

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

5) ラットを用いた肝細胞不定期 DNA 合成(UDS)試験(*in vivo*)

(資料T-32)

試験機関:

報告書作成年: 1996年 [GLP 対応]

検体純度:

供試動物: Wistar 系[Alpk: AP,SD]雄ラット、6~9 週齢、体重: 196~335 g、
1 群 2 又は 5 匹

試験方法: 検体をコーン油に懸濁し 3200 及び 5000 mg/kg の投与量で単回経口投与した。投与 2 時間及び 16 時間後、コラゲナーゼ灌流法により肝細胞を得た。肝細胞は、 $[^3\text{H}]$ チミジンを含む培養液中で 4 時間培養後、さらに非標識チミジンを含む培養液で 12 時間培養し、固定、乾燥し、カバースリップの細胞付着面をスライドガラスにマウントした。スライドガラスを写真乳剤で被覆し、暗所 4°C で 14 日間露光後現像、染色した。そして画像解析装置を用いて動物あたり 60 細胞について核上及び細胞質上(核と同面積)のグレイン数を計測し、ネットグレイン数(核グレイン数 - 細胞質グレイン数)及び修復細胞出現率(ネットグレインが 5 以上の細胞の出現率)を算出した。溶媒対照群にはコーン油、陽性対照群にはジメチルヒドラジン・2 塩酸塩(DMH \cdot 2HCl)を 30 mg/kg の投与量で単回強制経口投与し、同様に投与 2 時間及び 16 時間後に肝細胞を採取して評価した。

肝細胞不定期 DNA 合成誘発能の判定として、全ての検体投与した動物の平均ネットグレイン数が 0 未満の場合は、陰性と判断した。0 を含む平均ネットグレイン数の増加が見られた場合は、追加試験を行い再現性が確認された場合に陽性と判断した。

結果: 結果を表 T-32-1 に示す。検体投与群ではいずれの投与量及び観察時間でも平均ネットグレイン数が 0 より小さく、修復細胞出現率も陰性対照と同等であった。

一方、陽性対照群では平均ネットグレイン数及び修復細胞出現率が溶媒対照群よりも明らかに増加した。

以上の結果から、ピコキシストロピン原体は本試験条件下で、ラット肝細胞に不定期 DNA 合成を誘発しないと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 T-32-1. 試験結果

採取時間	薬物	投与量 (mg/kg)	動物数	核グレイン数 (平均±SD)	細胞質 グレイン数 (平均±SD)	ネット グレイン数 (平均±SD)	修復細胞 出現率 (%)
2	溶媒対照(コーン油)	20 ml/kg	2	4.7±2.2	7.6±2.0	-2.9±0.2	1
	検体	3200	5	4.7±0.4	7.4±1.1	-2.7±0.8	0
		5000	5	5.8±1.6	9.1±2.1	-3.2±1.0	1
	陽性対照(DMH・2HCl) ¹⁾	30	2	18.2±0.0	8.1±1.0	10.1±1.1	68
16	溶媒対照(コーン油)	20 ml/kg	2	6.2±1.1	8.9±1.4	-2.7±0.2	1
	検体	3200	5	5.4±0.5	8.4±0.9	-2.9±0.8	1
		5000	5	5.3±1.1	8.2±1.1	-2.9±0.6	1
	陽性対照(DMH・2HCl) ¹⁾	30	2	22.4±0.8	10.4±1.8	12.0±1.0	81

SD: 標準偏差

1) DMH・2HCl: ジメチルヒドラジン・2 塩酸塩

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(14) 生体機能影響

1) マウス及びラットにおける生体機能への影響に関する試験

(資料 T-33)

試験機関:

報告書作成年: 2010 年 [GLP 対応]

検体純度:

(1) 症状観察(多次元観察法)

① マウスの一般状態

供試動物: ICR 系[Crj:CD1]マウス、開始時 7 週齢、
開始時体重: 雄 28.4~36.2 g、雌 23.0~28.3 g、1 群雌雄各 3 匹

試験方法: 検体を 0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁させ、0、20、200 及び 2000 mg/kg の投与量で 3~4 時間絶食させたマウスに単回強制経口投与した。投与前日、投与 1、5 時間後、1、2、3 及び 7 日後に Irwin 法に従って行動を多次元観察した。投与の 3 時間後に再給餌した。投与前日、投与直前、投与 1、2、3 及び 7 日後に体重を測定した。

結果: いずれの用量群においても雌雄ともに死亡及び投与に起因すると考えられる体重変化はみられなかった。Irwin の多次元観察法による投与 1、5 時間後、1、2、3 及び 7 日後の観察において、対照群を含む全群において認められた極軽微~中等度の身づくろいの減少は、観察時に身づくろいをしない個体が度々認められることから投与の影響とは判断されなかった。自発運動、四肢筋緊張、握力、耳介反射、同側屈筋反射、反応性、排尿、驚き反応のスコアはいずれも極軽微なもので、通常の変動範囲内であると考えられた。

② ラットの一般状態

供試動物: Sprague-Dawley 系[CrI:CD(SD)]ラット、開始時 8 週齢、
開始時体重: 雄 216~254 g、雌 166~195 g、1 群雌雄各 5 匹

試験方法: 検体を 0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁させ、0、20、200 及び 2000 mg/kg の投与量で一晩絶食させたラットに単回強制経口投与した。投与前日、投与 1、5 時間後、1、2 及び 3 日後に FOB 法に従って行動を多次元観察した。投与の 3 時間後に再給餌した。投与前日、投与直前、投与 1、2 及び 3 日後に体重を測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

結果： 投与 1 時間後に 2000 mg/kg 群の雌 1 例が死亡した。剖検では投与の過誤を疑わせる所見がなかったことから、投与に起因する可能性が高いと考えられた。投与に起因すると考えられる体重変化はみられなかった。投与 1、5 時間後、1、2、3 及び 7 日後の多次元観察において、いずれの投与群においてもいずれの観察時点においても対照群と比較して有意な差はなかった。

投与に起因すると考えられる粘液便または下痢が各投与群で観察され、雄では投与 1 及び 5 時間後、雌では投与 1 時間後に認められたが、翌日には消失した。本所見は、消化器系に対する作用で最高投与量の 40 mg/kg 群でも小腸の炭末輸送能に影響がないことから、吸収され難い非電解質を大量に経口投与したことによる浸透圧性の下痢であると考えられた。¹⁾

(2)呼吸器系に対する作用

供試動物： Sprague-Dawley 系 [CrI:CD(SD)] 雄ラット、開始時 8 週齢、
開始時体重：222～267 g、1 群各 5 匹

試験方法： 検体を 0.5% メチルセルロース水溶液に懸濁させ、0、20、200 及び 2000 mg/kg の投与量で一晩絶食させたラットに単回強制経口投与した。投与前日、投与 1、5 時間後、投与 1 日後に呼吸状態を観察して記録した後に無拘束呼吸機能解析装置を用いて呼吸回数(回/分)を測定した。投与の 3 時間後に再給餌した。投与前日、投与直前、投与 1 日後に体重を測定した。

結果： いずれの用量群においても死亡及び投与に起因する体重の変化はみられなかった。呼吸状態及び呼吸回数に、いずれの投与群においても投与に起因する有意な変化は認められなかった。

(3)循環器系に対する作用

供試動物： Sprague-Dawley 系 [CrI:CD(SD)] 雄ラット、開始時 8 週齢、
開始時体重：240～271 g、1 群各 5 匹

1) 申請者注：試験責任者は、本試験で低用量からみられた粘液便及び下痢はその薬理的ならびに毒性学的意義が低いと判断している。したがって、申請者は本試験の無毒性量を雄で 2000 mg/kg、雌で 200 mg/kg と判断する。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

試験方法: 検体を0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁させ、0、20、200及び2000 mg/kgの投与量で設定し、一晚絶食させたラットに単回強制経口投与した。投与前日、投与1、5時間後、投与1日後に無加温型非観血式血圧計を用いて血圧(収縮期)及び心拍数を測定した。投与3時間後に再給餌した。投与前日、投与直前、投与1日後に体重を測定した。

結果: いずれの用量群においても死亡及び投与に起因する体重の変化はみられなかった。血圧及び心拍数を測定した結果、いずれの投与群においても投与に起因する有意な変化は認められなかった。

(4)消化器系に対する作用

供試動物: Sprague-Dawley系[CrI:CD(SD)]雌ラット、開始時8週齢、
開始時体重:173~210 g、1群各8匹

方法: 検体を0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁させ、0、2.5、10及び40 mg/kgの投与量で一晩絶食させたラットに単回強制経口投与した。予備試験において、雌で下痢を示唆する症状が強かったことから、本試験には雌を用いた。検体は注射用水で懸濁した10%アラビアゴム水溶液に粉末活性炭素を懸濁して5%炭末懸濁液を調製した。検体投与5時間後に5%炭末懸濁液を経口投与し、30分後に屠殺し炭末の小腸内移動率(全小腸の長さに対する幽門部から炭末先端までの長さの百分率)を測定した。体重は投与直前に測定した。

結果: いずれの用量群においても死亡及び投与に起因する体重の変化はみられなかった。小腸の全長及び炭末移行長を測定し移行率を算出した結果、いずれの投与群においても投与に起因する有意な変化は認められなかった。

以上のように、ラットあるいはマウスを用いて生体機能に及ぼす影響を検討した結果、ラットの症状観察において投与当日に粘液便あるいは下痢が全ての投与群でみられたが、浸透圧性の変化であると考えられた。マウスの症状観察、ラットの呼吸器系、循環器系及び消化器系に対する影響検査で、急性薬理作用に基づく有害性は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 T-33-1. マウス及びラットにおける生体機能への影響に関する試験の総括表

試験項目 (試験動物)	投与経路 (溶媒)	投与量 (mg/kg)	動物数 /群	作用量 (mg/kg)	無作用量 (mg/kg)	結果の概要	
症状観察(多次元観察法)	一般状態 [Irwin 法] (雌雄マウス)	経口 (0.5%MC 水溶液)	0、20、200、 2000	雄:3 雌:3	—	2000	2000 mg/kg: 雌雄ともに 影響なし
	一般状態 [FOB 法] (雌雄ラット)	経口 (0.5%MC 水溶液)	0、20、200、 2000	雄:5 雌:5	20 ¹⁾	- ¹⁾	2000 mg/kg: 死亡 雌 1 例 (1 時間後) 雄 粘液便/下痢 雌 粘液便/下痢 200 mg/kg: 雄 粘液便/下痢 雌 粘液便/下痢 20 mg/kg: 雄 粘液便/下痢 雌 粘液便/下痢 これらの症状は投与翌日 に消失した。
呼吸器系	呼吸状態 呼吸回数 (雄ラット)	経口 (0.5%MC 水溶液)	0、20、200、 2000	雄:5	—	2000	2000 mg/kg: 影響なし
循環器系	血圧、心拍数 (雄ラット)	経口 (0.5%MC 水溶液)	0、20、200、 2000	雄:5	—	2000	2000 mg/kg: 影響なし
消化器系	小腸炭末 輸送能 (雌ラット)	経口 (0.5%MC 水溶液)	0、2.5、 10、40	雌:8	—	40	40 mg/kg: 影響なし

MC 水溶液: メチルセルロース水溶液

1) 申請者注: 申請者は無毒性量を雄で 2000 mg/kg、雌で 200 mg/kg と判断する。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(15) その他

1) ラットを用いた免疫毒性試験

(資料 T-34)

試験機関:

報告書作成年: 2010年 [GLP 対応]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

以上、ピコキシストロピン原体のラットを用いた28日間飼料混入投与による抗体産生能に及ぼす影響試験において、3500 ppm 群の雌雄で体重、体重増加量、摂餌量及び食餌効率の低値が認められた。従って、本試験における無毒性量は雌雄ともに1000 ppm(雄 67.6 mg/kg/日、雌 74.5 mg/kg/日)であると判断された。異種抗原に対する抗体産生能に及ぼす影響は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

2) マウスを用いた免疫毒性試験

(資料 T-35)

試験機関:

報告書作成年: 2010年 [GLP 対応]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

以上、ピコキシストロピン原体のマウスを用いた 28 日間飼料混入投与による抗体産生能に及ぼす影響試験において、雌雄ともにいずれの投与量でも検体投与に関連する影響は認められなかった。したがって、本試験における無毒性量は雌雄ともに 4800 ppm(雄 727.2 mg/kg/日、雌 931.3 mg/kg/日)であると判断された。異種抗原に対する抗体産生能に及ぼす影響は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

3) ラットを用いた急性吸入毒性試験

(参考 1)

試験機関:

報告書作成年: 1998 年 [GLP 対応]

参考とした理由:

検体純度:

供試動物: Wistar 系[Alpk:AP₁SD]ラット、開始時 8~12 週齢、
開始時体重; 雄 264~347 g、雌 207~285 g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間: 14 日間

暴露方法: 検体を用いて PALAS 回転ブラシ粒子発生装置によりエアロゾル(ダスト)を発生させ、4 時間鼻部暴露させた。暴露空気をフィルターにて捕集し、重量法及び HPLC による化学分析により実際濃度を求めた。また、カスケードインパクターを用い粒子径分布を測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

暴露条件:

表 参考 1-1. 暴露条件

目標濃度 (mg/L)		1		2		5	
実際濃度 (mg/L) ¹⁾		1.26 [1.23]		2.22 [2.12]		4.64 [4.59]	
粒子径分布 (%) ²⁾		前半	後半	前半	後半	前半	後半
	≥9.8	31.4 [31.4]	30.3 [29.8]	32.5 [32.6]	30.7 [32.1]	30.5 [26.2]	35.1 [37.9]
	9.8-6.0	18.1 [18.3]	21.0 [21.3]	22.3 [22.1]	20.9 [22.2]	19.1 [16.1]	14.7 [3.1]
	6.0-3.5	17.1 [16.5]	20.3 [20.7]	19.4 [19.5]	16.4 [17.5]	21.2 [23.7]	23.5 [27.2]
	3.5-1.55	25.6 [26.5]	21.5 [22.1]	21.0 [21.2]	23.1 [24.2]	20.7 [29.0]	21.8 [23.6]
	1.55-0.93	4.2 [3.8]	3.3 [3.7]	2.6 [2.9]	1.9 [1.8]	3.3 [2.4]	3.9 [4.3]
	0.93-0.52	1.9 [1.7]	1.1 [1.2]	0.7 [0.9]	0.9 [0.5]	1.1 [1.5]	1.0 [1.8]
	≤0.52 (μm)	1.8 [1.7]	2.6 [1.1]	1.6 [0.9]	6.1 [1.8]	4.2 [0.9]	0.0 [2.3]
空気力学的質量中位径 (μm)		5.96	6.31	6.81	6.27	6.21	5.89
チャンパー容積 (L)		27.6					
チャンパー内通気量 (L/分)		25					
暴露条件		エアロゾル、4 時間、鼻部暴露					

¹⁾ 暴露中 8 回又は 11 回測定した重量法による測定の平均値。括弧内は化学分析による値。

²⁾ 重量法及び HPLC による化学分析により暴露期間の前半及び後半の計 2 回測定した。括弧内は化学分析による値。

観察・検査項目: 一般状態及び生死を暴露中及び暴露後 14 日間観察した。生存動物の体重は暴露前、暴露後 8 及び 15 日に測定し、死亡動物の体重は発見時に測定した。死亡動物及び観察期間終了時の全生存動物につき肉眼的病理検査を行った。

結果:

表 参考 1-2. 結果概要

投与方法	吸入
暴露濃度 (mg/L): 死亡数/供試数	1.23: 雄 0/5、雌 0/5 2.12: 雄 0/5、雌 1/5 4.59: 雄 3/5、雌 4/5
LC ₅₀ (95%信頼限界)(mg/L)	雄: >2.12* 雌: 3.19 (2.18~5.82)
死亡開始時間及び終了時間	暴露期間中
症状発現時間及び消失時間	暴露期間中 暴露後 6 日に消失
死亡例のみられなかった 最高暴露濃度 (mg/L)	雄: 2.12 雌: 1.23

*LC₅₀を計算できなかったが、2.12mg/Lを上回ると考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

暴露期間中、通常の保定に関する異常(被毛の湿潤、口吻周辺の汚れ)が全投与群でみられた。1.23 及び 2.12 mg/L 群で暴露開始 180 分後に全動物において音に対する反応の低下がみられた。4.59 mg/L 群ではより早期にみられ、呼吸数の低下を伴った。4.59 mg/L 群では呼吸深度の低下もみられた。

暴露終了直後、通常の保定に関連する異常(被毛の湿潤、口吻周辺の汚れ、立毛、円背位)がすべての投与群の一部の動物で認められ、行動の抑制も認められた。これらの異常の大半は試験 2 日までに回復し、1.23 及び 2.12 mg/L 群では 3 日までに、4.59 mg/L 群では試験 5 日までにすべて回復した。4.59 mg/L 群の生存動物は呼吸の異常(呼吸数の減少及び呼吸音の異常)を示したが、試験 3 日には正常に回復した。試験 15 日には、4.59 mg/L 群の 1 匹の生存雌を除くすべての動物が体重増加を示した。

4.59 mg/L 群の途中死亡動物の内、4 匹中 3 匹の雌及びすべての雄が、肝の暗色化を呈したが、これは死後変化であると考えられた。さらに、2 匹の雄が肺の斑紋形成を示したが、この影響が暴露に関連するか否かは不明である。生存動物の最終剖検時には暴露に関連する肉眼的所見はなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

4) ラットを用いた急性吸入毒性試験

(参考 2)

試験機関:

報告書作成年: 2011 年 [GLP 対応]

参考とした理由:

検体純度:

供試動物: Wistar 系[CRL:WI]ラット、開始時 5~8 週齢、
開始時体重: 雄 150~197 g、雌 117~170 g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間: 14 日間

暴露方法: 微粉碎した検体を Wright のダストフィーダーによりエアロゾル(ダスト)を発生させ、4 時間鼻部暴露させた。暴露空気をフィルターに捕集して重量測定法により実際濃度を求めた。また、カスケードインパクターを用い粒子径分布を測定した。暴露濃度は予備試験の結果に基づいて設定した。また、空気のみを暴露する対照群を設定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

暴露条件:

表 参考 2-1. 暴露条件

目標濃度 (mg/L)		0.01		0.1		0.5	
設定濃度 (mg/L) ¹⁾		0.22		0.47		3.38	
実際濃度 (mg/L) ²⁾		0.019 (0.012~0.025、 SD:0.0056)		0.16 (0.07~0.25、 SD:0.068)		0.42 (0.22~0.79、 SD:0.19)	
粒子径分布 (%) ³⁾		2 時間	4 時間	2 時間	4 時間	2 時間	4 時間
カットポイント	8.23	82.61	86.96	81.82	88.76	91.18	90.59
	5.21	65.22	53.62	66.67	69.66	67.65	74.12
	3.42	47.83	36.23	25.45	38.20	40.69	67.65
	2.11	26.09	21.74	9.70	19.10	17.16	32.35
	1.55	13.04	14.49	3.64	7.87	8.82	11.76
	1.05	8.70	11.59	1.82	4.49	3.92	2.35
	0.48	4.35	8.70	1.21	2.25	1.47	1.18
	0 (μm)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
空気力学的質量中位径 (μm)		3.61	3.68	4.49	3.67	3.61	3.09
幾何学標準偏差		2.67	2.79	2.11	2.20	2.12	2.00
チャンバー内通気量		15 L/分					
暴露条件		エアロゾル、4 時間、鼻部暴露					

¹⁾ 4 時間を通じた検体消費量、総通気量(3600 L)から算出された。

²⁾ 暴露中 5~7 回測定した平均値。括弧内は範囲と標準偏差(SD)

³⁾ 重量測定法により暴露期間の 2 時間及び 4 時間の計 2 回測定した。

⁴⁾ カットポイント以下の累積%

観察・検査項目: 一般状態及び生死を暴露中及び暴露後 14 日間観察した。生存動物の体重は暴露前、暴露後 1、3、7 及び 14 日に測定した。死亡動物及び観察期間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:

表 参考 2-2. 結果概要

投与方法	吸入
暴露濃度 (mg/L): 死亡数/供試数	対照群: 雄 0/5、雌 0/5 0.019: 雄 0/5、雌 0/5 0.16: 雄 3/5、雌 4/5 0.42: 雄 5/5、雌 4/5
LC ₅₀ (95%信頼限界)(mg/L)	雌雄: 0.11 (0.011~0.20)
死亡開始時間及び終了時間	暴露期間中
症状発現時間及び消失時間	暴露期間中 暴露後に消失
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/L)	雌雄: 0.019
死亡例のみられなかった最高暴露濃度 (mg/L)	雌雄: 0.019

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

対照群では死亡及び臨床症状に変化がなかった。雄の 3/5 例、雌の 4/5 例で暴露翌日の体重が低下したが、3 日後には回復した。

0.019 mg/L 群では、死亡及び臨床症状に変化がなかった。雌の 4/5 例で暴露翌日の体重が低下したが、3 日後には回復した。雄では体重は増加した。剖検所見では、雄の 1/5 例で肺の全葉に赤色巣がみられ、雌の 1/5 例に横隔膜に結節がみられた。

0.16 mg/L 群では雄の 3/5 例、雌の 4/5 例に暴露期間中に鈍麻(dullness)が観察され、死亡した。生存動物に異常はみられなかった。雄の生存動物の暴露翌日の体重が低下したが、3 日後には回復した。雌では体重は増加した。剖検所見として、雄の 1/5 例で腹腔内に凝固血液の存在がみられ、肺の充血、腫大及び浮腫、並びに気管内に泡状液体の存在がみられた。雌の 2/5 例では、肺の腫大、浮腫、並びに気管内に泡状液体の存在がみられ、そのうちの 1 例では肺の充血及び両側の眼球に退色がみられた。

0.42 mg/L 群では雄の 5/5 例、雌の 4/5 例に暴露期間中に鈍麻(dullness)が観察され、死亡した。生存した雌では臨床症状に変化はみられず、暴露後体重が増加した。剖検所見では、雄の 4/5 例で肺の腫大及び浮腫、並びに気管内に泡状液体の存在がみられ、そのうちの 1 例では肺の充血、両側鼻孔からの漿液血液性の分泌物がみられた。雌の 2/5 例で肺の腫大及び浮腫、並びに気管内に泡状液体の存在がみられ、そのうちの 1 例では肺の充血がみられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

2. 代謝物

(1) 代謝物 Y* の毒性

1) 代謝物 Y のラットを用いた急性経口毒性試験

(資料 T-36)

試験機関:

報告書作成年: 1999 年 [GLP 対応]

検体純度:

供試動物: Wistar 系 [Alpk: AP_rSD] ラット、開始時 8~12 週齢、
開始時体重; 雄 292~337 g、雌 196~228 g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間: 14 日間

投与方法: 検体を 1%カルボキシメチルセルロース水溶液に懸濁させ、一晩絶食させた動物に単回強制経口投与した。

観察・検査項目: 一般状態及び生死を 14 日間観察し、絶食前、投与直前、投与後 8 及び 15 日に体重を測定した。全動物について肉眼的病理検査を行った。

結果:

表 T-36-1. 結果概要

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雄雌共に 2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄雌共に > 2000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び 消失時間	症状発現なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄雌共に 2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄雌共に 2000

一般状態の変化は観察されず、体重は投与後に順調な増加を示した。肉眼的病理検査で異常はみられなかった。

*: 報告書には ZR1963 Metabolite 24 (R135305)と記載されている。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

2) 代謝物 Y のラットを用いた 28 日間反復経口投与毒性試験

(資料 T-37)

試験機関:

報告書作成年: 1999 年 [GLP 対応]

検体純度:

供試動物: Wistar 系 [Alpk: AP_rSD] ラット、開始時 5~6 週齢、
開始時体重: 雄 166~187 g、雌 131~159 g、1 群雌雄各 5 匹

投与期間: 28 日間

投与方法: 検体を 0、30、500 及び 1600 ppm の濃度で粉末飼料に混入し、28 日間にわたって自由摂食させた。検体を混入した飼料は毎週調製した。

投与量設定根拠:

観察・検査項目及び結果:

一般状態及び生死: 一般状態及び生死を毎日観察した。

投与に起因すると考えられる一般状態の変化及び死亡はみられなかった。

体重: 全動物の体重を投与開始日(投与 1 日)、投与 2~8(毎日)、15、22 及び 29 日に測定した。投与開始日の体重を共変量とした共分散分析を行い、補正体重を算出した。

統計学的有意差のみられた検査時期の体重を表 T-37-1 に示す。

全ての検体投与群の雄で、体重が投与 15 日以降高値あるいは高値傾向を示した。しかしながら、投与 29 日の体重(30 ppm 群: 356.0 g、500 ppm 群: 347.0 g、1600 ppm 群: 350.6 g)はいずれも背景値(328~400 g)の範囲内にあり、有意差のみられた原因は対照群の値(327.6 g)が低かったことによるもので、検体投与に関連する変化ではないと考えられた。したがって、いずれの投与群の雌雄においても、検体投与による体重への影響はないと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 T-37-1. 補正体重

検査時期	性別及び投与量 (ppm)					
	雄			雌		
	30	500	1600	30	500	1600
15日	↑108	↑107	↑109			
22日	↑108		↑108			
29日	↑109		↑108			

↑: $p < 0.05$, ↑: $p < 0.01$ (Student の t-検定)

表中の数値は対照群を 100 とした時の値

摂餌量: 全動物の摂餌量を最初の 1 週間は毎日測定し、以降は週単位で測定した。
いずれの投与群の雌雄においても対照群と比較して有意な差はみられなかった。

検体摂取量: 投与期間中の平均検体摂取量は表 T-37-2 のとおりである。

表 T-37-2. 平均検体摂取量

性別	雄			雌			
	投与量 (ppm)	30	500	1600	30	500	1600
平均検体摂取量 (mg/kg/日)		3.5	58.2	186.1	3.4	58.3	182.3

機能観察総合評価法による検査 (FOB): 投与 4 週に、以下の項目について頻度あるいは程度を検査した。

- 自律神経機能評価 (流涙、流涎、立毛、眼球突出、尿失禁、下痢、瞳孔反射、眼瞼下垂)
- ホームケージ及びオープンフィールド内での痙攣、振戦又は異常行動
- ケージからの取り出し時又はハンドリング時のような一般的な刺激に対する反応
- オープンフィールド内での平静な観察中での驚愕又は警戒
- ホームケージ及びオープンフィールド内での姿勢及び歩行異常
- 突如的な音刺激 (例えば指を鳴らす) に対する聴覚反応
- 通常ではない又は異常行動、過剰又は反復行動 (常同症状)、削瘦、脱水、筋緊張の低下又は亢進、高血圧、被毛の変化、眼、鼻又は口周囲の赤色又は堅い付着物等
- 着地開脚幅、前後肢の握力、体温 (直腸温)、テイルフリック反応

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

いずれの投与群の雌雄においても検体投与によると考えられる変化はみられなかった。

自発運動量：全ての動物を対象に、第 4 週時に実施した。自動活動記録装置を使用して運動回数を 5 分間隔で連続 10 回、合計 50 分間測定した。

表 T-37-3 に統計学的有意差の認められた区間の自発運動量を示す。

500 ppm 群の雄において低値がみられたが、投与量との関連がみられず、検体投与の影響とは考えられなかった。

表 T-37-3. 自発運動量

区間	性別及び投与量 (ppm)					
	雄			雌		
	30	500	1600	30	500	1600
1~5分						↓80
6~10分		↓27				
16~20分		↓11		↓58		
31~35分					↑269	
0~50分		↓28				

↑↓: $p < 0.05$, ↓: $p < 0.01$ (Student の t-検定)

表中の数値は対照群を 100 とした時の値

血液学的検査：投与期間終了後に全生存動物を対象として心臓から血液を採取し、以下の項目について測定を行った。

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(MCV)、平均赤血球色素量(MCH)、平均赤血球色素濃度(MCHC)、血小板数、白血球数、型別白血球数、プロロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間

統計学的有意差の認められた項目を表 T-37-4 に示す。

全ての投与群の雌で、単球数が有意に低下し、500 ppm 以上の群の雌で好酸球が有意に低下した。これらの有意な変動は対照群 2 例が高値を示したことに起因するもので、この 2 例を除外して統計解析すると対照群との差はみられなかったことから検体投与に関連のない変化と考えられた。したがって、雌雄ともに検体投与に関連する変化はないと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 T-37-4. 血液学的検査値

検査項目	性別及び投与量 (ppm)					
	雄			雌		
	30	500	1600	30	500	1600
MCV		↓96				
血小板数		↓89				
単球数				↓54	↓54	↓55
好酸球数					↓52	↓56
好塩基球数				↑173		

↑↓: $p < 0.05$, ↓: $p < 0.01$ (Student の t-検定)

表中の数値は対照群を 100 とした時の値

血液生化学的検査: 投与期間終了後に全生存動物を対象として心臓から血液を採取して、以下の項目について測定を行った。

アルカリホスファターゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ、クレアチンキナーゼ、クレアチニン、尿素、総蛋白、アルブミン、グルコース、コレステロール、トリグリセライド、総ビリルビン、カルシウム、リン(リン酸塩として)、ナトリウム、カリウム、塩素 (Cl)

統計学的有意差の認められた項目を表 T-37-5 に示す。

雌の ALT において、1600 ppm 群で有意な低下が認められた。ここで、雌の対照群の 1 例に異常な低値を示す個体があったため、この個体を除いて統計処理をした結果、500 ppm 群においても有意差が認められた。しかしながら、肝臓重量の変動や関連する病理組織学的な変化を伴わないことから、毒性学的意義のない変化と考えられた。また、雄の対照群 1 例に塩素の異常な低値がみられたので、この 1 例を除いて統計処理したところ、1600 ppm 群の雄で有意差(増加)が認められた。しかしながら、1600 ppm 群の増加の程度は僅かであり、値 (105.4 mmol/l) は背景値 (96~116 mmol/l) の範囲内にあることから検体投与に関連のない変化と考えられた。

表 T-37-5. 血液生化学的検査値

検査項目	性別及び投与量 (ppm)					
	雄			雌		
	30	500	1600	30	500	1600
ALT						↓57
ALT ¹⁾					↓73	↓53
Cl ¹⁾			↑103			

↓: $p < 0.05$ 、↑↓: $p < 0.01$ (Student の t-検定)

表中の数値は対照群を 100 とした時の値

1) 対照群の異常値を示した 1 例を除外した場合

尿検査: 第 4 週時に採取した尿について以下の項目について検査した。

外観、尿量、色調、比重、pH、蛋白、グルコース、ケトン体、潜血、ビリルビン

統計学的有意差の認められた項目を表 T-37-6 に示す。

500 及び 1600 ppm 群の雄で尿量の有意な高値及び比重の有意な低値がみられた。しかしながら、対照群 2 例の尿量が少なく、さらには 500 及び 1600 ppm 群雄の尿量及び比重(500 ppm:尿量 7.30 ml、比重 1.036、1600 ppm:尿量 7.16 ml、比重 1.034)は、いずれも背景値(尿量 0.8~15 ml、比重 1.02~1.05)の範囲内であったことから、検体投与に関連のない変化と考えられた。1600 ppm 群の雌でも比重の有意な低値がみられたが、対照群では 2 例の測定値しか得られなかったこと、さらには 1600 ppm 群雌の値(1.040)は背景値(1.03~1.07)の範囲内であったことから、検体投与に関連のある影響とは判断されなかった。また、1600 ppm 群の雌で pH の有意な高値(6.28)がみられたが、背景値(5.73~6.2)を僅かに上回る軽微な変化であり、腎臓の重量変動や病理組織学的変化がなかったことから、毒性学的意義はないと考えられた。

表 T-37-6. 尿検査結果

検査項目	性別及び投与量 (ppm)					
	雄			雌		
	30	500	1600	30	500	1600
尿量		↑211	↑207			
比重		↓99	↓99			↓99
pH						↑107

↓: $p < 0.05$ 、↑↓: $p < 0.01$ (Student の t-検定)

表中の数値は対照群を 100 とした時の値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

眼科学的検査：投与開始前に全動物、最終屠殺前に対照群及び 1600 ppm 群の全生存動物を対象に眼科学的検査を実施した。

検体投与に関連する異常は観察されなかった。

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た。最終体重を共変量とした共分散分析を行い、補正重量を算出した。

脳、副腎、肝臓、脾臓、腎臓、心臓、胸腺、精巣、精巣上体、卵巣、子宮

統計学的有意差の認められた項目を表 T-37-7 に示す。

全ての投与群の雄で精巣の絶対重量及び/又は補正重量が有意に増加した。しかしながら、各群内で個体値のばらつきがみられ、重量増加に用量との関連がみられず、対照群の絶対重量(3.02 g)及び投与群の絶対重量(30、500 及び 1600 ppm でそれぞれ 3.31、3.29 及び 3.19 g)はいずれも背景値(3.02~3.34 g)の範囲内にあったことから、検体投与に関連する影響ではないと判断された。1600 ppm 群の雌で脾臓の絶対重量及び補正重量が有意に低下した。これは同群 1 例の低値に起因した変動で、この 1 例を除いて評価したところ有意差は認められなかったことから、検体投与による影響とは考えられなかった。その他、検体投与の影響はみられなかった。

表 T-37-7. 臓器重量

臓器		性別及び投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		30	500	1600	30	500	1600
脾臓	絶対重量						↓84
	補正重量						↓88
精巣	絶対重量	↑110	↑109	↑106			
	補正重量	↑110	↑109				
精巣上体	絶対重量		↑117				
	補正重量		↑115				

↑: $p < 0.05$, ♂: $p < 0.01$ (Student の t-検定)

表中の数値は対照群を 100 とした時の値

肉眼的病理検査：全ての動物について肉眼的病理検査を行った。

検体投与に関連する異常は観察されなかった。

病理組織学的検査：全ての動物を対象として、以下の臓器及び組織について病理標本を作製し、対

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

照群及び 1600 ppm 群について検鏡した。肉眼的異常部位は 50 及び 500 ppm 群についても検査した。

脳(髄質/橋、大脳皮質、小脳)、脊髓(頸部、胸部、腰部)、坐骨神経、下垂体、胸腺、甲状腺及び上皮小体、副腎、脾臓、胸骨(骨髓を含む)、大腿骨(膝関節を含む)、リンパ節(腸間膜、頸部)、心臓、大動脈、唾液腺、食道、胃、肝臓、膵臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、気管、肺、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、精囊、卵巣、卵管、子宮頸、子宮体、膣、乳腺(雌のみ)、肉眼的異常部位

検体投与に関連する異常は観察されなかった。

以上のように、代謝物 Y をラットに 28 日間混餌投与した結果、投与に起因すると考えられる毒性変化はみられなかった。従って、本試験における無毒性量(NOEL)は雌雄ともに 1600 ppm(雄 186.1 mg/kg/日、雌 182.3 mg/kg/日)であると判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

3) 代謝物 Y の細菌を用いる復帰突然変異試験

(資料 T-38)

試験機関:

報告書作成年: 1999 年 [GLP 対応]

検体純度:

試験方法: ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) 及びトリプトファン要求性の大腸菌 *Escherichia coli* (WP2P、WP2PuvrA 株) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9mix) の存在下及び非存在下でプレート法 (試験 I) 及びプレインキュベーション法 (試験 II) によって突然変異誘発性を検定した。検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解し、100~5000 µg/プレート の範囲の 6 濃度で 3 連制で評価した。判定は、復帰変異コロニー数が、処理濃度に依存して統計学的に有意に増加した場合、あるいはいずれかの濃度で統計学的に有意に 2 倍以上に増加した場合に陽性と判断した。

結果: 結果を表 T-38-1 及び T-38-2 に示す。プレート法及びプレインキュベート法ともに、検体は S9mix の有無に関わらず、溶媒対照と比較して復帰変異コロニー数を増加させなかった。一方、陽性対照として用いたアクリジン変異原 ICR191、2-アミノアントラセン、ベンゾ[a]ピレン、ダウノマイシン HCl、N-エチル-N-ニトロ-N-ニトロソグアニジン、マイトマイシン C 及びアジ化ナトリウムは検定菌株の復帰変異コロニー数を明らかに増加させた¹⁾。

以上の結果より、代謝物 Y は代謝活性化を含む本試験条件下で突然変異誘発性を有しないと判断された。

1) 申請者注: 溶媒対照及び陽性対照試験は代謝物 F の細菌を用いる復帰突然変異試験 (資料 T-42) と共通である。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 T-38-1. 試験 I (プレート法)の結果

薬物	用量 (μg /プレート)	S9mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基置換型				フレームシフト型	
			WP2P	WP2P _{uvrA}	TA100	TA1535	TA98	TA1537
溶媒対照(DMSO)		-	37.8	168.6	128.4	10.4	35.0	11.0
検体	100	-	37.0	190.3	121.7	13.3	22.0	13.7
	200	-	34.0	162.7	115.3	12.0	24.0	8.3
	500	-	41.3	184.7	112.0	11.3	20.0	8.7
	1000	-	35.7	↑196.3	96.7	12.3	18.7	9.7
	2500	-	34.0	115.0	92.3	7.7	14.7	4.0
	5000	-	21.7	8.0	72.3	2.7	11.0	3.0
溶媒対照(DMSO)		+	52.8	201.6	116.2	14.6	33.4	16.4
検体	100	+	60.7	↑235.0	113.7	13.3	29.0	19.0
	200	+	51.7	194.7	130.3	18.0	29.3	14.0
	500	+	52.7	↑233.3	125.7	7.3	36.3	16.3
	1000	+	54.3	223.3	94.7	9.7	26.3	18.3
	2500	+	55.0	210.3	84.3	9.7	31.3	18.3
	5000	+	42.7	205.3	67.7	10.7	27.7	15.7

表中の数値は、検体処理は3連の平均値、溶媒対照は5連の平均値

↑: $p < 0.05$ (Student の t-検定: 片側)

DMSO: ジメチルスルホキシド

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 T-38-1. 試験 I (プレート法)の結果(続き)

薬物	用量 (μg /プレート)	S9mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			WP2P	WP2P _{uvrA}	TA100	TA1535	TA98	TA1537
陽性 対照	NaN ₃	0.5	—	—	↑448.5	↑243.0	—	—
		1.0	—	—	↑705.0	↑346.5	—	—
		2.0	—	—	↑838.5	↑662.0	—	—
	ICR 191	0.5	—	—	—	—	—	11.0
		1.0	—	—	—	—	—	↑48.5
		2.0	—	—	—	—	—	↑132.0
	DR	0.2	—	—	—	—	↑450.0	—
		0.5	—	—	—	—	↑1353.5	—
		1.0	—	—	—	—	↑1453.5	—
	MMC	0.2	—	↑117.0	—	—	—	—
		0.5	—	↑169.0	—	—	—	—
		1.0	—	↑235.5	—	—	—	—
	ENNG	0.2	—	—	↑373.0	—	—	—
		0.5	—	—	↑648.0	—	—	—
		1.0	—	—	↑1111.0	—	—	—
	2-AA	0.2	—	—	—	↑295.5	—	↑272.5
		0.5	—	—	—	↑308.5	↑81.5	↑621.0
		1.0	—	—	—	↑463.0	↑121.5	↑1336.5
		2.0	+	—	—	—	↑185.0	—
		5.0	—	↑103.0	—	—	—	—
		10	—	↑450.0	—	—	—	—
20		—	↑582.0	—	—	—	—	
BP	2.0	—	—	↑693.5	—	—	—	
	5.0	+	—	↑926.5	—	—	—	
	10	—	—	↑1190.0	—	—	—	

表中の数値は2連の平均値、—:試験を実施せず

↑:p<0.01 (Studentのt-検定:片側)

NaN₃: アジ化ナトリウム

ICR 191: アクリジン突然変異原 ICR191

DR: ダウノマイシン HCl

MMC: マイトマイシン C

ENNG: N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン

2-AA: 2-アミノアントラセン

BP: ベンゾ[a]ピレン

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 T-38-2. 試験Ⅱ (プレインキュベーション法)の結果

薬物	用量 (μg /プレート)	S9mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基置換型				フレームシフト型	
			WP2P	WP2P _{uvrA}	TA100	TA1535	TA98	TA1537
溶媒対照(DMSO)		-	29.6	169.6	122.0	15.8	30.2	9.0
検体	100	-	↑36.7	195.3	↑179.7	10.7	30.0	5.7
	200	-	35.3	156.0	↑159.0	17.7	27.3	12.3
	500	-	25.3	190.7	↑194.7	15.0	29.0	10.0
	1000	-	↑41.3	176.7	↑194.3	10.7	27.7	7.0
	2500	-	27.7	118.7	136.3	12.3	14.0	7.3
	5000	-	28.7	54.7	54.3	6.0	7.3	1.3
溶媒対照(DMSO)		+	48.4	186.6	86.6	12.0	33.6	14.0
検体	100	+	49.7	144.0	89.0	10.7	41.0	12.7
	200	+	54.0	184.7	95.3	11.3	43.3	13.7
	500	+	52.7	152.7	80.7	10.3	29.7	14.0
	1000	+	47.3	172.3	90.0	6.3	39.3	12.3
	2500	+	42.3	97.3	110.0	10.7	34.0	12.3
	5000	+	44.7	136.7	127.7	6.0	28.0	9.7

表中の数値は、検体処理は3連の平均値、溶媒対照は5連の平均値

↑: $p < 0.05$, ↑↑: $p < 0.01$ (Student の t-検定: 片側)

DMSO: ジメチルスルホキシド

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 T-38-2. 試験 II (プレインキュベーション法)の結果(続き)

薬物	用量 (μg /プレート)	S9mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート						
			塩基置換型				フレームシフト型		
			WP2P	WP2P _{uvrA}	TA100	TA1535	TA98	TA1537	
陽性 対照	NaN ₃	0.5	—	—	↑437.5	↑211.5	—	—	
		1.0	—	—	↑687.0	↑466.5	—	—	
		2.0	—	—	↑1031.5	↑610.5	—	—	
	ICR191	0.5	—	—	—	—	—	10.5	
		1.0	—	—	—	—	—	↑55.0	
		2.0	—	—	—	—	—	↑229.5	
	DR	0.2	—	—	—	—	↑578.0	—	
		0.5	—	—	—	—	↑1964.0	—	
		1.0	—	—	—	—	↑1412.5	—	
	MMC	0.2	—	↑120.0	—	—	—	—	
		0.5	—	↑209.0	—	—	—	—	
		1.0	—	↑282.5	—	—	—	—	
	ENNG	0.2	—	—	↑283.5	—	—	—	
		0.5	—	—	↑454.5	—	—	—	
		1.0	—	—	↑715.5	—	—	—	
	2-AA	0.2	—	—	—	↑244.5	—	↑1103.0	
		0.5	—	—	—	↑293.0	↑56.0	↑2681.5	
		1.0	—	—	—	↑361.0	↑177.0	↑3097.0	
		2.0	+	—	—	—	↑245.5	—	
		5.0	—	62.0	—	—	—	—	
		10	—	↑71.5	—	—	—	—	
		20	—	↑78.0	—	—	—	—	
	BP	2.0	—	—	↑565.0	—	—	—	
		5.0	+	—	↑700.5	—	—	—	
10		—	—	↑820.5	—	—	—		

表中の数値は2連の平均値、—:試験を実施せず

↑<0.05、↑:p<0.01 (Studentのt-検定:片側)

NaN₃: アジ化ナトリウム

ICR191: アクリジン突然変異原 ICR191

DR: ダウノマイシン HCl

MMC: マイトマイシン C

ENNG: N-エチル-N-ニトロ-N-ニトロソグアニジン

2-AA: 2-アミノアントラセン

BP: ベンゾ[a]ピレン

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

4) 代謝物 Y のヒトリンパ球を用いた染色体異常試験

(資料 T-39)

試験機関:

報告書作成年: 1999 年 [GLP 対応]

検体純度:

試験方法: 男女ドナーから採取した血液をプールし、リンパ球を分離して試験に用いた。ラット肝臓から調製した薬物代謝酵素系(S9mix)の存在下及び非存在下で検体を S9mix 存在下では 3 時間、非存在下では 3 時間及び/又は 20 時間処理し、標本を作製して染色体異常誘発性を検討した。検体は溶液中で酸性を示す物質で、高濃度処理した場合に培地の pH 低下が認められたため、通常の処理に加えて 0.1M 水酸化ナトリウムで pH を生理的範囲(約 7.4)に調整する試験区を設けた。試験設計の概要を表 T-39-1 に示す。

表 T-39-1. 試験設計の概要

	実験 1		実験 2			実験 3				実験 4		
pH 調整	無		無			無		有		有		
S9mix	+	-	+	-	-	+	-	+	-	+	-	-
処理時間	3	3	3	3	20	3	20	3	20	3	3	20
検体濃度 ($\mu\text{g/ml}$)	500	500	500	500	250	500	250	500	500	500	500	500
	2500	2500	2000	2000	2000	2000	2000	3000	2000	2000	3000	3000
	5000	5000	4000	4000	3000	4000	3000	5000	4000	4000	5000	5000

検体はジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解し、DMSO の培地中での最終濃度は 1.0%とした。陽性対照にはシクロホスファミド(CP: S9mix 存在下)及びマイトマイシン C(MMC: S9mix 非存在下)を用いた。溶媒対照及び検体の標本について、スライド 1 枚あたり 100 個、2 連反復で計 200 個の分裂中期細胞を観察し、染色体の異常をギャップ、切断、断片・細片、交換、複合異常及びその他に分類して計数した。また、陽性対照の標本については、スライド 1 枚の 25 個又は 100 個の分裂中期細胞を同様に観察した。ギャップを除いた染色体異常を有する細胞の出現頻度(%)について、Fisher の直接確率検定を用いて統計学的解析を行った。染色体異常を有する細胞の出現頻度が 1 濃度以上で統計学的に有意に増加し、背景値を上回る場合に陽性と判断した。

濃度設定根拠:

結果： 結果を表 T-39-2～T-39-5 に示す。

培地の pH を調整しない場合、実験 1 において S9mix の有無に関わらず 5000 $\mu\text{g/ml}$ 、実験 2 において S9mix 非存在下で 20 時間処理時に 3000 $\mu\text{g/ml}$ で、それぞれ染色体異常を有する細胞の出現頻度が有意に増加した。これら出現頻度の増加は、培地の pH 低下ならびに有糸分裂指数低下及び細胞毒性がみられた処理濃度で認められた。

実験 3 において、培地の pH を調整しなかった場合、S9mix 非存在下で 2000 及び 3000 $\mu\text{g/ml}$ 、S9mix 存在下で 4000 $\mu\text{g/ml}$ で、それぞれ染色体異常を有する細胞の出現頻度が有意に増加した。一方で、培地の pH を調整した場合、S9mix 存在下では出現頻度の増加はみられなかった。S9mix 非存在下では 2000 及び 4000 $\mu\text{g/ml}$ で出現頻度が有意に増加(2000 $\mu\text{g/ml}$: 3.5 %、4000 $\mu\text{g/ml}$: 5.0 %)したが、いずれも背景値(0.0～6.0%)の範囲内にあり、生物学的意義のない変化と考えられた。

培地の pH を調整して行った実験 4 において、S9mix の有無に関わらず染色体異常を有する細胞の出現頻度に検体処理に関連する変化はみられなかった。S9mix 非存在下で 20 時間処理時に、5000 $\mu\text{g/ml}$ の処理濃度で出現頻度に有意な増加(4.5 %)がみられたが、背景値(0.0～6.0 %)の範囲内にあった。

pH を調整しない場合、培地 pH の低下を伴って、検体処理時間ならびに代謝活性化の有無に関わらず検体を高濃度で処理した場合に染色体異常の誘発性が確認された。pH を調整した場合、ギャップを除く染色体異常を有する細胞の出現頻度は対照群と同等あるいは背景値の範囲内にあった。培養細胞を用いた染色体異常試験では、培地の pH 変動に伴って染色体異常が誘発されることが知られている¹⁾。したがって、pH を調整しない場合に認められた染色体異常誘発性は、検体処理に伴った培地の pH 低下に起因するもので、本質的な染色体異常誘発性を示すものではないと考えられた。

陽性対照の CP 及び MMC では染色体異常を有する細胞の出現頻度の明らかな増加が認められた。

以上の結果より、代謝物 Y は代謝活性化を含む本試験条件下で、ヒトリンパ球への染色体異常誘発性を有さないと判断された。

¹⁾ Scott D, Galloway S M, Marshall R R, Ishidate M Jr, Brusick D, Ashby J and Myhr B C (1991). "Genotoxicity Under Extreme Culture Conditions", Mutation Research, 257, 147-204.

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 T-39-2. 実験 1 の結果

pH調整 及び 処理時間	S9mix の有無	薬物	濃度 ($\mu\text{g/ml}$)	検査 細胞数	染色体異常数						染色体異常を 有する細胞の 出現頻度(%) (ギャップを除く)	有糸分裂指数 (%)	培地のpH
					ギャップ	切断	断片・ 細片	交換	複合 異常	その他			
pH調整なし 3時間	-	溶媒対照 (DMSO)	0	100 100	0 1	1 1	0 0	0 0	0 0	0 0	1.00	11.7	7.72
		検体	500	100 100	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0.00	12.4	7.46
			2500	100 100	1 2	0 0	1 1	0 0	0 0	0 0	1.00	12.5	6.77
				5000	100 100	4 5	4 6	3 4	1 0	0 0	0 0	\uparrow 8.00	5.6
			陽性対照(MMC)	0.75	25	2	5	13	4	1	0	\uparrow 64.00	7.5
	+	溶媒対照 (DMSO)	0	100 100	0 2	1 1	1 1	0 0	0 0	0 0	1.50	11.2	7.72
		検体	500	100 100	2 1	0 1	0 1	0 0	0 0	0 0	1.00	10.6	7.46
			2500	100 100	1 1	1 0	2 5	0 0	0 0	0 0	4.00	10.8	6.77
				5000	100 100	5 0	5 4	2 2	0 0	0 0	1 0	\uparrow 6.00	8.2
			陽性対照(CP)	50	25	3	1	6	0	0	0	\uparrow 28.00	6.8

$\uparrow < 0.05$, $\uparrow < 0.01$ (Fisher の直接確率検定: 片側)

DMSO: ジメチルスルホキシド、MMC: マイトマイシン C、CP: シクロホスファミド

表 T-39-3. 実験 2 の結果

pH調整 及び 処理時間	S9mix の有無	薬物	濃度 ($\mu\text{g/ml}$)	検査 細胞数	染色体異常数						染色体異常を 有する細胞の 出現頻度(%) (ギャップを除く)	有糸分裂指数 (%)	培地のpH
					ギャップ	切断	断片・ 細片	交換	複合 異常	その他			
pH調整なし 3時間	-	溶媒対照 (DMSO)	0	100 100	3 5	2 0	1 2	0 0	1 0	0 0	3.00	11.3	7.81
		検体	500	100 100	3 0	1 2	1 1	0 0	0 0	0 0	2.50	12.2	7.66
			2000	100 100	0 2	1 0	2 1	0 0	0 0	0 0	2.00	10.9	7.12
				4000	100 100	3 4	2 3	3 2	0 0	0 0	0 0	4.50	7.6
			陽性対照(MMC)		0.75	25	2	3	8	5	0	2	↑60.00
		pH調整なし 20時間	-	溶媒対照 (DMSO)	0	100 100	0 0	1 2	1 0	0 0	0 0	0 0	2.00
検体	250			100 100	1 0	0 1	0 0	0 0	0 0	0 0	0.50	11.0	7.74
	2000			100 100	2 1	1 1	0 2	0 0	0 0	0 0	2.00	9.0	7.12
				3000	100 100	3 3	8 5	0 3	0 0	0 0	0 0	↑8.00	7.5
	陽性対照(MMC)				0.2	50	9	13	4	0	0	0	↑32.00
pH調整なし 3時間	+			溶媒対照 (DMSO)	0	100 100	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0.00
		検体	500	100 100	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0.00	10.2	7.66
			2000	100 100	0 0	2 2	0 0	0 0	0 0	0 0	2.00	11.9	7.12
				4000	100 100	0 0	0 2	0 0	0 0	0 0	0 0	1.00	8.7
			陽性対照(CP)		50	100 100	0 0	1 3	0 7	0 0	0 0	0 0	↑5.50

↑: $p < 0.01$ (Fisher の直接確率検定: 片側)

DMSO: ジメチルスルホキシド、MMC: マイトマイシン C、CP: シクロホスファミド

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 T-39-4. 実験 3 の結果

pH調整 及び 処理時間	S9mix の有無	薬物	濃度 ($\mu\text{g/ml}$)	検査 細胞数	染色体異常数						染色体異常を 有する細胞の 出現頻度(%) (ギャップを除く)	有糸分裂指数 (%)	培地のpH
					ギャップ	切断	断片・ 細片	交換	複合 異常	その他			
pH調整なし 20時間	—	溶媒対照 (DMSO)	0	100 100	1 0	0 1	0 0	0 0	0 0	0 0	0.50	10.1	7.62
		検体	250	100 100	1 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0.00	8.5	7.66
			2000	100 100	1 0	2 7	0 2	0 0	0 0	0 0	\uparrow 5.50	7.1	7.07
				3000	100 100	1 3	11 11	7 6	0 0	0 0	0 0	\uparrow 16.50	6.0
			陽性対照(MMC)		0.2	100	6	13	10	3	0	3	\uparrow 26.00
		pH調整あり 20時間	—	溶媒対照 (DMSO)	0	100 100	1 3	2 0	0 0	0 0	0 0	0 0	1.00
検体	500			100 100	0 1	4 1	0 0	0 0	0 0	0 0	2.50	10.8	7.70
				2000	100 100	0 0	1 1	4 1	0 0	0 0	0 0	\uparrow 3.50	9.1
	4000				100 100	2 2	4 4	1 1	0 0	0 0	0 0	\uparrow 5.00	6.0
				陽性対照(MMC)	0.2	100	14	18	10	0	0	2	\uparrow 27.00

\uparrow < 0.05、 \uparrow : p < 0.01 (Fisher の直接確率検定: 片側)

DMSO: ジメチルスルホキシド、MMC: マイトマイシン C、CP: シクロホスファミド

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 T-39-4. 実験 3 の結果(続き)

pH調整 及び 処理時間	S9mix の有無	薬物	濃度 ($\mu\text{g/ml}$)	検査 細胞数	染色体異常数						染色体異常を 有する細胞の 出現頻度(% (ギャップを除く))	平均有糸 分裂指数 (%)	培地のpH
					ギャップ	切断	断片・ 細片	交換	複合 異常	その他			
pH調整なし 3時間	+	溶媒対照 (DMSO)	0	100 100	0 0	1 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0.50	8.0	7.68
		検体	500	100 100	1 0	0 1	0 1	0 0	0 0	0 0	1.00	8.0	7.59
			2000	100 100	0 0	2 2	0 2	0 0	0 0	0 0	3.00	8.4	7.12
				4000	100 100	2 2	9 5	11 4	1 0	0 0	0 0	\uparrow 13.50	6.5
			陽性対照(CP)		50	100	1	4	4	0	0	0	\uparrow 8.00
		pH調整あり 3時間	+	溶媒対照 (DMSO)	0	100 100	0 1	1 0	1 0	0 0	0 0	0 0	1.00
検体	500			100 100	0 1	1 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0.50	10.2	7.63
	3000			100 100	1 1	0 0	1 1	0 0	0 0	0 0	1.00	10.3	7.63
				5000	100 100	1 1	2 1	0 1	0 0	0 0	0 0	2.00	7.7
	陽性対照(CP)				75	100	1	1	7	0	0	0	\uparrow 7.00

\uparrow : $p < 0.01$ (Fisher の直接確率検定: 片側)

DMSO: ジメチルスルホキシド、MMC: マイトマイシン C、CP: シクロホスファミド

表 T-39-5. 実験 4 の結果

pH調整 及び 処理時間	S9mix の有無	薬物	濃度 ($\mu\text{g/ml}$)	検査 細胞数	染色体異常数						染色体異常を 有する細胞の 出現頻度(%) (ギャップを除く)	有糸分裂指数 (%)	培地のpH	
					ギャップ	切断	断片・ 細片	交換	複合 異常	その他				
pH調整あり 3時間	-	溶媒対照 (DMSO)	0	100 100	0 1	0 1	0 1	0 0	0 0	0 0	1.00	10.9	7.58	
		検体	500	100 100	0 1	0 0	1 0	0 0	0 0	0 0	0.50	12.3	7.64	
			3000	100 100	1 1	1 0	0 2	0 0	0 0	0 0	1.50	10.4	7.62	
				5000	100 100	0 1	2 2	0 1	0 0	0 0	0 0	2.50	10.9	7.66
			陽性対照(MMC)	0.5	25	0	2	5	0	0	0	\uparrow 28.00	7.9	
		pH調整あり 20時間	-	溶媒対照 (DMSO)	0	100 100	0 0	2 0	0 0	0 0	0 0	0 0	1.00	16.7
検体	500			100 100	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 1	0.50	19.7	7.61	
	3000			100 100	0 0	0 0	2 1	0 0	0 0	0 0	1.50	16.5	7.58	
				5000	100 100	0 0	2 4	2 1	0 0	0 0	0 0	\uparrow 4.50	10.9	7.55
	陽性対照(MMC)			0.2	25	0	6	1	1	0	1	\uparrow 32.00	10.5	
pH調整あり 3時間	+			溶媒対照 (DMSO)	0	100 100	1 3	0 0	1 1	0 0	0 0	0 0	1.00	7.2
		検体	500	100 100	0 4	0 0	0 3	0 0	0 0	0 0	0 0	1.50	13.1	7.65
			2000	100 100	0 0	0 1	0 0	0 0	0 0	0 0	0.50	9.8	7.58	
				4000	100 100	0 1	0 1	1 2	0 0	0 0	0 0	2.00	10.3	7.60
			5000	100	1	0	0	0	0	0	0.00	8.4	7.57	
			陽性対照(CP)	50	25	2	2	3	2	0	1	\uparrow 28.00	6.3	

\uparrow <0.05, \uparrow :p<0.01 (Fisherの直接確率検定:片側)

DMSO:ジメチルスルホキシド、MMC:マイトマイシン C、CP:シクロホスファミド

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(2) 代謝物 F*の毒性

1) 代謝物 F のラットを用いた急性経口毒性試験

(資料 T-40)

試験機関:

報告書作成年: 1999 年 [GLP 対応]

検体純度:

供試動物: Wistar 系 [Alpk: AP_rSD] ラット、開始時 8~12 週齢、
開始時体重: 雄 276~332g、雌 177~220 g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間: 14 日間

投与方法: 検体を 1%カルボキシメチルセルロース水溶液に懸濁させ、一晚絶食させた動物に単回強制経口投与した。

観察・検査項目: 一般状態及び生死を 14 日間観察し、絶食前、投与直前、投与後 8 及び 15 日に体重測定を行った。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結果:

表 T-40-1. 結果概要

投与方法	経口
投与量 (mg/kg): 死亡数/供試数	250: 雄 0/5、雌 0/5 300: 雄 0/5、雌 0/5 500: 雄 5/5、雌 5/5
LD ₅₀ (mg/kg)	雄雌共に 387
死亡開始時間 及び終了時間	雌雄共に投与当日に切迫屠殺。その後は死亡なし。
症状発現及び 消失時間	投与 1 日 投与 2 日
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄雌共に 250
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄雌共に 300

一般状態の変化として、自発運動低下、弛緩、疲弊、音に対する反応性低下、低体温、側腹部のよじれ (sides pinched in)、呼吸不整、立毛、尿の汚れ、脊柱後湾、不安定 (reduced stability) 及び脱水状態が観察された。体重変化には検体投与の影響は認められなかった。肉眼的病理検査では、検体投与に関連した異常は観察されなかった。

*: 報告書には ZR1963 Metabolite 8 (R408509) と記載されている。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

2) 代謝物 F のラットを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験 (資料 T-41)

試験機関:

報告書作成年: 2000 年 [GLP 対応]

検体純度:

供試動物: Wistar 系 [Alpk: AP₁SD] ラット、開始時 6 週齢、
開始時体重: 雄 172~214 g、雌 138~166 g、1 群雌雄各 12 匹

投与期間: 90 日間

投与方法: 検体を 0、60、180 及び 600 ppm の濃度で粉末飼料に混入し、90 日間にわたって自由摂食させた。検体を混入した飼料は 3 回調製した。

投与量設定根拠:

観察・検査項目及び結果:

一般状態及び死亡率: 一般状態及び生死を毎日 2 回観察した。体重測定時には詳細な観察を実施した。

投与に起因すると考えられる一般状態の変化はなかった。また、試験期間中死亡はみられなかった。

体重: 全動物の体重を投与開始日(給餌前)、試験期間中は毎週測定した。投与開始時の体重を共変量とした共分散分析を行い、補正体重を算出した。

統計学的有意差の認められた時期の体重を表 T-41-1 に示す。

600 ppm 群の雄で投与 7~13 週、180 ppm 群の雄で 6~12 週に体重の有意な低値がみられ、検体投与の影響と考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 T-41-1. 補正体重

検査時期 (週)	性別及び投与量 (ppm)					
	雄			雌		
	60	180	600	60	180	600
6		↓95				
7		↓94	↓95			
8		↓95	↓94			
9		↓95	↓95			
10		↓95	↓95			
11		↓95	↓94			
12		↓95	↓94			
13			↓95			

↓: $p < 0.05$, ↓: $p < 0.01$ (Student の t-検定)

表中の数値は対照群を 100 とした時の値

摂餌量及び食餌効率: 摂餌量を毎週 1 回測定し、食餌効率を算出した。

統計学的有意差の認められた時期の摂餌量及び食餌効率を表 T-41-2 及び T-41-3 に示す。

摂餌量に検体投与の影響はみられなかった。600 ppm 群の雄で投与 5~8 週及び試験期間全体の食餌効率に有意な低値がみられ、検体投与による影響と考えられた。60 ppm 群の雄にも 5~8 週の食餌効率に低値がみられたが、用量相関性を伴わない偶発的な変化と考えられた。

表 T-41-2. 摂餌量

検査時期 (週)	性別及び投与量 (ppm)					
	雄			雌		
	60	180	600	60	180	600
2		↓94				
4		↓92				
6				↓93		
7				↓92		
8				↓94		
9				↓94		
11				↓91	↓95	

↓: $p < 0.05$, ↓: $p < 0.01$ (Student の t-検定)

表中の数値は対照群を 100 とした時の値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 T-41-3. 食餌効率

検査時期 (週)	性別及び投与量 (ppm)					
	雄			雌		
	60	180	600	60	180	600
5~8	↓90		↓88			
1~13			↓95			

↓: $p < 0.05$, ▽: $p < 0.01$ (Student の t-検定)

表中の数値は対照群を 100 とした時の値

検体摂取量: 投与期間中の平均検体摂取量は表 T-41-4 のとおりである。

表 T-41-4. 検体摂取量

性別	雄			雌		
投与量 (ppm)	60	180	600	60	180	600
平均検体摂取量 (mg/kg/日)	4.8	14.3	48.4	5.2	15.7	53.3

機能観察総合評価法による検査(FOB); 第 12 週時に、以下の項目について頻度あるいは程度を検査した。

- 自律神経機能評価(流涙、流涎、立毛、眼球突出、尿失禁、下痢、瞳孔反射、眼瞼下垂)
- ホームケージ及びオープンフィールド内での痙攣、振戦又は異常行動
- ケージからの取り出し又はハンドリング時のような一般的な刺激に対する反応
- オープンフィールド内での平静な観察中での驚愕又は警戒
- ホームケージ及びオープンフィールド内での姿勢及び歩行異常
- 突如的な音刺激(例えば指を鳴らす)に対する聴覚反応
- 通常ではない又は異常行動、過剰又は反復行動(常同症状)、消瘦、脱水、筋緊張の低下又は亢進、被毛の変化、眼、鼻又は口周囲の赤色又は堅い付着物等
- 着地開脚幅、前後肢の握力、体温(直腸温)、テイルフリック反応

統計学的有意差の認められた項目を表 T-41-5 に示す。

600 及び 180 ppm 群の雌で前肢握力が対照群と比較して有意に増加したが、後肢握力などの他の項目に影響がないことから、投与による変化とは考えられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 T-41-5. FOB による検査結果

項目	性別及び投与量 (ppm)					
	雄			雌		
	60	180	600	60	180	600
前肢握力					↑112	↑112
テイルフリック反応				↑165		

↑: $p < 0.05$ (Student の t-検定)

表中の数値は対照群を 100 とした時の値

自発運動量: 全ての動物を対象に、第 12 週に自動活動記録装置を使用して運動回数を 1 区間 5 分間隔で 10 回、合計 50 分間測定した。

表 T-41-6 に統計学的有意差の認められた区間を示す。

60 ppm 群の雌雄において有意な変化がみられたが、600 ppm 群では変化がみられず用量相関性を伴わないことから、検体投与に起因する変化ではないと考えられた。

表 T-41-6. 自発運動量

区間	性別及び投与量 (ppm)					
	雄			雌		
	60	180	600	60	180	600
11~15分	↑128					
26~30分				↓79		
31~35分				↓68		
46~50分	↓2			↓63		

↑↓: $p < 0.05$, ↓: $p < 0.01$ (Student の t-検定)

表中の数値は対照群を 100 とした時の値

血液学的検査: 投与期間終了後に全生存動物を対象として心臓より血液を採取し、以下の項目について測定を行った。

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(MCV)、平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、血球形態、血小板数、総白血球数、型別白血球数、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

表 T-41-7 に統計学的有意差の認められた項目を示す。

600 ppm 群の雄において総白血球数、好中球数、単球数及び好酸球数が対照群と比較して有意に低下した。これは対照群 1 例が高値を示したため、いずれの検査項目の変動も概ね背景値(表 T-41-7 に記載)の範囲内にあったことから、投与に関連する変化ではないと考えられた。白血球関連項目の変化は 60 ppm 群の雄でもみ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

られたが、180 ppm 群で同様の変化は観察されなかった。180 ppm 群の雌で血小板数の低値がみられたが、600 ppm 群で同様の変化はなかった。

表 T-41-7. 血液学的検査値

検査項目	性別及び投与量 (ppm)			背景値
	雄			
	60	180	600	
白血球数	↓84(6.10)		↓83(6.08)	5.9~9.62
好中球数	↓77(1.17)		↓63(0.96)	1.07~2.08
リンパ球数	↓86(0.143)			-
単球数	↓66(0.143)		↓58(0.125)	0.115~0.338
好酸球数			↓70(0.177)	0.151~0.257
	雌			
血小板数		↓90		-

↓: $p < 0.05$, ▽: $p < 0.01$ (Student の t-検定)

表中の数値は対照群を 100 とした時の値。括弧内及び背景値は実数値(単位は $10^9/L$)
雌ではいずれの検査項目でも統計学的有意な変動はみられなかった

血液生化学的検査: 投与期間終了後に全生存動物を対象として心臓より血液を採取し、以下の項目について測定を行った。

アルカリホスファターゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、 γ -グルタミルトランスぺプチダーゼ(γ -GTP)、クレアチンキナーゼ(CK)、クレアチニン(Creat)、尿素(Urea)、尿素窒素、総蛋白、アルブミン(Alb)、グルコース(Glu)、コレステロール(Chol)、トリグリセライド、総ビリルビン(T-Bil)、カルシウム、リン(リン酸塩として)、ナトリウム、カリウム、塩素

統計学的有意差の認められた項目を表 T-41-8 に示した。

雄の投与群で対照群と比較してコレステロールが統計学的に有意に用量依存的に増加したが、いずれも背景値の範囲内(60、180 及び 600 ppm: 2.73、2.82 及び 2.88 mmol/l、背景値: 2.18~3.13 mmol/l)にあり、肝臓の病理組織的变化を伴わないことから、検体投与による影響ではないと考えられた。また、600 ppm 群の雌雄でアルブミンが有意に増加したが、肝臓の病理組織学的変化を伴わないことから、検体投与の影響ではないと考えられた。

600 ppm 群の雄で尿素が有意に増加し、同群の雌ではクレアチニンが有意に低下した。尿素及びクレアチニンはいずれも背景値の範囲内(尿素: 600 ppm 群雄 8.23 mmol/l、背景値 6.92~8.47 mmol/l、クレアチニン: 600 ppm 群雌 45.1 μ mol/l、背景値 41.8~60.9 μ mol/l)にあることから、投与の影響とは考えられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 T-41-8. 血液生化学的検査値

検査項目	性別及び投与量 (ppm)					
	雄			雌		
	60	180	600	60	180	600
Urea			↑114			
Creat				↓93		↓93
Glu				↓73		
Alb			↑107			↑104
Chol	↑110	↑113	↑116			
T-Bil					↑119	
γ-GTP	↓68					
CK					↑198	

↑↓: $p < 0.05$, ↑↓: $p < 0.01$ (Student の t-検定)

表中の数値は対照群を 100 とした時の値

尿検査: 投与第 12 週時に採取した尿について以下の項目について検査した。また、異常な外観を示した尿は沈渣を調べた。

外観、尿量、色調、比重、pH、蛋白、グルコース、ケトン体、潜血、ビリルビン

統計学的有意差が認められた項目を表 T-41-9 に示す。

600 ppm 群の雌で pH の有意な増加がみられたが、その他に関連する変化はみられず、腎臓の病理組織学的変化を伴わないことから、毒性学的意義はないと考えられた。

表 T-41-9. 尿検査値

検査項目	性別及び投与量 (ppm)					
	雄			雌		
	60	180	600	60	180	600
pH						↑103

↑: $p < 0.05$ (Student の t-検定)

表中の数値は対照群を 100 とした時の値

眼科学的検査: 投与開始前に全動物及び計画屠殺前週に対照群及び 600 ppm 群の全生存動物について眼科学的検査を実施した。

検体投与に関連する異常は観察されなかった。

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た。最終体重を共変量とした共分散分析を行い、補正重量を算出した。

脳、副腎、肝臓、脾臓、腎臓、心臓、胸腺、精巣、精巣上体、卵巣、子宮

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

統計学的有意差の認められた項目を表 T-41-10 に示す。

600 ppm 群の雌雄で肝臓及び腎臓の補正重量の有意な高値がみられ、雌では絶対重量の変動を伴っていた。しかしながら、絶対重量は背景値の範囲内(肝臓: 600 ppm 群雄 21.2 g、背景値 17.2~23.0 g、600 ppm 群雌 10.2 g、背景値 9.29~12.3 g、腎臓: 600 ppm 群雄 3.58 g、背景値 3.03~3.64 g、600 ppm 群雌 2.09 g、背景値 1.81~2.15 g)にあった。病理組織学的検査で 600 ppm 群の雌雄の肝臓に変化がみられず、600 ppm 群の雌で腎臓に変化がみられなかったことから、これら臓器重量の変動に毒性学的意義はないと考えられた。一方、600 ppm 群の雄の腎臓については、後述するように間質性単核細胞浸潤及び好塩基性尿細管の発生頻度が増加したが、その毒性学的意義は不明であった。

表 T-41-10. 臓器重量

臓器		性別及び投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		60	180	600	60	180	600
肝臓	絶対重量						↑109
	補正重量			↑107			↑109
腎臓	絶対重量						↑106
	補正重量			↑109			↑106

↑: $p < 0.05$, ♂: $p < 0.01$ (Student の t-検定)

表中の数値は対照群を 100 とした時の値

肉眼的病理検査: 全ての動物について外表を検査するとともに、剖検を行った。

投与に関連すると考えられる変化はみられなかった。

病理組織学的検査: 肉眼的病理検査を実施した動物を対象に、以下の臓器及び組織について病理標本を作製し、対照群及び 600 ppm 群について検鏡した。雄の腎臓については全群を対象に検査した。

脳(大脳、小脳、脳幹)、脊髄(頸部、胸部、腰部)、坐骨神経、下垂体、胸腺、甲状腺及び上皮小体、副腎、脾臓、胸骨、大腿骨(骨髓)、リンパ節(腸間膜、頸部)、心臓、大動脈、唾液腺、食道、胃、肝臓、パイエル板、膵臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、気管、喉頭、咽頭、肺、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、精囊、卵巣、卵管、子宮頸、子宮体、鼻部、眼球(網膜、視神経)、骨格筋、皮膚、乳腺(雌のみ)、肉眼的異常部位(腫瘍を含む)

発生頻度の増加がみられた病理組織学的所見を表 T-41-11 に示す。

600 ppm 群の雄で間質性単核細胞浸潤及び好塩基性尿細管の発生頻度が増加し、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

軽微な腎臓毒性が示唆された。しかしながら、自然発生性の慢性進行性腎症の初期変化と区別できず、他に腎毒性を示唆する所見がみられないことから、本所見の毒性学的意義は不明であった。

表 T-41-11. 病理組織学的所見の発生頻度

臓器	所見	性別及び投与量 (ppm)								
		雄				雌				
		0	60	180	600	0	60	180	600	
	検査動物数	12	12	12	12	12	0	0	12	
腎臓	間質性単核細胞浸潤	軽微	1	1	2	9	0	0	0	0
		軽微	6	11	8	2	10	0	0	7
	好塩基性尿細管	軽度	2	0	2	10	0	0	0	0

統計処理未実施

以上のように、代謝物Fを90日間ラットに混餌投与した結果、雌においては投与に起因する毒性変化はみられなかった。雄では600及び180 ppm群で体重が低下し、600 ppm群で食餌効率が低下した。従って、本試験における無毒性量(NOEL)は雄が60 ppm(4.8 mg/kg/日)、雌が600 ppm(53.3 mg/kg/日)と判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

3) 代謝物 F の細菌を用いる復帰突然変異試験

(資料 T-42)

試験機関:

報告書作成年: 1999 年 [GLP 対応]

検体純度:

試験方法: ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) 及びトリプトファン要求性の大腸菌 *Escherichia coli* (WP2P、WP2PuvrA 株) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9mix) の存在下及び非存在下でプレート法 (試験 I) 及びプレインキュベーション法 (試験 II) によって変異原性を検定した。

検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解し、100~5000 µg/プレートの範囲の 6 濃度で 3 連制で評価した。

復帰変異コロニー数が、処理濃度に依存して統計学的に有意に増加した場合、あるいは 1 濃度以上において統計学的に有意に 2 倍以上増加した場合に陽性と判断した。

結果: プレート法及びプレインキュベーション法の結果を表 T-42-1 及び T-42-2 に示す。いずれの試験においても、検体は S9mix の有無に関わらず、溶媒対照と比較して処理濃度に依存した、あるいは 2 倍以上の復帰変異コロニー数増加を示さなかった。一方、陽性対照として用いたアクリジン突然変異原 ICR191、2-アミノアントラセン、ベンゾ[a]ピレン、ダウノマイシン HCl、N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン、マイトマイシン C 及びアジ化ナトリウムは検定菌株の復帰変異コロニー数を明らかに増加させた¹⁾。

以上の結果より、代謝物 F は代謝活性化を含む本試験条件下で突然変異誘発性は有しないと判断された。

1) 申請者注: 溶媒対照及び陽性対照試験は代謝物 Y の細菌を用いる復帰突然変異試験 (資料 T-38) と共通である。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 T-42-1. 試験 I (プレート法)の結果

薬物	用量 (μg /プレート)	S9mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基置換型				フレームシフト型	
			WP2P	WP2PuvrA	TA100	TA1535	TA98	TA1537
対照(DMSO)		-	37.8	168.6	128.4	10.4	35.0	11.0
検体	100	-	35.3	\uparrow 201.7	89.3	\uparrow 22.0	19.3	\uparrow 14.0
	200	-	42.7	177.0	98.7	13.7	25.7	12.7
	500	-	39.0	181.7	93.3	15.3	17.3	9.7
	1000	-	30.0	197.3	88.0	15.0	23.0	10.3
	2500	-	30.0	120.0	99.0	11.0	15.3	39.0
	5000	-	13.7	48.3	43.3	14.0	6.7	13.3
対照(DMSO)		+	52.8	201.6	116.2	14.6	33.4	16.4
検体	100	+	52.3	\uparrow 265.3	88.7	8.3	36.7	18.7
	200	+	54.7	191.0	100.7	12.0	26.3	14.0
	500	+	49.0	173.7	71.3	14.7	24.7	17.0
	1000	+	48.7	192.3	77.0	7.7	23.3	17.0
	2500	+	37.7	176.7	62.3	19.7	24.7	8.3
	5000	+	32.7	155.0	33.0	19.3	25.3	9.0

表中の数値は、検体処理区は3連の平均値、溶媒対照区は5連の平均値

\uparrow : $p < 0.05$, \uparrow : $p < 0.01$ (Student の t-検定: 片側)

DMSO: ジメチルスルホキシド

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 T-42-1. 試験 I (プレート法)の結果(続き)

薬物	用量 (μg /プレート)	S9mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート						
			塩基置換型				フレームシフト型		
			WP2P	WP2P _{uvrA}	TA100	TA1535	TA98	TA1537	
陽性 対照	NaN ₃	0.5	—	—	↑448.5	↑243.0	—	—	
		1.0	—	—	↑705.0	↑346.5	—	—	
		2.0	—	—	↑838.5	↑662.0	—	—	
	ICR 191	0.5	—	—	—	—	—	11.0	
		1.0	—	—	—	—	—	↑48.5	
		2.0	—	—	—	—	—	↑132.0	
	DR	0.2	—	—	—	—	↑450.0	—	
		0.5	—	—	—	—	↑1353.5	—	
		1.0	—	—	—	—	↑1453.5	—	
	MMC	0.2	—	↑117.0	—	—	—	—	
		0.5	—	↑169.0	—	—	—	—	
		1.0	—	↑235.5	—	—	—	—	
	ENNG	0.2	—	—	↑373.0	—	—	—	
		0.5	—	—	↑648.0	—	—	—	
		1.0	—	—	↑1111.0	—	—	—	
	2-AA	0.2	—	—	—	↑295.5	—	↑272.5	—
		0.5	—	—	—	↑308.5	↑81.5	↑621.0	↑42.0
		1.0	—	—	—	↑463.0	↑121.5	↑1336.5	↑92.0
		2.0	+	—	—	—	↑185.0	—	↑305.0
		5.0	—	↑103.0	—	—	—	—	—
		10	—	↑450.0	—	—	—	—	—
		20	—	↑582.0	—	—	—	—	—
	BP	2.0	—	—	↑693.5	—	—	—	—
		5.0	+	—	↑926.5	—	—	—	—
10		—	—	↑1190.0	—	—	—	—	

表中の数値は2連の平均値、—:試験を実施せず

↑:p<0.01 (Student の t-検定:片側)

NaN₃: アジ化ナトリウム

ICR 191: アクリジン突然変異原 ICR191

DR: ダウノマイシン HCl

MMC: マイトマイシン C

ENNG: N-エチル-N-ニトロ-N-ニトロソグアニジン

2-AA: 2-アミノアントラセン

BP: ベンゾ[a]ピレン

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 T-42-2. 試験 II (プレインキュベーション法)の結果

薬物	用量 (μg /プレート)	S9mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基置換型				フレームシフト型	
			WP2P	WP2P _{uvrA}	TA100	TA1535	TA98	TA1537
対照(DMSO)		-	29.6	169.6	122.0	15.8	30.2	9.0
検体	100	-	↑41.7	191.0	142.0	10.3	24.0	9.7
	200	-	33.3	192.0	↑173.3	10.0	31.0	7.0
	500	-	29.7	180.7	↑156.7	11.0	25.0	11.3
	1000	-	33.0	202.0	127.0	10.7	23.7	↑12.0
	2500	-	22.7	143.3	123.7	10.7	16.0	3.7
	5000	-	16.7	72.3	118.3	2.7	8.0	5.7
対照(DMSO)		+	48.4	186.6	86.6	12.0	33.6	14.0
検体	100	+	53.7	132.0	76.0	9.0	37.7	9.0
	200	+	53.7	191.0	102.7	10.3	23.0	15.3
	500	+	49.7	114.3	91.3	9.7	34.3	15.3
	1000	+	41.3	95.3	64.0	10.0	23.3	8.0
	2500	+	34.0	58.0	92.7	9.7	9.7	0.0
	5000	+	13.3	2.3	49.0	0.0	1.7	0.0

表中の数値は、検体処理区は 3 連の平均値、溶媒対照区は 5 連の平均値

↑: $p < 0.05$ 、↑↑: $p < 0.01$ (Student の t-検定: 片側)

DMSO: ジメチルスルホキシド

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 T-42-2. 試験 II (プレインキュベーション法)の結果(続き)

薬物	用量 (μg /プレート)	S9mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基置換型				フレームシフト型	
			WP2P	WP2P _{uvrA}	TA100	TA1535	TA98	TA1537
陽性 対照	NaN ₃	-	—	—	↑437.5	↑211.5	—	—
			—	—	↑687.0	↑466.5	—	—
			—	—	↑1031.5	↑610.5	—	—
	ICR 191	-	—	—	—	—	—	10.5
			—	—	—	—	—	↑55.0
			—	—	—	—	—	↑229.5
	DR	-	—	—	—	—	↑578.0	—
			—	—	—	—	↑1964.0	—
			—	—	—	—	↑1412.5	—
	MMC	-	↑120.0	—	—	—	—	—
			↑209.0	—	—	—	—	—
			↑282.5	—	—	—	—	—
	ENNG	-	—	↑283.5	—	—	—	—
			—	↑454.5	—	—	—	—
			—	↑715.5	—	—	—	—
	2-AA	+	—	—	↑244.5	—	↑1103.0	—
			—	—	↑293.0	↑56.0	↑2681.5	↑200.0
			—	—	↑361.0	↑177.0	↑3097.0	↑210.0
			—	—	—	↑245.5	—	↑589.5
			62.0	—	—	—	—	—
			↑71.5	—	—	—	—	—
↑78.0			—	—	—	—	—	
BP	+	—	↑565.0	—	—	—	—	
		—	↑700.5	—	—	—	—	
		—	↑820.5	—	—	—	—	

表中の数値は2連の平均値、—:試験を実施せず

↑:p<0.05、↑↑:p<0.01 (Student の t-検定:片側)

NaN₃: アジ化ナトリウム

ICR 191: アクリジン突然変異原 ICR191

DR: ダウノマイシン HCl

MMC: マイトマイシン C

ENNG: N-エチル-N-ニトロ-N-ニトロソグアニジン

2-AA: 2-アミノアントラセン

BP: ベンゾ[a]ピレン

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(3) 代謝物 ZE*の毒性

1) 代謝物 ZE のラットを用いた急性吸入毒性試験

(資料 T-43)

試験機関:

報告書作成年: 1999 年 [GLP 対応]

検体純度:

供試動物: Wistar 系 [Alpk:AP,SD] ラット、開始時 8~12 週齢、1 群雌雄各 5 匹、

開始時体重: 750 ppm 群 雄 381.4±7.8 g、雌 213.0±8.8 g、

1500 ppm 群 雄 397.2±13.3 g、雌 230.2±6.9 g、

3000 ppm 群 雄 422.4±29.0 g、雌 228.6±15.7 g、

観察期間: 14 日間

暴露方法: 検体を約 45°C に加温しながらガラス製気泡発生装置に乾燥清浄空気を導入して検体の飽和蒸気を発生させた後、ガラス繊維トラップを通してエアロゾルを除去した。その蒸気を高用量群の動物にはそのまま鼻部暴露させた。中及び低用量群動物には適宜空気で希釈後に暴露させた。高用量の濃度 (設定濃度: 3000 ppm、実際濃度 3629 ppm) は発生可能な最高濃度であった。暴露期間中、蒸気サンプルを頻繁に採取し、ガスクロマトグラフィーで実際濃度を測定した。

暴露条件:

表 T-43-1. 暴露条件

目標濃度 (ppm)	750	1500	3000
実際濃度 (ppm) ¹⁾ [mg/L] ²⁾	732 [5.29]	1450 [10.48]	3629 [26.24]
暴露条件	蒸気、4 時間、鼻部暴露		

¹⁾ 4 時間の暴露期間中、732 ppm では 11 回、1450 及び 3629 ppm では 9 回測定した平均値

²⁾ ppm から mg/L への換算については、表 T-43-2 の脚注を参照

観察・検査項目: 暴露中及び暴露後 14 日間、中毒症状及び生死を観察した。生存動物の体重は暴露前、暴露後 8 及び 15 日に測定し、死亡動物の体重は発見時に測定した。死亡動物及び観察期間終了時の全生存動物につき肉眼的病理検査を行った。

*: 報告書には ZA1963 metabolite 26 (R413834) と記載されている。

結果:

表 T-43-2. 結果概要

投与方法	吸入
暴露濃度 (ppm): 死亡数/供試数	732: 雄 0/5、雌 0/5 1450: 雄 0/5、雌 0/5 3629: 雄 0/5、雌 2/5
LC ₅₀ (ppm)	雄: >3629 (26.24 mg/L) ¹⁾ 雌: >1450 (10.48 mg/L) ¹⁾
死亡開始時間及び終了時間	雌で暴露期間の終了直後の観察時に死亡。その後は死亡なし。
症状発現時間及び消失時間	雌雄とも暴露開始 15 分後から発現し、雄で暴露後 6 日に消失、雌で暴露後 7 日に消失。
死亡例のみられなかった最高暴露濃度 (ppm)	雄: 3629 雌: 1450

$${}^1\text{次式で算出} \quad \text{mg/L} = \frac{\text{ppm} \times \text{分子量}}{24.5 \times 1000} = \frac{\text{ppm} \times 177.127}{24.5 \times 1000}$$

暴露期間中、流涎、音に対する反応性低下、呼吸深大、呼吸数の低下及び流涙が観察された。暴露直後の観察では、被毛濡れ、円背位、平伏姿勢、立毛、呼吸深大、呼吸数の低下、異常な呼吸音、自発運動低下、流涎、流涙、不安定 (reduced stability)、音に対する反応性低下、身震い、低体温、各種反射(肢撤去反射、正向反射、開脚反射、視覚性置き直し反射、眼瞼反射、耳介反射)の消失又は低下及び鼻周囲の汚れがみられた。暴露翌日(暴露後 2 日)以降は、立毛、自発運動低下、異常な呼吸音、円背位、鼻周囲の汚れ及び発声が観察された。

体重増加量の低下が 3629 ppm 群の雌で認められた。肉眼的病理検査において、検体投与に関連する変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

3. 製剤

(1) 22.5%フロアブルの毒性

1) ラットを用いた急性経口毒性試験

(資料 T-44)

試験機関:

報告書作成年: 2013 年 [GLP 対応]

検体純度: 22.5%フロアブル

供試動物: Wistar 系[RccHanTM:WIST]雌ラット、開始時 8~9 週齢、
開始時体重: 雌 151.72~174.56 g、1 群雌 3 匹

観察期間: 14 日間

試験方法: 毒性等級法

投与方法: 検体に蒸留水を加えて懸濁し、2000 mg/kg の投与量で強制経口投与した。投与容量は 10 ml/kg とした。動物は、投与前約 17 時間絶食させた。

観察・検査項目: 一般状態及び生死を 14 日間観察し、絶食開始時、投与直前、投与後 1、7 及び 14 日に体重測定を行った。試験終了時に全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結果:

表 T-44-1. 結果概要

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌 2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌 >2000
死亡開始時間 及び終了時間	(死亡例なし)
症状発現及び 消失時間	投与後 1 時間 投与後 2 日
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌 2000

一般状態の変化として、下痢及び肛門周囲の被毛汚染がみられた。体重及び肉眼的病理検査では、検体投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

2) ラットを用いた急性経皮毒性試験

(資料 T-45)

試験機関:

報告書作成年: 2013 年 [GLP 対応]

検体純度: 22.5%フロアブル

供試動物: Sprague-Dawley 系 [Slc:SD] 雌雄ラット、開始時雄 8 週齢、雌 12 週齢、開始時体重:
雄 247.52~260.42 g、雌 229.07~259.54 g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間: 14 日間

投与方法: 検体をリント布 (4 cm × 5 cm) に塗布し、刈毛した背部皮膚に適用し 24 時間閉塞貼付した。

観察・検査項目: 一般状態及び生死を 14 日間観察し、適用直前、適用後 1、7 及び 14 日に体重測定を行った。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:

表 T-45-1. 結果概要

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	雌雄共に 2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄共に >2000
死亡開始時間 及び終了時間	(死亡例なし)
症状発現及び 消失時間	(症状発現なし)
毒性徴候の認められなかった 最高用量 (mg/kg)	雌雄共に 2000
死亡例の認められなかった 最高用量 (mg/kg)	雌雄共に 2000

雌雄ともに死亡及び一般状態の変化は認められなかった。体重及び剖検所見について検体投与に関連する変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

3) ラットを用いた急性吸入毒性試験

(資料 T-46)

試験機関:

報告書作成年: 2013 年 [GLP 対応]

検体純度: 22.5%フロアブル

供試動物: Sprague-Dawley 系 [CrI:CD(SD)] ラット、開始時 8 週齢、
開始時体重: 雄 304~339 g、雌 200~241 g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間: 14 日間

暴露方法: 検体原液及びその水希釈液では適切なエアロゾルが発生しなかったが、ポリエチレングリコール希釈液(ポリエチレングリコール:検体=80:20)で良好なエアロゾルが 2 mg/L の濃度で安定して発生したことから、担体としてポリエチレングリコールを用い、検体の目標濃度を 2 mg/L と設定した。検体投与群及び担体対照群を設けた。担体対照群のポリエチレングリコール濃度は検体投与群のポリエチレングリコール混合濃度とした(即ち、8 mg/L)。アトマイザーにより検体のミストを発生させ、動物に 4 時間鼻部暴露させた。暴露空気をガラス繊維ろ紙に捕集して重量法により実際濃度を求めた。また、アンダーセン式パーソナルサンプラーを用いて重量法により粒子径を求めた。

投与量設定根拠:

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

暴露条件；

表 T-46-1. 暴露条件

	検体投与群			担体対照群		
	1 時間	2 時間	3 時間	1 時間	2 時間	3 時間
目標濃度 (mg/L)	2			—		
設定濃度 (mg/L) ¹⁾	30.72			—		
実際濃度 (mg/L) ²⁾	1.93 ± 0.04			8.08 ± 0.05		
粒子径分布 (%)	1 時間	2 時間	3 時間	1 時間	2 時間	3 時間
>7.07	27.67	22.19	24.23	10.54	11.14	9.42
3.85 - 7.07	33.01	30.05	27.47	25.55	23.09	23.71
2.15 - 3.85	21.17	27.91	29.91	29.50	27.07	32.12
1.17 - 2.15	12.42	12.13	10.02	21.38	28.21	22.16
0.61 - 1.17	4.18	5.65	5.92	11.57	9.02	10.12
<0.61 (μm)	1.54	2.07	2.45	1.46	1.46	2.47
空気力学的質量中位径 (μm)	4.12 ± 0.42			2.87 ± 0.13		
幾何標準偏差 (σ _g)	2.17 ± 0.19			2.07 ± 0.11		
呼吸可能な粒子 (≤4μm) の割合	48.0 ± 5.20%			67.3 ± 2.08%		
チャンバー内容積	31.2 L					
チャンバー内通気量	31.2 L/min.					
暴露条件	ミスト、4 時間、鼻部暴露					

¹⁾ 検体量を暴露時間中の総給気量で除して算出

²⁾ 重量法による 3 回測定の平均値 ± 標準偏差

観察・検査項目： 暴露中(暴露開始 1、2 及び 3 時間後)、暴露終了直後、暴露終了 1 及び 4 時間後並びに翌日から暴露 14 日後まで 1 日 1 回、中毒症状及び生死を観察した。動物の体重は暴露直前、暴露後 1、3、7 及び 14 日に測定した。観察期間終了後に全動物について肉眼的病理検査を行った。

結果：

表 T-46-2. 結果概要

投与方法	吸入
暴露濃度 (mg/L)	雌雄共に 0、1.93
LC ₅₀ (mg/L)	雌雄共に >1.93
死亡開始時間 及び終了時間	(死亡なし)
症状発現時間 及び消失時間	(症状発現なし)
毒性徴候の認められなかった 最高暴露濃度 (mg/L)	雌雄共に 1.93
死亡例のみられなかった 最高暴露濃度 (mg/L)	雌雄共に 1.93

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

観察期間終了時まで死亡及び中毒症状は認められなかった。体重測定では、検体群の動物で暴露1日及び3日後に体重減少が認められたが、担体対照群の動物にも同等の体重減少が認められたことから、検体投与による影響とは考えられなかった。肉眼的病理検査において異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

4) ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料T-47)

試験機関:

報告書作成年: 2013年 [GLP 対応]

検体純度: 22.5%フロアブル

供試動物: 日本白色種 [Kbl: JW] ウサギ、9 週齢、体重: 2.1~2.2 kg、雄 3 匹

観察期間: 3 日間

投与方法: 検体 0.5ml を 2.5 cm 四方のリント布に塗布し、刈毛した動物の背部皮膚に適用し、半閉塞貼付した。暴露時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体は温水を含ませた脱脂綿で清拭した。

観察項目: 暴露終了 1、24、48 及び 72 時間後に適用部位の刺激性変化(紅斑・痂皮、浮腫)を観察し、農林水産省テストガイドラインに従って採点した。

結果: 観察した刺激性変化の採点は表 T-47-1 のとおりである。

表 T-47-1. 刺激性変化の評点

動物番号	項目	最高 評点	暴露後時間 (時間)			
			1	24	48	72
007	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
008	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
009	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
	浮腫	4	0	0	0	0

暴露後 72 時間の観察期間を通じて皮膚の刺激性変化は観察されなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

以上の結果から、ピコキシストロビン 22.5%フロアブルはウサギの皮膚に対して刺激性を有しないと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

4) ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 T-48)

試験機関:

報告書作成年: 2013 年 [GLP 対応]

検体純度: 22.5%フロアブル

供試動物: 日本白色種 [Kbl: JW] 雄ウサギ、9~11 週齢、体重; 2.0~2.6 kg
非洗眼群 3 匹及び洗眼群 3 匹

観察期間: 3 日間

投与方法: 検体 0.1ml を左眼の下部眼瞼結膜嚢に適用した。3 匹は 30 秒後に洗眼し、3 匹については洗眼しなかった。

観察項目: 検体適用後 1 時間、24、48 及び 72 時間後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、農林水産省テストガイドラインに従って採点した。

結果: 観察した刺激性変化の採点は表 T-48-1 のとおりである。

非洗眼群及び洗眼群ともに、角膜及び虹彩に対する影響はなかった。非洗眼群では結膜の発赤、浮腫または分泌物(いずれも評点 1)が適用後 1 時間に観察され、結膜の発赤は適用後 24 時間にも観察された。しかし、適用後 48 時間にはこれらの刺激性変化は消失した。一方、洗眼群では結膜の発赤(評点 1)が適用後 1 時間に観察されたのみで、適用後 24 時間には刺激性変化は観察されなかった。

以上の結果から AFNOR の分類基準に従い、ピコキシストロピン 22.5%フロアブルはウサギの眼に対して刺激性を有しないと判断された。また、認められた刺激性変化に対して洗眼効果が確認された¹⁾。

1) ウサギの眼に対して刺激性を有しないと判断したが、非洗眼群の合計評点の平均値は適用後 1 時間で最高の 4.0 であった。それに対し、洗眼群の同平均値の最高が 1.3 となったため洗眼効果があると判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 T-48-1. 刺激性変化の評点

	動物 番号	項 目		最高 評点	適用後時間 (時間)			
					1	24	48	72
非洗眼群	010	角膜	混濁程度 (A)	4	0	0	0	0
			混濁面積 (B)	4	0	0	0	0
		虹 彩 (C)		2	0	0	0	0
		結膜	発 赤 (D)	3	1	1	0	0
			浮 腫 (E)	4	1	0	0	0
			分 泌 物 (F)	3	0	0	0	0
		合計評点 ¹⁾			110	4	2	0
	011	角膜	混濁程度 (A)	4	0	0	0	0
			混濁面積 (B)	4	0	0	0	0
		虹 彩 (C)		2	0	0	0	0
		結膜	発 赤 (D)	3	1	0	0	0
			浮 腫 (E)	4	0	0	0	0
			分 泌 物 (F)	3	1	0	0	0
		合計評点			110	4	0	0
	012	角膜	混濁程度 (A)	4	0	0	0	0
			混濁面積 (B)	4	0	0	0	0
		虹 彩 (C)		2	0	0	0	0
		結膜	発 赤 (D)	3	1	1	0	0
浮 腫 (E)			4	0	0	0	0	
分 泌 物 (F)			3	1	0	0	0	
合計評点			110	4	2	0	0	
合計評点の平均値			110	4.0	1.3	0	0	
洗眼群 (3匹平均)	角膜	混濁程度 (A)	4	0	0	0	0	
		混濁面積 (B)	4	0	0	0	0	
	虹 彩 (C)		2	0	0	0	0	
	結膜	発 赤 (D)	3	0.7	0	0	0	
		浮 腫 (E)	4	0	0	0	0	
		分 泌 物 (F)	3	0	0	0	0	
	合計評点の平均値			110	1.3	0	0	0

¹⁾合計評点= (A) × (B) × 5 + (C) × 5[(D) + (E) + (F)] × 2

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

5) モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 T-49)

試験機関:

報告書作成年: 2013 年 [GLP 対応]

検体純度: 22.5%フロアブル

供試動物: Hartley 系 [Kwl:Hartley] 白色雌モルモット、開始時 7 週齢、開始時体重: 345~418 g、
検体処理群 20 匹、対照群 10 匹

なお、本試験では陽性対照群を設けず、直近の背景値を引用した。

観察期間: 惹起後 48 時間

試験操作: [Buehler 法]

投与量設定根拠:

感作: 感作暴露前日に除毛した。検体原液 0.2 ml をリント布(直径 2.5 cm)に塗布し、除毛した左側腹部に 6 時間閉塞貼付した(初回感作)。初回感作の 7 及び 14 日後にも同様の検体暴露を行い、計 3 回の感作暴露を行った。対照群には蒸留水を用いて上記と同様に適用した。

惹起: 最終感作の 14 日後に検体原液 0.2 ml 又は蒸留水 0.2 ml をリント布(直径 2.5 cm)に塗布し、除毛した右側腹部に 6 時間閉塞貼付した。

観察項目: 惹起 24 及び 48 時間後に適用部位の紅斑及び浮腫の有無等を肉眼的に観察し、農林水産省テストガイドラインの基準に従い採点した。

結果: 各観察時間における感作変化が認められた動物数並びに本試験に先立ち実施された陽性対照物質を用いた試験の結果を表 T-49-1 に示す。

検体処理群または溶媒対照群のいずれの動物にも皮膚反応は見られなかった。

一方、本試験と同条件で実施された陽性対照物質(DNCB:2,4-ジニトロクロロベンゼン)を用いた試験において、DNCB 処理群で明瞭な皮膚反応(陽性率:90%)が示され、本試験施設における試験系の妥当性が確認された。

以上の結果から、ピコキシストロビン 22.5% フロアブルのモルモットにおける皮膚感作性は陰性であると判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 T-49-1. 皮膚感作性試験の結果表

群		感作	惹起	供試動物数	感作反応動物数								陽性率 (%)			
					24 時間後				48 時間後				24 時間後	48 時間後		
					皮膚反応評点				計 ^{a)}	皮膚反応評点					計 ^{a)}	
					0	1	2	3		0	1	2	3			
検体	処理	検体原液	検体原液	20	20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	0	0
			蒸留水	20	20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	0	0
	非処理	蒸留水	検体原液	10	10	0	0	0	/	10	0	0	0	/	/	/
			蒸留水	10	10	0	0	0	/	10	0	0	0	/	/	/
陽性対照 ^{b)}	処理	1.0% DNCB ^{c)}	0.25% DNCB ^{c)}	10	2	1	2	5	8/10	1	3	3	3	9/10	80	90
	非処理	エタノール	0.25% DNCB ^{c)}	5	5	0	0	0	/	10	0	0	0	/	/	/

a) 感作反応動物数/供試動物数

b) 陽性対照試験は約 6 か月ごとに実施されており、本試験に直近の試験結果を示す。

c) 感作時はエタノール、惹起時はアセトンを溶媒に用いて、DNCB 溶液をそれぞれ調製した。

DNCB: 2,4-ジニトロクロロベンゼン

Ⅸ. 動植物及び土壌等における代謝分解

<代謝分解試験一覧表>

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目 試験方法	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
M-1 GLP	動物代謝	ラット雌雄 [¹⁴ C-ピリジル環] [¹⁴ C-U-フェニル環]標識体	単回経口 10 mg/kg	<u>血液中濃度推移(10 mg/kg):</u> [¹⁴ C-ピリジル環] T _{max} ; ♂3.0 ♀0.6 時間 T _{1/2} [#] ; ♂29.9 ♀28.8 時間 C _{max} ; ♂3.4 ♀4.5 µg eq./g AUC; ♂101.8 ♀86.7 µg eq.·hr/g [¹⁴ C-フェニル環] T _{max} ; ♂2.2 ♀7.1 時間 T _{1/2} [#] ; ♂39.6 ♀29.5 時間 C _{max} ; ♂4.8 ♀2.8 µg eq./g AUC; ♂110.2 ♀85.9 µg eq.·hr/g	(2010年)	c-20
			単回経口 100 mg/kg	<u>血液中濃度推移(100 mg/kg):</u> [¹⁴ C-ピリジル環] T _{max} ; ♂12.2 ♀12.2 時間 T _{1/2} [#] ; ♂34.0 ♀27.0 時間 C _{max} ; ♂14.8 ♀11.4 µg eq./g AUC; ♂579.3 ♀453.4 µg eq.·hr/g [¹⁴ C-フェニル環] T _{max} ; ♂12.3 ♀9.3 時間 T _{1/2} [#] ; ♂31.8 ♀26.6 時間 C _{max} ; ♂12.4 ♀18.2 µg eq./g AUC; ♂605.0 ♀709.6 µg eq.·hr/g		
M-2 GLP	動物代謝	ラット雌雄 [¹⁴ C-ピリジル環] [¹⁴ C-U-フェニル環]標識体	単回経口 10 mg/kg	<u>排泄(120時間)(% TAR):</u> 尿; ♂33.53 ♀39.62 糞; ♂53.26 ♀49.42 ケージ洗液; ♂3.33 ♀1.97 餌中残留; ♂1.49 ♀1.38 組織・屠体; ♂1.69 ♀1.84 総回収率; ♂93.3 ♀94.2 <u>体内分布(120時間):</u> 血液; ♂0.113 ♀0.091 µg eq./g 血球; ♂0.129 ♀0.103 µg eq./g 肝臓; ♂0.484 ♀0.296 µg eq./g 腎臓; ♂0.189 ♀0.170 µg eq./g 消化管; ♂0.203 ♀0.215 µg eq./g 他の臓器は 0.1µg eq./g 未満	(2010年)	c-26

*: 申請者が2相目の24-168hrで算出

資料 No.	試験の種類	供試動物植物等	試験項目 試験方法	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
M-2 GLP (続き)	動物代謝	ラット雌雄 [¹⁴ C-ピリジル環] [¹⁴ C-U-フェニル環]標識体	単回経口 100 mg/kg	<p>排泄 (120 時間)(% TAR):</p> <p>尿; ♂21.29 ♀41.04</p> <p>糞; ♂58.95 ♀40.03</p> <p>ケージ洗液; ♂7.48 ♀9.10</p> <p>餌中残留; ♂1.62 ♀0.67</p> <p>組織・屠体; ♂4.25 ♀2.01</p> <p>総回収率; ♂93.6 ♀92.8</p> <p>体内分布 (120 時間):</p> <p>血液; ♂0.906 ♀1.170 µg eq./g</p> <p>血球; ♂1.009 ♀1.441 µg eq./g</p> <p>肝臓; ♂4.071 ♀2.731 µg eq./g</p> <p>腎臓; ♂1.267 ♀1.704 µg eq./g</p> <p>消化管; ♂5.468 ♀2.534 µg eq./g</p> <p>他の臓器は 1.0 µg eq./g 未満</p>	(2010 年)	c-26
M-3 GLP	動物代謝	ラット雌雄 [¹⁴ C-2-フェニル環]標識体	単回経口 10 mg/kg	<p>排泄 (120 時間)(% TAR):</p> <p>尿; ♂20.97 ♀33.77</p> <p>糞; ♂77.78 ♀61.17</p> <p>ケージ洗液; ♂0.54 ♀0.83</p> <p>消化管内容物 ♂0.41 ♀0.76</p> <p>総回収率; ♂99.28 ♀95.76</p> <p>体内分布 (120 時間):</p> <p>血液; ♂0.129 ♀0.127 µg eq./g</p> <p>肝臓; ♂0.400 ♀0.248 µg eq./g</p> <p>腎臓; ♂0.198 ♀0.184 µg eq./g</p> <p>消化管; ♂0.113 ♀0.216 µg eq./g</p> <p>骨(大腿部); ♂0.104 ♀0.077 µg eq./g</p> <p>他の臓器は 0.1µg eq./g 未満</p>	(1998 年)	c-31
M-4 GLP	動物代謝	ラット雌雄 [¹⁴ C-2-フェニル環]標識体	単回経口 100 mg/kg	<p>排泄 (120 時間)(% TAR):</p> <p>尿; ♂17.79 ♀26.07</p> <p>糞; ♂74.27 ♀65.05</p> <p>ケージ洗液; ♂0.39 ♀1.14</p> <p>消化管内容物 ♂0.58 ♀0.80</p> <p>総回収率; ♂92.45 ♀92.26</p> <p>体内分布 (120 時間):</p> <p>血液; ♂1.497 ♀1.837 µg eq./g</p> <p>血漿; ♂1.115 ♀1.238 µg eq./g</p> <p>肝臓; ♂3.756 ♀3.056 µg eq./g</p> <p>腎臓; ♂1.907 ♀2.329 µg eq./g</p> <p>消化管; ♂1.646 ♀2.990 µg eq./g</p> <p>他の臓器は 1.0 µg eq./g 未満</p>	(1998 年)	c-35

資料 No.	試験の種類	供試動物植物等	試験項目 試験方法	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
M-5 GLP	動物代謝	ラット雌雄 [¹⁴ C-2-フェニル環]標識体	反復経口 10 mg/kg	<p><u>排泄 (120 時間)(% TAR):</u> 尿; ♂19.43 ♀31.52 糞; ♂77.13 ♀63.25 ケージ洗液; ♂0.49 ♀0.90 消化管内容物 ♂0.30 ♀0.48 総回収率; ♂97.05 ♀95.68</p> <p><u>体内分布 (120 時間):</u> 血液; ♂0.142 ♀0.133 µg eq./g 血漿; ♂0.100 ♀0.096 µg eq./g 肝臓; ♂0.470 ♀0.258 µg eq./g 腎臓; ♂0.206 ♀0.187 µg eq./g 消化管; ♂0.120 ♀0.251 µg eq./g 他の臓器は 0.1µg eq./g 未満</p>	(1998 年)	c-39
M-6 GLP	動物代謝	ラット雌雄 [¹⁴ C-ピリジル環] [¹⁴ C-2-フェニル環]標識体	胆管 カニューレ 単回経口 100 mg/kg	<p><u>代謝 ([¹⁴C-ピリジル環]48 時間)(% TAR):</u> 胆汁¹⁾; C ♂31.41 ♀35.59 E ♂0.79 ♀1.6 O ♂6.13 ♀6.04 P ♂4.51 ♀1.17 Q,R ♂22.18 ♀20.10 S,E ♂3.35 ♀1.18 T ♂1.45 ♀trace その他 1% TAR 未満</p> <p>尿¹⁾; C ♂検出せず ♀3.95 D ♂3.06 ♀2.32 E ♂検出せず ♀1.43 N,P ♂検出せず ♀1.18 Q,R ♂検出せず ♀4.83 T ♂0.23 ♀1.29 その他 1% TAR 未満</p> <p><u>排泄 (48 時間)(% TAR):</u> [¹⁴C-ピリジル環] 胆汁; ♂71.8 ♀65.8 尿; ♂4.5 ♀16.9 糞; ♂18.0 ♀21.2 [¹⁴C-フェニル環] 胆汁; ♂71.4 ♀45.0 尿; ♂2.0 ♀23.8 糞; ♂30.9 ♀19.6</p> <p><u>吸収率 (48 時間):</u> 68.8~82.7% (胆汁及び尿中排泄率の合計)</p>	(1999 年)	c-43

1) 胆汁及び尿中代謝物量は遊離体と抱合体の合計

資料 No.	試験の種類	供試動物植物等	試験項目 試験方法	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
M-6 GLP (続き)	動物代謝	ラット雌雄 [¹⁴ C-2-フェニル環]標識体	単回経口 10 mg/kg	<u>主な代謝物(120 時間)(% TAR):</u> 尿 ¹⁾ ; C ♂検出せず ♀6.51 E ♂検出せず ♀8.89 L,P ♂5.55 ♀検出せず R ♂検出せず ♀6.87 糞 ¹⁾ ; A ♂9.49 ♀4.49 C ♂16.78 ♀23.28 M ♂7.84 ♀4.27 O ♂11.40 ♀8.18	(1999 年)	c-43
			単回経口 100 mg/kg	<u>主な代謝物(120 時間)(% TAR):</u> 尿 ¹⁾ ; C ♂検出せず ♀6.11 糞 ¹⁾ ; A ♂17.88 ♀19.22 C ♂10.89 ♀17.07 M ♂6.68 ♀5.14 O ♂10.19 ♀9.73 P ♂7.12 ♀検出せず		
			反復経口 10 mg/kg	<u>主な代謝物(120 時間)(% TAR):</u> 尿 ¹⁾ ; C ♂検出せず ♀10.49 R ♂検出せず ♀8.13 糞 ¹⁾ ; A ♂10.73 ♀5.05 C ♂14.31 ♀26.48 M ♂6.54 ♀8.27 O ♂10.33 ♀5.64 P ♂8.42 ♀2.72		
M-7 GLP	動物代謝	ラット雌雄 [¹⁴ C-ピリジル環] [¹⁴ C-2-フェニル環]標識体	単回経口 10 mg/kg ARG 分析	ラットに経口投与したピコキシストロピンは消化管から吸収され、主に肝・腎に分布した。他の組織へも分布するが低レベルであり血液と同程度であった。排泄は、雌雄間、標識体間で同様な傾向で尿及び糞に排泄され、呼気にはほとんど排泄されなかった。	(1997 年)	c-52

1) 尿及び糞中代謝物量は遊離体と抱合体の合計

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目 試験方法	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
M-8 GLP	植物代謝	トマト [¹⁴ C-ピリジル環] [¹⁴ C-U-フェニル 環]標識体	333 g ai/ha 相当 3 回散布	<u>果実における主な代謝物 (14 日後):</u> A; 0.20~0.37 µg eq./g (30.1~62.2% TRR) Y; 0.19 µg eq./g (27.5% TRR) Z; 0.14 µg eq./g (20.2% TRR) <u>葉における主な代謝物 (14 日後):</u> A; 24.60~27.40 µg eq./g (66.0~71.1% TRR) J/g'; 1.19~1.36 µg eq./g (3.2~3.5% TRR) F; 0.77~0.95 µg eq./g (2.1~2.5% TRR) Z; 0.85 µg eq./g (2.3% TRR) <u>茎における主な代謝物 (14 日後):</u> A; 2.61~3.02 µg eq./g (49.9~68.4% TRR) Z; 0.58 µg eq./g (20.4% TRR) J/g'; 0.16~0.17 µg eq./g (5.4~5.5% TRR) B; 0.06~0.10 µg eq./g (2.1~3.2% TRR) F; 0.06~0.08 µg eq./g (2.1~2.4% TRR)	ABC Laboratories (米国) (2011 年)	c-58
M-9 GLP	植物代謝	ナタネ [¹⁴ C-ピリジル環] [¹⁴ C-U-フェニル 環]標識体	500 g ai/ha 相当 2 回散布	<u>種子中主な代謝物 (21 日後):</u> A; 1.48~2.34 µg eq./g (89.0~93.8% TRR) <u>茎葉中主な代謝物 (21 日後):</u> A; 8.29~9.35 µg eq./g (70.2~71.9% TRR) F; 0.90~0.96 µg eq./g (7.4~7.6% TRR) D; 0.34 µg eq./g (2.9% TRR)	ABC Laboratories (米国) (2010 年)	c-66

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

資料 No.	試験の 種類	供試動 植物等	試験項目 試験方法	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記 載 頁
M-10 GLP	植物代謝	大豆 [¹⁴ C-ピリジル環] [¹⁴ C-U-フェニル 環]標識体	100 g ai/ha 相当 2 回散布	<p>子実中主な代謝物 (61 日後):</p> <p>A; 0.002~0.004 µg eq./g (1.5~5.9% TRR)</p> <p>ZD; 0.036 µg eq./g (25.5% TRR)</p> <p>Z; 0.030 µg eq./g (21.3% TRR)</p> <p>D/m'g'; 0.005 µg eq./g (6.8% TRR)</p> <p>R; 0.003 µg eq./g (4.5% TRR)</p> <p>R/g'-a; 0.005~0.006 µg eq./g (3.8~7.7% TRR)</p> <p>R/mg'; 0.005 µg eq./g (6.3% TRR)</p> <p>J/g'; <0.001~0.005 µg eq./g (0.7~6.2% TRR)</p> <p>茎葉中主な代謝物 (14 日後):</p> <p>A; 0.125~0.179 µg eq./g (7.4~10.0% TRR)</p> <p>R/g'-a; 0.374~0.439 µg eq./g (22.3~24.4% TRR)</p> <p>R/mg'; 0.180 µg eq./g (10.0% TRR)</p> <p>R/g'-b; 0.068~0.112 µg eq./g (4.1~6.2% TRR)</p> <p>J/g'; 0.140~0.258 µg eq./g (8.4~14.4% TRR)</p> <p>ZC; 0.166 µg eq./g (9.9% TRR)</p> <p>E/g'; 0.109 µg eq./g (6.5% TRR)</p> <p>D/m'g'; 0.083 µg eq./g (4.6% TRR)</p>	Syngenta Crop Protection (米国) (2006 年)	c-72

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目 試験方法	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
M-11 GLP	植物代謝	小麦 [¹⁴ C-ピリジル環] [¹⁴ C-2-フェニル環]標識体	400 g ai/ha 相当 2 回散布	<u>穀粒中主な代謝物 (48 日後):</u> A; 0.006~0.011 µg eq./g (3.5~7.6% TRR) Y; 0.046 µg eq./g (14.9% TRR) ZB; 0.024 µg eq./g (7.9% TRR) Z; 0.023 µg eq./g (7.4% TRR) <u>莖中主な代謝物 (48 日後):</u> A; 1.97~2.35 µg eq./g (19.9~21.4% TRR) C; 0.528~0.604 µg eq./g (4.8~6.1% TRR) F; 0.385~0.426 µg eq./g (3.5~4.3% TRR) J; 0.330~0.455 µg eq./g (3.0~4.6% TRR) <u>茎葉中主な代謝物 (12 日後):</u> A; 1.96~3.28 µg eq./g (49.8~55.7% TRR) D/g'; 0.114 µg eq./g (2.9% TRR) D/mg'; 0.130 µg eq./g (3.3% TRR)	ZENECA Agrochemicals (英国) (1998 年)	c-80
M-12 GLP	PAG3の同定		小麦における代謝試験(資料 M-11)で穀粒中に見出された“PAG3”の構造を明らかにし、PAG3がラット尿中代謝物として存在することを確認した。		Syngenta (英国) (2001 年)	c-90
M-13	植物体謝	リンゴ [¹⁴ C-ピリジル環] [¹⁴ C-2-フェニル環]標識体	120, 180 g ai/ha 相当 3 回散布	<u>主な代謝物 (14 日後):</u> A; 0.035~0.110 µg eq./g (53.0~54.8% TRR) H; 0.004~0.011 µg eq./g (5.3~6.1% TRR) I; 0.002~0.005 µg eq./g (2.4% TRR) Z; 0.003 µg eq./g (1.3% TRR)	Syngenta (英国) (2003 年)	c-93
省略	土壌中 動態	好氣的湛水土壤				c-98

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目 試験方法	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
E-1 GLP	土壌中 動態	好氣的土壌 4種 [¹⁴ C-ピリジル環] [¹⁴ C-2-フェニル 環]標識体	0.48~0.59 mg/kg (設定濃度: 0.5 mg/kg)	<u>土壌中濃度推移:</u> DT ₅₀ : 19~33日 <u>土壌中代謝物(119日後)(% TAR):</u> A; 5.3~11.0 C; 2.7~17.3 D; 3.9~11.1 ZE; 1.5~8.2 <u>非抽出性放射能(119日後)(% TAR):</u> 12.4~28.6 <u>二酸化炭素(119日後)(% TAR):</u> 17.9~42.8	ZENECA Agrochemicals (英国) (1998年)	c-99
E-6 GLP	土壌中 動態	好氣的土壌 4種 [¹⁴ C-ピリジル環] 標識体	0.5 mg/kg	<u>土壌中濃度推移:</u> DT ₅₀ : 22~38日 <u>土壌中代謝物(119日後)(% TAR):</u> A; 9.1~22.5 C; 1.4~17.6 D; 2.3~8.8 ZE; 1.9~31.2 <u>非抽出性放射能(119日後)(% TAR):</u> 16.2~32.4 <u>二酸化炭素(119日後)(% TAR):</u> 13.4~22.0	ZENECA Agrochemicals (英国) (1999年)	c-108
E-7	土壌中 動態	好氣的土壌 3種 [¹⁴ C-2-フェニル 環]標識体	0.46 mg/kg	<u>土壌中濃度推移:</u> DT ₅₀ : 16~32日 <u>土壌中代謝物(113日後)(% TAR):</u> A; 4.5~14.5 C; 0.9~4.9 <u>非抽出性放射能(113日後)(% TAR):</u> 30.0~32.2 <u>二酸化炭素(113日後)(% TAR):</u> 42.1~54.4	ZENECA Agrochemicals (英国) (1998年)	c-114
省略	土壌中 動態	嫌氣的土壌				c-120
E-2 GLP	土壌表面 光分解 動態	好氣的条件 [¹⁴ C-ピリジル環] [¹⁴ C-2-フェニル 環]標識体	788-789 g ai/ha 相当	<u>土壌中濃度推移:</u> DT ₅₀ : 7日 23日*(東京春換算) <u>土壌中代謝物(30日後)(% TAR):</u> A; 19.1~24.8 B; 1.1~2.1 D; 13.1 F; 2.3~2.7 H; 0.9~2.9 I; 0.9~1.1 Z; 6.6 <u>非抽出性放射能(30日後)(% TAR):</u> 5.6~8.6	ZENECA Agrochemicals (英国) (1997年)	c-121

*: 申請者算出

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

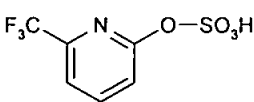
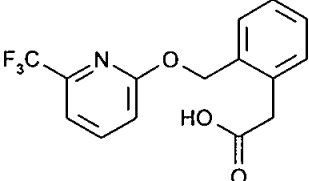
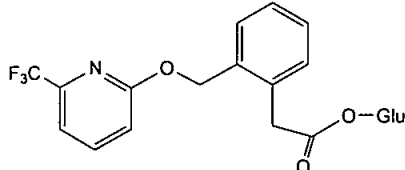
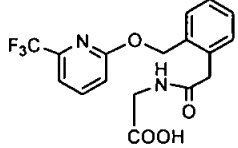
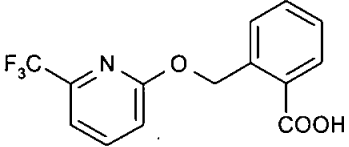
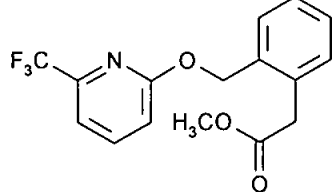
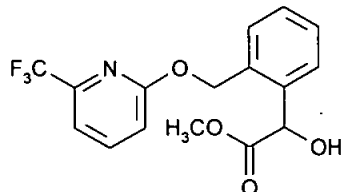
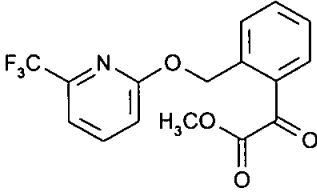
資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目 試験方法	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
E-3 GLP	加水分解/ 加水分解動態	4種緩衝液 [¹⁴ C-ピリジル環] 標識体	1.07 µg/mL	半減期 (50°C): pH 4、7; >6 日 pH 9; 15 日 半減期 (25°C): 酸性～塩基性条件下において安定 分解物 (pH 9、50°C、32 日) (% TAR): A; 25.5 C; 32.1 E; 37.9	ZENECA Agrochemicals (英国) (1997 年)	c-127
E-4 GLP	水中光分解/ 水中光分解 動態	pH 7 緩衝液 自然水 [¹⁴ C-ピリジル環] 標識体	1.5 µg/mL	半減期 pH 7 緩衝液; 23.9 日 168 日 (東京春換算) 自然水; 68 日 477 日 (東京春換算) 分解物 (pH 7 緩衝液、21 日) (% TAR*): A; 47.14 D; 2.34 H; 31.08 分解物 (自然水、21 日) (% TAR*): A; 73.79 D; 1.86 H; 10.41	JRF America (米国) (2010 年)	c-131
E-5 GLP	水中光分解/ 水中光分解 動態	pH 7 緩衝液 [¹⁴ C-ピリジル環] [¹⁴ C-2-フェニル 環] 標識体	1.4 µg/mL	半減期 20.3 日 55.9 日* (東京春換算) 分解物 (30 日) (% TAR): A; 36.7~40.7 B; 8.3~9.1 D; 1.9 H; 14.5~15.3	ZENECA Agrochemicals (英国) (1998 年)	c-136
P-7 GLP	土壌吸着性	6種土壌 [¹⁴ C-ピリジル環]	0.05~2.0 µg/mL	$K_F^{ads.}$: 3.6~22 $K_{FOC}^{ads.}$: 750~1200	ZENECA Agrochemicals (英国) (1997 年)	c-142
P-8 GLP	土壌吸着性	火山灰土 純品	0.02~1.0 µg/mL	$K_F^{ads.}$: 11.1 $K_{FOC}^{ads.}$: 127	(財)残留農薬 研究所 (2011 年)	c-146
P-6 GLP	生物濃縮性	コイ 原体	0.16、1.6 µg/L	試験濃度: 0.16 µg/L BCF _{ss} 131、BCF _k 131 試験濃度: 1.6 µg/L BCF _{ss} 96、BCF _k 104	(2013 年)	c-148

*: 申請者算出

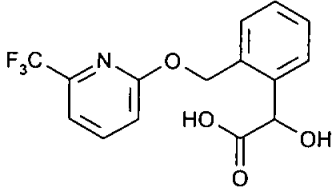
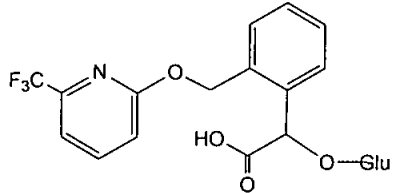
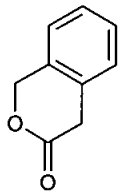
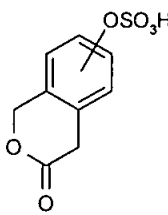
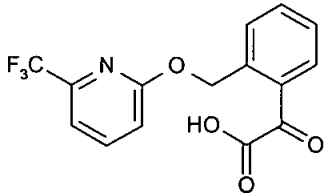
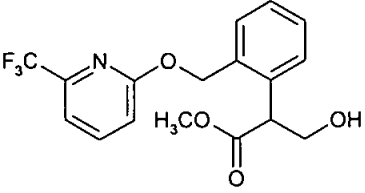
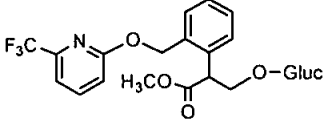
% TAR: 投与量(あるいは処理量)に対する割合(%)

<代謝分解物一覧表>

記号	由来	名称	化学名	構造式
A	親化合物	ピコキシストロピン (NNF-1120)	メチル=(2 <i>E</i>)-3-メキシ -2-[2-[6-(トリフルオロメチル) -2-ピリジルオキシメチル]フェ ニル]アクリラート	
B	植物 土壌表面光分解 水中光分解	NNF-1120-Z	メチル=(2 <i>Z</i>)-3-メキシ -2-[2-[6-(トリフルオロメチル) -2-ピリジルオキシメチル]フェ ニル]アクリラート	
C	動物 植物 土壌 加水分解	NNF-1120-カルボン酸	(2 <i>E</i>)-3-メキシ-2-[2-[6-(トリフ ルオロメチル)-2-ピリジルオキ シメチル]フェニル]アクリル酸	
C/g1	動物	NNF-1120-カルボン酸 /Gluc	グルクロニル=(2 <i>E</i>)-3-メキシ -2-[2-[6-(トリフルオロメチル) -2-ピリジルオキシメチル]フェ ニル]アクリラート	
C/g2	動物	Metabolite 59	NNF-1120-カルボン酸(C)のグ ルクロン酸抱合体(推定)	同定には至っていない
D	動物 植物 土壌 土壌表面光分解 水中光分解	ピリドン	6-(トリフルオロメチル)ピリジン -2(1 <i>H</i> -オン)	
D/g	動物	ピリジノール/Gluc	2-グルクロニル-6-(トリフルオ ロメチル)ピリジン	
D/g'	植物	ピリジノール/Glu	2-グルコシル-6-(トリフルオロメ チル)ピリジン	
D/mg'	植物	ピリジノール/mGlu	2-(6-マロニルグルコシル) -6-(トリフルオロメチル)ピリジン	
D/m'g'	植物	ピリジノール/ gGlu	2-[6-(3-ヒドロキシ-3-メチルグ ルタリル)グルコシル]-6-(トリフ ルオロメチル)ピリジン	

記号	由来	名称	化学名	構造式
D/s	動物	ピリジノール/SO ₃ H	2-スルホオキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン	
E	動物 (植物) ^a 加水分解	NNF-1120-メチレンカルボン酸	2-[2-[6-(トリフルオロメチル)-2-ピリジルオキシメチル]フェニル]酢酸	
E/g'	植物	NNF-1120-メチレンカルボン酸/Glu	グルコシル=2-[2-[6-(トリフルオロメチル)-2-ピリジルオキシメチル]フェニル]アセタート	
E/g''	動物	NNF-1120-メチレンカルボン酸/Gly	N-(2-[2-[6-(トリフルオロメチル)-2-ピリジルオキシメチル]フェニル]アセチル)グリシン	
F	動物 植物 土壌表面光分解	NNIF-1120-安息香酸	2-[6-(トリフルオロメチル)-2-ピリジルオキシメチル]安息香酸	
G	動物	NNF-1120-メチレン	メチル=2-[2-[6-(トリフルオロメチル)-2-ピリジルオキシメチル]フェニル]アセタート	
H	動物 植物 土壌表面光分解 水中光分解	NNF-1120-ヒドロキシ	メチル=2-ヒドロキシ-2-[2-[6-(トリフルオロメチル)-2-ピリジルオキシメチル]フェニル]アセタート	
I	動物 植物 土壌表面光分解	NNF-1120-カルボニル	メチル=2-オキシ-2-[2-[6-(トリフルオロメチル)-2-ピリジルオキシメチル]フェニル]アセタート	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

記号	由来	名称	化学名	構造式
J	動物 植物	NNF-1120-ヒドロキシ カルボン酸	2-ヒドロキシ-2-[2-[6-(トリフル オロメチル)-2-ピリジルオキシ メチル]フェニル]酢酸	
J/g'	植物	NNF-1120-ヒドロキシ カルボン酸/Glu	2-グルコシル-2-[2-[6-(トリフル オロメチル)-2-ピリジルオキシ メチル]フェニル]酢酸	
K	動物	イソクロマノン	イソクロマン-3-オン	
K/s	動物	イソクロマノン/SO ₃ H	(スルホオキシ)イソクロマン-3- オン	
L	動物	NNF-1120-カルボニル カルボン酸	2-オキソ-2-[2-[6-(トリフル オロメチル)-2-ピリジルオキシメ チル]フェニル]酢酸	
M	動物 植物	NNIF-1120-ヒドロキシメ チル	メチル-3-ヒドロキシ-2-[2-[6-(ト リフルオロメチル)-2-ピリジル オキシメチル]フェニル]プロピオ ナート	
M/g	動物	NNIF-1120-ヒドロキシメ チル/Gluc	メチル-3-グルクロニル -2-[2-[6-(トリフルオロメチル) -2-ピリジルオキシメチル]フェ ニル]プロピオナート	

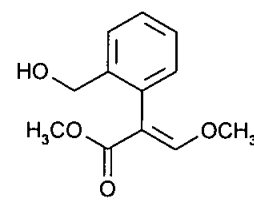
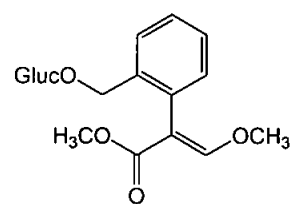
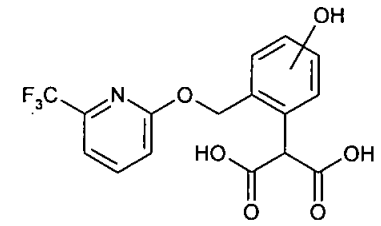
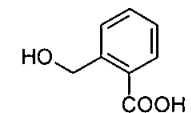
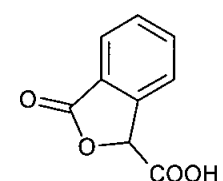
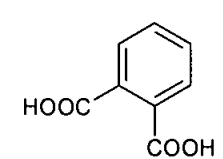
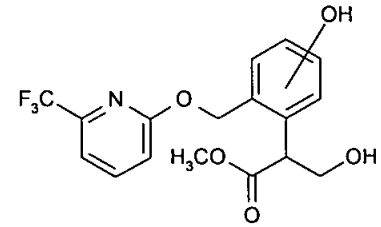
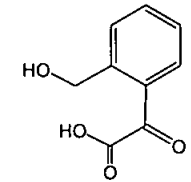
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

記号	由来	名称	化学名	構造式
N	動物	NNIF-1120-ヒドロキシ- メトキシメチル	メチル=2-ヒドロキシ-3-メトキシ -2-[2-[6-(トリフルオロメチル) -2-ピリジルオキシメチル]フェ ニル]プロピオナート	
O	動物	NNF-1120-フェノール	メチル=(2 <i>E</i>)-2-[4-ヒドロキシ -2-[6-(トリフルオロメチル)-2- ピリジルオキシメチル]フェニ ル]-3-メトシアクリラート	
O/g	動物	NNF-1120-フェノール /Gluc	メチル=(2 <i>E</i>)-2-[4-グルクロニル -2-[6-(トリフルオロメチル) -2-ピリジルオキシメチル]フェ ニル]-3-メトシアクリラート	
P	動物	NNF-1120-脱メチル-フ ェノール	メチル=(2 <i>E</i>)-3-ヒドロキシ-2-[4- ヒドロキシ-2-[6-(トリフルオロ メチル)-2-ピリジルオキシ メチル]フェニル]アクリラート	
P/g	動物	NNF-1120-脱メチル-フ ェノール/Gluc	メチル=(2 <i>E</i>)-3-グルクロニル -2-[4-ヒドロキシ-2-[6-(トリフル オロメチル)-2-ピリジルオキシ メチル]フェニル]アクリラート	
Q	動物 (植物)*	NNF-1120-脱メチル	メチル=(2 <i>E</i>)-3-ヒドロキシ -2-[2-[6-(トリフルオロメチ ル)-2-ピリジルオキシメチル]フ ェニル]アクリラート	
Q/g	動物	NNF-1120-脱メチル /Gluc	メチル=(2 <i>E</i>)-3-グルクロニル -2-[2-[6-(トリフルオロメチ ル)-2-ピリジルオキシメチル]フ ェニル]アクリラート	

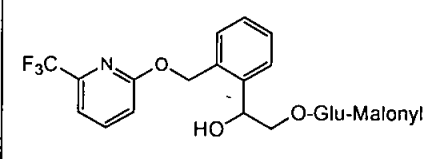
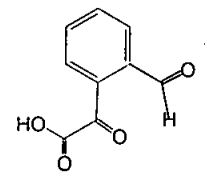
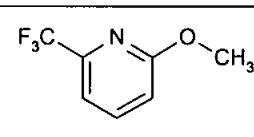
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

記号	由来	名称	化学名	構造式
R	動物 植物	NNF-1120-ジヒドロキシ	メチル=2,3-ジヒドロキシ -2-[2-[6-(トリフルオロメチル)-2-ピリジルオキシメチル]フェニル]プロピオナート	
R/g	動物	NNF-1120-ジヒドロキシ /Gluc	メチル=3-グルクロニル-2-ヒドロキシ-2-[2-[6-(トリフルオロメチル)-2-ピリジルオキシメチル]フェニル]プロピオナート	
R/g' -a -b	植物	NNF-1120-ジヒドロキシ /Glu	メチル=3-グルコシル-2-ヒドロキシ-2-[2-[6-(トリフルオロメチル)-2-ピリジルオキシメチル]フェニル]プロピオナート	
R/mg'	植物	NNF-1120-ジヒドロキシ /Malo-Glu	メチル=3-グルコシル-2-マロニルオキシ-2-[2-[6-(トリフルオロメチル)-2-ピリジルオキシメチル]フェニル]プロピオナート	
R/s	動物	NNF-1120-ジヒドロキシ /SO ₃ H	メチル=2-ヒドロキシ-3-スルホオキシ-2-[2-[6-(トリフルオロメチル)-2-ピリジルオキシメチル]フェニル]プロピオナート	
S	動物	NNF-1120-ヒドロキシメチル-カルボン酸	3-ヒドロキシ-2-[2-[6-(トリフルオロメチル)-2-ピリジルオキシメチル]フェニル]プロピオン酸	
T	動物	NNF-1120-ジヒドロキシカルボン酸	2,3-ジヒドロキシ-2-[2-[6-(トリフルオロメチル)-2-ピリジルオキシメチル]フェニル]プロピオン酸	
U	動物	脱ピリジル-カルボン酸	(2E)-2-[2-(ヒドロキシメチル)フェニル]-3-メトキシアクリル酸	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

記号	由来	名称	化学名	構造式
V	植物	脱ピリジル	メチル=(2 <i>E</i>)-2-[2-(ヒドロキシメチル)フェニル]-3-メトシアクリラート	
V/g	動物	脱ピリジル/Gluc	メチル=(2 <i>E</i>)-2-[2-(グルクロニルメチル)フェニル]-3-メトシアクリラート.	
W	動物	NNF-1120-フェノール/マロン酸	2-[<i>n</i> -ヒドロキシ-2-[6-(トリフルオロメチル)-2-ピリジルオキシメチル]フェニル]マロン酸	
X	植物	ヒドロキシメチル安息香酸	2-(ヒドロキシメチル)安息香酸	
Y	植物	イソベンゾフランカルボン酸	1,3-ジヒドロ-3-オキソイソベンゾフラン-1-イルカルボン酸	
Z	植物 土壌表面光分解	フタル酸	o-フタル酸	
ZA	植物	NNF-1120-ヒドロキシメチルフェノール	メチル=3-ヒドロキシ-2-[ヒドロキシ-2-[6-(トリフルオロメチル)-2-ピリジルオキシメチル]フェニル]プロピオナート	
ZB	動物 植物	PAG3	[(2-ヒドロキシメチル)ベンゾイル]カルボン酸	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

記号	由来	名称	化学名	構造式
ZC	植物	NNF-1120-ジアルコー ル/mGlu	2-[6-(トリフルオロメチル)-2-ピ リジルオキシメチル]- α -[6-マ ロニルグルコシル)メチル]ベン ジアルコール	
ZD	植物	ホルミル-カルボニルカ ルボン酸	2-(2-ホルミルフェニル)-2-オ キソ酢酸	
ZE	土壌	メキシピリジン	6-トリフルオロメチル-2-メキ シピリジン	

()*: 推定代謝物

Gluc: グルクロド Glu: グルコド

申請者注: R/g' -a と R/g' -b は立体異性の関係と推測される

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

<代謝分解物記号対照表>

抄録中の記号	報告書中で用いられている代謝物の名称										
	資料 M-6 (ラット)	資料 M-8 (トマト)	資料 M-9 (ナタネ)	資料 M-10 (大豆)	資料 M-11 (小麦)	資料 M-13 (リンゴ)	資料 E-1, E-6, E-7 (土壌)	資料 E-2 (土壌表面 光分解)	資料 E-3 (加水分解)	資料 E-4 (水中光分解)	資料 E-5 (水中光分解)
A (ヒコキシストロピン)	ZA1963	DPX-YT669	DPX-YT669	ZA1963	ZA1963 ZA1963/01	ZA1963	ZA1963	ZA1963 ZA1963/01	ZA1963 ZA1963/01	DPX-YT669	ZA1963
B		IN-QCD12	IN-QCD12		Compound 4 ZA1963/04			Compound 4 ZA1963/04		IN-QCD12	Compound 4 ZA1963/04
C	Metabolite 2 R403092	IN-QDY62	IN-QDY62		Compound 2 ZA1963/02		Compound 2		Compound 2 ZA1963/02		
C/g1	Metabolite 40										
C/g2	Metabolite 59										
D	Metabolite 3 R403814	(IN-QDK50) [#]	IN-QDK50		Compound 3 ZA1963/03	Compound 3	Compound 3	Compound 3 ZA1963/03		IN-QDK50	Compound 3 ZA1963/03
D/g	Metabolite 38										
D/g'		IN-QGS45	IN-QGS45	(R409465) [#]	Compound 11 ZA1963/11						
D/mg'					Compound 20 ZA1963/20						
D/m'g'				Metabolite 3 R414535							
D/s	Metabolite 39										
E	Metabolite 7 R408631			(R408631) [#]					Compound 7 ZA1963/07		
E/g'				Metabolite 8							
E/g''	Metabolite 54										
F	Metabolite 8 R408509	IN-QDY63	IN-QDY63	Metabolite 9 R408509	Compound 8 ZA1963/08			Compound 8 ZA1963/08			
G	Metabolite 10 R404843										
H	Metabolite 12 R410101			(R410101) [#]	Compound 12 ZA1963/12	Compound 12		Compound 12 ZA1963/12		IN-QGS44	Compound 12 ZA1963/12

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

抄録中の記号	報告書中で用いられている代謝物の名称										
	資料 M-6 (ラット)	資料 M-8 (トマト)	資料 M-9 (ナタネ)	資料 M-10 (大豆)	資料 M-11 (小麦)	資料 M-13 (リンゴ)	資料 E-1, E-6, E-7 (土壌)	資料 E-2 (土壌表面 光分解)	資料 E-3 (加水分解)	資料 E-4 (水中光分解)	資料 E-5 (水中光分解)
I	Metabolite 13 R404448				Compound 13 ZA1963/13	Compound 13		Compound 13 ZA1963/13			
J	Metabolite 14 R410639	(IN-QGS46) [#]		Metabolite 10 R410639	Compound 14 ZA1963/14	Compound 14					
J/g'		IN-QGS46 glucoside		Metabolite 2							
K	Metabolite 18 R206576										
K/s	Metabolite 58										
L	Metabolite 31 R416021										
M	Metabolite 32				Compound 32						
M/g	Metabolite 53										
N	Metabolite 41										
O	Metabolite 42										
O/g	Metabolite 43										
P	Metabolite 44										
P/g	Metabolite 47										
Q	Metabolite 45			(R290458) [#]							
Q/g	Metabolite 46										
R	Metabolite 48			Metabolite 6 R290461							
R/g	Metabolite 49										
R/g' -a				Metabolite 1							
R/g' -b				Metabolite 5							
R/mg'				Metabolite 4							
R/s	Metabolite 52										
S	Metabolite 50										
T	Metabolite 51										
U	Metabolite 55										

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

抄録中の記号	報告書中で用いられている代謝物の名称										
	資料 M-6 (ラット)	資料 M-8 (トマト)	資料 M-9 (ナタネ)	資料 M-10 (大豆)	資料 M-11 (小麦)	資料 M-13 (リンゴ)	資料 E-1, E-6, E-7 (土壌)	資料 E-2 (土壌表面 光分解)	資料 E-3 (加水分解)	資料 E-4 (水中光分解)	資料 E-5 (水中光分解)
V		(IN-QDY60)*		(R333331)*	Compound 9 ZA1963/09	Compound 9					
V/g	Metabolite 56										
W	Metabolite 57										
X					Compound 21 ZA1963/21						
Y		IN-H8612		Metabolite 11 R135305	Compound 24 ZA1963/24						
Z		IN-K2122 フタル酸		Metabolite 12 R001731	Compound 15 ZA1963/15			Compound 15 ZA1963/15			
ZA					Compound 33						
ZB					PAG 3						
ZC				Metabolite 7							
ZD				Metabolite 13							
ZE							Compound 26				

(*内は推定中間体