

3. 家畜残留

3-1. 泌乳牛における乳汁および組織中残留試験

(資料 家畜残留 1)

試験機関：

(GLP 対応)

報告書作成年：

試験概要：フルキサピロキサドおよび代謝物 を泌乳牛に 28 日間経口投与して、フルキサピロキサド、代謝物 および代謝物の乳汁、脱脂乳、乳脂および組織（筋肉、肝臓、腎臓、脂肪）中残留濃度を調べた。

検体純度：フルキサピロキサド； 99.4%、代謝物 ; 99.3%

供試動物：Holstein Friesian 種泌乳牛、約 2~6 年齢、体重(投与開始前)466~722 kg、1 群 3 または 6 頭

試験方法：

試験群構成；試験群構成を次表に示す。

| 試験群 | 投与量 (mg/kg 飼料乾物) | | 投与 日数 | 休薬 日数 | 供試 数 | 試料採取日 (投与後日数) | |
|-----|------------------|----|----------|----------|---------|---|--|
| | フルキサピロキサド | | | | | | |
| 1 | 対照 | 0 | 0 | 0 | 3 | 乳汁： -1, 1, 3, 5, 7, 10, 14, 17, 21, 24, 28 日 脱脂乳：21 日 乳脂：21 日 組織：屠殺時 (28 日) | |
| 2 | 通常量 EU | 3 | 0 | 28 | 3 | | |
| 3 | 通常量 US | 6 | 0.1 | 28 | 3 | | |
| 4 | 3 倍量 US | 18 | 0.3 | 28 | 3 | | |
| 5 | 10 倍量 US | 60 | 1.0 | 28 | 0 | 6 | 乳汁： -1, 1, 3, 5, 7, 10, 14, 17, 21, 24, 28 日 29, 30, 32, 34, 35 日 (休薬 1~7 日) 脱脂乳：21 日 乳脂：21 日 組織：屠殺時 (28 日, 休薬 2, 5, 7 日) |
| | | | | | 2 | 3 | |
| | | | | | 5 | 2 | |
| | | | | | 7 | 1 | |

投与方法； 1 日 1 回、午前の搾乳後に投与ガンを用いてカプセル経口投与した。

をエタノールに溶解し、粉碎した飼料とともに小型ゼラチンカプセルに入れ、風乾後に封入した。フルキサピロキサドを直接大型ゼラチンカプセルに入れ、小型カプセルとともに封入した。カプセルは毎週調製し、検体含有量および 10 日間の保存安定性を確認した。検体を含まない試験群には、飼料入り小型カプセルおよびフルキサピロキサドを含まない大型カプセルを用いた。

投与量； OECD または EPA 給餌量表に基づいて算定した予想最大残留量を設定投与量とした。投与前 5 日間の平均飼料摂取量から各動物への 1 日検体投与量を、検体投与量および飼

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

Fluxapyroxad

料摂取量から各動物への実投与量を算出した。フルキサピロキサドおよび の
平均検体摂取量および実投与量を次表に示す。

| 試験群 | | フルキサピロキサド | | | |
|-----|----------|-----------------------|-------------------|-------------------------|----------------------|
| | | 設定投与量 (mg/kg 飼料乾物) | 検体摂取量 (mg/day) | 検体摂取量 (mg/kg 体重/day) | 実投与量 (mg/kg 飼料乾物) |
| 1 | 対照 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2 | 通常量 EU | 3 | 52 | 0.086 | 3.19 |
| 3 | 通常量 US | 6 | 101 | 0.171 | 6.13 |
| 4 | 3 倍量 US | 18 | 286 | 0.512 | 18.22 |
| 5 | 10 倍量 US | 60 | 1028 | 1.556 | 60.31 |

| 試験群 | | フルキサピロキサド | | | |
|-----|----------|-----------------------|-------------------|-------------------------|----------------------|
| | | 設定投与量 (mg/kg 飼料乾物) | 検体摂取量 (mg/day) | 検体摂取量 (mg/kg 体重/day) | 実投与量 (mg/kg 飼料乾物) |
| 1 | 対照 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2 | 通常量 EU | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3 | 通常量 US | 0.1 | 1.60 | 0.003 | 0.10 |
| 4 | 3 倍量 US | 0.3 | 4.61 | 0.008 | 0.29 |
| 5 | 10 倍量 US | 1.0 | 16.42 | 0.025 | 0.98 |

観察・検査項目および結果：

一般状態の観察：一般状態を 1 日 2 回以上観察した。

体重：投与 2 週間前から投与時まで 3 または 4 回、投与後は試験終了時まで毎週測定した。

飼料摂取量：午前および午後の搾乳時に供給した飼料 4kg および乾草は自由摂取させた。投与 8 または 9 日前から試験終了時まで毎日測定した。

泌乳量：1 日 2 回、午前 8 時および午後 16 時前後に搾乳機にて採取し、個体別に計量した。投与 7 日前から試験終了時まで測定した。

乳汁試料：冷蔵した午後採取の乳汁を、同じ個体から翌日午前採取した乳汁と混合し、分析用試料とした。投与 21 日には、乳汁を遠心分離機で脱脂乳と乳脂に分離し、分析用試料とした。各試料は分析時まで冷凍保存(-20°C)した。

組織試料：最終投与 22~24 時間以内または休薬期間経過後に、対照群の 1 例および投与群の全例を屠殺放血し、筋肉（腰部、後肢、横隔膜）、肝臓（各葉の先端部）、腎臓（左右）、脂肪（腎周囲、腸間膜、皮下脂肪）を採取し、ドライアイス中で粉碎後、分析時まで冷凍保存(-20°C)した。

分析法：試料を で抽出して蒸発乾固し、水および 2N 塩酸を添加してクリーンアップ後の抽出液を に転溶して蒸発乾固後、(50:50, v/v) 液に定容し、LC-MS/MS でフルキサピロキサド、代謝物 および を分析した。代謝物 (0.01 mg/kg) の回収率は、筋肉、肝臓

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

Fluxapyroxad

および腎臓試料で 67.8、58.7、60.4%と、許容範囲の 70~110%を下回ったため、分析法を改良したところ、回収率は 82.2~111%であった。改良法では、抽出液に (80:20, v/v)、クリーンアップに (50:50, v/v) 液 および塩化ナトリウムを追加、定容に (40:60, v/v) 液を用いた。試験群 5 (10 倍量) の組織試料および乳汁試料 (14、28 日) について代謝物を改良法で再分析した。定量下限は乳汁試料で 0.001 mg/kg、組織試料で 0.01 mg/kg であった。

試験結果：検体投与に関連した一般状態の変化は認められなかった。対照群の 1 例に感染組織を伴う臍帯部の腫脹がみられたため、投与 6 日に安楽死させた。検体投与に関連した体重および飼料摂取量の変化は認められなかった。投与期間中の泌乳量はほぼ一定であった。

乳汁試料の残留分析結果を次表に示す。

単位は mg/kg

| 試料 | 試験日 | 休薬日数 | フルキサピロキサド | | | | |
|------------|-----|------|--------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| | | | 1 群 対照 | 2 群 通常量 EU | 3 群 通常量 US | 4 群 3 倍量 US | 5 群 10 倍量 US |
| 乳汁 | -1 | 0 | ND | ND | ND | ND | ND |
| | 1 | 0 | ND | <0.001 (<0.001) | 0.00114 (0.00141) | 0.00280 (0.00300) | 0.0103 (0.0218) |
| | 3 | 0 | <0.001 (<0.001) | <0.001 (<0.001) | 0.00167 (0.00280) | 0.00378 (0.00433) | 0.0144 (0.0253) |
| | 5 | 0 | ND | 0.00101 (0.00104) | 0.00181 (0.00289) | 0.00405 (0.00480) | 0.0132 (0.0275) |
| | 7 | 0 | ND | <0.001 (<0.001) | 0.00167 (0.00281) | 0.00517 (0.00631) | 0.0146 (0.0265) |
| | 10 | 0 | ND | <0.001 (<0.001) | 0.00186 (0.00295) | 0.00446 (0.00457) | 0.0154 (0.0374) |
| | 14 | 0 | ND | 0.00109 (0.00128) | 0.00152 (0.00252) | 0.00360 (0.00462) | 0.0123 (0.0295) |
| | 17 | 0 | ND | <0.001 (<0.001) | 0.00153 (0.00259) | 0.00389 (0.00442) | 0.0130 (0.0271) |
| | 21 | 0 | <0.001 (<0.001) | 0.00111 (0.00132) | 0.00144 (0.00212) | 0.00450 (0.00601) | 0.0129 (0.0282) |
| | 24 | 0 | ND | 0.00103 (0.00109) | 0.00161 (0.00260) | 0.00467 (0.00485) | 0.0153 (0.0254) |
| | 28 | 0 | ND | 0.00111 (0.00132) | 0.00183 (0.00321) | 0.00413 (0.00454) | 0.0146 (0.0234) |
| | 29 | 1 | — | — | — | — | 0.00409 (0.00565) |
| | 30 | 2 | — | — | — | — | 0.00109 (0.00115) |
| | 32 | 4 | — | — | — | — | ND |
| 34 | 6 | — | — | — | — | ND | |
| 35 | 7 | — | — | — | — | ND | |
| 脱脂乳 (21 日) | | | <0.001 (<0.001) | <0.001 (<0.001) | <0.001 (<0.001) | <0.001 (<0.001) | 0.00234 (0.00526) |
| 乳脂 (21 日) | | | <0.001 (<0.001) | 0.00577 (0.00703) | 0.00432 (0.00541) | 0.0313 (0.0564) | 0.135 (0.334) |

数値上段は平均値、下段 () 内は個体別最大値、ND：検出下限未満 (<0.000153mg/kg)、
—：試料なし

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

Fluxapyroxad

単位は mg/kg

| 試料 | 試験日 | 休薬日数 | 1群 | 2群 | 3群 | 4群 | 5群 |
|-----------|-----|------|--------------------|--------|--------|--------|---------|
| | | | 対照 | 通常量 EU | 通常量 US | 3倍量 US | 10倍量 US |
| 乳汁 | -1 | 0 | ND | ND | ND | ND | ND |
| | 1 | 0 | ND | | | | |
| | 3 | 0 | ND | | | | |
| | 5 | 0 | ND | | | | |
| | 7 | 0 | ND | | | | |
| | 10 | 0 | ND | | | | |
| | 14 | 0 | ND | | | | |
| | 17 | 0 | ND | | | | |
| | 21 | 0 | ND | | | | |
| | 24 | 0 | ND | | | | |
| | 28 | 0 | ND | | | | |
| | 29 | 1 | — | | | | |
| | 30 | 2 | — | | | | |
| | 32 | 4 | — | | | | |
| 34 | 6 | — | | | | | |
| 35 | 7 | — | | | | | |
| 脱脂乳 (21日) | | | <0.001 (<0.001) | | | | |
| 乳脂 (21日) | | | <0.001 (<0.001) | | | | |

数値上段は平均値、下段 () 内は個別最大値、ND : 検出下限未満 (<0.000232mg/kg)、

— : 試料なし

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

Fluxapyroxad

単位は mg/kg

| 試料 | 試験日 | 休薬日数 | | | | | |
|-----------|-----|------|--------------------|--------------|--------------|--------------|---------------|
| | | | 1群 対照 | 2群 通常量 EU | 3群 通常量 US | 4群 3倍量 US | 5群 10倍量 US |
| 乳汁 | -1 | 0 | ND | ND | ND | ND | ND |
| | 1 | 0 | ND | | | | |
| | 3 | 0 | ND | | | | |
| | 5 | 0 | ND | | | | |
| | 7 | 0 | <0.001 (<0.001) | | | | |
| | 10 | 0 | ND | | | | |
| | 14 | 0 | ND | | | | |
| | 17 | 0 | ND | | | | |
| | 21 | 0 | ND | | | | |
| | 24 | 0 | ND | | | | |
| | 28 | 0 | ND | | | | |
| | 29 | 1 | — | | | | |
| | 30 | 2 | — | | | | |
| | 32 | 4 | — | | | | |
| 34 | 6 | — | | | | | |
| 35 | 7 | — | | | | | |
| 脱脂乳 (21日) | | | <0.001 (<0.001) | | | | |
| 乳脂 (21日) | | | <0.001 (<0.001) | | | | |

数値上段は平均値、下段 () 内は個別最大値、ND：非検出あるいは検出下限未満 (<0.0000487mg/kg)、—：試料なし、1)：改良法による再分析結果を含む

乳汁中のフルキサピロキサドおよび代謝物は、通常量 US 群で投与 5 日後、3 および 10 倍量群で 5~7 日にプラトーに達した。プラトー時のフルキサピロキサド濃度は通常量 US 群 0.00186 mg/kg、3 倍量群約 0.005 mg/kg、10 倍量群約 0.015 mg/kg であった。通常量 EU 群から検出されたフルキサピロキサドおよび代謝物は、定量下限 (0.001 mg/kg) レベルであった。代謝物は、フルキサピロキサドと同様の残留傾向を示し、プラトー時の濃度は通常量 US 群 0.00177 mg/kg、3 倍量群約 0.005 mg/kg、10 倍量群約 0.016 mg/kg であった。休薬後は、乳汁中のフルキサピロキサドおよび代謝物とともに速やかな消失が認められ、休薬 4 日後には定量下限未満 (<0.001 mg/kg) であった。

乳脂からは、全投与群からフルキサピロキサドおよび代謝物が検出され、特にフルキサピロキサドが乳脂に濃縮されることが示唆された。脱脂乳からはフルキサピロキサドが 10 倍量群で、代謝物が 3 倍量以上の投与群で検出され

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

Fluxapyroxad

た。代謝物 は、乳汁、脱脂乳および乳脂の全試料において、定量下限未
満 (<0.001 mg/kg) であった。

組織試料の残留分析結果を次表に示す。

単位は mg/kg

| 試験群 | 休薬 日数 | フルキサピロキサド | | | | |
|-----|-------------|-----------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| | | 筋肉 | 肝臓 | 腎臓 | 脂肪 | |
| 1 | 対照群 | 0 | ND | ND | <0.01 (<0.01) | <0.01 (<0.01) |
| 2 | 通常量 EU | 0 | ND | <0.01 (<0.01) | <0.01 (<0.01) | 0.0105 (0.0108) |
| 3 | 通常量 US | 0 | <0.01 (<0.01) | 0.0128 (0.0145) | <0.01 (<0.01) | 0.0193 (0.0241) |
| 4 | 3 倍量 US | 0 | <0.01 (<0.01) | 0.0308 (0.0317) | <0.01 (<0.01) | 0.0447 (0.0585) |
| 5 | 10 倍量 US | 0 | 0.0108 (0.0124) | 0.0846 (0.0939) | 0.0143 (0.0192) | 0.147 (0.171) |
| | | 2 | ND | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| | | 5 | ND | ND | <0.01 | <0.01 |
| | | 7 | ND | ND | <0.01 | <0.01 |

数値上段は平均値、下段 () 内は個別別最大値、ND : 非検出あるいは検出下限未満

単位は mg/kg

| 試験群 | 休薬 日数 | 筋肉 | 肝臓 | 腎臓 | 脂肪 |
|-----|-------------|----|-----|----|----|
| | | 1 | 対照群 | 0 | |
| 2 | 通常量 EU | 0 | | | |
| 3 | 通常量 US | 0 | | | |
| 4 | 3 倍量 US | 0 | | | |
| 5 | 10 倍量 US | 0 | | | |
| | | 2 | | | |
| | | 5 | | | |
| | | 7 | | | |

数値上段は平均値、下段 () 内は個別別最大値、ND : 非検出あるいは検出下限未満

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

Fluxapyroxad
単位は mg/kg

| 試験群 | | 休薬 日数 | | | | |
|-----|-------------|----------|----|----|----|----|
| | | | 筋肉 | 肝臓 | 腎臓 | 脂肪 |
| 1 | 対照群 | 0 | | | | |
| 2 | 通常量 EU | 0 | | | | |
| 3 | 通常量 US | 0 | | | | |
| 4 | 3 倍量 US | 0 | | | | |
| 5 | 10 倍量 US | 0 | | | | |
| | | 2 | | | | |
| | | 5 | | | | |
| | | 7 | | | | |

数値上段は平均値、下段 () 内は個体別最大値、ND：非検出あるいは検出下限未満、1)：改良法による再分析結果を含む

フルキサピロキサドは、通常量 EU 群の脂肪、通常量 US 群および 3 倍量群の肝臓および脂肪から検出されたが、3 倍量以下の投与群の筋肉および腎臓からは検出されなかった。10 倍量群では、筋肉および腎臓から定量下限 (0.01 mg/kg) をやや上回る量が、肝臓および脂肪から 0.0846 および 0.147 mg/kg 検出された。休薬 2 日以降は、すべての組織試料において、フルキサピロキサドは定量下限未満 (<0.01 mg/kg) であった。

代謝物 は、全投与群の肝臓から検出され、残留濃度は通常量 EU 群 0.0229 mg/kg、通常量 US 群 0.0379 mg/kg、3 倍量群 0.0875 mg/kg、10 倍量群で 0.255 mg/kg であった。腎臓からは、通常量 US 群で 0.0105 mg/kg、10 倍量群で 0.0504、脂肪からは 3 倍量群で 0.0246 mg/kg、10 倍量群で 0.108 mg/kg、筋肉からは 10 倍量群のみに 0.0244 mg/kg 検出された。代謝物 は、フルキサピロキサドよりも脂肪への残留は少ないものの、肝臓および腎臓への残留が多い傾向がみられた。休薬 2 日以降は、すべての組織試料において、代謝物 は定量下限未満 (<0.01 mg/kg) であった。

代謝物 は、すべての組織試料において、定量下限未満 (<0.01 mg/kg) であった。

以上、フルキサピロキサドおよび代謝物 を泌乳牛に 28 日間経口投与して、フルキサピロキサド、代謝物 および代謝物 の乳汁および組織試料中残留濃度を調べた結果、乳汁からはフルキサピロキサドおよび代謝物 が検出され、いずれも投与 5 日以降に濃度がプラトーに達し、休薬 4 日以降は非検出となった。乳脂からは全投与群からフルキサピロキサドおよび代謝物 が検出され、脱脂乳からはフルキサピロキサドが 10 倍量群で、代謝物 が 3 倍以上の投与群で検出された。通常

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

Fluxapyroxad

量 EU 群において、脂肪からフルキサピロキサド、肝臓から代謝物 が、通常量 US 群では、肝臓からフルキサピロキサドおよび代謝物 、脂肪からフルキサピロキサド、腎臓から代謝物 が検出された。フルキサピロキサドおよび代謝物は、脂肪、肝臓、乳脂への残留が高い傾向がみられた。休薬 2 日以降は、フルキサピロキサドおよび代謝物の組織への残留は認められなかった。代謝物は、乳汁、脱脂乳、乳脂およびいずれの組織試料からも検出されなかった。

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

Fluxapyroxad

3-2. 産卵鶏における卵および組織中残留試験

(資料 家畜残留 2)

試験機関：

(GLP 対応)

報告書作成年：

試験概要：フルキサピロキサドおよび代謝物を産卵鶏に 28 日間経口投与して、フルキサピロキサド、代謝物 および代謝物の鶏卵および組織（筋肉、肝臓、皮膚、脂肪）中残留濃度を調べた。

検体純度：フルキサピロキサド； 99.4%、代謝物 ; 99.3%

供試動物：ISA Warren 種産卵鶏、約 26 週齢、体重(投与開始前)1.357~1.976 kg、1 群 10 羽 (3, 3, 4 羽の 3 亜群)

試験方法：

試験群構成：試験群構成を次表に示す。

| 試験群 | | 投与量(mg/kg 飼料乾物) | | 投与日数 | 休薬日数 | 供試数 | 試料採取日(投与後日数) | |
|-----|---------------------------|-----------------|-----------------|------|------|---------------|---|-----------------------------|
| | | 7.4.17.17.17.17 | 7.4.17.17.17.17 | | | | 卵 | 組織 |
| 1 | 対照 | 0 | 0 | 0 | 0 | 10 (3+3+4) | -1, 1, 3, 5, 7, 9, 13, 16, 20, 23, 27 ¹⁾ | 屠殺時 ¹⁾ (28 日) |
| 2 | 通常量 US | 0.3 | 0.025 | 28 | 0 | 10 (3+3+4) | | |
| 3 | 通常量 EU | 0.6 | 0.05 | 28 | 0 | 10 (3+3+4) | | |
| 4 | 3 倍量 EU | 1.8 | 0.15 | 28 | 0 | 10 (3+3+4) | | |
| 5 | 10 倍量 EU | 6.0 | 0.50 | 28 | 0 | 10 (3+3+4) | | |
| 6 | 10 倍量 EU (休薬 試験) | 6.0 | 0.50 | 28 | 3 | 10 (3+3+4) | 27, 28, 30 | 屠殺時 (31 日) |
| | | | | | 7 | | 27, 28, 30, 32, 34 | 屠殺時 (35 日) |
| | | | | | 14 | | 27, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 41 | 屠殺時 (42 日) |

1)：休薬期間の対照用に 4 羽から卵(28~41 日)および組織(屠殺時 42 日)を採取

投与方法：フルキサピロキサドおよびの標準液を、粉碎した飼料入りゼラチンカプセルに分注し、風乾後にカプセルを封入した。1 日 1 回、午前の採卵後にカプセルを経口投与した。カプセルは毎週調製し、検体含有量および 13 日間の保存安定性を確認した。

投与量：OECD 給餌量表に基づいて算定した予想残留量を設定投与量とした。投与前 5 日間の平均飼料摂取量から 1 日検体投与量を、検体投与量および飼料摂取量から各動物への

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

Fluxapyroxad

実投与量を算出した。フルキサピロキサドおよびの群平均実投与量を次表に示す。

| 試験群 | フルキサピロキサド | | 設定投与量 (mg/kg 飼料乾物) | 実投与量 (mg/kg 飼料乾物) |
|-----|-----------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|
| | 設定投与量 (mg/kg 飼料乾物) | 実投与量 (mg/kg 飼料乾物) | | |
| 1 | 対照 | 0 | 0 | 0 |
| 2 | 通常量 US | 0.3 | 0.300 | 0.025 |
| 3 | 通常量 EU | 0.6 | 0.605 | 0.050 |
| 4 | 3 倍量 EU | 1.8 | 1.828 | 0.152 |
| 5 | 10 倍量 EU | 6.0 | 6.034 | 0.503 |
| 6 | | 6.0 | 6.040 | 0.503 |

観察・検査項目および結果：

一般状態の観察：一般状態を1日2回観察した。

体重：投与2週間前から投与時まで3または4回、投与後は試験終了時まで毎週測定した。

飼料摂取量：飼料は自由摂取させ、順化期間から試験終了時まで個体別に毎日測定した。

鶏卵試料：1日2回採取した。冷蔵した午後採取の鶏卵および翌日午前採取の鶏卵を亜群毎にプールして計量後、冷凍保存(-20°C)した。

組織試料：最終投与約4~6時間(対照群の4羽を除く)または休薬期間経過後に頸椎脱臼により屠殺し、筋肉(肢部、胸部)、肝臓(胆嚢を除く全体)、皮膚(皮下脂肪を含む)、脂肪(腹部、腹膜)を採取、計量し、亜群毎にプールして処理後、冷凍保存(-20°C)した。

分析法：試料を で抽出して蒸発乾固し、 および2N塩酸を添加してクリーンアップ後の抽出液を に転溶して蒸発乾固後、(50:50, v/v)液に定容し、LC-MS/MSでフルキサピロキサド、代謝物 および を分析した。鶏卵試料中の代謝物 M700F002 は、(80:20, v/v)抽出後に蒸発乾固後、 (50:50, v/v)液に定容した。代謝物 (0.01 mg/kg)の回収率が組織試料で許容範囲の70~110%を下回ったため、分析法を改良したところ、回収率は73.3~107%であった。改良法では、抽出液に (80:20, v/v)、クリーンアップに (50:50, v/v)液および塩化ナトリウムを追加、定容に (40:60, v/v)液を用いた。試験群5(10倍量)の組織試料について代謝物を改良法で再分析した。定量下限は鶏卵試料で0.001 mg/kg、組織試料で0.01 mg/kgであった。

試験結果：検体投与に関連した一般状態の変化、体重および飼料摂取量の変化は認められなかった。4および5群の各1例に体重および飼料摂取量減少がみられたが、一般状態は良好であった。投与期間中の産卵量は一定であった。

鶏卵試料の残留分析結果を次表に示す。

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

Fluxapyroxad

単位は mg/kg

| 試料 | 試験日 | 休薬日数 | フルキサピロキサド | | | | |
|----|-----|------|------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|--------------------------------|
| | | | 1群 ¹⁾ 対照 | 2群 通常量 US | 3群 通常量 EU | 4群 3倍量 EU | 5群/6群 ²⁾ 10倍量 EU |
| 鶏卵 | -1 | 0 | ND | ND | <LOQ (<LOQ) | ND | <LOQ (0.00168) |
| | 1 | 0 | ND | ND | <LOQ (<LOQ) | <LOQ (<LOQ) | 0.00248 (0.00327) |
| | 3 | 0 | ND | ND | <LOQ (<LOQ) | 0.00143 (0.00179) | 0.00294 (0.00376) |
| | 5 | 0 | ND | <LOQ (<LOQ) | <LOQ (<LOQ) | 0.00135 (0.00159) | 0.00648 (0.0124) |
| | 7 | 0 | <LOQ (<LOQ) | <LOQ (<LOQ) | <LOQ (<LOQ) | 0.00128 (0.00148) | 0.00529 (0.00543) |
| | 9 | 0 | ND | <LOQ (<LOQ) | <LOQ (<LOQ) | 0.00143 (0.00180) | 0.00432 (0.00585) |
| | 13 | 0 | <LOQ (<LOQ) | <LOQ (<LOQ) | <LOQ (0.00170) | 0.00122 (0.00131) | 0.00299 (0.00348) |
| | 16 | 0 | ND | <LOQ (<LOQ) | <LOQ (<LOQ) | 0.00109 (0.00127) | 0.00413 (0.00474) |
| | 20 | 0 | <LOQ (<LOQ) | ND | <LOQ (<LOQ) | 0.00166 (0.00211) | 0.00396 (0.00538) |
| | 23 | 0 | <LOQ (<LOQ) | 0.00143 (0.00212) | 0.00170 (0.00309) | 0.00196 (0.00269) | 0.00453 (0.00643) |
| | 27 | 0 | <LOQ (<LOQ) | <LOQ (<LOQ) | <LOQ (<LOQ) | 0.00277 (0.00451) | 0.00432 (0.00585) |
| | 27 | 0 | — | — | — | — | 0.00413 (0.00589) |
| | 28 | 0 | <LOQ | — | — | — | 0.00363 (0.00441) |
| | 30 | 2 | ND | — | — | — | 0.00158 (0.00165) |
| | 32 | 4 | ND | — | — | — | <LOQ (<LOQ) |
| | 34 | 6 | ND | — | — | — | <LOQ (<LOQ) |
| | 36 | 8 | ND | — | — | — | ND |
| 38 | 10 | ND | — | — | — | ND | |
| 40 | 12 | ND | — | — | — | ND | |
| 41 | 13 | ND | — | — | — | ND | |

数値上段は群平均値、下段 () 内は亜群別最大値、

ND : 検出下限未満 (<0.000191mg/kg)、LOQ : 定量下限 (0.001mg/kg)、— : 試料なし

1) : 休薬期間 (6群) の対照 4例 (28~41日) を含む、2) : 5群は-1~27日試料採取、6群は27~41日試料採取

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

Fluxapyroxad

単位は mg/kg

| 試料 | 試験日 | 休薬日数 | 1群 ¹⁾ | 2群 | 3群 | 4群 | 5群/6群 ²⁾ |
|----|-----|------|------------------|--------|--------|--------|---------------------|
| | | | 対照 | 通常量 US | 通常量 EU | 3倍量 EU | 10倍量 EU |
| 鶏卵 | -1 | 0 | ND | ND | ND | ND | ND |
| | 1 | 0 | ND | | | | |
| | 3 | 0 | ND | | | | |
| | 5 | 0 | ND | | | | |
| | 7 | 0 | ND | | | | |
| | 9 | 0 | ND | | | | |
| | 13 | 0 | ND | | | | |
| | 16 | 0 | ND | | | | |
| | 20 | 0 | ND | | | | |
| | 23 | 0 | ND | | | | |
| | 27 | 0 | ND | | | | |
| | 27 | 0 | — | | | | |
| | 28 | 0 | ND | | | | |
| | 30 | 2 | ND | | | | |
| | 32 | 4 | ND | | | | |
| | 34 | 6 | ND | | | | |
| | 36 | 8 | ND | | | | |
| 38 | 10 | ND | | | | | |
| 40 | 12 | ND | | | | | |
| 41 | 13 | ND | | | | | |

数値上段は群平均値、下段 () 内は亜群別最大値、

ND : 検出下限未満 (<0.000142mg/kg)、LOQ : 定量下限 (0.001mg/kg)、— : 試料なし

1) : 休薬期間 (6群) の対照 4例 (28~41日) を含む、2) : 5群は-1~27日試料採取、6群は27~41日試料採取

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

Fluxapyroxad

単位は mg/kg

| 試験日 | 休薬日数 | 試験日 | | | | |
|-----|------|---------------------|-----------|-----------|-----------|-----------------------------|
| | | 1群 ¹⁾ 対照 | 2群 通常量 US | 3群 通常量 EU | 4群 3倍量 EU | 5群/6群 ²⁾ 10倍量 EU |
| -1 | 0 | ND | | | | |
| 1 | 0 | ND | | | | |
| 3 | 0 | ND | | | | |
| 5 | 0 | ND | | | | |
| 7 | 0 | <LOQ (<LOQ) | | | | |
| 9 | 0 | ND | | | | |
| 13 | 0 | ND | | | | |
| 16 | 0 | <LOQ (<LOQ) | | | | |
| 20 | 0 | ND | | | | |
| 23 | 0 | ND | | | | |
| 27 | 0 | ND | | | | |
| 27 | 0 | - | | | | |
| 28 | 0 | <LOQ | | | | |
| 30 | 2 | ND | | | | |
| 32 | 4 | ND | | | | |
| 34 | 6 | ND | | | | |
| 36 | 8 | ND | | | | |
| 38 | 10 | ND | | | | |
| 40 | 12 | ND | | | | |
| 41 | 13 | ND | | | | |

数値上段は群平均値、下段 () 内は亜群別最大値、

ND : 検出下限未満 (<0.000107mg/kg) 、LOQ : 定量下限 (0.001mg/kg) 、- : 試料なし

1) : 休薬期間(6群)の対照4例(28~41日)を含む、2) : 5群は-1~27日試料採取、6群は27~41日試料採取

鶏卵中のフルキサピロキサドおよび代謝物 は、投与3~5日後にプラトーに達した。プラトー時の平均および個体別最高濃度は、10倍量EU群でフルキサピロキサドが0.00648および0.0124 mg/kg、代謝物 が および mg/kgであった。代謝物の残留濃度はフルキサピロキサドに比べて2~3倍高い傾向がみられた。通常量の2および3群では、一部の試料からフルキサピロキサドおよび代謝物が検出されたものの、残留濃度は定量下限をやや上回る程度であった。休薬後はフルキサピロキサドおよび代謝物ともに消失し、フルキサピロキサドは休薬4日後、代謝物は休薬8日後には定量下限未満 (<0.001 mg/kg) となった。

代謝物 は、全試料において定量下限未満 (<0.001 mg/kg) 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BASF ジャパン株式会社にある。

Fluxapyroxad

組織試料の残留分析結果を次表に示す。

単位はmg/kg

| 試験群 | | 休薬 日数 | フルキサピロキサド | | | |
|-----|------------|----------|------------------|------------------|------------------|--------------------|
| | | | 筋肉 | 肝臓 | 皮膚(皮下脂肪を含む) | 脂肪 |
| 1 | 対照群 | 0 | <0.01 (<0.01) | <0.01 (<0.01) | <0.01 (<0.01) | <0.01 (<0.01) |
| 2 | 通常量 US | 0 | <0.01 (<0.01) | <0.01 (<0.01) | <0.01 (<0.01) | <0.01 (<0.01) |
| 3 | 通常量 EU | 0 | <0.01 (<0.01) | <0.01 (<0.01) | <0.01 (<0.01) | <0.01 (<0.01) |
| 4 | 3倍量 EU | 0 | <0.01 (<0.01) | <0.01 (<0.01) | <0.01 (<0.01) | <0.01 (<0.01) |
| 5 | 10倍量 EU | 0 | <0.01 (<0.01) | <0.01 (<0.01) | <0.01 (<0.01) | 0.0251 (0.0278) |
| 6 | 10倍量 EU | 3 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| | | 7 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| | | 14 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| | 対照 | | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |

数値上段は平均値、下段 () 内は亜群別最大値

単位はmg/kg

| 試験群 | | 休薬 日数 | フルキサピロキサド | | | |
|-----|------------|----------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| | | | 筋肉 | 肝臓 | 皮膚(皮下脂肪を含む) | 脂肪 |
| 1 | 対照群 | 0 | <0.01 (<0.01) | <0.01 (<0.01) | <0.01 (<0.01) | <0.01 (<0.01) |
| 2 | 通常量 US | 0 | | | | |
| 3 | 通常量 EU | 0 | | | | |
| 4 | 3倍量 EU | 0 | | | | |
| 5 | 10倍量 EU | 0 | | | | |
| 6 | 10倍量 EU | 3 | | | | |
| | | 7 | | | | |
| | | 14 | | | | |
| | 対照 | | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |

数値上段は平均値、下段 () 内は亜群別最大値

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

Fluxapyroxad

単位は mg/kg

| 試験群 | | 休薬 日数 | 検出部位 | | | |
|-----|-------------|----------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| | | | 筋肉 | 肝臓 | 皮膚(皮下脂肪を含む) | 脂肪 |
| 1 | 対照群 | 0 | <0.01 (<0.01) | <0.01 (<0.01) | <0.01 (<0.01) | <0.01 (<0.01) |
| 2 | 通常量 US | 0 | | | | |
| 3 | 通常量 EU | 0 | | | | |
| 4 | 3 倍量 EU | 0 | | | | |
| 5 | 10 倍量 EU | 0 | | | | |
| 6 | 10 倍量 EU | 3 | | | | |
| | | 7 | | | | |
| | | 14 | | | | |
| | 対照 | | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |

数値上段は平均値、下段 () 内は亜群別最大値

1) : 改良法による再分析結果を含む

フルキサピロキサドは、10 倍量群の脂肪から 0.0278 mg/kg (個別最大値) 検出されたが、筋肉、肝臓および皮膚からは検出されなかった。休薬 3 日以降は、すべての組織試料において、フルキサピロキサドは定量下限未満 (<0.01 mg/kg) であった。

代謝物 (1) は、肝臓 (3、10 倍量群) および脂肪 (10 倍量群) から検出され、個別最大濃度は肝臓が (1) および (2) mg/kg、脂肪が (3) mg/kg であった。代謝物 (1) の脂肪における残留濃度は、フルキサピロキサドよりも低かった。休薬 3 日以降は、すべての組織試料において、代謝物 (1) は定量下限未満 (<0.01 mg/kg) であった。

代謝物 (2) は、すべての組織試料において、定量下限未満 (<0.01 mg/kg) であった。

以上、フルキサピロキサドおよび代謝物 (1) を産卵鶏に 28 日間経口投与して、フルキサピロキサド、代謝物 (1) および代謝物 (2) の鶏卵および組織中残留濃度を調べた結果、通常量群の組織および大部分の鶏卵試料で定量下限未満であった。3 倍量以上の投与群の鶏卵からはフルキサピロキサドおよび代謝物 (1) が検出され、いずれも投与 3~5 日以降に濃度がプラトーに達し、休薬 8 日以降は非検出となった。10 倍量群において、脂肪からフルキサピロキサドおよび代謝物 (1)、肝臓から代謝物 (1) が検出されたが、休薬 3 日以降は組織への残留は認められなかった。代謝物 (2) は、鶏卵およびいずれの組織試料からも検出されなかった。

4. 土壌残留

(1) 分析法の原理と操作概要

原理:

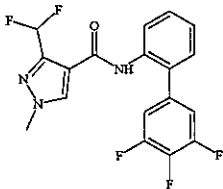
および でそれぞれ振盪抽出し、遠心分離・濾過後、液体クロマトグラフ・質量分析計 (LC/MS/MS) で親化合物を定量する。

操作概要:

試料を で振盪抽出し、遠心分離後上澄みを濾過する。残渣は (1:25:75, v/v/v) で振盪抽出し、遠心分離後上澄みを濾過する。残渣は更に で振盪抽出し、遠心分離後上澄みを濾過する。得られた濾液を全て合わせ、蒸留水で定容後、その一定量に蒸留水を加える。親化合物は C18 ミニカラムで、液体クロマトグラフ・質量分析計 (LC/MS/MS) で定量する。

定量限界: 親化合物 ; 0.002ppm、

(2) 分析対象化合物

| 名称 | 化学名・構造式 | 分子式 (分子量) | 換算 係数 |
|------------------|---|---|----------|
| フルキサピロキサド (親化合物) | 3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-N-(3',4',5'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド  | C ₁₈ H ₁₂ F ₅ N ₃ O (381.30) | - |
| | | | |
| | | | |

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

Fluxapyroxad

(3) 残留試験結果

① 圃場試験 (畑地)

推定半減期 (DT₅₀)

| 試験年度 | 土壌(県名) | 親化合物 | |
|------|-------------|--------|--|
| | 火山灰・壤土 (茨城) | 41.9 日 | |
| | 沖積土・壤土 (高知) | 24.0 日 | |

試験結果 (圃場)

| 試料調製及び 採取場所 [土壌種] 年度 | 被験物質の処理方法 | | 経過 日数 | 分析値 (ppm、分析回数 2 回) | | | | | |
|-------------------------------|--|-------|----------|---------------------|--------|--|--|--|--|
| | | | | フルキサピロキサド | | | | | |
| | 濃度 | 回数 | | 最高値 | 平均値 | | | | |
| [火山灰・壤土] | フロアブル (26.5%) 2000 倍 500L/10a | 0 | - | <0.002 | <0.002 | | | | |
| | | 4 | 0 | 4.91 | 4.90 | | | | |
| | | 4 | 10 | 3.76 | 3.54 | | | | |
| | | 4 | 20 | 4.40 | 4.39 | | | | |
| | | 4 | 30 | 1.72 | 1.72 | | | | |
| | | 4 | 60 | 1.83 | 1.82 | | | | |
| | | 4 | 90 | 1.88 | 1.80 | | | | |
| | | 4 | 120 | 1.81 | 1.74 | | | | |
| | | 4 | 150 | 1.40 | 1.36 | | | | |
| | | 4 | 180 | 1.58 | 1.58 | | | | |
| | | 4 | 210 | 1.35 | 1.31 | | | | |
| 4 | 240 | 1.67 | 1.66 | | | | | | |
| 4 | 273 | 1.67 | 1.66 | | | | | | |
| [沖積土・壤土] | フロアブル (26.5%) 2000 倍 500L/10a | 0 | - | <0.002 | <0.002 | | | | |
| | | 4 | 0 | 2.53 | 2.40 | | | | |
| | | 4 | 10 | 2.22 | 2.04 | | | | |
| | | 4 | 20 | 1.30 | 1.26 | | | | |
| | | 4 | 30 | 0.580 | 0.547 | | | | |
| | | 4 | 60 | 0.947 | 0.936 | | | | |
| | | 4 | 90 | 0.756 | 0.735 | | | | |
| | | 4 | 120 | 0.718 | 0.692 | | | | |
| | | 4 | 150 | 0.543 | 0.536 | | | | |
| | | 4 | 180 | 0.619 | 0.604 | | | | |
| | | 4 | 210 | 0.649 | 0.622 | | | | |
| 4 | 240 | 0.542 | 0.535 | | | | | | |
| 4 | 270 | 0.530 | 0.518 | | | | | | |

VI. 有用動植物等に及ぼす影響

1. 水産動植物に対する影響

原体

| No. | 試験の種類・ 被験物質 | 供試生物 | 1群当り の供試数 | 試験 方法 | 試験 水温 (°C) | LC ₅₀ 又は EC ₅₀ (mg/L) | | | | 試験機関 (報告年) | 備考 ・ 頁 |
|----------|----------------------------|--|---------------------------------------|------------|------------------|--|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------|--------------|
| | | | | | | 24h | 48h | 72h | 96h | | |
| 1 GLP | 魚類急性毒性試験 原体() | コイ | 10 | 半止水式 | 21.2~ 22.3 | >0.545 ^{a)} [] | 0.45 ^{a)} [] | 0.33 ^{a)} [] | 0.29 ^{a)} [] | | 112 |
| 2 GLP | ミジンコ類急性遊泳 阻害試験 原体() | 材ミジンコ | 5× 4 反復 | 止水式 | 20.2~ 20.7 | - | 7.07 [] | - | - | | 113 |
| 3 GLP | 藻類生長阻害試験 原体() | 緑藻 <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> | 初期濃度 6×10 ³ cells/mL | 振とう 培養法 | 22±1 | E _r C ₅₀ (0-72h) : 0.78 ^{a)} NOEC _r (0-72h) : 0.096 ^{a)} | | | | | 114 |

a) 平均実測濃度に基づく値。[]内の数値は有効成分換算値

製 剤

フルキサピロキサド 26.5%水和剤 (セルカディスフロアブル)

| 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 又は EC ₅₀ (mg/L) | | | | 試験機関 (報告年) | 備考 ・ 頁 |
|----------|---------------------------------|--|---------------------------------------|------------|------------------|---|--------|------|------|---------------|--------------|
| | | | | | | 24h | 48h | 72h | 96h | | |
| 1 GLP | 魚類急性毒性試験 水和剤(26.5%) | コイ | 10 | 止水式 | 21 | 2.08 | 1.09 | 1.03 | 0.97 | | 115 |
| 2 GLP | ミジンコ類急性遊泳 阻害試験 水和剤(26.5%) | 材ミジンコ | 5× 4 反復 | 止水式 | 19.6~ 20.2 | - | 109.23 | - | - | | 117 |
| 3 GLP | 藻類生長阻害試験 水和剤(26.5%) | 緑藻 <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> | 初期濃度 1×10 ⁴ cells/mL | 振とう 培養法 | 22±1 | E _r C ₅₀ (0-72h) : 12.37 NOEC _r (0-72h) : 0.6 | | | | | 118 |

フルキサピロキサド 18.3%水和剤（イントレックスフロアブル）

| 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 又は EC ₅₀ (mg/L) | | | | 試験機関 (報告年) | 備 考 ・ 頁 |
|----------|---------------------------------|--|---------------------------------------|-------------------|------------------|---|-------|------|------|---------------|------------------|
| | | | | | | 24h | 48h | 72h | 96h | | |
| 4 GLP | 魚類急性毒性試験 水和剤(18.3%) | コイ | 10 | 止水式 | 18.3~ 22.8 | 4.10 | 1.36 | 1.36 | 1.36 | | 119 |
| 5 GLP | ミジンコ類急性遊泳 阻害試験 水和剤(18.3%) | 材ミジンコ | 5× 4 反復 | 止水式 | 19.3~ 20.7 | > 100 | > 100 | - | - | | 121 |
| 6 GLP | 藻類生長阻害試験 水和剤(18.3%) | 緑藻 <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> | 初期濃度 1×10 ⁴ cells/mL | 止水式 振とう 培養法 | 22.0~ 23.0 | E _r C ₅₀ (0-72h) : 3.31 NOEC _r (0-72h) : 1.70 | | | | | 122 |

原体を用いた水産動植物に対する影響試験

1) 魚類急性毒性試験

コイを用いた急性毒性試験

(資料 1)

試験機関:

(GLP 対応)

報告書作成年:

被験物質: フルキサピロキサド (純度)

供試生物: コイ (*Cyprinus carpio*) 一群各 10 尾、体長: 平均 5.1 cm、体重: 平均 1.7 g

方法: 暴露方式: 半止水式 (24 時間毎全量換水)

試験期間: 96 時間

試験容器: 50 L 容角形ガラス製水槽

試験水量: 50 L

照明: 16 時間明期

給餌: 無給餌

溶存酸素濃度: 6.5~8.5 mg/L (飽和溶存酸素濃度の 60 % 以上を保った。[試験期間中、通気は行わなかった。])

試験水の pH: 7.3~8.0 (pH の調整は行わなかった。)

希釈水: 水道水

試験溶液助剤:

試験水温: 21.2~22.3°C

結果:

| 試験濃度 | 設定濃度 | 0.18、0.24、0.32、0.42、0.56 |
|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| | 平均実測濃度 ^{a)} (mg/L) | 0.168、0.244、0.307、0.413、0.545 |
| LC ₅₀ (mg/L) ^{b)} | 24 時間 ^{c)} | >0.545 [] |
| | 48 時間 ^{d)} | 0.45 (0.39~0.55) [] |
| | 72 時間 ^{d)} | 0.33 (0.29~0.38) [] |
| | 96 時間 ^{d)} | 0.29 (0.27~0.33) [] |

a) 幾何平均

b) 幾何平均実測濃度に基づく値

d) にて算出

() 内は 95% 信頼限界, [] 内の数値は有効成分換算値

LC₅₀ (96 時間) は 0.29 mg/L と算出された。

各濃度区における試験生物の異常な行動及び外観は、助剤対照区および 0.168 mg/L では観察されなかったが、0.244 mg/L で不活発および横転が、0.307 mg/L および 0.544 mg/L で異常遊泳、不活発、横転および水面浮上が、0.413 mg/L で不活発、横転および水面浮上が観察された。対照区では症状等は認められなかった。

2) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 2)

試験機関:

(GLP 対応)

報告書作成年:

被験物質: フルキサピロキサド (純度 . . .)

供試生物: オオミジンコ (*Daphnia magna*) 2 時間以上 24 時間未満齢、一群各 5 頭 (4 反復)

試験方法: 暴露方式: 止水式

試験期間: 48 時間

試験水量: 50 mL

試験容器: ガラス製容器 50 mL

試験溶液助剤:

照 明: 16 時間明期

給 餌: 無給餌

溶存酸素濃度: 8.9~9.1 mg/L

試験水の pH: 7.94~8.03

希釈水:

試験水温: 20.2~20.7°C

結 果:

| 試験濃度 (mg/L) | 設定濃度 | 0.62、1.25、2.5、5、10 |
|---------------------------------------|----------------------|--------------------------|
| | 平均実測濃度 ^{a)} | 0.60、1.26、2.55、4.83、9.54 |
| EC ₅₀ (mg/L) ^{b)} | 48 時間 | 7.07 [] |
| NOEC (mg/L) | 48 時間 | 5 [] |

a) 幾何平均

b) 設定濃度 10mg/L で遊泳阻害率が 100%、5mg/L 以下で 0%であったため、値はその幾何平均とした

[]内の値は有効成分換算値

EC₅₀ (48 時

間)は 5 mg/L および 10 mg/L の幾何平均、7.07 mg/L とした。

48 時間での試験区における試験生物の行動及び外観について対照区と比較した。異常な行動及び外観は観察されず、NOEC (48 時間)は 5 mg/L とした。

3) 藻類生長阻害試験

(資料 3)

試験機関:

(GLP 対応)

報告書作成年:

被験物質: フルキサピロキサド (純度)

供試生物: 緑藻 (*Pseudokirchneriella subcapitata*)

方 法: 暴露方式: 止水式、振とう培養(135 rpm)

試験期間: 96 時間

試験容器: 100 mL 三角フラスコ

試験水量: 60 mL

照明: 連続、8000 Lux

初期細胞濃度: 6×10^3 細胞/mL

試験水の pH: 試験開始時は 8.1、終了時は 7.42~7.96

培養温度: $22 \pm 1^\circ\text{C}$

結 果:

| 試験濃度 (mg/L) | 設定濃度 | 0.10、0.15、0.23、0.34、0.51、0.76、1.14 |
|--|----------------------|------------------------------------|
| | 平均実測濃度 ^{a)} | 0.10、0.15、0.23、0.33、0.50、0.73、1.13 |
| E_rC_{50} (0~96 時間) (mg/L) ^{b)} | | 0.74 (0.71~0.78) |
| E_rC_{50} (0~72 時間) (mg/L) ^{b)} | | 0.78 (0.74~0.83) |
| NOEC _r (72 時間) (mg/L) ^{c)} | | 0.096 |

a) 幾何平均

b) 幾何平均に基づき にて算出

c) 幾何平均に基づき にて算出

()内は 95%信頼限界

この結果より E_rC_{50} (0~72 時間) は 0.78 mg/L、NOEC_r (0~72 時間) は 0.096 mg/L と算出された。

本試験において、試験水の分析前に藻類の除去操作はしていない。本試験最高濃度は被験物質水溶解度 (3.88 mg/L) の 1/4 であり、被験物質は試験期間にわたって十分に溶解していると考えられる。また、LogPow が 3.0 であることから藻類への吸着の可能性は少なく、濃度分析結果は信頼性のおけるものである。

製剤を用いた水産動植物に対する影響試験

1) 魚類急性毒性試験

コイを用いた急性毒性試験

(資料 1)

試験機関:

(GLP 対応)

報告書作成年:

被験物質: フルキサピロキサド水和剤 (26.5 %) (セルカディスフロアブル)

供試生物: コイ (*Cyprinus carpio*) 一群各 10 尾, 体長: 平均 3.8 cm, 体重: 平均 0.93 g

方法: 暴露方式: 止水式

試験期間: 96 時間

試験水量: 50 L (1L 当り試験生物 0.19 g)

試験容器: ステンレス鋼水槽 (60cm 縦 × 34cm 幅 × 39 高)

照明: 16 時間明期 (75~446 Lux)

給餌: 無給餌

溶存酸素濃度: 7.0~8.9 mg/L (飽和溶存酸素濃度の 60 % 以上を保った。[試験期間中、通気は行わなかった。])

試験水の pH: 8.1~8.3 (pH の調整は行わなかった。)

希釈水: 脱塩素、炭素ろ過した水道水

試験水温: 21°C

結果:

| 試験濃度 | 設定濃度 | 0.22、0.46、1.0、2.2、4.6 |
|---------------------------------------|-------|-----------------------|
| LC ₅₀ (mg/L) ^{a)} | 24 時間 | 2.084 |
| | 48 時間 | 1.09 |
| | 72 時間 | 1.03 |
| | 96 時間 | 0.97 |
| NOEC (mg/L) | 24 時間 | 0.46 |
| | 48 時間 | |
| | 72 時間 | |
| | 96 時間 | |

数値は製剤での値

a) Finney のにて算出

LC50(96 時間)は 0.97 mg/L と算出された。

96 時間後における試験生物の行動及び外観について対照区と比較した結果、0.46 mg/L 以下では試験期間を通じて異常な行動及び外観は観察されず、1.0 mg/L でよ

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

Fluxapyroxad

ろめきおよび活動の低下が観察された。また、2.2 mg/L では 48 時間後、4.6 mg/L では 24 時間後に全試験生物が死亡した。

したがって、NOEC (96 時間) は 0.46 mg/L であった。

2) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 2)

試験機関：

(GLP 対応)

報告書作成年：

被験物質： フルキサピロキサド水和剤 (26.5 %) (セルカディスフロアブル)

供試生物： オオミジンコ (*Daphnia magna*) 生後 2~24 時間齢, 一群各 5 頭 (4 反復)

方法： 暴露方式： 止水式

試験期間： 48 時間

試験水量： 50 mL

照 明： 16 時間明期

給 餌： 無給餌

溶存酸素濃度： 8.81~9.27 mg/L

試験水の pH： 7.90~8.03

希釈水：

試験水温： 19.6~20.2°C

結 果：

| 試験濃度 (mg/L) | | 3.13、6.25、12.5、25、50、100 |
|---------------------------------------|-------|--------------------------|
| EC ₅₀ (mg/L) ^{a)} | 48 時間 | 109.23 (61.4~402.3) |
| NOEC (mg/L) ^{b)} | 48 時間 | 25 |

数値は製剤での値

a) にて算出

b) にて算出

()内は 95%信頼限界

EC₅₀(48 時間)は 109.23

mg/L と算出された。

統計検定により、50 mg/L 以上の阻害率が対照区と比較して有意な差であったため、NOEC(48 時間)は 25 mg/L とした。

3) 藻類生長阻害試験

(資料 3)

試験機関:

(GLP 対応)

報告書作成年:

被験物質: フルキサピロキサド水和剤 (26.5 %) (セルカディスフロアブル)

供試生物: 緑藻 (*Pseudokirchneriella subcapitata*, Korshikov)

方法: 暴露方式: 止水式、振とう培養 (135 rpm)

試験期間: 72 時間

試験水量: 60 mL

試験容器: 100 mL 容三角フラスコ

照明: 連続、8000 Lux

初期細胞濃度: 1×10^4 細胞/mL

試験水の pH: 試験開始時は 8.1、終了時は 7.72~7.95

培養温度: $22 \pm 1^\circ\text{C}$

結果:

| | | |
|-----------------------------------|------------------------------|-------|
| 試験濃度 (mg/L) | 0.3、0.6、1.2、2.4、4.8、9.6、19.2 | |
| $E_r C_{50}$ (mg/L) ^{a)} | 0~72 時間 | 12.37 |
| NOECr (mg/L) ^{b)} | 0~72 時間 | 0.6 |

数値は製剤としての値

a) にて算出

b) にて算出

生長率を基準とした 0~72 時間の生長阻害率より、 $E_r C_{50}$ (0~72 時間) は 12.37 mg/L、NOECr (0~72 時間) は 0.6 mg/L と算出された。

1)-2 魚類急性毒性試験

コイを用いた急性毒性試験

(資料 4)

試験機関:

(GLP 対応)

報告書作成年:

被験物質: フルキサピロキサド水和剤 (18.3 %) (イントレックスフロアブル)

供試生物: コイ (*Cyprinus carpio*) 一群各 10 尾, 体長: 3.8~5.0 (平均 4.30) cm, 体重: 1.13~3.12 (平均 1.67) g

方 法: 暴露方式: 止水式

試験期間: 96 時間

試験水量: 35 L (1L 当り試験生物 0.48 g)

試験容器: ガラス製水槽

照 明: 16 時間明期 8 時間暗期

給 餌: 無給餌

溶存酸素濃度: 試験期間中曝気を行い、飽和溶存酸素濃度の 78.2~100.0%を維持

試験水の pH: 7.44~7.60 (pH の調整は行わなかった)

希釈水: 異物ろ過、炭素ろ過した水道水

試験水温: 18.3~22.8°C

結 果:

| 試験濃度 | 設定濃度 | 0.04、0.12、0.37、1.11、3.33、10.0 |
|---------------------------------------|-------|-------------------------------|
| LC ₅₀ (mg/L) ^{a)} | 24 時間 | 4.10 |
| | 48 時間 | 1.36 |
| | 72 時間 | 1.36 |
| | 96 時間 | 1.36 |
| NOEC (mg/L) | 24 時間 | 3.33 |
| | 48 時間 | 1.11 |
| | 72 時間 | 1.11 |
| | 96 時間 | 1.11 |

数値は製剤での値

a)

にて算出

LC₅₀ (96 時間) は 1.36 mg/L と算出された。96 時間後における試験生物の行動及び外観について対照区と比較した結果、0.37 mg/L 以下では試験期間を通じて異常な行動及び外観は観察されず、1.11 mg/L で 1 頭の死亡が観察された。

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

Fluxapyroxad

また、3.33 mg/L では 48 時間後、10.0 mg/L では 24 時間後に全試験生物が死亡した。従って、NOEC(96 時間)は 1.11 mg/L であった。

2)-2 ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 5)

試験機関:

(GLP 対応)

報告書作成年:

被験物質: フルキサピロキサド水和剤 (18.3 %) (イントレックスフロアブル)

供試生物: オオミジンコ (*Daphnia magna*) 生後 24 時間齢未満, 一群各 5 頭 (4 反復)

方法: 暴露方式: 止水式

試験期間: 48 時間

試験水量: 100 mL/連

照 明: 16 時間明期 8 時間暗期

給 餌: 無給餌

溶存酸素濃度: 試験開始時: 8.70~8.91 mg/L (飽和酸素濃度の 98.4~100.8%)

試験終了時: 8.33~8.63 mg/L (飽和酸素濃度の 94.2~97.6%)

試験水の pH: 7.46~7.70

希釈水:

試験水温: 19.3~20.7°C

結 果:

| 設定試験濃度 (mg/L) | | 1.0、1.8、3.2、5.6、10、18、32、56、100 |
|---------------------------------------|-------|---------------------------------|
| EC ₅₀ (mg/L) ^{a)} | 24 時間 | > 100 |
| | 48 時間 | > 100 |
| NOEC (mg/L) ^{a, b)} | 48 時間 | 10.00 |

a) 数値は製剤での値

b)

にて算出

EC₅₀ (24 時間) 及び

EC₅₀ (48 時間) は > 100 mg/L と算出された。統計検定により 48 時間暴露において 18 mg/L 以上の阻害率が対照区と比較して有意な差であったため、NOEC (48 時間) は 10 mg/L とした。

3)-2 藻類生長阻害試験

(資料 6)

試験機関:

(GLP 対応)

報告書作成年:

被験物質: フルキサピロキサド水和剤 (18.3 %) (イントレックスフロアブル)

供試生物: 緑藻 (*Pseudokirchneriella subcapitata*, Korshikov)

方法: 暴露方式: 止水式、振とう培養 (90 rpm)

試験期間: 72 時間

試験水量: 100 mL/試験区

試験容器: 三角フラスコ

照明: 連続、7108~7488 Lux

初期細胞濃度: 1×10^4 細胞/mL

試験水の pH: 試験開始時は 6.94~7.06、終了時は 7.29~8.96

培養温度: 22.0~23.0°C

結果:

| | | | |
|---|--------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| 試験濃度 (mg/L) | 設定濃度 | 0.31、0.56、1.0、1.7、3.1、5.6、10 | |
| | 実測濃度 ^{a)} | 0.26、0.49、0.85、1.5、2.8、5.2、9.5 | |
| E _r C ₅₀ (mg/L) ^{b)} | | 0~72 時間 | 3.31 (2.83~3.87) ^{c)} |
| NOECr (mg/L) ^{d)} | | 0~72 時間 | 1.70 |

数値は製剤としての値

a) 試験開始 72 時間後の実測濃度

b) により設定濃度に基づき算出

c) 括弧内は 95%信頼区間

d) にて算出

本試験

系において被験物質は安定であった。

生長速度に基づいた 0~72 時間の、E_rC₅₀ (0~72 時間) は 3.31 mg/L、NOECr (0~72 時間) は 1.7 mg/L と算出された。

2. 水産動植物以外の有用生物に対する影響

2-1. 蚕

| No. | 供試生物 | 1 試験区 当りの 供試数 | 供試薬剤 | 試験方法 | 試験結果 | 試験機関 (報告年) |
|-----|--|---------------------|----------------|---|---|---------------|
| 1 | 蚕 (<i>Bombyx mori</i>) 朝日×東海 (4 齢起蚕) | 20 頭/区 3 反復 | 水和剤 (26.5%) | 経口毒性(混餌) 20 頭当り 200 倍希釈 液を 2.5mL (供試薬剤 12.5mg) 混入した飼料 50g を給与。 | 累積死亡/苦悶率：0% (4 日後) 摂食はやや少なく、発育も やや遅く 5 齢への脱皮や繭 形成時期もやや遅かったが 大きな遅延といえる程では なかった。結繭数、健蛹歩 合ならびに繭重、繭層重に は差が認められなかった。 従って、本供試薬剤が蚕に 与える影響はほとんどない と考えられた。 | |
| 1-2 | 蚕 (<i>Bombyx mori</i>) 朝日×東海 (4 齢起蚕) | 20 頭/区 3 反復 | 水和剤 (18.3%) | 経口毒性 (桑葉浸漬, 摂食) 20 頭当り、計 800mL (1000 倍希釈) の薬液 に桑葉を 1 枚ずつ浸 漬、風乾させ、数枚ず つ試験溶液に入れて供 試個体に摂食させた。 | 累積死亡/苦悶率：1.7% (4 日後) 給与開始 4 日後までの死亡 個体は 3 反復中 1 頭のみで あった。体重の増加量は、 対照(無処理)と比較して平 均値がやや大きかったが、 発達速度や、結繭蚕数、健 蛹歩合、雌雄の繭重と繭層 重には、対照との差はほと んど認められなかった。 従って、本供試薬剤が蚕に 与える影響はほとんどない と考えられた。 | |
| 1-3 | 蚕 (<i>Bombyx mori</i>) 朝日×東海 (4 齢起蚕) | 20 頭/区 3 反復 | 水和剤 (7.0%*) | 経口毒性(混餌) 20 頭当り 1000 倍希釈 液を 2.5mL (供試薬剤 12.5mg) 混入した飼料 50g を給与。 | 累積死亡/苦悶率：0% (4 日後) 給与開始 4 日後までに死亡 及び苦悶個体は全く認めら れなかった。供試個体の重 量には給与開始前より反復 毎のばらつきが大きかった が、4 日間の増加量は平均 すると対照(無処理)をやや 上回る程度で、発育の遅れ は認められなかった。摂食 量、発育速度、結繭蚕数、 健蛹歩合、雌雄の繭重と繭 層重には、対照との差はほ んど認められなかった。 従って、本供試薬剤が蚕に 与える影響はほとんどない と考えられた。 | |

* 混合製剤(シ`フェノキサ`ロ 4.7%・フルキサピ`ロキサト` 7.0%水和剤)

2-2. ミツバチ

| No. | 供試生物 | 1 試験区 当りの 供試数 | 供試薬剤 | 試験方法 | 試験結果 | 試験機関 (報告年) |
|----------|--|---------------------|-------------|---|---|---------------|
| 2 GLP | セイヨウミツバチ (<i>Apis mellifera</i> L.) | 10 頭/区 5 反復 | 原体 () | 接触毒性 供試薬剤のアセトン溶液 5 μ L を供試生物の胸郭背面に滴下 (100 μ g ai/1 頭)。 | LD ₅₀ : >100 μ g ai/1 頭 (48 時間) | |
| | | | | 経口毒性(混餌) 供試薬剤を混入した飼料約 20mg をシリンジにて経口投与 (110.9 μ g ai/1 頭)。 | LD ₅₀ : >110.9 μ g ai/1 頭 (48 時間) | |
| 3 | | 約 2000 頭/巣箱 /2 枚群/区 | 水和剤 (26.5%) | イチゴ(施設栽培)に 2000 倍希釈液を 170L/10a 相当散布。散布翌日より巣箱を開放。 | 訪花蜂数、死亡蜂数に対して薬剤処理による影響はほとんどないと考えられた。巣箱内での女王蜂や働き蜂への影響も観察されなかった。従って、本試験条件下での薬剤処理は訪花活動や群の維持に影響を与えないことが推察された。 | |

2-3. 天敵昆虫等

| No. | 供試生物 | 1 試験区 当りの 供試数 | 供試薬剤 | 試験方法 | 試験結果 | 試験機関 (報告年) |
|-----|--------------------------------|---------------------|----------------|--|--|---------------|
| 4 | ウツキコモリガモ (2 齢幼体) | 10 頭/区 3 反復 | 水和剤 (26.5%) | 接触暴露 2000 倍希釈液を石英砂を入れたガラス製シャーレ(直径 9cm)に 6 μ L/cm ² 散布、乾燥後 10 頭を放飼。 | 累積死亡/苦悶率: 0% (72 時間後) | |
| 5 | コレマンアブラバチ (24 時間以内 羽化成虫) | 11~12 頭/区 3 反復 | | 接触暴露 2000 倍希釈液を 2 枚のガラス板 (13cm \times 13cm) に 2 μ L/cm ² 散布、風乾後散布面を内側にしてアルミフレームを挟み、11~12 頭を供試。 (ドライフィルム法) | 累積死亡/苦悶率: 0% (96 時間後) | |
| 6 | ナシントウ (3 齢幼虫) | 30 頭/区 | | 接触暴露 2000 倍希釈液をガラス板 (31cm \times 37cm) に 2 μ L/cm ² 散布、風乾後 30 穴アクリル板を設置し、1 穴 1 頭を供試。 (ドライフィルム法) | 処理 2 時間後より苦悶個体、24 時間後より死亡個体が認められたが、対照区(無処理)においても 24 時間後より死亡個体が認められ、7 日後の累積補正死亡率は 3.9% と低かった。 | |

| No. | 供試生物 | 1 試験区 当りの 供試数 | 供試 薬剤 | 試験方法 | 試験結果 | 試験機関 (報告年) |
|-----|--|--|----------------|---|--|---------------|
| 7 | ミヤカブ リダニ (若虫) (<i>Amblyseius californicus</i>) | 約 10 頭 以上/区 4 反復 | 水和剤 (18.3%) | <u>接触暴露</u> 1000 倍希釈液をプラスチック製シャー レ(直径 9cm)のリフト イスク表面に 4 μ L/cm ² 散布、風乾後約 10 頭 以上を放飼。(リフト イスク法) | 累積死亡/苦悶率： 2.4% (72 時間後) | |
| 8 | キロタマゴ ハチ (<i>Trichogramma dendrolimi</i>) (24 時間以内 雌成虫) | 10 頭 以上/区 4 反復 | | <u>接触暴露</u> 1000 倍希釈液を試験容器を構成 (アクリル製マンジ ャーセルをガラス板(5cm ×10cm)2 枚で挟んだもの)する 2 枚のガラス板片面へ 2 μ L/cm ² 散 布、風乾後散布面を内側にして マンジ ャーセルを挟み、10 頭以上を容 器に供試。(ドライフィルム法) | 累積死亡/苦悶率：0% (72 時間後) | |
| 9 | ナミテントウ (<i>Harmonia axyridis</i>) (3 齢幼虫) | 32 頭 (1 穴に 1 頭)/区 8 反復 (8 試験 容器、 合計 32 穴) | | <u>接触暴露</u> 1000 倍希釈液を試験容器を構 成(ガラス板とアクリル板を重ね合わ せたもの)するガラス板(13cm 四 方)の片面へ 2 μ L/cm ² 散布、 風乾後 32 穴アクリル板を設置 し、1 穴 1 頭を供試。 (ドライフィルム法) | 累積死亡/苦悶率：0% (72 時間後) | |
| 10 | ミヤカブ リダニ (2 齢幼体) | 約 10 頭 以上/区 4 反復 | 水和剤 (7.0%*) | <u>接触暴露</u> 2000 倍希釈液をプラスチック製シャー レ(直径 9cm)のリフト イスク表面に 4 μ L/cm ² 散布、風乾後約 10 頭 以上を放飼。(リフト イスク法) | 累積死亡/苦悶率：0% (72 時間後) | |
| 11 | キロタマゴ ハチ (<i>Trichogramma dendrolimi</i>) (24 時間以内 雌成虫) | 10 頭 以上/区 4 反復 | | <u>接触暴露</u> 2000 倍希釈液を試験容器を構成 (アクリル製マンジ ャーセルをガラス板(5cm ×10cm)2 枚で挟んだもの)する 2 枚のガラス板片面へ 2 μ L/cm ² 散 布、風乾後散布面を内側にして マンジ ャーセルを挟み、10 頭以上を容 器に供試。(ドライフィルム法) | 累積死亡/苦悶率：0% (72 時間後) | |
| 12 | ナミテントウ (<i>Harmonia axyridis</i>) (3 齢幼虫) | 32 頭 (1 穴に 1 頭)/区 8 反復 (8 試験 容器、 合計 32 穴) | | <u>接触暴露</u> 2000 倍希釈液を試験容器を構 成(ガラス板とアクリル板を重ね合わ せたもの)するガラス板(13cm 四 方)の片面へ 2 μ L/cm ² 散布、 風乾後 32 穴アクリル板を設置 し、1 穴 1 頭を供試。 (ドライフィルム法) | 処理 48 時間後に死亡 個体が 1 頭認められた 以外には、処理 72 時 間後までに死亡、苦悶 個体は認められなかつ た。72 時間後の死亡 率は 3.1%であり、対 照(無処理)区と同等で あった。 | |

* 混合製剤(シフェノキサール 4.7%・フルキサプロキサト 7.0%水和剤)

2-4. 鳥類

| No. | 試験の種類・ 被験物質 | 供試生物 | 1群 当りの 供試数 | 投与 方法 | 投 与 量 | LD50 又は LC50 及び無影響量 | 観察 された 影響等 | 試験機関 (報告年) |
|----------|-----------------|------------------|------------------|----------|-----------------------|------------------------|------------------|---------------|
| 1 GLP | 急性経口毒性 原体() | コリンズラ (約6ヵ月齢) | 雌雄 各5羽 | 強制 経口 | 0, 500, 1000, 2000 | LD50 : >2000mg/kg | 毒性徴候 なし | |

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

フルキサピロキサド 26.5%水和剤（セルカディスフロアブル）

- (1) 散布の際は農薬用マスク、手袋、長ズボン・長袖の作業衣などを着用すること。
作業後は手足、顔などを石けんでよく洗い、うがいをする。
- (2) 公園等で使用する場合は、散布中及び散布後（少なくとも散布当日）に小児や散布に関係のない者が散布区域に立ち入らないよう縄囲いや立て札を立てるなど配慮し、人畜等に被害を及ぼさないよう注意を払うこと。

フルキサピロキサド 18.3%水和剤

本剤は眼に対して弱い刺激性があるので眼に入らないよう注意すること。
眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。使用後は洗眼すること。

ジフェノコナゾール 4.7%・フルキサピロキサド 7.0%水和剤

本剤は眼に対して刺激性があるので眼に入らないよう注意すること。
眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。使用後は洗眼すること。

2. 解毒法及び治療法

本剤の特異的な解毒法はない。
症状に応じた処置（洗浄・機能回復）を講じること。

3. 製造時、使用時等における事故例

なし

VIII. 毒性

試験機関名略称

<毒性試験一覧表>

1. 原体

| 資料 No. | 試験の種類 期間 | 動物 | 群当り数 | 投与 経路 | 投与量 (mg/kg) | LD ₅₀ 値または無毒性 量 (mg/kg) | 試験機関 (報告年) | 記載頁 |
|-----------|------------------------------------|--|------------|---|--|---------------------------------------|---------------|------|
| 1 GLP | 急性毒性 14 日間観察 | ラット | ♀6 | 経口 | ♀ 2000 | ♀ >2000 | | 毒 8 |
| 2 GLP | 急性毒性 14 日間観察 | ラット | ♂♀各5 | 経皮 | ♂♀ 2000 | ♂♀ >2000 | | 毒 9 |
| 3 GLP | 急性毒性 14 日間観察 | ラット | ♂♀各5 | 吸入 鼻部 (ダスト) | ♂♀ 5.1 mg/L | ♂♀ >5.1 mg/L | | 毒 10 |
| 4 GLP | 皮膚刺激性 72 時間観察 | ウサギ | ♂2 ♀1 | 皮膚 貼付 | ♂♀ 0.5 g | 刺激性なし | | 毒 12 |
| 5 GLP | 眼粘膜刺激性 (24 時間後洗眼) 72 時間観察 | ウサギ | ♂1 ♀2 | 結膜囊 | ♂♀ 0.1 mL/眼 (約 26 mg/眼) | 軽度刺激性 (24 時間後には消失) | | 毒 14 |
| 6 GLP | 皮膚感受性 Maximization 法 48 時間観察 | モルモット | ♀20 | 皮内感作: 5%懸濁液 経皮感作: 60%懸濁液 惹起: 25%懸濁液 | | 陰性 | | 毒 17 |
| 7 GLP | 急性神経毒性 | ラット | ♂♀ 各 10 | 経口 | 0, 125, 500, 2000 | 125 (≥500 で神経 毒性あり) | | 毒 20 |
| | 急性遅発性 神経毒性 | ラットを用いた急性経口毒性試験および急性神経毒性試験の結果より、遅発性神経毒性の概念がないことから当該試験は不要と判断した。 | | | | | | 毒 24 |
| 8 GLP | 反復経口投与 毒性 3 ヶ月 | ラット | ♂♀ 各 10 | 飼料 混入 | 0, 100, 500, 2000, 6000 (ppm) ♂: 6.1, 31.2, 126, 407 ♀: 7.3, 35.1, 144, 424 | ♂: 6.1 (100 ppm) ♀: 7.3 (100 ppm) | | 毒 25 |
| 9 GLP | 反復経口投与 毒性 3 ヶ月 | マウス | ♂♀ 各 10 | 飼料 混入 | 0, 100, 400, 2000, 6000 (ppm) ♂: 21, 77, 390, 1136 ♀: 32, 128, 610, 1657 | ♂: 77 (400 ppm) ♀: 128 (400 ppm) | | 毒 35 |
| 10 GLP | 反復経口投与 毒性 3 ヶ月 | イヌ | ♂♀ 各 5 | 飼料 混入 | 0, 300, 1500, 7500 (♀), 10000 (♂) (ppm) ♂: 9, 45, 295 ♀: 10, 51, 238 | ♂: 9 (300 ppm) ♀: 10 (300 ppm) | | 毒 42 |
| | 21 日間反復 経皮投与毒性 | 本検体は、ラットにおける急性経皮毒性試験から、毒性は弱いことが明らかになっている。したがって、本試験は不要と判断した。 | | | | | | 毒 49 |
| | 90 日間反復 投与吸入毒性 | 本検体は、ラットにおける急性吸入毒性試験から、毒性は弱いことが明らかになっている。したがって、本試験は不要と判断した。 | | | | | | 毒 50 |

| 資料 No. | 試験の種類 期間 | 動物 | 群当り 数 | 投与 経路 | 投与量 (mg/kg) | LD ₅₀ 値または無毒性 量 (mg/kg) | 試験機関 (報告年) | 記載 頁 |
|-----------|---|--|---------------------------------|----------|---|--|---------------|---------|
| 11 GLP | 反復経口投与 神経毒性 3 ヶ月 | ラット | ♂♀ 各 10 | 飼料 混入 | 0, 200, 1000, 5000 (ppm) ----- ♂: 11.5, 57.7, 302.2 ♀: 13.4, 67.2, 337.7 | 全身毒性: 200 ppm ♂: 11.5 ♀: 13.4 ----- 一般毒性: 5000 ppm ♂: 302.2 ♀: 337.7 | | 毒 51 |
| | 28 日間遅発性 神経毒性 | 本検体は、急性毒性試験および反復投与毒性試験の結果より、遅発性神経毒性試験を示唆する所見がない。したがって、本試験は不要と判断した。 | | | | | | 毒 59 |
| 12 GLP | 慢性毒性 12 ヶ月 | 豚 | ♂♀ 各 5 | 飼料 混入 | 0, 300, 1500, 9000 (♀)、 12000 (♂) (ppm) ----- ♂: 8, 39, 335 ♀: 9, 43, 257 | ♂: 8 (300 ppm) ♀: 9 (300 ppm) | | 毒 60 |
| 13 GLP | 慢性/発がん性 24 ヶ月 (中間 屠殺 12 ヶ月) | ラット | ♂♀ 各 60 中間群 ♂♀ 各 10 | 飼料 混入 | 0, 50, 250, 1500, 3000 (ppm) ----- ♂: 2.1, 11, 68, 145 ♀: 2.7, 14, 82, 182 | 全身毒性: 50 ppm ♂: 2.1 ♀: 2.7 ----- 発がん性: 肝臓 ♂: ≥11 (250 ppm) ♀: ≥82 (1500 ppm) | | 毒 71 |
| 14 GLP | 発がん性 18 ヶ月 (衛星 群 9 ヶ月) | マウス | ♂♀ 各 50 衛星群 ♂♀ 各 10 | 飼料 混入 | 0, 150, 750, 3000, 6000 (ppm) ----- ♂: 21, 107, 468, 996 ♀: 33, 158, 652, 1307 | ♂: 21 (150 ppm) ♀: 33 (150 ppm) 発がん性なし | | 毒 95 |
| 33 GLP | 2 世代 繁殖毒性 4 ヶ月 (F0/F1) | ラット | ♂♀ 各 25 | 飼料 混入 | 0, 10, 50, 300 ----- 生育期間 F0 雄: 0, 9.5, 47.6, 285.4 F0 雌: 0, 9.8, 48.8, 292.9 F1 雄: 0, 9.6, 47.7, 285.6 F1 雌: 0, 9.6, 47.9, 288.5 ----- 妊娠期間 F0 雌: 0, 10.2, 53.4, 317.8 F1 雌: 0, 10.5, 53.1, 312.1 ----- 哺育期間 F0 雌: 0, 11.8, 61.1, 360.2 F1 雌: 0, 11.9, 61.1, 378.5 | 親動物・児動物: 10 繁殖毒性なし ----- F0 雄: 9.5 F0 雌: 9.8 F1 雄: 9.6 F1 雌: 9.6 | | 毒 108 |
| 15 GLP | 催奇形性 (器官形成期 から出産 1 日 前の 14 日間) | ラット | ♀25 | 経口 | 0, 25, 200, 1000 | 母体: 25 胎児: 1000 催奇形性: なし | | 毒 125 |

| 資料 No. | 試験の種類 期間 | 動物 | 群当り 数 | 投与 経路 | 投与量 (mg/kg) | LD ₅₀ 値または無毒 性量 (mg/kg) | 試験機関 (報告年) | 記載 頁 |
|-----------|---|--|----------|-----------|---|---------------------------------------|---------------|---------|
| 16 GLP | 催奇形性 (器官形成期 から出産 1 日 前の 23 日間) | ウサギ | ♀25 | 経口 | 0, 10, 25, 60 | 母体/胎児: 25 催奇形性: なし | | 毒 131 |
| 17 GLP | 遺伝子突然 変異 (Ames 試験) | サルモネラ菌: TA98 TA100, TA1537 TA1535 大腸菌: WP2 uvrA | | | +/-S9: 0, 20, 100, 500, 2500, 5000 (μg/プレート) | 陰性 | | 毒 139 |
| 18 GLP | | サルモネラ菌: TA98 TA100, TA1537 TA1535 大腸菌: WP2 uvrA | | | +/-S9: 0, 11, 21, 53, 106, 265, 530, 1325, 2650, 5300 (μg/プレート) | 陰性 | | 毒 142 |
| 19 GLP | 遺伝子突然 変異 (HPRT 試験) | チャイニーズ・ハムスター-卵巣細胞 (CHO-K1) | | | ±S9: 5.0, 6.3, 10, 12.5, 20, 25, 50, 100 (μg/プレート) | 陰性 | | 毒 146 |
| 20 GLP | | チャイニーズ・ハムスター-卵巣細胞 (CHO-K1) | | | -S9: 6.3, 12.5, 25, 50, 75, 100, 125 +S9: 6.3, 12.5, 25, 40, 50, 60, 75, 80, 100, 120, 125, 140, 160 (μg/プレート) | 陰性 | | 毒 152 |
| 21 GLP | 染色体異常 | チャイニーズ・ハムスター-V79 | | | ±S9: 4 時間処理, 14 時 間培養 3.9, 7.8, 15.6, 30, 31.3, 40, 50, 60, 70, 80, 62.5, 125, 250 -S9: 18 時間処理標本作 成 3.9, 7.8, 15.6, 31.3, 62.5, 125 -S9: 18 時間処理, 10 時 間培養 15.6, 31.3, 62.5, 125 +S9: 4 時間処理, 24 時間 培養 3.9, 7.8, 15.6, 31.3, 62.5, 125.0, 250 (μg/mL) | ±S9 mix で陽性 | | 毒 159 |
| 22 GLP | | | | | ±S9: 4 時間処理, 14 時 間培養 6.3, 12.5, 25, 50, 100, 200, 400 -S9: 18 時間処理標本作 成 3.1, 6.3, 12.5, 25, 50, 100 -S9: 18 時間処理, 10 時 間培養 12.5, 25, 50, 100 +S9: 4 時間処理, 24 時間 培養 3.1, 6.3, 12.5, 25, 50 (μg/mL) | 陰性 | | 毒 165 |
| 23 GLP | 小核試験 | マウス 骨髓 | ♂5 | 経口 2 回 | 0, 500, 1000, 2000 | 陰性 | | 毒 170 |
| 24 GLP | | マウス 骨髓 | ♂5 | 腹腔 単回 | 0, 500, 1000, 2000 | 陰性 | | 毒 172 |
| 25 GLP | 不定期 | ラット 肝細胞 | ♂3 | 経口 単回 | 0, 1000, 2000 | 陰性 | | 毒 174 |
| 26 GLP | DNA 合成 | ラット 肝細胞 | ♂3 | 経口 静注 | 0, 2.5, 5.0 | 陰性 | | 毒 176 |

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

Fluxapyroxad

| 資料 No. | 試験の種類 期間 | 動物 | 群当 り数 | 投与 経路 | 投与量 (mg/kg) | LD ₅₀ 値または無毒 性量 (mg/kg) | 試験機関 (報告年) | 記載頁 |
|----------------------------|-------------------------|-----|----------|--------------|---|---------------------------------------|---------------|-------|
| 27 GLP | 生体機能への影響に関する試験 | | | | | | | |
| | 中枢神経系 一般症状 | マウス | ♂6 | 経口 | 200、600、2000 | 影響なし | | 毒 179 |
| | | ラット | ♂5 | 経口 | 200、600、2000 | 2000 で軟便・下痢 | | |
| | 自発運動量 | マウス | ♂6 | 経口 | 200、600、2000 | 影響なし | | 毒 180 |
| | 痙攣誘発 | マウス | ♂6 | 経口 | 200、600、2000 | 影響なし | | 毒 180 |
| | 循環器系 呼吸 血圧 心拍数 | ラット | ♂5 | 経口 | 200、600、2000 | 影響なし | | 毒 180 |
| 腎機能 尿量 尿中電解質 尿浸透圧 | ラット | ♂5 | 経口 | 200、600、2000 | 影響なし | 毒 181 | | |
| 34 GLP | 免疫毒性 | マウス | ♂8 | 飼料 混入 | 0、500、2000、6000 (ppm) 105.7、450.0、1323.4 | 1323.4 (6000 ppm) 免疫毒性なし | | 毒 182 |
| 28 GLP | | | | | | | | 毒 187 |
| 29 GLP | | | | | | | | 毒 192 |
| 30 GLP | | | | | | | | 毒 197 |
| 31 GLP | | | | | | | | 毒 203 |
| 32 GLP | | | | | | | | 毒 205 |

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

Fluxapyroxad

| 資料 No. | 試験の種類 期間 | 動物 | 群当 り数 | 投与 経路 | 投与量 (mg/kg) | LD ₅₀ 値または無毒 性量 (mg/kg) | 試験機関 (報告年) | 記載頁 |
|----------------|-------------------------------------|---|---------------------|----------|--|---------------------------------------|---------------|-------|
| 土壤中代謝物： | | | | | | | | |
| IM-1 GLP | 急性毒性 14日間観察 | ラット | ♀6 | 経口 | ♀ 2000 | ♀ >2000 | | 毒 210 |
| IM-7 GLP | 反復経口投与 毒性 3ヵ月 | ラット | ♂♀ 各10 | 飼料 混入 | ♂: 0, 94.6, 285.7, 953.6 ♀: 0, 98.8, 295.1, 983.1 | ♂: 953.6 ♀: 983.1 | | 毒 211 |
| IM-2 GLP | 遺伝子突然 変異 (Ames 試験) | サルモネラ菌:TA98 TA100,TA1537 TA1535 大腸菌:WP2 uvrA | | | ±S9: 20,100,312.5,500, 625,1000,1250,2000,2500, 5000 (μg/プレート) | 陰性 | | 毒 216 |
| IM-8 GLP | 催奇形性 (器官形成期 から出産1日 前の23日間) | ウサギ | ♀31 または 32 | 経口 | 0,40,100,250 | 母体/胎児: 250 催奇形性: なし | | 毒 220 |
| IM-9 GLP | 遺伝子突然 変異 (HPRT 試験) | チャイニーズ・ハムスター-卵巣 細胞(CHO-K1) | | | ±S9: 0, 250, 500, 1000, 2000 (μg/mL) | 陰性 | | 毒 226 |
| IM-10 GLP | 染色体異常 誘発性 | チャイニーズ・ハムスター-V79 | | | ±S9: 4時間処理,14時間 培養 0, 500, 1000, 2000 -S9: 18時間処理標本作成 0, 250, 500, 1000 -S9: 18時間処理,10時間 培養 0, 2000 +S9: 4時間処理,24時間培 養 0, 500, 1000, 2000 (μ g/mL) | 陰性 | | 毒 230 |
| IM-11 GLP | 小核試験 | マウス 骨髄 | ♂5 | 単回 経口 | 0,500,1000,2000 | 陰性 | | 毒 235 |
| 土壤中代謝物： | | | | | | | | |
| IM-3 GLP | 急性毒性 14日間観察 | ラット | ♀6 | 経口 | ♀ 2000 | ♀ >2000 | | 毒 237 |
| IM-12 GLP | 反復経口投与 毒性 3ヵ月 | ラット | ♂♀ 各10 | 飼料 混入 | ♂: 0, 95.1, 285.3, 958.4 ♀: 0, 98.0, 299.5, 982.7 | ♂: 958.4 ♀: 982.7 | | 毒 238 |
| IM-4 GLP | 遺伝子突然 変異 (Ames 試験) | サルモネラ菌:TA98 TA100,TA1537 TA1535 大腸菌:WP2 uvrA | | | ±S9: 20,100,312.5,500, 625,1250,2500,5000 (μg/プレート) | 陰性 | | 毒 243 |
| IM-13 GLP | 催奇形性 (器官形成期 から出産1日 前の23日間) | ウサギ | ♀25, 35または 60 | 経口 | 0,100,300,1000 | 母体: 300 胎児: 1000 催奇形性: なし | | 毒 246 |
| IM-14 GLP | 遺伝子突然 変異 (HPRT 試験) | チャイニーズ・ハムスター-卵巣 細胞(CHO-K1) | | | -S9: 0, 500, 750, 1000, 1500, 1650 +S9: 0~1650 (μg/mL) (200~250 μg/mL 毎の複数濃度) | 陰性 | | 毒 253 |

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

Fluxapyroxad

| 土壌中代謝物： | | | | | | | |
|--------------|---|---|-------------------|----------|---|---|-------|
| IM-15 GLP | 染色体異常 誘発性 | チャイニーズハムスター-V79 | | | ±S9：4時間処理、14時間 培養 0、400、800、(1200)、 1600 -S9：18時間処理標本作成 0、400、800、1600 -S9：18時間処理、10時間 培養 0、1600 +S9：4時間処理、24時間培 養 0、400、800、1600 (μ g/mL) | 陰性 | 毒 258 |
| IM-16 GLP | 小核試験 | マウス 骨髄 | ♂5 | 単回 経口 | 0、375、750、1500 | 陰性 | 毒 263 |
| 植物中代謝物： | | | | | | | |
| IM-5 GLP | 急性毒性 14日間観察 | ラット | ♀6 | 経口 | ♀ 2000 | ♀ >2000 | 毒 265 |
| IM-17 GLP | 反復経口投与 毒性 28日間 | ラット | ♂♀ 各 10 | 飼料 混入 | ♂：0、47.1、189.3、(1000相当) ♀：0、51.4、208.2、(1000相当) *餌こぼしが認められた | ♂：0、189.3 ♀：0、208.2 | 毒 266 |
| IM-6 GLP | 遺伝子突然 変異 (Ames 試験) | サリチ菌：TA98 TA100、TA1537 TA1535 大腸菌：WP2 uvrA | | | ±S9：22、110、550、2750、 5500 (μg/プレート) | 陰性 | 毒 273 |
| IM-18 GLP | 催奇形性 (器官形成期 から出産 1 日 前の 23 日間) | ウサギ | ♀31 また は 32 | 経口 | 0、10、30、100 | 母体：30 胎児：100 催奇形性：なし | 毒 276 |
| IM-19 GLP | 遺伝子突然 変異 (HPRT 試験) | チャイニーズハムスター-卵巣 細胞(CHO-K1) | | | -S9：0、62.5、125、250、 375、500、750 +S9：0、250、375、500、 750、1000、1250(μg/mL) | 陰性 | 毒 282 |
| IM-20 GLP | 染色体異常 誘発性 | チャイニーズハムスター-V79 | | | -S9：4時間処理、14時間培 養 0、375、500、750 +S9：4時間処理、14時間培 養 0、500、750、1000 -S9：18時間処理標本作成 0、125、250、375 -S9：18時間処理、10時間 培養 0、500 +S9：4時間処理、24時間培 養 0、500、750、800、1000、 1200 (μg/mL) | +S9 で陽性 (1000 μg/mL 以上、 細胞毒性の認めら れた濃度) | 毒 287 |
| IM-21 GLP | 小核試験 | マウス 骨髄 | ♂5 | 単回 経口 | 0、500、1000、2000 | 陰性 | 毒 293 |
| IM-22 GLP | 不定期 DNA 合成 | ラット 肝細胞 | ♂3 | 経口 単回 | 0、1000、2000 | 陰性 | 毒 295 |

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

Fluxapyroxad

3. 製剤

| 資料 No. | 試験の種類 期間 | 供試 生物 | 1群当り 供試数 | 投与 経路 | 投与量 (mg/kg) | LD ₅₀ 値または無毒性 量 (mg/kg) | 試験機関 (報告年) | 記載頁 |
|--|-------------------------------|----------|-------------|---------------------|------------------|---------------------------------------|---------------|-------|
| フルキサピロキサド 26.5%水和剤 [セルカディスフロアブル ()] | | | | | | | | |
| F1 GLP | 急性毒性 14日間観察 | ラット | ♀6 | 経口 | ♀ 2000 | ♀ >2000 | | 毒 297 |
| F2 GLP | 急性毒性 14日間観察 | ラット | ♂♀ 各5 | 経皮 | ♂♀ 5000 | ♂♀ >5000 | | 毒 298 |
| F3 GLP | 急性毒性 14日間観察 | ラット | ♂♀ 各5 | 吸入 鼻部 | ♂♀ 5.9 mg/L | ♂♀ >5.9 mg/L | | 毒 299 |
| F4 GLP | 皮膚刺激性 72時間観察 | ウサギ | ♀3 | 皮膚 貼付 | ♂♀ 0.5 mL | 刺激性なし | | 毒 301 |
| F5 GLP | 眼粘膜刺激性 (24時間後洗眼) 72時間観察 | ウサギ | ♀3 | 結膜 囊 | ♂♀ 0.1 mL/眼 | 刺激性なし | | 毒 303 |
| F6 GLP | 皮膚感作性 Buehler 法 48時間観察 | モモット | ♀10- 20 | 経皮感作: 惹起: 0.5 mL | 0.5 mL 0.5 mL | 陰性 | | 毒 306 |
| フルキサピロキサド 18.3%水和剤 [イントレックスフロアブル ()] | | | | | | | | |
| F7 | 急性毒性 14日間観察 | ラット | ♀6 | 経口 | ♀ 2000 | ♀ >2000 | | 毒 308 |
| F8 | 急性毒性 14日間観察 | ラット | ♂♀ 各5 | 経皮 | ♂♀ 5000 | ♂♀ >5000 | | 毒 309 |
| F9 | 皮膚刺激性 72時間観察 | ウサギ | ♀3 | 皮膚 貼付 | ♀ 0.5 mL | 刺激性なし | | 毒 310 |
| F10 | 眼粘膜刺激性 (24時間後洗眼) 96時間観察 | ウサギ | ♀3 | 結膜 囊 | ♀ 0.1 mL/眼 | 弱い刺激性 | | 毒 312 |
| F11 | 皮膚感作性 Buehler 法 48時間観察 | モモット | ♀10- 20 | 経皮感作: 惹起: 0.5 mL | 0.5 mL 0.5 mL | 陰性 | | 毒 315 |
| ジフェノコナゾール 4.7%・フルキサピロキサド 7.0%水和剤 [アクサーフロアブル ()] | | | | | | | | |
| F12 | 急性毒性 14日間観察 | ラット | ♂♀ 各6 | 経口 | ♂♀ 2000 | ♂♀ >2000 | | 毒 317 |
| F13 | 急性毒性 14日間観察 | ラット | ♂♀ 各5 | 経皮 | ♂♀ 5000 | ♂♀ >5000 | | 毒 318 |
| F14 | 皮膚刺激性 72時間観察 | ウサギ | ♂1 ♀2 | 皮膚 貼付 | ♂♀ 0.5 mL | 刺激性なし | | 毒 319 |
| F15 | 眼粘膜刺激性 (24時間後洗眼) 96時間観察 | ウサギ | ♀3 | 結膜 囊 | ♀ 0.1 mL/眼 | 刺激性 | | 毒 321 |
| F16 | 皮膚感作性 Buehler 法 48時間観察 | モモット | ♀10- 20 | 経皮感作: 惹起: 0.5 mL | 0.5 mL 0.5 mL | 陰性 | | 毒 324 |

1. 原体

1. 急性毒性

1-1. ラットを用いた急性経口毒性試験

(資料 1)

試験機関：

(GLP 対応)

報告書作成年：

検体純度：

供試動物：Sprague-Dawley Rj:SD (IOPS Han)系ラット 1群 雌6匹

試験開始時週齢：雌 約8週齢

試験開始時体重：雌 203-217 g

試験期間：14日間観察

投与方法：毒性等級法

検体を0.5%カルボキシメチルセルロース(CMC)水溶液に懸濁し、18時間絶食した動物に強制経口投与した。本試験での投与用量は2000 mg/kg、投与液量は10 mL/kgとした。

観察・検査項目：中毒症状および生死を14日間1日1回実施した(投与日は数回)。また体重を投与日および投与後8、15日に測定した。試験終了日、全生存動物を対象とし、ペントバルビタール・ナトリウム麻酔下での放血により屠殺した。屠殺後は速やかに主要臓器(消化器官、心臓、腎臓、肝臓、肺、膵臓、脾臓)および異常組織の肉眼的病理検査を実施した。

結果：

| 投与経路 | 経口 |
|--------------------------|----------|
| 投与量 (mg/kg) | 2000 |
| LD ₅₀ (mg/kg) | 雌 >2000 |
| 死亡開始時間および終了時間 | 死亡例なし |
| 症状発現時間および消失時間 | 全身毒性症状なし |
| 死亡の認められなかった最高投与量 (mg/kg) | 2000 |

本試験では、死亡例は認められなかった。投与後2-4時間で活動低下および立毛が認められたが、1例のみであり一過的なものであった。体重増加では、投与後8-15日で1例が当該研究施設の背景データより低値を示したが、他の動物では検体投与による影響は認められなかった。また剖検でも、特記すべき変化は認められなかった。

1-2. ラットを用いた急性経皮毒性試験

(資料 2)

試験機関 :

(GLP 対応)

報告書作成年 :

検体純度 :

供試動物 : Sprague-Dawley Rj:SD (IOPS Han)系ラット 1群 雌雄各5匹

試験開始時週齢 : 雌雄 約8週齢

試験開始時体重 : 雄 354-368 g 雌 218-235 g

試験期間 : 14日間観察

投与方法 : 検体を純水で湿らせたガーゼパッチに載せ、1日前に刈毛した胴体背部の無傷皮膚(体表面積約10%; 雄 35 cm²、雌 30 cm²)に適用し、半閉塞被覆した。適用24時間後に適用部位の残存検体を湿潤綿棒で清拭した。

観察・検査項目 : 中毒症状および生死を14日間観察した。適用部位の刺激性について、Draize法に従い、試験2日目から観察した。体重は投与直前(試験1日)、8および15日に測定し、試験開始時の体重が類似の無投与動物の背景データと比較した。試験終了時の全生存動物について、肉眼的病理検査を行った。

結果 :

| 投与方法 | 経皮 |
|--------------------------|----------|
| 投与量 (mg/kg) | 2000 |
| LD ₅₀ (mg/kg) | 雌雄 >2000 |
| 死亡開始時間および終了時間 | 死亡例なし |
| 症状発現時間および消失時間 | 全身毒性症状なし |
| 死亡の認められなかった最高投与量 (mg/kg) | 2000 |

本試験では、中毒症状はなく、死亡例も認められなかった。適用部位に紅斑が試験2日にのみ雌雄各2例に認められた。試験1-8日の体重増加は雌雄各1例で背景データに比較して低かったが、その後の体重増加は正常であった。また試験8-15日においても別個体の雌雄各1例で背景データよりも低値な体重が認められた。剖検では、特記すべき変化は認められなかった。

1-3. ラットを用いた粉塵ダストによる急性吸入毒性試験

(資料 3)

試験機関 :

(GLP 対応)

報告書作成年 :

検体純度 :

供試動物 : ウィスター/HanRcc:WIST (SPF)系ラット 1群 雌雄各5匹

試験開始時週齢 : 雄 約7-8週齢 雌 約9-10週齢

試験開始時体重 : 雄 217.6-230.0 g 雌 195.4-199.6 g

試験期間 : 14日間観察

暴露方法 : 試験は OECD Guidelines、method 403、EC Commission Regulation No. 440/2008 および EPA Guidelines に基づく限界試験を実施した。

ブラシ粉塵発生装置および圧搾空気を用いて、検体のダストを発生させ、4時間鼻部暴露させた。

設定濃度は使用した検体量と通気量から算出し、実測濃度は鼻部直近の暴露空気をフィルターに捕集し、重量測定法により求めた。粒子径は同様に Andersen インパクトに捕集して、ディスクおよびバックアップ粒子フィルターの重量を測定して算出した。

暴露条件 :

| | | | |
|-------------------------------------|-------------|------|------|
| 設定濃度 (mg/L) | 14.53 | | |
| 実測濃度 (mg/L) | 5.1 | | |
| 粒子径分布 | 測定 1 | 測定 2 | 平均 |
| 粒子径 (μm) | | | |
| < 1.2 | 12.5 | 12.9 | 12.7 |
| 1.2-2.8 | 21.0 | 22.3 | 21.7 |
| 2.8-5.5 | 32.7 | 28.8 | 30.8 |
| 5.5-8.5 | 27.1 | 26.4 | 26.8 |
| 8.5-18.2 | 5.8 | 6.4 | 6.1 |
| 18.2-29.5 | 0.9 | 3.2 | 2.1 |
| > 29.5 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| 空気力学的質量中位径 (μm) | 3.3 | 3.4 | 3.4 |
| 吸入可能な粒子 (< $3\mu\text{m}$) の割合 (%) | 45.1 | 43.4 | 44.3 |
| チャンパー容積 (L) | 34 | | |
| チャンパー内通気量 (L/分) | 13.3 | | |
| 暴露条件 | ダスト 4時間鼻部暴露 | | |

観察・検査項目 : 暴露中および暴露後 14 日間、中毒症状および生死を観察した。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 BASF ジャパン株式会社にある。

Fluxapyroxad

結果：

| 投与方法 | 吸 入 |
|--------------------------------|--------------------------|
| 暴露濃度 (mg/L) | 雌雄 5.1 |
| LC ₅₀ (mg/L) | 雌雄 >5.1 |
| 死亡開始および終了時間 | 死亡例なし |
| 症状発現および消失時間 | 暴露開始直後から発現 暴露後 7 日に消失 |
| 毒性徴候の認められなかった 最高暴露濃度 (mg/L) | 雌雄 <5.1 |
| 死亡の認められなかった 最高暴露濃度 (mg/L) | 雌雄 5.1 |

雌雄いずれも死亡例はなかった。中毒症状として、雌雄に関係なく腹式呼吸、立毛、呼吸促迫ならびに蹲り姿勢が全例で観察された。また剖検では、全動物に特記すべき異常所見は認められなかった。

2. 皮膚及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 4)

試験機関：

(GLP 対応)

報告書作成年：

検体純度：

供試動物： ニュージーランドホワイト種 A 1077 INRA (SPF) ウサギ 1 群 雄 2 匹/雌 1 匹

試験開始時月齢： 雌雄 6-7 ヶ月齢

試験開始時体重： 雌雄 3.52-3.97 kg

試験期間： 72 時間観察

投与方法： Epiderm 皮膚モデルを用いた *in vitro* 試験で検体の腐食性作用が認められなかったの
で、ウサギを用いた *in vivo* 試験を行った。検体 0.5 g を蒸留水で湿らせ、刈毛した
背側部の無傷皮膚(約 2.5 × 2.5 cm)に 4 時間、半閉塞貼付した。被覆除去後、皮膚
に残った検体は Lutrol (Lutrol® E 400=ポリエチレングリコール) および Lutrol/
水(1:1)で洗浄した。

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

表. 刺激性の採点基準

| | |
|------------------------------|---|
| 紅斑および痂皮形成 | |
| 紅斑なし | 0 |
| 非常に軽度の紅斑(かろうじて識別できる) | 1 |
| はっきりした紅斑 | 2 |
| 中等度又は重度の紅斑 | 3 |
| 重度の紅斑(深紅色)又は痂皮形成(紅斑の採点不能)まで | 4 |
| 浮腫形成 | |
| 浮腫なし | 0 |
| 非常に軽度の浮腫 | 1 |
| 軽度の浮腫(はっきりした膨隆による明確な縁が識別できる) | 2 |
| 中等度の浮腫(約 1mm の膨隆) | 3 |
| 高度の浮腫(1mm 以上の膨隆と暴露範囲を越えた広がり) | 4 |

(申請者注)

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

Fluxapyroxad

結果： 観察した刺激性変化の採点は下表のとおりであった。なお、3匹の平均値の計算は委員会指令 67/548/EEC の基準に従い、総平均値は 24、48、72 時間の採点に基づき算出した。被覆除去直後から 1 時間後に非常に軽度の紅斑が認められた。1 例では 48 時間後まで持続していたが、72 時間後には刺激性反応は全て消失していた。24-72 時間の平均評点は 0.2 であった。

以上の結果から、本検体はウサギの皮膚に対し刺激性はないと考えられる。

表. 成績概要

| 動物 番号 | 変 化 | 最高 評点 | 被覆除去後時間 | | | | | 総平均 ^a |
|----------|-----|----------|---------|------|-------|-------|-------|------------------|
| | | | 直後 | 1 時間 | 24 時間 | 48 時間 | 72 時間 | |
| 01 雄 | 紅斑 | 4 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0.0 |
| | 浮腫 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0.0 |
| 02 雌 | 紅斑 | 4 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0.0 |
| | 浮腫 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0.0 |
| 03 雄 | 紅斑 | 4 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0.7 |
| | 浮腫 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0.0 |
| 合計 | 紅斑 | 12 | 3 | 3 | 1 | 1 | 0 | 0.7 |
| | 浮腫 | 12 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0.0 |
| 平均 | 紅斑 | 4 | 1.0 | 1.0 | 0.3 | 0.3 | 0.0 | 0.2 |
| | 浮腫 | 4 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |

^a: 委員会指令 67/548/EEC の基準に従う 24、48 および 72 時間の採点の平均値

2-2. ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 5)

試験機関：

(GLP 対応)

報告書作成年：

検体純度：

供試動物： ニュージーランドホワイト種 A 1077 INRA(SPF)ウサギ 1群 雄1匹/雌2匹

試験開始時月齢： 雌雄 3-7 ヶ月齢

試験開始時体重： 雄 2.96 kg 雌 2.81 および 3.97 kg

試験期間： 72 時間観察

投与方法： 検体約 0.1 mL (26 mg) を右眼瞼の結膜嚢に 1 回適用し、左眼を無処置対照とした。適用 24 時間後に、適用眼は微温湯で洗浄した。

観察項目： 適用 1、24、48、72 時間後に角膜、結膜および虹彩の刺激性変化を観察し、OECD ガイドライン 405 および日本国農林水産省のガイドライン等に従って採点した。なお、採点基準を表 1 に示す。

結果： 本試験の成績概要を、表 2 に示す。

観察した刺激性変化の採点は次表のとおりであった。なお、委員会指令 67/548/EEC の基準に従い、平均値は 24、48、72 時間の採点に基づき算出した。

軽度(程度 1)の結膜発赤が適用 1 時間にすべての動物で認められたが、適用 24 時間以内に消失した。EEC の評価法に基づく適用 24-72 時間の平均評点は角膜混濁、虹彩および結膜浮腫とも 0.0 であった。また、Draize 法に基づく最高評点は適用 1 時間後の 6 であった。

以上の結果から、眼に適用 24 時間後に洗眼したとき、EEC の基準に従うと、検体はウサギの眼粘膜に対して刺激性はないと判断される。また、Draize 法では軽度刺激物に相当する。

表 1. 眼の刺激性／腐食性の評価基準

| | |
|--|--|
| <p>角膜</p> <p>(A) 混濁（最も濃い部分で判定する）</p> <p>潰瘍又は混濁を認めない</p> <p>散在性又は瀰漫性の混濁（通常の光沢を持った軽度の曇りとは異なる）、虹彩の細部は明瞭に透視可能</p> <p>透明な部分は残っているが、虹彩の全体がやや不明瞭</p> <p>真珠様光沢部位あり、虹彩の細部は不明で瞳孔の大きさがかるうじて見分けられる</p> <p>角膜不透明、混濁部を通して虹彩は見分けられない</p> <p>(B) 混濁面積</p> <p>> 0 ≤ 1/4</p> <p>> 1/4 < 1/2</p> <p>> 1/2 < 3/4</p> <p>> 3/4</p> <p>評点：A × B × 5（最高評点 80）</p> | <p>0</p> <p>1</p> <p>2</p> <p>3</p> <p>4</p> <p>1</p> <p>2</p> <p>3</p> <p>4</p> |
| <p>(A) 虹彩</p> <p>正常</p> <p>明瞭な深いひだ、充血、腫脹、中等度の角膜周囲の充血、これらのいずれか又は組合せ、虹彩はまだ光に反応する（遅く鈍い反応は陽性）</p> <p>対光反応消失、出血、著しい組織崩壊（これらのいずれか又は全て）</p> <p>評点：A × 5（最高評点 10）</p> | <p>0</p> <p>1</p> <p>2</p> |
| <p>結膜</p> <p>(A) 発赤</p> <p>血管正常</p> <p>一部の血管が明らかに充血（網状充血）</p> <p>瀰漫性の深紅色、個々の血管は容易には見分けられない</p> <p>瀰漫性の牛肉様赤色</p> <p>(B) 浮腫</p> <p>浮腫なし</p> <p>正常を越える腫脹（瞬膜を含む）</p> <p>眼瞼の部分外反を伴った明らかな腫脹</p> <p>眼瞼の 1/2 未満の閉鎖を伴った腫脹</p> <p>眼瞼の 1/2 以上の閉鎖を伴った腫脹</p> <p>(C) 分泌物</p> <p>分泌物なし</p> <p>正常とは異なる排出量（正常動物の内眼角に観察される少量は含まない）</p> <p>眼瞼および眼瞼に隣接する被毛の湿潤を伴う分泌物</p> <p>眼瞼および被毛並びに眼周囲の相当範囲の湿潤を伴う分泌物</p> <p>評点：(A + B + C) × 2（最高評点 20）</p> | <p>0</p> <p>1</p> <p>2</p> <p>3</p> <p>0</p> <p>1</p> <p>2</p> <p>3</p> <p>4</p> <p>0</p> <p>1</p> <p>2</p> <p>3</p> |

表 2. 試験結果の概要

| 動物 番号 | 項 目 | | 最高 評点 | 適用後時間 | | | | |
|----------|-----|-----|----------|-------|------|------|------|------------------|
| | | | | 1時間 | 24時間 | 48時間 | 72時間 | 総平均 ^a |
| 01 雌 | 角膜 | 程 度 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0.0 |
| | | 面 積 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0.0 |
| | 虹 彩 | | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0.0 |
| | 結膜 | 発 赤 | 3 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0.0 |
| | | 浮 腫 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0.0 |
| | | 分泌物 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0.0 |
| 02 雌 | 角膜 | 程 度 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0.0 |
| | | 面 積 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0.0 |
| | 虹 彩 | | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0.0 |
| | 結膜 | 発 赤 | 3 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0.0 |
| | | 浮 腫 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0.0 |
| | | 分泌物 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0.0 |
| 03 雄 | 角膜 | 程 度 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0.0 |
| | | 面 積 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0.0 |
| | 虹 彩 | | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0.0 |
| | 結膜 | 発 赤 | 3 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0.0 |
| | | 浮 腫 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0.0 |
| | | 分泌物 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0.0 |
| 合計 | | | 330 | 6 | 0 | 0 | 0 | - |
| 平均 | | | 110 | 2 | 0 | 0 | 0 | - |

^a: 委員会指令 67/548/EEC の基準に従う 24、48 および 72 時間の採点の平均値

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

Fluxapyroxad

3. 皮膚感作性

3-1. モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 6)

試験機関：

(GLP 対応)

報告書作成年：

検体純度：

供試動物：Dunkin Hartley (CrI:HA)系モルモット 雌 試験群 20 匹 対照群 10 匹

試験開始時週齢：雌 5-8 週齢

試験開始時体重：雌 372-420 g

試験期間：48 時間観察

試験操作：[Maximization 法]

方法：

用量設定根拠；

これらの結果から、皮内投与には 5%、感作経皮投与には 60%検体を、惹起経皮投与には 25%検体濃度を選択した。

本試験：

(感作皮内投与) 検体適用群の皮内投与は予備試験と同様に行った。溶媒対照群には検体を含まない賦形剤を同様に投与した。投与 24 時間後に皮膚反応を評価した。

(感作経皮投与) 感作皮内投与 7 日後に検体適用群では投与部位に 60%検体ペースト 1 g を 2 × 4 cm のガーゼパッチに載せ、刈毛した頸部皮膚に 48 時間閉塞貼付した。被覆除去直後に皮膚反応を評価した。

溶媒対照群の動物には、1%CMC 溶液は影響がないと考えられたので、投与しなかった。

(惹起処置) 最終感作の 14 日後に検体適用群および陰性対照群とも刈毛した側腹部に 25%検体懸濁液 0.5mL を 2 × 2cm のガーゼパッチに載せ、24 時間閉塞貼付した。

観察項目： 惹起適用の被覆除去 24 および 48 時間後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。紅斑、浮腫等の判定は以下の Magnusson および Kligman の評点法に従った。皮膚反応を有する動物の割合が 30%以上であった場合に感作性陽性と判断した。

表. 採点基準

| 皮膚反応の程度 | 評点 |
|--------------|----|
| 反応なし | 0 |
| 散在性の軽度紅斑 | 1 |
| 中程度および瀰漫性の紅斑 | 2 |
| 重度の紅斑および浮腫 | 3 |

結果： 各観察時間における感作変化が認められた動物数を下表に示す。

検体の皮内感作では検体適用群および陰性対照群の動物ともに、フロイント完全アジュバントおよび 5%検体懸濁液(1%CMC 溶液の検体懸濁液とフロイント完全アジュバント/0.9%NaCl (1:1)の混合液)適用部位に重度の紅斑および浮腫(程度 3)が、さらに試験群の動物では 5%検体懸濁液(1%CMC 溶液に懸濁)適用部位に中程度および融合紅斑(程度 2)が認められた。経皮感作では検体適用群で中程度および融合紅斑(程度 2)の他に一部開裂した痂皮形成が全例に認められた。経皮惹起では検体適用群において、はっきりしたあるいは斑状紅斑(程度 1)が被覆除去 24 および 48 時間後にそれぞれ 2/20 および 1/20 例に認められ、感作陽性率は 10%であった。溶媒対照群では被覆除去 24 時間後に中程度および融合紅斑(程度 2)、48 時間後にはっきりしたあるいは斑状紅斑(程度 1)が各 1/10 例ずつ認められ、感作陽性率は 10%であった。当該試験実施施設で行われた陽性対照(HCA)の感作陽性率では 3 試験の平均が 93%で、試験系の感受性および試験方法の妥当性が確認された。

表. 試験成績の概要

| 試験群 | | 感作 | | 惹起 | 動物数 | 観察時間 | 皮膚反応動物数/供試動物数 | | | | 陽性率 (%) |
|-----|------|-------|-----|-----------|-----|------|---------------|---|---|---|---------|
| | | 皮内 | 経皮 | 経皮 | | | 皮膚反応評点 | | | | |
| | | | | | | | 0 | 1 | 2 | 3 | |
| 検体 | 検体 | 5% | 60% | 25% 検体 | 20 | 24 | 18 | 2 | 0 | 0 | 10 |
| | | | | | | 48 | 19 | 1 | 0 | 0 | |
| | 溶媒対照 | 1%CMC | 無処置 | | 10 | 24 | 9 | 0 | 1 | 0 | 10 |
| | | | | | | 48 | 9 | 1 | 0 | 0 | |

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

Fluxapyroxad

以上の結果から、本検体の皮膚感作性は陰性であると判断される。

本試験の直近に実施した陽性対照物質の試験は次の表のとおりであり、試験系は担保されたと判断した。

| プロジェクト 番号 | 実施日 | 試験群 | 惹 起 (陽性反応動物数) | | | | | |
|----------------|-----------------|-------|---------------|-------|-------|-----------------|------|------|
| | | | 陽性対照物質 | | | 溶媒 (Lutrol 400) | | |
| | | | 24 h | 48 h | 合計 | 24 h | 48 h | 合計 |
| 30H0288/982070 | 2005年 8-9月 | 陰性対照群 | 0/5 | 0/5 | 0/5 | 0/5 | 0/5 | 0/5 |
| | | 陽性対照群 | 10/10 | 9/10 | 10/10 | 0/10 | 0/10 | 0/10 |
| 30H0288/982077 | 2006年 8-9月 | 陰性対照群 | 0/5 | 0/5 | 0/5 | 0/5 | 0/5 | 0/5 |
| | | 陽性対照群 | 8/10 | 6/10 | 8/10 | 0/10 | 0/10 | 0/10 |
| 30H0288/982083 | 2007年 11-12月 | 陰性対照群 | 0/5 | 0/5 | 0/5 | 0/5 | 0/5 | 0/5 |
| | | 陽性対照群 | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 0/10 | 0/10 | 0/10 |

陽性対照物質 : Alpha-Hexyl cinnamaldehyde 原体 (85%)

感作 皮内投与 5% パラフィン油、5% 完全フロントアジュバント/生理食塩水

経皮投与 10% Lutrol 400

惹起 経皮投与 5% Lutrol 400

4. 急性神経毒性

4-1. Wistar 系ラットを用いた急性経口神経毒性試験

(資料 7)

試験機関：

(GLP 対応)

報告書作成年：

検体純度：

供試動物：Wistar 系 Crl:WI (Han) ラット 1 群 雌雄各 10 匹

試験開始時：雌雄 約 50 日齢

投与開始時体重：雄 219.6-241.7 g 雌 157.7-189.4 g

試験期間：14 日間観察

投与方法：検体を 1%カルボキシメチルセルロース (CMC) 水溶液に懸濁して、0、125、500 および 2000 mg/kg 体重の用量で単回経口投与した。投与容量は 10 mL/kg 体重とし、投与期間中、検体懸濁液をマグネティックスターラーで混合し、均一性を維持した。

用量設定根拠：

検査項目および結果：

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。

試験期間中、死亡は認められなかった。

125 mg/kg 群の雄 1 例の両前肢に試験 7-13 日まで皮膚病変が認められたが、この所見は用量依存性がなく、検体投与に関連はないと考えられた。

体重変化；動物を無作為に各用量群に配分するために 1 回目の機能観察総合検査 (FOB) 前 (投与 7 日前) および試験期間中は FOB 実施時 (投与日、7 日および 14 日) に体重を測定した。

表 1 のように 125mg/kg 群の雌でのみ投与 7 および 14 日に有意な体重増加が認められたが、用量依存性が認められないため、検体投与に関連はないと考えられた。

表 1. 体重

| 測定時期 | 性別/投与量 (mg/kg) | | | | | |
|---------|----------------|-----|------|---------|-----|------|
| | 雄 | | | 雌 | | |
| | 125 | 500 | 2000 | 125 | 500 | 2000 |
| 投与 7 日 | | | | 156.9 ↑ | | |
| 投与 14 日 | | | | 128.0 ↑ | | |

対照群を 100%とした際の値

統計学的解析：Dunnett 検定 (両側) ↑ : $p \leq 0.05$

機能観察総合検査 (FOB) ; 投与 7 日前 (-7 日)、投与日 (投与後 0 日)、投与 7 および 14 日に、全動物を対象として、以下の項目の検査を行った。

1) ホームケージ観察

姿勢、振戦、痙攣、異常行動、歩行異常、その他の異常

2) オープンフィールド (50 × 50 cm、高さ 25 cm) 観察

ケージから取り出し時の行動、被毛、皮膚、流涎、鼻漏、流涙、眼/瞳孔径、姿勢、
眼瞼閉鎖、呼吸、振戦、痙攣、異常行動、歩行異常、活動/覚醒レベル、糞 (糞塊数/外観/硬さ) /2 分、尿 (量/色調) /2 分、立ち上がり回数/2 分

3) 感覚運動検査/反射

接近反応、触覚反応、視覚 (視覚性置き直し反応)、瞳孔反射、耳介反射、聴覚 (驚愕反応)、運動協調性 (立ち直り反応)、取り扱い時の行動、発声、痛覚反応 (テイルピンチ)、前肢握力、後肢握力、着地開脚幅、その他所見

ホームケージ観察において検体投与に関連する変化は認められなかった。

オープンフィールド観察において、対照群に比し変化の認められた所見を表 2 に示す。

表 2. FOB 異常所見

| 所見 | 検査時期 | 性別/投与量 (mg/kg) | | | | | | | |
|-----------------------|------------|----------------|------|------------------|-------------------|---|-----|-----|------|
| | | 雄 | | | | 雌 | | | |
| | | 0 | 125 | 500 | 2000 | 0 | 125 | 500 | 2000 |
| 活動/覚醒レベル (探索活動の低下) | 投与後 0 日 | 0/10 | 5/10 | 9/10 | 7/10 | | | | |
| 着地開脚幅 (cm) | | 10.4 | 11.1 | 11.5 | 11.9 [↑] | | | | |
| 立ち上がり回数/2 分 | | 2.8 | 1.4 | 0.2 [↓] | 0.2 [↓] | | | | |

統計学的解析 : Kruskal-Wallis+Wilcoxon 検定 (両側) ^{↑↓} : p ≤ 0.01

観察台の探索活動の低下がすべての投与群の雄で認められたが、用量依存性がないことから検体投与に関連がなく、毒性学的に意義がないと考えられた。

着地開脚幅が 2000 mg/kg 群雄の投与後 0 日でのみ、わずかであるが、有意に増加した。さらに、立ち上がり回数の有意な減少が 500 および 2000 mg/kg 群雄で認められた。これらの所見は検体投与当日に観察されたので投与関連性があると考えられた。

自発運動量の測定 ; 全動物を対象として、FOB 検査と同じ日 (-7 日、0 日、7 日および 14 日) に自発運動量を 60 分間 (5 分 × 12 セッション) 測定した。

運動量において統計学的有意差が認められた検査時期を表 3 に示す。

表 3. 自発運動量

| 検査時期/ セッション | 性別/投与量 (mg/kg) | | | | | |
|----------------|----------------|-------|------|--------|------|-------------|
| | 雄 | | | 雌 | | |
| | 125 | 500 | 2000 | 125 | 500 | 2000 |
| 投与後 0 日 | 1 | | 76 ↓ | 67 ↓ | | |
| | 2 | | 76 ↓ | 42 ↓ | | 54 ↓ 37 ↓ |
| | 3 | | 57 ↓ | 22 ↓ | | 43 ↓ 28 ↓ |
| | 4 | | 35 ↓ | 9 ↓ | 31 ↓ | 19 ↓ 11 ↓ |
| | 5 | | 24 ↓ | 10 ↓ | 28 ↓ | 24 ↓ 10 ↓ |
| | 合計 | | 66 ↓ | 45 ↓ | | 61 ↓ 43 ↓ |
| 投与後 7 日 | 9 | | 19 ↓ | | | |
| | 12 | 591 ↑ | | 1220 ↑ | | |
| 投与後 14 日 | 6 | | | | | 147 ↑ 182 ↑ |

対照群を 100%とした際の値

統計学的解析 : Kruskal-Wallis+Wilcoxon 検定 (両側) ↑ ↓ : $p \leq 0.05$, ↑ ↓ : $p \leq 0.01$

投与後 0 日の総運動量は 500 および 2000 mg/kg 群の雌雄とも有意に減少し、雄では 1-5 セッション、雌では 2-5 セッションまで有意に減少した。これらの変化は投与に関連があると考えられた。また、その他の有意な増減は用量依存性がなく、総運動量に影響もないので、投与に関連がないと考えられた。

肉眼的病理検査 ; 試験終了時に各群雌雄各 5 匹 (動物番号の小さい順) の生存動物を対象に、深麻酔し、Karnovsky 固定液を用いて灌流固定した後、剖検した。

肉眼的病変は認められなかった。

臓器重量 ; 肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、脳 (嗅球を除く) 重量を測定し、対体重比を算出した。

(統計学的解析 : Kruskal-Wallis H and Wilcoxon test, two side)

脳重量に対照群との有意な差は認められなかった。

病理組織学的検査 ; 肉眼的病理検査を行った動物から、下記の臓器/組織を摘出し、対照群および高用量群について病理標本を作製し、鏡検した。なお、肉眼的異常病変は全群について鏡検した。

1) パラフィン包埋切片 (ヘマトキシリン・エオジン染色)

脳 (横断切片) ; 前頭葉、頭頂葉 (間脳を含む)、中脳 (後頭および側頭葉を含む)、橋、小脳、延髄

眼 ; 眼 (網膜を含む)、視神経

脊髄 (横断および縦断切片) ; 頸部膨大部 (C3-C6)、腰部膨大部 (L1-L4)

末梢神経系 ; ガッサー神経節および神経、腓腹筋

その他 ; 肉眼的異常病変

2) プラスチック（エポキシ樹脂）包埋切片（アズール II-メチレンブルー-塩基性フクシン染色）

末梢神経系；背根神経節 (C3-C6)、背根線維 (C3-C6)、腹根線維 (C3-C6)、背根神経節 (L1-L4)、背根線維 (L1-L4)、腹根線維 (L1-L4)、近位坐骨神経、近位脛骨神経 (膝部)、遠位脛骨神経 (下肢部)

表 4 のように遠位脛骨神経の軸索変性が 2000mg/kg 群の雄で 1/5 例に認められたが、低頻度であり、雌雄同一性も認められないため、毒性学的意義は無く検体投与に関連しないものと判断した。

表 4. 神経病理学的異常所見

| 組織/病変 | 性別/投与量 (mg/kg) | | | | | | | |
|------------|----------------|-----|-----|------|---|-----|-----|------|
| | 雄 | | | | 雌 | | | |
| | 0 | 125 | 500 | 2000 | 0 | 125 | 500 | 2000 |
| 遠位脛骨神経軸索変性 | 0/5 | - | - | 1/5 | | - | - | |

- : 検査せず。空欄は所見なし。

以上の結果から、本剤を限界用量の 2000 mg/kg まで投与したラットに対する急性神経毒性試験における影響として、着地開脚幅の増加が 2000 mg/kg 群雄、立ち上がり回数の減少が 500 mg/kg 以上の群の雄で認められ、さらに 500 mg/kg 以上の群の雌雄で自発運動量の減少が投与当日のみ認められた。しかし、神経系に投与関連性のある病理組織学的変化は認められなかった。したがって、無毒性量は雌雄とも 125 mg/kg と判断され、500mg/kg 以上では神経毒性作用が認められた。

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

Fluxapyroxad

5. 急性遅発性神経毒性

ラットを用いた急性経口毒性試験および急性神経毒性試験の結果より、遅発性神経毒性の概念がないことから当該試験は不要と判断した。

6. 90 日間反復経口投与毒性

6-1. ラットを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験

(資料 8)

試験機関：

(GLP 対応)

報告書作成年：

検体純度：

供試動物：Wistar 系 CrI:WI (Han) ラット 1 群 雌雄各 10 匹

試験開始時週齢：雌雄 約 6 週齢

試験開始時体重：雄 148.7-176.7 g 雌 118.6-140.2 g

投与期間：3 ヶ月間 ()

投与方法：濃度別に検体を直接飼料に混合して、プレミックスを調製した。これに飼料を混合して、それぞれ 0、100、500、2000 および 6000 ppm の濃度とし、3 ヶ月間にわたって随時摂食させた。混餌は 4 週間ごとに調製した。

用量設定根拠：

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について、毎日観察した。詳細な一般状態の観察は全動物を対象として、投与前期間およびその後、毎週行った。また、動物を標準観察台に移し、以下の項目について検査した。

取り扱い時の異常行動、被毛、皮膚、姿勢、流涎、呼吸、活動/覚醒レベル、振戦、痙攣、異常行動、歩行異常、流涙、眼瞼閉鎖、眼球突出、糞(外観/硬さ)、尿、瞳孔径

検体の投与による一般状態の変化および死亡例は認められなかったが、100 ppm 群の雌 1 例が投与 21 日に自然発生的に死亡した。

体重変化；投与期間中全動物の体重を毎週測定した。

体重に有意差の認められた時期の対照群に対する比率および試験終了時の累計体重増加を表 1 に示す。

表 1. 体重

| 所見 | | 性別/投与量 (ppm) | | | | | | | |
|--------|---------|--------------|-----|------|------|-----|-----|------|------|
| | | 雄 | | | | 雌 | | | |
| | | 100 | 500 | 2000 | 6000 | 100 | 500 | 2000 | 6000 |
| 体重 | 投与 42 日 | | | | | | | | 92 ↓ |
| | 投与 49 日 | | | | | | | | 90 ↓ |
| | 投与 56 日 | | | | | | | | 89 ↓ |
| | 投与 63 日 | | | | | | | | 90 ↓ |
| | 投与 70 日 | | | | | | | | 89 ↓ |
| | 投与 77 日 | | | | | | | | 88 ↓ |
| | 投与 84 日 | | | | 91 ↓ | | | | 87 ↓ |
| | 投与 91 日 | | | | 92 ↓ | | | | 87 ↓ |
| 累積体重増加 | | | | | 86 ↓ | | | | 72 ↓ |

対照群を 100%とした際の値

統計学的解析 : Dunnett 検定 (両側) ↓ : $p \leq 0.05$, ↓↓ : $p \leq 0.01$

体重は 6000 ppm 群の雄では投与 84 日から、雌では投与 42 日から試験終了まで有意に抑制された。

体重増加は 6000 ppm 群の雄では投与 7、84 日から試験終了まで、雌では投与 28 日および 42 日から試験終了まで有意に抑制され、投与期間中の累積体重増加は対照群に比し雄で 86%、雌で 72%と抑制された。

摂餌量および食餌効率 ; ケージごとの摂餌量を毎週 1 回測定し、食餌効率も算出した。

雄において、摂餌量は一般的に試験期間中増加していたが、投与時期で一定の傾向もなく、用量依存性も認められなかった。したがって、毒性学的意義はないと考えられた。

雌の摂餌量は 6000 ppm 群で試験期間中一貫して減少し、投与 84 日の減少が最大 (対対照比 84%) であった。

食事効率に投与の影響は認められなかった。

飲水量 ; ケージごとの飲水量を毎週 1 回測定し、平均飲水量 (g/day) を算出した。

雄では試験期間中増加していたが、投与時期で一定の傾向もなく、用量依存性も認められなかった。したがって、毒性学的意義はないと考えられた。

雌では、いずれの用量においても、検体投与に起因する様な変化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は表 2 の通りであった。

表 2. 平均検体摂取量

| 投与量 (ppm) | | 100 | 500 | 2000 | 6000 |
|----------------------|---|-----|------|------|------|
| 平均検体摂取量 mg/kg/day | 雄 | 6.1 | 31.2 | 126 | 407 |
| | 雌 | 7.3 | 35.1 | 144 | 424 |

機能観察総合検査 (FOB)：全動物を対象として、投与終了時に、以下の項目について FOB 検査を行った。

1) ホームケージ観察

姿勢、振戦、痙攣、異常行動、歩行異常、その他の異常

2) オープンフィールド (50 × 50 cm、高さ 25 cm) 観察

ケージから取り出し時の行動、被毛、皮膚、流涎、鼻漏、流涙、眼/瞳孔径、姿勢、眼瞼閉鎖、呼吸、振戦、痙攣、異常行動、歩行異常、活動/覚醒レベル、糞 (糞塊数/外観/硬さ/2分)、尿 (量/色) /2分、立ち上がり回数/2分

3) 感覚運動検査/反射

接近反応、触覚反応、視覚 (視覚性置き直し反応、瞳孔反射、耳介反射、聴覚 (驚愕反応)、運動協調性 (立ち直り反応)、取り扱い時の行動、発声、痛覚反応 (テイルピンチ)、前肢握力、後肢握力、着地開脚幅、その他所見

ホームケージおよびオープンフィールド観察、感覚運動/反射検査において、検体投与に関連する変化は認められなかった。

定量的検査項目において、雄で着地開脚幅および後肢握力は表 3 の様な変動が認められたが、用量依存性もなく、毒性学的意義はないと考えられた。また、6000 ppm 群の雌で着地開脚幅の縮小 (9.3 cm) が認められたが、背景データの範囲内 (7.8-11.6 cm) にあり、毒性学的意義はないと考えられた。

表 3. FOB

| 検査項目 | 性別・投与量 (ppm) | | | | | | | |
|-------|--------------|------|------|------|-----|-----|------|------|
| | 雄 | | | | 雌 | | | |
| | 100 | 500 | 2000 | 6000 | 100 | 500 | 2000 | 6000 |
| 着地開脚幅 | | 111↑ | 110↑ | | | | | 86↓ |
| 後肢握力 | 111↑ | | | | | | | |

対照群を 100%とした際の値

統計学的方法：Kruskal-Wallis+Wilcoxon 検定 (両側) ↑ ↓ : $p \leq 0.05$ 、↑↓ : $p \leq 0.01$

自発運動量の測定；全動物を対象として、FOB 検査と同じ日 (試験終了時) に自発運動量を 60 分間 (5 分 × 12 セッション) 測定した。

運動量において表 4 のような増減が認められたが、雌雄同一性も用量依存性も認められないことから、毒性学的意義はないと考えられた。

表 4. 自発運動量

| セッション | 性別・投与量 (ppm) | | | | | | | |
|-------|--------------|-------|-------|------|-------|-----|------|------|
| | 雄 | | | | 雌 | | | |
| | 100 | 500 | 2000 | 6000 | 100 | 500 | 2000 | 6000 |
| 2 | | | | | 128 ↑ | | | 75 ↓ |
| 3 | | | 168 ↑ | | | | | |
| 6 | 112 ↑ | 392 ↑ | | | | | | |

対照群を 100%とした際の値

統計学的方法：Kruskal-Wallis+Wilcoxon 検定（両側）↑ ↓ : $p \leq 0.05$, ↑↓ : $p \leq 0.01$

血液学的検査：投与終了時に、約 16-20 時間絶食させた全動物を対象として、麻酔下で後眼窩静脈叢から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

白血球数 (WBC)、赤血球数 (RBC)、ヘモグロビン量 (Hb)、ヘマトクリット値 (HCT)、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球色素量 (MCH)、平均赤血球色素濃度 (MCHC)、血小板数 (PLT)、白血球百分比 (WBC-Dif)、網状赤血球数 (RET)、プロトロンビン時間 (PTT)

統計学的有意差の認められた項目を表 5 に示す。

Hb および MCHC の減少が 6000 ppm 群の雌で認められた。PTT の短縮が 500 ppm 以上の群の雌で認められた。

100 ppm 群の雌の MCHC の減少は赤血球の検査項目の唯一の変化であり、500 および 2000 ppm 群の PLT の増加は用量依存性がなく、投与関連性がないと考えられた。

表 5. 血液学的検査

| 検査項目 | 性別・投与量 (ppm) | | | | | | | |
|------|--------------|-----|------|------|------|-------|-------|------|
| | 雄 | | | | 雌 | | | |
| | 100 | 500 | 2000 | 6000 | 100 | 500 | 2000 | 6000 |
| Hb | | | | | | | | 97 ↓ |
| MCHC | | | | | 98 ↓ | | | 98 ↓ |
| PLT | | | | | | 114 ↑ | 116 ↑ | |
| PTT | | | | | | 92 ↓ | 83 ↓ | 74 ↓ |

対照群を 100%とした際の値

統計学的方法：Kruskal-Wallis+Wilcoxon 検定（両側）↑ ↓ : $p \leq 0.05$, ↑↓ : $p \leq 0.01$

血液生化学的検査：血液学的検査用の採血と同時に採血した血液から得た血清を用いて、以下の項目の測定を行った。

アラニントランスアミナーゼ (ALT)、アスパラギン酸アミノ基転移酵素 (AST)、アルカリフォスファターゼ (ALP)、γグルタミルトランスアミナーゼ (GGT)、ナトリウム (Na)、カリウム (K)、クロール (Cl)、無機リン酸 (INP)、カルシウム (Ca)、尿素 (Urea)、クレアチニン (Crea)、グルコース (Gluc)、総ビリルビン (T. Bil)、総タンパク (T. Pro)、アルブミン (Alb)、グロブリン (Glob)、トリグリセリド (TG)、コレステロール (Chol)、マグネシウム (Mg)

統計学的有意差の認められた項目を表 6 に示す。

GGT の増加が 2000 ppm 群の雄および 6000 ppm 群の雌雄で認められたが、肝障害徴候 (ALT または AST 値の上昇) は認められなかった。したがって、肝臓のミクロソーム系酵素誘導の間接的示唆であると考えられる。その他に肝臓酵素誘導と一致する変化として、T. Bil および AST の減少を伴う Chol および TG の増加であるが、AST の低下に伴う肝機能障害は認められないので、ALP の減少とともに毒性学的意義はないと考えられた。

Chol の増加が雌のすべての投与群および雄の 2000 ppm 以上の群で認められたが、雌の対照群の値 (1.20 mmol/L) は背景データの範囲 (1.38-2.13 mmol/L) より低く、100ppm 群の値 (1.64 mmol/L) は背景データの範囲にあることから、100 ppm 群の値は生理学的変動の範囲内にあると考えられた。TG の増加が 2000 ppm 群の雌および 6000 ppm 群の雌雄で認められた。

2000 および 6000 ppm 群において雄では Alb および Glob の増加を伴う総蛋白の増加が認められ、これは肝臓による輸送蛋白の合成亢進に関連しており、Urea の増加と一致している。Ca および INP の増加、T. Bil、Gluc および Cl の減少が認められた。雌でも Glob の増加を伴う T. Pro の増加 (さらに 6000 ppm 群では Alb の増加を伴う)、T. Bil および Cl の減少が、6000 ppm 群では K および INP の増加、Gluc の減少が認められた。

500 ppm 群において雄では T. Bil の減少、Ca の増加、雌では Glob の増加、T. Bil の減少が認められた。

Na の増加が 100 および 500 ppm 群の雌で認められたが、用量依存性が認められないので、投与関連性はないと考えられた。

表 6. 血液生化学的検査

| 検査項目 | 性別・投与量 (ppm) | | | | | | | |
|------------------|--------------|-------|-------|---------|-------|-------|-------|--------|
| | 雄 | | | | 雌 | | | |
| | 100 | 500 | 2000 | 6000 | 100 | 500 | 2000 | 6000 |
| AST | | 70 ↓ | 68 ↓ | 57 ↓ | | | 74 ↓ | 76 ↓ |
| ALP | | | | | | | 72 ↓ | |
| GGT ^a | | (0) | (8 ↑) | (262 ↑) | | (1) | (1) | (64 ↑) |
| Na | | | | | 101 ↑ | 101 ↑ | | |
| K | | | | | | | | 105 ↑ |
| Cl | | | 99 ↓ | 98 ↓ | | | 98 ↓ | 97 ↓ |
| INP | | | 115 ↑ | 115 ↑ | | | | 123 ↑ |
| Ca | | 102 ↑ | 105 ↑ | 107 ↑ | | | 104 ↑ | 108 ↑ |
| Urea | | | 107 ↑ | 110 ↑ | | | | |
| Gluc | | 97 | 89 ↓ | 81 ↓ | | | 107 | 90 ↓ |
| T. Bil | | 73 ↓ | 68 ↓ | 75 ↓ | | 84 ↓ | 84 ↓ | 87 |
| T. Pro | | | 109 ↑ | 112 ↑ | | 105 | 112 ↑ | 117 ↑ |
| Alb | | | 104 ↑ | 108 ↑ | | 100 | 104 | 109 ↑ |
| Glob | | | 115 ↑ | 116 ↑ | | 111 ↑ | 123 ↑ | 131 ↑ |
| TG | | | | 185 ↑ | | | 144 ↑ | 358 ↑ |
| Chol | | | 153 ↑ | 223 ↑ | 137 ↑ | 174 ↑ | 230 ↑ | 320 ↑ |

対照群を 100%とした際の値

^a: GGT の () 内の値は絶対値 (nkat/L) を示す。対照群の値は 0 であった。

統計学的方法: Kruskal-Wallis+Wilcoxon 検定 (両側) ↑ ↓ : $p \leq 0.05$, ↑ ↓ : $p \leq 0.01$

矢印のない値は有意差なし。

血中ホルモン (甲状腺ホルモン系) の測定: 投与終了時に、少なくとも 16 時間絶食させた全動物 (各群雌雄各 10 例) を対象として、断頭後、血液を採取し、トリヨウドチロニン (T3)、サイロキシン (T4)、甲状腺刺激ホルモン (TSH) の測定を行った。

表 7. 甲状腺ホルモンおよび甲状腺刺激ホルモン

| 検査項目 | 性別・投与量 (ppm) | | | | | | | |
|------|--------------|-------|-------|-------|-----|-------|-------|-------|
| | 雄 | | | | 雌 | | | |
| | 100 | 500 | 2000 | 6000 | 100 | 500 | 2000 | 6000 |
| T3 | 126 ↑ | 132 ↑ | 138 ↑ | 142 ↑ | | | 139 ↑ | 139 ↑ |
| T4 | 111 ↑ | 119 ↑ | | | | 126 ↑ | 137 ↑ | 126 ↑ |
| TSH | | | | | | | 122 ↑ | 134 ↑ |

対照群を 100%とした際の値

統計学的方法: Kruskal-Wallis+Wilcoxon 検定 (両側) ↑ : $p \leq 0.05$, ↑ : $p \leq 0.01$

雄では T3 の増加がすべての投与群で認められた。T4 の増加が 100 および 500 ppm 群で認められたが、用量依存性がなく、6000 ppm 群では対照群と差が認められないことから、これらの増加は投与に関連しないと考えられた。

雌では 2000 および 6000 ppm 群で T3、T4 および TSH の増加が認められ、500 ppm 群では T4 の増加が認められた。

T3 および T4 の増加は用量依存性がなく、また動物の適応反応の一環であると考えられる。したがって検体投与に関連しないが、TSH の増加は用量依存性があり、検体に起因すると考えられる。

尿検査；血液学的検査と同時期に、各動物を代謝ケージに移して（絶食、絶水下で）一晚蓄尿を採取し、以下の項目について検査した。

pH、蛋白、Glu、ケトン体、Urob、Bil、潜血、比重、沈渣、尿量、色調、混濁度
統計学的有意差の認められた項目を表 8 に示す。

表 8. 異常尿検査値

| 検査項目 | 程度 | 性別・投与量 (ppm) | | | | | | | | | |
|------|----|--------------|-----|-----|------|------|---|-----|-----|------|------|
| | | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
| | | 0 | 100 | 500 | 2000 | 6000 | 0 | 100 | 500 | 2000 | 6000 |
| 移行上皮 | ≤1 | 9 | 7 | 7 | 3 | 10 | | | | | |
| | ≥2 | 1 | 3 | 3 | 7↑ | 0 | | | | | |

統計学的方法：Fisher 直接確率検定（片側） ↑： $p \leq 0.01$

移行上皮細胞および円柱：0=なし、1=少数、2=多数、3=大量

上表のように移行上皮細胞の増加が 2000 ppm 群の雄で認められたが、用量依存性がないため、検体投与に関連性はないと考えられた。

眼科学的検査；投与開始前に全群の全動物を、投与 91 日に 6000 ppm 群と対照群の全動物を検査した。

検体投与関連性の所見は認められなかった。

臓器重量；試験終了時の全生存動物を対象として、麻酔下で断頭によって屠殺、放血後、以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

肝臓、腎臓、副腎、精巣、精巣上体、卵巣、子宮、脾臓、脳、心臓、胸腺、甲状腺

表 9 に統計学的有意差の認められた項目を示す。

肝臓重量の増加が 500 ppm 以上の群の雌雄で認められた。100 ppm 群の雄で肝臓重量の増加が認められたが、対体重比に増加が認められず、病理組織学的変化もないことから、投与に関連性はないと考えられた。

その他の臓器で認められた変化は体重が低いことに起因する変化、用量依存性のない変化あるいは絶対重量または対体重比のみの変化であり、投与関連性の病理組織学的変化もないことから、毒性学的意義はなく、検体投与に起因するものではないと判断した。

表 9. 臓器重量

| 臓器 | | 性別・投与量 (ppm) | | | | | | | |
|------|------|--------------|------|------|------|------|------|------|------|
| | | 雄 | | | | 雌 | | | |
| | | 100 | 500 | 2000 | 6000 | 100 | 500 | 2000 | 6000 |
| 最終体重 | | 106↑ | 98 | 99 | 90↓ | 99 | 100 | 99 | 87↓ |
| 副腎 | 重量 | | | | | | | | 83↓ |
| | 対体重比 | | | | 118↑ | 115↑ | | | |
| 脳 | 対体重比 | | | | 111↑ | | | | 110↑ |
| 腎臓 | 重量 | | | | | | | 110↑ | |
| 心臓 | 対体重比 | | | | 117↑ | | | | |
| 肝臓 | 重量 | 110↑ | 115↑ | 149↑ | 178↑ | | 113↑ | 141↑ | 157↑ |
| | 対体重比 | | 118↑ | 150↑ | 199↑ | | 113↑ | 141↑ | 180↑ |
| 甲状腺 | 重量 | 124↑ | | 122↑ | | | | | |
| | 対体重比 | | | | | | 113↑ | 113↑ | 125↑ |
| 精巣 | 対体重比 | | | | 120↑ | | | | |
| 胸腺 | 対体重比 | | 114↑ | | | | | | |

対照群を 100%とした際の値

Kruskal-Wallis H 検定および Wilcoxon 検定 (両側) : ↑ ↓ : $p \leq 0.05$, ↑↓ : $p \leq 0.01$

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

表 10 に投与関連性の所見を示す。

表 10. 肉眼的病理検査異常所見

| 検査項目 | 所見 | 性別・投与量 (ppm) | | | | | | | | | | |
|------|----|--------------|-----|-----|------|------|---|-----|-----|------|------|----|
| | | 雄 | | | | | 雌 | | | | | |
| | | 0 | 100 | 500 | 2000 | 6000 | 0 | 100 | 500 | 2000 | 6000 | |
| 肝臓 | 変色 | | | | | | | | | | | 10 |

6000 ppm 群の全例の雌で肝臓の変色 (暗褐色) が認められ、投与関連性が考えられるが、関連する病理組織学的異常所見は認められなかった。

病理組織学的検査 ; 肉眼的病理検査を行った動物から、下記の臓器/組織を摘出し、対照群および 6000 ppm 群の雌雄については全組織を、中間用量群の雌雄 (100、500、2000 ppm 群) については甲状腺 (上皮小体を含む)、肝臓および全ての肉眼的異常病変、さらに、雌については腎臓をヘマトキシリン・エオジンで染色して病理標本を作製し、鏡検した。

脳、下垂体、甲状腺、上皮小体、胸腺、気管、肺、鼻腔、咽頭、喉頭、心臓、大動脈、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、膵臓、精巣、精巣上体、前立腺/貯精囊、卵巣、子宮、卵管、腔、唾液腺 (下顎腺、舌下腺)、皮膚、雌の乳腺、食道、胃 (前胃、腺胃)、十二指腸、空腸 (パイエル板を含む)、回腸、盲腸、結腸、直腸、膀胱、リンパ節 (腸間膜

および腋窩)、骨髄(大腿骨)、坐骨神経、脊髄(頸髄、胸髄および腰髄)、眼(視神経を含む)、ハーダー腺、肉眼的異常病変

表 11 に投与関連性の所見を示す。

表 11. 病理組織学的異常所見

| 異常所見 | | 性別・投与量 (ppm) | | | | | | | | | |
|------|----------------|--------------|-----|-----|------|------|----|-----|-----|------|------|
| | | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
| | | 0 | 100 | 500 | 2000 | 6000 | 0 | 100 | 500 | 2000 | 6000 |
| 肝臓 | 検査動物数 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 9 | 10 | 10 | 10 |
| | 小葉中心性肝細胞肥大(計) | | 2 | 9 | 10 | 10 | | | 9 | 10 | 10 |
| | 軽微 | | 2 | 9 | 1 | 3 | | | 5 | 1 | |
| | 軽度 | | | | 4 | 2 | | | 4 | 3 | |
| | 中等度 | | | | 5 | 5 | | | | 6 | 10 |
| | 小葉中心性肝細胞壊死(計) | | | | | 9 | | | | | |
| | 軽微 | | | | | 5 | | | | | |
| 軽度 | | | | | 1 | | | | | | |
| 中等度 | | | | | 3 | | | | | | |
| 腎臓 | 検査動物数 | 10 | | | 1 | 10 | 10 | 9 | 10 | 10 | 10 |
| | 尿細管上皮色素沈着(計) | | | | | | 3 | 1 | | 3 | 10 |
| | 軽微 | | | | | | 3 | 1 | | 3 | 4 |
| | 軽度 | | | | | | | | | | 5 |
| 中等度 | | | | | | | | | | 1 | |
| 甲状腺 | 検査動物数 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 9 | 10 | 10 | 10 |
| | 濾胞細胞肥大/過形成(軽微) | 2 | 1 | 2 | 8 | 8 | | 1 | 4 | 5 | 6 |

統計検定未実施

肝臓において、500 ppm 以上の群の雌雄において、小葉中心性肝細胞肥大が用量依存的に増悪化していた。肝臓のミクロソーム酵素誘導に関連があると考えられる。また、6000 ppm 群の雄のみに、ミエリン様像が認められ、滑面小胞体の増殖を示唆していた。さらに、6000 ppm 群の雄のほとんどの動物では個別あるいは小グループの肝細胞に小葉中心性凝固壊死を伴っていた。100 ppm 群の雄 2/10 例で軽微な小葉中心性肝細胞の肥大が認められ、投与に対する適応反応を反映していることを無視できないが、血液生化学的検査所見がまったく認められていないので毒性学的意義はないと考えられる。

甲状腺の軽微な濾胞細胞肥大/過形成がすべての投与群で認められ、2000 および 6000 ppm 群の雌雄および 500 ppm 群の雌の発生頻度は高く投与の影響と考えられる。しかし、雄の 100 および 500 ppm 群は 1 ないし 2/10 例の発生で対照群と差がなく、100 ppm 群の雌では 1/9 例の発生のみであり、雌雄同一性も用量依存性も認められないことから、検体投与に関連しないと考えられた。

腎臓において、6000 ppm 群の雌では近位尿細管上皮に軽微ないし中等度の黄褐色色素の細胞質内沈着が認められた。2000 ppm 以下の群の雌の発生頻度は対照群と同等ないしそれ以下であり、検体投与に起因しないものと考えられた。

その他のすべての所見は単一の発生あるいは分布のパターンおよび程度が対照群と同等であり、検体投与に起因しないものと考えられた。

また本試験では、100 ppm 群の雌 1 例が投与 21 日に死亡したが、共食いにより組織がほとんどなく、死因を特定できなかった。

500 ppm以上で標的臓器は雌雄とも肝臓および甲状腺で、雌では腎臓も標的臓器であった。血液および血液生化学的検査項目の変化および病理所見は肝臓のミクロソーム酵素誘導を示唆しており、甲状腺ホルモンの変化、肝臓重量の増加、肝臓の小葉中心性肝細胞肥大および壊死の増加、甲状腺の濾胞細胞肥大/過形成の増加、腎臓の尿細管上皮色素沈着の増加等を生じた。また、6000 ppm群の雌雄では体重の抑制が認められ、雌では摂餌量の減少を伴っていた。

T3の増加が雄ではすべての投与群で、雌では2000および6000 ppm群で認められた。また、T4の増加が雌では500 ppm以上の群で認められたが、これらの増加は用量依存性がないため検体投与に関連しないと考えられ、2000 ppm以上の雌で認められたTSHの増加のみが検体に起因すると考えられる。

したがって、無毒性量は100 ppm (雄6.1 mg/kg/day、雌7.3 mg/kg/day) であると判断する。

6-2. マウスを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験

(資料 9)

試験機関：

(GLP 対応)

報告書作成年：

検体純度：

供試動物：C57BL/6J Rj 系マウス 1 群 雌雄各 10 匹

試験開始時週齢：雌雄 約 7 週齢

試験開始時体重：雄 20.5-23.3 g 雌 16.2-19.0 g

投与期間：3 ヶ月間 ()

投与方法：濃度別に検体を直接飼料に混合して、プレミックスを調製した。これに飼料を混合して、それぞれ 0、100、400、2000 および 6000 ppm の濃度とし、3 ヶ月間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は 4 週間隔で調製した。

用量設定根拠：

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について、毎日観察した。詳細な一般状態の観察は全動物を対象として、投与前期間およびその後、毎週行った。また、動物を標準観察台に移し、以下の項目について検査した。

取り扱い時の異常行動、被毛、皮膚、姿勢、流涎、呼吸、活動/覚醒レベル、振戦、痙攣、異常行動、歩行異常、流涙、眼瞼閉鎖、眼球突出、糞（外観/硬さ）、尿、瞳孔径

投与関連性の一般状態の変化は認められず、死亡例も認められなかった。

体重変化；投与期間中全動物の体重を毎週測定した。

体重に有意差の認められた時期の対照群に対する比率を表 1 に示す。

表 1. 体重および体重増加量

| 項目 | 検査時期 (投与後) | 性別・投与量 (ppm) | | | | | | | |
|----------|---------------|--------------|-----|------|------|-----|-----|------|------|
| | | 雄 | | | | 雌 | | | |
| | | 100 | 400 | 2000 | 6000 | 100 | 400 | 2000 | 6000 |
| 体重 | 28日 | | | | | | | | 95 ↓ |
| | 42日 | | | | 94 ↓ | | | | |
| | 49日 | | | | | | | | 94 ↓ |
| | 56日 | | | | 93 ↓ | | | | |
| | 63日 | | | | 94 ↓ | | | | |
| | 70日 | | | | 91 ↓ | | | | |
| | 77日 | | | | 90 ↓ | | | | |
| | 84日 | | | | 89 ↓ | | | | |
| | 91日 | | | | 87 ↓ | | | | |
| 体重 増加 | 28日 | | | | | | | | 76 ↓ |
| | 70日 | | | | 74 ↓ | | | | |
| | 77日 | | | | 73 ↓ | | | | |
| | 84日 | | | | 72 ↓ | | | | |
| | 91日 | | | | 67 ↓ | | | | |

対照群を 100%とした際の値

統計学的方法 : Dunnett 検定 (両側) ; ↓ : $p \leq 0.05$, ↓↓ : $p \leq 0.01$

雄で体重は 6000 ppm 群で投与 49 日を除き、投与 42-91 日まで有意に抑制され、摂餌量の軽度減少を伴っていた。体重増加も投与 70 日から投与終了まで有意に抑制された。

雌では体重は 6000 ppm 群で投与 28 および 49 日にのみ、体重増加は投与 28 日にのみ有意に抑制されたが、最終体重に対照群との差がないことから毒性学的に意義はないと考えられた。

摂餌量および食餌効率 : 全動物の摂餌量を毎週 1 回測定し、食餌効率も算出した。

統計学的有意差の認められた時期について、対照群に対する摂餌量の比率%を表 2 に示す。

表 2. 摂餌量

| 検査項目 | 検査時期 (投与後) | 性別・投与量 (ppm) | | | | | | | |
|------|---------------|--------------|-----|------|------|-----|-----|------|------|
| | | 雄 | | | | 雌 | | | |
| | | 100 | 400 | 2000 | 6000 | 100 | 400 | 2000 | 6000 |
| 摂餌量 | 7日 | | | | | | | | 80 ↓ |
| | 14日 | | | | | | | | 78 ↓ |
| | 21日 | | | | 85 ↓ | | | | |
| | 28日 | | | | | | | | 78 ↓ |
| | 35日 | | | | | | | | 77 ↓ |
| | 49日 | | | | 83 ↓ | | | | |
| | 91日 | | | | | | | | 82 ↓ |

対照群を 100%とした際の値

統計学的方法 : Dunnett 検定 (両側) ; ↓ : $p \leq 0.05$, ↓↓ : $p \leq 0.01$

摂餌量は、雄の 6000 ppm 群で対照群に比し投与期間中わずかに少なく、投与 21 および 49 日のみ有意に減少しており、体重の抑制を伴っていた。雌の 6000 ppm 群でも試験期間中減少しており、投与 7、14、28、35 および 91 日に有意に減少していたが、最終体重に影響がなく、毒性学的に意義はないと考えられた。

食餌効率も雌雄とも時々、有意な増加あるいは減少が認められたが、一定の傾向もなく、検体投与に関連しないと考えられた。

検体摂取量 ; 投与期間中の平均検体摂取量を表 3 に示す。

表 3. 平均検体摂取量

| 投与量 (ppm) | | 100 | 400 | 2000 | 6000 |
|----------------------|---|-----|-----|------|------|
| 平均検体摂取量 mg/kg/day | 雄 | 21 | 77 | 390 | 1136 |
| | 雌 | 32 | 128 | 610 | 1657 |

血液学的検査 ; 投与終了時に、約 16-20 時間絶食させた全動物 (各群雌雄各 10 例) を対象として、麻酔下で後眼窩静脈叢から血液を採取し、以下の項目について測定を行った。

白血球数 (WBC)、赤血球数 (RBC)、ヘモグロビン量 (Hb)、ヘマトクリット値 (HCT)、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球色素量 (MCH)、平均赤血球色素濃度 (MCHC)、血小板数 (PLT)、白血球百分比 (WBC-Dif)、網状赤血球数 (RET)

統計学的有意差の認められた項目を表 4 に示す。

表 4 のように有意差が認められたが、対照群との差がわずかであること、用量依存性がないこと、雌雄の片方にのみ認められていることから、毒性学的意義はないと考えられた。

表 4. 血液学的検査

| 検査項目 | 性別・投与量 (ppm) | | | | | | | |
|------|--------------|-----|------|-------|-------|-----|------|------|
| | 雄 | | | | 雌 | | | |
| | 100 | 400 | 2000 | 6000 | 100 | 400 | 2000 | 6000 |
| RBC | | | | | 105 ↑ | | | |
| Hct | | | | | 105 ↑ | | | |
| MCV | | | | 102 ↑ | | | | |

対照群を 100%とした際の値

統計学的方法：Kruskal-Wallis+Wilcoxon 検定（両側）↑：p≤0.05、↑↑：p≤0.01

血液生化学的検査；血液学的検査用の採血後、断頭により採血し、血清を用いて以下の項目の測定を行った。

アラニントランスアミナーゼ (ALT)、アスパラギン酸アミノ基転移酵素 (AST)、アルカリフォスファターゼ (ALP)、γグルタミルトランスアミナーゼ (GGT)、ナトリウム (Na)、カリウム (K)、クロール (Cl)、無機リン酸 (INP)、カルシウム (Ca)、尿素 (Urea)、クレアチニン (Crea)、グルコース (Gluc)、総ビリルビン (T. Bil)、総タンパク (T. Pro)、アルブミン (Alb)、グロブリン (Glob)、トリグリセリド (TG)、コレステロール (Chol)、マグネシウム (Mg)

統計学的有意差の認められた項目を表 5 に示す。

6000 ppm 群の雄で ALT および ALP 血清酵素活性の亢進、さらに Urea の有意な増加が認められた。6000 ppm 群の雌雄および 2000 ppm 群の雌で、Alb の減少を伴う T. Pro の減少が認められた。TG および Chol の減少が 400 ppm 以上の群の雄で、Chol の減少が 2000 ppm 以上の群の雌で認められた。

表 5. 血液生化学的検査

| 性別 | 雄 | | | | 雌 | | | | |
|------|-----------|-----|------|------|-------|-----|-----|------|------|
| | 投与量 (ppm) | 100 | 400 | 2000 | 6000 | 100 | 400 | 2000 | 6000 |
| 検査項目 | ALT | | | | 151 ↑ | | | | |
| | ALP | | | | 119 ↑ | | | | |
| | Urea | | | | 117 ↑ | | | | |
| | T. Pro | | | | 94 ↓ | | | 95 ↓ | 94 ↓ |
| | Alb | | | | 93 ↓ | | | 95 ↓ | 93 ↓ |
| | TG | | 80 ↓ | 69 ↓ | 42 ↓ | | | | |
| | Chol | | 87 ↓ | 71 ↓ | 47 ↓ | | | 76 ↓ | 67 ↓ |

対照群を 100%とした際の値

統計学的方法：Kruskal-Wallis+Wilcoxon 検定（両側）↑ ↓：p≤0.05、↑ ↓ ↓：p≤0.01

臓器重量；試験終了時の全生存動物を対象として、麻酔下で断頭によって屠殺、放血後、以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

肝臓、腎臓、副腎、精巣、精巣上体、卵巣、子宮、脾臓、脳、心臓、胸腺、甲状腺
表 6 に統計学的有意差の認められた項目を示す。

表 6. 臓器重量

| 臓器 | | 性別・投与量 (ppm) | | | | | | | |
|------|------|--------------|-------|-------|------|-----|------|------|------|
| | | 雄 | | | | 雌 | | | |
| | | 100 | 400 | 2000 | 6000 | 100 | 400 | 2000 | 6000 |
| 最終体重 | | | | | 86↓ | | | | |
| 脳 | 対体重比 | | | | 115↑ | | | | |
| | 重量 | | | | 125↑ | 89 | 89 ↓ | 89 | 100 |
| 副腎 | 対体重比 | | | | 167↑ | 85↓ | 83↓ | 88 ↓ | 98 |
| | 重量 | | | 113↑ | 128↑ | 111 | 108 | 117↑ | 130↑ |
| 肝臓 | 対体重比 | | | 118↑ | 148↑ | 103 | 102 | 112↑ | 128↑ |
| | 重量 | | 114 ↑ | 111 | 89 | | | | |
| 胸腺 | 対体重比 | 104 | 117 ↑ | 115 ↑ | 102 | | | | |
| | 重量 | | | 86 | 80 ↓ | | | | |
| 脾臓 | 重量 | | | | | | | | |
| 腎臓 | 対体重比 | | | | 115↑ | | | | |

対照群を 100%とした際の値

統計学的方法：Kruskal-Wallis H 検定および Wilcoxon 検定（両側）：↑ ↓：p ≤ 0.05、
↑↓：p ≤ 0.01

矢印のない数値は有意差なし。

肝臓の重量および対体重比は 2000 および 6000 ppm 群の雌雄ともに有意に増加した。また、6000 ppm 群の雄の副腎の重量および対体重比は有意に増加していたが、病理組織学的に変化が認められないので、検体投与の影響とは考えられなかった。

その他の臓器の重量あるいは対体重比の変化は用量依存性がなく、また投与関連性の病理組織学的変化もないことから、毒性学的意義はないと考えられた。

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。

認められた全ての肉眼的病変はいずれも用量非依存性あるいは対照群より発生頻度が低く、投与関連性がないと考えられた。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を行った動物から、下記の臓器/組織を摘出し、対照群および高用量群については全組織を、中間用量(2000、400 および 100 ppm)群については肝臓および全ての肉眼的異常病変のみを中性緩衝 4%ホルマリンに固定後、ヘマトキシリン・エオジンで染色して病理標本を作製し、鏡検した。さらに、対照群および高用量群の雄の肝臓について外側右葉および左葉の各 1 切片を Carnoy 液に固定後、免疫組織学化学的染色も行い、PCNA-陽性肝細胞について門脈域周囲（ゾーン 1）、中心静脈周囲（ゾーン 3）および中間層（ゾーン 2）別に評価した。

脳、下垂体、甲状腺、上皮小体、胸腺、気管、肺、鼻腔、咽頭、喉頭、心臓、大動脈、唾液腺(下顎腺、舌下腺)、肝臓、胆嚢、腎臓、脾臓、副腎、膵臓、精巣、卵巣、子宮、卵管、腔、精巣上体、前立腺、貯精嚢、食道、胃(前胃、腺胃)、十二指腸、

空腸/パイエル版、回腸、盲腸、結腸、直腸、膀胱、リンパ節(腸間膜および腋窩)、皮膚、雌の乳腺、骨髓(大腿骨)、坐骨神経、眼/視神経、脊髓(頸髄、胸髄および腰髄)、肉眼的異常病変

表 7 に主要な所見を示す。

表 7. 病理組織学的異常所見

| 臓器 | 所見 | 性別・投与量 (ppm) | | | | | | | | | |
|----|------------|--------------|-----|-----|------|------|----|-----|-----|------|------|
| | | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
| | | 0 | 100 | 400 | 2000 | 6000 | 0 | 100 | 400 | 2000 | 6000 |
| 肝臓 | 検査動物数 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| | 瀰漫性脂肪変性 合計 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| | 軽微 | 4 | 4 | 2 | | | 1 | | | 1 | 2 |
| | 軽度 | 4 | 5 | 4 | 3 | 4 | 4 | 5 | 5 | 4 | 5 |
| | 中等度 | 2 | 1 | 4 | 6 | 6 | 5 | 4 | 5 | 5 | 3 |
| | 高度 | | | | 1 | | | 1 | | | |
| | 多巣性壊死 合計 | | | 2 | 1 | 5 | | | 2 | | 1 |
| | 軽微 | | | 2 | 1 | 3 | | | 1 | | 1 |
| | 軽度 | | | | | 1 | | | | | |
| | 中等度 | | | | | 1 | | | | | |
| | 高度 | | | | | | | | 1 | | |
| | リンパ球浸潤 合計 | 5 | 4 | 7 | 9 | 7 | 3 | 7 | 5 | 5 | 6 |
| | 軽微 | 3 | 4 | 7 | 6 | 7 | 3 | 7 | 5 | 5 | 6 |
| | 軽度 | 1 | | | 3 | | | | | | |
| | 中等度 | 1 | | | | | | | | | |

統計検定未実施

投与動物において、肝臓の重量増加に関連する病理組織学的変化は認められなかった。全ての動物の肝臓で軽微ないし高度の瀰漫性脂肪変性および少数の動物の肝臓で多巣性壊死が認められたが、一定の領域に分布することはなく、ランダムに分布していた。したがって、これらの変化は検体投与に関連性はないと考えられた。

その他の全ての所見は単発あるいは対照群と同等のパターンおよび病変の程度であり、毒性学的意義は無いと考えられた。

6000 ppm 群の雌雄で摂餌量が減少し、雄では体重の抑制を伴っていた。明確な病理組織学的関連性は認められなかったが、2000 ppm 以上の雌雄では肝臓重量の増加が認められ、肝臓酵素誘導を示唆している。6000 ppm の雄のみ ALT/ALP の増加が認められ、肝臓細胞損傷の徴候を示していた。したがって、無毒性量は雌雄ともに 400 ppm (雄 : 77 mg/kg/day ; 雌 : 128 mg/kg/day) であると判断する。

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

Fluxapyroxad

(申請者注)

6-3. ビーグル犬を用いた 90 日間反復経口投与毒性試験

(資料 10)

試験機関:

(GLP 対応)

報告書作成年:

検体純度:

試験動物: 純系ビーグル犬 1 群 雌雄各 5 匹

試験開始時月齢: 雌雄 5-8 ヶ月齢

試験開始時体重: 雄 9.6-13.8 kg 雌 8.7-12.1 kg

投与期間: 3 ヶ月間 ()

投与方法: 濃度別に検体を直接飼料に混合して、プレミックスを調製した。これに飼料を混合して、それぞれ 0、300、1500、7500 (雌) および 10000 ppm (雄) の濃度の混餌を約 2 週間隔で調製した。混餌約 400g に水約 400g を添加してペースト状の餌として 3 ヶ月間にわたって毎日給餌した。

用量設定根拠:

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について、毎日観察した。詳細な一般状態の観察は全動物を対象として投与前期間および以降毎週、以下の項目について検査した。

取り扱い時の異常行動、被毛、皮膚、姿勢、粘膜、流涎、呼吸、活動/覚醒レベル、振戦、痙攣、異常行動、歩行異常、流涙、肉眼的腫脹/腫瘤、糞 (外観/硬さ)、尿 (量/色調)、瞳孔径

認められた主要な所見の発生頻度を表 1 に示す。

10000 ppm 群雄および 7500 ppm 群雌の全例で嘔吐が投与 0 および/または 1 日に認められ、検体混餌飼料の嫌悪のためと考えられた。300 ppm 群雌雄の各 1 例で 1 回のみ嘔吐が認められたが、低頻度であり、用量依存性もないので、投与関連性はないと考えられた。

軟便および下痢が表のように認められたが、散発的で、用量依存性もないので、投与関連性はないと考えられた。

表 1. 一般状態異常所見

| 所見 | | 性別・投与量 (ppm) | | | | | | | |
|-------|-------|--------------|-----|------|-------|----|-----|------|------|
| | | 雄 | | | | 雌 | | | |
| | | 0 | 300 | 1500 | 10000 | 0 | 300 | 1500 | 7500 |
| 観察動物数 | | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| 嘔吐 | 発生動物数 | | 1 | | 5 | | 1 | | 5 |
| | 観察数 | | 1 | | 8 | | 1 | | 5 |
| | 平均発現日 | | 21 | | 0 | | 62 | | 0 |
| 軟便 | 発生動物数 | 2 | 2 | | 1 | 1 | 2 | 1 | 1 |
| | 観察数 | 3 | 3 | | 1 | 1 | 3 | 3 | 1 |
| | 平均発現日 | 39 | 39 | | 34 | 7 | 11 | 21 | 34 |
| 下痢 | 発生動物数 | 2 | 1 | | | 2 | | 1 | |
| | 観察数 | 2 | 1 | | | 3 | | 1 | |
| | 平均発現日 | 21 | 27 | | | 12 | | 69 | |

注：空欄は発生なし。

死亡例は認められなかった。

体重変化：投与開始前は7日前、投与0日、以降毎週全動物を対象として測定した。

表2に投与終了時の体重の対照群に対する比率および累積平均体重増加(kg)を示す。

表 2. 体重および体重増加量

| 所見 | | 性別・投与量 (ppm) | | | | | | | |
|-------------|--|--------------|------|------|-------|------|------|------|------|
| | | 雄 | | | | 雌 | | | |
| | | 0 | 300 | 1500 | 10000 | 0 | 300 | 1500 | 7500 |
| 体重 (%) | | 100 | 101 | 105 | 102 | 100 | 95 | 96 | 97 |
| 平均体重増加 (kg) | | +2.3 | +2.1 | +2.8 | +2.4 | +2.5 | +2.2 | +2.3 | +2.2 |

体重：対照群を100%とした際の値

統計学的方法：Dunnett検定（両側）有意差なし（ $p \leq 0.05$ ）。

<体重> いずれの投与群の雌雄とも統計学的に有意な変化は認められなかった。

<体重増加> 7500 ppm 群の雌で平均体重増加は中および低用量群に比較して軽度抑制されたが、有意差は認められなかった。これは1例の摂餌量の減少を伴う体重減少(投与7および14日)に基因し、累積平均体重増加が同群の他の動物は2.3-2.6 kgに対して、1.4 kgと少なかったことによるものであった。その他の群では投与関連性の影響は認められなかった。

摂餌量および食餌効率：投与開始7日前から、各就業日、混餌約400 gに水約400 gを添加してペースト状の餌として給餌し、遅くとも2時間後に残餌を測定して各動物の摂餌量および食餌効率を算出した。

<摂餌量> 表 3 に全投与期間の平均摂餌率（給餌量に対する摂取率）を示す。

表 3. 平均摂餌率 (%)

| 性別 | 雄 | | | | 雌 | | | |
|-----------|-----|-----|------|-------|----|-----|------|------|
| | 0 | 300 | 1500 | 10000 | 0 | 300 | 1500 | 7500 |
| 投与量 (ppm) | 0 | 300 | 1500 | 10000 | 0 | 300 | 1500 | 7500 |
| 平均摂餌量 | 100 | 100 | 100 | 98 | 98 | 100 | 100 | 93 |

高用量群において、雄(10000 ppm)では有意差は認められなかったが、2匹の摂餌量の減少により投与38日まで平均摂餌量がわずかに少なかった。その後は給餌全量を摂取した。雌(7500 ppm)では平均摂餌量が減少し、投与1日は統計学的に有意(Dunnett両側検定; $p \leq 0.01$)であったが、主に2/5例の影響によるものであった。1例は、ほとんどの投与期間を通して中等度の摂餌量減少が認められ、軽度の体重抑制を伴っていた。他の1例は、時々軽度の摂餌量減少が試験第23日まで認められた。これらの摂餌量の減少は投与の影響と考えられた。中および低用量群では給餌全量を摂取し、検体投与の影響は認められなかった。

食餌効率に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は表 4 のとおりであった。

表 4. 平均検体摂取量

| 性別 | 雄 | | | 雌 | | |
|----------------------|-----|------|-------|-----|------|------|
| | 300 | 1500 | 10000 | 300 | 1500 | 7500 |
| 平均検体摂取量 mg/kg/day | 9 | 45 | 295 | 10 | 51 | 238 |

血液学的検査：投与 11/8(雄/雌)日前、投与 6 週(43/44 日)および 13 週(90/91 日)後に、少なくとも 16 時間絶食させた全生存動物を対象として、前腕橈側皮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(WBC)、赤血球数(RBC)、ヘモグロビン量(Hb)、ヘマトクリット値(HCT)、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球色素量(MCH)、平均赤血球色素濃度(MCHC)、血小板数(PLT)、白血球百分比(WBC-Dif)、網状赤血球数(RET)、部分トロンボプラスチン時間(PTPT)、プロトロンビン時間(PTT)

統計学的有意差の認められた項目を表 5 に示す。

10000 ppm 群の雄で大型非染色性細胞数の有意な減少、投与 13 週後に好中球比率の減少、リンパ球および好塩基球比率の増加が認められたが、WBC の変化はなく、雌(7500 ppm)ではこれに相当する変化がないので、毒性学的な意義はないと考えられた。また、投与 13 週後に雄で MCH の増加が認められたが、赤血球の検査項目で唯一の所見であり、毒性学的意義はないと考えられた。

7500 ppm 群の雌では PLT の有意な増加が認められたのみであった。この所見は他の凝固系の検査項目に変化はみられず、雄にもみられないので、毒性学的な意義はないと考えられた。

300 ppm 群の雌では投与 6 週後に Hct の減少がみられたが、用量依存性がなく検体投与に起因しないものと考えられた。

表 5. 血液学的検査

| 検査項目 | 検査時期 | 性別・投与量 (ppm) | | | | | |
|----------|------|--------------|------|-------|------|------|-------|
| | | 雄 | | | 雌 | | |
| | | 300 | 1500 | 10000 | 300 | 1500 | 7500 |
| MCH | 13 週 | | | 106 ↑ | | | |
| Hct | 6 週 | | | | 91 ↓ | | |
| PLT | 13 週 | | | | | | 141 ↑ |
| 好中球% | 13 週 | | | 80 ↓ | | | |
| リンパ球% | 13 週 | | | 131 ↑ | | | |
| 好塩基球% | 13 週 | | | 178 ↑ | | | |
| 大型非染色性細胞 | 6 週 | | | 67 ↓ | | | |

対照群を 100%とした際の値

統計学的方法 : Kruskal-Wallis+Wilcoxon 検定 (両側) ↑ ↓ : $p \leq 0.05$, ↑↓ : $p \leq 0.01$

矢印のない数値は有意差なし。

血液生化学的検査 ; 血液学的検査用の採血と同時に採血した血液から得た血清を用いて、以下の項目の測定を行った。

アラニントランスアミナーゼ (ALT)、アスパラギン酸アミノ基転移酵素 (AST)、アルカリフォスファターゼ (ALP)、γグルタミルトランスアミナーゼ (GGT)、ナトリウム (Na)、カリウム (K)、クロール (Cl)、無機リン酸 (INP)、カルシウム (Ca)、尿素 (Urea)、クレアチニン (Crea)、グルコース (Gluc)、総ビリルビン (T. Bil)、総タンパク (T. Pro)、アルブミン (Alb)、グロブリン (Glob)、トリグリセリド (TG)、コレステロール (Chol)、マグネシウム (Mg)

統計学的有意差の認められた項目を表 6 に示す。

高用量群(雄 10000 ppm および雌 7500 ppm)において、肝障害徴候を伴わない ALP および GGT が雄では投与 13 週後(投与 6 週後も増加傾向)、雌では投与 6 および 13 週間後に有意に増加しており、ミクロソーム酵素誘導を示唆していた。T. Bil、Ca および Alb の減少による T. Pro および Chol の有意な減少が投与 6 週後から認められ(投与 6 週後の雄の T. Bil、雌の Chol は減少傾向)、肝臓細胞の代謝の変化の結果と考えられる。Ca の有意な減少も投与 6 週後から認められ、Alb の減少に関連している。雄で TG が投与 6 週間後に、INP が投与 13 週間後に有意に増加、Urea が投与 6 週間後に有意に減少した。INP 増加の理由は不明であるが、投与関連性を否定できない。

1500 ppm 群において、Alb が投与 6 および 13 週後に有意に減少し、T. Pro の減少も見られた(投与 6 週後の雄の T. Pro は減少傾向)。Chol の減少が投与 6 週後から認められ

た(投与 6 週後雌の Chol は減少傾向)。雄では Urea の有意な減少が投与 6 週後のみ認められた。1500 ppm 以上の群の雄における Urea の減少は蛋白代謝低下のためと考えられる。

300 ppm 群における投与 13 週後の雄の AST の増加、雌の K の減少および 300/1500 ppm 雌の TG 減少は用量依存性がなく、検体に関連しないと考えられた。また、雌で投与 6 週後に Alb の減少が認められたが、投与 13 週後に有意な変化はなく、T. Pro に変化も認められず、組織学的所見も伴っていないので、毒性学的意義はないと考えられた。

表 6. 血液生化学的検査

| 検査項目 | 検査時期 | 性別・投与量 (ppm) | | | | | |
|--------|-------|--------------|------|-------|------|------|-------|
| | | 雄 | | | 雌 | | |
| | | 300 | 1500 | 10000 | 300 | 1500 | 7500 |
| AST | 13 週後 | 151↑ | | | | | |
| ALP | 6 週後 | | | 258 | | | 371↑ |
| | 13 週後 | | | 341↑ | | | 558 ↑ |
| GGT | 6 週後 | | | 144 | | | 122 ↑ |
| | 13 週後 | | | 181↑ | | | 180 ↑ |
| K | 13 週後 | | | | 94 ↓ | | |
| INP | 13 週後 | | | 116↑ | | | |
| Ca | 6 週後 | | | 95 ↓ | | | 95↓ |
| | 13 週後 | | | 95 ↓ | | | 95↓ |
| Urea | 6 週後 | | 71 ↓ | 64 ↓ | | | |
| T. Bil | 6 週後 | | | 67 | | | 51↓ |
| | 13 週後 | | | 79 ↓ | | | 66↓ |
| T. Pro | 6 週後 | | 94 | 87 ↓ | | 95↓ | 88↓ |
| | 13 週後 | | 92 ↓ | 86↓ | | 92↓ | 87 ↓ |
| Alb | 6 週後 | | 92 ↓ | 82↓ | 95 ↓ | 93 ↓ | 83↓ |
| | 13 週後 | | 93 ↓ | 81↓ | | 92↓ | 80↓ |
| TG | 6 週後 | | | 130 ↑ | | | |
| | 13 週後 | | | | 65 ↓ | 50↓ | |
| Chol | 6 週後 | | 87 ↓ | 76↓ | | 81 | 69 |
| | 13 週後 | | 87↓ | 79↓ | | 68 ↓ | 63 ↓ |

対照群を 100%とした際の値

統計学的方法 : Kruskal-Wallis+Wilcoxon 検定 (両側) ↑ ↓ : $p \leq 0.05$, ↑↓ : $p \leq 0.01$

矢印のない数値は有意差なし。

尿 検 査 : 投与 13/12 日前(雄/雌)、投与 36/37 日および 85/87 日に、全生存動物を対象として、各動物を代謝ケージに移し、絶食および給水 (500 mL) 下で一晩蓄尿を採取し、以下の項目について検査した。

pH、蛋白、Glu、ケトン体、Urob、Bil、潜血、比重、沈渣、尿量、色調、混濁度
検体投与に関連のある所見は認められなかった。

眼科学的検査；投与開始および投与終了時に、全群の全動物を対象として検査した。

検体投与に関連のある所見は認められなかった。

臓器重量；試験終了時の全生存動物（各群雌雄各5例）を対象として、麻酔下で瀉血屠殺し、以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

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

表7に統計学的有意差の認められた項目を示す。

表7. 臓器重量

| 臓器 | | 性別・投与量 (ppm) | | | | | |
|------|------|--------------|------|-------|------|------|-------|
| | | 雄 | | | 雌 | | |
| | | 300 | 1500 | 10000 | 300 | 1500 | 7500 |
| 最終体重 | | 100 | 105 | 102 | 94 | 96 | 97 |
| 腎臓 | 重量 | 115 ↑ | 120 | 124 ↑ | | | |
| 肝臓 | 重量 | | 115 | 138 ↑ | 79 ↓ | 97 | 117 |
| | 対体重比 | | 110 | 134 ↑ | 84 | 100 | 120 ↑ |

対照群を100%とした際の値

Kruskal-Wallis H検定およびWilcoxon検定（両側）：↑ ↓： $p \leq 0.05$ 、↑： $p \leq 0.01$

矢印のない数値は有意差なし。

肝臓において、高用量群（雄10000 ppmおよび雌7500 ppm）の雌雄とも有意な増加ないし増加傾向が認められたが病理組織学的変化を伴っていなかった。しかし、血液生化学的に肝臓酵素誘導の示唆もあり、投与関連性を否定できない。300 ppm群雌の重量の有意な減少は用量依存性がなく、検体投与に起因しないものと判断した。

腎臓重量の300および10000 ppm群雄の有意な増加は対体重比の増加を伴わず、用量依存性も明確でなく、病理組織学的変化を伴っていないので、検体投与に起因しないものと判断した。

肉眼的病理検査；試験終了時の全生存動物（各群雌雄各5例）について剖検を行った。

認められた所見は、発生頻度、雌雄非統一性または非用量依存性から、検体投与に起因しないものと判断した。

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ヘマトキシリン・エオジン(HE)染色して病理標本を作製し、鏡検した。

脳、下垂体、甲状腺、上皮小体、胸腺、気管、肺、鼻腔、咽頭、喉頭、心臓、大動脈、唾液腺（下顎腺、耳下腺）、肝臓、胆嚢、腎臓、脾臓、副腎、膵臓、精巣、卵巣、子宮、卵管、陰、精巣上体、前立腺、皮膚、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、膀胱、リンパ節（腸間膜および腋窩）、雌の乳腺、大腿骨（膝関節および骨髄を含む）、胸骨（骨髄を含む）、骨格筋、坐骨神経、脊髓（頸髄、胸髄および腰髄）、眼

(視神経を含む)、肉眼的異常病変

全ての所見は用量非依存性あるいは対照群と類似の発生頻度および病変の程度であり、検体投与に関連性はないと考えられた。

高用量群で摂餌量の減少（雌雄各2/5例）が見られ、雌1例では一時的体重減少または体重増加抑制を伴っていた。高用量群雌雄全例で投与開始日あるいは1日に嘔吐が認められた。肝臓の変化を示唆する血液生化学的変化が高用量群および1500 ppm群で認められ、高用量群では肝臓重量の増加が見られたが、関連する病理組織学的変化は認められなかった。したがって、無毒性量は雌雄とも300 ppm（雄9 mg/kg/day、雌10 mg/kg/day）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 BASF ジャパン株式会社にある。

Fluxapyroxad

7. 21 日間反復経皮投与毒性

本検体は、ラットにおける急性経皮毒性試験での LD50 値が >2000mg/kg であることから、毒性は弱いことが明らかになっている。したがって、本試験は不要と判断した。

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

Fluxapyroxad

8. 90日間反復吸入毒性

本検体は、ラットにおける急性吸入毒性試験での LC50 値が $>5.1\text{mg/L}$ であることから、毒性は弱いことが明らかになっている。したがって、本試験は不要と判断した。

9. 反復経口投与神経毒性

9-1. ラットを用いた 90 日間反復経口投与神経毒性試験

(資料 1 1)

試験機関:

(GLP 対応)

報告書作成年:

検体純度:

供試動物: Wistar 系ラット[Crl:WI(Han)] 1 群 雌雄各 10 匹

試験開始時週齢: 雌雄 7 週齢

試験開始時体重: 雄 200.6-257.6 g 雌 149.7-179.5 g

投与期間: 3 ヶ月 ()

投与方法: 濃度別に検体を直接飼料に混合して、プレミックスを調製した。これに飼料を混合して、それぞれ 0、200、1000 および 5000 ppm の濃度とし、3 ヶ月間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は 4 週間隔で調製した。

用量設定根拠:

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、詳細な状態の観察をオープンフィールドで投与開始前週に 1 回、その後は週 1 回、全ての動物を対象に、以下の項目について観察した。

ハンドリング時の異常行動、被毛、皮膚、姿勢、流涎、呼吸、活動/覚醒レベル、振戦、痙攣、異常行動、歩行異常、流涙、眼瞼閉鎖、眼球突出、糞(外観/硬さ)、尿、瞳孔径

本試験では、全群とも死亡は認められなかった。

認められた一般状態の変化を表 1 に示す。

表 1. 一般状態異常

| 一般状態異常 | 性別・投与量 (ppm) | | | | | | | |
|------------|--------------|-----|------|------|----|-----|------|------|
| | 雄 | | | | 雌 | | | |
| | 0 | 200 | 1000 | 5000 | 0 | 200 | 1000 | 5000 |
| 検査動物数 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 脱毛(両前肢/腹部) | | | | 1 | | | | |
| 退色暗色糞 | | | | 10 | | | | 10 |
| 白変した歯 | | | | 10 | | | | 10 |

5000 ppm 群において、下顎の歯の白変が雌雄（平均発現日：雄投与 31 日、雌投与 30 日）全例に認められた。本試験では歯の白変の組織学的検査は実施しなかったが、2 世代繁殖試験の F0 世代の雌雄各 2 例を用いて検査したところ、エナメル芽細胞内およびエナメル層外層中の鉄含有黄色色素の減少であることが確認された。色素含有層の色は鉄の大量含有によって引き起こされ、げっ歯類の歯の自然の黄色化の原因であることはよく知られている（参考文献参照）。本試験で認められた歯の白変に関する一般状態の変化および剖検所見の病理学的機序に関して示唆が得られるような歯の構造における形態学的変化は認められなかった。したがって、5000 ppm 群雌雄における歯の白変は検体投与に関連があると考えられるが、憂慮すべき毒性ではないと考えられた。

両前肢/腹部の脱毛が雄 1/10 例に認められたが、低頻度かつ雌雄同一性のない非用量依存性所見であることから、検体投与に起因しないものと判断した。雌雄で退色暗色糞が全例にみとめられたが、他の反復投与試験でまったく認められていないことから検体投与に起因しないものと考えられた。

体重変化：投与開始 7 日前、投与開始から毎週 1 回全ての動物の体重を測定し、さらに、機能観察総合検査日（投与 22、50、85 日）にも測定した。

体重に有意差の認められた時期の対照群に対する変動を表 2 に示す。

表 2. 体重および体重増加量

| 性別 | | 雄 | | | 雌 | | |
|-----------|------|-----|------|------|-----|------|-------|
| 投与量 (ppm) | | 200 | 1000 | 5000 | 200 | 1000 | 5000 |
| 体重 | 0 日 | | | | | | 105 ↑ |
| | 91 日 | | | | | | 96 |
| 体重増加 | 35 日 | | | | | | 79 ↓ |
| | 42 日 | | | | | | 80 ↓ |
| | 49 日 | | | | | | 77 ↓ |
| | 63 日 | | | | | | 82 ↓ |
| | 70 日 | | | | | | 82 ↓ |
| | 77 日 | | | | | | 81 ↓ |
| | 84 日 | | | | | | 82 ↓ |
| | 91 日 | | | | | | 79 ↓ |

対照群を 100%とした際の値

統計学的方法：Dunnett 検定（両側）；↑ ↓： $p \leq 0.05$ 、↓： $p \leq 0.01$

矢印のない数値は有意差なし

雄ではすべての投与群で体重および体重増加は対照群と同等であった。

5000 ppm 群の雌では試験 0 日の体重が有意に増加していたが、主に投与期間の終わりごろに有意ではないが体重の抑制が、また、時々有意な体重増加の抑制も認められた。この抑制は検体投与に関連があり、全身毒性の兆候と考えられた。

摂餌量および食餌効率：全動物の摂餌量を週 1 回測定し、さらに食餌効率を算出した。

統計学的有意差の認められた時期について、対照群に対する変動を表 3 に示す。

表3のように各群で摂餌量あるいは食餌効率の増加あるいは減少が散見されたが一定の傾向も、用量依存性も認められなかった。

表 3. 摂餌量および食餌効率

| 検査項目/時期 (投与後日数) | | 性別・投与量 (ppm) | | | | | |
|--------------------|-----|--------------|-------|-------|------|------|------|
| | | 雄 | | | 雌 | | |
| | | 200 | 1000 | 5000 | 200 | 1000 | 5000 |
| 摂餌量 | 7日 | | | | | 94 ↓ | 90 ↓ |
| | 49日 | | | 109 ↑ | | | |
| | 63日 | | | 108 ↑ | | | |
| 食餌効率 | 7日 | | 117 ↑ | | | | |
| | 28日 | | | 66 ↓ | | | |
| | 35日 | | | | 48 ↓ | | 47 ↓ |
| | 70日 | | | 54 ↓ | | | |

対照群を 100%とした際の値

統計学的方法 : Dunnett 検定 (両側) ; ↑ ↓ : $p \leq 0.05$, ↓ : $p \leq 0.01$

飲水量 ; 飲水量の明らかな変化について、給水瓶を目視で毎日観察した。

投与に関連のある明らかな変化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は表 4 のとおりであった。

表 4. 平均検体摂取量

| 性別 | 雄 | | | 雌 | | |
|---------------------|------|------|-------|------|------|-------|
| | 200 | 1000 | 5000 | 200 | 1000 | 5000 |
| 平均検体摂取量 (mg/kg/day) | 11.5 | 57.7 | 302.2 | 13.4 | 67.2 | 337.7 |

機能観察総合検査 (FOB) ; 投与 7 日前 (-7 日)、投与 1、22、50 および 85 日に、全動物を対照として、以下の項目の検査を行った。

1) ホームケージ観察

姿勢、振戦、痙攣、異常行動、歩行異常、その他の異常

2) オープンフィールド (50 × 50 cm、高さ 25 cm) 観察

ケージから取り出し時の行動、被毛、皮膚、流涎、鼻漏、流涙、眼/瞳孔径、姿勢、眼瞼閉鎖、呼吸、振戦、痙攣、異常行動、歩行異常、活動/覚醒レベル、糞 (糞塊数/外観/硬さ) /2 分、尿 (量/色調) /2 分、立ち上がり回数/2 分

3) 感覚運動検査 / 反射 / 握力 / 自発運動量

接近反応、触覚反応、視覚 (視覚性置き直し反応)、瞳孔反射、耳介反射、聴覚 (驚愕反応)、運動協調性 (立ち直り反応)、ハンドリング時の行動、発声、痛覚反応 (テイルピンチ)、前肢握力、後肢握力、着地開脚幅その他所見

ホームケージおよびオープンフィールドの観察ならびに感覚運動/反射検査において、検体投与に関連する変化は認められなかった。

本試験では、投与開始後 50 および 85 日に高用量群雌雄の多くの動物および中用量群雌の動物 1 匹で、下歯の白変が認められた。これは前述の“一般状態観察”でも認められた所見であり、検体投与に起因する所見と判断する。

定量的検査項目において、統計学的有意差の認められた時期について、対照群に対する変動を表 5 に示す。

表 5. FOB

| 検査項目/時期 (投与後日数) | | 性別・投与量 (ppm) | | | | | | | |
|--------------------|------|--------------|------|------|------|---|-------|------|-------|
| | | 雄 | | | | 雌 | | | |
| | | 0 | 200 | 1000 | 5000 | 0 | 200 | 1000 | 5000 |
| 前肢握力 | 1 日 | | | | | | 132 ↑ | | 132 ↑ |
| 立ち上がり回数 | 1 日 | | 17 ↓ | | | | | | |
| | 85 日 | | | | | | | 57 ↓ | |

対照群を 100%とした際の値

Kruskal-Wallis 検定+Wilcoxon 検定 (両側) : ↑ ↓ : $p \leq 0.05$, ↓ : $p \leq 0.01$

上表のように前肢握力および立ち上がり回数に有意な増加あるいは減少が認められたが、一定の傾向も、用量依存性も認められないので、検体の投与関連性はないと考えられた。

- 4) 自発運動量の測定 : 60 分間 (5 分 × 12 セッション) にわたりビームを遮る回数を測定した。

統計学的有意差の認められた時期について、対照群に対する変動を表 6 に示す。

表 6. 自発運動量

| 検査時期 (投与後日数) | セッション | 投与量 (ppm) | | | | | |
|-----------------|-------|-----------|--------|-------|-----|------|------|
| | | 雄 | | | 雌 | | |
| | | 200 | 1000 | 5000 | 200 | 1000 | 5000 |
| -7 | 4 | 170 ↑ | 170 ↑ | | | | |
| 1 | 5 | | 292 ↑ | | | | |
| | 6 | | 1429 ↑ | 962 ↑ | | | |
| 50 | 9 | | | | | 16 ↓ | |
| 85 | 7 | | | | | | 15 ↓ |
| | 8 | | | | 9 ↓ | | 5 ↓ |

対照群を 100%とした際の値

Kruskal-Wallis 検定+Wilcoxon 検定 (両側) : ↑ ↓ : $p \leq 0.05$, ↑ ↓ : $p \leq 0.01$

表 6 のように自発運動量に有意な一時的増加あるいは減少が認められたが、一定の傾向も、用量依存性も認められないため、検体の投与に関連がないと考えられた。

血液生化学的検査；投与終了時に、少なくとも 16 時間絶食させた動物（各群雌雄各 5 例；灌流固定しなかった動物）を対象として、麻酔下で後眼窩静脈叢から血液を採取し、得られた血清を用いて、以下の項目の測定を行った。

アラニントランスアミナーゼ (ALT)、アスパラギン酸アミノ基転移酵素 (AST)、アルカリフォスファターゼ (ALP)、γグルタミルトランスアミナーゼ (GGT)、ナトリウム (Na)、カリウム (K)、クロール (Cl)、無機リン酸 (INP)、カルシウム (Ca)、尿素 (Urea)、クレアチニン (Crea)、グルコース (Gluc)、総ビリルビン (T. Bil)、総タンパク (T. Pro)、アルブミン (Alb)、グロブリン (Glob)、トリグリセリド (TG)、コレステロール (Chol)、マグネシウム (Mg)

表 7 のように統計学的有意差が認められたが、検体投与に関連のある変化は認められなかった。

表 7. 血液生化学的検査

| 検査項目 | 性別・投与量 (ppm) | | | | | |
|--------|--------------|-------|---------|------|-------|-------|
| | 雄 | | | 雌 | | |
| | 200 | 1000 | 5000 | 200 | 1000 | 5000 |
| AST | | | | | | 71 ↓ |
| GGT | | | (101 ↑) | | | |
| INP | | 117 ↑ | 119 ↑ | | | |
| Ca | | | 105 ↑ | | | 109 ↑ |
| Urea | | | | | 124 ↑ | 129 ↑ |
| Crea | | | | | 109 ↑ | 110 ↑ |
| Gluc | | | 61 ↓ | | | |
| T. Bil | | | | 80 ↓ | 71 ↓ | 64 ↓ |
| T. Pro | | | 112 ↑ | | | 119 ↑ |
| Alb | | | 105 ↑ | | | 109 ↑ |
| Glob | 105 ↑ | 110 ↑ | 122 ↑ | | 113 ↑ | 135 ↑ |
| TG | | | | | | 231 ↑ |
| Chol | | | 199 ↑ | | 160 ↑ | 308 ↑ |
| Mg | | | | | | 112 ↑ |

対照群を 100%とした際の値

Kruskal-Wallis 検定+Wilcoxon 検定 (両側) : ↑ ↓ : $p \leq 0.05$ 、↑↓ : $p \leq 0.01$

GGT の値は対照群が 0 であり、投与群の値は () 内に実数を示した。

5000 ppm 群の雄で GGT の増加が認められた。また同群雌で、AST の減少が認められたが、毒性学的意義はない。5000 ppm 群の雌雄で Alb および Glob の増加による T. Pro の増加、Ca、Chol の増加が認められ、さらに、雌で TG、Urea、Crea および Mg の増加、T. Bil の減少が、雄では INP の増加、Gluc の減少が認められた。

1000 ppm 群の雌雄でも Glob の増加、さらに雌では Chol、Urea および Crea の増加、T. Bil の減少が認められた。さらに雄では INP の増加が認められた。

200 ppm 群の雄で Glob の増加 (対照群 26.61 に対し 28.02 g/L) が認められたが、背景データの範囲 (25.00-29.95 g/L) 内にあり、また、雌では T. Bil (3.00 μmol/L)

の減少が認められたが、背景データの範囲 (2.49-3.46 $\mu\text{mol/L}$) 内にあり、投与関連性がないと考えられた。

肉眼的病理検査；試験終了時に最初の各群雌雄各 5 匹の動物を対象として、16-20 時間絶食後、深麻酔し、Karnovsky 固定液を用いて灌流固定した後、剖検した。灌流固定しなかった動物は断頭、瀉血して屠殺した後、剖検した。

灌流固定動物では肉眼的異常は認められなかった。

灌流固定しなかった動物における主要な所見を表 8 に示す。

表 8. 肉眼的病理検査異常所見

| 所見 | 性別・投与量 (ppm) | | | | | | | |
|---------|--------------|-----|------|------|---|-----|------|------|
| | 雄 | | | | 雌 | | | |
| | 0 | 200 | 1000 | 5000 | 0 | 200 | 1000 | 5000 |
| 検査動物数 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| 下顎切歯の白変 | | | | 4 | | | | 5 |
| 肝臓腫大 | | | 4 | 5 | | | 5 | 5 |

左右の下顎切歯の白変が 5000 ppm 群の雌雄とも多数例に認められた。肝臓の腫大が 1000 および 5000 ppm 群の雌雄とも多数例に認められた。

臓器重量；肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比を算出した。

<灌流固定動物> 脳 (嗅球を除く) <灌流固定しなかった動物> 肝臓、甲状腺
灌流固定動物の脳重量に对照群との差は認められなかった。

灌流固定しなかった動物の肝臓および甲状腺重量を表 9 に示す。

肝臓の重量および対体重比の有意な増加が 1000 および 5000 ppm 群の雌雄で認められた。これらは、検体投与に起因する毒性反応であると考えられる。また、200 ppm 群雄の対体重比でも有意な増加が認められたが、肝重量に影響する変化ではなく、増加率も 9%と低値であることから、検体投与に起因するものである可能性は考えられるが、毒性学的な意義はないと判断する。

甲状腺の重量および対体重比の有意な増加が雌では全投与群で、雄では 5000 ppm 群で認められた。200 および 1000 ppm 群雄の甲状腺重量の増加および対体重比の増加傾向は投与関連性が考えられる。

表 9. 肝臓重量および甲状腺重量

| 検査臓器 | | 性別・投与量 (ppm) | | | | | |
|------|------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| | | 雄 | | | 雌 | | |
| | | 200 | 1000 | 5000 | 200 | 1000 | 5000 |
| 最終体重 | | 107 | 106 | 104 | 95 | 100 | 95 |
| 肝臓 | 重量 | 116 | 135 \uparrow | 185 \uparrow | 102 | 124 \uparrow | 171 \uparrow |
| | 対体重比 | 109 \uparrow | 127 \uparrow | 178 \uparrow | 107 | 124 \uparrow | 180 \uparrow |
| 甲状腺 | 重量 | 125 \uparrow | 139 \uparrow | 149 \uparrow | 131 \uparrow | 150 \uparrow | 161 \uparrow |
| | 対体重比 | 118 | 130 | 143 \uparrow | 138 \uparrow | 153 \uparrow | 171 \uparrow |

对照群を 100%とした際の値 統計学的方法：Kruskal-Wallis H 検定および Wilcoxon 検定 (両側)：
 \uparrow ： $p \leq 0.05$ 、 \uparrow ： $p \leq 0.01$ 矢印のない数値は有意差なし。

病理組織学的検査；灌流固定動物から、下記の臓器/組織を摘出し、対照群および高用量（5000 ppm）群を対象として、パラフィン包埋切片はヘマトキシリン・エオジン染色、プラスチック包埋切片はアズール II-メチレン青-塩基性フクシン染色して病理標本を作製し、鏡検した。

1) パラフィン包埋切片

脳(横断切片)；前頭葉、頭頂葉(間脳および海馬を含む)、中脳(後頭および側頭葉を含む)、橋、小脳、延髄

脳関連臓器/組織；眼（網膜および視神経を含む）

脊髄(横断および縦断切片)；頸部膨大部(C3-C6)、腰部膨大部(L1-L4)

末梢神経系；ガッサー神経節（神経を含む）、腓腹筋

2) プラスチック（エポキシ樹脂）包埋半薄切り切片

末梢神経系；背根神経節(C3-C6)、背根線維(C3-C6)、腹根線維(C3-C6)、背根神経節(L1-L4)、背根線維(L1-L4)、腹根線維(L1-L4)、近位坐骨神経、近位脛骨神経(膝部)、遠位脛骨神経（下肢部）

また、灌流固定しなかった全ての試験群の動物から肝臓を摘出し、パラフィン包埋切片をヘマトキシリン・エオジン染色して病理標本を作製し、鏡検した。

表 10 に主要な所見を示す。

灌流固定動物において近位坐骨神経の軸索変性が表 10 のように認められたが、雌雄同一性もなく、また対照群でも認められる所見であることから、投与関連性はないと考えられた。

灌流固定しなかった動物において、肝臓小葉中心性肝細胞肥大が 200 ppm 以上の群の雄および 1000 ppm 以上の群の雌で用量の増加に伴い増悪して認められた。200 ppm 群雄では、肝毒性を示唆する血液生化学的所見も得られておらず、また本所見も非常に軽微であることから、毒性学的意義は低いと判断した。

表 10. 病理所見

| 所見 | 性別・投与量 (ppm) | | | | | | | |
|--------------------|--------------|-----|------|------|---|-----|------|------|
| | 雄 | | | | 雌 | | | |
| | 0 | 200 | 1000 | 5000 | 0 | 200 | 1000 | 5000 |
| 灌流固定動物 | | | | | | | | |
| 検査動物数 | 5 | 0 | 0 | 5 | 5 | 0 | 0 | 5 |
| 近位坐骨神経軸索変性 | | | | 2 | 1 | | | |
| 灌流固定しなかった動物 | | | | | | | | |
| 検査動物数 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| 肝臓 小葉中心性肝細胞肥大 合計 | | 5 | 5 | 5 | | | 5 | 5 |
| 軽微 | | 4 | | | | | | |
| 軽度 | | 1 | 5 | | | | 5 | |
| 中等度 | | | | 1 | | | | |
| 高度 | | | | 4 | | | | 5 |

以上の結果より、本試験では大部分の血液生化学的検査値の変化、即ち、GGT の増加、AST の減少、Chol および TG の増加、Alb の増加は検体の投与に起因するミクロソーム系酵素誘導のためと考えられる。Glob の増加は脂質濃度が高いために輸送タンパク合成が亢進していると思われる。肝臓におけるタンパク代謝の亢進は Urea および Crea の増加を生じる。ビリルビンは通常、肝臓で抱合され、胆汁および腎臓経由で排泄される。この経路はミクロソーム系酵素誘導で亢進されるので、T. Bil は減少する。Alb の高値では遊離 Ca 濃度の恒常性を維持するために、Ca 濃度は増加する。この Ca 濃度の変化が INP および Mg の増加に関連していると考えられる。

200 ppm 群の雄で肝臓重量の増加傾向および肝臓小葉中心性肝細胞肥大が認められたが、肝臓の変化は軽微であり、検体投与に関連するものではないと考えられた。また、200 ppm 以上の群の雌雄で甲状腺重量の増加ないし増加傾向が認められた。

甲状腺重量増加に関するメカニズム試験として、当該研究所で肝臓酵素誘導試験（資料 29）とパークロレート放出試験（資料 30）を実施している。本検体投与により、肝臓では肝ミクロソーム系酵素や甲状腺ホルモンの代謝排泄に関与する酵素が活性化される（資料 29）。一方、本検体は甲状腺毒性を有するものの、その作用は直接的なものではなく、フェノバルビタールのような間接的なものである（資料 30）。甲状腺重量の増加は、このような甲状腺ホルモンの代謝・排泄亢進による甲状腺刺激ホルモンの分泌促進によるものと考えられる。ヒトでの甲状腺肥大・甲状腺腫瘍発生に関する、間接的機序の重要性は低い、したがって本ラット試験で認められた甲状腺重量の増加は、ヒトのリスク評価に影響はないものと考えられる。

以上の結果から、本検体の全身毒性に対する無毒性量は、雌雄ともに 200 ppm（雄：11.5 mg/kg/day；雌：13.4 mg/kg/day）本検体を投与しても、神経毒性は本試験の最高投与用量である 5000 ppm（雄：302.2 mg/kg/day；雌：337.7 mg/kg/day）でも認められず、本用量が神経毒性に対する無毒性量であると判断する。

（参考文献）

Halse A. Calc. Tiss. Res. 16: 139-144 (1974)

Karim A. and Warshawsky H. Am. J. Anat. 169: 327-335 (1984)

Kubota M., Ohya K. and Ogura H. Adv. Dent. Res. 1: 330-338 (1987)

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

Fluxapyroxad

10. 28 日間反復経口投与遅発性神経毒性

本検体は、急性毒性試験および反復投与毒性試験の結果より、遅発性神経毒性を示唆する所見がない。したがって、本試験は不要と判断した。