	87	94	94	↓84	97	↓84
	7	94	110	90	↕73	94	85
	13	81	103	91	83	97	90
ALP	-2	90	90	80	72	82	103
	-1	100	88	79	74	81	100
	7	104	96	78	↓68	75	109
	13	88	91	83	↕57	↓68	92

Dunnnett の多重比較法、 $\uparrow\downarrow$: $p < 0.05$ 、 $\uparrow\downarrow$: $p < 0.01$

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示した。

30 あるいは 300 mg/kg/日投与群の雌において、投与 7 あるいは 13 週に AST および ALP の統計学的有意な低値が認められたが、AST および ALP の低値は毒性学的意義のない変化であること、また各個体の値は、ビーグル犬の生理的変動範囲内の値であったことから検体投与の影響でないものと考えられた。下表に雌の AST および ALP の検査値（投与 7 あるいは 13 週）および背景データを示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A T アグリオ株式会社にある。

(Ⅷ. 毒性)

AST および ALP (雌) の検査値と背景データ

検査項目	検査 時期 (週)	雌				背景値範囲
		投与量 (mg/kg/日)				
		0	30	300	1000	
AST	7	33±1	♁24±5	31±3	28±3	17~39
ALP	7	358±42	↓242±66	268±44	390±77	107~352
	13	307±66	♁175±38	↓209±44	281±48	

Dunnett の多重比較法、↑↓ : p<0.05、♁♁ : p<0.01

表中の数値は、群平均値±標準偏差を示す。

肉眼的病理検査；投与終了後に全動物を対象として肉眼的病理検査を実施した。

所見のみられた項目を表 5-3-4 に示した。

表 5-3-4 肉眼的病理検査結果

性別		雄				雌			
投与量 (mg/kg/日)		0	30	300	1000	0	30	300	1000
臓器	所見/検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
心臓	暗赤色巣	1	0	1	1	0	0	0	0
腎臓	小型化	1	0	0	0	0	0	0	0
肝臓	葉間の癒着	0	0	0	0	0	0	1	0
肺	葉間の癒着	0	0	0	0	0	0	1	0
脾臓	被膜の肥厚	0	0	0	0	0	0	1	0
腹腔	腹水の貯留	0	0	0	0	0	0	1	0
皮膚	脱毛	0	0	0	0	0	0	1	0

Fisher の直接確率検定、統計学的有意差なし

表中の数値は所見のみられた動物数を示した。

対照群、300 および 1000 mg/kg/日投与群の雄の各 1 例に心臓の暗赤色巣、対照群の雄 1 例に腎臓 (右) の小型化がみられたが、用量との関連性が認められない、対照群にもみられていることから偶発的変化であると考えられた。また、300 mg/kg/日投与群の雌 1 例に腹水の貯留、肝臓の葉間の癒着、肺の葉間の癒着、皮膚の脱毛および脾臓の被膜の肥厚がみられたが、1000 mg/kg/日投与群ではみられていないことから検体投与の影響ではないと考えられた。

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

脳、下垂体、甲状腺、副腎、胸腺、脾臓、心臓、肺、顎下腺、肝臓 (胆嚢を含む)、
膵臓、腎臓、精巣、精巣上体、卵巣、子宮、前立腺

統計学的有意差の認められた項目を表 5-3-5 に示した。

表 5-3-5 臓器重量結果

性別		雄			雌		
投与量 (mg/kg/日)		30	300	1000	30	300	1000
屠殺時体重		103	109	102	105	101	99
下垂体	重量	95	93	109	98	98	104
	対体重比	92	↓85	106	92	97	105
副腎 (右)	重量	133	103	118	108	108	112
	対体重比	128	95	117	104	106	113
副腎 (左)	重量	119	102	114	100	110	↑120
	対体重比	115	94	114	97	108	120

Dunnnett の多重比較法、↑↓ : $p < 0.05$

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示した。

300 mg/kg/日投与群の雄で下垂体の対体重比の低値、1000 mg/kg/日投与群の雌で副腎 (左) 重量の高値が認められた。しかしながら、これらの変化は、片側性であること、あるいは用量との明らかな関連性が認められないことから検体投与の影響ではないものと考えられた。

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

大脳、小脳、橋、延髄、脊髄、視神経、坐骨神経、眼球、涙腺、下垂体、甲状腺、上皮小体、副腎、胸腺、脾臓、頸部リンパ節、腸間膜リンパ節、心臓、大動脈、鼻部、喉頭、咽頭、気管、肺、舌、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、顎下腺、舌下腺、耳下腺、肝臓、胆嚢、膵臓、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、卵巣、子宮、膣、乳腺、胸骨、大腿骨、大腿部骨格筋、皮膚、肉眼的異常部

発生頻度に統計学的有意差が認められた病理組織学的所見および主要な病理組織学的所見を表 5-3-6 に示した。

表 5-3-6 病理組織学的検査結果

性別		雄				雌				
投与量 (mg/kg/日)		0	30	300	1000	0	30	300	1000	
臓器	所見/検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	
耳下腺	間質性の細胞浸潤	4	1	1	0'	0	3	2	4'	
精巣	精細管の萎縮	+	1	3	0	1	/			
		++	0	0	0	2				
		合計	1	3	0	3				

Fisher 直接確率検定、' : $p < 0.05$ 、'' : $p < 0.01$

[グレード] - : 異常なし、+ : 軽微、++ : 軽度、+++ : 中等度、++++ : 重度

表中の数値は所見のみられた動物数を示した。

1000 mg/kg/日投与群の雌雄において、耳下腺の間質性細胞浸潤の発生頻度に統計学的有意な差が認められたが、雌雄の発生頻度に一貫性が認められないことから偶発的なものと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

(Ⅷ. 毒性)

30 および 1000 mg/kg/日投与群の雄において、精細管萎縮が 4 例中 3 例にみられ、対照群と比較し、その発生頻度は高く、また病変の程度も高かった。しかしながら、発生頻度に用量との明らかな関連性が認められないこと、および本試験で用いた月齢のビーグル犬において、背景的にしばしば観察される所見であることから検体投与の影響ではないものと考えられた。下表に精細管萎縮の発生頻度の背景データを示した。

精細管萎縮の発生頻度の背景データ

臓器	所見	発生率範囲 (%)
精巣	精細管の萎縮	0~67

以上のように、本剤をイヌに 90 日間強制経口投与した結果、最高投与量の 1000 mg/kg/日においても検体投与の影響と考えられる変化は認められなかった。

したがって、本試験における無毒性量は、雌雄ともに 1000 mg/kg 体重/日であると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A T アグリオ株式会社にある。

(Ⅷ. 毒性)

5. 4 ラットにおける 28 日間反復経皮投与毒性試験

(資料：5-4)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2008 年

検体の純度：

試験動物： Wistar Hannover 系ラット (Wistar Crl WI (Han))、投与開始時 8~10 週齢、
体重：雄 234.9~314.0 g、雌 174.6~244.4 g。下表に使用動物数および投与期間を示した。

	1 群当たりの動物数		投与期間または回復期間
	雄	雌	
投与 4 週	10	10	2007 年 11 月 5 日~12 月 3 日 (29 日間)
回復動物 (2 週間休薬) ^a	10	10	2007 年 12 月 4 日~12 月 17 日 (14 日間)

^a：対照群および高投与量群のみ

投与方法： 投与開始約 24 時間前に動物の背部を剃毛した。投与開始後は、必要に応じて剃毛した。
検体を落花生油で湿らせ、総体表面積の約 10%の剃毛部位に 0、100、500 および 1000 mg/kg/日の投与量で 1 日 6 時間、4 週間にわたって反復貼付した (主群)。また、対照群および 1000 mg/kg/日群の一部の動物 (雌雄各 10 匹) については、4 週間の投与終了後に 2 週間の回復期間を設けた (回復群)。対照群には落花生油のみを投与した。

投与量設定根拠：

試験項目および結果：

一般状態および死亡率；一般状態および生死を毎日観察し、投与期間については投与開始後 4 時間に一般状態を観察した。また、毎週 1 回、一般状態を詳細に観察した。
死亡および検体投与に起因する一般状態の異常は認められなかった。

機能観察総合評価；

全ての生存動物について投与開始前 1 回、投与期間中毎週 1 回、以下の項目^{申請者注 1}について観察した。

^{申請者注 1}：

ケージ内：姿勢、活動性、歩行、振戦、痙攣、異常発声、覚醒

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

(Ⅷ. 毒性)

ケージ外：取り出し易さ、取り扱い易さ、異常発声、振戦、痙攣、眼瞼閉鎖、流涙、
眼球突出、流涎、呼吸異常、立毛、被毛の変化、その他

オープンフィールド：第 1 歩の潜時、姿勢、覚醒、旋回、振戦、歩行異常、常同行
動、痙攣、立ち上がり回数、排便、排尿、下痢、多尿、その他

検体投与の影響は認められなかった^{申請者注 2}。

申請者注 2：

全ての生存動物について、投与 4 週時に以下の項目^{申請者注 3}について検査した。

申請者注 3：

接近反応、触覚反応、痛覚反応、空中立ち直り反応、瞳孔反応、角膜反射、聴覚反
応、握力（前肢、後肢）、後肢幅

検体投与の影響は認められなかった^{申請者注 4}。

申請者注 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O A T アグリオ株式会社にある。

(Ⅷ. 毒性)

全ての生存動物について、投与4週時に自発運動量を30分間測定した。

検体投与の影響は認められなかった^{申請者注5}。

^{申請者注5} :

皮膚反応の観察；全動物について、投与部位の皮膚反応を毎日観察した。

全ての投与群において投与部位に落屑および痂皮がみられたが、それらの出現頻度は対照群と同等であった。また、対照群、100あるいは500 mg/kg/日群の数例に紅斑がみられたが、1000 mg/kg/日群ではみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A T アグリオ株式会社にある。

(Ⅷ. 毒性)

体重変化；投与開始から投与期間中および回復期間中の週 1 回ならびに剖検前に全ての生存動物の体重を測定した。

投与開始から回復期間終了時までの体重を図 5-4-1 に示した。

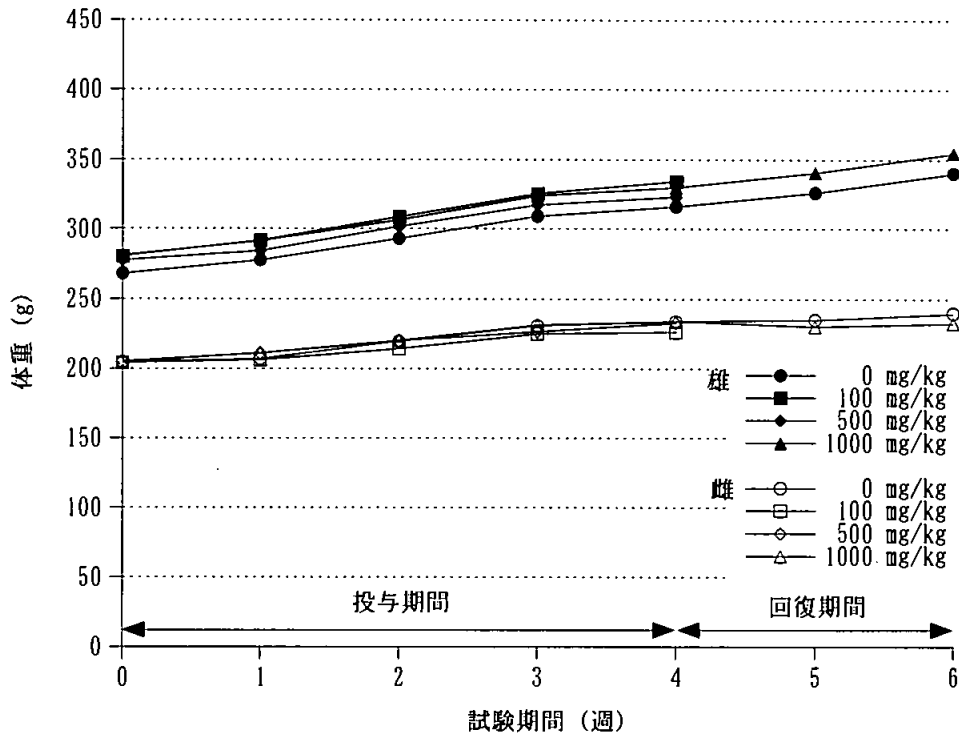


図 5-4-1 体重推移

検体投与の影響は認められなかった。

摂餌量；ケージ毎に摂餌量を週 1 回測定した。

検体投与の影響は認められなかった。

眼科学的検査；投与開始前は全動物、投与 4 週時は対照群および 1000 mg/kg/日群の全動物について眼科学的検査を実施した。

検体投与の影響は認められなかった。

血液学的検査；投与 4 週時に、全動物（一夜絶食）を対象として、尾静脈から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

ヘモグロビン量、赤血球数、ヘマトクリット値、網赤血球数、平均赤血球容積、平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度、ヘモグロビン分布幅、赤血球分布幅、血小板数、血小板濃度、平均血小板容積、血小板分布幅、白血球数、白血球分類、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)

検体投与に起因すると考えられる変化は認められなかった^{申請者注 6}。

申請者注 6：

血液生化学的検査；血液学的検査と同時にヘパリン処理して採取した血液を血漿に分離した後、以下の項目の測定を行った。

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アルカリホスファターゼ (ALP)、ナトリウム、カリウム、カルシウム、無機リン、塩素、総蛋白、アルブミン、グロブリン、アルブミン/グロブリン比 (A/G)、総コレステロール、血糖、尿素、総ビリルビン、クレアチニン、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を表 5-4-1 に示した。

表 5-4-1 血液生化学的検査結果

検査項目	投与量 (mg/kg)					
	雄			雌		
	100	500	1000	100	500	1000
ALT	99	↑118	103	108	111	100
ALP	93	90	↓86	103	83	100
ナトリウム	99	99	↓99	100	↑102	101
カリウム	↓94	98	100	98	↓89	98
塩素	101	↑101	99	102	↑104	↑103
カルシウム	98	↓98	99	100	99	98
無機リン	↓81	↓85	96	91	↓61	↓87
尿素	107	↑116	99	100	101	102
クレアチニン	↑116	↑120	104	112	↑131	112
総蛋白	100	100	100	102	↑106	100
グロブリン	100	104	100	↑119	105	95
A/G	100	100	94	↓85	105	110
血糖	↑114	102	108	97	97	111

Dunnnett の多重比較法、 $\uparrow\downarrow$: $p < 0.05$ 、 $\uparrow\downarrow$: $p < 0.01$ 、 $\uparrow\downarrow$: $p < 0.001$
 表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示した。

1000 mg/kg/日群において、雄では ALP およびナトリウムの統計学的有意な減少、雌では塩素および無機リンの有意な増加あるいは減少が認められたが、他の関連項目に有意な変化が認められないこと、および後述する病理組織学的検査において肝臓あるいは腎

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A T アグリオ株式会社にある。

(Ⅷ. 毒性)

臓に異常所見がみられなかったことから、検体投与の影響ではないものと考えられた。その他、種々の項目に統計学的有意な変化が認められたが、明確な用量との関連性が認められないことから検体投与の影響ではないものと考えられた。

尿検査；投与4週時に全動物について以下の項目を検査した。

尿色、濁度、尿沈渣、尿量、尿比重、pH、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲン、還元物質、蛋白質、ブドウ糖

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を表5-4-2に示した。

表5-4-2 尿検査結果

検査項目	投与量 (mg/kg/日)					
	雄			雌		
	100	500	1000	100	500	1000
尿量	104	89	89	104	96	↑159
尿比重	100	100	100	100	100	↓99

Dunnnett の多重比較法、◇◇：p<0.01、↑↓：p<0.001

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示した。

1000 mg/kg/日群の雌において、尿量および尿比重に統計学的有意な増加あるいは減少がみられたが、後述する病理組織学的検査において腎臓に異常所見がみられなかったことから、検体投与の影響ではないものと考えられた。

臓器重量；4週間の投与期間終了後および2週間の回復期間試験終了後に全動物（一夜絶食）を対象として、ペントバルビタールナトリウムによる麻酔下で放血致死させた後、以下の臓器を摘出し、重量を測定した。

脳、心臓、胸腺、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、精巣（精巣上体含む）、卵巣、子宮
 検体投与の影響は認められなかった^{中略者注7}。

^{中略者注7}：

肉眼的病理検査；4週間の投与期間終了後および2週間の回復期間試験終了後に主群および回復群の全動物（一夜絶食）を対象として、剖検を行った。
 検体投与の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O A T アグリオ株式会社にある。

(Ⅷ. 毒性)

病理組織学的検査；主群の肉眼的病理検査を実施した動物のうち、対照群と 1000 mg/kg/日群の動物を対象として、以下に示した組織について病理組織標本を作製し、検鏡した。また、下線で記した組織・器官については、100 および 500 mg/kg/日群についても同様に実施した。回復群については、肉眼的異常部位（全群）、肝臓および腎臓（対照群および 1000 mg/kg/日群）について主群と同様に実施した。

脳、脊髄（頸部、胸部、腰部）、坐骨神経、下垂体、胸腺、甲状腺、上皮小体、副腎、脾臓、大腿骨（骨髄および関節面を含む）、リンパ節（下顎および腸間膜）、心臓、大動脈、唾液腺、食道、胃、肝臓、脾臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、鼻咽頭、鼻甲介、喉頭、気管、肺、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、精囊、卵巣、子宮、眼球、視神経、乳腺、投与部位、肉眼的異常部位

主群および回復群のいずれにおいても検体投与の影響は認められなかった。

以上の結果から、本剤のラットを用いた 4 週間の経皮投与による亜急性経皮毒性試験において、最高投与量の 1000 mg/kg/日でも検体投与に起因する影響は認められなかった。

したがって、本試験における無毒性量は、雌雄とも 1000 mg/kg/日であると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

(Ⅷ. 毒性)

5. 5 90日間反復吸入投与毒性試験—試験省略

(資料：5-5)

フルチアニルの急性吸入毒性試験（抄録1-3、ラット：2008年）の結果から、他の暴露経路による急性毒性に比べ、著しく強い吸入毒性が認められないことから試験を省略した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

(Ⅷ. 毒性)

5. 6 反復経口投与神経毒性試験—試験省略

(資料：5-6)

フルチアニルは、ラットを用いた90日間反復経口投与毒性試験、28日間反復経皮投与毒性試験、および1年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験で神経毒性に関連する観察項目を網羅しており、神経毒性を示す所見はなく、かつ、既知神経毒性物質と化学的構造相関がないことから、反復経口投与神経毒性試験は実施しなかった。

下記に、90日間反復経口投与毒性試験、28日間反復経皮投与毒性試験、1年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験、およびその他の毒性試験での神経毒性に関連する観察内容の概要、ならびに反復経口投与神経毒性に対する総合考察を記載する。

1. ラットの90日反復経口毒性試験(抄録5-1、2009年)

(1) 詳細な状態の観察項目

外観、体位、姿勢、自律神経機能、歩行異常、動物の取り扱い操作および環境刺激性に対する反応、神経系および異常行動について、致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見はみられなかった。

(2) 神経機能検査項目

自発運動量、握力および感覚運動反応に関して、致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見はみられなかった。

(3) 病理組織学的検査

脳、脊髄、坐骨神経、骨格筋、眼球およびその付属器について病理組織学的検査を実施したが、致死量以下の用量でこれらの組織に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はみられなかった。

(4) その他の検査項目

脳重量、眼科学的検査について、致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見はみられなかった。

2. ラットの28日間反復経皮投与毒性試験(抄録5-4、2008年)

(1) 機能観察総合評価

致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見はみられなかった。

(2) 病理組織学的検査

脳、脊髄、坐骨神経、骨格筋、眼球およびその付属器について病理組織学的検査を実施したが、致死量以下の用量でこれらの組織に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はみられなかった。

(3) その他の検査項目

脳重量、眼科学的検査について、致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

(Ⅷ. 毒性)

3. ラットの1年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験(抄録6-1、2009年)

(1) 詳細な状態の観察項目

外観、体位、姿勢、自律神経機能、歩行異常、動物の取り扱い操作および環境刺激性に対する反応、神経系および異常行動について、致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見はみられなかった。

(2) 神経機能検査項目

自発運動量、握力および感覚運動反応に関して、致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見はみられなかった。

(3) 病理組織学的検査

脳、脊髄、坐骨神経、骨格筋、眼球およびその付属器について病理組織学的検査を実施したが、致死量以下の用量でこれらの組織に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はみられなかった。

(4) その他の検査項目

脳重量、眼科学的検査について、致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見はみられなかった。

4. その他の試験

ラット

(1) 繁殖毒性試験(抄録7-1、2009年)で、致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見はみられなかった。

(2) 催奇形性試験(抄録7-2、2006年)で、致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見はみられなかった。

マウス

(1) 90日間反復経口投与毒性試験(抄録5-2、2009年)で、致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見はみられなかった。

(2) 発がん性試験(抄録6-2、2009年)で、致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見はみられなかった。

イヌ

(1) 90日間反復経口投与毒性試験(抄録5-3、2009年)で、致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見はみられなかった。

(2) 1年間慢性毒性試験(抄録6-3、2009年)で、致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見はみられなかった。

ウサギ

(1) 催奇形性試験(抄録7-3、2008年)で、致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

(Ⅷ. 毒性)

5. 既知神経毒性物質との化学構造の相関

現在の科学的知見において、フルチアニルは既知神経毒性物質との化学的構造相関はない。

以上の通り、フルチアニルは、神経毒性を有する恐れがないと考える。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

(Ⅷ. 毒性)

5. 7 28日間反復投与遅発性神経毒性一試験省略

(資料：5-7)

フルチアニルは、遅発性神経毒性を有する既知の化学物質との化学的構造上の相関からみて、遅発性神経毒性を有する恐れはないことから試験を省略した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A T アグリオ株式会社にある。

(Ⅷ. 毒性)

6. 慢性毒性および発がん性

6. 1 ラットを用いた2年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験

(資料：6-1)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2009年

検体の純度：

試験動物： Wistar Hannover系ラット (BrlHan:WIST@Jcl [GALAS])

主群：1群雌雄各51匹

衛星群：1群雌雄各12匹 (最高用量群は21匹)

投与開始時5週齢、体重：雄105~144g、雌95~117g

投与後52週に衛星群を計画殺した。

投与期間： 主群；104週間 (2005年3月17日~2007年3月25日)

衛星群；52週間 (2005年3月17日~2006年3月26日)

投与方法： 検体を少量の基本飼料中にて予備混合して、雄では0、60、600、2000 および6000 ppm、雌では0、60、2000、6000 および20000 ppm の濃度で飼料に混入し、52あるいは104週間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は2あるいは4週間に1回調製した。

投与量設定根拠：

試験項目：

一般状態および死亡率；一般状態および生死を毎日観察した。

衛星群および主群の死亡率に検体投与の影響は認められなかった。

試験終了時の死亡率を表6-1-1に示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A T アグリオ株式会社にある。

(Ⅷ. 毒性)

表 6-1-1 死亡率

性別	雄					雌					
投与量 (ppm)	0	60	600	2000	6000	0	60	2000	6000	20000	
衛星群	死亡数	0/12	0/12	1/12	0/12	1/21	0/12	0/12	0/12	0/12	0/21
	死亡率 (%)	0	0	8	0	5	0	0	0	0	0
主群	死亡数	8/51	10/50 ^a	4/51	6/51	9/51	11/51	17/51	7/50 ^a	13/51	13/51
	死亡率 (%)	16	20	8	12	18	22	33	14	25	25

^a: 60 ppm 群の雄 1 例および 2000 ppm 群の雌 1 例は偶発的死亡のため試験から除外した。

一般状態観察において、発生頻度に統計学的有意差が認められた所見を表 6-1-2 に示した。

表 6-1-2 一般状態観察結果 (主群)

性別	雄					雌				
投与量 (ppm)	0	60	600	2000	6000	0	60	2000	6000	20000
所見/検査動物数	51	50 ^a	51	51	51	51	51	50 ^a	51	51
自発運動の低下	6	5	2	5	5	5	14'	5	8	10
脱毛	10	7	8	9	7	10	12	23**	14	17

^a: 雄の 60 ppm 群および雌の 2000 ppm 群の 1 例は偶発的な死亡のため試験から除外した。

表中の数値は所見のみられた動物数を示した。

Fisher の直接確率計算法、': $p \leq 0.05$ 、**: $p \leq 0.01$

主群の雌の 60 および 2000 ppm 群において、自発運動の低下あるいは脱毛の発生頻度に統計学的有意な増加が認められたが、用量との明らかな関連性が認められない、および雄では同様な変化が認められていないことから検体投与の影響ではないものと考えられた。衛星群では、一般状態所見の発生頻度に統計学的有意な差は認められなかった。

詳細な状態観察；衛星群の全動物について、投与開始前 1 回、投与期間中は週 1 回、以下の項目について検査した。

ケージ内： 興奮、鎮静、異常姿勢、異常行動

ハンドリング： 取り扱い難さ、筋緊張の変化、振戦、眼瞼閉鎖、瞳孔径の変化、流涎、流涙、分泌物、眼球突出、体温の変化、呼吸異常音、被毛の変化、皮膚および可視粘膜の変化

オープンフィールド： 跳躍、旋回、痙攣、歩様異常、自発運動、身づくろい動作、立ち上がり姿勢、呼吸、発声、立毛、排尿、排便、異常姿勢、異常行動

統計学的有意差が認められた項目および検査時期を表 6-1-3 に示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A T アグリオ株式会社にある。

(Ⅷ. 毒性)

表 6-1-3 詳細な状態観察結果

検査項目	検査 時期 (週)	投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		60	600	2000	6000	60	2000	6000	20000
身づくろい動作	-1	-	-	-	-	↓	-	-	-
	13	-	-	-	-	-	-	-	↓
排尿	5	-	↑	-	-	-	-	-	-
	7	-	↑	-	-	-	-	-	-
	15	-	↑	-	-	-	-	-	-
立ち上がり姿勢	6	↓	↓	-	↓	-	-	-	-
	14	-	-	-	-	↓	-	-	-
	17	-	-	-	-	↓	-	-	-
	19	-	-	-	-	-	-	↑	-
	23	↓	↓	↓	↓	-	-	-	-
	30	-	-	-	-	-	↑	-	-
	36	-	-	-	-	-	-	↑	↑
	38	-	-	-	-	-	-	↑	-
	42	-	-	-	-	↓	-	-	-
	44	-	-	-	-	-	-	↑	-
	48	-	-	-	-	-	↑	↑	-
	50	-	-	-	-	-	-	↑	-

Dunnnett の多重比較法、↑↓ : $p \leq 0.05$ 、↑↓ : $p \leq 0.01$

- : 有意な変化なし

20000 ppm 群の雌において、投与後 13 週に身づくろい動作が統計学的有意に減少したが、投与前 1 週の検査で 60 ppm 群の雌に身づくろい動作の減少がみられていることから偶発的な変化であると考えられた。その他、排尿回数および立ち上がり姿勢に有意な増加あるいは減少が認められたが、用量あるいは投与期間との関連性が明確でないことから検体投与の影響ではないものと考えられた。

機能検査；衛星群の動物について、投与 49 週時に全群雌雄各 10 匹を対象として以下の項目の検査を実施した。

自発運動量、握力（前肢、後肢）、感覚運動反応（位置視覚、接近反応、聴覚反応、触覚反応、痛覚反応、空中立ち直り反射）

検体投与の影響は認められなかった。

体重変化；投与開始から 13 週間は週 1 回、投与 16 週以降は 4 週に 1 回および剖検前に全ての生存動物の体重を測定した。

投与開始から終了時までの体重変化を図 6-1-1 および 2 に示した。

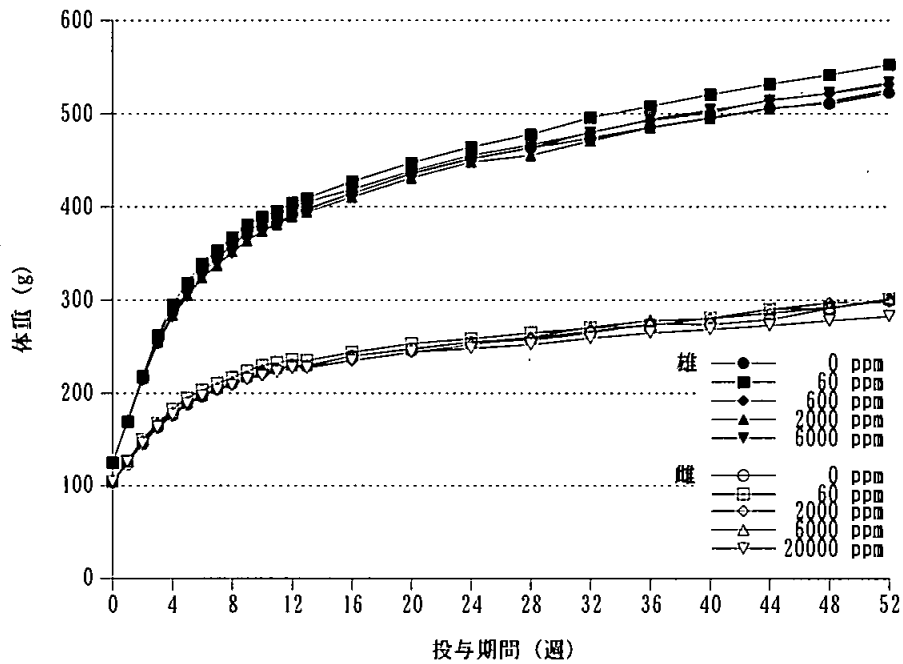


図 6-1-1 体重推移 (衛星群)

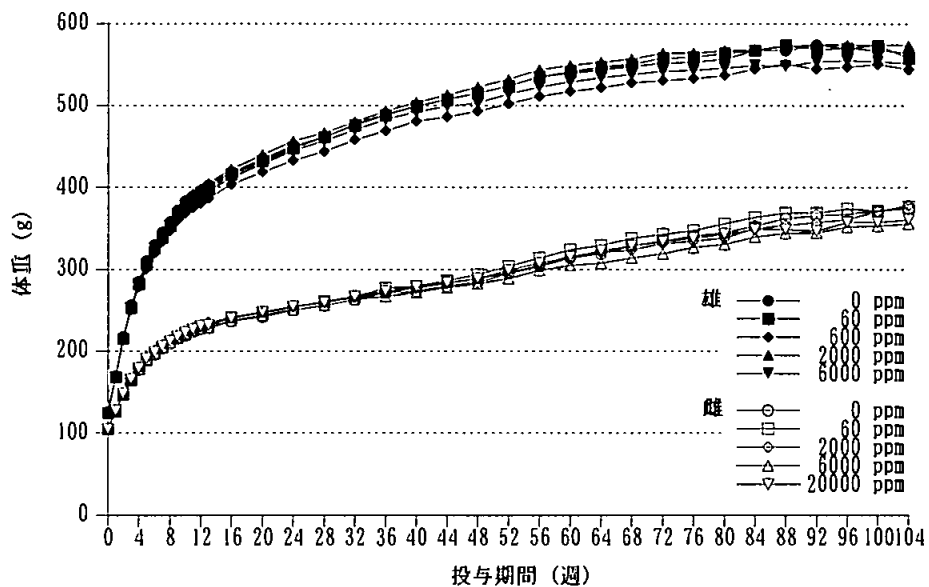


図 6-1-2 体重推移 (主群)

衛星群および主群ともに、検体投与の影響は認められなかった。

摂餌量および食餌効率；ケージ毎に摂餌量を投与 13 週までは週 1 回、投与 16 週以降は 4 週に 1 回測定した。また、投与 13 週までは食餌効率も算出した。

対照群と比較して統計学的有意差が認められた検査時期を表 6-1-4 に示した。

表 6-1-4 摂餌量結果 (主群)

検査項目	検査時期 (週)	投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		60	600	2000	6000	60	2000	6000	20000
摂餌量 (g)	2	101	102	100	101	99	104	101	↑107
	4	102	101	101	101	99	103	101	↑108
	5	100	100	100	98	99	107	103	⇕108
	9	100	101	100	98	99	104	99	↑107
	10	100	100	100	99	100	103	101	⇕107
	11	101	99	101	99	101	105	102	↑107
	12	101	99	100	99	100	↑106	102	⇕107
	20	101	101	101	99	101	⇕109	106	⇕110
	40	101	103	103	102	99	105	103	↑108
	52	100	98	101	101	101	97	97	↑107
	平均 (1-104 週)	100	99	102	100	99	103	101	105

Dunnett の多重比較法、↑↓ : $p \leq 0.05$ 、⇕ : $p \leq 0.01$
 表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示した。

主群の雌において、2000 ppm 群では投与 12 および 20 週、20000 ppm 群では投与 2、4、5、9~12、20、40 および 52 週に統計学的有意な摂餌量の高値が認められたが、試験期間を通した平均摂餌量は、全ての投与群の雌雄ともに対照群と同程度であった。

衛星群では、試験期間を通して摂餌量に統計学的有意な変化は認められなかった。

主群および衛星群の食餌効率は、全ての投与群の雌雄ともに対照群と同程度であった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量を表 6-1-5 に示した。

表 6-1-5 平均検体摂取量

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		60	600	2000	6000	60	2000	6000	20000
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	衛星群	2.84	29.3	94.8	287	3.70	122	376	1247
	主群	2.45	25.2	81.9	249	3.15	111	334	1130

眼科学的検査；投与開始前は全動物、投与 52 週時は衛星群の対照群および最高用量群、104 週時は主群の対照群および最高用量群の全動物について、ハロゲン検眼鏡を用いて以下の部位を検査した。

眼球、眼瞼、結膜、角膜、前眼房、瞳孔、虹彩、水晶体および硝子体、眼底
 検体投与の影響は認められなかった。

尿検査；投与 13、25 および 51 週時は衛星群の各群雌雄各 10 匹、投与 77 および 103 週時は主群の各群雌雄各 10 匹を対象として、以下の項目を検査した。

尿比重、ブドウ糖、ケトン体、潜血、pH、蛋白質、ウロビリノーゲン、ビリルビン、尿色、尿量、尿沈渣

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A T アグリオ株式会社にある。

(Ⅷ. 毒性)

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を表 6-1-6 に示した。

表 6-1-6 尿検査結果

検査項目	検査 時期 (週)	投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		60	600	2000	6000	60	2000	6000	20000
尿比重	13	99	101	99	100	99	100	100	100
	25	101	100	100	101	99	100	100	100
	51	99	100	100	99	99	99	101	100
	77	101	100	100	100	101	101	100	99
	103	100	100	100	99	100	100	100	↓99
ケトン体	13	∅	-	-	-	-	-	-	-
	25	-	-	-	-	-	-	-	-
	51	-	-	-	-	-	-	-	-
	77	-	-	-	-	-	-	-	-
	103	-	-	-	-	-	-	-	-
pH	13	-	-	-	-	-	-	-	-
	25	-	-	-	-	-	-	↑	↑
	51	-	-	-	-	↑	-	-	-
	77	-	-	-	-	-	-	-	-
	103	-	-	-	-	-	-	-	-
潜血	13	-	-	-	-	-	-	-	-
	25	-	-	-	-	-	-	-	-
	51	-	-	-	-	-	-	-	-
	77	-	-	↓	-	-	-	-	-
	103	-	-	-	-	-	-	-	-
尿沈査 (赤血球)	13	-	-	-	-	-	-	-	-
	25	-	-	-	-	-	-	-	-
	51	-	-	-	-	-	-	-	-
	77	↓	↓	↓	↓	-	-	-	-
	103	-	-	-	-	-	-	-	-

Dunnell の多重比較法、↑↓ : $p \leq 0.05$ 、∅∅ : $p \leq 0.01$

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示した。

- : 有意な変化なし。

雌の 20000 ppm 群において、投与 103 週の尿比重に対照群と比較して統計学的有意な低値がみられたが、軽微な変化であること、および他の関連項目に変化が認められないことから検体投与による影響ではないものと考えられた。その他、pH、ケトン体、潜血あるいは尿沈査（赤血球）の有意な変動が認められたが、投与量との関連性が明らかでない、あるいは毒性学的意義に乏しい変化であることから検体投与の影響ではないものと考えられた。

血液学的検査；投与後 14、26 および 52 週は衛星群の各群雌雄各 10 匹、投与後 78 および 104 週は主群の各群雌雄各 10 匹の動物（一夜絶食）を対象として、エーテル麻酔した後、頸静脈あるいは後大静脈から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

ヘマトクリット値、血色素濃度、赤血球数、平均赤血球容積、平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度、血小板数、網赤血球数、白血球数、白血球のディフ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A T アグリオ株式会社にある。

(Ⅷ. 毒性)

アレンシャルカウント' (リンパ球、好中球、単球、好酸球、好塩基球、大型非染色球)

投与後 52 および 104 週では、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間および骨髓有核細胞数の測定も実施した。

〔'切迫殺動物については、リンパ球、好中球、桿状核好中球、分葉核好中球、単球、好酸球、好塩基球およびその他に分類した。〕

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を表 6-1-7 に示した。

表 6-1-7 血液学的検査結果

検査項目	検査 時期 (週)	投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		60	600	2000	6000	60	2000	6000	20000
赤血球数	14	102	99	98	99	101	101	101	99
	26	99	99	98	99	102	101	99	99
	52	99	100	↓95	100	102	102	100	99
	78	94	101	99	102	102	101	101	99
	104	95	99	100	95	100	99	99	95
ヘマトクリット値	14	103	102	100	99	102	100	100	97
	26	100	101	100	98	102	100	98	97
	52	100	101	↓96	99	102	100	98	96
	78	94	100	97	101	101	102	99	98
	104	99	103	101	96	100	101	97	96
プロトロンビン時間	52	98	98	106	103	101	99	99	97
	104	95	100	99	98	96	↓95	↓96	↓93

Dunnett の多重比較法、↑↓ : $p \leq 0.05$ 、↑↑ : $p \leq 0.01$
 表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示した。

2000、6000 および 20000 ppm 群の雌において、プロトロンビン時間の有意な短縮が投与後 104 週にみられたが、明らかな用量との関連性が認められない、他の関連項目に変化がみられない、さらに、同施設の同一系統雌ラットにおける背景データの範囲内であることから、検体投与の影響でないものと考えられた。下表に雌のプロトロンビン時間の検査値 (104 週時) と背景データを示した。

プロトロンビン時間の検査値と背景データ

投与量 (ppm)	雌
	プロトロンビン時間 (秒)
0	18.2 ± 0.9
60	17.5 ± 0.7
2000	↓17.3 ± 0.5
6000	↓17.4 ± 0.4
20000	↓16.9 ± 0.8
背景値範囲	16.4 ~ 19.2

Dunnett の多重比較法、↑↓ : $p \leq 0.05$ 、↑↑ : $p \leq 0.01$
 表中の数値は、群平均値 ± 標準偏差を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A T アグリオ株式会社にある。

(Ⅷ. 毒性)

2000 ppm 群の雄において、赤血球数およびヘマトクリット値の有意な減少が投与後 52 週にみられたが、用量および投与期間との関連性が明らかでないことから検体投与による影響ではないものと考えられた。

血液生化学的検査；血液学的検査と同時に採取した血液をヘパリン処理して得られる血漿を用いて、以下の項目の測定を行った。

アルカリホスファターゼ (ALP)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ (γ -GTP)、総胆汁酸、クレアチニン、尿素窒素、総蛋白、アルブミン、グロブリン、アルブミン/グロブリン比、血糖、総コレステロール、トリグリセリド、総ビリルビン、カルシウム、無機リン、ナトリウム、カリウム、塩素

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を表 6-1-8 に示した。

表 6-1-8 血液生化学的検査結果

検査項目	検査時期 (週)	投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		60	600	2000	6000	60	2000	6000	20000
ALP	14	91	104	102	89	109	96	80	82
	26	95	102	95	90	123	98	↓77	86
	52	95	103	91	89	91	81	79	73
	78	92	98	95	105	115	125	110	108
	104	110	104	105	96	86	82	93	88
γ -GTP ^a	14	0	0	0	0	0	0	0	0
	26	0	0	0	0	0	0	0	♁1
	52	0	0	0	1	0	1	1	1
	78	100	100	100	200	0	0	1	1
	104	100	100	↑100	↑100	0	0	0	0
総胆汁酸	14	92	73	104	62	78	90	83	83
	26	94	94	↑194	100	88	100	149	80
	52	123	108	146	146	82	121	94	138
	78	177	97	180	103	102	83	100	60
	104	100	147	100	94	78	70	111	117
クレアチニン	14	100	98	109	100	96	92	96	98
	26	105	107	114	107	106	98	104	104
	52	95	98	103	100	104	96	96	104
	78	105	98	105	98	98	100	♁120	107
	104	117	95	107	190	105	100	103	105
総タンパク質	14	100	102	104	100	101	104	↑106	↑106
	26	98	99	101	98	103	104	103	105
	52	98	99	99	100	100	102	100	100
	78	100	100	99	101	99	100	96	97
	104	99	98	98	99	102	102	100	102

Dunnnett の多重比較法、↑↓: $p \leq 0.05$ 、♁♁: $p \leq 0.01$

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示した。

a: 対照群の値が 0 の場合、実数を示した。

表 6-1-8 血液生化学的検査結果 (続き)

検査項目	検査 時期 (週)	投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		60	600	2000	6000	60	2000	6000	20000
アルブミン	14	100	101	103	99	102	105	↑109	↑108
	26	98	98	100	96	104	105	105	107
	52	99	98	99	98	101	103	102	100
	78	96	101	97	101	100	104	100	96
	104	97	103	98	95	102	103	99	97
総ビリルビン	14	117	100	100	100	88	75	88	↓63
	26	114	100	129	100	100	80	90	70
	52	100	88	100	88	92	92	83	75
	78	100	114	100	100	100	71	71	↓57
	104	100	133	100	83	92	83	75	↓67
無機リン	14	92	92	90	94	89	95	89	84
	26	↓86	91	95	102	76	87	84	89
	52	100	105	105	103	91	103	106	100
	78	105	109	102	107	95	103	93	100
	104	100	89	96	113	100	103	103	111
カリウム	14	95	95	95	102	100	102	99	100
	26	97	92	↓89	98	↓87	93	99	93
	52	104	102	106	102	98	102	108	100
	78	106	106	104	103	98	107	96	100
	104	102	99	102	106	101	105	99	98

Dunnell の多重比較法、↑↓ : $p \leq 0.05$ 、↑↓ : $p \leq 0.01$

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示した。

20000 ppm 群の雌において、投与後 14、78 および 104 週に総ビリルビンの統計学的有意な減少がみられた。

2000 および 6000 ppm 群の雄において、投与後 104 週に γ -GTP の有意な増加が認められたが、用量あるいは投与期間との間に関連性が認められないことから偶発的なものと考えられた。その他、種々の項目に有意な変化が認められたが、用量あるいは投与期間との関連性が明らかでないことから検体投与による影響ではないものと考えられた。

臓器重量；投与後 52 週は衛星群の各群雌雄各 10 匹、投与後 104 週は主群の各群雌雄各 10 匹の動物を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

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

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を表 6-1-9 に示した。

表 6-1-9 臓器重量結果

検査項目	検査 時期 (週)	投与量 (ppm)								
		雄				雌				
		60	600	2000	6000	60	2000	6000	20000	
屠殺時体重	52	104	101	99	97	99	102	99	97	
	104	97	90	103	96	103	110	106	105	
肝臓	重量	52	113	102	102	98	101	110	107	114
		104	110	92	105	110	105	109	117	128
	対体重比	52	108	101	102	102	103	107	107	↑117
		104	113	103	103	115	100	98	107	117

Dunnnett の多重比較法、↑↓ : $p \leq 0.05$ 、↑↓ : $p \leq 0.01$

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示した。

20000 ppm 群の雌において、投与後 52 週の肝臓の対体重比に統計学的有意な増加が認められた。

肉眼的病理検査；死亡・切迫屠殺動物、投与 52 週時の中間屠殺動物および投与 104 週時の最終屠殺動物について剖検を行った。

発生頻度に統計学的有意差が認められた肉眼的病理所見を表 6-1-10 に示した。

表 6-1-10 肉眼的病理検査結果 (主群)

検査時期	臓器/ 組織	性別 投与量 (ppm)	雄					雌				
			0	60	600	2000	6000	0	60	2000	6000	20000
死亡・ 切迫殺	口腔	所見/検査動物数	8	10	4	6	9	11	17	7	13	13
		下部切歯の伸長	1	1	2	1	0	4	1	1	1	0*
最終屠 殺	肺	所見/検査動物数	43	40	47	45	42	40	34	43	38	38
		点/斑	0	5*	0	0	1	0	2	5*	5*	0
全動物	肺	所見/検査動物数	51	50*	51	51	51	51	51	50*	51	51
		点/斑	0	8**	0	0	3	0	2	5*	5*	0

* : 60 ppm 群の雄 1 例および 2000 ppm 群の雌 1 例は偶発的死亡のため試験から除外した。

表中の数値は所見のみられた動物数を示した。

Fisher の直接確率計算法、* : $p \leq 0.05$ 、** : $p \leq 0.01$

主群において、肺の点/斑の統計学的有意な増加が雄の 60 ppm 群および雌の 2000 ならびに 6000 ppm 群の最終屠殺動物および全動物でみられた。また、下部切歯の伸長の減少が雌の 20000 ppm 群の死亡・切迫殺動物でみられた。これら所見の発生頻度には統計学的有意な差が認められたものの、用量との明らかな関連性が認められない、もしくは発生頻度の減少であることから、検体投与による影響ではないものと考えられた。衛星群では、肉眼的病理所見の発生頻度に統計学的有意な差は認められなかった。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した衛星群および主群の動物のうち、対照群と最高用量群を対象として、以下に示した臓器・組織について病理標本を作製し、検鏡した。また、雄の 60、600 および 2000 ppm 群および雌の 60、2000 および 6000 ppm 群の肉眼的異常部位、雄の 60、600 および 2000 ppm 群の腎臓についても実施した。さらに、対照群お

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A T アグリオ株式会社にある。

(Ⅷ. 毒性)

よび 6000 ppm 群の代表的な雄ラットの腎臓切片に免疫組織化学的染色を施して観察し、雄で認められた腎臓病変（近位尿細管上皮細胞硝子滴沈着）を特徴づけた。

脳、脊髄、坐骨神経、下垂体、胸腺、甲状腺、上皮小体、副腎、脾臓、骨および骨髄、リンパ節、心臓、大動脈、唾液腺、食道、胃、肝臓、膵臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、鼻腔、咽頭、喉頭、気管、肺、腎臓、膀胱、精巣、前立腺、精巣上体、精囊、凝固腺、卵巣、子宮、膈、眼球、ハーダー腺、骨格筋、膝関節、皮膚、乳腺、肉眼的異常部位

主要な非腫瘍性病変を表 6-1-11 に示した。

表 6-1-11 非腫瘍性病変

検査時期	臓器	性別	雄					雌				
			投与量 (ppm)	0	60	600	2000	6000	0	60	2000	6000
中間屠殺	腎臓	所見/検査動物数	12	12	11	12	20	12	0	0	0	21
		近位尿細管上皮細胞硝子滴沈着	4	6	8	12**	18**	0	-	-	-	0
	精巣	所見/検査動物数	12	1	1	0	20					
		間質浮腫	0	0	0	0	0					
死亡切迫殺	腎臓	所見/検査動物数	8	10	4	6	9	11	17	7	13	13
		近位尿細管上皮細胞硝子滴沈着	4	6	1	3	5	0	0	0	0	1
	精巣	所見/検査動物数	8	10	4	6	9					
		間質浮腫	0	1	0	1	1					
最終屠殺	腎臓	所見/検査動物数	43	40	47	45	42	40	2	2	3	38
		近位尿細管上皮細胞硝子滴沈着	15	20	19	23	18	0	0	0	0	0
	精巣	所見/検査動物数	43	4	6	5	42					
		間質浮腫	22	1	2	1	7**					
全動物	腎臓	所見/検査動物数	51	50 ^a	51	51	51	51	19	9	16	51
		近位尿細管上皮細胞硝子滴沈着	19	26	20	26	23	0	0	0	0	1
	精巣	所見/検査動物数	51	14	10	11	51					
		間質浮腫	22	2	2	2	8**					

^a: 60 ppm 群の雄 1 例は偶発的の死亡のため試験から除外した。

表中の数値は所見のみられた動物数を示した。

Fisher の直接確率計算法、** : p ≤ 0.01

腎臓の近位尿細管上皮細胞硝子滴沈着の発生頻度の統計学的有意な増加が中間屠殺の雄の 2000 および 6000 ppm 群に認められたが、最終屠殺では発生頻度に有意な変化は認められなかった。腎臓の近位尿細管上皮細胞硝子滴沈着は、90 日間試験（資料 5-1）においてもみられていることから、検体投与の影響であると考えられた。また、本試験にて実施した免疫染色の結果、雄の腎臓の近位尿細管上皮細胞硝子滴沈着は、α2u-グロブリン沈着に起因することが確認された。

精巣の間質浮腫の統計学的有意な減少が最終屠殺および全動物の雄の 6000 ppm 群でみられたが、発生頻度の減少に毒性学的意義はないものと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A T アグリオ株式会社にある。

(Ⅷ. 毒性)

認められた全ての腫瘍性病変の発生頻度を表 6-1-12 に示した。

検体投与に関連すると考えられる腫瘍性病変はみられなかった。各群の良性および悪性腫瘍発生数、腫瘍発生総数ならびに腫瘍発生動物数は以下の通りであり、腫瘍の発生頻度に関して検体投与による影響はないものと考えられた。

性別		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	60	600	2000	6000	0	60	2000	6000	20000
検査動物数		51	50 ^a	51	51	51	51	51	50 ^a	51	51
腫瘍発生数	良性	19	18	17	13	20	52	52	48	36	51
	悪性	16	15	10	11	10	16	10	8	20	20
腫瘍発生総数		35	33	27	24	30	68	62	56	56	71
腫瘍発生動物数		29	23	20	15	23	39	35	37	35	43

^a: 60 ppm 群の雄 1 例および 2000 ppm 群の雌 1 例は偶発的死亡のため試験から除外した。

以上の結果から、本剤のラットを用いた 52 あるいは 104 週間飼料混入投与による 1 年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験における影響として、2000 および 6000 ppm の雄において腎臓の近位尿管上皮細胞硝子滴沈着、20000 ppm 群の雌において総ビリルビンの減少および肝臓の対体重比の増加がみられた。

2000 および 6000 ppm の雄でみられた腎臓の近位尿管上皮細胞硝子滴沈着は、免疫組織化学的染色により $\alpha 2u$ -グロブリン沈着に起因することが確かめられた。 $\alpha 2u$ -グロブリンはヒトでは産生されないため、 $\alpha 2u$ -グロブリン腎症はヒトには関連のない雄ラット特有の病変であると考えられている^{中略者注 1}。20000 ppm の雌でみられた肝臓の対体重比の増加は、病理組織学的検査において肝臓実質組織の傷害を示す所見がみられなかったことから、検体投与に対する適応性変化であり、毒性影響ではないと考えられた。また、20000 ppm の雌において総ビリルビンの減少がみられた。総ビリルビンの減少は、ヘム異化の抑制(貧血)あるいはビリルビン排泄の亢進により発現することが報告されている。しかしながら、本試験では、貧血関連項目あるいは、その他の検査項目に付随した変化が認められなかったことから、本試験における総ビリルビン減少のメカニズムは不明であるものの、毒性学的意義は乏しいものと考えられた^{中略者注 2}。

したがって、本試験における無毒性量は、雄で 6000 ppm (249 mg/kg 体重/日)、雌で 20000 ppm (1130 mg/kg 体重/日) であると判断される。無毒性量は毒性学的意義およびヒトへの外挿を考慮した。また、無影響量は、雄で 600 ppm (25.2 mg/kg 体重/日)、雌で 6000 ppm (334 mg/kg 体重/日) であると判断される。なお、本剤の催腫瘍性はないものと考えられた。

中略者注 1 :

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A T アグリオ株式会社にある。

(Ⅷ. 毒性)

申請者注 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O A T アグリオ株式会社にある。

(Ⅷ. 毒性)

表 6-1-12 腫瘍性病変

検査時期	臓器	性別	雄					雌				
			投与量 (ppm)	0	60	600	2000	6000	0	60	2000	6000
中間屠殺	甲状腺	所見/検査動物数	12	1	1	2	20	12	0	1	1	21
		濾胞細胞腺腫 (B)	2	0	0	0	0	0	-	0	0	0
	子宮角	所見/検査動物数						12	1	1	1	21
		内膜間質ポリープ (B)						0	0	0	1	3
	下垂体	所見/検査動物数	12	0	0	0	20	12	1	3	1	21
		前葉腺腫 (B)	0	-	-	-	0	1	0	3	1	1
	腹腔	所見/検査動物数	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		悪性中皮腫 (M)	0	-	-	1	-	-	-	-	-	-
死亡・切迫殺	全身性	所見/検査動物数	8	10	4	6	9	11	17	7	13	13
		悪性リンパ腫 (M)	0	3	0	1	2	1	1	0	1	2
		骨髄性白血病 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	皮膚	所見/検査動物数	8	10	4	6	9	11	17	7	13	13
		角化棘細胞腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
		線維腫 (B)	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0
		扁平上皮癌 (M)	2	1	0	1	0	0	0	0	0	0
		脂肪肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		平滑筋肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		悪性シュワン細胞腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
		線維肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		悪性線維性組織球腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		組織球肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	乳房	所見/検査動物数	7	10	4	6	9	11	17	7	13	13
		線維腺腫 (B)	0	0	0	0	0	3	5	1	2	5
		腺癌 (M)	0	0	0	0	0	1	4	1	3	2
	鼻腔	所見/検査動物数	8	10	4	6	9	11	17	7	13	13
		悪性シュワン細胞腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	小腸	所見/検査動物数	8	10	4	6	9	11	17	7	13	13
		腺癌 (M)	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
	肝臓	所見/検査動物数	8	10	4	6	9	11	17	7	13	13
		肝細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		胆管癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	膵臓	所見/検査動物数	8	10	4	6	9	11	17	7	13	13
		島細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		島細胞癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2
	腎臓	所見/検査動物数	8	10	4	6	9	11	17	7	13	13
脂肪肉腫 (M)		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
卵巣	所見/検査動物数						11	17	7	13	13	
	腺腫 (B)						0	0	0	1	0	
子宮角	所見/検査動物数						11	17	7	13	13	
	内膜間質ポリープ (B)						1	2	0	0	0	
	腺癌 (M)						0	0	0	0	1	

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

Fisher の直接確率検定、統計学的有意差なし

表 6-1-12 腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	臓器	性別	雄					雌				
			投与量 (ppm)	0	60	600	2000	6000	0	60	2000	6000
死 亡 切 迫 殺	子宮頸部	所見/検査動物数	/					11	15	7	13	13
		平滑筋腫 (B)						0	0	0	1	0
		内膜間質ポリープ (B)						0	0	0	1	0
		悪性シュワン細胞腫 (M)						0	0	0	1	0
	下垂体	所見/検査動物数	8	10	4	6	9	11	17	7	13	13
		前葉腺腫 (B)	2	1	1	2	2	5	13	6	3	10
		前葉腺癌 (M)	0	0	1	0	0	3	2	1	2	1
	松果体	所見/検査動物数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		腺癌 (M)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
	甲状腺	所見/検査動物数	8	10	4	6	9	11	17	6	13	13
		C細胞腺腫 (B)	2	2	0	0	0	0	1	0	0	0
		濾胞細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		C細胞癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		濾胞細胞癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	副腎	所見/検査動物数	8	10	4	6	9	11	17	7	13	13
		皮質腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		褐色細胞腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0
	頭蓋腔	所見/検査動物数	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		悪性シュワン細胞腫 (M)	1	-	-	-	0	-	-	-	-	-
	腹腔	所見/検査動物数	0	0	0	0	0	0	1	0	2	1
悪性中皮腫 (M)		-	-	-	-	-	-	0	-	1	0	

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

Fisher の直接確率検定、統計学的有意差なし

表 6-1-12 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	臓器	性別	雄					雌				
			投与量 (ppm)	0	60	600	2000	6000	0	60	2000	6000
最終屠殺	全身性	所見/検査動物数	43	40	47	45	42	40	34	43	38	38
		悪性リンパ腫 (M)	1	1	3	2	1	5	2	3	4	4
	皮膚	所見/検査動物数	43	29	31	35	42	40	14	17	14	38
		乳頭腫 (B)	0	4	1	1	0	0	0	0	0	0
		角化棘細胞腫 (B)	0	1	2	1	3	0	0	0	0	0
		皮脂腺腫 (B)	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		線維腫 (B)	1	1	1	2	1	0	1	0	0	0
		脂肪腫 (B)	2	0	0	2	0	1	1	0	0	0
		扁平上皮癌 (M)	3	2	2	0	2	0	0	0	1	2
		悪性シュワン細胞腫 (M)	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
		乳腺	所見/検査動物数	43	0	1	2	42	40	18	24	15
	腺腫 (B)		0	-	0	0	1	1	2	3	0	1
	線維腺腫 (B)		0	-	1	0	0	9	8	11	6	5
	腺癌 (M)		0	-	0	1	0	4	0	1	2	2
	胸腺	所見/検査動物数	43	0	3	1	42	40	2	4	5	38
		胸腺腫 (B)	1	-	0	0	0	0	0	0	0	0
	リンパ節	所見/検査動物数	43	5	3	8	42	40	0	0	0	38
		血管肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	-	-	-	0
	肺	所見/検査動物数	43	5	0	0	42	40	3	5	5	38
		腺腫 (B)	1	0	-	-	0	0	0	0	0	0
	心臓	所見/検査動物数	43	0	0	0	42	40	0	0	0	38
		シュワン細胞腫 (B)	0	-	-	-	0	0	-	-	-	1
		悪性シュワン細胞腫 (M)	1	-	-	-	0	0	-	-	-	0
	舌	所見/検査動物数	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		乳頭腫 (B)	0	-	-	-	-	-	1	-	-	-
	唾液腺	所見/検査動物数	43	1	1	0	42	40	0	0	0	38
		腺癌 (M)	0	1	0	-	0	0	-	-	-	1
	小腸	所見/検査動物数	43	1	1	0	42	40	0	0	0	38
		腺癌 (M)	1	0	1	-	0	0	-	-	-	0
	肝臓	所見/検査動物数	43	8	2	5	42	40	4	5	4	38
		肝細胞腺腫 (B)	0	2	0	1	1	0	0	0	0	0
		胆管腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
		肝細胞癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	膵臓	所見/検査動物数	43	0	0	0	42	40	0	0	0	38
		島細胞腺腫 (B)	1	-	-	-	4	0	-	-	-	0
		島細胞癌 (M)	1	-	-	-	0	1	-	-	-	0
腎臓	所見/検査動物数	43	40	47	45	42	40	2	2	3	38	
	腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
精巣	所見/検査動物数	43	4	6	5	42						
	間細胞腫 (B)	1	2	1	0	2						

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

Fisher の直接確率検定、統計学的有意差なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A T アグリオ株式会社にある。

(Ⅷ. 毒性)

表 6-1-12 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	臓器	性別	雄					雌				
			投与量 (ppm)					0	60	2000	6000	20000
最終屠殺	卵巣	所見/検査動物数						40	4	3	3	38
		顆粒膜細胞腫 (B)						1	2	1	0	0
	子宮角	所見/検査動物数						40	0	8	6	38
		腺腫 (B)						0	-	1	0	1
		内膜間質ポリープ (B)						6	-	3	2	4
		腺癌 (M)						1	-	1	0	0
	子宮頸部	所見/検査動物数						40	0	1	2	38
		平滑筋腫 (B)						0	-	1	0	0
		悪性シュワン細胞腫 (M)						0	-	0	1	0
	下垂体	所見/検査動物数	43	2	6	3	42	40	23	27	25	38
		前葉腺腫 (B)	4	1	5	2	1	20	14	18	15	17
		前葉腺癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
	松果体	所見/検査動物数	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		腺癌 (M)	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-
	甲状腺	所見/検査動物数	43	3	3	1	42	40	5	3	4	38
		C細胞腺腫 (B)	1	1	1	0	3	2	0	2	2	3
		濾胞細胞腺腫 (B)	0	0	1	1	0	0	2	1	0	1
		腺癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		C細胞癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	副腎	所見/検査動物数	43	1	1	0	42	40	2	0	1	38
		皮質腺腫 (B)	1	0	0	-	0	0	0	-	0	0
		褐色細胞腫 (B)	0	1	1	-	0	0	0	-	0	1
		神経節細胞腫 (B)	0	0	0	-	1	0	0	-	0	0
	小脳	所見/検査動物数	43	0	0	0	42	40	0	0	0	38
		悪性顆粒細胞腫 (M)	1	-	-	-	0	0	-	-	-	0
	脳幹	所見/検査動物数	43	0	0	0	42	40	0	0	0	38
		悪性細網症 (M)	0	-	-	-	1	0	-	-	-	0
	ジンバル腺	所見/検査動物数	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
腺癌 (M)		-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	
腹腔	所見/検査動物数	2	1	3	0	0	1	0	1	0	1	
	悪性中皮腫 (M)	0	0	2	-	-	0	-	0	-	0	
	血管肉腫 (M)	1	0	0	-	-	0	-	0	-	0	
	平滑筋肉腫 (M)	0	0	0	-	-	0	-	0	-	1	

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

Fisher の直接確率検定、統計学的有意差なし

表 6-1-12 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	臓器	性別	雄					雌				
			投与量 (ppm)									
			0	60	600	2000	6000	0	60	2000	6000	20000
全動物	全身性	所見/検査動物数	51	50 ^a	51	51	51	51	51	50 ^a	51	51
		悪性リンパ腫 (M)	1	4	3	3	3	6	3	3	5	6
		骨髄性白血病 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	皮膚	所見/検査動物数	51	39	35	41	51	51	31	24	27	51
		乳頭腫 (B)	0	4	1	1	0	0	0	0	0	0
		角化棘細胞腫 (B)	0	1	2	1	4	0	0	0	0	1
		皮脂腺腫 (B)	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		線維腫 (B)	2	1	2	2	1	1	1	0	0	0
		脂肪腫 (B)	2	0	0	2	0	1	1	0	0	0
		扁平上皮癌 (M)	5	3	2	1	2	0	0	0	1	2
		脂肪肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		平滑筋肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		悪性シュワン細胞腫 (M)	0	2	0	0	1	0	0	0	1	0
		悪性線維性組織球腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		組織球肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		線維肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	乳腺	所見/検査動物数	50	10	5	8	51	51	35	31	28	51
		腺腫 (B)	0	0	0	0	1	1	2	3	0	1
		線維腺腫 (B)	0	0	1	0	0	12	13	12	8	10
		腺癌 (M)	0	0	0	1	0	5	4	2	5	4
	胸腺	所見/検査動物数	51	10	7	7	51	51	19	11	18	51
		胸腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	リンパ節	所見/検査動物数	51	15	7	14	51	51	17	7	13	51
		血管肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	鼻腔	所見/検査動物数	51	10	4	6	51	51	17	7	13	51
		悪性シュワン細胞腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	肺	所見/検査動物数	51	15	4	6	51	51	20	12	18	51
		線維腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	心臓	所見/検査動物数	51	10	4	6	51	51	17	7	13	51
		シュワン細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
悪性シュワン細胞腫 (M)		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
唾液腺	所見/検査動物数	51	11	5	6	51	51	17	6	13	51	
	腺癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	
舌	所見/検査動物数	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
	乳頭腫 (B)	0	-	-	-	-	-	1	-	-	-	
小腸	所見/検査動物数	51	11	5	6	51	51	17	7	13	51	
	腺癌 (M)	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0	
肝臓	所見/検査動物数	51	18	6	11	51	51	21	12	17	51	
	胆管腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	
	肝細胞腺腫 (B)	0	2	0	1	1	1	0	0	0	0	
	胆管癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
	肝細胞癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

^a : 60 ppm 群の雄 1 例および 2000 ppm 群の雌 1 例は偶発的死亡のため試験から除外した。

Fisher の直接確率検定、統計学的有意差なし

表 6-1-12 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	臓器	性別	雄					雌				
			投与量 (ppm)	0	60	600	2000	6000	0	60	2000	6000
全動物	膵臓	所見/検査動物数	51	10	4	6	51	51	17	7	13	51
		島細胞腺腫 (B)	1	0	0	0	4	1	0	0	0	0
		島細胞癌 (M)	1	0	0	1	0	1	0	0	0	2
	腎臓	所見/検査動物数	51	50 ^a	51	51	51	51	19	9	16	51
		腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		脂肪肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	精巣	所見/検査動物数	51	14	10	11	51					
		間細胞腫 (B)	1	2	1	0	2					
	卵巣	所見/検査動物数						51	21	10	16	51
		腺腫 (B)						0	0	0	1	0
		顆粒膜細胞腫 (B)						1	2	1	0	0
	子宮角	所見/検査動物数						51	17	15	19	51
		腺腫 (B)						0	0	1	0	1
		内膜間質ポリープ (B)						7	2	3	2	4
		腺癌 (M)						1	0	1	0	1
	子宮頸部	所見/検査動物数						51	15	8	15	51
		平滑筋腫 (B)						0	0	1	1	0
		内膜間質ポリープ (B)						0	0	0	1	0
		悪性シュワン細胞腫 (M)						0	0	0	2	0
	下垂体	所見/検査動物数	51	12	10	9	51	51	40	34	38	51
		前葉腺腫 (B)	6	2	6	4	3	25	27	24	18	27
		前葉腺癌 (M)	0	0	1	0	1	3	2	1	3	1
	松果体	所見/検査動物数	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
		腺癌 (M)	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1
	甲状腺	所見/検査動物数	51	13	7	7	51	51	22	9	17	51
		C細胞腺腫 (B)	3	3	1	0	3	2	1	2	2	3
		濾胞細胞腺腫 (B)	0	0	1	1	0	0	2	1	1	1
腺癌 (M)		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
C細胞癌 (M)		0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	
濾胞細胞癌 (M)		1	0	0	1	0	0	0	0	1	1	
副腎	所見/検査動物数	51	11	5	6	51	51	19	7	14	51	
	皮質腺腫 (B)	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
	褐色細胞腫 (B)	0	2	1	0	0	0	0	0	1	1	
	神経節細胞腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
小脳	所見/検査動物数	51	10	4	6	51	51	17	7	13	51	
	悪性顆粒細胞腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

^a : 60 ppm 群の雄 1 例は偶発的死亡のため試験から除外した。

Fisher の直接確率検定、統計学的有意差なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A T アグリオ株式会社にある。

(Ⅷ. 毒性)

表 6-1-12 腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	臓器	性別	雄					雌				
			投与量 (ppm)					投与量 (ppm)				
			0	60	600	2000	6000	0	60	2000	6000	20000
全 動 物	脳幹	所見/検査動物数	51	10	4	6	51	51	17	7	13	51
		悪性細網症 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	ジンバル 腺	所見/検査動物数	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		腺癌 (M)	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-
	頭蓋腔	所見/検査動物数	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		悪性シュワン細胞腫 (M)	1	-	-	-	0	-	-	-	-	-
	腹腔	所見/検査動物数	2	1	3	0	0	1	1	1	2	2
		悪性中皮腫 (M)	0	0	2	-	-	0	0	0	1	0
		血管肉腫 (M)	1	0	0	-	-	0	0	0	0	0
		平滑筋肉腫 (M)	0	0	0	-	-	0	0	0	0	1

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

Fisher の直接確率検定、統計学的有意差なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A T アグリオ株式会社にある。

(Ⅷ. 毒性)

6. 2 マウスを用いた混餌投与による発がん性試験

(資料：6-2)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2009 年

検体の純度：

試験動物： ICR 系マウス (CrIj:CD-1 [ICR])、1 群雌雄各 52 匹、投与開始時 5 週齢

体重：雄 28.8~35.7 g、雌 22.5~27.7 g

投与期間： 78 週間 (2005 年 12 月 15 日~2007 年 6 月 22 日)

投与方法： 検体を少量の基本飼料中にて予備混合して、0、1000、3000 および 10000 ppm の濃度で飼料に混入し、78 週間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は 4 週間に 1 回調製した。

投与量設定根拠：

試験項目および結果：

一般状態および死亡率；一般状態および生死を毎日観察した。また、全動物について毎週 1 回、腫瘤の触診に加え、以下の項目についても観察した。

ケージ内： 興奮、鎮静、異常姿勢、異常行動

ハンドリング： 取り扱い難さ、筋緊張の変化、振戦、眼瞼閉鎖、流涎、流涙、分泌物、眼球突出、体温の変化、呼吸異常音、被毛の変化、皮膚および可視粘膜の変化

オープンフィールド：跳躍、旋回、痙攣、歩様異常、自発運動、呼吸、発声、立毛、異常姿勢、異常行動

試験終了時の死亡率を表 6-2-1 に示した。

表 6-2-1 試験終了時の死亡率

性別	雄				雌			
	0	1000	3000	10000	0	100	3000	10000
投与量 (ppm)	0	1000	3000	10000	0	100	3000	10000
死亡数	16/52	19/52	15/52	21/52	18/52	13/52	15/52	16/52
死亡率 (%)	31	37	29	40	35	25	29	31

死亡率に検体投与の影響は認められなかった。

一般状態観察において、発生頻度に統計学的有意差が認められた所見を表 6-2-2 に示した。

表 6-2-2 一般状態観察結果

性別	雄				雌				
投与量 (ppm)	0	1000	3000	10000	0	1000	3000	10000	
所見/検査動物数	52	52	52	52	52	52	52	52	
被毛	触毛脱毛	6	4	5	0'	11	9	16	7
	被毛の汚れ	15	19	20	26'	6	1	3	3
眼球/眼瞼	退色	7	4	1'	5	6	7	9	3
	暗調化	0	6'	6'	0	5	5	4	9

Fisher の直接確率検定、' : $p \leq 0.05$

10000、3000 あるいは 1000 ppm 群の雄において、被毛の汚れあるいは眼球暗調化の発生頻度に統計学的有意な増加が認められたが、雌では同様な変化が認められない、明らかな用量との関連性が認められない、さらに病理組織学的検査を含めた他の検査項目に関連した変化が認められないことから偶発的なものと考えられた。また、10000 および 3000 ppm 群の雄において、触毛脱毛あるいは眼球の退色の発生頻度に有意な減少が認められたが、発生頻度の減少であることから毒性学的意義はないものと考えられた。

体重変化 ; 投与開始時、投与 13 週までは週 1 回、16 週~76 週は 4 週に 1 回、および 78 週に全生存動物の体重を測定した。また、剖検前にも全生存動物の体重を測定した。

投与開始から終了時までの体重推移を図 6-2-1 に示した。

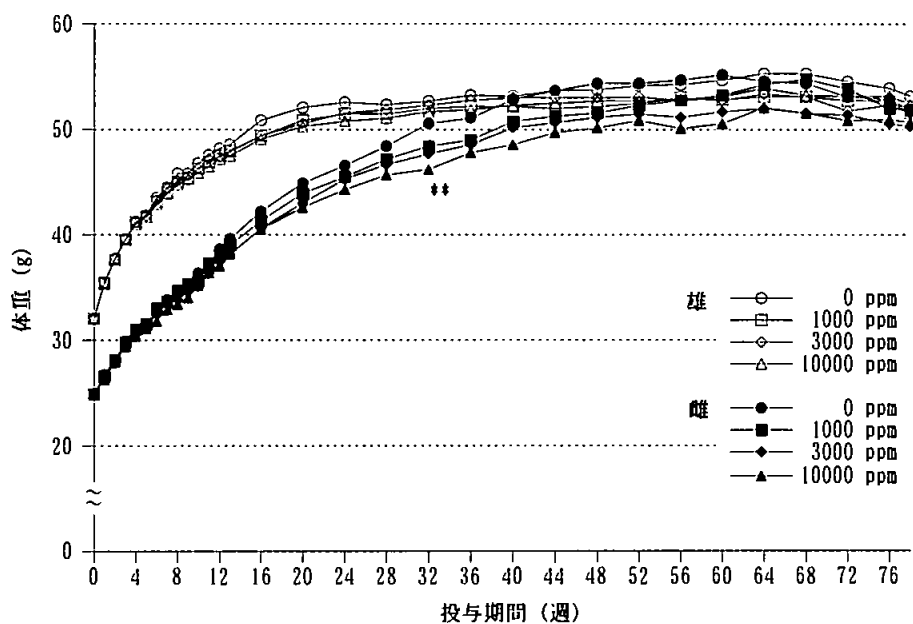


図 6-2-1 体重推移

Dunnnett の多重比較法、** : $p \leq 0.01$

10000 ppm 群の雌において投与 32 週に統計学的有意な体重の低値が認められたものの、全ての投与群の雌雄の体重は、試験期間を通して対照群とほぼ同様であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A T アグリオ株式会社にある。

(Ⅷ. 毒性)

摂餌量および食餌効率；ケージ毎に摂餌量を投与 13 週までは週 1 回、投与 16 週以降は 4 週に 1 回測定した。また、投与 13 週までは食餌効率も算出した。

摂餌量に統計学的有意差が認められた検査時期を表 6-2-3 に示した。

表 6-2-3 摂餌量結果

検査項目	検査時期 (週)	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		1000	3000	10000	1000	3000	10000
摂餌量 (g)	5	96	102	98	↑109	100	109
	7	96	102	100	↕110	98	102
	8	96	102	102	↕113	109	107
	10	96	102	100	↕115	102	109
	13	102	108	106	↕113	107	107
	60	106	102	↕108	102	102	104
	平均 (1-78 週)	102	102	104	102	100	100

Dunnnett の多重比較法、↑↓ : $p \leq 0.05$ 、↕ : $p \leq 0.01$
 表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示した。

10000 ppm 群の雄において投与 60 週、1000 ppm 群の雌において投与 5、7~8、10 および 13 週に統計学的有意な摂餌量の高値が認められたが、試験期間を通した平均摂餌量は全ての投与群の雌雄ともに対照群と同様であった。

食餌効率は、全ての投与群の雌雄ともに対照群と同程度であった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量を表 6-2-4 に示した。

表 6-2-4 平均検体摂取量

性別	雄			雌		
	1000	3000	10000	1000	3000	10000
投与量 (ppm)						
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	106	321	1084	105	316	1063

血液学的検査；78 週間投与終了時に全生存動物を対象として、エーテル麻酔した後、後大静脈から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

白血球数、白血球のディファレンシャルカウント¹ (リンパ球、好中球、単球、好酸球、好塩基球、大型非染色球)

〔¹切迫殺動物については、リンパ球、好中球、桿状核好中球、分葉核好中球、単球、好酸球、好塩基球およびその他に分類した。〕

全ての検査項目において、統計学的有意な変化は認められなかった。また、検体投与の影響も認められなかった。

臓器重量；試験終了時の生存動物のうち、全群雌雄各 10 匹を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A T アグリオ株式会社にある。

(Ⅷ. 毒性)

脳、心臓、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、精巣、精巣上体、卵巣、子宮
臓器重量に統計学的有意な変化は認められなかった。また、検体投与の影響も認められなかった。

肉眼的病理検査；死亡・切迫殺動物および試験終了時の全生存動物について、肉眼的病理検査を実施した。

統計学的有意差の認められた肉眼的病理所見の発生頻度を表 6-2-5 に示した。

表 6-2-5 肉眼的病理所見

検査時期	臓器	性別	雄				雌				
			投与量 (ppm)	0	1000	3000	10000	0	1000	3000	10000
死亡・切迫殺	皮膚	所見/検査動物数	16	19	15	21	18	13	15	16	
		脱毛	8	9	7	10	11	3'	5	3'	
	腎臓	所見/検査動物数	16	19	15	21	18	13	15	16	
		嚢胞	6	1'	1	1'	1	0	1	0	
	精嚢	所見/検査動物数	16	19	15	21					
		肥大	5	2	0'	3					
	凝固腺	所見/検査動物数	16	19	15	21					
		肥大	5	1	0'	2					
	最終屠殺	外観	所見/検査動物数	36	33	37	31	34	39	37	36
			触毛脱毛	4	0	0	0	3	7	10'	2
腹部被毛の汚れ			0	2	0	5'	0	0	0	0	
外陰部被毛の汚れ			4	7	9	11'	1	1	3	1	
皮膚		所見/検査動物数	36	33	37	31	34	39	37	36	
		脱毛	13	9	2''	10	11	14	16	17	
脾臓		所見/検査動物数	36	33	37	31	34	39	37	36	
		腫大	1	1	1	2	1	6	8'	6	
肺		所見/検査動物数	36	33	37	31	34	39	37	36	
		腫瘤	7	9	4	4	3	3	10'	5	
精巣		所見/検査動物数	36	33	37	31					
		軟化	2	4	2	8'					
		萎縮	1	3	2	7'					
全動物		外観	所見/検査動物数	52	52	52	52	52	52	52	52
	触毛脱毛		5	2	1	0'	6	9	15'	4	
	外陰部被毛の汚れ		14	18	22	24'	4	1	4	5	
	皮膚	所見/検査動物数	52	52	52	52	52	52	52	52	
		脱毛	21	18	9''	20	22	17	21	20	
	肝臓	所見/検査動物数	52	52	52	52	52	52	52	52	
		腫瘤	19	20	22	26	7	2	3	1'	
	腎臓	所見/検査動物数	52	52	52	52	52	52	52	52	
		嚢胞	16	9	7'	10	1	3	5	4	
	精巣	所見/検査動物数	52	52	52	52					
		軟化	3	4	3	11'					
		萎縮	1	3	2	8'					
	子宮	所見/検査動物数					52	52	52	52	
		腫瘤					4	3	11'	4	

Fisher の直接確率検定、* : $p \leq 0.05$ 、'' : $p \leq 0.01$

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A T アグリオ株式会社にある。

(Ⅷ. 毒性)

10000 ppm 群の雄の最終屠殺動物および全動物において腹部あるいは外陰部被毛の汚れの発生頻度に統計学的有意な増加がみられたが、雌では同様な変化が認められないこと、および病理組織学的検査を含めた他の検査項目に関連した変化が認められないことから偶発的なものと考えられた。また、精巣の軟化および萎縮の発生頻度に有意な増加がみられ、この変化は病理組織学的検査により精細管萎縮に起因することが示された。しかしながら、病理組織学的検査において精細管萎縮の発生頻度に統計学的有意差が認められなかったことから、精巣の軟化および萎縮は検体投与の影響ではないものと考えられた。その他、10000 ppm 群では、雄の死亡・切迫殺動物において腎臓嚢胞の発生頻度に有意な減少、雄の全動物において触毛脱毛の有意な減少がみられた。雌の死亡・切迫殺動物では脱毛の発生頻度の有意な減少、雌の全動物において肝臓腫瘍の有意な減少がみられた。3000 ppm 群では、雄の死亡・切迫殺動物において精嚢肥大および凝固腺肥大の発生頻度に統計学的有意な減少、雄の最終屠殺動物では脱毛の有意な減少、雄の全動物では脱毛および腎臓嚢胞の有意な減少、雌の最終屠殺動物において触毛脱毛、脾臓腫大および肺腫瘍の有意な増加、雌の全動物において触毛脱毛および子宮腫瘍の有意な増加がみられた。1000 ppm 群では、雄の死亡・切迫殺動物において腎臓嚢胞の発生頻度に有意な減少、雌の死亡・切迫殺動物では脱毛の発生頻度の有意な減少が認められた。これらの統計学的有意な変化は、明らかな用量との関連性が認められない、あるいは発生頻度の減少であることから毒性学的意義はないものと考えられた。

病理組織学的検査；死亡・切迫殺動物および試験終了時の対照群と 10000 ppm 群の動物は、以下に示した全ての組織について、また、1000 および 3000 ppm 群では、下線で記した組織について病理標本を作製し、病理組織学的検査を実施した。

脳、脊髄、座骨神経、下垂体、胸腺、甲状腺、上皮小体、副腎、脾臓、骨および骨髓、膝関節、リンパ節、心臓、大動脈、唾液腺、食道、胃、肝臓、胆嚢、膵臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、鼻腔、咽頭、喉頭、気管、肺および気管支、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、精嚢、凝固腺、卵巣、子宮、膈、眼球、ハーダー腺、下腿三頭筋、皮膚、乳腺、肉眼的異常部位

発生頻度に統計学的有意差が認められた非腫瘍性病変を表 6-2-6 に示した。

表 6-2-6 非腫瘍性病変

検査時期	臓器	性別	雄				雌			
			投与量 (ppm)	0	1000	3000	10000	0	1000	3000
死亡・切迫殺	精囊	所見/検査動物数	16	19	15	21				
		分泌物うっ滞	5	2	0*	3				
	凝固腺	所見/検査動物数	16	19	15	21				
		分泌物うっ滞	5	1	0*	3				
最終屠殺	精囊	所見/検査動物数	36	9	12	31				
		分泌物うっ滞	13	9	12	11				
	凝固腺	所見/検査動物数	36	11	12	31				
		分泌物うっ滞	13	11	12	11				
全動物	精囊	所見/検査動物数	52	28	27	52				
		分泌物うっ滞	18	11	12	14				
	凝固腺	所見/検査動物数	52	30	27	52				
		分泌物うっ滞	18	12	12	14				

表中の数値は所見のみられた動物数を示した。

Fisher の直接確率検定、* : p ≤ 0.05

3000 ppm 群の雄の死亡・切迫殺動物において、精囊および凝固腺の分泌物うっ滞の発生頻度に統計学的有意な減少が認められたが、明らかな用量との関連性が認められないことから毒性学的意義はないものと考えられた。また、検体投与に関連すると考えられる非腫瘍性病変はみられなかった。

発生頻度に統計学的有意差が認められた腫瘍性病変を表 6-2-7 に、また認められた全ての腫瘍性病変を表 6-2-8 に示した。

表 6-2-7 統計学的有意差が認められた腫瘍性病変

検査時期	臓器	性別	雄				雌			
			投与量 (ppm)	0	1000	3000	10000	0	1000	3000
最終屠殺	全身性	所見/検査動物数	36	33	37	31	34	39	37	36
		悪性リンパ腫 (M)	0	0	0	0	7	1*	4	5

表中の数値は所見のみられた動物数を示した。

Fisher 直接確率検定、* : p ≤ 0.05

(M) : 悪性腫瘍

1000 ppm 群の雌の最終屠殺動物において悪性リンパ腫の発生頻度に統計学的有意な減少が認められたが、明らかな用量との関連性が認められないことから毒性学的意義はないものと考えられた。また、検体投与に関連すると考えられる腫瘍性病変はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

(Ⅷ. 毒性)

各群の良性および悪性腫瘍発生数、腫瘍発生総数、腫瘍発生動物数は以下の通りであり、腫瘍の発生頻度に関して検体投与による影響はないものと考えられた。

性別	雄				雌				
投与量 (ppm)	0	1000	3000	10000	0	1000	3000	10000	
検査動物数	52	52	52	52	52	52	52	52	
腫瘍発生数	良性	36	19	26	36	17	11	15	19
	悪性	16	26	18	19	28	18	30	24
腫瘍発生総数	52	45	44	55	45	29	45	43	
腫瘍発生動物数	34	34	30	32	35	22	31	33	

以上の結果から、本剤のマウスに対する 78 週間混餌投与による発癌性試験の影響は、全ての投与群においても認められなかった。

したがって、本試験における無毒性量は、雌雄ともに 10000 ppm (雄：1084 mg/kg 体重/日、雌：1063 mg/kg 体重/日) であると判断される。また、本試験における無影響量も雌雄ともに 10000 ppm (雄：1084 mg/kg 体重/日、雌：1063 mg/kg 体重/日) であると判断される。なお、本剤の催腫瘍性はないものと考えられた。

表 6-2-8 腫瘍性病変

検査 時期	臓器	性別	雄				雌			
			投与量 (ppm)				投与量 (ppm)			
			0	1000	3000	10000	0	1000	3000	10000
死 亡 ・ 切 迫 殺	全身性	所見/検査動物数	16	19	15	21	18	13	15	16
		悪性リンパ腫 (M)	1	3	1	2	9	7	8	8
		組織球性肉腫 (M)	0	0	0	0	2	1	0	0
	皮膚	所見/検査動物数	16	19	15	21	18	13	15	16
		皮脂腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
		線維腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
		血管腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
		所見/検査動物数	16	19	15	21	18	13	15	16
	乳腺	腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
		腺癌 (M)	0	0	0	0	1	1	0	0
		所見/検査動物数	16	19	15	21	18	13	15	16
	脾臓	血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
		所見/検査動物数	16	19	15	21	18	13	15	16
	肺	所見/検査動物数	16	19	15	21	18	13	15	16
		腺腫 (B)	0	1	0	1	2	0	5	1
		腺癌 (M)	0	3	3	0	1	1	1	3
	大腸	所見/検査動物数	16	19	15	21	18	13	15	16
		腺癌 (M)	0	2	0	0	0	0	0	0
	肝臓	所見/検査動物数	16	19	15	21	18	13	15	16
		肝細胞腺腫 (B)	5	2	3	8	0	0	0	0
		肝細胞癌 (M)	3	5	4	6	0	0	0	0
		血管腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
		血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	膀胱	所見/検査動物数	16	19	15	21	18	13	15	16
		粘膜下間葉系腫瘍 (B)	1	0	0	1	0	0	0	0
	子宮角	所見/検査動物数	/				18	13	15	16
		平滑筋腫 (B)					0	0	0	1
血管腫 (B)		0					0	1	0	
血管肉腫 (M)		0					0	1	0	
子宮頸部	所見/検査動物数	/				18	13	15	16	
	平滑筋肉腫 (M)					0	0	1	0	
	内臓間質肉腫 (M)					1	0	0	1	
下垂体	所見/検査動物数	16	19	15	21	18	13	15	16	
	前葉腺腫 (B)	0	1	0	0	1	0	0	0	
大脳	所見/検査動物数	16	19	15	21	18	13	15	16	
	髄膜腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	
ハート腺	所見/検査動物数	16	19	15	21	18	13	15	16	
	腺腫 (B)	1	0	1	1	0	1	0	2	
腹腔	所見/検査動物数	0	1	0	1	0	2	0	2	
	骨肉腫 (M)	-	0	-	1	-	0	-	1	

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

Fisher の直接確率検定、統計学的有意差なし

表 6-2-8 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	臓器	性別	雄				雌			
			投与量 (ppm)	0	1000	3000	10000	0	1000	3000
最終屠殺	全身性	所見/検査動物数	36	33	37	31	34	39	37	36
		悪性リンパ腫 (M)	0	0	0	0	7	1*	4	5
		組織球性肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	1	0
		骨髄性白血病 (M)	0	0	0	0	0	0	1	1
	皮膚	所見/検査動物数	36	17	7	31	34	17	19	36
		乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
		角化棘細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
		横紋筋肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		血管肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		悪性線維性組織球腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
		腺腫 (B)	0	-	-	0	0	1	-	1
	乳腺	所見/検査動物数	36	0	0	31	34	3	0	36
		腺腫 (B)	0	-	-	0	0	1	-	1
		腺癌 (M)	0	-	-	0	2	2	-	1
	脾臓	所見/検査動物数	36	1	1	31	34	8	12	36
		血管腫 (B)	1	0	0	2	1	0	0	1
		血管肉腫 (M)	0	0	0	3	0	0	0	0
	骨	所見/検査動物数	36	0	2	31	34	0	0	36
		骨肉腫 (M)	1	-	0	0	0	-	-	0
		腺腫 (B)	10	5	4	9	3	4	4	8
	肺	所見/検査動物数	36	11	6	31	34	10	13	36
		腺腫 (B)	10	5	4	9	3	4	4	8
		腺癌 (M)	6	7	3	1	2	2	8	3
	舌	所見/検査動物数	0	0	0	1	0	0	0	0
		乳頭腫 (B)	-	-	-	1	-	-	-	-
	大腸	所見/検査動物数	36	1	0	31	34	0	0	36
		腺癌 (M)	0	1	-	0	0	-	-	0
肝臓	所見/検査動物数	36	16	20	31	34	3	6	36	
	肝細胞腺腫 (B)	10	9	15	8	3	1	1	0	
	血管腫 (B)	0	0	1	0	1	1	0	0	
	肝細胞癌 (M)	2	5	5	4	0	0	0	0	
	血管肉腫 (M)	2	0	1	1	1	0	1	0	
膵臓	所見/検査動物数	36	0	0	31	34	0	0	36	
	島細胞腺腫 (B)	0	-	-	0	1	-	-	0	
腎臓	所見/検査動物数	36	11	8	31	34	4	7	36	
	腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍
Fisher の直接確率検定、* : $p \leq 0.05$

表 6-2-8 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	臓器	性別	雄				雌															
			0	1000	3000	10000	0	1000	3000	10000												
最終層殺	膀胱	所見/検査動物数	36	5	6	31	34	1	0	36												
		粘膜下間葉系腫瘍 (B)	0	0	0	1	0	0	-	0												
	精巣	所見/検査動物数	36	33	37	31	/															
		間細胞腫 (B)	0	0	0	1																
	卵巣	所見/検査動物数	/								34	23	19	35								
		悪性顆粒膜細胞腫 (M)									0	0	1	0								
	子宮角	所見/検査動物数									/				34	14	11	36				
		平滑筋腫 (B)													0	1	1	0				
		内膜間質ポリープ (B)													2	0	0	1				
		内膜間質肉腫 (M)													1	2	0	0				
		血管肉腫 (M)													0	0	1	0				
	下垂体	所見/検査動物数													36	0	2	31	34	2	3	36
		間葉腺腫 (B)													0	-	1	0	0	0	0	0
		前葉腺腫 (B)													0	-	0	0	2	1	1	1
		前葉腺癌 (M)													0	-	0	0	0	0	1	0
	副腎	所見/検査動物数													36	0	1	31	34	0	0	36
		皮質腺腫 (B)													1	-	0	0	0	-	-	0
	ハーダー腺	所見/検査動物数													36	0	0	31	34	0	0	36
		腺腫 (B)													5	-	-	1	1	-	-	2
		腺癌 (M)													0	-	-	0	0	-	-	1

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

Fisher の直接確率検定、統計学的有意差なし

表 6-2-8 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	臓器	性別	雄				雌			
			0	1000	3000	10000	0	1000	3000	10000
全動物	全身性	所見/検査動物数	52	52	52	52	52	52	52	52
		悪性リンパ腫 (M)	1	3	1	2	16	8	12	13
		組織球性肉腫 (M)	0	0	1	0	2	1	1	0
		骨髄性白血病 (M)	0	0	0	0	0	0	1	1
	皮膚	所見/検査動物数	52	36	22	52	52	30	34	52
		皮脂腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
		線維腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
		血管腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	1	1	0
		角化棘細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
		横紋筋肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		血管肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		悪性線維性組織球腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	乳腺	所見/検査動物数	52	19	15	52	52	16	15	52
		腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	2
		腺癌 (M)	0	0	0	0	3	3	0	1
	脾臓	所見/検査動物数	52	20	16	52	52	21	27	52
		血管腫 (B)	1	0	0	2	1	0	0	1
		血管肉腫 (M)	0	0	0	3	0	0	1	0
	骨	所見/検査動物数	52	19	17	52	52	13	15	52
		骨肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	肺	所見/検査動物数	52	30	21	52	52	23	28	52
		腺腫 (B)	10	6	4	10	5	4	9	9
		腺癌 (M)	6	10	6	1	3	3	9	6
	舌	所見/検査動物数	0	0	0	1	0	0	0	0
		乳頭腫 (B)	-	-	-	1	-	-	-	-
	大腸	所見/検査動物数	52	20	15	52	52	13	15	52
		腺癌 (M)	0	3	0	0	0	0	0	0
	肝臓	所見/検査動物数	52	35	35	52	52	16	21	52
		肝細胞腺腫 (B)	15	11	18	16	3	1	1	0
		血管腫 (B)	0	0	1	1	1	1	0	0
		肝細胞癌 (M)	5	10	9	10	0	0	0	0
血管肉腫 (M)		2	0	1	1	1	1	1	0	
膵臓	所見/検査動物数	52	19	15	52	52	13	15	52	
	島細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	
腎臓	所見/検査動物数	52	30	23	52	52	17	22	52	
	腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

Fisher の直接確率検定、統計学的有意差なし

表 6-2-8 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	臓器	性別	雄				雌			
			0	1000	3000	10000	0	1000	3000	10000
全動物	膀胱	所見/検査動物数	52	24	21	52	52	14	15	52
		粘膜下間葉系腫瘍 (B)	1	0	0	2	0	0	0	0
	精巣	所見/検査動物数	52	52	52	52				
		間細胞腫	0	0	0	1				
	卵巣	所見/検査動物数					52	36	34	51
		悪性顆粒膜細胞腫 (M)					0	0	1	0
	子宮角	所見/検査動物数					52	27	26	52
		平滑筋腫 (B)					0	1	1	1
		内膜間質ポリープ (B)					2	0	0	1
		血管腫 (B)					0	0	1	0
		内膜間質肉腫 (M)					1	2	0	0
		血管肉腫 (M)					0	0	2	0
	子宮頸部	所見/検査動物数					52	14	15	52
		平滑筋肉腫 (M)					0	0	1	0
		内膜間質肉腫 (M)					1	0	0	1
	下垂体	所見/検査動物数	52	19	17	52	52	15	18	52
		間葉腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
		前葉腺腫 (B)	0	1	0	0	3	1	1	1
		前葉腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	副腎	所見/検査動物数	52	19	16	52	52	13	15	52
		皮質腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	大脳	所見/検査動物数	52	19	15	52	52	13	15	52
		髄膜腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	ハーダー腺	所見/検査動物数	52	19	15	52	52	13	15	52
		腺腫 (B)	6	0	1	2	1	1	0	4
		腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	腹腔	所見/検査動物数	0	1	0	1	0	2	0	2
		骨肉腫 (M)	-	0	-	1	-	0	-	1

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

Fisher の直接確率検定、統計学的有意差なし