

## 農 薬 抄 録

オキシポコナゾール フマル酸塩  
(殺菌剤)

(作成年月日) 平成10年12月16日  
平成12年 3月30日改訂  
平成24年 9月27日改訂  
平成24年12月27日改訂  
平成27年 8月27日改訂  
平成30年 6月20日改訂

OATアグリオ株式会社

	(会社名)	(担当部課)	(担当者名)	(TEL)
連絡先	OATアグリオ(株)			

目 次

	頁
I. 開発の経緯-----	3
II. 物理的・化学的性状-----	5
III. 生物活性-----	16
IV. 適用および使用上の注意-----	18
V. 農薬残留性および環境中予測濃度算定関係-----	24
VI. 有用生物に及ぼす影響-----	52
VII. 使用時安全上の注意、解毒法等-----	67
VIII. 毒性-----	68
1 急性毒性-----	77
2 眼および皮膚に対する刺激性-----	83
3 皮膚感作性-----	87
4 急性神経毒性、急性遅発性神経毒性-----	89
5 亜急性毒性-----	91
6 慢性毒性および発がん性-----	114
7 繁殖毒性および催奇形性-----	156
8 変異原性-----	174
9 生体機能に及ぼす影響、解毒および治療-----	182
10 原体混在物および代謝物の急性経口毒性、変異原性-----	188
11 製剤の毒性-----	223
IX. 動植物および土壌等における代謝分解-----	241
〔付〕オキスポコナゾールフマル酸塩の開発年表-----	357

## I. 開発の経緯

### 1. 発見の経緯および開発の経過

オキシポコナゾール フマル酸塩は、宇部興産株式会社と大塚化学株式会社（現OATアグリオ株式会社）により共同開発された新規化合物である。宇部興産は安全性が高く既存剤耐性菌に有効な殺菌剤の開発を目指途中でイミダゾール誘導体を多数合成しスクリーニングした結果、本化合物の発見に至った。両社は薬効、薬害および安全性の面から検討を加え、本化合物がすべての面で優れていると判断した。

### 2. 薬剤の有効性

オキシポコナゾール フマル酸塩は、りんごの黒星、モニリア、斑点落葉、赤星、黒点病等、なしの黒星、赤星、黒斑病等、ももの灰星、黒星、ホモブシス腐敗病等、ぶどうの黒とう、灰色かび、うどんこ病等、かんきつのそうか、黒点、灰色かび病等、いちごの灰色かび、うどんこ病等、また野菜類においても、きゅうりの灰色かび、菌核、うどんこ病、とまとの灰色かび、うどんこ病等の病害に有効であることが1993年からの日本植物防疫協会の委託試験により確認された。適用拡大として、りんごの輪紋、うどんこ、すす点、すす斑病、なしの輪紋病、おうとうの灰星病、その他の作物病害においても効果を見出している。極めて広い病害に対して低い薬量で有効なため、複数の病害に対する同時防除が可能であり、薬剤散布量の軽減と費用の節減への貢献が期待できる。

1994年から開始した安全性に関する試験の結果より、本化合物の安全性は極めて高いことが確認された。急性毒性試験結果より、本化合物は普通物であることが確認された。また、亜急性毒性、慢性毒性、発癌性、変異原性、催奇形性、繁殖の各試験結果より、高い安全性が確認された。有用動植物に対する影響試験においても高い安全性が確認された。

代謝、残留試験の結果より、本化合物は植物体で速やかに分解されるとともに適用されるすべての収穫物への残留が少ないことが確認された。哺乳動物の体内においても速やかに代謝され、また、主要代謝物については、安全性試験に関する試験の結果、すべて安全性の高いことが確認された。土壌分解および土壌残留試験において土壌蓄積性のないことが確認された。

本剤は、灰色かび病菌を用いた実験によりステロール生合成阻害（SBI）作用を有することが確認された。本剤は既存の SBI 剤が有効とされる諸病害の他に SBI 剤がほとんど有効とされない灰色かび病等の重要な病害にも有効である。

また、問題となっているベンズイミダゾール耐性菌またはジカルボキシイミド耐性菌による灰色かび等の病害に対しても極めて有効であることが確認された。

平成 12 年 4 月に本剤を有効成分とするオーシャイン水和剤のりんご、なしの黒星病、赤星病、おうとう、ぶどうの灰色かび病、もも、すももの灰星病、みかんのそうか病等で登録を取得した。その後も研究開発を継続し、現在は 18 頁の適用表のとおり、りんご、おうとう、なし、小粒核果類（うめを除く）、うめ、もも、ネクタリン、ぶどう、かんきつ（みかんを除く）、みかんに適用登録されている。さらに平成 22 年 3 月にフロアブル製剤としてオーシャインフロアブルのおうとう等の登録を取得、その後も研究開発を続け、現在は 19 頁の適用表のとおり、りんご、おうとう、小粒核果類（うめを除く）、うめ、もも、ネクタリン、ぶどう、なしに適用登録されている。その他混合剤も登録され、また現在も開発を継続している。

### 3. 諸外国での開発状況

欧州（フランス、ドイツ、イタリア、スペイン等）、南米（ブラジル、コロンビア）、台湾および韓国において、ぶどう、いちご、きゅうり、なすの灰色かび、りんご黒星等の病害の効力試験を実施し、有効な結果を得ており現在も開発を継続しているものの、安全性に関しては EU、米国、OECD 等の国際的な評価を受けていない。

## II. 物理的・化学的性状

### 1. 名称および化学構造

- 1) 有効成分の一般名      オキスポコナゾール フマル酸塩 (ISO 名)  
 oxpoconazole fumarate
- 2) 別名                      商品名：オーシャイン水和剤  
                                  試験名：UR-50302 (原体コード名)  
                                  UBF-910 (製剤コード名)
- 3) 化学名                    ビス [(R,S)-1-(2-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-2,4,4-トリメチル-1,3-オキサゾリジン-3-イルカルボニル)イミダゾリウム] = フマラート

bis [(R,S)-1-(2-[3-(4-chlorophenyl)propyl]-2,4,4-trimethyl-1,3-oxazolidin-3-ylcarbonyl)imidazolium] fumarate  
 (IUPAC 名)

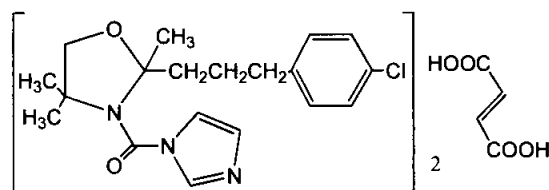
2-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-3-(1*H*-イミダゾール-1-イルカルボニル)-2,4,4-トリメチルオキサゾリジン (2*E*)-2-ブテンジオアート (2:1)

2-[3-(4-chlorophenyl)propyl]-3-(1*H*-imidazol-1-ylcarbonyl)-2,4,4-trimethyloxazolidine (2*E*)-2-butenedioate (2:1)  
 (CAS 名)

ビス [(R,S)-1-(2-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-2,4,4-トリメチル-1,3-オキサゾリジン-3-イルカルボニル)イミダゾリウム] フマラート

bis [(R,S)-1-(2-[3-(4-chlorophenyl)propyl]-2,4,4-trimethyl-1,3-oxazolidin-3-ylcarbonyl)imidazolium] fumarate  
 (MAFF 名)

### 4) 構造式



- 5) 分子式                     $C_{42}H_{52}Cl_2N_6O_8$
- 6) 分子量                    839.8
- 7) CAS 番号                174212-12-5

<参考>

遊離体 UR-50301 の名称および化学構造

- 1) 一般名                   オキシポコナゾール (ISO 名)  
                                  oxpoconazole
- 2) 別名                      UR-50301 (コード名)
- 3) 化学名                    (RS)-2-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-2,4,4-トリメチル-1,3-オキサ  
                                  ゾリジン-3-イル=イミダゾール-1-イル=ケトン

(RS)-2-[3-(4-chlorophenyl) propyl]-2,4,4-trimethyl-1,3-oxazolidin-  
3-yl imidazol-1-yl ketone

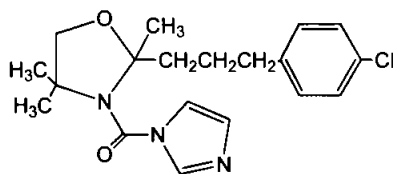
(IUPAC名)

2-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-3-(1H-イミダゾール-1-イルカルボ  
ニル)-2,4,4-トリメチルオキサゾリジン

2-[3-(4-chlorophenyl) propyl]-3-(1H-imidazol-1-ylcarbonyl)-  
2,4,4-trimethyloxazolidine

(CAS名)

- 4) 構造式



- 5) 分子式                    C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>
- 6) 分子量                    361.9
- 7) CAS 番号                 134074-64-9

2. 有効成分の物理的・化学的性状

項目	測定値 (測定条件)	試験方法/試験機関		
色調	白色	視感比較法 (JIS) / [1998]		
形状	固体 (結晶性粉末)	官能法 / [1998]		
臭気	無臭	官能法 / [1998]		
密度	1.32 g/cm <sup>3</sup> (25℃)	比重ビン法 OECD 109 / (GLP) [1998]		
融点	123.6~124.5℃	毛細管法 OECD 102 / (GLP) [1998]		
沸点	測定不能 (196.6℃付近で分解するため)	熱重量-示差熱分析法 OECD 113 / [1998]		
蒸気圧	5.42×10 <sup>-6</sup> Pa (25℃)	蒸気圧天秤法 OECD 104 / (GLP) [1998]		
解離定数 (pKa)	4.08 (20℃) (MBO-1 (遊離体UR-50301) を分析した)	分光光度法 OECD 112 / [1999]		
溶解度	水	89.5 mg/L (25℃)	フラスコ法 OECD 105 / (GLP) [1998]	
	有機溶媒	ヘキサン		≦0.129 g/L (25℃)
	ヘプタン	≦0.129 g/L (25℃)		
	トルエン	0.859 g/L (25℃)		
	キシレン	0.399 g/L (25℃)		
	ジクロロメタン	134 g/L (25℃)		
	アセトン	109 g/L (25℃)		
	メタノール	109 g/L (25℃)		
	エタノール	57.6 g/L (25℃)		
	酢酸エチル	39.0 g/L (25℃)		
アセトニトリル	13.9 g/L (25℃)			
オクタノール/水分分配係数 (log P <sub>ow</sub> )	3.69 (25℃、pH 7.49~7.60、MBO-1 (遊離体UR-50301) を分析した)	振とうフラスコ法 OECD 107 / (GLP) [1998]		
生物濃縮性 (BCF)	16 (400 mg/L)、18 (40 mg/L)	OECD 305 / (GLP)		
土壌吸着係数 (K <sub>oc</sub> , K)	K <sub>F</sub> <sup>ads</sup> <sub>oc</sub> : 33300、4430、3260、1250 (25℃) K <sub>F</sub> <sup>ads</sup> : 339.6、58.9、140.3、27.7 (MBO-1 (遊離体UR-50301) を分析した)	9農産第5089号、OECD 106 / [1998]		
加水分解性 (t <sub>1/2</sub> )	pH 4.0: 14.2日 (20℃) pH 4.0: 1.8日 (40℃) pH 1.2: 0.78日 (37℃) pH 7及び9では安定 (t <sub>1/2</sub> : 1年以上) (MBO-1 (遊離体UR-50301) を分析した)	9農産第5089号、OECD 111 / [1998]		
水中光分解 (t <sub>1/2</sub> )	精製水 (滅菌)	照射区: 5.2日 (25℃、765 W/m <sup>2</sup> 、測定波長範囲 300~800nm) 58日 (太陽光換算値) 遮光区: 265日 (pH 7、25℃)	9農産第5089号 / [1998]	
	自然水	照射区: 4.7~5.0日 (pH 7.83、25℃、765 W/m <sup>2</sup> 、測定波長範囲 300~800nm) 52~56日 (太陽光換算値) 遮光区: 420日 (pH 7.83、25℃)		
安定性	対熱	196.6℃付近で分解。	熱重量-示差熱分析法 OECD 113 / [1998]	
	対光	太陽光照射で分解 (t <sub>1/2</sub> : 10.6時間)	薄膜法 / [1994]	

有効成分の物理的・化学的性状 (つづき)

項目	測定値 (測定条件)		試験方法 / 試験機関
スペクトル	UV/VIS	図1~4、表1~4参照	OECD 101 / (GLP) [1998]
	IR	図5、表5参照	[1995]
	MS	図6、表6参照	[1995]
	<sup>1</sup> H NMR	図7、表7参照	[1995]
	<sup>13</sup> C NMR	図8、表8参照	[1995]

① UV 可視スペクトル

図 1. 0.2M 塩酸-メタノール溶液 (pH 1.1) の UV 可視吸収スペクトル

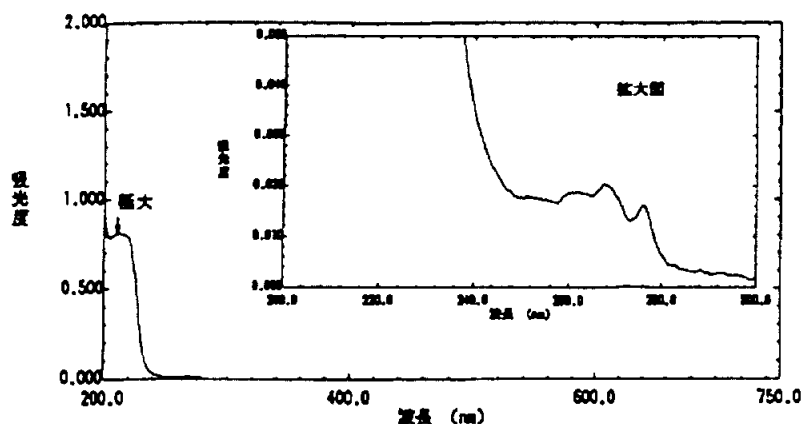


表 1 0.2M 塩酸-メタノール溶液中での測定結果

極大波長 (nm)	吸光度	モル吸光係数
212.0	0.812	46000
267.70	0.020	1079
275.90	0.016	863

図 2. 緩衝液\*-メタノール溶液 (pH 8.0) の UV 可視吸収スペクトル

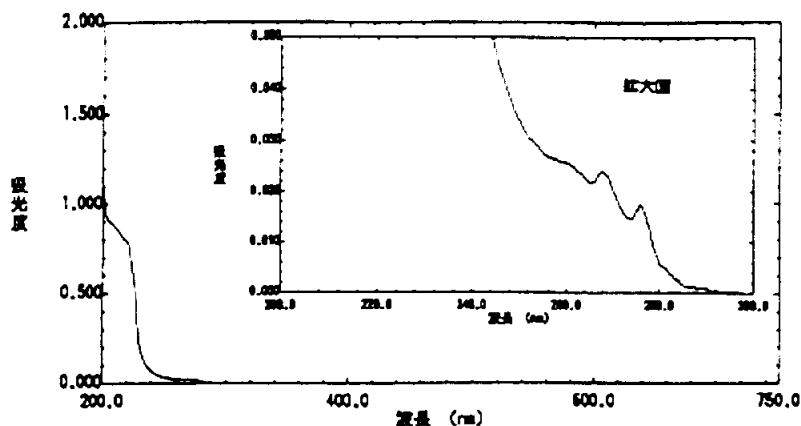


表 2 緩衝液\*-メタノール溶液中での測定結果

極大波長 (nm)	吸光度	モル吸光係数
267.80	0.024	1297
275.70	0.017	919

\*中性リン酸塩 pH 標準液、pH 6.86



図 3. ホーメタノール溶液 (pH 10.3) の UV 可視吸収スペクトル

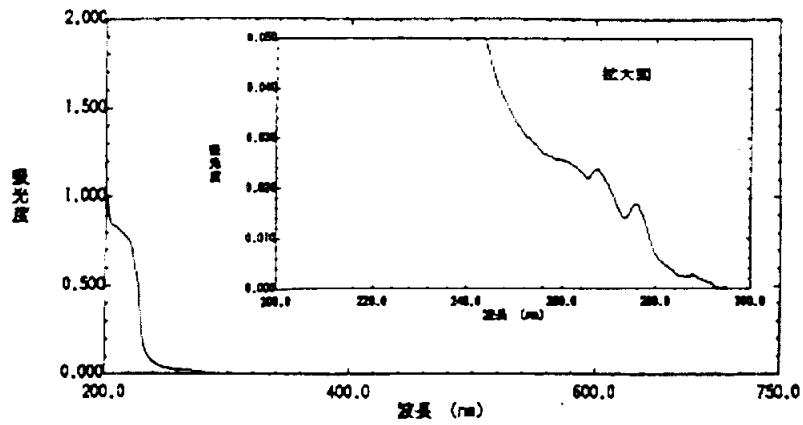


表 3 ホーメタノール溶液中での測定結果

極大波長 (nm)	吸光度	モル吸光係数
267.60	0.024	1378
276.00	0.017	976

図 4. 0.2M 水酸化ナトリウム-メタノール溶液 (pH 13.0) の UV 可視吸収スペクトル

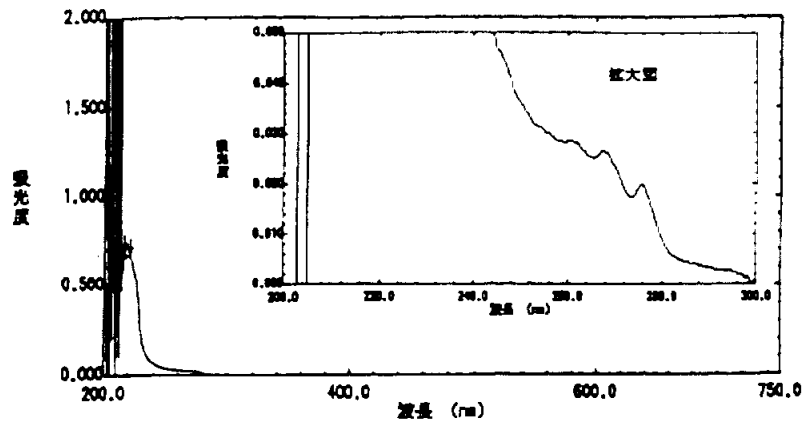
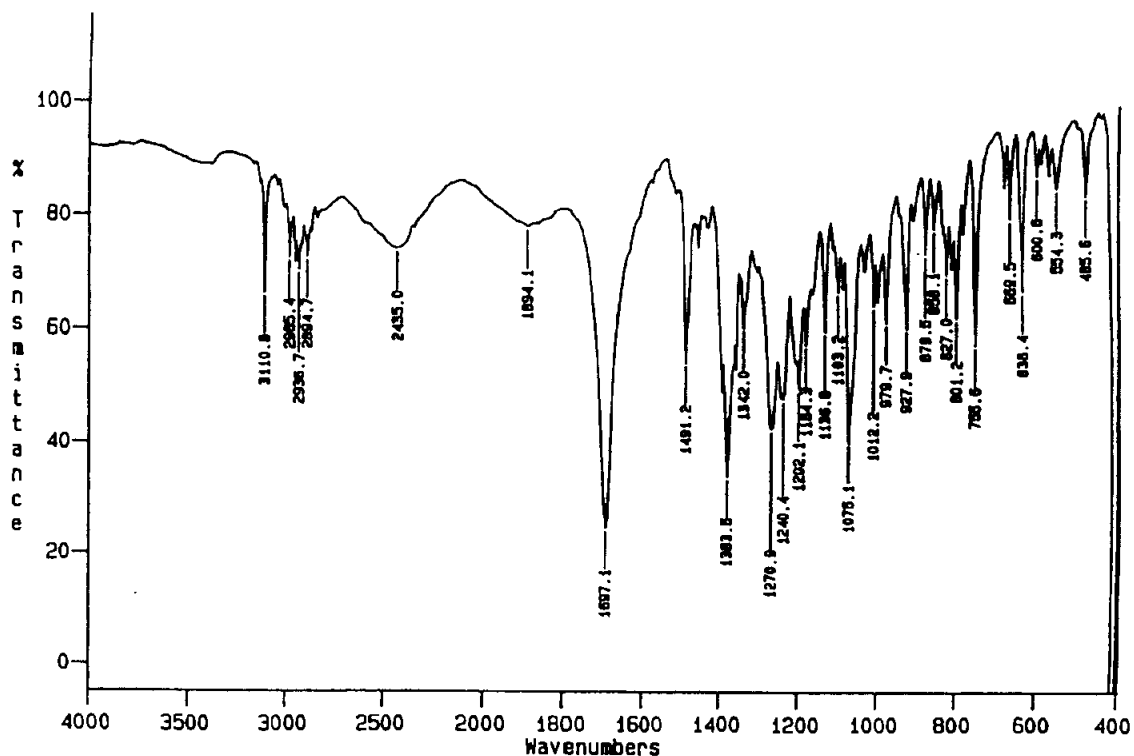


表 4 0.2M 水酸化ナトリウム-メタノール溶液中での測定結果

極大波長 (nm)	吸光度	モル吸光係数
267.30	0.027	1465
275.80	0.020	1085

② 赤外スペクトル

図 5. オキシポコナゾールフマル酸塩の IR スペクトル



UR-50302 Lot No.060427-(4)

装置：バイオ・ラッド ラボラトリーズ製 FTS-65A 型

試料調製：試験物質粉末 1 mg に臭化カリウム 100 mg を加え、乳鉢で粉碎混合し、直径 10 mm のディスクに打錠した。

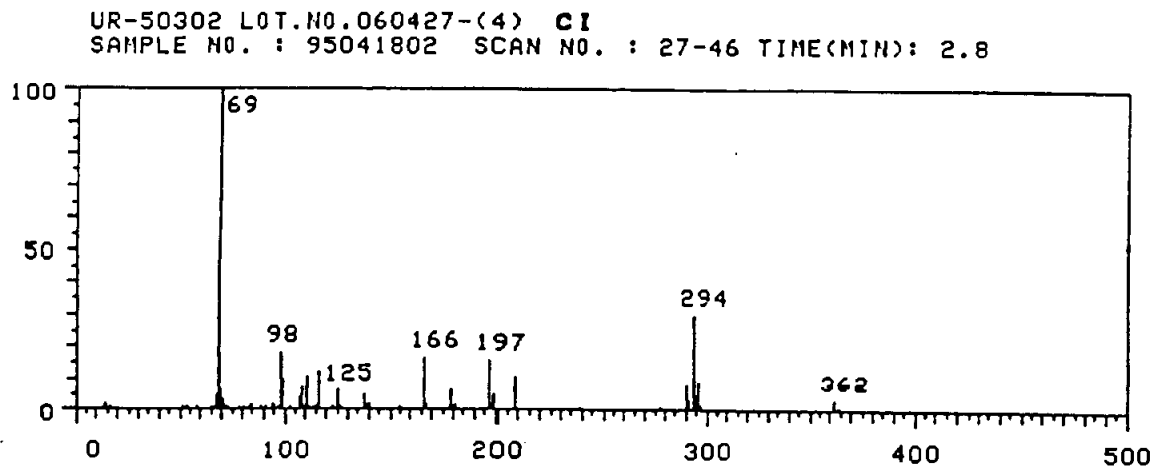
測定条件： 検出器；MCT  
 積算回数；16 回  
 分解能；4  $\text{cm}^{-1}$   
 測定範囲；400~4000  $\text{cm}^{-1}$

表 5 赤外スペクトルの吸収ピークの帰属

吸収ピーク波数 ( $\text{cm}^{-1}$ )	帰 属
1697.1	イミダゾール置換カルボニル (C=O 伸縮振動)
2894.7~2985.4	アルカン部分 (C-H 伸縮振動)
3110.8 付近	ベンゼン環、イミダゾール環およびフマル酸部分 (=C-H 伸縮振動)
指紋領域 (1500 以下)	帰属困難

③ MS (マススペクトル)

図 6. オキサポコナゾールフマル酸塩の MS スペクトル



装置：日立製作所製 GC-MS (二重集束型) M80B 型

試料調製：試験物質の微粉末をそのまま使用した。

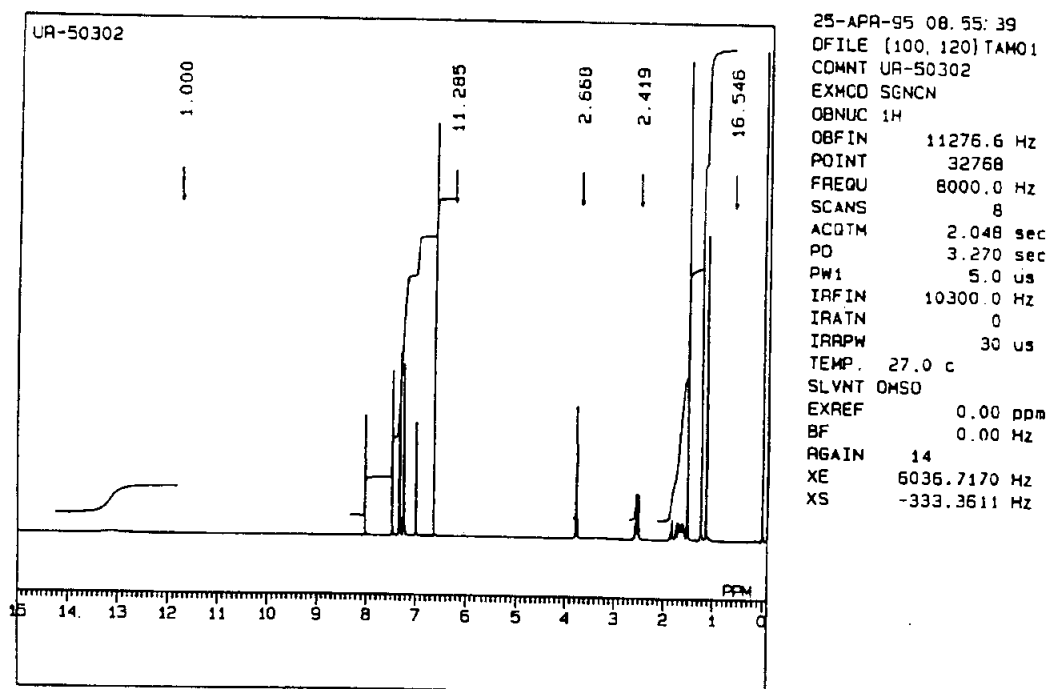
測定条件： 直接導入  
 化学イオン化法；iso ブタン  
 加速電圧；3kV  
 測定範囲；～900

表 6 マススペクトルピークの帰属

ピーク (フラグメント)	構造式
362	
294	
197	
166	
69	

④ NMR スペクトル (<sup>1</sup>H)

図 7. オキスポコナゾールフマル酸塩の<sup>1</sup>H-NMR スペクトル



装置：日本電子製 GSX-400 型 FT-NMR

試料調製：被験物質粉末 50 mg を重水素化ジメチルスルホキシド 0.9 mL に溶解し、直径 5 mm の測定管に充填した。

測定条件： 共鳴周波数；400 MHz

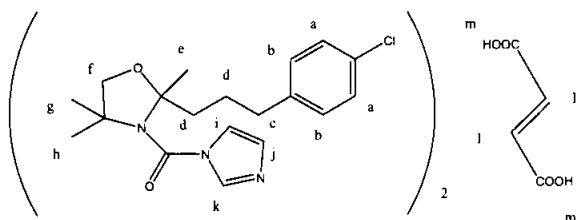
基準物質；テトラメチルシラン (TMS)

測定温度；27℃

積算回数；8 回

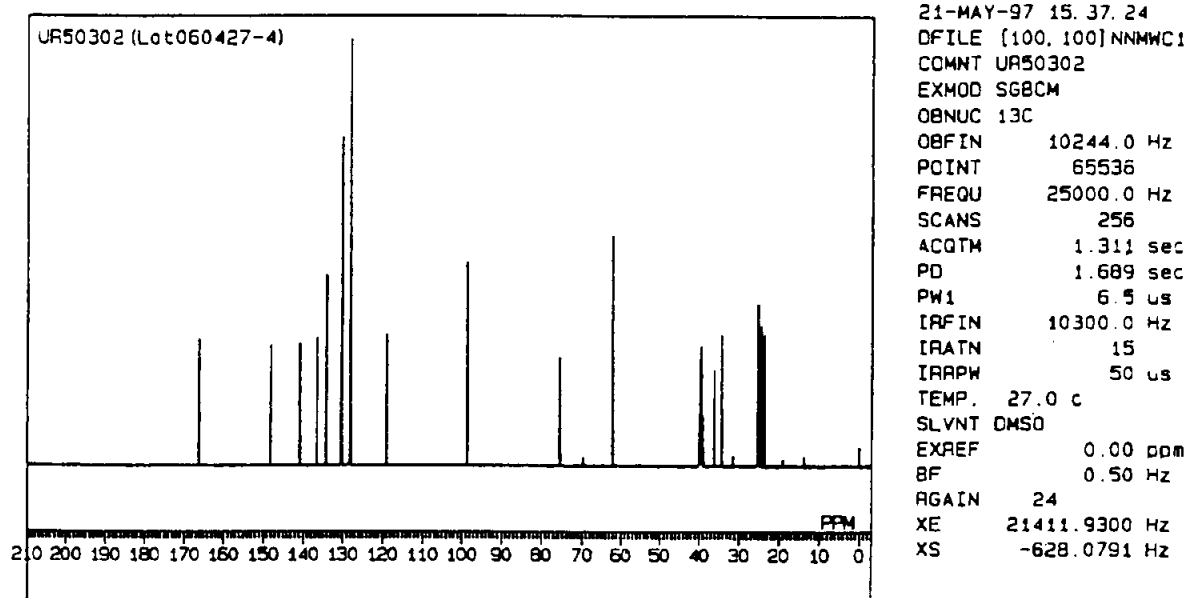
表 7 NMR スペクトル (<sup>1</sup>H) ピークの帰属

シグナル	ケミカルシフト (ppm)	カップリング定数 (Hz)	カップリング形式
a	7.30	8.20 (a, b)	doublet
b	7.22	8.20 (a, b)	doublet
c	2.50	7.30 (c, d-1) + (c, d-2)	triplet
d	1.49-1.84	-	multiplet
e	1.50	-	singlet
f-1	3.74	9.3 (f-1, f-2)	doublet (geminal)
f-2	3.77	9.3 (f-1, f-2)	doublet (geminal)
g	1.12	-	singlet
h	1.23	-	singlet
i	7.46	-	singlet
j	7.00	-	singlet
k	8.00	-	singlet
l	6.62	-	singlet
m	13.0	-	broad-singlet



⑤ NMR スペクトル ( $^{13}\text{C}$ )

図 8. オキスポコナゾールフマル酸塩の  $^{13}\text{C}$ -NMR スペクトル



装置：日本電子製 GSX-400 型 FT-NMR

試料調製：被験物質粉末 200 mg を重水素化ジメチルスルホキシド 0.9 mL に溶解し、直径 5 mm の測定管に充填した。

測定条件： 共鳴周波数；100 MHz

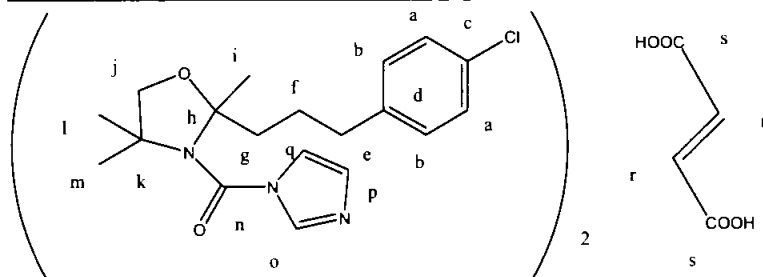
基準物質；テトラメチルシラン (TMS)

測定温度；27℃

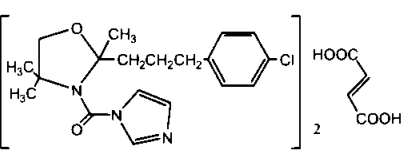
積算回数；256 回

表 8 NMR スペクトル ( $^{13}\text{C}$ ) ピークの帰属

シグナル	ケミカルシフト (ppm)	シグナル	ケミカルシフト (ppm)
a	130.122or130.426	k	62.075
b	127.936or128.149	l	23.5~25
c	118.905	m	23.5~25
d	136.444	n	148.003
e	36.081	o	140.770
f	34.236	p	127.936or128.149
g	25.182	q	130.122or130.426
h	98.641	r	134.038
i	23.5~25	s	166.066
j	75.622		



3. 原体の成分組成

区分	名称		構造式	分子式 (分子量)	含有量 (%)	
	一般名	化学名			規格値	通常値*
有効成分	林スホコザール フル酸塩 UR-50302	ビス[(RS)-1-(2-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-2,4,4-トリメチル-1,3-オキサゾリジン-3-イルカルボニル)イミダゾリウム] = フマラート		C <sub>42</sub> H <sub>52</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>6</sub> O <sub>8</sub> (839.82)		
原体 混在 物						
合計	-		-	-		

\* : 原体の 5 ロット分析値の平均値と(範囲)

#### 4. 製剤の組成

① 20%水和剤 (第 20358 号オーシャイン水和剤)

オキシポコナゾールフマル酸塩	20.0 %
鉱物質微粉、界面活性剤等	80.0 %

② 20%フロアブル (第 22627 号オーシャインフロアブル)

オキシポコナゾールフマル酸塩	20.0 %
界面活性剤、水等	80.0 %

Ⅲ. 生物活性

1. 活性の範囲

オキシポコナゾール フマル酸塩は、子のう菌類、不完全菌類および担子菌類によって引き起こされる多くの病害に対して卓効を示す。効果の確認されている病害を下表に要約する。

植物病原菌	病害名
<p>Ascomycetes</p> <p><i>Botryosphaeria berengeriana</i></p> <p><i>Botryosphaeria ribis</i></p> <p><i>Cochliobolus miyabeanus</i></p> <p><i>Diaporthe citri</i></p> <p><i>Diaporthe medusaea</i></p> <p><i>Erysiphe necator</i></p> <p><i>Gibberella fujikuroi</i></p> <p><i>Glomerella cingulata</i></p> <p><i>Monilinia fructicola</i></p> <p><i>Monilinia fructicola</i></p> <p><i>Monilinia fructicola</i></p> <p><i>Monilinia kusanoi</i></p> <p><i>Monilinia mali</i></p> <p><i>Mycosphaerella cerasella</i></p> <p><i>Mycosphaerella pomi</i></p> <p><i>Botryosphaeria berengeriana</i></p> <p><i>Peltaster</i> sp.</p> <p><i>Phyllactinia mali</i></p> <p><i>Podosphaera leucotricha</i></p> <p><i>Pyrenophora graminea</i></p> <p><i>Pyrenophora teres</i></p> <p><i>Sclerotinia sclerotiorum</i></p> <p><i>Valsa ceratosperma</i></p> <p><i>Venturia inaequalis</i></p> <p><i>Venturia nashicola</i></p>	<p>子のう菌類</p> <p>リンゴ 輪紋病</p> <p>リンゴ 胴腐病</p> <p>イネ ごま葉枯病</p> <p>カンキツ 黒点病</p> <p>ブドウ 芽枯病</p> <p>ブドウ うどんこ病</p> <p>イネ ばか苗病</p> <p>イチゴ 炭疽病</p> <p>モモ 灰星病</p> <p>オウトウ 灰星病</p> <p>小粒核果類 灰星病</p> <p>オウトウ 幼果菌核病</p> <p>リンゴ モニリア病</p> <p>オウトウ 褐色せん孔病</p> <p>リンゴ 黒点病</p> <p>ナシ 輪紋病</p> <p>ウメ すず斑病</p> <p>ナシ うどんこ病</p> <p>リンゴ うどんこ病</p> <p>オオムギ 斑葉病</p> <p>オオムギ 網斑病</p> <p>キュウリ 菌核病</p> <p>リンゴ 腐らん病</p> <p>リンゴ 黒星病</p> <p>ナシ 黒星病</p>
<p>Deuteromycetes</p> <p><i>Alternaria citri</i></p> <p><i>Alternaria alternate</i> Japanese pear pathotype</p> <p><i>Alternaria mali</i></p> <p><i>Botrytis cinerea</i></p> <p><i>Cercospora beticola</i></p> <p><i>Cladosporium carpophilum</i></p> <p><i>Cladosporium carpophilum</i></p> <p><i>Colletotrichum lagenarium</i></p> <p><i>Elsinoe ampelina</i></p> <p><i>Elsinoe fawcettii</i></p> <p><i>Gloeodes pomigena</i></p> <p><i>Penicillium digitatum</i></p> <p><i>Penicillium italicum</i></p> <p><i>Phomopsis</i> sp.</p> <p><i>Pseudocercospora herpotrichoides</i></p> <p><i>Pseudocercospora vitis</i></p> <p><i>Pyricularia oryzae</i></p> <p><i>Rhizoctonia solani</i></p> <p><i>Septoria tritici</i></p> <p><i>Zygothiala jamaicensis</i></p>	<p>不完全菌類</p> <p>カンキツ 黒腐病</p> <p>ナシ 黒斑病</p> <p>リンゴ 斑点落葉病</p> <p>灰色かび病</p> <p>テンサイ 褐斑病</p> <p>モモ 黒星病</p> <p>小粒核果類 黒星病</p> <p>キュウリ 炭疽病</p> <p>ブドウ 黒とう病</p> <p>カンキツ そうか病</p> <p>リンゴ すず斑病</p> <p>カンキツ 緑かび病</p> <p>カンキツ 青かび病</p> <p>モモ ホモプシス腐敗病</p> <p>コムギ 眼紋病</p> <p>ブドウ 褐斑病</p> <p>イネ いもち病</p> <p>イネ 紋枯病</p> <p>コムギ 葉枯病</p> <p>リンゴ すず点病</p>
<p>Basidiomycetes</p> <p><i>Gymnosporangium asiaticum</i></p> <p><i>Gymnosporangium yamadae</i></p> <p><i>Helicobasidium mompa</i></p>	<p>担子菌類</p> <p>ナシ 赤星病</p> <p>リンゴ 赤星病</p> <p>紫紋羽病</p>



## 2. 作用機構

本剤は、エルゴステロール生合成阻害作用を持つことが菌を用いた *in vitro* 試験で確認されている。

## 3. 作用特性と防除上の利点

本剤は極めて広い適用病害に卓効を示すことが圃場試験により確認されている。また、治療的にも予防的にも卓効を示すことが室内試験およびに日本植物防疫協会の委託試験により確認されている。

ベンズイミダゾール系やジカルボキシイミド系殺菌剤耐性菌に対しても感受性菌と同様に高い効力を示すことが抗菌試験により確認されており、実用場面で期待できる。既存のエルゴステロール生合成阻害剤がほとんど効力を示さない灰色かび病に卓効を示すことが抗菌試験および圃場試験で確認されている。

以上により、本剤は多くの場面で複数の病害の同時防除が可能のため作物の病害防除において散布回数の削減ができ、また既存剤耐性菌による効力の低下に対して大きな改善が期待できる。

IV. 適用および使用上の注意

1. 適用病害虫の範囲および使用方法

1) 第 20358 号 オーシャイン水和剤 (20%水和剤)

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	オキサリメチル フェル酸塩を 含む農薬の 総使用回数
りんご	黒星病 赤星病	3000~4000 倍	200~700 L/10a	収穫 7 日前まで	5 回以内	散布	5 回以内
	モリフ病	2000~4000 倍					
	うどんこ病 斑点落葉病 黒点病	2000~3000 倍					
	すす点病 すす斑病	3000 倍					
おうとう	灰星病	3000~4000 倍		収穫前日まで	3 回以内		
	幼果菌核病 褐色せん孔病	3000 倍					
なし	黒星病 赤星病	3000~4000 倍		収穫前日まで	3 回以内		
	黒斑病	2000 倍					
小粒核果類 (うめを除く)	灰色かび病 黒星病 灰星病	3000 倍		収穫前日まで	3 回以内		
うめ	灰色かび病 灰星病	2000~3000 倍					
	黒星病 すす斑病						
もも	灰星病 黒星病	1000~2000 倍		収穫前日まで	3 回以内		
	糸アシ腐敗病						
ネクタリン	灰星病 黒星病	2000~3000 倍	収穫前日まで	3 回以内			
	糸アシ腐敗病	2000 倍					
ぶどう	うどんこ病 黒とう病	2000~3000 倍	収穫 7 日前まで	2 回以内			
	灰色かび病	2000 倍	収穫 30 日前まで				
	芽枯病	1000 倍		収穫 7 日前まで			
かんきつ (みかん を除く)	そうか病 灰色かび病 貯蔵病害 (緑かび病)	2000 倍	収穫 7 日前まで	5 回以内			
みかん	貯蔵病害 (青かび病)		収穫前日まで				

2) 第 22627 号 オーシャインフロアブル (20%水和剤)

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	オキサリニル フェニル アミン 塩を含む農薬の 総使用回数		
りんご	赤星病 黒星病 りんご病 うどんこ病	3000倍	200~700 L/10a	収穫7日前まで	5回以内	散布	5回以内		
おうとう	灰星病 幼果菌核病 褐色せん孔病								
小粒核果類 (うめを除く)	灰星病								
うめ	黒星病	2000~3000 倍		収穫前日まで	3回以内		3回以内		
	すす斑病	2000 倍							
	灰星病	3000 倍							
もも ネクタリン	灰星病 黒星病	2000~3000 倍		りんごシ腐敗病	2回以内				
	りんごシ腐敗病	2000倍							
ぶどう	うどんこ病 灰色かび病 黒とう病 褐斑病			2000倍				収穫7日前まで	2回以内
<u>かんきつ</u> ( <u>みかん</u> <u>を除く</u> )	<u>灰色かび病</u> <u>そうか病</u>	2000 倍						<u>収穫7日前まで</u>	<u>5回以内</u>
<u>みかん</u>			<u>収穫前日まで</u>						
なし	赤星病 黒星病	3000 倍	収穫前日まで	5回以内		5回以内			

下線部は適用拡大申請中

3) 第 20954 号、第 20955 号 ペンコシャイン水和剤

(オキシポコナゾール フマル酸塩 2.5%・マンゼブ 65.0%水和剤)

作物名	適用病害虫名 及び雑草名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の 使用 回数	使用 方法	オキシポコナゾール フマル酸塩を含 む農薬の総 使用回数	マンゼブを 含む農薬の 総使用回数
りんご	赤星病 黒星病 斑点落葉病 黒点病	500倍	200~700 L/10a	収穫30日前 まで	3回 以内	散布	5回以内	3回以内
日本芝 (こうらい しば)	カーブリア葉枯病	167倍 (薬量として 3g/m <sup>2</sup> )	0.5 L/m <sup>2</sup>	発病初期				
西洋芝 (ベントグ ラス)	葉腐病 (フロンパッチ) 炭疽病 藻類			藻類発生期				

4) 第 23165 号、第 23166 号、第 23729 号 ライトアップフロアブル

(オキシポコナゾールフマル酸塩 5.0%・チラウム 40.0%水和剤)

作物名	適用病害虫名 及び雑草名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の 使用 回数	使用 方法	オキシポコナゾール フマル酸塩を含 む農薬の総 使用回数	チラウムを 含む農薬の 総使用回数
りんご	赤星病 斑点落葉病 黒点病 黒星病 うどんこ病 褐斑病	500倍	200~700 L/10a	収穫30日前 まで	5回 以内	散布	5回以内	5回以内
もも	黒星病			収穫7日前 まで	3回 以内		3回以内	

### 3. 使用上の注意事項

#### 1) 第 20358 号 オーシャイン水和剤

- (1) 散布量は対象作物の生育段階、栽培形態及び散布方法に合わせて調節すること。
- (2) 水溶性内袋入り製剤を使用する場合は、次の事項に注意すること。
  - ① 内袋はぬれた手で触れないこと。
  - ② 外袋の開封後は一度に使い切ることが望ましい。やむを得ず保管する場合でもできるだけ速やかに使い切ること。
  - ③ 薬剤調製の際は容器内の水に内袋を開封せずそのまま投入し、よく攪拌すること。
- (3) ぶどうに使用する場合、次の事項に注意すること。
  - ① 果実肥大期（だいず粒大）以降の散布で、散布後の薬剤の乾きが遅い場合、ノースレッド、ハニーシードレス、ハニービーナス及び巨峰の果実表面にさび果を生ずるおそれがあるので、園地管理の徹底及び使用濃度を厳守すること。
  - ② 無袋栽培で使用する場合は、果房に汚れが生じるので、果実肥大期中期以降の散布は注意すること。
- (4) りんごのうどんこ病には、効果がやや劣る場合があるので、多発生が予想される場合には、うどんこ病に効果の高い他剤との輪番使用をこころがけること。
- (5) 周辺の作物にかかると薬害を生じるおそれがあるので、かからないように十分注意して散布すること。
- (6) 本剤の使用に当っては、所定の希釈倍数を厳守し、使用方法を誤らないように注意し、特に初めて使用する場合は、病害虫防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。
- (7) 空袋は圃場などに放置せず、適切に処理すること。
- (8) 適用作物群に属する作物又はその新品種に本剤をはじめて使用する場合は、使用者の責任において事前に薬害の有無を十分確認してから使用すること。なお、病害虫防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。

#### 2) 第 22627 号 オーシャインフロアブル

- (1) 使用前によく振ってから使用すること。
- (2) 使用量に合わせ薬液を調製し、使いきること。
- (3) 散布量は対象作物の生育段階、栽培形態及び散布方法に合わせて調節すること。
- (4) ぶどうで使用する場合、無袋栽培では果実肥大中期（大豆大）以降、有袋栽培では果実肥大中期（大豆大）から袋かけ前までの散布は、果粉の溶脱が生じることがあるので注意すること。
- (5) 周辺の作物にかかると薬害を生じるおそれがあるので、かからないように十分注意して散布すること。
- (6) 空容器等は圃場などに放置せず、適切に処理すること。
- (7) 本剤の使用に当っては、所定の希釈倍数を厳守し、使用方法を誤らないように注意し、特に初めて使用する場合は、病害虫防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。
- (8) 適用作物群に属する作物又はその新品種に本剤をはじめて使用する場合は、使用者の責任において事前に薬害の有無を十分確認してから使用すること。なお、病害虫防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。

3) 第 20954 号、第 20955 号 ペンコシャイン水和剤

- (1) 使用量に合わせ薬液を調製し、使いきること。
- (2) 蚕に対して影響があるので、周辺の桑葉にはかからないようにすること。
- (3) りんごに使用する場合は次の事項に注意すること。
  - ① 石灰硫黄合剤、ボルドー液との混用は避けること。
  - ② ボルドー液との7日以内の近接散布は薬害を生ずるおそれがあるので避けること。
  - ③ 使用量は対象作物の生育段階、栽培形態及び散布方法に合わせ調節すること。
- (4) 西洋芝（ベントグラス）に使用する場合は次の事項に注意すること。
  - ① 本剤は藻類の発生期に有効であるが、藻類が著しく繁茂した状態では効果が劣ることがあるので、時期を失しないように散布すること。
  - ② 夏期高温時に連用散布すると、黄変などの薬害が生ずるおそれがあるので注意すること。
- (5) 本剤の使用にあたっては使用量、使用時期、使用方法を誤らないように注意し、特に初めて使用する場合には、病害虫防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。

4) 第 23165 号、第 23166 号、第 23729 号 ライトアップフロアブル

- (1) 使用量に合わせ薬液を調製し、使いきること。
- (2) 本剤は貯蔵中に分離することがあるので、使用に際しては容器をよく振ること。
- (3) 散布量は対象作物の生育段階、栽培形態及び散布方法に合わせて調節すること。
- (4) 石灰硫黄合剤、ボルドー液との混用はさけること。
- (5) 銅剤との近接散布は葉の汚れを生じるので注意すること。
- (6) 本剤は蚕に対して影響があるので、周辺の桑葉にはかからないようにすること。
- (7) 周辺の作物にかかると薬害を生じるおそれがあるので、かからないように十分注意して散布すること。
- (8) 本剤の使用に当っては、使用量、使用時期、使用方法等を誤らないように注意し、とくに初めて使用する場合には病害虫防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。

4. 水産動植物に有毒な農薬については、その旨

1) 第 20358 号 オーシャイン水和剤

この登録に係る使用方法では該当がない。

2) 第 22627 号 オーシャインフロアブル

この登録に係る使用方法では該当がない。

3) 第 20954 号、第 20955 号 ペンコシャイン水和剤

- (1) 水産動植物（魚類、甲殻類、藻類）に影響を及ぼすおそれがあるので、河川、養殖池等に飛散、流入しないよう注意して使用すること。
- (2) 使用残りの薬液が生じないように調製を行い、使い切ること。散布器具及び容器の洗浄水は、河川等に流さないこと。また空容器、空袋等は水産動植物に影響を与えないよう適切に処理すること。

4) 第 23165 号、第 23166 号、第 23729 号 ライトアップフロアブル

- (1) 水産動植物（魚類）に強い影響を及ぼす恐れがあるので、河川、湖沼及び海域等に飛散、流入しないよう注意して使用すること。  
養殖池周辺での使用は避けること。
- (2) 水産動植物（甲殻類）に影響を及ぼす恐れがあるので、河川、養殖池等に飛散、流入しないよう注意して使用すること。
- (3) 使用残りの薬液が生じないように調製を行い、使いきること。散布器具及び容器の洗浄水は、河川等に流さないこと。また、空容器、空袋等は水産動植物に影響を与えないよう適切に処理すること。

## V. 農薬残留量および環境中予測濃度算定関係

### 1. 作物残留

#### 1) 分析法の原理と操作概要

リン酸緩衝液存在下でアセトンを用い試料を磨砕抽出し、抽出液を濃縮した後、C18 ミニカラムを用い、オキスポコナゾールフマル酸塩+ 画分と 画分に分離する。オキスポコナゾールフマル酸塩+ 画分はシリカゲルミニカラム+フロリジルミニカラムおよびフロリジルミニカラムまたはシリカゲルカラムで精製し、 画分はシリカゲルミニカラム+フロリジルミニカラムおよびフロリジルミニカラムまたは多孔質ケイ藻土カラムおよびNH<sub>2</sub>ミニカラムで精製する。得られたオキスポコナゾールフマル酸塩および は、高速液体クロマトグラフ (UV 検出器) または液体クロマトグラフ・質量分析計 (LC-MS/MS) で、 はガスクロマトグラフ (NPD) を用いて定量する。

#### 2) 分析対象の化合物

<sup>14</sup>C で標識したオキスポコナゾールフマル酸塩を用いたりんご、みかんおよびきゅうりにおける植物代謝試験の結果、主要な代謝経路は

したがって、親化合物オキスポコナゾールフマル酸塩と代謝物 および を分析対象化合物として、これら 3 化合物の残留分析を行った。

親化合物 (オキスポコナゾールフマル酸塩、UR-50302、UBF-910)

化学名 : bis [(R,S)-1-(2-[3-(4-chlorophenyl) propyl]-2,4,4-trimethyl-1,3-oxazolidin-3-ylcarbonyl) imidazolium] fumarate

分子式 : C<sub>42</sub>H<sub>52</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>8</sub>

分子量 : 839.8

代謝物

化学名 :

分子式 :

分子量 :

換算係数 :

代謝物

化学名 :

分子式 :

分子量 :

換算係数 :



3) 残留試験結果

結果を次頁以降の表に要約した。代謝物に関しては、親化合物換算値を表中に示した。ただし、親化合物と各代謝物の残留値の含量値は次式より算出した。表中の単位は ppm である。

$$\text{含量値} = \text{オキシポコナゾールフマル酸塩 (平均値)} \\ + \quad \quad \quad (\text{平均値}) + \quad \quad \quad (\text{平均値})$$

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 又は使用量・ 使用方法	試料調製 場所	使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)						合量値
					オキシポコナゾ ールフマル酸塩						
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
公的分析機関：											
温州みかん (施設) (果肉) 平成9年度	水和剤 (20%) 1000 倍 500L/10a	佐賀 果樹試験場	0	—	<0.005	<0.005					
			5	1	0.013	0.012					
			5	3	0.016	0.016					
			5	7	0.015	0.014					
			5	14	0.009	0.008					
	水和剤 (20%) 1000 倍 480L/10a	日植防研 宮崎	0	—	<0.005	<0.005					
			5	1	0.021	0.021					
			5	3	0.011	0.011					
			5	7	0.009	0.009					
			5	14	0.008	0.008					
私的分析機関：											
温州みかん (施設) (果肉) 平成9年度	水和剤 (20%) 1000 倍 500L/10a	佐賀 果樹試験場	0	—	<0.005	<0.005					
			5	1	0.011	0.011					
			5	3	0.051	0.048					
			5	7	0.034	0.034					
			5	14	0.017	0.016					
	水和剤 (20%) 1000 倍 480L/10a	日植防研 宮崎	0	—	<0.005	<0.005					
			5	1	0.052	0.051					
			5	3	0.042	0.042					
			5	7	0.049	0.048					
			5	14	0.013	0.012					
公的分析機関：											
温州みかん (施設) (果皮) 平成9年度	水和剤 (20%) 1000 倍 500L/10a	佐賀 果樹試験場	0	—	0.02	0.02					
			5	1	6.21	6.11					
			5	3	5.53	5.47					
			5	7	5.29	5.27					
			5	14	2.71	2.68					
	水和剤 (20%) 1000 倍 480L/10a	日植防研 宮崎	0	—	0.01	0.01					
			5	1	5.66	5.66					
			5	3	4.69	4.64					
			5	7	3.92	3.92					
			5	14	3.10	3.06					
私的分析機関：											
温州みかん (施設) (果皮) 平成9年度	水和剤 (20%) 1000 倍 500L/10a	佐賀 果樹試験場	0	—	<0.01	<0.01					
			5	1	7.52	7.48					
			5	3	5.08	4.87					
			5	7	4.26	4.23					
			5	14	3.92	3.92					
	水和剤 (20%) 1000 倍 480L/10a	日植防研 宮崎	0	—	<0.01	<0.01					
			5	1	5.02	5.00					
			5	3	3.43	3.42					
			5	7	3.43	3.42					
			5	14	1.62	1.62					

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 又は使用量・ 使用方法	試料調製 場所	使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)						
					オキシポコナゾ ールフマル酸塩						合量値
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
分析機関： (GLP)											
温州みかん (施設) (果肉) 平成 23 年度	フロアブル (20%) 2000 倍 500L/10a	和歌山植防	0	—	<0.005	<0.005					
			5	1	0.007	0.007					
			5	3	0.007	0.007					
			5	7	<0.005	<0.005					
	フロアブル (20%) 2000 倍 667L/10a	日植防高知	0	—	<0.005	<0.005					
			5	1	0.007	0.007					
			5	3	<0.005	<0.005					
			5	7	<0.005	<0.005					
分析機関： (GLP)											
温州みかん (施設) (果皮) 平成 23 年度	フロアブル (20%) 2000 倍 500L/10a	和歌山植防	0	—	<0.005	<0.005					
			5	1	3.14	3.14					
			5	3	2.87	2.86					
			5	7	2.17	2.14					
	フロアブル (20%) 2000 倍 667L/10a	日植防高知	0	—	<0.005	<0.005					
			5	1	4.06	4.06					
			5	3	2.59	2.59					
			5	7	2.67	2.65					
分析機関： (GLP)											
温州みかん (施設) (全果実*) 平成 23 年度	フロアブル (20%) 2000 倍 500L/10a	和歌山植防	0	—	—	—					
			5	1	—	—					
			5	3	—	—					
			5	7	—	—					
	フロアブル (20%) 2000 倍 667L/10a	日植防高知	0	—	—	—					
			5	1	—	—					
			5	3	—	—					
			5	7	—	—					

\*：果肉／果皮の重量比より計算。

網掛けの試験：平成25年10月1日付け適用拡大申請にて提出

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 又は使用量・ 使用方法	試料調製 場所	使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)						合量値
					オキスポコナゾ ールフマル酸塩						
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
公的分析機関：											
夏みかん (露地) (果肉) 平成9年度	水和剤 (20%) 1000 倍 500L/10a	三重農技セ 紀南	0	—	<0.005	<0.005					
			5	7	<0.005	<0.005					
			5	14	<0.005	<0.005					
			5	21	<0.005	<0.005					
			5	28	<0.005	<0.005					
	水和剤 (20%) 1000 倍 500L/10a	徳島植防	0	—	<0.005	<0.005					
			5	7	<0.005	<0.005					
			5	14	<0.005	<0.005					
			5	21	<0.005	<0.005					
			5	30	<0.005	<0.005					
私的分析機関：											
夏みかん (露地) (果肉) 平成9年度	水和剤 (20%) 1000 倍 500L/10a	三重農技セ 紀南	0	—	<0.005	<0.005					
			5	7	<0.005	<0.005					
			5	14	<0.005	<0.005					
			5	21	<0.005	<0.005					
			5	28	<0.005	<0.005					
	水和剤 (20%) 1000 倍 500L/10a	徳島植防	0	—	<0.005	<0.005					
			5	7	<0.005	<0.005					
			5	14	<0.005	<0.005					
			5	21	<0.005	<0.005					
			5	30	<0.005	<0.005					
公的分析機関：											
夏みかん (露地) (果皮) 平成9年度	水和剤 (20%) 1000 倍 500L/10a	三重農技セ 紀南	0	—	<0.01	<0.01					
			5	7	0.28	0.28					
			5	14	0.20	0.19					
			5	21	0.18	0.18					
			5	28	0.17	0.17					
	水和剤 (20%) 1000 倍 500L/10a	徳島植防	0	—	<0.01	<0.01					
			5	7	0.25	0.25					
			5	14	0.29	0.28					
			5	21	0.37	0.37					
			5	30	0.19	0.19					
私的分析機関：											
夏みかん (露地) (果皮) 平成9年度	水和剤 (20%) 1000 倍 500L/10a	三重農技セ 紀南	0	—	<0.01	<0.01					
			5	7	0.25	0.25					
			5	14	0.30	0.30					
			5	21	0.23	0.23					
			5	28	0.20	0.20					
	水和剤 (20%) 1000 倍 500L/10a	徳島植防	0	—	<0.01	<0.01					
			5	7	0.30	0.30					
			5	14	0.26	0.26					
			5	21	0.23	0.23					
			5	30	0.19	0.18					

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 又は使用量・ 使用方法	試料調製 場所	使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)						合量値
					オキシポコナゾ ールフマル酸塩						
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
公的分析機関：											
夏みかん (露地) (全果実*) 平成9年度	水和剤 (20%) 1000 倍 500L/10a	三重農技セ 紀南	0	—	<0.0065	<0.0065					
			5	7	0.0848	0.0848					
			5	14	0.0616	0.0587					
			5	21	0.0540	0.0540					
			5	28	0.0496	0.0496					
	水和剤 (20%) 1000 倍 500L/10a	徳島植防	0	—	<0.0064	<0.0064					
			5	7	0.0687	0.0687					
			5	14	0.0848	0.0820					
			5	21	0.1145	0.1145					
			5	30	0.0550	0.0550					
私的分析機関：											
夏みかん (露地) (全果実*) 平成9年度	水和剤 (20%) 1000 倍 500L/10a	三重農技セ 紀南	0	—	<0.0064	<0.0064					
			5	7	0.0712	0.0712					
			5	14	0.0876	0.0876					
			5	21	0.0703	0.0703					
			5	28	0.0596	0.0596					
	水和剤 (20%) 1000 倍 500L/10a	徳島植防	0	—	<0.0064	<0.0064					
			5	7	0.0817	0.0817					
			5	14	0.0713	0.0713					
			5	21	0.0725	0.0725					
			5	30	0.0550	0.0523					
公的分析機関：											
夏みかん (露地) (全果実) 平成22年度	フロアブル (20%) 2000 倍 637L/10a	三重植防	0	—	<0.005	<0.005					
			5	7	0.814	0.812					
			5	14	0.738	0.725					
			5	21	0.564	0.560					
	フロアブル (20%) 2000 倍 600L/10a	和歌山植防	0	—	<0.005	<0.005					
			5	7	0.216	0.216					
			5	14	0.173	0.172					
			5	21	0.158	0.156					
	私的分析機関：										
	夏みかん (露地) (全果実) 平成22年度	フロアブル (20%) 2000 倍 637L/10a	三重植防	0	—	<0.005	<0.005				
5				7	0.518	0.514					
5				14	0.405	0.400					
5				21	0.274	0.273					
フロアブル (20%) 2000 倍 600L/10a		和歌山植防	0	—	<0.005	<0.005					
			5	7	0.141	0.140					
			5	14	0.157	0.156					
			5	21	0.075	0.075					

\*：果肉／果皮の重量比より申請者が計算。

網掛けの試験：平成25年10月1日付け適用拡大申請にて提出

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 又は使用量・ 使用方法	試料調製 場所	使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)						
					オキシポコナゾ ールフマル酸塩						含量値
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
私的分析機関：											
ゆず (露地) (果実全体) 平成9年度	水和剤 (20%) 1000 倍 500L/10a	高知農業技 術センター	0	—	<0.005	<0.005					
			5	7	0.612	0.610					
			5	14	0.596	0.588					
			5	21	0.497	0.492					
			5	30	0.417	0.417					
かぼす (露地) (果実全体) 平成9年度	水和剤 (20%) 1000 倍 700L/10a	大分柑橘 試験場	0	—	<0.005	<0.005					
			5	7	0.217	0.209					
			5	14	0.141	0.134					
			5	21	0.088	0.085					
			5	30	0.079	0.078					
私的分析機関：											
すだち (露地) (果実全体) 平成23年度	フロアブル (20%) 2000 倍 500L/10a	徳島植防	0	—	<0.005	<0.005					
			6	7	0.227	0.226					
			6	14	0.168	0.166					
			6	21	0.132	0.132					
かぼす (露地) (果実全体) 平成23年度	フロアブル (20%) 2000 倍 615L/10a	大分 肥料植防	0	—	<0.005	<0.005					
			5	7	0.045	0.044					
			5	14	0.035	0.034					
			5	21	0.038	0.037					
私的分析機関：											
すだち (露地) (果実全体) 平成26年度	フロアブル (20%) 2000 倍 500L/10a	徳島植防	0	—	<0.005	<0.005					
			5	7	0.441	0.422					
			5	14	0.310	0.298					
			5	21	0.191	0.188					

網掛けの試験：平成25年10月1日付け適用拡大申請にて提出（波下線は追加提出）

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 又は使用量・ 使用方法	試料調製 場所	使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)						
					オキサポコナゾ ールフマル酸塩						合量値
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
公的分析機関：											
りんご (露地) (果実) 平成 9 年度	水和剤 (20%) 2000 倍 500L/10a	岩手植防	0	—	<0.005	<0.005					
			5	7	0.158	0.150					
			5	14	0.075	0.074					
			5	21	0.062	0.062					
	水和剤 (20%) 2000 倍 700L/10a	福島植防	0	—	<0.005	<0.005					
			5	7	0.378	0.358					
			5	14	0.309	0.307					
			5	21	0.183	0.182					
私的分析機関：											
りんご (露地) (果実) 平成 9 年度	水和剤 (20%) 2000 倍 500L/10a	岩手植防	0	—	<0.005	<0.005					
			5	7	0.151	0.143					
			5	14	0.089	0.084					
			5	21	0.077	0.072					
	水和剤 (20%) 2000 倍 700L/10a	福島植防	0	—	<0.005	<0.005					
			5	7	0.444	0.427					
			5	14	0.388	0.380					
			5	21	0.249	0.240					
公的分析機関：											
りんご (露地) (果実) 平成 22 年度	フロアブル剤 (20%) 2000 倍 450L/10a	青森植防	0	—	<0.005	<0.005					
			5	7	0.230	0.227					
			5	14	0.161	0.160					
			5	21	0.055	0.053					
	フロアブル剤 (20%) 2000 倍 500L/10a	長野植防 須坂	0	—	<0.005	<0.005					
			5	7	0.419	0.410					
			5	14	0.250	0.242					
			5	21	0.106	0.104					
私的分析機関：											
りんご (露地) (果実) 平成 22 年度	フロアブル剤 (20%) 2000 倍 450L/10a	青森植防	0	—	<0.005	<0.005					
			5	7	0.167	0.167					
			5	14	0.117	0.115					
			5	21	0.048	0.048					
	フロアブル剤 (20%) 2000 倍 500L/10a	長野植防 須坂	0	—	<0.005	<0.005					
			5	7	0.237	0.236					
			5	14	0.147	0.146					
			5	21	0.085	0.084					

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 又は使用量・ 使用方法	試料調製 場所	使用 回数	経 過 日 数	分析結果 (ppm)						
					オキシポコナゾ ールフマル酸塩						合量値
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
公的分析機関：											
なし (露地) (果実) 平成9年度	水和剤 (20%) 2000 倍 400L/10a	福島植防	0	—	<0.005	<0.005					
			5	1	0.584	0.574					
			5	3	0.443	0.442					
			5	7	0.293	0.286					
			5	14	0.082	0.082					
			5	21	0.113	0.110					
	水和剤 (20%) 2000 倍 400L/10a	静岡柑橘試 落葉果樹	0	—	<0.005	<0.005					
			5	1	0.262	0.260					
			5	3	0.162	0.160					
			5	7	0.269	0.266					
			5	14	0.245	0.244					
			5	21	0.252	0.246					
	私的分析機関：										
	なし (露地) (果実) 平成9年度	水和剤 (20%) 2000 倍 400L/10a	福島植防	0	—	<0.005	<0.005				
5				1	0.677	0.645					
5				3	0.491	0.464					
5				7	0.362	0.348					
5				14	0.107	0.102					
5				21	0.104	0.103					
水和剤 (20%) 2000 倍 400L/10a		静岡柑橘試 落葉果樹	0	—	<0.005	<0.005					
			5	1	0.294	0.290					
			5	3	0.364	0.346					
			5	7	0.158	0.150					
			5	14	0.368	0.348					
			5	21	0.185	0.178					
分析機関： (GLP)											
なし (露地) (果実) 平成23年度		フロアブル (20%) 2000 倍 467L/10a	福島植防	0	—	<0.005	<0.005				
	5			1	0.453	0.449					
	5			3	0.375	0.366					
	5			7	0.383	0.374					
	フロアブル (20%) 2000 倍 480L/10a	福井植防	0	—	<0.005	<0.005					
			5	1	0.189	0.189					
			5	3	0.273	0.273					
			5	7	0.124	0.122					



作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 又は使用量・ 使用方法	試料調製 場所	使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)						
					オキシポコナゾ ールフマル酸塩						含量値
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
公的分析機関：											
もも (露地) (果肉) 平成9年度	水和剤 (20%) 1000 倍 500L/10a	福島植防	0	—	<0.005	<0.005					
			3	1	0.066	0.066					
			3	3	0.066	0.065					
			3	7	0.023	0.023					
			3	14	0.027	0.027					
			3	21	0.010	0.010					
	水和剤 (20%) 1000 倍 500L/10a	徳島植防	0	—	<0.005	<0.005					
			3	1	0.038	0.037					
			3	3	0.078	0.078					
			3	7	0.009	0.009					
			3	14	<0.005	<0.005					
			3	21	<0.005	<0.005					
私的分析機関：											
もも (露地) (果肉) 平成9年度	水和剤 (20%) 1000 倍 500L/10a	福島植防	0	—	<0.005	<0.005					
			3	1	0.064	0.062					
			3	3	0.067	0.064					
			3	7	0.050	0.048					
			3	14	0.048	0.048					
			3	21	0.017	0.016					
	水和剤 (20%) 1000 倍 500L/10a	徳島植防	0	—	<0.005	<0.005					
			3	1	0.029	0.028					
			3	3	0.014	0.014					
			3	7	0.013	0.012					
			3	14	<0.005	<0.005					
			3	21	<0.005	<0.005					
公的分析機関：											
もも (露地) (果皮) 平成9年度	水和剤 (20%) 1000 倍 500L/10a	福島植防	0	—	<0.01	<0.01					
			3	1	9.09	8.82					
			3	3	6.27	6.26					
			3	7	4.26	4.25					
			3	14	4.80	4.69					
			3	21	1.86	1.86					
	水和剤 (20%) 1000 倍 500L/10a	徳島植防	0	—	<0.01	<0.01					
			3	1	3.56	3.48					
			3	3	2.85	2.84					
			3	7	0.87	0.86					
			3	14	0.27	0.27					
			3	21	0.10	0.10					
私的分析機関：											
もも (露地) (果皮) 平成9年度	水和剤 (20%) 1000 倍 500L/10a	福島植防	0	—	<0.05	<0.05					
			3	1	4.47	4.36					
			3	3	3.12	3.00					
			3	7	2.33	2.26					
			3	14	3.41	3.23					
			3	21	0.52	0.51					
	水和剤 (20%) 1000 倍 500L/10a	徳島植防	0	—	<0.05	<0.05					
			3	1	1.77	1.71					
			3	3	0.55	0.54					
			3	7	0.51	0.48					
			3	14	0.18	0.17					
			3	21	0.11	0.10					

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 又は使用量・ 使用方法	試料調製 場所	使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)						
					オキサポコナゾ ールフマル酸塩						合量値
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
公的分析機関：											
もも (露地) (果肉) 平成 20 年	フロアブル剤 (20%) 1000 倍 400L/10a	日植防研 山梨	0	—	<0.005	<0.005					
			3	1	0.031	0.031					
			3	7	0.018	0.018					
			3	14	0.006	0.006					
	フロアブル剤 (20%) 1000 倍 400L/10a	和歌山植防	0	—	<0.005	<0.005					
			3	1	0.047	0.047					
			3	7	0.033	0.031					
			3	14	0.006	0.006					
私的分析機関：											
もも (露地) (果肉) 平成 20 年	フロアブル剤 (20%) 1000 倍 400L/10a	日植防研 山梨	0	—	<0.005	<0.005					
			3	1	0.054	0.052					
			3	7	0.025	0.025					
			3	14	0.009	0.008					
	フロアブル剤 (20%) 1000 倍 400L/10a	和歌山植防	0	—	<0.005	<0.005					
			3	1	0.071	0.068					
			3	7	0.092	0.092					
			3	14	0.013	0.012					
公的分析機関：											
もも (露地) (果皮) 平成 20 年	フロアブル剤 (20%) 1000 倍 400L/10a	日植防研 山梨	0	—	<0.005	<0.005					
			3	1	2.470	2.280					
			3	7	2.360	2.290					
			3	14	1.040	1.040					
	フロアブル剤 (20%) 1000 倍 400L/10a	和歌山植防	0	—	<0.005	<0.005					
			3	1	4.130	4.040					
			3	7	2.320	2.300					
			3	14	0.821	0.805					
私的分析機関：											
もも (露地) (果皮) 平成 20 年	フロアブル剤 (20%) 1000 倍 400L/10a	日植防研 山梨	0	—	<0.01	<0.01					
			3	1	3.26	3.14					
			3	7	1.27	1.20					
			3	14	0.94	0.94					
	フロアブル剤 (20%) 1000 倍 400L/10a	和歌山植防	0	—	<0.01	<0.01					
			3	1	5.49	5.40					
			3	7	2.29	2.17					
			3	14	0.75	0.69					

換

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 又は使用量・ 使用方法	試料調製 場所	使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)					
					オキシポコナゾ ールフマル酸塩				合量値	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
公的分析機関：										
ネクタリン (露地) (果実) 平成 15 年度	水和剤 (20%) 2000 倍 300L/10a	福島果樹試	0	—	<0.005	<0.005				
			3	1	0.300	0.284				
			3	3	0.345	0.336				
			3	7	0.210	0.206				
	水和剤 (20%) 2000 倍 500L/10a	長野果樹試	0	—	<0.005	<0.005				
			3	1	0.455	0.438				
			3	3	0.470	0.447				
			3	7	0.274	0.272				
分析機関：										
ネクタリン (露地) (果実) 平成 20 年	フロアブル剤 (20%) 2000 倍 400L/10a	福島植防	0	—	<0.005	<0.005				
			3	1	0.255	0.254				
			3	7	0.106	0.106				
			3	14	0.009	0.009				
	フロアブル剤 (20%) 2000 倍 400L/10a	日植防研 山梨	0	—	<0.005	<0.005				
			3	1	0.545	0.540				
			3	7	0.053	0.052				
			3	14	0.007	0.007				
公的分析機関：										
すもも (露地) (果実) 平成 12 年度	水和剤 (20%) 1000 倍 500L/10a	福島植防	0	—	<0.005	<0.005				
			3	1	0.417	0.415				
			3	7	0.111	0.108				
			3	14	0.116	0.110				
	水和剤 (20%) 1000 倍 500L/10a	和歌山 農総技セ	0	—	<0.005	<0.005				
			3	1	0.206	0.205				
			3	7	0.072	0.070				
			3	14	0.029	0.027				
私的分析機関：										
すもも (露地) (果実) 平成 12 年度	水和剤 (20%) 1000 倍 500L/10a	福島植防	0	—	<0.005	<0.005				
			3	1	0.334	0.329				
			3	7	0.090	0.086				
			3	14	0.077	0.076				
	水和剤 (20%) 1000 倍 500L/10a	和歌山 農総技セ	0	—	<0.005	<0.005				
			3	1	0.296	0.292				
			3	7	0.095	0.089				
			3	14	0.062	0.058				
分析機関：										
すもも (露地) (果実) 平成 20 年	フロアブル剤 (20%) 3000 倍 400L/10a	群馬植防	0	—	<0.005	<0.005				
			3	1	0.265	0.260				
			3	7	0.222	0.221				
			3	14	0.193	0.193				
	フロアブル剤 (20%) 3000 倍 400L/10a	和歌山植防	0	—	<0.005	<0.005				
			3	1	0.006	0.006				
			3	7	<0.005	<0.005				
			3	14	<0.005	<0.005				

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 又は使用量・ 使用方法	試料調製 場所	使用 回数	経 過 日 数	分析結果 (ppm)						
					オキサポコナゾ ールフマル酸塩						合量値
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
公的分析機関：											
うめ (露地) (果実) 平成 13 年度	水和剤 (20%) 1000 倍 500L/10a	福島植防	0	—	<0.005	<0.005					
			3	1	0.463	0.462					
			3	3	0.176	0.176					
			3	7	0.122	0.120					
			3	14	0.084	0.084					
	水和剤 (20%) 1000 倍 500L/10a	徳島 農総技七 果樹研	0	—	<0.005	<0.005					
			3	1	0.649	0.636					
			3	3	0.308	0.305					
			3	7	0.188	0.182					
			3	14	0.138	0.137					
私的分析機関：											
うめ (露地) (果実) 平成 13 年度	水和剤 (20%) 1000 倍 500L/10a	福島植防	0	—	<0.005	<0.005					
			3	1	0.456	0.448					
			3	3	0.153	0.153					
			3	7	0.130	0.126					
			3	14	0.089	0.088					
	水和剤 (20%) 1000 倍 500L/10a	徳島 農総技七 果樹研	0	—	<0.005	<0.005					
			3	1	0.655	0.633					
			3	3	0.252	0.250					
			3	7	0.125	0.125					
			3	14	0.115	0.110					
分析機関： (GLP)											
うめ (露地) (果実) 平成 23 年度	フロアブル (20%) 2000 倍 333L/10a	福島植防	0	—	<0.005	<0.005					
			3	1	0.236	0.234					
			3	3	0.162	0.159					
			3	7	0.104	0.104					
	フロアブル (20%) 2000 倍 364L/10a	和歌山植防	0	—	<0.005	<0.005					
			3	1	0.178	0.178					
			3	3	0.135	0.133					
			3	7	0.035	0.035					

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 又は使用量・ 使用方法	試料調製 場所	使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)						
					オキシポコナゾ ールフマル酸塩						合量値
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
公的分析機関：											
おうとう (施設) (果実) 平成 10 年度	水和剤 (20%) 2000 倍 500L/10a	福島植防	0	—	<0.005	<0.005					
			5	7	0.652	0.641					
			5	14	0.412	0.408					
			5	21	0.153	0.151					
	水和剤 (20%) 2000 倍 500L/10a	長野植防 松代	0	—	<0.005	<0.005					
			5	7	0.237	0.236					
			5	14	0.054	0.052					
			5	21	0.013	0.012					
私的分析機関：											
おうとう (施設) (果実) 平成 10 年度	水和剤 (20%) 2000 倍 500L/10a	福島植防	0	—	<0.005	<0.005					
			5	7	0.753	0.712					
			5	14	0.383	0.380					
			5	21	0.228	0.226					
	水和剤 (20%) 2000 倍 500L/10a	長野植防 松代	0	—	<0.005	<0.005					
			5	7	0.258	0.242					
			5	14	0.040	0.038					
			5	21	0.010	0.010					
分析機関：											
おうとう (施設) (果実) 平成 20 年	フロアブル剤 (20%) 3000 倍 370、490L/10a	日植防秋田	0	—	<0.005	<0.005					
			5	1	0.314	0.312					
			5	7	0.114	0.112					
			5	14	0.031	0.030					
			5	21	0.009	0.009					
	フロアブル剤 (20%) 3000 倍 500L/10a	福島植防	0	—	<0.005	<0.005					
			5	1	0.497	0.488					
			5	7	0.213	0.212					
			5	14	0.080	0.080					
			5	21	0.027	0.026					

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 又は使用量・ 使用方法	試料調製 場所	使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)								
					オキシポコナゾ ールフマル酸塩						含量値		
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値			
公的分析機関：													
ぶどう (施設) (果実) 平成 9 年度	水和剤 (20%) 2000 倍 400L/10a	秋田果樹試 天王 (テラウエ)	0	—	<0.005	<0.005							
			3	7	1.60	1.60							
			3	14	1.63	1.62							
			3	21	1.36	1.34							
			3	30	1.32	1.28							
	水和剤 (20%) 2000 倍 400L/10a	長野 中信農試 (巨峰)	0	—	<0.005	<0.005							
			3	7	0.721	0.706							
			3	14	0.481	0.467							
			3	22	0.312	0.310							
			3	29	0.129	0.129							
	私的分析機関：												
	ぶどう (施設) (果実) 平成 9 年度	水和剤 (20%) 2000 倍 400L/10a	秋田果樹試 天王 (テラウエ)	0	—	<0.005	<0.005						
3				7	1.98	1.90							
3				14	2.20	2.20							
3				21	1.72	1.72							
3				30	1.54	1.48							
水和剤 (20%) 2000 倍 400L/10a		長野 中信農試 (巨峰)	0	—	<0.005	<0.005							
			3	7	0.979	0.949							
			3	14	0.888	0.878							
			3	22	0.241	0.232							
			3	29	0.357	0.349							
公的分析機関：													
ぶどう (施設) (果実) 平成 17 年度		水和剤 (20%) 1000 倍 500L/10a	秋田果樹試 天王 (テラウエ)	0	—	<0.005	<0.005						
	2			30	1.13	1.12							
	2			45	0.512	0.502							
	2			60	0.263	0.252							
	水和剤 (20%) 1000 倍 300L/10a	石川植防 (巨峰)	0	—	<0.005	<0.005							
			2	30	0.110	0.106							
			2	45	0.059	0.058							
			2	60	0.008	0.008							
			私的分析機関：										
			ぶどう (施設) (果実) 平成 17 年度	水和剤 (20%) 1000 倍 500L/10a	秋田果樹試 天王 (テラウエ)	0	—	<0.005	<0.005				
2	30	1.17				1.16							
2	45	0.423				0.422							
2	60	0.231				0.224							
水和剤 (20%) 1000 倍 300L/10a	石川植防 (巨峰)	0		—	<0.005	<0.005							
		2		30	0.137	0.136							
		2		45	0.047	0.047							
		2		60	0.011	0.011							

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 又は使用量・ 使用方法	試料調製 場所	使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)						
					オキシポコナゾ ールフマル酸塩						合量値
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
公的分析機関：											
ぶどう (施設) (果実) 平成 18 年度	水和剤 (20%) 1000 倍 2000 倍 600L/10a	秋田果樹試 天王 (テラエ7)	0	—	<0.005	<0.005					
			2	7	1.80	1.76					
			2	14	1.27	1.23					
			2	21	1.12	1.12					
	水和剤 (20%) 1000 倍 2000 倍 700L/10a	長野植防 南信 (巨峰)	0	—	<0.005	<0.005					
			2	7	0.730	0.722					
			2	14	0.338	0.325					
			2	30	0.089	0.086					
私的分析機関：											
ぶどう (施設) (果実) 平成 18 年度	水和剤 (20%) 1000 倍 2000 倍 600L/10a	秋田果樹試 天王 (テラエ7)	0	—	<0.005	<0.005					
			2	7	1.98	1.98					
			2	14	1.90	1.88					
			2	21	1.52	1.50					
	水和剤 (20%) 1000 倍 2000 倍 700L/10a	長野植防 南信 (巨峰)	0	—	<0.005	<0.005					
			2	7	0.713	0.690					
			2	14	0.244	0.232					
			2	30	0.103	0.102					

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 又は使用量・ 使用方法	試料調製 場所	使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)						
					オキシポコナゾ ールフマル酸塩						含量値
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
公的分析機関：											
ぶどう (施設) (果実) 平成 20 年	フロアブル剤 (20%) 2000 倍 300L/10a	長野植防 (巨峰)	0	—	<0.005	<0.005					
			2	7	0.811	0.810					
			2	14	0.689	0.680					
			2	21	0.311	0.306					
	フロアブル剤 (20%) 2000 倍 300L/10a	石川植防 (デラウェア)	0	—	<0.005	<0.005					
			2	7	0.131	0.130					
			2	14	0.089	0.088					
			2	21	0.034	0.034					
私的分析機関：											
ぶどう (施設) (果実) 平成 20 年	フロアブル剤 (20%) 2000 倍 300L/10a	長野植防 (巨峰)	0	—	<0.005	<0.005					
			2	7	0.850	0.842					
			2	14	0.321	0.319					
			2	21	0.122	0.118					
	フロアブル剤 (20%) 2000 倍 300L/10a	石川植防 (デラウェア)	0	—	<0.005	<0.005					
			2	7	0.211	0.200					
			2	14	0.094	0.094					
			2	21	0.028	0.028					
公的分析機関：											
ぶどう (施設) (果実) 平成 20 年	フロアブル剤 (20%) 1000、 2000 倍 300L/10a	日植防山梨 (デラウェア)	0	—	<0.005	<0.005					
			2	7	0.707	0.704					
			2	14	0.597	0.588					
			2	21	0.354	0.348					
	フロアブル剤 (20%) 1000、 2000 倍 300L/10a	石川植防 (巨峰)	0	—	<0.005	<0.005					
			2	7	0.307	0.300					
			2	14	0.134	0.133					
			2	21	0.159	0.154					
私的分析機関：											
ぶどう (施設) (果実) 平成 20 年	フロアブル剤 (20%) 1000、 2000 倍 300L/10a	日植防山梨 (デラウェア)	0	—	<0.005	<0.005					
			2	7	0.485	0.476					
			2	14	0.403	0.400					
			2	21	0.199	0.185					
	フロアブル剤 (20%) 1000、 2000 倍 300L/10a	石川植防 (巨峰)	0	—	<0.005	<0.005					
			2	7	0.249	0.248					
			2	14	0.118	0.109					
			2	21	0.130	0.120					



<参考>

















## 2. 土壌残留

### 1) 分析法の原理と操作概要

メタノールを含む硫酸アンモニウム水溶液で抽出し、抽出液を濃縮後、C18 ミニカラムおよびシリカゲルミニカラムで精製し、高速液体クロマトグラフを用いて定量する。なお、オキスポコナゾールフマル酸塩 (UR-50302) はオキスポコナゾール (MBO-1 (UR-50301)) 分子 2 個とフマル酸分子 1 個からなる塩であり、HPLC においては MBO-1 とフマル酸に遊離する。

### 2) 分析対象の化合物

<sup>14</sup>C で標識した UR-50302 を用いた土壌中での動態に関する試験の結果、本化合物の主要な代謝分解経路の 1 つは

従って、分析対象化合物として親化合物の UR-50302 及び代謝分解物の  $\alpha$  を選定した。なお、本報告における UR-50302 の残留値には UR-50302 として土壌中に存在する残留物に加え、遊離体 MBO-1 として土壌中に存在するものも含まれる。

#### 親化合物 (UR-50302)

bis [(*R,S*)-1-[2-[3-(4-chlorophenyl) propyl]-2,4,4-trimethyl-1,3-oxazolidin-3-ylcarbonyl] imidazolium] fumarate

C<sub>42</sub>H<sub>52</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>8</sub>,                      分子量 : 839.8

#### 遊離体 MBO-1 (UR-50301)

(*R,S*)-2-[3-(4-chlorophenyl) propyl]-3-(imidazol-1-ylcarbonyl)-2,4,4-trimethyl-1,3-oxazolidine

C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>,                      (分子量 : 361.9)

#### 代謝物

### 3) 残留試験結果

結果を次頁以降の表に要約した。ただし、UR-50302 (遊離体 MBO-1 を含む) と代謝物の残留値の合計は次式より算出した。

合計 = UR-50302 (平均値) +                      (平均値) ×

代謝物に関しては、親化合物換算値を表中に示した。

土壌残留試験結果

①圃場試験

推定半減期： 火山灰土壌 UR-50302 約34日、UR-50302と の合計 約40日  
 洪積土壌 UR-50302 約23日、UR-50302と の合計 約25日

分析機関：

試料調製場所 および 採取場所	供試薬剤の 濃度・量・回数	使用 回数	経過 日数	分析値 (ppm)						
				親化合物 (UR-50302)						
				最高値	回数	平均値	最高値	回数	平均値	含量値
青森県植物防疫 協会 (青森県黒石市内圃場) (火山灰土壌) 壤土	水和剤 (20%) 1000倍希釈 700 L/10a 5回施用	-	-	< 0.01	2	< 0.01				
			5	0	0.24	2	0.24			
				1	0.35	2	0.33			
				3	0.75	2	0.72			
				7	0.91	2	0.86			
				14	0.55	2	0.52			
				30	0.65	2	0.63			
				60	0.23	2	0.22			
				90	0.30	2	0.29			
	254	0.03	2	0.03						
福島県植物防疫 協会 (福島県果樹試験場) (洪積土壌) 壤土	水和剤 (20%) 1000倍希釈 700 L/10a 5回施用	-	-	< 0.01	2	< 0.01				
			5	0	0.94	2	0.94			
				1	1.80	2	1.74			
				3	1.06	2	1.04			
				7	1.28	2	1.24			
				14	1.50	2	1.44			
				30	0.68	2	0.66			
				60	0.57	2	0.56			
				90	0.33	2	0.32			
				180	0.27	2	0.26			
	270	0.16	2	0.15						

注) ①含量値は平均値を合算した。

②容器内試験

推定半減期： 火山灰土壌 UR-50302 約13日、UR-50302と の合計 約13日

洪積土壌 UR-50302 約16日、UR-50302と の合計 約22日

分析機関：

試料調製場所 および 採取場所	供試薬剤の 添加濃度	使用 回数	経過 日数	分析値 (ppm)						
				親化合物 (UR-50302)			合量値			
				最高値	回数	平均値	最高値	回数	平均値	合量値
青森県植物防疫 協会 (青森県黒石市内圃場) (火山灰土壌) 壤土	純品 1.4 ppm	-	-	< 0.01	2	< 0.01				
			0	1.23	2	1.20				
			7	0.74	2	0.74				
			14	0.60	2	0.59				
			28	0.46	2	0.45				
			56	0.33	2	0.33				
			84	0.28	2	0.28				
			112	0.21	2	0.21				
			140	0.17	2	0.16				
168	0.15	2	0.14							
福島県植物防疫 協会 (福島県果樹試験場) (洪積土壌) 壤土	純品 1.4 ppm	-	-	< 0.01	2	< 0.01				
			0	1.29	2	1.28				
			7	0.83	2	0.80				
			14	0.69	2	0.68				
			28	0.49	2	0.49				
			56	0.33	2	0.32				
			84	0.29	2	0.28				
			112	0.19	2	0.19				
			140	0.17	2	0.17				
168	0.16	2	0.15							

注) ①合量値は平均値を合算した。

VI. 有用生物に及ぼす影響

1-1 原体および製剤の水産動植物影響試験成績

No.	試験の種類 ・被験物質	供試生物	1群当 りの 供試数	試験 方法	試験 水温 (℃)	LC <sub>50</sub> 又は EC <sub>50</sub> 値 (mg/L)				試験機関 (報告年)	頁
						24h	48h	72h	96h		
水 1 GLP	魚類急性毒性試 験 原体	コイ <i>Cyprinus carpio</i>	7	半止 水式	23.9 ～ 24.4	9.38*	4.10*	3.97*	3.97*	(2004)	53
水 2 GLP	ミジンコ類に対 する急性遊泳阻 害試験 原体	オオミジンコ <i>Daphnia magna</i>	20	止水 式	19.7 ～ 19.8	5.76	2.52	—	—	(2004)	54
水 3 GLP	藻類に対する生 長阻害試験 原体	藻類 <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	1×10 <sup>4</sup> cells/mL	振と う培 養	22.8 ～ 23.3	ErC <sub>50</sub> (0-72h) : 3.87* NOEC <sub>r</sub> (0-72h) : 0.26*				(2004)	55
水 4	魚類急性毒性試 験 (20%水和剤)	コイ <i>Cyprinus carpio</i>	10	止水 式	21.0 ～ 21.9	40	40	29	24	(1997)	56
水 5	魚類急性毒性試 験 (20%水和剤)	ヒメダカ <i>Oryzias latipes</i>	10	止水 式	19.5 ～ 20.1	31	23	23	23	(1997)	57
水 6	ミジンコ類に対 する急性遊泳阻 害試験 (20%水和剤)	オオミジンコ <i>Daphnia magna</i>	20	止水 式	21.2 ～ 22.2	10	6.4	—	—	(1997)	58
水 7 GLP	藻類に対する生 長阻害試験 (20%水和剤)	藻類 <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	1×10 <sup>4</sup> cells/mL	振と う培 養	22.6 ～ 23.1	ErC <sub>50</sub> (0-72h) : 9.2* NOEC <sub>r</sub> (0-72h) : 0.6*				(2004)	59
水 8 GLP	魚類急性毒性試 験 (20%7077 <sup>®</sup> ル)	ヒメダカ <i>Oryzias latipes</i>	10	止水 式	22.3 ～ 22.9	7.94	5.36	5.36	4.67	(2009)	60
水 9 GLP	ミジンコ類に対 する急性遊泳阻 害試験 (20%7077 <sup>®</sup> ル)	オオミジンコ <i>Daphnia magna</i>	20	止水 式	20.1 ～ 20.4	17.8	11.8	—	—	(2009)	61
水 10 GLP	藻類に対する生 長阻害試験 (20%7077 <sup>®</sup> ル)	藻類 <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	1×10 <sup>4</sup> cells/mL	振と う培 養	23.0	ErC <sub>50</sub> (0-72h) : 7.54 NOEC <sub>r</sub> : 0.1				(2009)	62

LC<sub>50</sub>、EC<sub>50</sub>等は、原体試験では実測濃度（有効成分換算値）に、製剤試験では設定濃度に基づいている。

\*：原文のデータから申請者が算出。

水産動植物への影響に関する試験

1) 魚類急性毒性試験

(資料 水1)

試験機関：

{GLP 対応}

報告書作成年：2004 年

被験物質： オキスポコナゾールフマル酸塩原体

供試生物： コイ (*Cyprinus carpio*)

1 群各 7 匹、平均全長：5.4±0.3 cm、平均湿重量：2.05±0.40 g

方 法： 26 L 容ガラス製水槽を用い、48 時間毎に換水する半止水式で供試生物を曝露した。被験物質 (1.027 g) および助剤 (HCO-40、6.25 g) をアセトンに溶解させ均一にした後アセトンを留去し、水道水を脱塩素した希釈水で定容して 1 mg/mL の被験物質原液を調製した。また、助剤 (HCO-40、6.25 g) から助剤添加原液を調製した。被験物質原液および助剤添加原液を適量用い、希釈水で希釈し、助剤濃度は一定で設定濃度 1.5、2.40、3.84、6.14、9.84 および 15.74 mg/mL の試験液 25 L を調製した。照明は 16 時間明/8 時間暗とした。

試験条件： 試験水温；23.9~24.4℃、pH；7.3~7.8、溶存酸素；6.2~7.4 mg/L

結 果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	1.50、2.40、3.84、6.14、9.84、15.74	
	実測濃度 <sup>1)</sup>	1.48、2.39、3.89、6.00、9.88、15.16	
LC <sub>50</sub> (mg/L) [95%信頼限界] <sup>2)</sup>	24h	9.00	[6.35~11.70]
	48h	4.46	[3.35~5.99]
	72h	4.17	[3.06~5.75]
	96h	4.17	[3.06~5.75]
LC <sub>50</sub> (mg/L) [95%信頼限界] <sup>3)</sup>	24h	9.38	[7.30~12.07]
	48h	4.10	[2.50~6.73]
	72h	3.97	[2.11~7.47]
	96h	3.97	[2.11~7.47]

1) 時間加重平均。申請者による算出

2) 設定濃度に基づく

3) 実測濃度に基づく。申請者による算出 (プロビット法)

表中の数値は有効成分換算値

症状としては、試験開始後 2 時間の観測において設定濃度 9.84 および 15.74 mg/L の濃度区において、異常呼吸、異常遊泳および遊泳失調が観察された。

2) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 水 2)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2004 年

被験物質： オキシポコナゾールフマル酸塩原体

供試生物 オオミジンコ (*Daphnia magna*)、1 群各 20 頭 (生後 24 時間以内の個体)

方法： 200 mL 容ガラスピーカーを用い、止水式で供試生物を曝露した。被験物質 (513.6 mg) を、DMSO を助剤として 5 mL に定容し被験物質原液とした。被験物質原液を、水道水を脱塩素した希釈液と別途調製した助剤原液を用い、助剤濃度一定の設定濃度 0.92、1.37、2.07、3.11、4.67 および 7.00 mg/mL の試験液を調製した。各容器に 100 mL の試験水を加え、1 濃度区につき 4 連で、各連 5 頭の供試生物を用いた。照明は 16 時間明/8 時間暗とした。

試験条件： 試験水温； 19.7~19.8℃、pH； 7.7~7.9、溶存酸素； 7.8~8.3 mg/L

結果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0.92、1.37、2.07、3.11、4.67、7.00	
	実測濃度 (対数平均)	0.73、1.08、1.60、2.41、3.58、5.41	
EC <sub>50</sub> (mg/L) [95%信頼限界] <sup>1)</sup>	24h	5.76 [4.61~10.38]	
	48h	2.52 [2.14~2.99]	

<sup>1)</sup> 実測濃度に基づく (プロビット法)

表中の数値は有効成分換算値

3) 藻類生長阻害試験

(資料 水 3)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2004 年

被験物質： オキスポコナゾールフマル酸塩原体

供試生物： 藻類 (*Pseudokirchneriella subcapitata*) ATCC22662 株

初期生物量：  $1 \times 10^4$  cells/mL (3 反復)

方 法： 被験物質 10.0 mg/L を含む試験液を、OECD TG201 培地を用いて調製し、その試験液を適宜 OECD 培地で希釈し、藻類懸濁液を一定量加えて 0.4、0.9、2.1、4.5 および 10.0 mg/L の濃度の試験培養液を調製した。300 mL 容のガラス製三角フラスコで 100 mL の試験培養液を 4160~4990 ルクスの連続証明下で振とう培養した。

試験条件： 培養温度；22.8~23.3℃、pH；7.8~9.8

結果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0	0.4	0.9	2.1	4.5	10.0
	実測濃度 <sup>1)</sup>		0.26	0.60	1.32	2.83	6.54
生長阻害率 (%) <sup>2)</sup>			1.76	10.48	10.77	29.07	77.88
E <sub>b</sub> C <sub>50</sub> (0~72h) (mg/L) [95%信頼限界] <sup>3)</sup>		1.38 [1.23~1.55]					
E <sub>r</sub> C <sub>50</sub> (0~72h) (mg/L) [95%信頼限界] <sup>4)</sup>		3.87 [1.38~10.84]					
NOEC <sub>b</sub> (0~72h) (mg/L) <sup>3)</sup>		0.26					
NOEC <sub>r</sub> (0~72h) (mg/L) <sup>4)</sup>		0.26					

<sup>1)</sup> 算術平均値。申請者による算出

<sup>2)</sup> 速度法による。申請者による算出

<sup>3)</sup> 試験開始時の実測濃度に基づく

<sup>4)</sup> 平均実測濃度に基づく。申請者による算出。E<sub>r</sub>C<sub>50</sub>の算出はプロビット法による表中の数値は有効成分換算値

対照区の生物量は試験開始後 72 時間において開始時の 16 倍以上である 61 倍に増加していた。対照区における繰り返し毎の各日の生長速度の変動係数の平均は 17.6%であり、35%を下回った。対照区における繰り返し毎の試験期間の平均生長速度の変動係数は 2.96%であり 7%を下回った。以上のことより、本試験は有効と考えられた。

4) 魚類急性毒性試験

(資料 水 4)

試験機関:

報告書作成年: 1997 年

被験物質: オキスポコナゾールフマル酸塩水和剤 (20%水和剤)

供試生物: コイ (*Cyprinus carpio*)

1 群各 10 匹、平均全長:  $4.9 \pm 0.14$  cm、体重:  $1.3 \pm 0.084$  g

方 法: 被験物質 2.5 g を 25 mL の脱塩素した水道水を用いて希釈した。その原液の必要量を、15L 容ガラス製円形水槽の 10 L の脱塩素した水道水に加え、10~100 mg/L の範囲の 5 濃度区 (公比 1.8 の段階希釈) の試験液を調製した。本試験は止水式で行い、試験期間中 12 時間明/12 時間暗の条件で供試生物を曝露した。

試験条件: 試験水温; 20.0~21.9°C、pH ; 7.01~7.47、溶存酸素; 3.4~8.0 mg/L

結 果:

試験濃度 (mg/L)	0、10、18、32、56、100	
LC <sub>50</sub> (mg/L) [95%信頼限界]	24h	40 [32~48]
	48h	40 [32~48]
	72h	29 [24~34]
	96h	24

注) いずれも設定濃度による値

症状としては、18 および 32 mg/L の濃度区において遊泳力の低下が、32 mg/L 以上の濃度区において平衡失調がみられた。



5) 魚類急性毒性試験

(資料 水 5)

試験機関:

報告書作成年: 1997 年

被験物質: オキスポコナゾールフマル酸塩水和剤 (20%水和剤)

供試生物: ヒメダカ (*Oryzias latipes*)

1 群各 10 匹、平均全長:  $2.9 \pm 0.13$  cm、体重:  $0.26 \pm 0.036$  g

方 法: 被験物質 2.5 g を 25 mL の脱塩素した水道水を用いて希釈した。その原液の必要量を、15L 容ガラス製円形水槽の 10 L の脱塩素した水道水に加え、10~100 mg/L の範囲の 5 濃度区 (公比 1.8 の段階希釈) の試験液を調製した。本試験は止水式で行い、試験期間中 12 時間明/12 時間暗の条件で供試生物を曝露した。

試験条件: 試験水温; 19.5~20.1°C、pH ; 7.08~7.53、溶存酸素; 6.5~8.3 mg/L

結 果:

試験濃度 (mg/L)	0、10、18、32、56、100	
LC <sub>50</sub> (mg/L)	24h	31 [25~37]
	48h	23
	72h	23
	96h	23

注) いずれも設定濃度による値

症状としては、18 および 32 mg/L の濃度区において遊泳力の低下が、32 mg/L の濃度区において平衡失調がみられた。

6) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 水 6)

試験機関:

報告書作成年: 1997 年

被験物質: オキスポコナゾールフマル酸塩水和剤 (20%水和剤)

供試生物: オオミジンコ (*Daphnia magna*)

各濃度 20 頭 (生後 24 時間以内の個体)

方法: 被験物質を脱塩素した水道水を用いて希釈し、1.0~320 mg/L の範囲の 6 濃度区 (公比 3.2 の段階希釈) の試験液を各 100 mL 調製した。100 mL 容ガラス製ビーカーを用い、止水式で行い、試験期間中 14 時間明/10 時間暗の条件で供試生物を曝露した。

試験条件: 試験水温; 21.2~22.2℃、pH ; 6.93~7.91、溶存酸素; 6.7~7.7 mg/L

結果:

試験濃度 (mg/L)	0、1.0、3.2、10、32、100、320	
EC <sub>50</sub> (mg/L) [95%信頼限界]	24h	10 [7.8~14]
	48h	6.4 [4.8~8.4]

注) いずれも設定濃度による値

7) 藻類生長阻害試験

(資料 水 7)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年:2004 年

被験物質： オキスポコナゾールフマル酸塩水和剤 (20%水和剤)

供試生物： 藻類 (*Pseudokirchneriella subcapitata*) ATCC22662 株

初期生物量： $1 \times 10^4$  cells/mL (3 反復)

方 法： 被験物質 0.5 および 5 g/L を含む原液を、OECD 培地を用いて調製し、その原液の必要量を採取して OECD 培地で希釈し、藻類懸濁液を一定量加えて 15.0~0.6 mg/L の範囲の 5 濃度区 (公比 2.2 の段階希釈) の試験培養液を調製した。300 mL 容のガラス製三角フラスコで 100 mL の試験培養液を連続証明下で振盪培養した。

試験条件： 培養温度；22.6~23.1℃、pH；8.2~9.4、照度；4170~4990 ルクス

結 果：

試験濃度 (mg/L)	0.6、1.4、3.1、6.8、15.0
$E_b C_{50}$ (0h~72h) (mg/L) [95%信頼限界]	2.4 [2.1~2.7]
$E_r C_{50}$ (0h~72h) (mg/L) <sup>1)</sup>	9.2
NOEC <sub>b</sub> (0h~72h) (mg/L)	0.6
NOEC <sub>r</sub> (0h~72h) (mg/L) <sup>1)</sup>	0.6

いずれも設定濃度による値

<sup>1)</sup> 申請者による算出

8) 魚類急性毒性試験

(資料 水 8)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2009 年

被験物質： オキスポコナゾールフマル酸塩水和剤 (20%フロアブル)

試験生物： ヒメダカ (*Oryzias latipes*)、全長：2.65±0.14 cm、体重：0.19±0.02 g、1群 10 匹

試験期間： 96 時間観察

試験方法： 止水式。所定量の被験物質原液を飼育水に添加し、各設定濃度の試験液を調製した。0.63、1.3、2.5、5 および 10 mg/L の 5 濃度を設定し、飼育水のみをの対照区も設けた。照明は 16 時間明/8 時間暗。

試験条件： 水温；22.3～22.9℃、pH；7.41～7.87、溶存酸素濃度；7.06～7.99 mg/L

結 果：

設定濃度 (mg/L)	0、0.63、1.3、2.5、5、10	
LC <sub>50</sub> (mg/L) [95%信頼限界]	24h	7.94 [6.28-10.0]
	48h	5.36 [4.32-6.64]
	72h	5.36 [4.32-6.64]
	96h	4.67 [3.76-5.78]

注) いずれも設定濃度による値

5および10 mg/Lの試験区で水面呼吸、平衡失調および横転が、10 mg/Lの試験区で表層遊泳がみられた。

9) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 水 9)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2009 年

被験物質： オキシポコナゾールフマル酸塩水和剤 (20%フロアブル)

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

試験期間： 48 時間観察

試験方法： 止水式。所定量の被験物質原液を飼育水に添加し、各設定濃度の試験液を調製した。1. 9、3. 8、7. 5、15 および 30 mg/L の 5 濃度区を設定し、飼育水のみを対照区も設けた。照明は 16 時間明/8 時間暗。1 試験区あたり 4 連 (5 頭/1 連)。

試験条件： 水温；20. 1~20. 4℃、pH；7. 24~7. 65、溶存酸素濃度；6. 70~7. 42 mg/L

結 果：

設定濃度 (mg/L)	0、1. 9、3. 8、7. 5、15、30	
EC <sub>50</sub> (mg/L) [95%信頼限界]	24h	17. 8 [15. 6-20. 4]
	48h	11. 8 [10. 5-13. 2]

注) いずれも設定濃度による値

15および30 mg/Lで横転および死亡がみられた。

10) 藻類生長阻害試験

(資料 水 10)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2009 年

被験物質： オキスポコナゾールフマル酸塩水和剤 (20%フロアブル)

試験生物： 単細胞緑藻類 (*Pseudokirchneriella subcapitata*, ATCC22662 株)  
初期生物量； $1 \times 10^4$  cells/mL

試験期間： 72 時間観察

試験方法： 被験物質を培地と混合して試験原液を作製した。所定量の試験原液を培地に添加し、各設定濃度の試験液を調製した。0.01、0.05、0.1、0.5、1.5、5.0、16 および 50 mg/L の 8 濃度を設定し、培地のみを対照区も設けた。振とう培養。連続照明。対照区は 6 連、試験区は 1 試験区当たり 3 連。

試験条件： 水温；23.0℃、pH；7.4~7.5、照度；4710~5040 Lux

結 果：

設定濃度 (mg/L)	0、0.01、0.05、0.1、0.5、1.5、5.0、16、50	
$E_rC_{50}$ (mg/L) [95%信頼限界]	0-72h	7.54 [6.43-8.88]
NOEC <sub>r</sub> (mg/L)	0-72h	0.1

注) いずれも設定濃度による値

1.5 mg/L以上の試験区で藻類細胞の脱色および萎縮が認められた。

2. 水産動植物以外の有用生物に対する影響

2-1 蚕に対する影響

資料 No.	試験名称及び検体	供試生物	1 試験区当りの供試数	試験方法	試験結果	試験機関 (報告年)
有 1-1	蚕急性毒性試験 原体	カイコ ( <i>Bombyx mori</i> ) (春嶺×鐘月) 3 令起蚕幼虫	20 頭/区 (5 頭×4 連)	【混餌投与法】 投与量: 6.4、20、64、200、640、2000 mg/kg 餌 試験期間: 96 時間 温度: 25±2 °C 容器: 200 mL プラスチック製	半数致死濃度 (LC <sub>50</sub> ): 48 時間: >2000 mg/kg 餌 96 時間: >2000 mg/kg 餌 無影響濃度: 96 時間: 64 mg/kg 餌	(1998 年)
有 1-2	蚕急性毒性試験 20%水和剤	カイコ ( <i>Bombyx mori</i> ) (常念×淡雪) 春蚕期	50 頭/区 2 連制	【処理葉投与】 250ppm から公比 3/5 で 11 段階に希釈した水溶液に桑葉 (品種: 一ノ瀬) を浸漬し、風乾後に蚕に給与した。給与期間は 4 令期間とした。	半数致死濃度 (LC <sub>50</sub> ): 186 ppm 無作用濃度: 54 ppm	(1998 年)
有 1-3	蚕残毒性試験 20%水和剤	カイコ ( <i>Bombyx mori</i> ) (錦秋×鐘和) 初秋蚕期	50 頭/区 2 連制	【処理葉投与】 供試桑葉 (品種: 改良鼠返) に 1000 倍希釈液を 10 a 当り 100 L 散布し、散布後 1、3、7、14 および 21 日に 4 令期間中給桑し、蚕に対する残毒性を検討した。	すべての試験区で中毒症状は認められなかった。また、化蛹歩合および繭質についても対照区との差はみられなかった。 安全基準日数は 1 日未満と考えられた。	(1998 年)
有 1-4	蚕残毒性試験 20%水和剤	カイコ ( <i>Bombyx mori</i> ) (錦秋×鐘和) 初秋蚕期	50 頭/区 2 連制	【処理葉投与】 供試桑葉 (品種: 一ノ瀬) に 1000 倍希釈液を 10 a 当り 120 L 散布し、散布後 1、3、7、14 および 21 日に 4 令期間中給桑し、蚕に対する残毒性を検討した。	散布後 1 日の給桑区で若干の死亡蚕および生育遅延蚕の発生が見られ、4 令経過日数が対照区と比べてやや長くなる傾向がみられた。散布後 3~21 日の給桑区では異常は認められなかった。 安全基準日数は 3 日と考えられた。	(1998 年)
有 1-5	蚕残毒性試験 20%水和剤	カイコ ( <i>Bombyx mori</i> ) (錦秋×鐘和) 初秋蚕期・晩秋蚕期	50 頭/区 2 連制	【処理葉投与】 供試桑葉 (品種: 剣持) に 1000 倍希釈液を 10 a 当り 120 L 散布し、散布後 1、3、7、14 および 21 日に 4 令期間中給桑し、蚕に対する残毒性を検討した。	すべての試験区で顕著な中毒症状は認められなかった。初秋蚕期に食桑やや不活発で 2 日多く 4 眠し 4 令の経過が延長した。晩秋蚕期は対照区と同等だった。 安全基準日数は 1 日と考えられた。	(1998 年)

2-2 ミツバチに対する影響

資料 No.	試験名称及び検体	供試生物	1 試験区当りの供試数	試験方法	試験結果	試験機関 (報告年)
有 2-1	ミツバチに対する影響 20%水和剤	セイヨウミツバチ ( <i>Apis mellifera</i> ) 齢: 20 日以上	100 頭/区 3 反復	【虫体散布】 働きバチに 250、500、1000 および 2000 倍の希釈液を 5 秒間散布し、120 時間観察した。	すべての試験区で 死亡例なし	(1998 年)
			ハウス当たり 6000 頭	【群態影響調査】 1000 倍液をハウス (130 m <sup>2</sup> ) 当たり 80 L 散布した。1~5 日毎に 30 日間、次項目を調査した。女王バチの異常行動、女王バチに対する働きバチの異常行動、巣内における働きバチの異常行動、働きバチの攻撃性の昂進、巣箱内の働きバチの死亡数、翅型異常働きバチの出現数、蜂子の発育および死亡などの異常。	女王バチの異常行動：なし 女王バチに対する働きバチの異常行動：なし 巣内における働きバチの異常行動：なし 働きバチの攻撃性の昂進：なし 巣内の働きバチ 死亡数 5 頭 (30 日後) 無処理区 6 頭 (30 日後) 翅型異常働きバチの出現数：なし 蜂子の発育異常および死亡：なし 影響なし	
			—	【訪花活動への影響調査】 1000 倍液をハウス (130m <sup>2</sup> ) 当たり 80L 散布した。処理直前および処理翌日より 15 日後まで毎日、訪花している延個体数を調査した。	25.3 頭/日 (無処理区 25.2 頭/日) 影響なし	



2-3 天敵昆虫等に対する影響

資料 No.	試験名称及び検体	供試生物	1 試験区当りの供試数	試験方法	試験結果	試験機関 (報告年)
有 3-1	天敵昆虫等急性毒性試験 20%水和剤	マメコバチ成虫	雄 5 頭 雌 15 頭	【虫体散布】 投与量:2000 倍希釈液 10mL 評価:散布後 1~5 日の生存虫数	死虫率 25% (5 日後) 無処理区死虫率 10% (5 日後) 影響なし	(1998 年)
有 3-2	天敵昆虫等急性毒性試験 20%水和剤	マメコバチ成虫	雄 2 頭 雌 21 頭	【葉面浸漬】 投与量:2000 倍希釈液にりんご葉を浸漬 評価:処理後 1~3 日の生存虫数	死虫率 4% (3 日後) 無処理区死虫率 16% (3 日後) 影響なし	(1998 年)
有 3-3	天敵昆虫等急性毒性試験 20%水和剤	ナミヒメハナカメムシ ( <i>Orius sauteri</i> ) 1 令幼虫	50 頭	【ドライフィルム法】 投与量:1000 倍希釈液 評価:放飼 48 時間後の生存虫数および放飼 23 日後の生存羽化成虫の産卵数	補正死虫数 2.1% (48 時間後) 産卵数 7.3/雌/7 日 繁殖指数 1.3 影響なし	(1998 年)
有 3-4	天敵昆虫等急性毒性試験 20%水和剤	ケナガカブリダニ ( <i>Amblyseius womersleyi</i> ) 第 1 若虫	34~41 頭	【虫体散布】 投与量:1000 倍希釈液 (420L/ha 相当) 評価:散布後 1~4 日の若虫に対する影響、散布後 5~8 日の産卵に対する影響	死虫率 16.2% (4 日後) 無処理区死虫率 0% (4 日後) 産卵数 0.50/雌/日 無処理区産卵数 0.67/雌/日 影響なし	(2001 年)
有 3-5	天敵昆虫等急性毒性試験 20%水和剤	チリカブリダニ ( <i>Phytoseiulus persimilis</i> ) 第 1 若虫	26~32 頭	【虫体散布】 投与量:1000 倍希釈液 (420L/ha 相当) 評価:散布後 1~4 日の若虫に対する影響、散布後 5~8 日の産卵に対する影響	補正死虫率-15.7% (4 日後) 産卵数 2.58/雌/日 無処理区産卵数 2.96/雌/日 影響なし	(2001 年)
有 3-6	天敵昆虫等急性毒性試験 20%水和剤	オンシツツヤコバチ ( <i>Encarsa formosa</i> ) 雌成虫	15 頭 3 反復	【ドライフィルム法】 投与量:2000 倍希釈液 評価:散布後 3 日の生存虫数、散布後 15 日のコナジラミに対する寄生の調査	死亡率 3.8% (3 日後) 無処理区死虫率 1.2% (3 日後) マミー数 1.0/虫 繁殖指数 0.6 影響少	(1998 年)
有 3-7	天敵昆虫等急性毒性試験 20%水和剤	コレマンアブラバチ ( <i>Aphidius colemani</i> ) 雌成虫	10 頭 3 反復	【ドライフィルム法】 投与量:1000 倍希釈液 (200L/ha 相当) 評価:散布後 2、24、48 時間の死亡 (苦悶) 虫数	補正死虫率 10.3% (48 時間後) マミー数±SD:17.2±19.8 無処理区マミー数±SD:21.2±17.4 影響なし	(1998 年)
		コレマンアブラバチ ( <i>Aphidius colemani</i> ) マミー	20 頭 3 反復	【直接散布】 投与量:1000 倍希釈液 (200L/ha 相当) 評価:散布後 10 日間の羽化した成虫数	死虫率 1.7% (10 日後) 無処理区死虫率 0% (10 日後) 影響なし	
有 3-8	天敵昆虫等急性毒性試験 20%水和剤	ヤマトクサカゲロウ ( <i>Chrysoperla carnea</i> ) 1 齢幼虫	30 頭	【ドライフィルム法】 投与量:1000 倍希釈液 (200L/ha 相当) 評価:散布後 21 日間の生存虫数およびその後の有効産卵数。	死虫率 3.3% (羽化前、21 日後)、約 1 週間の発育遅延 無処理区死虫率 0% (羽化前、14 日後) 産卵数 8.2/雌/日 無処理区産卵数 9.1/雌/日 影響なし	(1999 年)

2-4 鳥類に対する影響

資料 No.	試験の種類 被験物質	供試 生物	1 群 当り の供 試数	投与 方法	投与量	LD <sub>50</sub> または LC <sub>50</sub> 値 及び無影響量	観察された 影響など	試験機関 (報告年)
有 4-1 GLP	急性経口 毒性試験 原体	ニホンウズラ <i>Coturnix coturnix japonica</i>	雌雄 各 5 羽	単回 投与	0、191、343、 617、1111、 2000 mg/kg	LD <sub>50</sub> : 938.3 mg/kg (雄 1125 mg/kg、 雌 791.3 mg/kg)	2000 mg/kg 投与区にお いて、嗜眠、パドリン グ動作、振戦、頭部の 異常位、腹外側横臥位、 非協調性動作、斜頸、 呼吸困難、麻痺、液状 便および眼瞼下垂がみ られた。	(1998 年)

Ⅶ. 使用時安全上の注意、解毒方法

1) 第 20358 号オーシャイン水和剤

- (1) 誤飲、誤食などのないように注意すること。
- (2) 本剤は眼に対して刺激性があるので眼に入らないように注意すること。眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当てを受けること。使用後は洗眼すること。

2) 第 22627 号オーシャインフロアブル

- (1) 誤飲、誤食などのないように注意すること。
- (2) 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、眼科医の手当てを受けること。使用後は洗眼すること。

Ⅷ. 毒性

<毒性試験一覧表>

1. 原体を用いた試験成績

資料 NO.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
1-1 GLP	急性毒性 14日間観察	ラット	♂ : 5 ♀ : 5	経口	♂ : 600, 1000, 1500, 2200, 3300, 5000 ♀ : 300, 600, 1000, 1500, 2200, 3300, 5000	♂ : 1424 ♀ : 1035	(1997年)	77
1-2 GLP	急性毒性 14日間観察	マウス	♂ : 5 ♀ : 5	経口	♂♀ : 300, 600, 1000, 1700, 3000, 5000	♂ : 1073 ♀ : 702		78
1-3 GLP								79
1-4 GLP	急性毒性 14日間観察	ラット	♂ : 5 ♀ : 5	経皮	♂♀ : 2000	♂ : >2000 ♀ : >2000	(1997年)	80
1-5 GLP	急性毒性 14日間観察	ラット	♂ : 5 ♀ : 5	吸入	♂♀ : 4398 mg/m <sup>3</sup>	LC <sub>50</sub> ♂ : >4398 mg/m <sup>3</sup> ♀ : >4398 mg/m <sup>3</sup>	(1996年)	81
2-1 GLP	眼刺激性 72時間観察	ウサギ	非洗眼 ♂ : 6 洗眼 ♂ : 3	点眼	0.1 g/眼	極く軽度の刺激性 わずかな洗眼効果 あり	(1997年)	83
2-2 GLP	皮膚刺激性 72時間観察	ウサギ	♂ : 6	塗布	0.5 g/部位	刺激性なし		86
2-3 GLP	皮膚感作性 Maximization 法 72時間観察	モルモ ット	♀ : 20	皮膚 : 10%FCA 乳化液 0.1 mL 投与 貼付 : 感作, 惹起とも 50% 注射用水懸濁液 0.2 g 投与	感作性なし			87
4-1 省略	急性神経毒性	急性経口毒性試験および13週間反復経口投与毒性試験等で神経毒性を示唆する所見が認められなかったこと、ならびに既知神経毒性物質と化学構造に類似性がないため試験省略。						89
4-2 省略	急性遅発性神経毒性	既知神経毒性物質と化学構造に類似性がないため試験省略。						90
5-1 GLP	亜急性毒性 13週間	ラット	♂ : 10 ♀ : 10	飼料 混入	0, 80, 300, 1200 ppm ♂ : 0, 6.7, 25.7, 101.6 ♀ : 0, 7.2, 27.6, 104.9	♂♀ : 80 ppm ♂ : 6.7 ♀ : 7.2	(1996年)	91

申請者注：網掛けした試験項目は、残留農薬安全性評価委員会で評価済み。

1. 原体を用いた試験成績 (続き)

資料 NO.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD50 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁	
5-2 GLP	亜急性毒性 13 週間	マウス	♂ : 12 ♀ : 12	飼料 混入	0、80、500、3000 ppm ♂ : 0、11.4、 73.0、435.1 ♀ : 0、13.4、 93.0、537.3	♂♀ : 80 ppm ♂ : 11.4 ♀ : 13.4	(1997 年)	98	
5-3 GLP	亜急性毒性 13 週間	イヌ	♂ : 4 ♀ : 4	経口	♂♀ : 0、6、25、100	♂ : 25 ♀ : 25	(1997 年)	103	
5-4	反復経皮投与 省略	急性経皮毒性試験で他の暴露経路による急性毒性に比べ、著しく強い経皮毒性が認められないため試験省略。							109
5-5	反復吸入投与 省略	急性吸入毒性試験で他の暴露経路による急性毒性に比べ、著しく強い吸入毒性が認められないため試験省略。							110
5-6	反復投与神経 省略	13 週間反復経口投与毒性試験等で神経毒性を示唆する所見が認められなかったこと、ならびに既知神経毒性物質と化学構造に類似性がないため試験省略。							111
5-7	反復投与遅発 省略	既知神経毒性物質と化学構造に類似性がないため試験省略。							113
5-8 GLP	慢性/発がん 性 24 ヶ月	ラット	♂ : 70 ♀ : 70	飼料 混入	0、30、60、150、400 ppm ♂ : 1.5、3.0、7.6、20.2 ♀ : 1.9、3.9、9.6、25.9	♂♀ : 60 ppm ♂ : 3.0 ♀ : 3.9	(1998 年)	114	
5-9 GLP	発がん性 18 ヶ月	マウス	♂ : 52 ♀ : 52	飼料 混入	0、30、120、500 ppm ♂ : 3.5、14.5、59.6 ♀ : 4.4、16.8、73.7	♂ : 120 ppm 14.5 ♀ : 500 ppm 73.7	(1998 年)	137	
5-10 GLP	慢性毒性 12 ヶ月	イヌ	♂ : 4 ♀ : 4	経口	♂♀ : 0、3、12、50	♂ : 3 ♀ : 3	(1998 年)	150	
5-11 GLP	繁殖性に及ぼ す影響 (二世世代)	ラット	♂ : 24 ♀ : 24	飼料 混入	0、60、250、1000 ppm P♂ : 0、4.13、 17.2、70.4 ♀ : 0、4.70、19.3、76.7 F <sub>1</sub> ♂ : 0、4.85、19.6、80.5 ♀ : 0、4.99、20.8、81.9	親動物 ♂♀ : 60 ppm P : ♂4.13 ♀4.70 F <sub>1</sub> : ♂4.85 ♀4.99 児動物 F <sub>1</sub> : ♂17.2 ♀19.3 F <sub>2</sub> : ♂19.6 ♀20.8 繁殖に対する影響 なし	(1998 年)	156	

申請者注：網掛けした試験項目は、残留農薬安全性評価委員会で評価済み。

1. 原体を用いた試験成績 (続き)

資料 NO.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD50 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
7-2 GLP	催奇形性	妊娠ラット	♀ : 24	経口	0、5、20、100	母体 : 20 胎児 : 5 催奇形性 : 陰性	(1996 年)	165
7-3 GLP	催奇形性	妊娠ウサギ	♀ : 18	経口	0、5、15、50	母体 : 15 胎児 : 50 催奇形性 : 陰性	(1996 年)	170
7-1 GLP	変異原性 : 復帰変異	サルモネラ菌 ; TA100、TA1535、 TA98、TA1537 大腸菌 ; WP2 $uvrA$		<i>in vitro</i>	S-9 (-) TA100、TA1535、 TA98 ; 0、39、78、156、 313、625、1250 $\mu$ g/plate WP2 $uvrA$ : 0、313、625、 1250、2500、5000 $\mu$ g/plate TA1537 ; 0、10、20、 39、78、156、313 $\mu$ g/plate S-9 (+) TA100、TA1535、TA98、 TA1537 ; 0、10、20、 39、78、156、313 $\mu$ g/plate WP2 $uvrA$ : 0、313、625、 1250、2500、5000 $\mu$ g/plate	陰性	(1995 年)	174
	変異原性 : 染色体異常	CHL 細胞 (チャイニーズハム スター)		<i>in vitro</i>	直接法 : 0、35、 50、65、80 $\mu$ g/mL 代謝活性化法 : 31.3、62.5、125、250 $\mu$ g/mL	陰性	(1996 年)	177
	変異原性 : DNA 修復	枯草菌 ; <i>Bacillus subtilis</i> (H-17、M-45)		<i>in vitro</i>	0、0.27、0.54、 1.09、2.18、4.35、8.7、 17.4 mg/disk	陰性	(1995 年)	179
	変異原性 : 小核試験	マウス	♂ : 6 ♀ : 6	腹腔	♂♀ : 0、125、250、 500 (2 回投与)	陰性	(1997 年)	180

申請者注 : 網掛けした試験項目は、残留農業安全性評価委員会で評価済み。

1. 原体を用いた試験成績 (続き)

資料 NO.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁	
9-1	一般状態	マウス	♂ : 3 ♀ : 3	腹腔	0、51.2、128、320、800、2000	128	(1998年)	182	
		ラット	♂ : 5	経口	0、128、320、800、2000、5000	128			
	中枢神経系	マウス	♂ : 8	腹腔	0、8.19、20.5、51.2、128、320、800、2000	8.19			
		ラット	♂ : 5	経口	0、128、320、800、2000、5000	320			
	機能に及ぼす影響	血圧及び心拍数	ラット	♂ : 5	経口	0、320、800、2000、5000			320
	自律神経系瞳孔径	ラット	♂ : 5	経口	0、128、320、800、2000、5000	2000			
	炭末輸送	マウス	♂ : 8	腹腔	0、51.2、128、320、800、2000	320			
	回腸の運動	モルモット	♂ : 4	<i>in vitro</i>	0、10 <sup>-7</sup> 、10 <sup>-6</sup> 、10 <sup>-5</sup> 、10 <sup>-4</sup> g/mL	単独作用 : 10 <sup>-4</sup> g/mL アゴニスト収縮 : 10 <sup>-7</sup> g/mL			
	骨格筋握力	ラット	♂ : 5	経口	0、128、320、800、2000、5000	影響なし			
	腎機能	ラット	♂ : 5	経口	0、320、800、2000、5000	800			
9-2	解毒および治療 (アトロピン、フェノバルビタール、アドレナリン、活性炭)	マウス ラット	♂ : 10 ♂ : 10	経口 経口	5000 5000	効果なし	(1998年)	186	

申請者注 : 網掛けした試験項目は、残留農薬安全性評価委員会で評価済み。

2. 原体混在物および代謝物を用いた試験成績

資料 NO.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
10-1	急性毒性 代謝物 14日間観察	マウス	♂ : 5 ♀ : 5	経口	♂600、900、1300、 2000、3000 ♀ : 900、1300、 2000、3000、4500	♂ : 1771 ♀ : 1506	(1997年)	188
10-2 GLP	急性毒性 代謝物 14日間観察	マウス	♂ : 5 ♀ : 5	経口	♂♀ : 125、250、 500、1000、2000、 4000	♂ : 1231 ♀ : 1414	(1998年)	189
10-3	急性毒性 代謝物 14日間観察	マウス	♂ : 5 ♀ : 5	経口	♂♀ : 1000、2000	♂♀ : >2000	(1997年)	190
10-4	急性毒性 代謝物 14日間観察	マウス	♂ : 5 ♀ : 5	経口	♂♀ : 5000	♂♀ : >5000	(1997年)	191
10-5	急性毒性 代謝物 14日間観察	マウス	♂ : 5 ♀ : 5	経口	♂♀ : 200、300、 440、670、1000	♂ : 590 ♀ : 640	(1997年)	192
10-6	急性毒性 代謝物 14日間観察	マウス	♂ : 5 ♀ : 5	経口	♂♀ : 5000	♂♀ : >5000	(1997年)	193
10-7 GLP	急性毒性 原体混在物 14日間観察	マウス	♂ : 5 ♀ : 5	経口	♂♀ : 180、300、 500、900、1500	♂ : 492 ♀ : 547	(1998年)	194
10-8 GLP	急性毒性 原体混在物 14日間観察	マウス	♂ : 5 ♀ : 5	経口	♂♀ : 125、250、 500、1000、2000	♂ : 1000~2000 ♀ : 933	(1998年)	195
10-9 GLP	急性毒性 原体混在物 14日間観察	マウス	♂ : 5 ♀ : 5	経口	♂♀ : 125、250、 500、1000、2000	♂ : 933 ♀ : 1071	(1998年)	196
10-10 GLP	急性毒性 原体混在物 14日間観察	マウス	♂ : 5 ♀ : 5	経口	♂♀ : 600、1000、 1600、2500、4000	♂♀ : >4000	(1998年)	197

申請者注：網掛けした試験項目は、残留農薬安全性評価委員会で評価済み。



2. 原体混在物および代謝物を用いた試験成績 (続き)

資料 NO.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
10-11 GLP	急性毒性 原体混在物 14日間観察	マウス	♂ : 5 ♀ : 5	経口	♂♀ : 2000	♂♀ : >2000	(1998年)	198
10-12	変異原性 : 復帰変異 代謝物	サルモネラ菌 : TA100, TA1535, TA98, TA1537 大腸菌 : WP2uvrA		<i>in vitro</i>	TA100, TA1535, TA98, TA1537 ; 0, 9.8, 20, 39, 78, 156, 313, 625 μ g/plate WP2uvrA ; 0, 78, 156, 313, 625, 1250, 2500, 5000 μ g/plate	陰性	(1996年)	199
10-13	変異原性 : 復帰変異 代謝物	サルモネラ菌 : TA100, TA1535, TA98, TA1537 大腸菌 : WP2uvrA		<i>in vitro</i>	0, 9.8, 20, 39, 78, 156, 313, 625 μ g/plate	陰性	(1996年)	201
10-14	変異原性 : 復帰変異 代謝物	サルモネラ菌 : TA100, TA1535, TA98, TA1537 大腸菌 : WP2uvrA		<i>in vitro</i>	TA100, TA1535, TA1537 ; 0, 9.8, 20, 39, 78, 156, 313, 625, 1250 μ g/plate WP2uvrA, TA98 ; 0, 39, 78, 156, 313, 625, 1250, 2500, 5000 μ g/plate	陰性	(1996年)	203
10-15	変異原性 : 復帰変異 代謝物	サルモネラ菌 : TA100, TA1535, TA98, TA1537 大腸菌 : WP2uvrA		<i>in vitro</i>	0, 10, 20, 39, 78, 156, 313, 625, 1250 μ g/plate	陰性	(1996年)	205
10-16	変異原性 : 復帰変異 代謝物	サルモネラ菌 : TA100, TA1535, TA98, TA1537 大腸菌 : WP2uvrA		<i>in vitro</i>	0, 78, 156, 313, 625, 1250, 2500, 5000 μ g/plate	陰性	(1996年)	207
10-17	変異原性 : 復帰変異 代謝物	サルモネラ菌 : TA100, TA1535, TA98, TA1537 大腸菌 : WP2uvrA		<i>in vitro</i>	0, 78, 156, 313, 625, 1250, 2500, 5000 μ g/plate	陰性	(1996年)	209

申請者注 : 網掛けした試験項目は、残留農薬安全性評価委員会で評価済み。

2. 原体混在物および代謝物を用いた試験成績 (続き)

資料 NO.	試験の種類・期間	供試生物	1 群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
10-18	変異原性： 復帰変異 原体混在物	サルモネラ菌： TA100、TA1535、 TA98、TA1537 大腸菌：WP2uvrA		<i>in vitro</i>	S-9 (-) TA100, TA1535, TA98, TA1537 ; 0, 9. 77、19. 5、39. 1、 78. 1、156、313 μ g/plate WP2uvrA : 0、39. 1、 78. 1、156、313、625、 1250 μ g/plate S-9 (+) 0、39. 1、78. 1、156、 313、625、1250 μ g/plate	陰性	(1998 年)	211
10-19	変異原性： 復帰変異 原体混在物	サルモネラ菌： TA100、TA1535、 TA98、TA1537 大腸菌：WP2uvrA		<i>in vitro</i>	S-9 (-) TA100, TA1535, TA98, TA1537 ; 0, 9. 77、19. 5、39. 1、 78. 1、156、313 μ g/plate WP2uvrA : 0、39. 1、 78. 1、156、313、625、 1250 μ g/plate S-9 (+) 0、39. 1、78. 1、156、 313、625、1250 μ g/plate	陰性	(1998 年)	213
	変異原性： 復帰変異 原体混在物	サルモネラ菌： TA100、TA1535、 TA98、TA1537 大腸菌：WP2uvrA		<i>in vitro</i>	S-9 (-) 0、9. 77、19. 5、39. 1、 78. 1、156、313 μ g/plate S-9 (+) TA100, TA1535, TA98, TA1537 ; 0, 9. 77、19. 5、39. 1、 78. 1、156、313 μ g/plate WP2uvrA : 0、156、 313、625、1250、 2500、5000 μ g/plate	陰性	(1998 年)	215

申請者注：網掛けした試験項目は、残留農薬安全性評価委員会で評価済み。

2. 原体混在物および代謝物を用いた試験成績 (続き)

資料 NO.	試験の種類・期間	供試生物	1 群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
10-21	変異原性： 復帰変異 原体混在物	サルモネラ菌： TA100、TA1535、 TA98、TA1537 大腸菌：WP2 <sub>uvrA</sub>		<i>in vitro</i>	S-9 (-) TA100, TA1535, TA98, TA1537; 0. 61, 1. 22, 2. 44, 4. 88, 9. 77, 19. 5 μg/plate WP2 <sub>uvrA</sub> : 0, 9. 77, 19. 5, 39. 1, 78. 1, 156, 313 μg/plate S-9 (+) 0, 39. 1, 78. 1, 156, 313, 625, 1250 μ g/plate	陰性	(1998 年)	218
10-22	変異原性： 復帰変異 原体混在物	サルモネラ菌： TA100、TA1535、 TA98、TA1537 大腸菌：WP2 <sub>uvrA</sub>		<i>in vitro</i>	S-9 (-) 0, 9. 77, 19. 5, 39. 1, 78. 1, 156, 313 μ g/plate WP2 <sub>uvrA</sub> : 0, 9. 77, 19. 5, 39. 1, 78. 1, 156, 313 μg/plate S-9 (+) 0, 39. 1, 78. 1, 156, 313, 625, 1250 μ g/plate	陰性	(1998 年)	221

申請者注：網掛けした試験項目は、残留農薬安全性評価委員会で評価済み。

3. 製剤を用いた試験成績

資料 NO.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 値又は無毒性 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
11-1 GLP	急性毒性 20%水和剤 14日間観察	ラット	♂:5 ♀:5	経口	♂♀:900、1300、1800、 2500、 3500、5000	♂:3648 ♀:2958	(1998年)	223
11-2 GLP	急性毒性 20%水和剤 14日間観察	マウス	♂:5 ♀:5	経口	♂♀:900、1300、1800、 2500、 3500、5000	♂:4183 ♀:4183		224
11-3 GLP	急性毒性 20%水和剤 14日間観察	ラット	♂:5 ♀:5	経皮	♂♀:2000	♂:>2000 ♀:>2000		225
11-4 GLP	急性毒性 20%水和剤 14日間観察	ラット	♂:5 ♀:5	吸入	♂♀:4.6 mg/L	♂:>4.6 mg/L ♀:>4.6 mg/L	(1998年)	226
11-5 GLP	眼刺激性 20%水和剤 72時間観察	ウサギ	非洗眼 ♂:6 洗眼 ♂:3	点眼	0.1 g/眼	非洗眼:極く軽度の刺激性 洗眼:刺激性なし	(1998年)	228
11-6 GLP	皮膚刺激性 20%水和剤 72時間観察	ウサギ	♂:6	塗布	0.5 g/部位	刺激性なし		231
11-7 GLP	皮膚感作性 Maximization法 20%水和剤 72時間観察	モルモット	♀:20	皮内:10%FCA乳化液 0.1 mL投与 貼付:感作、惹起とも50%注射用水懸濁液 0.2 g投与		感作性なし		232
11-8 GLP	急性毒性 20%フロアブル 14日間観察	ラット	♀:5	経口	♀:2000	♀:>2000	(2009年)	234
11-9 GLP	急性毒性 20%フロアブル 14日間観察	ラット	♂:5 ♀:5	経皮	♂♀:2000	♂♀:>2000	(2009年)	235
11-10 GLP	眼刺激性 20%フロアブル 72時間観察	ウサギ	♂:3	点眼	0.1 mL/眼	極く軽度の刺激性	(2009年)	236
11-11 GLP	皮膚刺激性 20%フロアブル 72時間観察	ウサギ	♂:3	塗布	0.5 mL/部位	刺激性なし	(2009年)	238
11-12 GLP	皮膚感作性 Buehler法 20%フロアブル 72時間観察	モルモット	♂:20	貼付:感作、惹起とも100%検体 0.2 mL投与		感作性なし	(2009年)	239

申請者注: 網掛けした試験項目は、残留農薬安全性評価委員会で評価済み。

1. 急性毒性

1-1. ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 1-1)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1997 年

検体の純度：

試験動物：Crj：CD (SD 系) ラット、7 週齢、体重：雄 237.4～262.2 g、雌 156.9～190.9 g  
1 群雌雄各 5 匹

試験期間：14 日間観察

方法：検体を 1%カルボキシメチルセルロース (CMC) 溶液に懸濁して経口投与した。投与容量は 20 mL/kg とした。投与前に 17～20 時間絶食した。

試験項目：中毒症状および生死を 14 日間観察した。投与前、投与後 1、3、5、7、10 および 14 日に体重を測定した。死亡動物および試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口	
投与量 (mg/kg)	300 (雌のみ)、600、1000、1500、2200、3300、5000	
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	雄：1424 (1073～1817)	雌：1035 (590～1578)
死亡開始時間および 終了時間	投与後 1 日 投与後 8 日	
症状発現時間および 消失時間	投与後 30 分 投与後 7 日	
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雄：－	雌：－
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雄：600	雌：300

中毒症状としては、雌雄に関係なく活動性の低下、呼吸緩徐、よろめき歩行、痙攣、振戦、流涎、横臥、腹臥および軟便がみられた。

肉眼的病理検査では、死亡例において肝臓の灰白色点または灰白色化、前胃部粘膜の白色点または暗赤色点、腺胃部粘膜の暗赤色点および腎臓の褪色がみられた。生存例において、腺胃部粘膜の暗赤色点がみられた。

1-2. マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 1-2)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1997 年

検体の純度：

試験動物：Crj：CD-1 (ICR 系) マウス、6 週齢、体重：雄 26.2～32.9 g、雌 20.7～25.4 g  
1 群雌雄各 5 匹

試験期間：14 日間観察

方法：検体を 1%カルボキシメチルセルロース (CMC) 溶液に懸濁して経口投与した。投与容量は 20 mL/kg とした。投与前に約 6 時間絶食した。

試験項目：中毒症状および生死を 14 日間観察した。投与前、投与後 1、3、5、7、10 および 14 日に体重を測定した。死亡動物および試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口	
投与量 (mg/kg)	300、600、1000、1700、3000、5000	
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	雄：1073 (832～1385)	雌：702 (570～864)
死亡開始時間および 終了時間	投与後 3 時間 投与後 4 日	
症状発現時間および 消失時間	投与後 30 分 投与後 4 日	
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雄：300	雌：-
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雄：600	雌：300

中毒症状としては、雌雄に関係なく活動性の低下、呼吸緩徐、よろめき歩行、痙攣、横臥および腹臥がみられた。

肉眼的病理検査では、死亡例において腺胃部粘膜の暗赤色点および肺の暗赤色化がみられた。生存例において、前胃部粘膜の白色点がみられた。

1-3.

(参考資料)

1-4 ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 1-4)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1997 年

検体の純度：

試験動物 : Crj : CD (SD 系) ラット、7 週齢、体重：雄 279.1~288.3 g、雌 184.7~199.6 g  
1 群雌雄各 5 匹

試験期間 : 14 日間観察

方 法 : 検体を生理食塩水で湿らせ、剃毛した背部に 24 時間閉塞貼付した。

試験項目 : 中毒症状および生死を 14 日間観察した。投与前、投与後 1、3、5、7、10 および 14 日に体重を測定した。試験終了時の全生存動物について適用部位を含む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 <sub>50</sub> (mg/kg)	雌雄とも >2000
死亡開始時間および 終了時間	死亡なし
症状発現時間および 消失時間	症状なし
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも >2000
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも >2000

中毒症状はみられなかった。

肉眼的病理検査では、特記すべき変化は認められなかった。また、投与部位の皮膚に刺激性変化およびその他の異常は認められなかった。



1-5. ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 1-5)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1996 年

検体の純度：

試験動物：Crj：CD (SD 系) ラット、7 週齢、体重：雄 198～214 g、雌 157～168 g  
1 群雌雄各 5 匹

試験期間：14 日間観察

方法：ジェットミルで微粉碎した検体をダストフィーダーを用いてダストを発生させ、4 時間全身暴露した。

設定濃度：4000 mg/m<sup>3</sup> (ダスト発生可能な最高濃度)

実際濃度：4398 mg/m<sup>3</sup> (暴露空気をグラスファイバーフィルターを用いて捕集し、秤量法および化学分析法により実際濃度を求めた。)

暴露条件：

設定濃度 (mg/m <sup>3</sup> )	4000
実際濃度 (mg/m <sup>3</sup> )	4398
粒子径分布 (%) *	
>11.0 μm	27.05
7.0～11.0	5.15
4.7～7.0	17.1
3.3～4.7	24.55
2.1～3.3	17.5
1.1～2.1	7.6
0.65～1.1	1.05
0.43～0.65	—
<0.43 μm	—
空気力学的質量中位径 (μm) *	3.265
呼吸可能な粒子 (<7.0 μm) の割合 (%)	67.8
チャンパー容積 (L)	600
チャンパー内通気量 (L/分)	125
暴露条件	ダスト 4 時間 全身暴露

\*：秤量法により 2 回測定した平均

試験項目：中毒症状および生死を 14 日間観察した。暴露前日、暴露直前、暴露後 1、4、8、13 および 14 日に体重を測定した。試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結 果：

投与方法	吸入
暴露濃度 (mg/m <sup>3</sup> )	4398
LC <sub>50</sub> (mg/m <sup>3</sup> )	雌雄とも >4398
死亡開始時間および 終了時間	死亡なし
症状発現時間および 消失時間	暴露終了直後 暴露終了後 1 時間
毒性徴候の認められなかった最高暴露濃度 (mg/m <sup>3</sup> )	雄：－                      雌：－
死亡例の認められなかった最高暴露濃度 (mg/m <sup>3</sup> )	雌雄とも >4398

中毒症状としては、雌雄に関係なく、流涎および赤色鼻汁あるいは鼻汁、下腹部の尿による汚れがみられたが、暴露終了後 1 時間以降は異常は認められなかった。肉眼的病理検査では、何ら異常は認められなかった。

2. 眼および皮膚に対する刺激性

2-1. ウサギを用いた眼粘膜一次刺激性試験

(資料 2-1)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1997 年

検体の純度：

試験動物：ニュージーランドホワイト種ウサギ、約 16 週齢、体重 3.0~3.2 kg  
非洗眼群：雄 6 匹、洗眼群：雄 3 匹

試験期間：72 時間観察

方法：検体 0.1 g を右眼に投与し、約 1 秒間閉眼させた。3 匹は 2 分後に蒸留水の微温湯で洗眼した。6 匹については洗眼しなかった。

観察項目：投与後 1、24、48 および 72 時間に角膜、虹彩および結膜の刺激性変化を観察し、Draize 法により採点した。

結果：観察した刺激性変化の採点を表 2-1-1 に示した。

表 2-1-1 眼刺激性観察結果

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

\*：Draize 法による評価点（最高 110 点）

表 2-1-1 眼刺激性観察結果 (続き)

項目			最高 評点	適用後時間					
				1時間	24時間	48時間	72時間		
非洗眼群	動物 番号 4	角膜 混濁	程度	80	0	0	0	0	
			面積		0	0	0	0	
		虹彩			10	0	0	0	0
		結膜	発赤	6	1	1	0	0	
			浮腫	8	1	2	0	0	
			分泌物	6	0	3	0	0	
	合計*			110	4	12	0	0	
	動物 番号 5	角膜 混濁	程度	80	0	0	0	0	
			面積		0	0	0	0	
		虹彩			10	0	0	0	0
		結膜	発赤	6	1	1	0	0	
			浮腫	8	1	1	0	0	
			分泌物	6	0	0	0	0	
	合計*			110	4	4	0	0	
	動物 番号 6	角膜 混濁	程度	80	0	0	0	0	
			面積		0	0	0	0	
		虹彩			10	0	0	0	0
		結膜	発赤	6	1	1	0	0	
浮腫			8	1	1	0	0		
分泌物			6	0	1	0	0		
合計*			110	4	6	0	0		
平均				2.7	7.7	0.3	0.0		

\*: Draize 法による評価点 (最高 110 点)

表 2-1-1 眼刺激性観察結果 (続き)

項目			最高 評点	適用後時間					
				1時間	24時間	48時間	72時間		
洗眼群	動物 番号 7	角膜 混濁	程度	80	0	0	0	0	
			面積		0	0	0	0	
		虹彩			10	0	0	0	0
		結膜	発赤	6	0	1	0	0	
			浮腫	8	0	1	0	0	
			分泌物	6	0	0	0	0	
	合計*			110	0	4	0	0	
	動物 番号 8	角膜 混濁	程度	80	0	0	0	0	
			面積		0	0	0	0	
		虹彩			10	0	0	0	0
		結膜	発赤	6	0	1	0	0	
			浮腫	8	0	2	0	0	
			分泌物	6	0	1	0	0	
	合計*			110	0	8	0	0	
	動物 番号 9	角膜 混濁	程度	80	0	0	0	0	
			面積		0	0	0	0	
		虹彩			10	0	0	0	0
		結膜	発赤	6	0	1	0	0	
浮腫			8	0	2	0	0		
分泌物			6	0	0	0	0		
合計*			110	0	6	0	0		
平均				0.0	6.0	0.0	0.0		

\*: Draize 法による評価点 (最高 110 点)

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

角膜および虹彩の刺激性変化は、洗眼群、非洗眼群ともに認められなかった。結膜の刺激性変化は、非洗眼群で投与後 1 時間、洗眼群で 24 時間に極く軽度の発赤および浮腫または分泌物がみられたが、これらの変化は非洗眼群で投与後 72 時間、洗眼群で 48 時間には消失した。

以上の結果から、本剤はウサギの眼粘膜に対して極く軽度の刺激性があるものと思われる。また、眼刺激性に対するわずかな洗眼効果が認められた。

2-2. ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験

(資料 2-2)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1997 年

検体の純度：

試験動物：ニュージーランドホワイト種ウサギ、約 16 週齢、体重 2.9~3.0 kg、1 群雄 6 匹

試験期間：72 時間観察

方法：刈毛したウサギの背部の皮膚 (2×3 cm) に検体 0.5 g を生理食塩水で湿らせ、塗布した。  
塗布時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体は微温湯で拭き取った。

観察項目：塗布終了後 1、24、48 および 72 時間の刺激性変化 (紅斑・痂皮、浮腫) の有無等を観察し、Draize 法により採点した。

結果：観察した刺激性変化の採点を下表に示した。

動物 番号	項目	最高 評点	暴露後時間			
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
1	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
2	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
3	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
4	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
5	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
6	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	24	0	0	0	0
	浮腫	24	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0.0	0.0	0.0	0.0
	浮腫	4	0.0	0.0	0.0	0.0

観察期間を通して、皮膚反応は認められなかった。

以上の結果から、本剤はウサギの皮膚に対して刺激性はないものと思われる。

### 3. 皮膚感作性

#### 3. モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 3)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1997 年

検体の純度：

試験動物：Crj:Hartley 系モルモット、6 週齢、体重：雌 360～435 g

群 構 成：検体感作群：20 匹、検体非感作群：10 匹

陽性対照感作群：10 匹、陽性対照非感作群：10 匹

試験期間：72 時間観察

方 法：Maximization 法

投与量設定根拠：

感作誘導；肩甲部を刈毛し、検体感作群は、①FCA と注射用水の乳化液、②検体 10% の FCA 懸濁液、③検体 10% の FCA 懸濁液と注射用水の乳化液の各 0.1 mL を 2ヶ所に皮内投与した。陽性対照感作群は、①FCA と注射用水の乳化液、②0.1% の 2,4-ジニトロクロロベンゼン (DNCB) の FCA 溶液、③0.1% DNCB の FCA 溶液と注射用水の乳化液の各 0.1 mL を皮内投与した。

さらに、皮内投与後 7 日に検体感作群は 50% 検体の注射用水懸濁液、陽性対照感作群は 1% DNCB のワセリン軟膏の各 0.2 g をリント布にて 48 時間塗布した。

惹 起；感作誘導終了 2 週間後に側腹部を刈毛し、感作誘導時の塗布と同様に検体感作群は検体 50% の注射用水懸濁液、陽性対照感作群は 1% DNCB のワセリン軟膏の各 0.2 g をリント布にて 24 時間塗布した。

観察項目：惹起後 24、48 および 72 時間に皮膚反応（紅斑および浮腫の有無等）を観察した。皮膚反応の判定基準を以下に示した。

皮膚反応の判定基準

評 点	反応の程度
-	反応は認められない
+	かすかな紅斑（軽度）
++	中等度の紅斑
+++	強い紅斑と浮腫
++++	痂皮又は壊死

結 果：各観察時間における皮膚反応が認められた動物数を下表に示した。

試験群	使用動物数	条件		観察時間	感作反応動物数					感作陽性率 (%) *	
		感作誘導	惹起		皮膚反応評点						
					-	+	++	+++	++++		
検体感作群	20	10%検体	50%検体	24	20	0	0	0	0	0	0
				48	20	0	0	0	0	0	0
				72	20	0	0	0	0	0	0
		注射用水	24	20	0	0	0	0	0	0	0
			48	18	2	0	0	0	0	10	
			72	20	0	0	0	0	0	0	
陽性対照感作群	10	0.1%DNCB	1%DNCB	24	0	0	2	8	0	100	
				48	0	0	0	0	10	100	
				72	0	0	0	0	10	100	
		白ワセリン	24	10	0	0	0	0	0	0	
			48	10	0	0	0	0	0	0	
			72	10	0	0	0	0	0	0	
検体非感作群	10	-	50%検体	24	10	0	0	0	0	0	0
				48	10	0	0	0	0	0	0
				72	10	0	0	0	0	0	0
			注射用水	24	10	0	0	0	0	0	0
				48	10	0	0	0	0	0	0
				72	10	0	0	0	0	0	0
陽性対照非感作群	10	-	1%DNCB	24	8	2	0	0	0	20	
				48	8	2	0	0	0	20	
				72	8	2	0	0	0	20	
			白ワセリン	24	10	0	0	0	0	0	
				48	10	0	0	0	0	0	
				72	10	0	0	0	0	0	

\* : 感作陽性率 (%) = (感作陽性動物数 / 供試動物数) × 100

検体感作群においては、全例に皮膚反応は認められなかった。一方、陽性対照感作群においては、全例に痂皮あるいは壊死がみられた。

以上の結果から、本剤の皮膚感作性は陰性であると思われる。



#### 4. 急性神経毒性、急性遅発性神経毒性

##### 4-1. 急性神経毒性試験 — 試験省略（資料 4-1）

オキシポコナゾールフマル酸塩は、急性経口毒性試験、生体機能に及ぼす影響試験および 90 日間反復経口投与毒性試験で神経毒性に関連する検査を実施している。その結果、神経毒性を示唆する特異的な所見はみられず、かつ、既知神経毒性物質と化学的構造相関がないことから、オキシポコナゾールフマル酸塩は神経毒性を有する恐れがないと考えられたため、急性神経毒性試験は実施しなかった。以下に急性経口毒性試験、生体の機能に及ぼす影響試験および 90 日間反復経口投与毒性試験での神経毒性に関連する観察内容の概要、ならびに急性神経毒性に対する総合考察を記載する。

##### 1. 急性経口毒性試験（抄録 1-1、ラット、マウス）

致死量以下の用量において、致死量以下の用量で興奮性と抑制性症状が混在した非特異的な症状がみられた。観察された症状は必ずしも直接的な神経系への影響を示唆するものではなく、また、神経毒性を示唆する特異的なものではないと考えられた。

##### 2. 生体の機能に及ぼす影響試験（抄録 9、ラット）

一般状態および行動の観察において、致死量以下の用量で興奮性と抑制性症状が混在した非特異的な症状がみられたが、神経毒性を示唆する特異的な所見はみられなかった。

瞳孔径に対する作用において、致死量以下の用量で瞳孔径に対する作用は認められなかった。

骨格筋に対する作用において、致死量以下の用量で骨格筋に対する作用は認められなかった。

##### 3. 90 日間反復経口投与毒性試験（抄録 5-1、ラット）

###### (1) 一般状態観察

致死量以下の用量で神経毒性を示唆する特異的な所見はみられなかった。

###### (2) 病理組織学的検査

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

###### (3) その他の検査項目

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

#### 4. 既知神経毒性物質との化学構造の相関

現在の科学的知見において、オキシポコナゾールフマル酸塩は既知神経毒性物質との化学的構造相関はない。

以上の通り、オキシポコナゾールフマル酸塩は、神経毒性を有する恐れがないと考える。

4-2. 急性遅発性神経毒性試験 — 試験省略

(資料 4-2)

オキシポコナゾールフマル酸塩は、遅発性神経毒性を有する既知の化学物質との化学的構造上の相関からみて、遅発性神経毒性を有するおそれはないことから試験を省略した。

5. 亜急性毒性

5-1. ラットを用いた 13 週間の混餌投与による亜急性経口毒性試験

(資料 5-1)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1996 年

検体の純度：

試験動物： F-344 系ラット、1 群雌雄各 10 匹、開始時 5~6 週齢

投与期間： 13 週間 (1995 年 7 月 4 日~1995 年 10 月 6 日)

投与方法： 検体を少量の基本飼料中にて予備混合して、0、80、300 および 1200 ppm の濃度で飼料に混入し、13 週間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は 1 週間に 1 回調製した。

投与量設定根拠：

試験項目および結果：

一般状態および死亡率；一般状態および生死を毎日観察した。

死亡はみられなかった。検体投与に起因する症状はみられなかった<sup>申請者注 1</sup>。

申請者注 1：

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

投与開始から終了時までの体重を表 5-1-1 に示した。

表 5-1-1 体重変化

性別	雄			雌		
	投与量 (ppm)	80	300	1200	80	300
0 週	99	99	99	100	100	99
7 週	98	97	94	100	98	96
13 週	96	98	93	99	97	93
0-13 週 (体重増加量)	95	97	↓90	99	↓94	↓90

Dunnett's test、↑↓：p<0.05、↑↓：p<0.01

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値を示す。

1200 ppm 投与群の雌雄、および 300 ppm 投与群の雌で統計学的有意な体重増加抑制が認められた。

摂餌量および摂餌効率；ケージ毎に摂餌量を週 1 回測定し、摂餌効率も算出した。

検体投与群と対照群の間に統計学的有意差はなかったものの、1200 ppm 投与群で投与 1 週時の摂餌効率に軽度の低下がみられた。この摂餌量の低下傾向は毒性影響と考えられた。表 5-1-2 に摂餌量効率結果を示した。

表 5-1-2 摂餌効率結果

性別	雄			雌		
	80	300	1200	80	300	1200
1 週	95	91	78	94	97	81
2 週	104	106	115	106	102	107
3 週	98	95	93	97	69	115
4 週	108	102	111	153	141	155
5 週	93	96	97	81	92	90
6 週	94	90	105	153	116	32
7 週	96	102	99	81	85	152
8 週	75	85	85	113	93	78
9 週	110	113	101	108	92	108
10 週	90	81	100	35	84	44
11 週	102	100	91	100	24	116
12 週	54	38	31	125	119	131
13 週	82	174	56	82	47	38

Dunnett's test、統計学的有意差なし。

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値を示す。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量を表 5-1-3 に示した。

表 5-1-3 平均検体摂取量

投与量 (ppm)		80	300	1200
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	6.7	25.7	101.6
	雌	7.2	27.6	104.9

飲水量；投与 1、6 および 12 週時に測定した。

1200 ppm 投与群の雌でわずかな低下がみられたものの、統計学的有意差はなく、検体投与による影響とは考えられなかった。

眼科学的検査；投与開始前および投与 11 週時に、間接型検眼鏡を用いて全動物を対象として以下の項目を検査した。

眼瞼およびその周辺、結膜、角膜および強膜、前眼房および虹彩、水晶体および硝子体、眼底

検体投与による影響は認められなかった。

血液学的検査；投与 13 週時に全動物（一夜絶食）を対象として、ハロタン/笑気麻酔した後、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。また、肉眼的病理検査時に全動物の大腿骨から採取した骨髓標本について細胞密度ならびに細胞構成を観察した。

ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、赤血球数、白血球数および白血球分類比（好中球、リンパ球、好酸球、好塩基球、単球およびその他の細胞）、血小板数、平均赤血球血色素濃度、平均赤血球血色素量、平均赤血球容積、プロトロンビン時間

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を表 5-1-4 に示した。

表 5-1-4 血液学的検査結果

性別	雄			雌		
	80	300	1200	80	300	1200
投与量 (ppm)	80	300	1200	80	300	1200
ヘモグロビン量	101	102	99	98	↓97	↓94
ヘマトクリット値	102	102	100	↓95	↓95	↓93
赤血球数	101	102	100	97	↓96	↓93
平均赤血球血色素量	101	100	99	101	101	↑102
平均赤血球血色素濃度	99	100	101	101	↑101	101
平均赤血球容積	101	100	99	100	100	↑101
白血球数	↓78	↓88	↓85	↓85	↓83	112
好中球	↓74	95	84	90	90	110
リンパ球	↓80	↓84	↓84	↓86	↓86	118
プロトロンビン時間	106	↑108	↑115	101	102	100

Dunnett's test, ↑↓: p<0.05, ↑↓: p<0.01, ↑↓: p<0.001

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値を示す。

300 ppm 以上の投与群の雌でヘモグロビン量、ヘマトクリット値および赤血球数の統計学的有意な減少がみられた。さらに、80 ppm 投与群の雌でヘマトクリット値の軽度の減少がみられた。1200 ppm 投与群の雌で平均赤血球血色素量および平均赤血球容積の統計学的有意な増加がみられた。(申請者注:

) 白血球数および白血球分類比では用量相関性がみられず、また性別間で一貫した影響がみられず、さらに関連する病理組織学的検査において変化がみられていないことから検体投与による影響ではなく、偶発的な変化と考えられた。300 ppm 以上の投与群の雄で統計学的有意なプロトロンビン時間の延長がみられたが、生物学的にわずかな変化であること、および雌では変化が認められていないことから、正常範囲内の変化と考えられた。上記以外の変化はいずれも用量相関性がない、あるいは生物学的にわずかな変化であることから、検体投与による影響ではないものと考えられた。

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

アルカリホスファターゼ (ALP)、アラニンアミノ基転移酵素 (ALT/GPT)、アスパラギン酸アミノ基転移酵素 (AST/GOT)、クレアチンホスホキナーゼ (CPK)、オルニチンカルバミルトランスフェラーゼ (OCT)、γ-グルタミルトランスペプチダーゼ (γ-GTP)、血漿コリンエステラーゼ、グルコース、総ビリルビン、トリグリセリド、総コレステロール、クレアチニン、尿素、総蛋白、アルブミン、電気泳動法による蛋白分画、アルブミン/グロブリン比 (A/G 比)、ナトリウム、カリウム、塩素、無機リン、カルシウム

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を表 5-1-5 に示した。

表 5-1-5 血液生化学的検査結果

性別	雄			雌		
	80	300	1200	80	300	1200
投与量 (ppm)	80	300	1200	80	300	1200
ALP	96	94	↔84	101	95	91
ALT (GPT)	100	102	95	93	77	↓69
AST (GOT)	102	107	117	89	↓77	↓79
γ-GTP <sup>1)</sup>	0	0	↗1	1	1	↗3
OCT	66	67	78	103	↓62	↓49
総ビリルビン	↗200	↗200	100	100	100	100
グルコース	95	97	↓84	108	↗113	103
クレアチニン	98	98	100	↗110	↗104	↗106
総コレステロール	100	↗117	↗122	100	100	↗115
トリグリセリド	82	86	↔56	102	93	↓87
総蛋白	100	102	↗103	98	↓95	100
アルブミン	100	103	103	↔89	↓94	97
蛋白分画 (α-1)	100	↗109	100	↗125	100	113
蛋白分画 (β)	108	108	↗108	109	100	109
蛋白分画 (γ)	100	↗100	100	100	100	100
A/G 比	90	100	90	↔77	92	100
ナトリウム	↗101	↗101	↗101	100	↔97	101
塩素	↗102	↗102	101	101	↓99	101
カルシウム	99	98	101	↓98	↓98	↓98
無機リン	98	100	102	↓87	90	94
血漿コリンエステラーゼ (アセチル)	95	88	101	96	96	↓72
血漿コリンエステラーゼ (ブチル)	103	88	102	91	97	↔75

Dunnett's test, ↗↘: p<0.05, ↗↘: p<0.01, ↗↘: p<0.001

1) 対照群の検査値が“0”のため、実測値を示した。

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値を示す。

1200 ppm 投与群において、雌雄で総コレステロールおよびγ-GTP の有意な高値、トリグリセリドの有意な低値、雄では総蛋白の有意な高値およびグルコースの有意な低値が認められた。300 ppm の投与群では雄で総コレステロールの有意な高値がみられた。また、300 ppm の投与群の雌の数例でγ-GTP の高値がみられた。これら検査項目の有意な変動は検体投与の影響と考えられた。

300 ppm 以上の投与群の雌で ALT (GPT) および AST (GOT) の統計学的有意な低値がみられた。また、1200 ppm 投与群の雄で ALP の低値がみられたが、一般的に肝障害時にはこれらの検査値は上昇することから、これらの変化に毒性学的意義はないものと考えられた。雄の全ての投与群と雌の 300 ppm 以上の投与群で OCT の低値がみられ、雌では統計学的に有意であった。しかし、これらの検査値は個体変動が大きいことから、この変化は偶発的であり、投与による影響ではないものと考えられた。1200 ppm 投与群の雌でアセチルおよびブチルコリンエステラーゼの軽度の低値がみられたが、これらの変化は偶発的であり、投与との関連性はないものと考えられた。クレアチニン、ナトリウム、塩素およびカルシウムでみられた変化は、用量相関性あるいは雌雄で一貫した影響がないため偶

発的と考えられた。上記以外の血液生化学的变化に関しては、用量相関性がない、あるいは生物学的にわずかな変化であることから、検体投与による影響ではないものと考えられた。

尿検査； 投与 11 週時に尿サンプルを全動物から採取し、以下の項目を検査した。

外観、尿量、pH、比重、蛋白、グルコース、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノーゲン、潜血、沈渣

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を表 5-1-6 に示した。

表 5-1-6 尿検査結果

性別	雄			雌		
	80	300	1200	80	300	1200
投与量 (ppm)	80	300	1200	80	300	1200
蛋白	169	↑246	↑328	100	100	100

Dunnett's test,  $\uparrow\downarrow$ :  $p < 0.001$

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値を示す。

300 ppm 以上の投与群の雄で蛋白の統計学的有意な高値がみられた。雌では、投与による影響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以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、下垂体、甲状腺と上皮小体、胸腺、心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巢、精巢上体、前立腺、卵巣、子宮および子宮頸管

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を表 5-1-7 に示した。

表 5-1-7 臓器重量

性別	雄			雌		
	80	300	1200	80	300	1200
投与量 (ppm)	80	300	1200	80	300	1200
屠殺時体重	96	97	↓92	100	97	↓94
脳	重量	103	100	101	101	98
	対体重比	107	103	↑110	101	102
副腎	重量	85	95	88	117	108
	対体重比	91	98	97	116	113
腎臓	重量	101	103	104	105	102
	対体重比	105	↑106	↑113	104	↑105
肝臓	重量	98	104	110	100	106
	対体重比	101	107	↑119	99	↑110
肺	重量	101	103	102	89	95
	対体重比	105	107	↑111	89	99
脾臓	重量	99	105	↑114	100	98
	対体重比	103	108	↑125	100	102

Dunnett's または Behren's -Fisher's test,  $\uparrow\downarrow$ :  $p < 0.05$ ,  $\uparrow\downarrow$ :  $p < 0.01$

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値を示す。

表 5-1-7 臓器重量

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		80	300	1200	80	300	1200
精巣	重量	100	104	99			
	対体重比	104	106	↑108			
精巣上体	重量	97	100	99			
	対体重比	101	102	↑107			
子宮と 子宮頸管	重量				96	↓61	↓58
	対体重比				96	↓64	↓63

Dunnett's または Behren's -Fisher's test, ↑↓ : p<0.05, ↑↓ : p<0.01  
 表中の数値は対照群を 100 とした場合の値を示す。

1200 ppm 投与群の雌で肝臓の重量の統計学的有意な増加がみられた。300 ppm 投与群の雌および 1200 ppm 投与群の雌雄で肝臓の対体重比の統計学的有意な増加がみられた。300 ppm 以上の投与群の雄で腎臓の対体重比の統計学的有意な増加がみられた。これら臓器の重量変動は検体投与の影響と考えられた。

300 ppm 投与群の雌で腎臓の対体重比の有意な増加が認められたが、明らかな用量との関連性が認められないことから検体投与の影響ではないと判断した。1200 ppm 投与群の雌雄で脾臓の重量および対体重比の統計学的有意な増加がみられたが、病理組織検査において関連した所見がみられないことから毒性学的意義はないものと考えられた。1200 ppm 投与群の雌で副腎の対体重比の統計学的有意な増加がみられたが、病理組織学的検査で関連する所見がみられていないことから毒性学的意義はないものと思われた。300 ppm 以上の投与群の雌で子宮と子宮頸管の重量および対体重比の統計学的有意な減少がみられたが病理組織学的関連する所見がみられなかった。

(申請者注 :

)

上記以外の変化は用量相関性がない、あるいは他の関連した変化がみられていないことから検体投与による影響ではないものと考えられた。

肉眼的病理検査 ; 試験終了時の全生存動物について剖検を行った。

検体投与による影響は認められなかった。

病理組織学的検査 ; 肉眼的病理検査を実施した動物のうち、対照群と 1200 ppm 投与群の動物を対象として、以下に示した組織について病理標本作製し、検鏡した。なお、下線で記した組織については、80 および 300 ppm 投与群においても同様に実施した。

脳、下垂体、脊柱、眼球および視神経、ハーダー腺、涙腺、顎下腺、舌、気管、食道、坐骨神経、リンパ節、甲状腺と上皮小体、胸腺、心臓、大動脈、胸骨、大腿骨と関節、骨格筋、乳腺、肺、肝臓、脾臓、膵臓、腎臓、副腎、胃、十二指腸、空腸、回腸、結腸、盲腸、直腸、皮膚、精巣、精巣上体、前立腺、精囊腺、卵巣、子宮と子宮頸管、膣、膀胱、肉眼的異常組織



対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を表 5-1-8 に示した。

表 5-1-8 病理組織学的検査結果

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	80	300	1200	0	80	300	1200
臓器	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
肝臓	脂質空胞化	0	0	3	7**	0	0	0	0
	小葉中心性肝細胞肥大	0	0	0	5*	0	0	0	0

Fisher 直接確率検定、\* : p<0.05、\*\* : p<0.01  
表中の数値は所見のみられた動物数を示した。

1200 ppm 投与群の雄で、肝臓の脂質空胞化および小葉中心性の肝細胞肥大の発現頻度が対照群に比較し統計学的有意に増加した。

以上の結果から、本剤のラットを用いた 13 週間混餌投与による亜急性経口毒性試験における影響として、1200 ppm 投与群の雌雄および 300 ppm 投与群の雌で体重増加抑制がみられ、1200 ppm 投与群では摂餌効率の低下傾向も認められた。血液生化学検査では、1200 ppm 投与群の雌雄で  $\gamma$ -GTP および総コレステロールの高値ならびにトリグリセリドの低値、雄では総蛋白の高値およびグルコースの低値が認められた。300 ppm 投与群では雄で総コレステロールの高値がみられ、 $\gamma$ -GTP の高値が雌の数例で認められた。臓器重量では、1200 ppm 投与群の雌で肝臓の重量の増加、1200 ppm 投与群の雌雄および 300 ppm 投与群の雌で肝臓の対体重比の増加がみられた。腎臓では 300 ppm 以上の投与群の雄で対体重比の増加がみられた。病理組織学的検査では、1200 ppm 投与群の雄で肝臓の脂質空胞化および小葉中心性肝細胞肥大の発現頻度の増加がみられた。

80 ppm 投与群においては検体投与に起因すると思われる影響は認められなかった。

したがって、本試験における無毒性量（申請者注： ）は、雌雄とも 80 ppm（雄：6.7 mg/kg/日、雌：7.2 mg/kg/日）と考えられる。

5-2. マウスを用いた 13 週間の混餌投与による亜急性経口毒性試験

(資料 5-2)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1997 年

検体の純度：

試験動物： CD-1 系マウス、1 群雌雄各 12 匹、開始時 4~5 週齢

投与期間： 13 週間 (1996 年 2 月 14 日~1996 年 5 月 16 日)

投与方法： 検体を少量の基本飼料中にて予備混合して、0、80、500 および 3000 ppm の濃度で飼料に混入し、13 週間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は 1 週間に 1 回調製した。

投与量設定根拠：

試験項目および結果：

一般状態および死亡率；一般状態および生死を毎日観察した。

死亡はみられなかった。検体投与に関連する症状はみられなかった。なお、対照群の雌の 1 例で弓なりの姿勢、頭部の腫大、自発運動の減少、蒼白および不規則呼吸がみられたため、投与 10 週時に切迫屠殺した。肉眼的病理検査の結果、頭部左側の膿瘍が上記症状の原因と考えられた。

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

投与開始から終了時までの体重を表 5-2-1 に示した。

表 5-2-1 体重変化

性別	雄			雌		
	80	500	3000	80	500	3000
0 週	97	97	96	104	104	101
7 週	101	99	97	106	101	95
13 週	89	92	82	96	95	88
0-13 週 (体重増加量)	↓78	86	↓63	79	77	↓63

Dunnett's test、↑↓：p<0.05、↑↓：p<0.01

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値を示す。

3000 ppm 投与群の雌雄で、投与期間を通して統計学的有意な体重増加の抑制がみられた。80 ppm 投与群の雄で統計学的有意差がみられたが、用量相関性がないことから、80 ppm での変化は偶発的と思われた。

摂餌量および摂餌効率；ケージ毎に摂餌量を週 1 回測定し、摂餌効率も算出した。

検体投与による影響は認められなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量を表 5-2-2 に示した。

表 5-2-2 検体摂取量

投与量 (ppm)		80	500	3000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	11.4	73.0	435.1
	雌	13.4	93.0	537.3

飲水量；投与 1、6 および 12 週時に測定した。

検体投与による影響は認められなかった。

眼科学的検査；投与開始前および投与 12 週時の終了時に、全動物について検査した。

検体投与による影響は認められなかった。

血液学的検査；投与 13 週時に、全動物（一夜絶食）を対象として、ハロタン/笑気麻酔した後、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。また、肉眼的病理解剖検査時に全動物の大腿骨から採取した骨髓標本について、細胞密度ならびに細胞構成を観察した。

ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、赤血球数、白血球数および白血球分類比（好中球、リンパ球、好酸球、好塩基球、単球およびその他の細胞）、血小板数、平均赤血球血色素濃度、平均赤血球血色素量、平均赤血球容積

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を表 5-2-3 に示した。

表 5-2-3 血液学的検査結果

性別	雄			雌		
	80	500	3000	80	500	3000
平均赤血球血色素濃度	↓98	99	102	101	↑102	↑103
平均赤血球容積	101	99	98	98	99	↓95

Dunnett's test, ↑↓ : p<0.05, ↑↓ : p<0.01, ↑↓ : p<0.001

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値を示す。

これらの変化はいずれも用量相関性がない、あるいは生物学的にわずかな変化であることから、検体投与による影響ではないものと考えられた。

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

アルカリフォスファターゼ、アラニンアミノ基転移酵素 (ALT/GPT)、アスパラギン酸アミノ基転移酵素 (AST/GOT)、グルコース、総ビリルビン、総コレステロール、クレアチニン、尿素、総蛋白、アルブミン、アルブミン/グロブリン比 (A/G 比)、ナトリウム、カリウム、塩素、無機リン、カルシウム

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を表 5-2-4 に示した。

表 5-2-4 血液生化学的検査結果

性別	雄			雌		
	80	500	3000	80	500	3000
総ビリルビン	79	↓69	↓19	133	85	72
グルコース	↓69	101	↓58	99	100	108
尿素	↑119	105	↑120	85	96	107
クレアチニン	97	103	↑120	106	109	↑138
総蛋白	102	100	↑108	96	100	102
A/G 比	88	88	↓82	100	100	90
ナトリウム	↑101	↑102	↑102	101	↑101	101
塩素	↑103	↑103	↑104	102	103	101
無機リン	93	93	98	↓78	100	101

Dunnett's test, ↑↓: p<0.05, ↑↓: p<0.01, ↑↓: p<0.001  
 表中の数値は対照群を 100 とした場合の値を示す。

500 ppm 以上の投与群の雄で総ビリルビンの統計学的有意な低値がみられた。3000 ppm 投与群の雌雄でクレアチニンの統計学的有意な高値、および雄で総蛋白の統計学的有意な高値がみられた。

検体投与群の雄で電解質の変化がみられたが、生物学的にわずかな変化であること、雌では同様の変化はみられていないことから、投与との関連はないものと思われた。

上記以外の変化に関しては、用量相関性がない、あるいは生物学的にわずかな変化であることから、検体投与による影響ではないものと考えられた。

尿検査； 投与 12 週時に尿を全動物から採取し、以下の項目を検査した。

外観、尿量、pH、比重、蛋白、グルコース、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノーゲン、潜血、沈渣、総還元物質、亜硝酸塩

3000 ppm 投与群の雄で尿量のわずかな増加がみられたものの、統計学的有意差はなく、検体投与による影響とは考えられなかった。

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

脳、下垂体、胸腺、心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣、精巣上体、前立腺、卵巣、子宮と子宮頸管

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を表 5-2-5 に示した。

表 5-2-5 臓器重量結果

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		80	500	3000	80	500	3000
屠殺時体重		↓88	92	↓82	102	98	94
脳	重量	99	100	99	97	95	↓93
	対体重比	112	109	↑119	95	95	98
心臓	重量	↓91	100	88	95	96	95
	対体重比	103	108	105	94	97	102
肺	重量	103	100	117	106	105	106
	対体重比	↑117	109	143	103	106	112
胸腺	重量	↓72	78	87	77	102	88
	対体重比	83	85	105	76	106	96
肝臓	重量	90	111	↑130	105	↑117	↑186
	対体重比	101	↑121	↑158	104	↑118	↑196
腎臓	重量	92	96	↓74	97	98	↓86
	対体重比	103	106	89	95	99	91
精巣	重量	98	94	102			
	対体重比	111	102	↑122			
精巣 上体	重量	96	↓87	92			
	対体重比	109	94	110			
前立腺	重量	87	96	↓52			
	対体重比	96	101	63			

Dunnett's または Behren's-Fisher's test, ↑↓: p<0.05, ↑↓: p<0.01  
表中の数値は対照群を 100 とした場合の値を示す。

3000 ppm 投与群の雌雄と 500 ppm 投与群の雌で肝臓の重量と対体重比の統計学的有意な増加がみられた。500 ppm 投与群の雄では、肝臓の対体重比の統計学的有意な増加もみられた。また、3000 ppm 投与群の雌雄で腎臓の重量の有意な減少がみられた。これら臓器の重量変動は検体投与の影響と考えられた。

3000 ppm 投与群の雄で前立腺の重量の統計学的有意な減少、および精巣の対体重比の統計学的有意な増加がみられた。しかしながら、病理組織学的検査で異常が認められなかったことより、偶発的な変化と考えられた。胸腺において重量および対体重比に減少傾向がみられたが、この変化には用量相関性もなく、また病理組織学的検査において異常がみられていないことから偶発的な変化と考えられた。

上記以外の変化は用量相関性がない、あるいは他の関連した変化がみられていないことから検体投与による影響ではないものと考えられた。

肉眼的病理検査；試験終了時の全生存動物について剖検を行った。

検体投与による影響は認められなかった。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した動物のうち、対照群と 3000 ppm 投与群の動物を対象として、以下に示した組織について病理組織標本を作製し、検鏡した。なお、下線で記した組織については、80 および 500 ppm 投与群についても同様に実施した。

脳、下垂体、脊柱、眼球、ハーダー腺、涙腺、顎下腺、舌、気管、食道、リンパ節、甲状腺と上皮小体、胸腺、心臓、大動脈、皮膚、胸骨、大腿骨と関節、坐骨神経、骨格筋、乳腺、肺、肝臓、胆嚢、脾臓、睪臓、腎臓、副腎、胃、十二指腸、空腸、

回腸、結腸、盲腸、直腸、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、精嚢腺、卵巣、子宮と子宮頸管、膣、および肉眼的異常組織

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を表 5-2-6 に示した。

表 5-2-6 病理組織学的検査結果

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	80	500	3000	0	80	500	3000
臓器	所見\検査動物数	12	12	12	12	11	12	12	12
下顎リンパ節	傍濾胞過形成	2	0	0	2	4	0	0	0*
肝臓	脂質空胞化 (大空胞)	0	0	0	5*	0	0	1	7**
	脂質空胞化 (小空胞)	2	4	5	11***	3	2	7	12***
子宮	子宮内膜腺の過形成					0	2	7**	3

Fisher 直接確率検定、\* : p<0.05、\*\* : p<0.01、\*\*\* : p<0.001

表中の数値は所見のみられた動物数を示した。

3000 ppm 投与群の雌雄で肝臓の脂質空胞化 (大空胞および小空胞) の発現頻度に対照群と比較して統計学的有意な増加がみられた。500 ppm 投与群の雌で子宮内膜腺の過形成の発現頻度が統計学的有意であったが、用量相関性がないことから偶発的な変化と考えられた。(申請者注 :

)

以上の結果から、本剤のマウスを用いた 13 週間混餌投与による亜急性経口毒性試験における影響として、3000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制がみられた。血液生化学検査では、500 ppm 以上の投与群の雄で総ビリルビンの減少、3000 ppm 投与群の雌雄でクレアチニンの増加、および雄で総蛋白の増加がみられた。臓器重量では、3000 ppm 投与群の雌雄および 500 ppm 投与群の雌で肝臓の重量と対体重比の増加がみられ、500 ppm 投与群の雄では対体重比の増加もみられた。また、3000 ppm 投与群の雌雄で腎臓の重量の減少がみられた。病理組織学的検査では、3000 ppm 投与群の雌雄で肝臓の脂質空胞化の発現頻度の増加がみられた。80 ppm 投与群においては検体投与に起因すると思われる影響は認められなかった。

したがって、本試験における無毒性量 (申請者注 : ) は、雌雄とも 80 ppm (雄 : 11.4 mg/kg/日、雌 : 13.4 mg/kg/日) と考えられる。

5-3. イヌを用いた 13 週間強制経口投与による亜急性経口毒性試験

(資料 5-3)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1997 年

検体の純度：

試験動物：純系ビーグル犬、開始時 6 ヶ月齢、体重：雄 6.7~9.3 kg、雌 6.2~9.0 kg、1 群雌雄各 4 頭

試験期間：13 週間（1996 年 8 月 6 日~1996 年 11 月 7 日）

投与方法：検体を、0、6、25、100 mg/kg/日の投与量でゼラチンカプセルを用いて、13 週間にわたって 1 日 1 回経口投与した。

投与量設定根拠：

試験項目および結果：

一般状態および死亡率；一般状態および死亡を毎日 3 回観察した。

投与期間を通して死亡はみられなかった。

嘔吐が対照群を含む全ての投与群でみられ、その発生頻度は 100 mg/kg/日投与群でやや高く、さらに同投与群では流涎もみられた。

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

投与開始から投与終了時までの体重を表 5-3-1 に示した。

表 5-3-1 体重変化

性別	雄			雌		
	6	25	100	6	25	100
投与量 (mg/kg/日)						
0週	96	99	96	93	96	97
7週	101	98	89	93	94	95
13週	101	98	86	90	92	93
0-13週 (体重増加量)	133	93	↓27	73	73	73

Dunnett's test、↑↓：p<0.05

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値を示す。

100 mg/kg/日投与群の雄で投与期間を通して、統計学的有意な体重増加の抑制がみられた。その他の投与群では検体投与による影響は認められなかった。

摂餌量および食餌効率；投与開始前 1 週から投与期間を通して摂餌量を毎日 1 回測定し、食餌効率も算出した。

100 mg/kg/日投与群の雄において、統計学的有意な差は認められないものの投与期間を通して摂餌量および食餌効率の低下傾向が認められた。

その他の投与群では検体投与による影響は認められなかった。

血液学的検査；投与開始前 2 および 1 週、投与後 4、7 および 13 週に全動物を対象として桡側皮静脈から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、平均赤血球容積、平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度、網状血球率、血小板数、白血球数、白血球百分率、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を表 5-3-2 に示した。

表 5-3-2 血液学的検査結果

検査項目	検査時期 (週)	投与量 (mg/kg/日)					
		雄			雌		
		6	25	100	6	25	100
赤血球数	-2	111	100	111	106	109	104
	-1	101	101	108	107	109	100
	4	114	115	↑124	101	101	95
	7	106	113	113	105	103	100
	13	106	108	105	106	102	99
ヘモグロビン量	-2	107	101	114	105	109	104
	-1	96	102	110	104	109	100
	4	111	↑116	↑127	99	102	92
	7	101	112	115	104	104	102
	13	103	108	108	105	103	101
ヘマトクリット値	-2	108	100	114	105	110	105
	-1	97	103	111	102	107	100
	4	111	114	↑124	100	100	95
	7	103	113	115	104	104	102
	13	102	107	105	104	102	100

Dunnett's test, ↑↓: p<0.05, ↑↓: p<0.01

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値を示す。

100 mg/kg/日投与群の雄の投与後 4 週で、赤血球数、ヘモグロビン量およびヘマトクリット値の統計学的有意な増加、25 mg/kg/日投与群の雄でヘモグロビン量の増加がみられたが、7 および 13 週では変化は認められなかった。したがって、これらの変化は検体投与に起因しないものと考えられた。雌では、検体投与による影響は認められなかった。

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

アルカリフォスファターゼ (ALP)、総コレステロール、トリグリセリド、リン脂質、遊離脂肪酸、総ビリルビン、血糖、尿素窒素、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム、無機リン、総蛋白、アルブミン/グロブリン比 (A/G 比)、蛋白分画、グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)、 $\gamma$ -グルタミルトランスペプチダーゼ ( $\gamma$ -GTP)

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を表 5-3-3 に示した。



表 5-3-3 血液生化学的検査結果

検査項目	検査 時期 (週)	投与量 (mg/kg/日)					
		雄			雌		
		6	25	100	6	25	100
γ-GTP	-2	114	100	89	93	117	103
	-1	87	109	135	100	111	111
	4	100	122	113	117	109	126
	7	100	113	133	92	88	92
	13	91	91	↑139	120	104	128
ALP	-2	90	92	86	112	115	108
	-1	90	88	89	116	112	108
	4	98	121	↑225	123	135	↑262
	7	95	122	↑267	115	128	↑363
	13	96	123	↑319	122	156	↑507
遊離脂肪酸	-2	118	143	130	109	112	81
	-1	114	127	138	109	111	83
	4	127	144	156	95	89	95
	7	118	142	168	134	153	134
	13	↑193	↑185	↑200	108	98	87
血糖	-2	92	102	104	100	97	99
	-1	101	96	102	101	94	97
	4	91	101	99	101	97	98
	7	107	102	102	103	↓90	↓91
	13	100	106	98	98	97	92
尿素窒素	-2	109	82	109	120	100	110
	-1	100	85	92	77	85	92
	4	123	100	100	92	100	100
	7	88	↓75	↓69	100	92	100
	13	81	81	75	108	100	108
カリウム	-2	102	100	98	102	100	102
	-1	94	100	94	102	107	102
	4	98	100	98	100	95	98
	7	94	94	94	98	100	107
	13	94	91	↓89	103	100	103
塩素	-2	99	99	98	100	100	99
	-1	99	99	99	100	100	99
	4	98	99	↓95	99	99	99
	7	98	99	98	101	101	97
	13	99	99	97	97	98	97

Dunnett's test、↑↓: p<0.05、↑↓: p<0.01

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値を示す。

表5-3-3 血液生化学的検査結果（続き）

検査項目	検査 時期 (週)	投与量 (mg/kg/日)					
		雄			雌		
		6	25	100	6	25	100
カルシウム	-2	100	98	100	101	101	101
	-1	100	97	98	101	101	99
	4	100	97	98	98	99	99
	7	101	98	98	100	100	100
	13	100	96	↓94	97	99	99
無機リン	-2	101	104	99	108	103	101
	-1	99	103	87	104	104	101
	4	103	106	95	110	100	100
	7	92	94	↓79	95	95	102
	13	93	97	↓84	102	100	112

Dunnett's test, ↑↓: p<0.05, ↑↓: p<0.01  
表中の数値は対照群を 100 とした場合の値を示す。

100 mg/kg/日投与群の雌雄で ALP 活性の統計学的有意な高値がみられた。  
その他の変化は投与量や投与期間と関連性が認められず、偶発的な変化と考えられた。

尿検査； 投与開始前 2 および 1 週、投与後 7 および 13 週に全動物を対象として採尿し、以下の項目の測定を行った。

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

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を表 5-3-4 に示した。

表 5-3-4 尿検査結果

検査項目	検査 時期 (週)	投与量 (mg/kg/日)					
		雄			雌		
		6	25	100	6	25	100
尿量	-2	85	77	79	92	89	118
	-1	117	103	95	120	96	120
	7	135	109	112	116	110	↑186
	13	98	95	108	90	122	↑176

Dunnett's test, ↑↓: p<0.01  
表中の数値は対照群を 100 とした場合の値を示す。

100 mg/kg/日投与群の雌の投与後 7 および 13 週で、尿量の統計学的有意な増加がみられたが、尿比重に有意な変化はみられなかったことから、検体投与に関連しない変化と考えられた。

眼科学的検査； 投与前 2 週、投与後 6 および 12 週に全動物について検査した。

検体投与による影響は認められなかった。

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

脳、下垂体、甲状腺、顎下腺、胸腺、心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、脾臓、精巣、精巣上体、前立腺、卵巣、子宮

統計学的有意差の認められた項目を表 5-3-5 に示した。

表 5-3-5 臓器重量

性別	雄			雌			
投与量 (mg/kg/日)	6	25	100	6	25	100	
屠殺時体重	101	96	↓85	89	91	91	
肝臓	重量	90	90	114	89	95	131
	対体重比	89	94	↑134	99	105	↑144
副腎	重量	103	103	122	100	99	114
	対体重比	103	109	↑144	112	109	125
胸腺	重量	↓52	60	↓25	84	80	86
	対体重比	↓52	↓62	↓30	89	85	92
肺	重量	93	87	81	106	102	106
	対体重比	92	90	95	↑119	113	↑117

Dunnett's test, ↑↓: p<0.05, ↑↓: p<0.01

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値を示す。

100 mg/kg/日投与群の雌雄で肝臓重量の統計学的有意な増加がみられた。

胸腺重量の統計学的有意な減少が全ての検体投与群の雄でみられたが、病理組織学的に胸腺ならびにリンパ組織に異常がなかったこと、また雌に同様の変化がなかったことから、体重増加の抑制および摂餌量の減少に伴う二次的な変化であり、毒性学的意義を有さないものと考えられた。その他に肺および副腎重量の増加がみられたが、いずれも病理組織学的に異常はなく程度も軽いことから、検体投与に関連しない変化と考えられた。

肉眼的病理検査；投与終了後に全動物を対象として肉眼的病理検査を実施した。

所見のみられた動物数を表 5-3-6 に示した。

表 5-3-6 肉眼的病理検査結果

性別	雄				雌			
投与量 (mg/kg/日)	0	6	25	100	0	6	25	100
所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
肝臓の腫大	0	0	0	2	0	0	0	1
精巣の小型化	0	0	1	0	0	0	0	0
肺の白色化	0	0	0	0	0	0	1	0
心臓の右房室弁および 右心房壁の暗赤色化	0	0	1	0	0	0	0	0

Fisher's 直接確率検定、統計学的有意差なし

肝臓の腫大は検体投与による影響と考えられた。その他は用量相関性がなく、偶発的なものと考えられた。

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

大脳、小脳、延髄、下垂体、甲状腺、上皮小体、胸腺、心臓、肺、肝臓、胆嚢、腎臓、脾臓、副腎、精巣、精巣上体、卵巣、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、前立腺（肉眼観察での異常部位）、子宮、膈、顎下腺、舌下腺、耳下腺、膵臓、脊髄、眼球、視神経、膀胱、気管、腸間膜リンパ節、顎下リンパ節、胸骨、胸骨骨髓、大腿骨、大腿骨骨髓、大腿部骨格筋、坐骨神経、大動脈（大動脈弓）、乳腺、皮膚、舌、咽頭、涙腺

発生頻度に統計学的有意差が認められた病理組織学的所見または主要な病理組織学的所見を表 5-3-7 に示した。

表 5-3-7 病理組織学的検査結果

性別		雄				雌			
投与量 (mg/kg/日)		0	6	25	100	0	6	25	100
臓器	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
肝臓	小葉中心性の肝細胞肥大	0	0	0	4	0	0	0	4

Fisher's 直接確率検定、統計学的有意差なし

検体投与による変化として、肝臓の小葉中心性の軽微ないしは軽度の肝細胞肥大が 100 mg/kg/日投与群の雌雄全例にみられ、肝細胞の細胞質は好酸性微細顆粒状を呈していた。その他の所見は、用量相関性がなく散発的であることから、検体投与との関連はないものと思われた。

以上のことから、本剤のイヌを用いた 13 週間強制経口投与による亜急性毒性試験における影響として、100 mg/kg/日投与群において、雌雄では嘔吐および流涎の発生頻度の増加、ALP 活性の高値、肝臓重量の増加および小葉中心性の肝細胞肥大がみられた。また、雄では体重増加抑制、摂餌量および食餌効率の減少がみられた。

25 mg/kg/日以下の投与群では検体投与の影響と考えられる変化は認められなかった。

したがって、本試験における無毒性量（申請者注： ）は、雌雄とも 25 mg/kg/日と考えられる。

5-4. 反復経皮投与毒性試験 — 試験省略

(資料 5-4)

オキシポコナゾール フマル酸塩の急性経口毒性試験（抄録 1-4）の結果から、他の暴露経路による急性毒性に比べ、著しく強い経皮毒性が認められないことから試験を省略した。

5-5. 反復吸入投与毒性試験 — 試験省略

(資料 5-5)

オキシポコナゾール フマル酸塩の急性吸入毒性試験（抄録 1-5）の結果から、他の暴露経路による急性毒性に比べ、著しく強い吸入毒性が認められないことから試験を省略した。

## 5.6 反復経口投与神経毒性試験—試験省略

(資料：5-6)

オキシポコナゾール フマル酸塩は、ラットを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験、および 1 年間反復経口投与毒性／発がん性併合試験で神経毒性に関連する観察項目を実施している。その結果、神経毒性を示す所見はなく、かつ、既知神経毒性物質と化学的構造相関がないことから、オキシポコナゾール フマル酸塩は神経毒性を有する恐れがないと考えられたため、反復経口投与神経毒性試験は実施しなかった。

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

### 1. 90 日間反復経口投与毒性試験 (抄録 5-1、ラット)

#### (1) 一般状態観察

致死量以下の用量で神経毒性を示唆する特異的な所見はみられなかった。

#### (2) 病理組織学的検査

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

#### (3) その他の検査項目

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

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

#### (1) 一般状態観察

致死量以下の用量で神経毒性を示唆する特異的な所見はみられなかった。

#### (2) 病理組織学的検査

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

#### (3) その他の検査項目

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

### 3. その他の試験

#### ラット

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

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

#### マウス

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

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

イヌ

- (1) 90 日間反復経口投与毒性試験（抄録 5-3）で、致死量以下の用量で神経毒性を示唆する特異的な所見はみられなかった。
- (2) 1 年間慢性毒性試験（抄録 6-3）で、致死量以下の用量で神経毒性を示唆する特異的な所見はみられなかった。

ウサギ

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

4. 既知神経毒性物質との化学構造の相関

現在の科学的知見において、オキシポコナゾールフマル酸塩は既知神経毒性物質との化学的構造相関はない。

以上の通り、オキシポコナゾールフマル酸塩は神経毒性を有する恐れがないと考える。



5-7. 反復投与遅発性神経毒性試験一試験省略

(資料 5-7)

オキシポコナゾールフマル酸塩は、遅発性神経毒性を有する既知の化学物質との化学的構造上の相関からみて、遅発性神経毒性を有するおそれはないことから試験を省略した。