

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

(13) 変異原性

① 細菌を用いる復帰突然変異試験

(資料 毒17)

試験機関：

報告書番号：

報告書作成年： 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) 及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2 *uvrA* 株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素 (S9 Mix) の存在下及び非存在下で、Amesらの方法を用いて変異原性を検定した。

用量設定根拠：

試験結果：結果を表2に示した。

3連の試験において検体はS9 Mixの有無にかかわらず、最高用量(5000µg/plate)においても、いずれの菌株にも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ベンゾ[a]ピレン、2-ニトロフルオレン、2-アミノアントラセン、アジ化ナトリウム、アクリジン変異原ICR-191、4-ニトロキノリン-N-オキシドでは全ての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、検体は代謝活性化を含む本試験条件下で復帰変異誘発性を有しないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

表 1. 用量設定試験結果

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

表 2. 本試験結果 (表中の数値は3連の平均値)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	S9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/plate				
			塩基置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 <i>uvrA</i>	TA98	TA1537
対照(DMSO)	—	—	90	17	28	28	7
検体	333	—	77	13	37	26	6
	667	—	82	14	38	27	5
	1000	—	93	14	39	19	7
	3333	—	85	13	30	21	6
	5000	—	77	17	36	24	4
陽性 対照	2-NF	1.0	—	—	—	178	—
	SA	2.0	—	753	778	—	—
	ICR-191	2.0	—	—	—	—	1871
	4-NO	1.0	—	—	—	777	—
対照(DMSO)	—	+	122	12	43	32	13
検体	333	+	114	19	45	33	15
	667	+	124	16	52	30	11
	1000	+	104	12	53	41	16
	3333	+	86	11	42	28	13
	5000	+	92	12	42	32	13
陽性 対照	BP	2.5	+	—	—	399	—
	2-AA	2.5	+	1519	196	—	87
		25	+	—	—	337	—

2-NF : 2-ニトロフルオレン
 SA : アジ化ナトリウム
 ICR-191: アクリジン変異原 ICR-191
 4-NO: 4-ニトロキノリン-N-オキシド
 BP: ベンゾ[a]ピレン
 2-AA : 2-アミノアントラセン

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

② ヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験

(資料 毒 18)

試験機関：

報告書番号：

報告書作成年： 年 [GLP 対応]

検体純度： %

試験方法： ヒトから採取した末梢血リンパ球を用い、代謝活性化及び非活性化によって染色体異常誘発性を検定した。

検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解して用いた。

観察は 1 濃度あたり 100 個の分裂中期像について行い、試験は 2 回行った。

陽性対照物質として、代謝非活性化ではマイトマイシン C (MMC)、代謝活性化ではシクロホスファミド (CP) を用いた。

用量設定根拠：

試験結果： 結果を次表に示した。

検体は代謝活性化の有無にかかわらず、全ての処理群で染色体異常を示す分裂中期細胞数の増加を示さなかった。

一方、陽性対照として用いた MMC 及び CP では染色体異常を示す分裂中期細胞数の明らかな増加が示された

以上の結果より、検体は代謝活性化を含む本試験条件下において染色体異常誘発性を有しないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

表 試験結果

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	処理時間	標本作製時間	S9 Mixの有無	有糸分裂指数(%)	構造異常を有する細胞数							数的異常を有する細胞数		判定		
						観察細胞数	ギャップ	染色分体型		染色体型			頻度(%) ***	観察細胞数		頻度(%)	
								Br	Ex	Br	Dic	Ring					
溶媒対照	—	4	20	—	10.0	200	0	0	0	0	0	0	0.0	200	1.0	/	
検体	100			—	8.9	200	0	0	0	0	0	0	0	0.0	200	0.0	—
	200			—	9.4	200	0	0	0	0	0	0	0	0.0	200	0.0	—
	5000			—	5.2	200	0	0	0	0	0	0	0	0.0	200	0.0	—
陽性対照*	0.6			—	6.0	100	5	16	13	0	0	0	\uparrow 22.0	200	0.0	/	
溶媒対照	—	4	20	+	9.1	200	1	0	0	0	0	0	0.0	200	0.0	/	
検体	50			+	10.0	200	2	1	0	0	0	0	0	0.5	200	0.5	—
	100			+	7.7	200	2	1	0	0	0	0	0	0.5	200	0.0	—
	2000			+	4.5	200	0	0	0	0	0	0	0	0.0	200	0.0	—
陽性対照**	10			+	3.1	100	9	20	2	0	0	0	\uparrow 18.0	200	0.0	/	
溶媒対照	—	20	20	—	11.4	200	0	0	0	0	0	0	0.0	200	0.0	/	
検体	50			—	8.5	200	0	0	0	0	0	0	0	0.0	200	0.0	—
	100			—	8.0	200	0	0	0	0	0	0	0	0.0	200	0.0	—
	5000			—	5.7	200	0	0	0	0	0	0	0	0.0	200	0.0	—
陽性対照*	0.3			—	4.9	100	36	1	6	12	3	0	\uparrow 18.0	200	0.0	/	

溶媒対照 : DMSO

陽性対照 * : マイトマイシンC、** : シクロホスファミド

Br : 切断、Ex : 交換、Dic : 二動原体染色体、Ring : 環状

Fisherの正確確率検定 $\uparrow\downarrow$: $p < 0.05$ 、 $\uparrow\downarrow$: $p < 0.01$

*** : ギャップを除く

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

③ 哺乳類細胞を用いた *in vitro* 遺伝子突然変異試験(CHO/HGPRT試験)

(資料 毒 22)

試験機関：

報告書番号：

報告書作成年： 年[GLP 対応]

検体純度： %

試験方法：チャイニーズハムスター卵巣由来 CHO-K₁ 細胞を用い、代謝活性化系(S9mix)の存在下及び非存在下で、HGPRT 座位における遺伝子突然変異を[Hsie ら、1981 年及び O'Neill ら 1977 年]の方法により検定した。溶媒は DMSO を用いた。

対数増殖期の CHO-K₁ 細胞を 1×10^6 個/25cm² フラスコの密度で F12FBS5-Hx 培養液に播種し、CO₂ を $5 \pm 1\%$ 含有する湿らせた大気中、 $37 \pm 1^\circ\text{C}$ の温度条件で 18 - 24 時間培養した。F12FBS5-Hx 培養液はヒポキサンチンを含まず、ウシ胎児血清 5%、ペニシリン 100 単位/mL、ストレプトマイシン 100 $\mu\text{g/mL}$ 及び L-グルタミン 2mM/mL を含有する。

各濃度の検体を $37 \pm 1^\circ\text{C}$ 、5 時間暴露の条件下で処理した。暴露終了後、培地を吸引し、カルシウムイオン及びマグネシウムイオンを含まない食塩液(CMF-HBSS)で細胞を洗浄後、F12FBS5-Hx 培養液中で 18-24 時間、 $37 \pm 1^\circ\text{C}$ で培養した。

7-10 日間培養後、細胞を洗浄、固定、染色してクローニング効率を計測し、細胞毒性を検討した。

変異発現期間を経過した細胞 2×10^5 個を 6-チオグアニン 10 μM 含有する F12FBS5-Hx 培養液に再播種し突然変異試験用とした。同時に、200 細胞を再播種しコロニー形成率測定用とした。7~10 日間培養した後、細胞を固定、染色してコロニー数を計数した。

用量設定根拠：

結果の判定：突然変異頻度が $40/10^6$ を超え、且つ隣接する 2 以上の濃度において濃度の増加に伴う突然変異頻度の増加が認められる場合、検体の突然変異誘発性は陽性と判定する。

最高濃度においてのみ、突然変異頻度が $40/10^6$ を超える場合、検体は突然変異誘発性が疑われる。

すべての試験濃度で突然変異頻度が $40/10^6$ を超えない場合、検体の突然

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

変異誘発性は陰性と判定する。

結果：表 1 に結果を示す。

100µg/mL の濃度では肉眼的な観察で沈殿が認められた。最高濃度における相対クローニング効率は代謝活性化系の非存在下で 83%、存在下では 93% であった。すべての試験濃度において突然変異頻度は 40/10⁶ を超えなかった。陽性対照のエチルメタンスルホネート (EMS) 及びベンゾ(a)ピレン [B(a)P] は、代謝活性化系の非存在下及び存在下で突然変異頻度が溶媒対照の 3 倍以上、且つ、40/10⁶ を超えた。

以上の結果から、検体は本試験の条件下において、突然変異誘発性を有しないと判断される。

表 1. 試験結果(5 プレート×2 反復、計 10 プレートの平均)

代謝活性化系		非存在下(-S9Mix)			存在下(+S9Mix)			
検体濃度	検体濃度 (µg/mL)	相対クローニング効率 (%)	突然変異コロニー数	突然変異頻度 ^a (／10 ⁶ 細胞)	相対クローニング効率 (%) ^註	突然変異コロニー数	突然変異頻度 ^a (／10 ⁶ 細胞)	
溶媒対照 (DMSO)		0	100	0.6	4.4	100	0.5	3.3
検体		5	100	0.8	9.5	84	0.6	6.0
		10	85	0.8	7.3	88	0.5	5.1
		25	103	0.4	3.8	91	1.2	14.6
		50	81	0.9	7.9	86	0.4	3.9
		100 p	83	1.2	11.4	93	0.8	7.2
陽性対照	EMS	0.2	62	37.7	459.8	-	-	-
	B(a)P	4	-	-	-	64	10.1	92.5

突然変異頻度^a: [突然変異コロニー数(平均)/(クローニング効率×2×10⁵)] × 10⁶

申請者注：報告書 p.21、TABLE 4 の相対クローニング効率(%)は[-S9 Mix]の数値が誤植されているため、p.19、TABLE 2 の下表の数値を記入した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

④ マウスを用いた小核試験

(資料 毒 19)

試験機関：

報告書番号：

報告書作成年： 年 [GLP 対応]

検体純度： %

供試動物： Crl:CD1(ICR)マウス、約 8 週齢、体重 雄 29.9~35.1g、雌 22.5~25.7g
一群雌雄各 10 匹、2000mg/kg 群のみ雌雄各 14 匹 (2000mg/kg 群では動物が死亡する可能性を考慮し動物数を増やした。24、48 時間観察毎に 5 匹を供試した。48 時間観察では溶媒対照及び 2000mg/kg 群のみ測定した。)
陽性対照群雌雄各 5 匹

投与方法： 検体を 0.5%水性メチルセルローズに懸濁し、500、1000 及び 2000mg/kg の用量で強制的に単回経口投与した。投与 24 及び 48 時間後に動物を屠殺し、各動物から大腿骨の骨髓を採取してスライドガラス上にメタノールで固定し、アクリジンオレンジで蛍光染色し骨髓標本を作製した。

シクロホスファミドを用いた陽性対照群は 24 時間後に動物を屠殺した。
各動物当たり、少なくとも 2000 個の多染性赤血球を観察し、小核を有する多染性赤血球数を計数した。また各動物当たり 1000 個の総赤血球について多染性赤血球を計数し、骨髓毒性を調べた。

用量設定根拠：

結果の判定： 次の場合を陰性と判断した。すなわち、溶媒対照群と比較して、全ての検体投与群において小核を有する多染性赤血球数の平均値に統計学的有意差を伴う増加が認められない場合。且つ、検体投与群の小核を有する多染性赤血球数の増加が過去 3 年間の背景対照データの範囲内にある場合。

また次の場合を陽性と判断した。すなわち、溶媒対照群と比較して、検体 1 段階以上の濃度において、小核を有する多染性赤血球数の平均値に統計学的有意差を伴う増加が認められる場合。且つ、検体投与群の小核を有する多染性赤血球の増加に統計学的有意差を伴う用量反応が認められる場合。

結果： 骨髓標本の観察結果を次表に示した。

検体投与群の動物は、いずれの標本採取時間、用量群においても死亡例はなく、毒性を示す臨床症状も示さなかった。いずれの動物のいずれの標本採取時間においても、小核を有する多染性赤血球数の出現頻度に、溶媒対照群と比較して統計

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

学的に有意な増加は認められなかった。

陽性対照であるシクロホスファミドでは、小核を有する多染性赤血球数の出現頻度に統計学的に有意な増加が認められた。なお、陽性対照群の雌雄いずれにおいても多染性赤血球の統計学的に有意な減少は認められなかった。これは、シクロホスファミド 40mg/kg という投与量は、小核を有する多染性赤血球を誘発するものの、骨髄毒性を惹起するには不十分であったことを示唆している。

以上の結果から、本試験条件下において、検体は骨髄多染性赤血球に小核を誘発せず、染色体異常誘発性は陰性と判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

表 観察結果

採取時間	薬物	投与量 (mg/kg)	性	観察動物数	PCE/ 赤血球 1000 個 (平均値±SD)	PCE/NCE (平均値±SD)	MNPCE/ PCE2000 個 (平均値±SD)
24	陰性対照 (0.5%メチルセルロース)	10 mL/kg	雄	5	545(34)	1.208(0.161)	1.8(1.5)
	検体	500		5	587(26)	1.430(0.156)	1.2(1.6)
		1000		5	580(33)	1.394(0.191)	2.2(1.8)
		2000		5	551(29)	1.236(0.148)	2.4(1.1)
	陽性対照 (CP)	40		5	543(35)	1.198(0.154)	35.6(8.4)@
48	陰性対照 (0.5%メチルセルロース)	10 mL/kg	雄	5	557(85)	1.340(0.529)	2.2(2.3)
	検体	500		5	NA	NA	NA
		1000		5	NA	NA	NA
		2000		5	564(43)	1.310(0.232)	2.4(2.4)
	陽性対照 (CP)	40		5	564(43)	1.310(0.232)	2.4(2.4)
24	陰性対照 (0.5%メチルセルロース)	10 mL/kg	雌	5	561(12)	1.278(0.060)	1.8(0.8)
	検体	500		5	558(25)	1.268(0.122)	3.4(1.9)
		1000		5	546(36)	1.215(0.162)	3.0(2.5)
		2000		5	593(56)	1.495(0.372)	2.8(2.0)
	陽性対照 (CP)	40		5	511(60)	1.071(0.258)	51.6(11.3)@
48	陰性対照 (0.5%メチルセルロース)	10 mL/kg	雌	4	585(38)	1.428(0.246)	3.4(1.3)
	検体	500		5	NA	NA	NA
		1000		5	NA	NA	NA
		2000		5	618(48)	1.649(0.340)	1.8(1.3)
	陽性対照 (CP)	40		5	618(48)	1.649(0.340)	1.8(1.3)

PCE : 多染性赤血球数、NCE : 正染性赤血球数、MNPCE : 小核を有する多染性赤血球

Dunnett 多重比較検定 ↓ ↑ : p<0.05、Dunn 順位和検定 @ : p<0.05

NA: 測定せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

(14) 生体機能影響

オキサチアピプロリンにおける薬理試験

(資料 毒 20)

試験機関：

報告書番号：

報告書作成年： 年[GLP 対応]

検体純度： %

1) 症状観察

マウスの一般症状の観察

供試動物： Crlj:CD1(ICR)系マウス、1群雌雄各5匹、6週齢、体重：雄27.3~31.6g、雌22.1~25.0g

試験方法： 検体200、600及び2000mg/kgを約18時間絶食させたマウスに強制経口投与した。
検体投与前、投与後0.5、1、2、3、6及び24時間後にIrwinの観察方法を参考に
した方法で個別に行動及び症状を観察した。

用量設定根拠；

試験結果： 雌雄とも200及び600mg/kg投与群では、投与後の変化は認められなかった。
2000mg/kg投与群では、排糞数が雄で投与後6時間に減少、雌で投与後3時間に
増加したが、雌雄で一貫性がなく偶発的な変化と考えられた。

排糞数を下表に示す。

性別	雄				雌			
	0	200	600	2000	0	200	600	2000
投与量 (mg/kg)								
検査時 (時間)								
投与前	3	2	3	7	6	7	7	3
0.5	5	0	8	3	0	5	4	4
1	4	3	2	4	5	3	3	3
2	5	3	6	2	1	5	2	3
3	2	8	9	6	2	2	0	6*
6	25	23	19	18#	2	10	5	10
24	15	26	22	17	14	14	9	17

数値は群毎の排糞の総数を示した。

Bartlett 検定の後、Dunnnett (* : $p < 0.05$) あるいは Steel (# : $p < 0.05$) 検定

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

2) 中枢神経系

マウスの自発運動量に及ぼす影響

供試動物： Crlj:CD1(ICR)系マウス、1群雌雄各5匹、6週齢、体重：雄23.7～27.7g、雌17.4～22.6g

試験方法： 検体200、600及び2000mg/kgを約18時間絶食させたマウスに強制経口投与した。検体投与前30分間及び投与直後から投与6時間後まで、継続して自発運動量を自発運動量測定装置で測定し、30分毎に運動量を集計した。

用量設定根拠；

試験結果： 雌雄とも、対照群と比較して自発運動量に検体投与の影響は認められなかった。

3) 呼吸・循環器系

ラットの呼吸に及ぼす影響

供試動物： Crl:CD(SD)系ラット、1群雌雄各5匹、7週齢、体重：雄214.2～251.4g、雌142.6～166.8g

試験方法： 検体200、600及び2000mg/kgを約18時間絶食させたラットに強制経口投与した。検体投与前30分間及び投与直後から投与6時間後まで、継続して呼吸運動を呼吸装置（ホールボディープレチスモグラフ）で測定し、投与前、投与0.5、1、2、3及び6時間後の呼吸数（回/分）及び1回換気量（mL）ならびに投与前値に対する各変化値を集計した。

用量設定根拠；

試験結果： 雄の200及び600mg/kg投与群では、呼吸数及び投与前に対する変化値に変化は認められなかった。2000mg/kgで投与2時間後の呼吸数（回/分）が高値を示した。この高値は僅かな変化であり、また、同群の投与前値とほぼ同様の値であることから偶発的な変化と判断した。雌では対照群と比較して呼吸数及び投与前に対する変化値に検体投与の影響は認められなかった。雌雄とも、対照群と比較して1回換気量及び投与前に対する変化値に検体投与の影響は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

呼吸数 (回/分) を次表に示す。

性別	雄				雌			
	0	200	600	2000	0	200	600	2000
投与前	93.8	87.6	115.6	99.4	90.8	112.2	77.0	79.4
0.5	98.4 (4.6)	88.0 [89] (0.4)	94.0 [96] (-21.6)	95.2 [97] (-4.2)	103.2 (12.4)	104.2 [101] (-8.0)	84.4 [82] (7.4)	99.0 [96] (19.6)
1	91.4 (-2.4)	88.6 [97] (1.0)	92.0 [101] (-23.6)	92.6 [101] (-6.8)	85.4 (-5.4)	111.2 [130] (-1.0)	85.8 [100] (8.8)	88.4 [104] (9.0)
2	84.6 (-9.2)	82.8 [98] (-4.8)	85.8 [101] (-29.8)	100.4* [119] (1.0)	87.0 (-3.8)	89.4 [103] (-22.8)	82.0 [94] (5.0)	73.4 [84] (-6.0)
3	94.2 (0.4)	84.0 [89] (-3.6)	88.6 [94] (-27.0)	99.2 [105] (-0.2)	77.2 (-13.6)	86.0 [111] (-26.2)	85.6 [111] (8.6)	75.8 [98] (-3.6)
6	85.6 (-8.2)	91.0 [106] (3.4)	96.8 [113] (-18.8)	105.4 [123] (6.0)	85.4 (-5.4)	84.0 [98] (-28.2)	87.2 [102] (10.2)	72.4 [85] (-7.0)

数値は群毎の平均値を示した。() 内の数値は投与前値からの変化値。

[] 内の数値は対照群を 100 としたときの値を示す。

Bartlett 検定の後、Dunnett (* : $p < 0.05$) あるいは Steel 検定

1 回換気量 (mL) を下表に示す。

性別	雄				雌			
	0	200	600	2000	0	200	600	2000
投与前	1.59	1.81	1.49	1.32	1.67	1.71	1.09	1.36
0.5	1.67 (0.08)	1.93 [116] (0.13)	1.33 [80] (-0.16)	1.51 [90] (0.19)	1.36 (-0.31)	1.73 [127] (0.01)	0.97 [71] (-0.12)	1.51 [111] (0.15)
1	1.61 (0.02)	1.96 [122] (0.15)	1.35 [84] (-0.14)	1.52 [94] (0.20)	1.26 (-0.41)	1.61 [128] (-0.11)	0.87 [69] (-0.22)	1.20 [95] (-0.16)
2	1.60 (0.01)	2.08 [130] (0.27)	1.39 [87] (-0.10)	1.67 [104] (0.35)	1.20 (-0.47)	1.44 [120] (-0.27)	0.86 [72] (-0.23)	1.25 [104] (-0.11)
3	1.63 (0.04)	1.83 [112] (0.03)	1.42 [87] (-0.08)	1.69 [104] (0.37)	1.17 (-0.51)	1.60 [137] (-0.11)	1.07 [91] (-0.01)	1.25 [107] (-0.11)
6	1.78 (0.18)	2.09 [117] (0.28)	1.40 [79] (-0.10)	1.76 [99] (0.44)	1.35 (-0.32)	1.64 [121] (-0.08)	0.96 [71] (-0.12)	1.45 [107] (0.09)

数値は群毎の平均値を示した。() 内の数値は投与前値からの変化値。

[] 内の数値は対照群を 100 としたときの値を示す。

Bartlett 検定の後、Dunnett あるいは Steel の方法により検定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

ラットの血圧及び心拍数に及ぼす影響

供試動物： Crl:CD(SD)系ラット、1群雌雄各5匹、7週齢、体重：雄180.9～215.9g、雌153.9～181.5g

試験方法： 検体200、600及び2000mg/kgを約18時間絶食させたラットに強制経口投与した。検体投与前、投与1、2、3及び6時間後に非観血式自動血圧測定装置で血圧（収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧）及び心拍数を測定した。投与前値に対する各変化値についても集計した。

用量設定根拠：

試験結果： 雌雄とも、対照群と比較して血圧及び心拍数に検体投与の影響は認められなかった。

以上の試験結果より、検体は無麻酔状態下における一般症状、中枢神経系及び循環器系に対して影響を及ぼさないことが示された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

検体の「生体機能に及ぼす影響に関する試験」の総括表

試験項目	動物種	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 (Irwin 変法)	マウス	経口 (0.5%メチルセ ルロース水溶液)	200, 600, 2000	♂5 ♀5	—	2000	雄：影響なし 雌：影響なし
中枢神経系 自発運動量に 及ぼす影響(自 発運動量測定 装置)	マウス	経口 (0.5%メチルセ ルロース水溶液)	200, 600, 2000	♂5 ♀5	—	2000	雄：影響なし 雌：影響なし
呼吸 呼吸数、1回換 気量(ホルルテ ィブ・レチスモグラ フ)	ラット	経口 (0.5%メチルセ ルロース水溶液)	200, 600, 2000	♂5 ♀5	—	2000	雄：影響なし 雌：影響なし
循環器系 血圧、心拍数 (Tail-cuff 法)	ラット	経口 (0.5%メチルセ ルロース水溶液)	200, 600, 2000	♂5 ♀5	—	2000	雄：影響なし 雌：影響なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

(15) その他（メカニズム試験等）

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

2. 代謝分解物

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

3. 製剤

(1) 急性毒性

① ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 製毒 1)

試験機関：

報告書番号：

報告書作成年： 年 [GLP 対応]

検体純度： 10.2%水和剤 (ゾーベック エニケード)

組成 オキサチアピプロリン ; 10.2%
界面活性剤 等 ; 89.8%

供試動物： Sprague-Dawley 系ラット、投与時約 9~10 週齢、体重； 雌 180~191g、一群雌 3 匹

観察期間： 14 日間

試験方法： 上げ下げ法

投与方法： 検体をそのまま 5000mg/kg の用量で強制胃内投与した。なお、動物は投与前一晚絶食させた。

観察・検査項目： 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。各動物の体重を投与前、投与 7 日及び 14 日後に測定した。試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌 > 5000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例は認められなかった。
症状発現時間及び消失時間	症状は認められなかった。
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	5000
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	5000

中毒症状は観察されなかった。

試験期間中、全ての動物において体重の増加が認められた。

剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

以上の結果から、Directive 67/548/EEC の判定基準によると、本剤の分類は必要ない。

U.S.EPA の判定基準によると、本剤はカテゴリーIVに分類される。

GHS 分類の判定基準によると、本剤は「区分外」に分類される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

② ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 製毒 2)

試験機関：

報告書番号：

報告書作成年： 年 [GLP 対応]

検体純度： 10.2%水和剤 (ゾーベック エニケード)

組成 オキサチアピプロリン ; 10.2%

界面活性剤 等 ; 89.8%

供試動物： Sprague-Dawley 系ラット、投与時約 10 週齢、体重；雄 266～287g、雌 220～231g、
一群雌雄各 5 匹

観察期間： 14 日間

投与方法： 検体 5000mg/kg を剪毛した背部に約 24 時間塗布した。

観察・検査項目： 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。各動物の体重を投与前、投与 7 日及び 14 日後に測定した。試験終了時の全生存動物について適用部位の皮膚を含む組織の肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄 > 5000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例は認められなかった。
症状発現時間及び消失時間	症状は認められなかった。
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	5000
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	5000

中毒症状は観察されず、試験期間中、全ての動物において体重の増加が認められた。

雄 2 匹の投与部位の皮膚に紅斑が試験 2～5 日に認められた。

剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

以上の結果から、Directive 67/548/EEC の判定基準によると、本剤の分類は必要ない。

U.S.EPA の判定基準によると、本剤はカテゴリーIVに分類される。

GHS 分類の判定基準によると、本剤は「区分外」に分類される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

(2) 急性吸入毒性

<試験成績提出除外>

オキサチアピプロリン水和剤（ゾーベック エニケード）の急性吸入毒性試験については、以下の根拠条文に基づき、試験成績の提出は除外可能と判断した。

根拠条文：

農林水産省生産局生産資材課長通知

13 生産第 3986 号の 4. 試験成績の除外について(2)-③-イ

具体的理由：

当該農薬の成分物質を気化させて使用する以外の農薬であるため。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

(3) 皮膚及び眼に対する刺激性

① ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 製毒 3)

試験機関：

報告書番号：

報告書作成年： 年 [GLP 対応]

検体純度： 10.2%水和剤 (ゾーベック エニケード)

組成 オキサチアピプロリン ; 10.2%

界面活性剤 等 ; 89.8%

供試動物： ニュージーランド白色種ウサギ、若齢成獣

体重；雄 2529g、雌 2042、2179g、一群3匹 (雄1匹、雌2匹)

観察期間： 7日または14日間

投与方法： 検体 0.5mL を剪毛した動物の背中の皮膚 (6cm²) 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取り除いた。

観察項目： 暴露終了 30~60 分後、24、48、72 時間及び7日後 (2例ではさらに10及び14日後) に適用部分の刺激性変化 (紅斑・痂皮及び浮腫) の有無等を観察し、Draize 法に従って採点した。

結果： 観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

動物 番号	項目	最高 採点*	投与後時間						
			30-60分	24時間	48時間	72時間	7日	10日	14日
3501 (雄)	紅斑・痂皮	4	2	2	2	1	0	-	-
	浮腫	4	2	2	1	0	0	-	-
3502 (雌)	紅斑・痂皮	4	2	2	2	1	0	0	0
	浮腫	4	1	1	1	1	0	0	0
3503 (雌)	紅斑・痂皮	4	2	2	2	2	1	1	0
	浮腫	4	2	2	2	2	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	12	6	6	6	4	1	1	0
	浮腫	12	5	5	4	3	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	2	2	2	1.33	0.33	0.33	0
	浮腫	4	1.67	1.67	1.33	1	0	0	0

*：判定基準の最高採点

-：観察せず

投与 30-60 分後、24、48、72 時間、または 7、10 日後に紅斑に (採点 1 または 2) 及び浮腫 (採点 1 または 2) が全ての動物において観察された。角化亢進が 72

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

時間後に、また2試験部位において落屑が7、14日に観察された。

以上の結果から、検体は Directive 67/548/EEC の判定基準によると、本剤の分類は必要ない。
U.S.EPA の判定基準によると、本剤はカテゴリーIII（中等度の刺激性）に分類される。
GHS 分類の判定基準によると、本剤は「区分3（軽度刺激性）」に分類される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

② ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 製毒 4)

試験機関：

報告書番号：

報告書作成年： 年 [GLP 対応]

検体純度： 10.2%水和剤 (ゾーベック エニケード)

組成 オキサチアピプロリン ; 10.2%

界面活性剤 等 ; 89.8%

供試動物： ニュージーランド白色種ウサギ、若齢成獣

体重； 雌 1992~2350g、一群雌 3 匹

観察期間： 72 時間

投与方法： 適用前に各動物の両眼に眼科用麻酔薬 (0.5%テトラカイン塩酸塩点眼液) を滴下し、その後粉砕した検体 0.1mL をそのまま右眼結膜嚢に適用した。

観察項目： 適用後 1、24、48 及び 72 時間に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、Draize 法に従って採点した。適用後 24 時間後にはフルオレセイン染色によって角膜の損傷を確認した。結果は EEC、米国 EPA 及び GHS 分類基準に従って判定した。

結果： 観察した刺激性変化の採点は次表のとおりである。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

項目			最高評点*	適用後時間 (時間)					
				1	24	48	72		
非洗眼群	動物 番号 3401 (雌)	角膜混濁	程度(A)	4	0	0	0	0	
			面積(B)	4	4**	4	4	4	
		虹彩(A)		2	0	0	0	0	
		結膜	発赤(A)	3	1	0	0	0	
			浮腫(B)	4	1	0	0	0	
			分泌物(C)	3	2	0	0	0	
		動物 番号 3402 (雌)	角膜混濁	程度(A)	4	0	0	0	0
				面積(B)	4	4	4	4	4
			虹彩(A)		2	0	0	0	0
	結膜		発赤(A)	3	2	0	0	0	
			浮腫(B)	4	1	0	0	0	
			分泌物(C)	3	2	0	0	0	
	動物 番号 3403 (雌)	角膜混濁	程度(A)	4	0	0	0	0	
			面積(B)	4	4	4	4	4	
		虹彩(A)		2	0	0	0	0	
		結膜	発赤(A)	3	2	0	0	0	
			浮腫(B)	4	1	0	0	0	
			分泌物(C)	3	2	0	0	0	
合計***			330	28	0	0	0		
平均***			110	9.3	0	0	0		

* : 判定基準の最高評点

** [申請者注 : 角膜混濁がみられていない面積が評点 4 (3/4~全体) という意味。]

*** : 申請者が Draize 法による評価点を算出した。

$$\text{角膜評点 (A} \times \text{B} \times 5) + \text{虹彩評点 (A} \times 5) + \text{結膜評点 ((A+B+C) \times 2)$$

いずれの動物にも角膜及び虹彩に変化はみられなかった。適用 1 時間後に結膜発赤 (スコア 1~2)、浮腫 (スコア 1)、分泌物 (スコア 2) が全動物にみられたが、これらの変化は適用後 24 時間には消失した。

以上の結果から、Directive 67/548/EEC の判定基準によると、本剤の分類は必要ない。

U.S.EPA の判定基準によると、本剤はカテゴリー IV (刺激性なし) に分類される。結膜発赤におけるスコア 1 は陽性反応ではないと判断される。

GHS 分類の判定基準によると、本剤は「区分外」に分類される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

(4) 皮膚感作性

① モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Buehler 法)

(資料 製毒 5)

試験機関 :

報告書番号 :

報告書作成年 : 年 [GLP 対応]

検体純度 : 10.2%水和剤 (ゾーベック エニケード)

組成 オキサチアピプロリン ; 10.2%

界面活性剤 等 ; 89.8%

供試動物 : ハートレー系白色モルモット、若齢成獣、体重 ; 雄 354~460g

検体感作群雄 20 匹、検体非感作群雄 10 匹

観察期間 : 48 時間

試験操作 : [Buehler 法]

投与量設定根拠 ;

観察項目 : 惹起処置終了から 24 時間及び 48 時間後に、適用部位の紅斑及び浮腫の有無を下記の基準に基づいて肉眼的に観察した。

皮膚反応の程度	評点
紅斑なし	0
極めて軽微な紅斑。通常融合なし。*	0.5
軽微な紅斑。通常融合している。	1
中等度の紅斑	2
重度の紅斑、時に浮腫を伴う。	3

* : 陽性反応とは判断されない。

評価方法 ; 感作反応動物数は、検体処置動物において評点 1 以上の皮膚反応が観察された動物数とする。但し、無処置動物に評点 1 以上の皮膚反応が観察された場合、無処置動物における最高評点を超える評点が観察された検体処置動物数とする。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

結果： 各時点における感作変化が認められた動物数を下表に示す。

群	感作		供試動物数	感作反応動物数												陽性率 (%)	
				24 時間後						48 時間後						24 h	48 h
				皮膚反応評点					計	皮膚反応評点					計		
				0	0.5	1	2	3		0	0.5	1	2	3			
検体	100% 検体	50% 検体	20	4	10	5	1	0	6/20	9	7	4	0	0	4/20	30	20
	無処置	50% 検体	10	8	2	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0	0/10	0	0
陽性対照*	100% HCA**	100% HCA	10	0	8	2	0	0	2/10	5	5	0	0	0	0/10	20	0
	無処置	100% HCA	5	5	0	0	0	0	0/5	5	0	0	0	0	0/5	0	0

*試験完了日：2013年4月26日

**HCA：alpha-Hexylcinnamaldehyde

検体処理群動物では軽度（評点1）の感作性反応が24時間後に5例、中等度（評点2）の反応が1例観察された。48時間後には軽度（評点1）の反応が4例観察された。

陽性対照群においては、24時間後に軽度（評点1）の反応が2例、48時間後に評点1以上の反応を示した動物はなかった。

以上の結果から、検体の皮膚感作性は陽性であると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

② モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) [参考]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

