

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

整理番号 _____

農 薬 抄 録

一般名： ポリオキシン（D亜鉛塩）

（用途別種類名）殺菌剤

作成年月日 1976年11月30日

2012年12月27日 改訂

2017年 9月11日 改訂

（作成会社） 科研製薬株式会社

（作成責任者・所属） 特薬企画部

	（会社名）	（担当部課）	（担当者名）	（TEL）
連絡先	科研製薬株式会社	特薬企画部		

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

	頁
I. 開発の経緯	1 - 6
II. 物理的・化学的性状	7 - 19
III. 生物活性	20 - 21
IV. 適用及び使用上の注意	22 - 28
V. 残留性及び環境中予測濃度算定関係	29 - 40
VI. 有用動植物等に及ぼす影響	41 - 58
VII. 使用時安全上の注意、解毒法等	59 - 60
VIII. 毒性	
1. 原体	T-1 - T-115
2. 製剤	F-1 - F-36
IX. 動植物及び土壌等における代謝分解	M-1 - M-105
開発年表	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

I. 開発の経緯

1) 起源又は発見の経緯及び開発の経緯

(1) 発見・開発の経緯

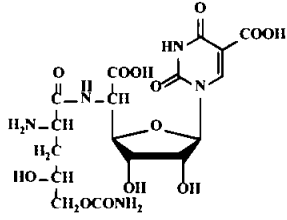
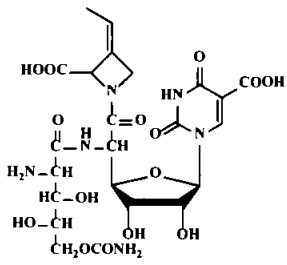
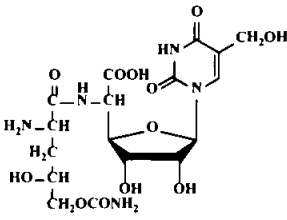
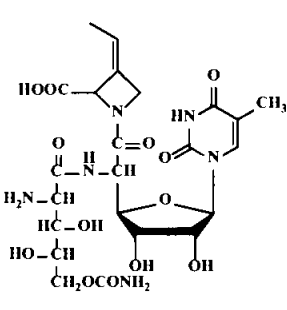
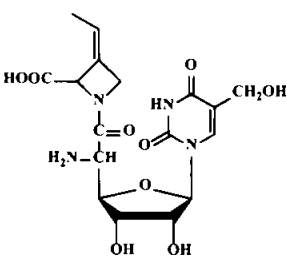
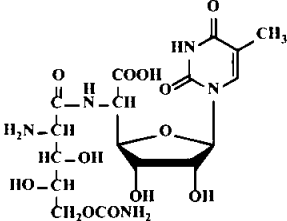
1961年にブラストサイジン S がイネいもち病の防除に開発されたのに引き続き、農薬として有望な物質を探索するために、財団法人理化学研究所の鈴木らは、科研化学株式会社（現、科研製薬株式会社）及び東亜農薬株式会社（現、クミアイ化学工業株式会社）の密接な協力のもとに抗菌活性を示す物質のスクリーニングを行った。

その結果、1962年に *Streptomyces cacaoi* var. *asoensis* と同定された菌から分離された物質がイネ紋枯病に対し、顕著な効果を持つことが見出された。この物質は構造の類似した複合物である事がわかり、その物質の総称としてポリオキシンと命名された。ポリオキシン (polyoxin) の命名の由来は分子中の酸素 (oxygen) が非常に多い (poly) ことによる。

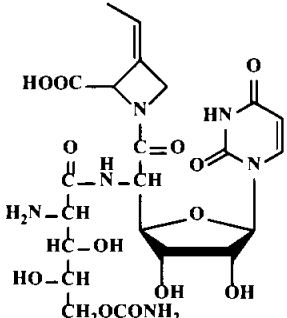
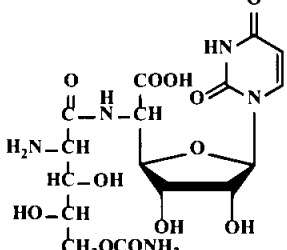
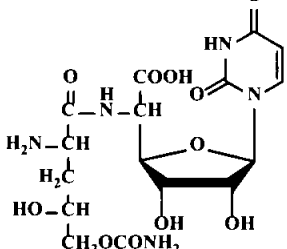
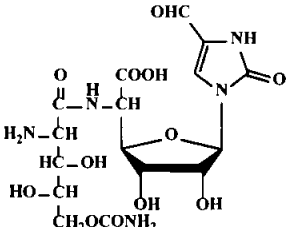
その後の抽出分離研究により、1964年9月にはポリオキシン A が、続いて翌年3月にポリオキシン B が、さらに翌々年にはポリオキシン D、ポリオキシン E、ポリオキシン F、及びポリオキシン G が次々と分離された。現在までにポリオキシン A～ポリオキシン N までの 14 成分が知られている。

名称		構造式	分子式	分子量
一般名	化学名 (IUPAC)			
ポリオキシン A	1-[5-(2-amino-5-O-carbamoyl-2-deoxy-L-xyloamido)-1,5-dideoxy-1-(1,2,3,4-tetrahydro-5-hydroxymethyl-2,4-dioxypyrimidinyl)-β-D-allofuranuronoyl]-3-ethylidene-2-azetidincarboxylic acid		C ₂₃ H ₃₂ N ₆ O ₁₁	616.5
ポリオキシン B	5-(2-amino-5-O-carbamoyl-2-deoxy-L-xyloamido)-1,5-dideoxy-1-(1,2,3,4-tetrahydro-5-hydroxymethyl-2,4-dioxypyrimidinyl)-β-D-allofuranuronic acid		C ₁₇ H ₂₅ N ₅ O ₁₃	507.4
ポリオキシン C	5-amino-1,5-dideoxy-1-(1,2,3,4-tetrahydro-5-hydroxymethyl-2,4-dioxypyrimidinyl)-β-D-allofuranuronic acid		C ₁₁ H ₁₃ N ₃ O ₈	317.3
ポリオキシン D	5-(2-amino-5-O-carbamoyl-2-deoxy-L-xyloamido)-1-(5-carboxy-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxypyrimidinyl)-1,5-dideoxy-β-D-allofuranuronic acid		C ₁₇ H ₂₃ N ₅ O ₁₄	521.4

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

ホ [®] リオキシンE	5-(2-amino-5- <i>O</i> -carbamoyl-2,3-dideoxy-L-xylonamido)-1-(5-carboxy-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxypyrimidinyl)-1,5-dideoxy-β-D-allofuranuronic acid		C ₁₇ H ₂₃ N ₅ O ₁₃	505.4
ホ [®] リオキシンF	1-[5-(2-amino-5- <i>O</i> -carbamoyl-2-deoxy-L-xylonamido)-1-(5-carboxy-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxypyrimidinyl)-1,5-dideoxy-β-D-allofuranuronoyl]-3-ethylidene-2-azetidinecarboxylic acid		C ₂₃ H ₃₀ N ₆ O ₁₅	630.5
ホ [®] リオキシンG	5-(2-amino-5- <i>O</i> -carbamoyl-2,3-dideoxy-L-xylonamido)-1,5-dideoxy-1-(1,2,3,4-tetrahydro-5-hydroxymethyl-2,4-dioxypyrimidinyl)-β-D-allofuranuronic acid		C ₁₇ H ₂₅ N ₅ O ₁₂	491.4
ホ [®] リオキシンH	1-[5-(2-amino-5- <i>O</i> -carbamoyl-2-deoxy-L-xylonamido)-1,5-dideoxy-1-(1,2,3,4-tetrahydro-5-methyl-2,4-dioxypyrimidinyl)-β-D-allofuranuronoyl]-3-ethylidene-2-azetidinecarboxylic acid		C ₂₃ H ₃₂ N ₆ O ₁₃	600.5
ホ [®] リオキシンI	1-[5-amino-1,5-dideoxy-1-(1,2,3,4-tetrahydro-5-hydroxymethyl-2,4-dioxypyrimidinyl)-β-D-allofuranuronoyl]-3-ethylidene-2-azetidinecarboxylic acid		C ₁₇ H ₂₂ N ₄ O ₉	426.4
ホ [®] リオキシンJ	5-(2-amino-5- <i>O</i> -carbamoyl-2-deoxy-L-xylonamido)-1,5-dideoxy-1-(1,2,3,4-tetrahydro-5-methyl-2,4-dioxypyrimidinyl)-β-D-allofuranuronic acid		C ₁₇ H ₂₅ N ₅ O ₁₂	491.4

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

<p>ポリオキシンK</p>	<p>1-[5-(2-amino-5-<i>O</i>-carbamoyl-2-deoxy-L-xylonamido)-1,5-dideoxy-1-(1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxypyrimidinyl)-β-D-allofuranuronoyl]-3-ethylidene-2-azetidincarboxylic acid</p>		<p>$C_{22}H_{30}N_6O_{13}$</p>	<p>586.5</p>
<p>ポリオキシンL</p>	<p>5-(2-amino-5-<i>O</i>-carbamoyl-2-deoxy-L-xylonamido)-1,5-dideoxy-1-(1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxypyrimidinyl)-β-D-allofuranuronic acid</p>		<p>$C_{16}H_{23}N_5O_{12}$</p>	<p>477.4</p>
<p>ポリオキシンM</p>	<p>5-(2-amino-5-<i>O</i>-carbamoyl-2,3-dideoxy-L-xylonamido)-1,5-dideoxy-1-(1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxypyrimidinyl)-β-D-allofuranuronic acid</p>		<p>$C_{16}H_{23}N_5O_{11}$</p>	<p>461.4</p>
<p>ポリオキシンN</p>	<p>5-(2-amino-5-<i>O</i>-carbamoyl-2-deoxy-L-xylonamido)-1,5-dideoxy-1-(4-formyl-2,3-dihydro-2-oxo-1H-imidazolyl)-β-D-allofuranuronic acid</p>		<p>$C_{16}H_{23}N_5O_{12}$</p>	<p>477.4</p>

ポリオキシン剤の開発は科研化学株式会社、東亜農薬株式会社及び日本農薬株式会社の3社により行われた。ポリオキシンの各成分はそれぞれ構造上密接な関係にあり、広範囲にわたる糸状菌に対しそれぞれ異なる選択的抗かび作用を持つ。なかでもポリオキシンDはイネ紋枯病に高い防除効果を持つことが認められた。しかしながら、残効性に乏しい欠点があり、水に不溶性の亜鉛塩にすることで効果の安定化を図った。その後の研究で、亜鉛塩となるものはポリオキシンD、ポリオキシンE、ポリオキシンFであり、このうち、ポリオキシンE、ポリオキシンFはイネ紋枯病に対する効果が非常に弱かつ含有量もごく微量であることが分かった。このため、ポリオキシンD亜鉛塩として開発を進めることとした。

ポリオキシンD亜鉛塩の製剤は当初イネ紋枯病に開発されたが、現在は主に芝やそ菜のリゾクトニア病害の防除に用いられている。

1983年に「ポリオキシンZ水和剤」が、1997年には「ポリオキシンZドライフロアブル」登録され、主として *Rhizoctonia* 菌、*Helminthosporium* 菌による芝の病害の防除に使用されている。さらに「ベジターボDF」

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

は 2011 年 8 月に、「ジオゼット水和剤」は 2014 年 10 月に登録され、主にそ菜類の病害に使用されている。

(2) ポリオキシシン D 亜鉛塩について

ポリオキシシン D は *Streptomyces cacaoi* var. *asoensis* の培養液から得られる物質であり、定量分析には力価検定法を用いる。

ポリオキシシン D 亜鉛塩の力価は「PsDu/g」で示し、標準ポリオキシシン D 1 μ g(重量)が *Pellicularia filamentosa f.sasakii* ACI-1134* に対して示す力価をいう。

*現在は *Rhizoctonia solani* Kuhn ACI -1134

尚、ポリオキシシン亜鉛塩の含量分析は HPLC による機器分析が既に確立されており、米国、カナダ及びニュージーランドの登録においては、原体中や製剤中のポリオキシシン D の機器分析法が導入されている。

名称		構造式	分子式	分子量
一般名	化学名			
ポリオキシシン D 亜鉛塩	zinc 5-(2-amino-5- <i>O</i> -carbamoyl-2-deoxy-L-xylonamido)-1-(5-carboxy-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxypyrimidinyl)-1,5-dideoxy- β -D-allofuranuronate		C ₁₇ H ₂₂ N ₅ O ₁₁ Zn	586.76

諸外国での登録状況及び使用状況

米国、カナダ、ニュージーランドなどの農業先進国におけるリスクアセスメントにおいてポリオキシシン D 亜鉛塩は毒性が極めて低いことからヒトへの健康影響の可能性が無視できると評価され、ADI (ADE) および残留基準値の設定が不要であると結論づけられている。台湾においては、MRL 免除物質としてリスト化されている。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

米国では本剤の作用機作、安全性から1997年にbiochemical pesticideとして登録(EPA Reg. No. 68173-1)されている。2007年に食用作物への適用拡大のために米国環境保護庁(EPA)にて健康影響評価と基準値評価がなされ、毒性のエンドポイントが特定されないため、ADIは設定されず、また個別作物のMRL規制対象も設定されていない。また、米国EPAは2012年にポリオキシンD 亜鉛塩の残留物への暴露によって幼児及び子供を含む消費者に危害が生じる可能性はないと結論に至った。従ってGAPに従い使用される場合は全ての農作物の残留基準値の設定は免除されている。カナダにおいては2016年にカナダ保健省病害虫管理規制局(PMRA)において、IT申請におけるリスク評価が行われ、全ての農作物に残留基準値を設定する必要がないと判断された。また、ニュージーランドでは2016年にそれぞれニュージーランド環境保護庁(NZ-EPA)および第一産業省(MPI)の農薬及び動物用医薬品グループ(ACVM)での評価が終了し、ADEの免除および残留基準値設定不要な化合物としての結論が出されリストに掲載された。

さらに、ポリオキシンD 亜鉛塩はヒトおよび動物用医薬品として使用されることがなく、細菌に対して抗菌活性を示さないことから耐性菌が出現することにより医療上の問題に発展していく可能性はほとんどないと考えられる。なお、これまでの国内外における長年の使用経験の中で、ヒトの健康に重大な影響を及ぼしたとする報告はない。

外国における使用状況は次の通りである。使用方法については特段の規制は受けていない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

ポリオキシシン D 亜鉛塩

国名	登録年	適用作物	適用病害名
大韓民国	1989	水稲、甘柿、西瓜、芝、薬用 にんじん 他	紋枯病、円星落葉病、つる枯病、 ブラウンパッチ、斑点病 他
米国	1997	芝、きゅうり、アーモンド、 ぶどう 他	ブラウンパッチ、うどんこ病、斑点 病、灰色かび病 他
	2012	全作物の残留基準値設定 免除	
	2014	Post-harvest 登録	
メキシコ	2008	グラジオラス、トマト 他	灰色かび病
台湾	2008	水稲、メロン、アスパラガス	紋枯病、つる枯病、茎枯病
ニュージーランド	2016	リンゴ	うどんこ病
		全作物の残留基準値設定 免除	
カナダ	(2017)	芝、リンゴ、ブルーベリー、 ぶどう 他	ブラウンパッチ、うどんこ病、斑点 病、灰色かび病 他

参考情報

米国官報(Federal Register/Vol.62, No. 182/Friday, September 19, 1997):

Kaken Pharmaceutical Co., Ltd.; Approval of Pesticide Product Registrations

米国官報(Federal Register/Vol.73, No. 224/Wednesday, November 19, 2008):

Polyoxin D Zinc Salt; Exemption from the Requirement of a Tolerance

米国官報 (Federal Register/Vol.77, No. 177/Wednesday, September 12, 2012):

Polyoxin D Zinc Salt; Amendment to an Exemption From the Requirement of a Tolerance

ニュージーランド EPA STAFF REPORT (2015 年):

Application for approval to import ESTEEM for release

カナダ PMRA Science Evaluation Report (2017 年)

II. 物理的・化学的性状

1. 有効成分の名称及び化学構造

1) 一般名

和名：ポリオキシシ

英名：polyoxin

2) 別名

商品名：ポリオキシシ Z

3) 化学名

MAFF 名：ポリオキシシ D 亜鉛塩 (polyoxin D zinc salt)

IUPAC 名

5-(2-アミノ-5-O-カルバモイル-2-デオキシ-L-キシロンアミド)-1-(5-カルボキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2,4-ジオキソピリミジン)-1,5-ジデオキシ-β-D-アロフランウロン酸亜鉛塩

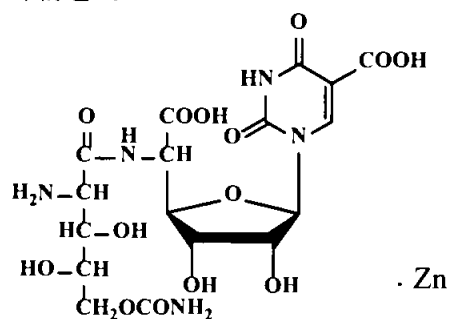
zinc 5-(2-amino-5-O-carbamoyl-2-deoxy-L-xylonamido)-1-(5-carboxy-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxypyrimidinyl)-1,5-dideoxy-β-D-allofuranuronate

CAS 名

5-[[2-アミノ-5-O-(アミノカルボニル)-2-デオキシ-L-キシロノイル]アミノ]-1-(5-カルボキシ-3,4-ジヒドロ-2,4-ジオキソ-1(2H)-ピリミジン)-1,5-ジデオキシ-β-D-アロフランウロン酸亜鉛塩

zinc 5-[[2-amino-5-O-(aminocarbonyl)-2-deoxy-L-xylonoyl]amino]-1-(5-carboxy-3,4-dihydro-2,4-dioxo-1(2H)-pyrimidinyl)-1,5-dideoxy-β-D-allofuranuronate

4) 構造式



5) 分子式	ポリオキシシ D 亜鉛塩	C ₁₇ H ₂₃ N ₅ O ₁₄ Zn
6) 分子量	ポリオキシシ D 亜鉛塩	586.76
7) CAS No.	ポリオキシシ D 亜鉛塩	146659-78-1

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

2. 有効成分の物理的・化学的性状
(ポリオキシシン D)

項目	測定値 (測定条件)		測定方法	試験機関 (報告年)	
1)色調	2.5Y 9/0.5(JIS Z8721) 類白色 (自然光下、常温常圧)		官能試験 9農産第 5089 号	科研製薬 (1998 年)	
2)形状	固体粉末 (自然光下、常温常圧)		官能試験 9農産第 5089 号		
3)臭気	無臭 (常温常圧)		官能試験 9農産第 5089 号		
4)比重	0.838g/mL (23℃) 嵩密度		CIPAC MT-33	科研製薬(1999 年)	
5)融点	測定不能 (180℃以上で分解)		省略理由書	—	
6)沸点	測定不能 (180℃以上で分解)		省略理由書		
7)蒸気圧	133Pa 以下 (20,30,40℃)		OECD104 静的方法	化学品検査協会(1999)	
8)解離定数	pKa 1=2.66 (20℃±1℃) pKa 2=3.69 (20℃±1℃) pKa 3=7.89 (20℃±1℃) pKa 4=10.20 (20℃±1℃)		OECD112 滴定法 9農産第 5089 号	住化分析センター (2000 年) (GLP)	
9)溶解度	水 (脱塩蒸留水)	35.4g/L, 30℃ (±0.5℃) (pH3.5)	フラスコ法 OECD105	科研製薬 (1999 年)	
	有機溶媒	アセトン	0.011g/L (20℃±0.5℃)		フラスコ法 OECD105
		ジクロロメタン	0.0011g/L 以下(20℃±0.5℃)		
		酢酸エチル	0.0011g/L 以下(20℃±0.5℃)		
		トルエン	0.0011g/L 以下(20℃±0.5℃)		
		メタノール	0.175g/L (20℃±0.5℃)		
ヘキサン	0.0011g/L 以下(20℃±0.5℃)				
10)n-オクタノール/ 水分配 係数	Log ₁₀ Pow= -1.45 (pH3.7, 23℃)		OECD107 フラスコ振とう法	科研製薬 (1998 年)	
11)生物濃縮係 数	n-オクタノール/水分配係数が 3.5 未満のため未実施				
12)土壌吸着 係数	分解により測定不能		別添土壌中での安定性試 験参照 OECD106	科研製薬 (2000 年)	
13)加水分解性	半減期 pH4 : 安定 pH7 : 15.4 日 (25℃)、 5.2 日 (35℃) pH9 : 13.1 日 (25℃)、 4.2 日 (35℃)		OECD 111	科研製薬 (1994 年)	
	加水分解動態試験における推定半減期(DT50) pH4: 301.3 日 (0.01M 緩衝液、25±0.5℃) pH5: 231.0 日 (0.01M 緩衝液、25±0.5℃) pH7: 32.5 日 (0.01M 緩衝液、25±0.5℃) pH9: 9.1 日 (0.01M 緩衝液、25±0.5℃)		12 農産第 8147 号 EPA/Subdivision N:161-1 EU Guidelines	Ricerca Biosciences, LLC (2009 年) (GLP)	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

項目	測定値 (測定条件)		測定方法	試験機関 (報告年)
	滅菌蒸留水	7日間で分解せず (133~165W/m ² 25°C 280~500nm)	12農産第8147号	日本エコテック (2002年) (GLP)
14)水中光分解性	<p>水中光分解動態試験における半減期 (照射強度 37.42W/m²、300-400nm、25±1°C)</p> <p>自然水:0.4日 pH 5 緩衝液:4.0日 pH 7 緩衝液:2.3日 pH 9 緩衝液:1.3日</p> <p>東京春季太陽光換算の半減期(報告書記載)</p> <p>自然水:1.6日 pH 5 緩衝液:18.3日 pH 7 緩衝液:9.3日 pH 9 緩衝液:3.4日</p> <p>東京春季太陽光換算の半減期(申請者算定)</p> <p>自然水:1.9日 pH 5 緩衝液:19.2日 pH 7 緩衝液:11.0日 pH 9 緩衝液:6.3日</p> <p>注)13生産第3986号に記載の換算方法に基づいて申請者が算定した半減期</p>		12農産第8147号 EPA/Subdivision N:161-2 EU Guidelines	Ricerca Biosciences, LLC (2009年) (GLP)
15)安定性	対熱	空気 :180°Cまで安定	DSC法 TG/DAT法 OECD113	化学品検査協会 (1999年)
16)スペクトル	UV/VIS,IR		UV/VIS: OECD101 IR: 臭化カリウム錠剤法	科研製薬(1999)
	MS, ¹ H-NMR		9農産第5089号	科研製薬(1998)

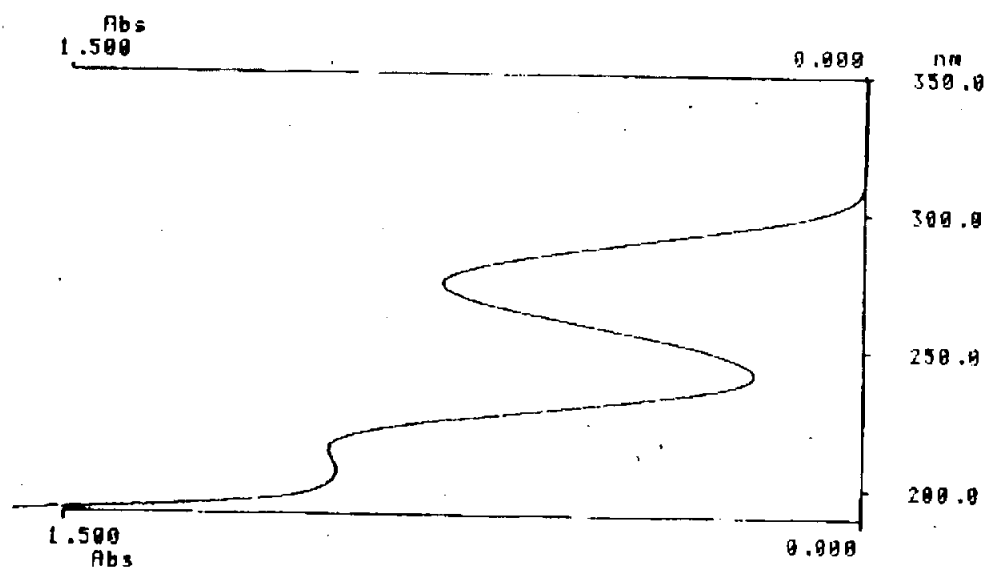
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

16) スペクトル (ポリオキシシンDのフリー体の測定結果)

① UV/VIS スペクトル (蒸留水 pH 3.9) (石英セル・1cm)

吸収波長極大 (λ_{max}) およびモル吸収係数 (ϵ)

溶媒	λ_{max}	モル吸収係数 (ϵ_{max})
蒸留水	212.5	12749
	273.9	10070



TITLE: POD(DW) 11:19 AM 7/30/99
 SCAN SPEED: 120.0 nm/min RESPONSE: MEDIUM
 BANDPASS: 2.00nm

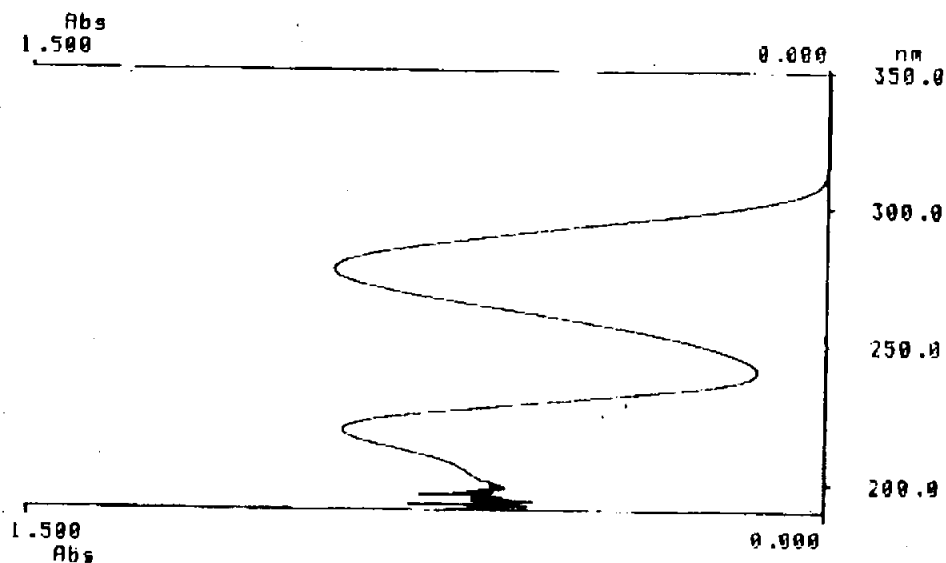
NO.	WAVELENGTH	TYPE	ABSORBANCE
1	273.9 nm	PEAK	0.7948 Abs
2	212.5 nm	PEAK	1.0062 Abs
	241.3 nm	VALLEY	0.2037 Abs
	264.8 nm	VALLEY	0.3984 Abs

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

②UV/VIS スペクトル(酸性 pH 1.7) (石英セル・1cm)

吸収波長極大 (λ_{max}) およびモル吸収係数 (ϵ)

溶媒	λ_{max}	モル吸収係数 (ϵ_{max})
0.05N 塩酸水溶液	218.4	11533
	276.7	11772



TITLE: POD(0.05mol/lHCl) 11:58 AM 7/30/99
 SCAN SPEED: 120.0 nm/min RESPONSE: MEDIUM
 BANDPASS: 2.00nm

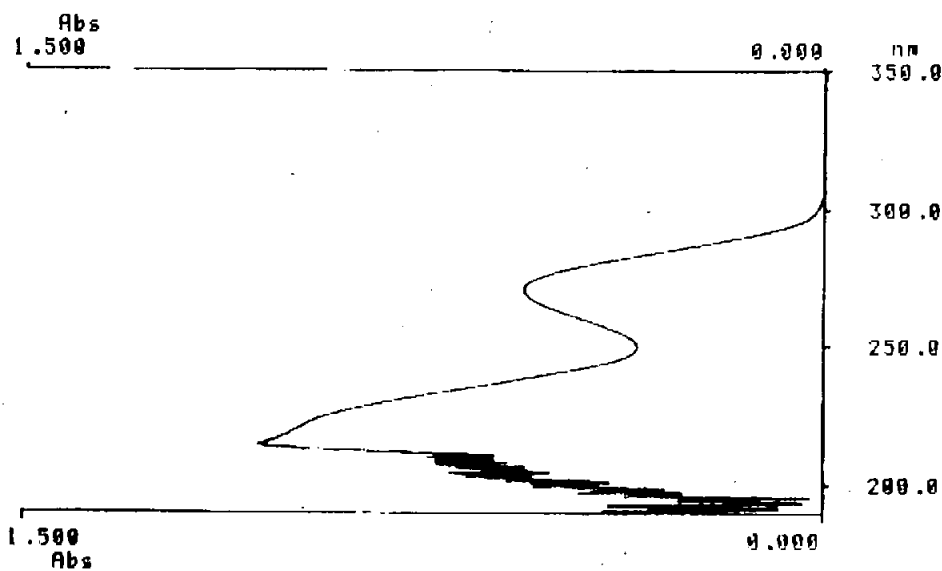
NO.	PEAK	VALLEY
1	276.7 nm 0.9300 Abs	249.2 nm 0.1307 Abs
2	218.4 nm 0.9111 Abs	198.2 nm 0.6036 Abs

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

③UV/VIS スペクトル(アルカリ性 pH 12.1) (石英セル・1cm)

吸収波長極大(λ_{max})およびモル吸収係数(ϵ)

溶媒	λ_{max}	モル吸収係数 (ϵ_{max})
0.05N 水酸化ナトリウム水溶液	214.2	13531
	270.7	7114



TITLE: P00(0.05mol/lNaOH) 1:35 PM 7/30/99
 SCAN SPEED: 120.0 nm/min RESPONSE: MEDIUM
 BANDPASS: 2.00nm

NO.	PEAK	VALLEY
1	270.7 nm 0.5661 Abs	249.3 nm 0.3529 Abs
2	214.2 nm 1.0649 Abs	193.6 nm 0.0374 Abs

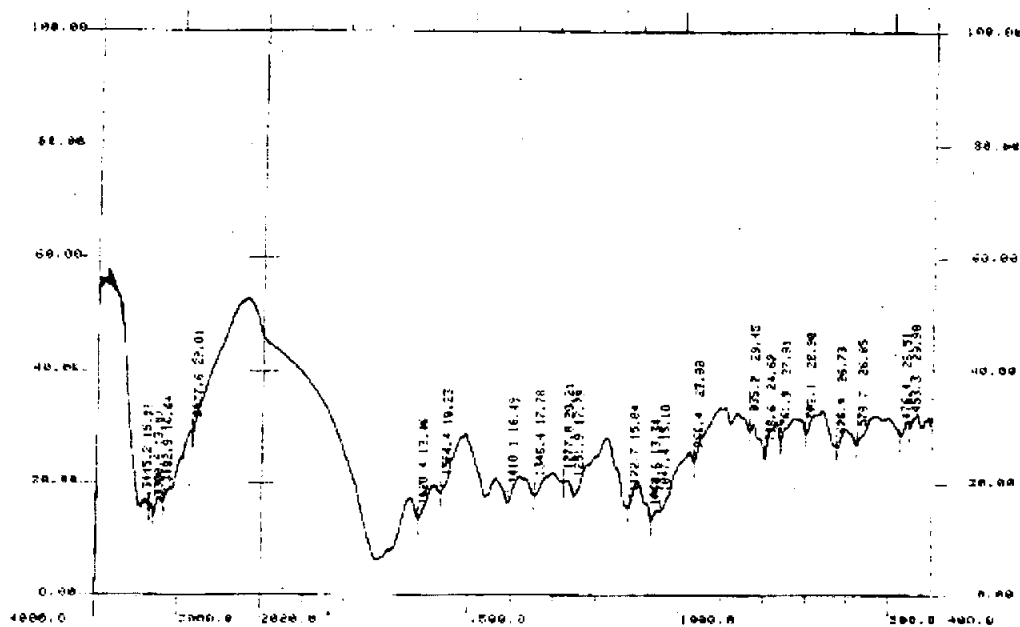
④IR スペクトル

分析条件

分析機器: Shimadzu FT IR-4200 赤外分光光度計(パルスフーリエ変換装置、内部標準付)

分析法: 臭化カリウム錠剤法

ピーク位置/cm ⁻¹	帰属
3371	OH/NH伸縮
3344	OH/NH伸縮
3301	OH/NH伸縮
1720~	COO-基の伸縮
1620	アミド基のC=O伸縮
1122	2級アルコールのC-O伸縮
1069	エーテルのC-O-Cの伸縮および変角
1047	1級アルコールのC-O伸縮



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

⑤MS スペクトル

分析条件

分析機器：フローインジェクションエレクトロスプレー質量分析計 (ESI-MS)

Finnigan MAT TSQ-7000 型 質量分析装置

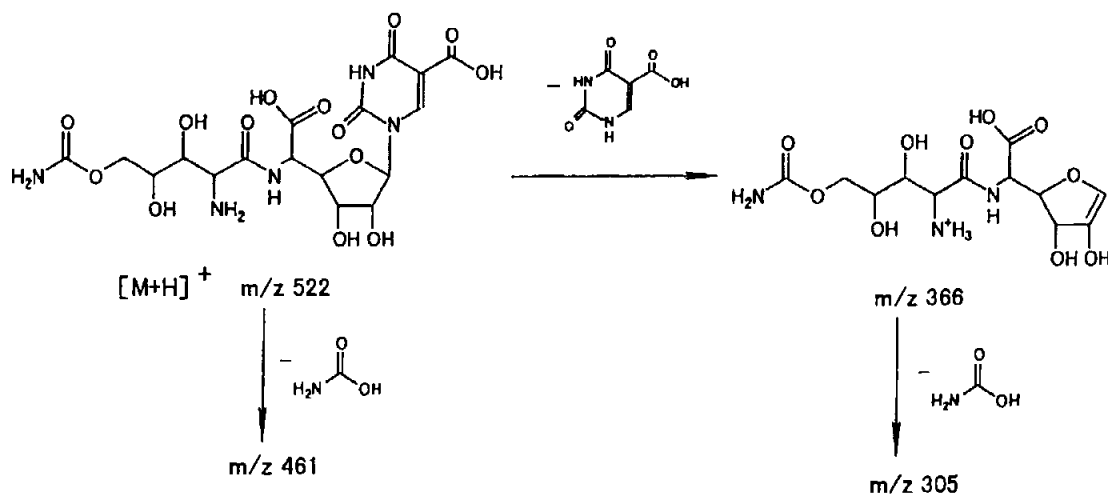
試料調製：ポリオキシシン D 100 μ g/mL 水溶液

陽イオン、陰イオンスペクトルともに、予測構造と一致する分子量521の化学種に由来すると思われるイオンを示した。

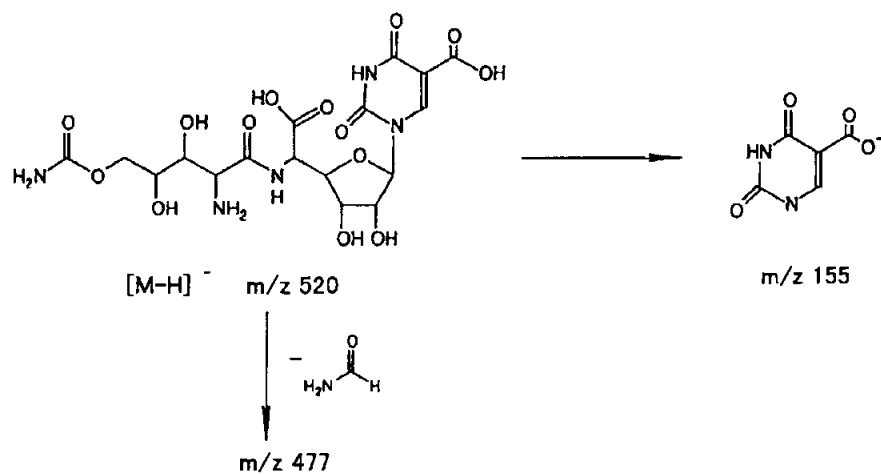
陽イオンスペクトルは、擬分子イオン[M+H]⁺ m/z 522が認められた。

陰イオンスペクトルは、擬分子イオン[M-H]⁻ m/z 520が認められた。

Positive ions



Negative ions



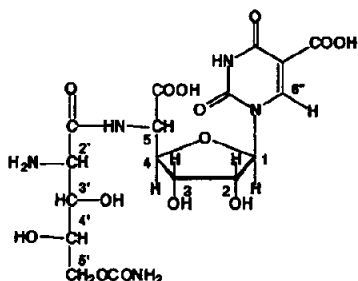
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

⑥¹H-NMR スペクトル

分析条件

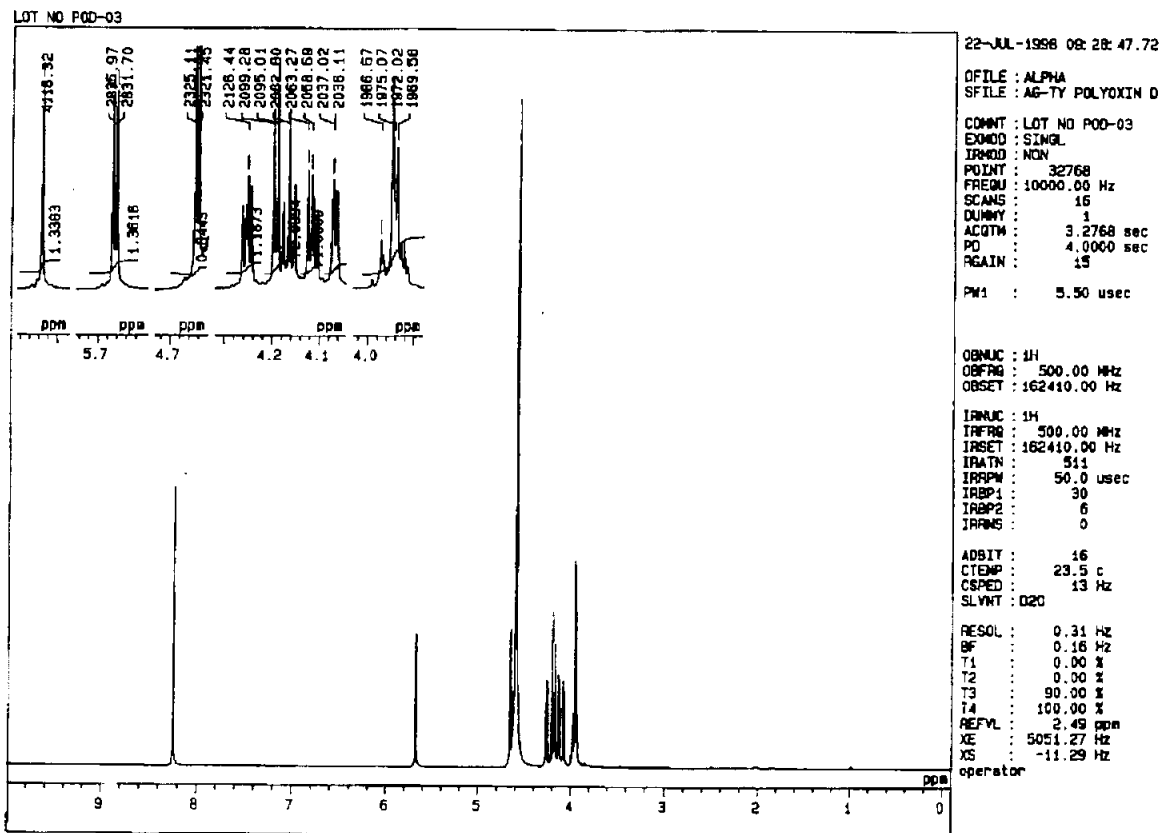
装置	LEOLJNM-500 FT NMR SYSTEM 500 MHz
溶 媒	D ₂ O

帰 属



Atom Number	¹ H Chemical Shift (δ)
1	5.67 (1H)
2	4.12 (1H)
3	4.17 (1H)
4	4.25 (1H)
5	4.65 (1H)
2'	4.19 (1H)
3'	4.07 (1H)
4'	3.90-4.00 (1H)
5'	3.90-4.00 (1H)
6''	8.23 (1H)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）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科研製薬（株）にある。

3. 原体の成分組成

区分	名称		構造式	分子式	分子量	含有量	
	一般名	化学名				規格値	通常値
有効成分	ポリリキシン	ポリリキシン D 亜鉛塩*	 <p>同族体の構造は p.4 参照</p>	C ₁₇ H ₂₂ N ₅ O ₁₄ Zn	586.76		
		5-(2-アミノ-5-O-カルバモイル-2-デオキシ-L-キシロンアミド)-1-(5-カルボキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2,4-ジオキソヒリミジン-6-イル)-β-D-アロフランuron 酸亜鉛塩 (IUPAC)					
原体混在物							

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

4. 製剤の組成

(1) 単剤

1) 2.25%水和剤

ポリオキシシン D 亜鉛塩	2.25%
(ポリオキシシン D として 20,000PsDu/g)	
鉍物質微粉、界面活性剤 等	97.75%

2) 0.55%エアゾル

ポリオキシシン D 亜鉛塩	0.55%
(ポリオキシシン D として 4,900PsDu/g)	
溶剤、噴射剤 等	99.45%

3) 11.3%水和剤

ポリオキシシン D 亜鉛塩	11.3%
(ポリオキシシン D として 100,000PsDu/g)	
界面活性剤、無機塩 等	88.7%

4) 10.0%水和剤

ポリオキシシン D 亜鉛塩	10.0%
(ポリオキシシン D として 89,000PsDu/g)	
界面活性剤、無機塩 等	90.0%

(2) 混合剤

1) イミノクタジンアルベシル酸塩・ポリオキシシン水和剤

イミノクタジンアルベシル酸塩	15.0%
ポリオキシシン D 亜鉛塩	5.6%
(ポリオキシシン D として 50,000PsDu/g)	
鉍物質微粉、界面活性剤 等	79.4%

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

III. 生物活性

1. 活性の範囲

ポリオキシシンDの抗菌スペクトラムは次の通りである。

供試菌	菌糸生育阻止最低濃度 (ppm)
稲・いもち病菌 <i>Pyricularia oryzae</i>	3.12
稲・ごま葉枯病菌 <i>Cochliobolus miyabeanus</i>	6.25
稲・紋枯病菌 <i>Rhizoctonia solani</i>	< 1.56
稲・小黑菌核病菌 <i>Helminthosporium sigmaideum var. irregulare</i>	6.25
稲・小粒菌核病菌 <i>Leptosphaeria solvinii</i>	100
なし・黒斑病菌 <i>Alternaria kikuchiana</i>	50
ぶどう・晩腐病菌 <i>Glomerella cingulata</i>	> 100
トマト・葉かび病菌 <i>Cladosporium fulvum</i>	100
きゅうり・つるわれ病菌 <i>Fusarium oxysporum f. cucumerinum</i>	> 100
からまつ・先枯病菌 <i>Guignardia laricina</i>	100

2. 作用機構

ポリオキシシンDは種々の植物病原糸状菌に対し強い菌糸生育阻害効果を有する。また、これらの植物病原菌の胞子が発芽する際にポリオキシシンに接触すると、発芽管は球状に膨化し胞子の大きさは1～3倍に達する（以下、球形膨化現象と称す）。写真1はりんご斑点落葉病 (*Alternaria mali*) の正常発芽、写真2はポリオキシシンDと同じ作用機構のポリオキシシンBを処理した場合の球形膨化現象（異常発芽）を示したものである。このようにポリオキシシンは正常発芽を完全に阻止する。



写真1. 正常発芽（無処理）



写真2. 異常発芽（ポリオキシシンB処理）

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

IV. 適用及び使用上の注意

1. 適用雑草の範囲及び使用方法

1) 単剤

(1) 2.25%水和剤（ポリオキシシンDとして20,000PsDu/g）

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ポリオキシシンを含む農薬の総使用回数
芝	葉腐病（ブラウンパッチ） 葉腐病（ラージパッチ）	500～ 1000倍	発病初期	6回以内	1㎡当り 1L散布	6回以内
	ヘルミントスポリウム葉枯病 カーブアラリア葉枯病	500倍				
	疑似葉腐病 （春はげ症）					
芝 （日本芝） 芝 （バントグラス）	フェアリーリング病	250倍	発病初期	1㎡当り 10L散布		

(2) 2.25%水和剤（ポリオキシシンDとして20,000PsDu/g）

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ポリオキシシンを含む農薬の総使用回数
きゅうり	うどんこ病 灰色かび病	1000倍	100～ 300 L/10a	収穫前日 まで	2回以内	散布	2回以内
キャベツ	株腐病			収穫14日 前まで	3回以内		7回以内（種子浸漬は1回以内、1000倍希釈灌漑は1回以内、2500倍希釈灌漑は2回以内、散布は3回以内）
レタス 非結球レタス	すそ枯病						3回以内
ねぎ	黒斑病 さび病						3回以内

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

(3) 0.55%エアゾル (ポリオキシシンDとして 4,900PsDu/g)

作物名	適用病害虫名	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ポリオキシシンを含む農薬の総使用回数
りんご	腐らん病 銀葉病	剪定時及び病患部削り取り直後	5回以内	剪定後の切り口、病患部の削除跡に噴射	5回以内 (散布は3回以内)

(4) 11.3%水和剤 (ポリオキシシンDとして 100,000PsDu/g)

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ポリオキシシンを含む農薬の総使用回数
日本芝	葉腐病(ラジバッチ)	1000倍	発病初期	6回以内	1㎡当り 0.25~0.5L 散布	6回以内
		2000倍			1㎡当り 1L 散布	
	ヘルミトスボリウム葉枯病	1000倍			1㎡当り 0.25~0.5L 散布	
		2000倍			1㎡当り 1L 散布	
	カーブラリア葉枯病	1000倍	1㎡当り 0.25~0.5L 散布			
		2000倍	1㎡当り 1L 散布			
	疑似葉腐病(春はげ症)	1000倍	休眠期前		1㎡当り 0.25~0.5L 散布	
		2000倍			1㎡当り 1L 散布	
	疑似葉腐病(象の足跡)	1000倍	6回以内		1㎡当り 0.5L 散布	
		2000倍			1㎡当り 1L 散布	
	フェアリーリンク病	250倍			1㎡当り 2L 散布	
		500倍			1㎡当り 0.5~1L 散布	
西洋芝(ペントグラス)	葉腐病(ブラウンバッチ)	1000倍		発病初期	1㎡当り 0.25~0.5L 散布	
		2000倍			1㎡当り 1L 散布	
	ヘルミトスボリウム葉枯病	1000倍			1㎡当り 0.25~0.5L 散布	
		2000倍			1㎡当り 1L 散布	
	カーブラリア葉枯病	1000倍			1㎡当り 0.25~0.5L 散布	
		2000倍			1㎡当り 1L 散布	
	炭疽病	500倍			1㎡当り 0.25L 散布	
	フェアリーリンク病	250倍			1㎡当り 2L 散布	
		500倍	1㎡当り 0.5~1L 散布			

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

(5) 10.0%水和剤 (ポリオキシシンDとして 89,000PsDu/g)

作物名	適用病害虫名	希釈 倍数	使用液量	使用時期	本剤の 使用回数	使用方法	ポリオキシシンを含む農 薬の総使用回数
キャベツ	株腐病	2000 倍	100~300L /10a	収穫 14 日前まで	3 回以内	散布	7 回以内 (種子浸漬は 1 回 以内、1000 倍希釈 灌注は 1 回以内、 2500 倍希釈灌注 は 2 回以内、散布 は 3 回以内)
レタス	すそ枯病 灰色かび病						3 回以内
ねぎ	黒斑病 さび病						3 回以内
きゅうり	灰色かび病 うどんこ病			収穫前日まで	2 回以内		2 回以内

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

2) 混合剤

(1) イミノクタジンアルベシル酸塩 (15.0%)・ポリオキシシン (5.6%) 水和剤

(ポリオキシシンDとして 50,000PsDu/g)

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	イミノクタジンを含む農薬の総使用回数	ポリオキシシンを含む農薬の総使用回数
西洋芝 (ヘントグラス)	ダラースポット病	200倍	0.1 L/m ²	発病初期	6回以内	散布	8回以内	6回以内
	葉腐病(フラクソハッチ)	1000倍	0.5 L/m ²					
	ダラースポット病 炭疽病							
日本芝	ヘルミントスポリウム葉枯病 カーブリア葉枯病							

(2) シアゾファミド(20.0%)・ポリオキシシン (9.0%) 水和剤

(ポリオキシシンDとして 80,000 PsDu/g)

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	シアゾファミドを含む農薬の総使用回数	ポリオキシシンを含む農薬の
西洋芝 (ヘントグラス)	葉腐病 (フラクソハッチ)	2000倍	0.5L/m ²	発病初期	6回以内	散布	6回以内	6回以内
		1000倍	0.25L/m ²					
	ビシム病	2000倍	0.5L/m ²					
	ビシム病 炭疽病 赤焼病	1000倍	0.25L/m 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科研製薬（株）にある。

2. 使用上の注意事項

1) 単剤

(1) 2.25%水和剤

- (1) 使用量に合わせ秤量し、使いきること。
- (2) 散布液調製後はできるだけ速やかに散布すること。

(2) 2.25%水和剤

- (1) 使用量に合わせ秤量し、使いきること。
- (2) 散布液調製後はできるだけ速やかに散布すること。
- (3) 本剤の使用に当たっては使用量、使用時期、使用方法を誤らないように注意し、特に初めて使用する場合は、病害虫防除所等機関の指導を受けることが望ましい。

(3) 11.3%水和剤

- (1) 使用量に合わせ薬液を調製し、使いきること。
- (2) 疑似葉腐病（春はげ症）、葉腐病（ラージパッチ）の多発が予想される場合には、散布回数を増加することが望ましい。
- (3) ベントグラスに対し高濃度（250倍）で使用する場合、高温時の散布では葉が黄化することがあるので注意すること。

(4) 10.0%水和剤

- (1) 使用量に合わせ薬液を調製し、使いきること。
- (2) 散布液調製後はできるだけ速やかに散布すること。
- (3) 本剤の使用に当たっては使用量、使用時期、使用方法を誤らないように注意し、特に初めて使用する場合は、病害虫防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。

(5) 0.55%エアゾル

- (1) 使用前に十分缶を振ってから噴射すること。
- (2) りんご腐らん病、銀葉病の病斑を見つけ次第、直ちに病患部を大きめに完全に削り取り、その傷あと及び周辺部に十分噴射すること。
また、剪定、整枝による切口や環状はく皮部にも予防的に噴射すること。
- (3) 噴射直後の降雨は効果を低下させるおそれがあるので、降雨の予想される場合には、使用はさけること。
- (4) 本剤の噴射部分に軽い枯れ込みを生ずることがあるので注意すること。
- (5) 本剤の使用に当たっては使用量、使用時期、使用方法を誤らないように注意し、特に初めて使用する場合は、病害虫防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。

2) 混合剤

- (1) イミノクタジンアルベシル酸塩（15.0%）・ポリオキシシン（5.6%）水和剤
（ポリオキシシンDとして 50,000PsDu/g）

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

- (1) 使用量に合わせて薬液を調製し、使い切ること。
- (2) 本剤はイミノクタジンを含む農薬であるので、他のイミノクタジンを含む農薬の使用回数と合わせ、作物ごとの総使用回数の範囲内で使用すること。
- (3) ばら、西洋なし（ル レクチエ）、もも（缶詰用品種）、かき（西村早生）に対して薬害を生じるので、かからないように注意すること。
- (4) 蚕に対して毒性があるので桑にかからないように注意して散布すること。
- (5) 本剤の使用に当たっては、使用量、使用時期、使用方法を誤らないように注意し、特に初めて使用する場合は、病害虫防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。

(2) シアゾファミド(20.0%)・ポリオキシシン (9.0%) 水和剤

(ポリオキシシン Dとして 80,000PsDu/g)

- (1) 使用量に合わせて秤量し、使いきること。
- (2) 予防効果主体の剤なので発病初期に散布すること。
- (3) 蚕に対して影響があるので、周辺の桑葉にはかからないようにすること。
- (4) 本剤の使用に当たっては使用量、使用時期、使用方法を誤らないように注意し、特に初めて使用する場合は、病害虫防除所等機関の指導を受けることが望ましい。

3. 水産動植物に有毒な農薬については、その旨

1) 単剤

(1) 2.25%水和剤

水産動植物（甲殻類、藻類）に影響を及ぼす恐れがあるので、河川、養殖池等に飛散、流入しないよう注意して使用すること。

(2) 2.25%水和剤

この登録に係る使用方法では該当がない。

(3) 0.55%エアゾル

この登録に係る使用方法では該当がない。

(4) 11.3%水和剤

水産動植物（藻類）に影響を及ぼす恐れがあるので、河川、養殖池等に飛散、流入しないよう注意して使用すること。

(5) 10.0%水和剤

この登録に係る使用方法では該当がない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

2) 混合剤

(1) イミノクタジンアルベシル酸塩 (15.0%)・ポリオキシシン (5.6%) 水和剤

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

(2) シアゾファミド(20.0%)・ポリオキシシン (9.0%) 水和剤

- (1) 使用残りの薬液が生じないように調製を行い、使い切ること。散布器具及び容器の洗浄水は、河川等に流さないこと。また、空容器、空袋等は水産動植物に影響を与えないよう適切に処理すること。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

V. 残留性及び水質汚濁性

1. 作物残留

1) 分析法の原理と操作概要

原理

ポリオキシンは水溶性、両性のヌクレオシド系抗生物質であり、その定量は抗菌作用を利用した生物検定法によって行われる。分析試料には生物検定を妨害する物質が爽雑するので、先ず低架橋度の強酸型イオン交換樹脂にポリオキシンを選択的に吸着させ、次いで樹脂からの溶出液に含まれる無機塩を活性炭カラムで分離する。この場合、ポリオキシンの活性炭に対する不可逆的吸着を少なくするためにアニリンによる活性炭の前処理が必要である。このようなクリーンアップによって妨害物質は除去されるので、生物検定でポリオキシンの残留量を求めることができる。

操作

磨砕均一化した試料をメタノールで抽出し、強酸性陽イオン交換樹脂（ダウエックス 50WX）で精製後、更にクロマトグラフ用活性炭素で精製し、*Rhizoctonia solani* ACI 1134 を試験菌として生物検定を行う。

2) 分析対象の化合物

一般名：ポリオキシンド

化学名：5-(2-アミノ-5-*O*-カルバモイル-2-デオキシ-L-キシロンアミド)-1-(5-カルボキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2,4-ジオキソピリミジニル)-1,5-ジデオキシ-β-D-アロフランウロン酸

分子式：C₁₇H₂₃N₅O₁₄

分子量：521.39

代謝経路図中での記号：A

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

3) 残留試験結果

①11.3%水和剤

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年 度	剤 型 (有効成分量) 希釈倍数又は使用 量(10 7-ル当たり) 使 用 方 法	試 料 調製場所	使 用 回 数	経 過 日 数	分析結果(ppm)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					親化合物		親化合物	
					最高値	平均値	最高値	平均値
					(財)東京顕微鏡院		日本エコテック(株)	
きゅうり (施設) 果実 (果梗を除く) 平成14年度	水和剤(11.3%)、 2000倍 200L/10a、散布	群馬植防	0	-	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
			3	1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
			3	3	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
	水和剤(11.3%)、 2000倍 300L/10a、散布	岐阜植防	0	-	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
			3	1	0.1	0.1	0.3	0.3
			3	3	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1

②10.0%水和剤

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年 度	剤 型 (有効成分量) 希釈倍数又は使用 量(10 7-ル当たり) 使 用 方 法	試 料 調製場所	使 用 回 数	経 過 日 数	分析結果(ppm)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					親化合物		親化合物	
					最高値	平均値	最高値	平均値
					(財)東京顕微鏡院		科研製薬(株)	
キャベツ (露地) 葉球 (外側変質葉 及びしんを除く) 平成21年度	水和剤(10.0%)、 2000倍 300L/10a、散布	群馬植防	0	-	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
			4	7	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
			4	14	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
			4	21	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
	水和剤(10.0%)、 2000倍 216L/10a、散布	愛知植防	0	-	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
			4	7	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
			4	14	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
			4	21	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年 度	剂 型 (有効成分量) 希釈倍数又は使用 量(10 アール当たり) 使用 方 法	試 料 調製場所	使 用 回 数	経 過 日 数	分析結果(ppm)				
					公的分析機関		社内分析機関		
					親化合物		親化合物		
					最高値	平均値	最高値	平均値	
					(財)東京顕微鏡院		科研製薬(株)		
結球レタス (施設) 茎葉 (外側変質葉 及びしんを除 く) 平成 21 年度	水和剤(10.0%)、 2000 倍 200~275L/10a、散 布	日植防研 牛久	0	-	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	
			3	7	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	
			3	14	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	
			3	21	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	
	水和剤(10.0%)、 2000 倍 300L/10a、散布	群馬植防	0	-	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	
			3	7	<0.1	<0.1	0.3	0.3	
			3	14	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	
			3	21	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	
					(財)東京顕微鏡院		科研製薬(株)		
ねぎ (露地) 茎葉 (外皮及びひ げ根を除く) 平成 22 年度	水和剤(10.0%)、 2000 倍 179L/10a、散布	青森植防	0	-	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	
			3	7	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	
			3	14	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	
			3	21	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	
	水和剤(10.0%)、 2000 倍 200L/10a、散布	岐阜植防	0	-	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	
			3	7	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	
			3	14	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	
			3	21	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	
					日本エコテック(株)				
かきちしゃ (露地) 茎葉 (変質葉を除 く) 平成 23/25 年 度	水和剤(10.0%)、 2000 倍 156L/10a、散布	日植防 宮崎	0	-	—	—	<0.1	<0.1	
			3	7	—	—	<0.1	<0.1	
			3	14	—	—	<0.1	<0.1	
			3	21	—	—	<0.1	<0.1	
		水和剤(10.0%)、 2000 倍 200L/10a、散布	福島植防	0	-	—	—	<0.1	<0.1
				3	7	—	—	<0.1	<0.1
				3	14	—	—	<0.1	<0.1
				3	21	—	—	<0.1	<0.1

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年 度	剤 型 (有効成分量) 希釈倍数又は使用 量(10アール当たり) 使 用 方 法	試 料 調製場所	使 用 回 数	経 過 日 数	分析結果(ppm)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					親化合物		親化合物	
					最高値	平均値	最高値	平均値
たちししゃ (露地) 茎葉 (変質葉を除く) 平成 23/25 年 度	水和剤(10.0%)、 2000 倍 156L/10a、散布	日植防 宮崎	0	-	—	—	<0.1	<0.1
			3	7	—	—	<0.1	<0.1
			3	14	—	—	<0.1	<0.1
			3	21	—	—	<0.1	<0.1
	水和剤(10.0%)、 2000 倍 200L/10a、散布	福島植防	0	-	—	—	<0.1	<0.1
			3	7	—	—	<0.1	<0.1
			3	14	—	—	<0.1	<0.1
			3	21	—	—	<0.1	<0.1
				日本エコテック(株)				
美味タス (露地) 茎葉 (変質葉を除く) 平成 25/26 年 度	水和剤(10.0%)、 2000 倍 166.7L/10a、散布	福島植防 郡山	0	-	—	—	<0.1	<0.1
			3	7	—	—	<0.1	<0.1
			3	14	—	—	<0.1	<0.1
			3	21	—	—	<0.1	<0.1
	水和剤(10.0%)、 2000 倍 153L/10a、散布	日植防 宮崎	0	-	—	—	<0.1	<0.1
			3	7	—	—	<0.1	<0.1
			3	14	—	—	<0.1	<0.1
			3	21	—	—	<0.1	<0.1

③0.9%エアゾル

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年 度	剤 型 (有効成分量) 希釈倍数又は使用 量(10アール当たり) 使 用 方 法	試 料 調製場所	使 用 回 数	経 過 日 数	分析結果(ppm)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					親化合物		親化合物	
					最高値	平均値	最高値	平均値
りんご (露地・無 袋)、果実 (芯及び果梗 を除く) 平成 3 年度	スプレー(0.9%)、 原液 100mL/1 樹、塗布	岩手園試	0	-	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
			5	1	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
			5	7	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
	スプレー(0.9%)、 原液 100mL/1 樹、塗布	長野 植防研	0	-	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
			5	1	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
			5	7	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

④0.6%塗布剤

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年 度	剤 型 (有効分量) 希釈倍数又は使用 量(10 7-ル当たり) 使 用 方 法	試 料 調製場所	使 用 回 数	経 過 日 数	分析結果(ppm)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					親化合物		親化合物	
					最高値	平均値	最高値	平均値
					北里研究所		科研化学(株)	
りんご (露地・無 袋)、果実 (芯及び果梗 を除く) 昭和51年度	塗布剤(0.6%)、 原液 20g/100cm ² /1 樹、 塗布	岩手園試	0	-	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
			5	1	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
			5	21	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
	塗布剤(0.6%)、 原液 20g/100cm ² /1 樹、 塗布	青森 りんご試	0	-	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
			5	1	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
			5	21	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

2. 乳汁試験

試験省略

試験省略理由：

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

3. 土壌残留

1) 分析法の原理と操作概要

原理

土壌に吸着したポリオキシンはリン酸二カリウム (K_2HP0_4) 溶液で効果的に抽出される。この抽出液を予めアニリン溶液で前処理した活性炭カラムに通すとポリオキシンは吸着し、無機塩は流出して両者を分離できるので、活性炭からの溶出液を用いて生物検定を行えばポリオキシンの残留量が測定できる。

操作

[容器内試験]

土壌試料(40g 乾土換算)にポリオキシンドを所定濃度となるように添加し、25°Cの恒温器に保存する。これを所定時間にとり出し、1M K_2HP0_4 溶液 400mL を加え 30 分間攪拌しろ過する。ろ過ケーキを 1M K_2HP0_4 溶液 400mL で再抽出し、両液を合せて pH6 とし、冷蔵庫に一晩放置する。生じた沈殿をろ別し、ろ液を 0.01% のアニリン溶液で処理した活性炭 2g のカラムに通し、水 50mL を送り流してからアセトン・水(3:2) 400mL でポリオキシンドを溶出する。溶出液を減圧で乾固し、残さを滅菌水に溶かして 10mL 定容とし *Rhizoctonia solani* Kuhn ACI -1134 を試験菌として生物検定をおこなう。

[圃場試験]

土壌 100g に 1M K_2HP0_4 溶液 1000mL を添加したものを室温で 30 分間攪拌しろ過する。ろ過ケーキを 1M K_2HP0_4 溶液 1000mL で再抽出し、両液を合せて pH6 とし、冷蔵庫に 1 晩放置する。生じた沈殿をろ別し、このろ液から乾土 40g に相当する量を取り、以下容器内試験と同じ方法で分析する。

2) 分析対象の化合物

一般名：ポリオキシンド

化学名：5-(2-アミノ-5-O-カルバモイル-2-デオキシ-L-キシロンアミド)-1-

(5-カルボキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2,4-ジオキソピリミジニル)-1,5-

ジデオキシ-β-D-アロフランウロン酸

分子式： $C_{17}H_{23}N_5O_{14}$

分子量：521.39

代謝経路図中での記号：A

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

3) 残留試験結果

①容器内試験

推定半減期：2日

分析機関：科研化学株式会社

No.	試料調整及び採取場所	被験物資の処理方法		経過日数	測定値 (mg/kg)	
		濃度・量	回数		ポリオキシシンD	
					最高値	平均値
1	西日本グリーン研究所	無添加	0	直前	<0.05	<0.05
		ポリオキシシン D	1	0	0.51	0.49
		亜鉛塩	1	1	0.42	0.34
		0.8ppm	1	2	0.25	0.22
		(40g 乾土)	1	3	0.16	0.15
			1	5	0.07	0.06
			1	7	<0.05	<0.05
			1	10	<0.05	<0.05
	(洪積砂土)畑地 昭和56年	ポリオキシシン D	1	0	5.34	5.12
		亜鉛塩	1	1	3.51	3.31
		8ppm	1	2	2.61	2.50
		(40g 乾土)	1	3	2.73	2.44
			1	5	2.16	1.94
			1	7	1.26	1.16
			1	10	0.55	0.48
			1	15	0.39	0.34
			1	30	0.14	0.12
	1	45	0.08	0.08		
2	日本植物防疫協会研究所	無添加	0	直前	<0.05	<0.05
		ポリオキシシン D	1	0	0.60	0.58
		亜鉛塩	1	1	0.60	0.54
		0.8ppm	1	2	0.51	0.48
		(40g 乾土)	1	3	0.40	0.40
			1	5	0.32	0.30
			1	7	0.27	0.26
			1	10	0.24	0.24
	(火山灰壤土)畑地 昭和56年		1	15	0.17	0.16
			1	30	<0.05	<0.05
			1	45	<0.05	<0.05
		ポリオキシシン D	1	0	6.08	5.95
		亜鉛塩	1	1	5.50	5.17
		8ppm	1	2	4.02	3.91
		(40g 乾土)	1	3	3.29	3.26
			1	5	2.51	2.50
			1	7	2.63	2.44
	1	10	2.22	2.15		
	1	15	2.18	2.12		
	1	30	1.56	1.50		
	1	45	0.80	0.79		

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

No.	試料調整及び採取場所	被験物資の処理方法		経過 日数	測定値 (mg/kg)	
		濃度・量	回数		ポリオキシシンD	
					最高値	平均値
3	日本植物防疫協会 牛久研究所	無添加	-	-	<0.05	<0.05
		ポリオキシシン D	1	0	0.66	0.64
		亜鉛塩	1	1	0.31	0.29
		0.8ppm	1	2	0.23	0.23
		(40g 乾土)	1	3	0.15	0.15
			1	5	0.07	0.07
			1	7	<0.05	<0.05
		1	10	<0.05	<0.05	
	(火山灰土 壤、軽埴土) 畑地 平成5年	ポリオキシシン D	1	0	6.85	6.71
		亜鉛塩	1	1	3.86	3.85
		8ppm	1	2	3.10	3.08
		(40g 乾土)	1	3	3.05	2.87
			1	5	2.16	2.13
			1	7	1.56	1.48
			1	10	1.34	1.30
		1	15	0.36	0.32	
	1	30	0.18	0.18		
	1	45	0.08	0.07		
4	日本植物防疫協会 高知試験農場	無添加	-	-	<0.05	<0.05
		ポリオキシシン D	1	0	0.67	0.66
		亜鉛塩	1	1	0.44	0.43
		0.8ppm	1	2	0.29	0.28
		(40g 乾土)	1	3	0.16	0.16
			1	5	0.07	0.07
			1	7	<0.05	<0.05
		1	10	<0.05	<0.05	
	(沖積、鉍質 土壌、埴壤土) 畑地 平成5年	ポリオキシシン D	1	0	6.55	6.48
		亜鉛塩	1	1	4.48	4.36
		8ppm	1	2	3.87	3.81
		(40g 乾土)	1	3	3.36	3.34
			1	5	1.68	1.63
			1	7	1.34	1.25
			1	10	1.03	0.99
		1	15	0.25	0.23	
	1	30	0.08	0.08		
	1	45	<0.05	<0.05		

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

②圃場試験

推定半減期：1日以下

分析機関：科研化学株式会社

No.	試料調整及び採取場所	被験物資の処理方法		経過日数	測定値 (mg/kg)	
		濃度・量	回数		ポリオキシシン D	
					最高値	平均値
1	西日本グリーン研究所 (洪積砂土) 畑地 昭和 56 年	ポリオキシシン D 亜鉛塩水和剤 (2.25%) 250 倍 1L/m ² 5 回	0	直前	<0.05	<0.05
			5	0	0.45	0.43
			5	3	0.17	0.16
			5	7	<0.05	<0.05
			5	14	<0.05	<0.05
			5	21	<0.05	<0.05
			5	30	<0.05	<0.05
2	日本植物防疫協会研究所 (火山灰壤土) 畑地 昭和 56 年	ポリオキシシン D 亜鉛塩水和剤 (2.25%) 250 倍 1L/m ² 5 回	0	直前	<0.05	<0.05
			5	0	1.30	1.28
			5	3	1.15	1.06
			5	7	0.77	0.74
			5	14	0.68	0.68
			5	21	0.32	0.32
			5	30	0.29	0.28
3	日本植物防疫協会 牛久研究所 (火山灰土壌、軽埴土) 畑地 平成 5 年	ポリオキシシン D 亜鉛塩水和剤 (2.25%) 25 倍 1L/m ² 5 回	0	直前	<0.05	<0.05
			5	0	5.05	5.00
			5	1	2.43	2.37
			5	3	2.05	2.00
			5	7	1.88	1.78
			5	14	1.10	1.05
			5	21	0.85	0.85
4	日本植物防疫協会 高知試験農場 (沖積、鉍質土壌、埴壤土) 畑地 平成 5 年	ポリオキシシン D 亜鉛塩水和剤 (2.25%) 25 倍 1L/m ² 5 回	0	直前	<0.05	<0.05
			5	0	0.93	0.93
			5	1	0.85	0.83
			5	3	0.78	0.77
			5	7	0.50	0.49
			5	14	0.42	0.40
			5	21	0.33	0.32
5	30	0.30	0.29			
5	60	<0.05	<0.05			

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

4. 後作残留

試験省略

試験省略理由:

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

5. 環境中予測濃度算定に関する試験成績

5-1. 水質汚濁性試験

試験省略

試験省略理由：

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

VI. 有用動植物等に及ぼす影響

1. 水産動植物に対する影響

(1) 原体

資料 No.	試験の種類 (検体)	供試 生物	1群当り の供試数	試験 方法	試験 水温 (°C)	LC ₅₀ またはEC ₅₀ 値 (mg/L)				試験機関 (報告年)
						24h	48h	72h	96h	
E-1.1 GLP	魚類 急性毒性 ()	コイ (<i>Cyprinus carpio</i>)	10	半止水式	21.5~22.8	>100	>100 (98.2)	>100	>100 (98.3)	財食品農 医薬品安 全性評価 センター (2005年)
E-1.2 GLP	シロコ類 急性 遊泳阻害 ()	材シロコ (<i>Daphnia magna</i>)	20	止水式	20.0~ 20.4	>10.0 (9.19)	4.08	—	—	財食品農 医薬品安 全性評価 センター (2005年)
E-1.3 GLP	藻類 生長阻害 ()	緑藻 (<i>Pseudokirchneriell a subcapitata</i> ATCC 22662 株)	初期濃度 1.1x10 ⁴ cells/mL	振とう 培養法	23.0~ 23.4	E _r C ₅₀ (0-72 時間) : 7.01* NOECr(0-72 時間) : 5 (4.31)				財食品農 医薬品安 全性評価 センター (2002年)

() 内は実測値 — : 測定せず * 申請者計算値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

(2) 製剤

資料 No.	試験の種類 (検体)	供試 生物	1群当り の供試数	試験 方法	試験 水温 (℃)	LC ₅₀ またはEC ₅₀ 値 (mg/L)				試験機関 (報告年)
						24h	48h	72h	96h	
E-1.4 GLP	魚類急性毒性 水和剤:2.25%	コイ (<i>Cyprinus carpio</i>)	10	半止 水式	20.6~ 21.1	184	184	166	166	助食品農医薬 品安全性評価 センター (2003年)
E-1.5 GLP	ミジンコ類急性 遊泳阻害 水和剤:2.25%	オオミジンコ (<i>Daphnia magna</i>)	20	止水式	19.3~ 19.7	>100	3.53	—	—	
E-1.6 GLP	藻類生長阻害 水和剤:2.25%	緑藻 (<i>Pseudokirchnerella subcapitata</i> ATCC22662株)	初期濃度 1.0x10 ⁴ cells/mL	振とう 培養法	23.0~ 23.9	ErC ₅₀ (0-72h) : 7.17* NOECr (0-72h) : 1.2				
E-1.7	魚類急性毒性 水和剤:11.25%	コイ (<i>Cyprinus carpio</i>)	10	止水式	25±1	91	91	90	90	助食品農医薬 品安全性評価 センター (1996年)
E-1.8 GLP	ミジンコ類急性 遊泳阻害 水和剤:11.25%	オオミジンコ (<i>Daphnia magna</i>)	20	止水式	19.9~ 20.4	>10	6.59	—	—	助食品農医薬 品安全性評価 センター (2004年)
E-1.9 GLP	藻類生長阻害 水和剤:11.25%	緑藻 (<i>Pseudokirchnerella subcapitata</i> ATCC22662株)	初期濃度 1.0x10 ⁴ cells/mL	振とう 培養法	23.0~ 23.9	ErC ₅₀ (0-72h) : 2.49* NOECr (0-72h) : 0.25				助食品農医薬 品安全性評価 センター (2003年)

値は設定濃度に元づく — : 測定せず * 申請者計算値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

水産動植物への影響に関する試験

(1) 原体

1) 魚類急性毒性試験

コイを用いた急性毒性試験

(資料 E-1.1)

試験機関：(財)食品農医薬品安全性評価センター

[GLP 対応]

報告書作成年：2005 年

被験物質：ポリオキシシン D 亜鉛塩 ()

供試生物：コイ (*Cyprinus carpio*)

1 群各 10 匹、標準体長：4.3~5.5cm (平均 4.7cm)、体重：1.9~3.7g (平均 2.6g)

方 法：

暴露条件；半止水式 (暴露期間 96 時間)

試験濃度；30、40、55、74、及び 100 mg/L (設定濃度)

希釈水；水道水を活性炭処理、残留塩素等を除去した後、十分通気したもの

環境条件；試験水量 50L/容器、溶存酸素濃度 6.5~8.0mg/L (飽和濃度の 74~91%)、pH6.0
~7.8、光条件は 16L、8D

試験液の調製方法；被験物質 1.50、2.00、2.75、3.70 及び 5.00g (それぞれ 30、40、55、
74、及び 100mg/L) 秤量し、それぞれに 2Na・EDTA2%溶液を 208mL ずつ加えて溶
解したものを基準液とした。各濃度区の希釈水 (水槽) にそれぞれの基準液の全
量を添加した後、テフロン棒で強く攪拌して試験水を調製した。

試験水温： 21.5~22.8℃

コイの暴露 24、48、72 及び 96 時間後に死亡個体数、毒性の兆候あるいは異常を記録した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

結 果：

試験濃度 (設定濃度) (mg/L)	0、30、40、55、74、100	
LC ₅₀ (mg/L) () 内は実測値	24 h	>100
	48 h	>100 (>98.2)
	72 h	>100
	96 h	>100 (>98.3)

ポリオキシシン D 亜鉛塩 100mg (試験開始時実測値 100.5mg/L) の試験水に 96 時間暴露した (96 時間後の実測値 98.3mg/L) コイの死亡率は 0%であった。また、対照群の死亡率も 0%であった。

ポリオキシシン D 亜鉛塩のコイに対する 96 時間の 50%致死濃度 (LC₅₀) は 100mg/L (実測値 98.3mg/L) 以上であった。

各濃度区の暴露期間中のポリオキシシン D 亜鉛塩実測濃度は、100mg/L 区で、98.2mg/L (暴露 48 時間後)、98.3mg/L (暴露 96 時間後) であった。また、実測濃度の設定濃度に対する割合はそれぞれ 98.2%および 98.3%であった。なお、対照区から被験物質 (ポリオキシシン D 亜鉛塩) は検出されなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

2) ミジンコ類急性遊泳阻害試験成績

オオミジンコを用いた急性遊泳阻害試験

(資料 E-1.2)

試験機関：(財)食品農医薬品安全性評価センター

[GLP 対応]

報告書作成年：2005 年

被験物質： ポリオキシシン D 亜鉛塩 ()

供試生物： オオミジンコ (*Daphnia magna*)

1 群各 20 頭 (生後 24 時間以内の幼体、5 頭/容器、4 連)

方 法：

暴露条件；止水式 (暴露期間 48 時間、5 頭/300 mL)

試験濃度；0.1, 0.3, 1, 3 及び 10 mg/L (設定濃度)

希 積 水；人工調製水 (Elendt M4 培地) 超純水を用いて希釈液を調製した。

環境条件；pH 8.1~8.6、溶存酸素濃度 7.5~8.0 mg/L (飽和濃度の 82-87%) 光条件は 16L、8D

試験液の調製方法；試験液調製用のビーカー (5L 容) を必要量用意し、それぞれに十分に
通気した希釈水を 3000 mL ずつ入れた。被験物質を 100mg 秤量し、希釈水を加え
て 100mL に定容し、これを各濃度調製用の基準液とした。各試験水調製用ビーカ
ーに基準液の所定量を添加し、テフロン棒で強く攪拌して試験水を調製した。調
製した試験水を各試験容器に 300 mL ずつ分注した。

試験水温： 20.0~20.4℃

オオミジンコの遊泳阻害の有無を暴露 24 及び 48 時間後に観察した。

結 果：

試験濃度 (設定濃度) (mg/L)	0, 0.1, 0.3, 1, 3, 10	
EC ₅₀ (mg/L)	24 h	>10.0 (>9.19)
()内は実測値 [95%信頼限界]	48 h	4.08 [2.42~8.81]

ポリオキシシン D 亜鉛塩に 48 時間暴露したミジンコの遊泳阻害率は、0.1、0.3、1、3 及び 10mg/L 区で、それぞれ 0、5、25、40、および 70%であった。また、暴露期間中の対照区の遊泳阻害率は 0%であった。各濃度区の暴露期間中のポリオキシシン D 亜鉛塩の実測濃度は、0.1、0.3、1、3 及び 10mg/L 区で、それぞれ 0.11、0.30、0.93、2.72 及び 9.19mg/L であ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

った。また、実測濃度の設定濃度に対する割合は、同様にそれぞれ 110、100、93、91 および 92%であった。なお、暴露開始時及び終了時の対照区からポリオキシン D 亜鉛塩は検出されなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

3) 藻類生長阻害試験成績

藻類を用いた生長阻害試験

(資料 E-1.3)

試験機関：(財)食品農医薬品安全性評価センター

[GLP 対応]

報告書作成年：2002 年

被験物質： ポリオキシン D 亜鉛塩 ()

供試生物： 藻類 (*Pseudokirchneriella subcapitata*, ATCC 22662 株)

初期濃度 1.1×10^4 cells/mL

方 法：

暴露条件；振とう培養（暴露時間 72 時間、100mL 試験培地/3 連）

希釈培地；OECD 推奨培地

環境条件；pH8.0~8.2、照明 人工照明、照度 4581 Lux

試験液の調製方法；前培養した藻類の細胞数を計測し、試験水中の細胞濃度が 1.0×10^4

cells/mL となるように試験培地に添加し、4000 mL の試験用水を調製した。200 mL 容ガラス製三角フラスコを必要数用意し、それぞれに 100 mL ずつ試験用水を入れた。秤量した被験物質を溶解助剤 (2Na・EDTA2%溶液) で溶解後、さらに試験培地を加え、規定量に定容したものを各試験区調製用の基準液とした。各基準液の規定量を各濃度区に添加することにより試験水を調製し、72 時間振とう培養した。

試験水温： 23.0~23.4°C (培養温度)

結 果：

試験濃度 (設定濃度) (mg/L)	0, 3, 4, 5, 7, 10	
ErC ₅₀ (mg/L) [95%信頼限界]	0~72h	7.01* [6.80-7.42]
NOECr (mg/L) () 内は実測値	0~72h	5 (4.31)

*申請者計算値

ポリオキシンD亜鉛塩に72時間暴露した藻類の50%成長阻害濃度は、藻類生長曲線下面積の比較(EbC₅₀)において6.47mg/L、藻類生長速度の比較(ErC₅₀)において、7.05mg/Lであった。最大無作用量は、5mg/L (実測値4.31mg/L) であった。対照区からは、ポリオキシンD亜鉛塩は検出されなかった。

暴露開始時の設定濃度に対する実測値の割合は、3mg/L 区で 96%、4mg/L 区で 91%、5mg/L

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

区で 94%、7mg/L 区で 92%、10mg/L 区で 93%であった。また、暴露終了時の設定濃度に対する実測値の割合は、3mg/L 区で 94%、4mg/L 区 81%、5mg/L 区で 86%、7mg/L 区で 87%、10mg/L 区で 88%であった

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

(2) 製剤

1) 魚類急性毒性試験

コイを用いた急性毒性試験

(資料 E-1.4)

試験機関：(財)食品農医薬品安全性評価センター

[GLP 対応]

報告書作成年：2003 年

被験物質：ポリオキシシン水和剤 (2.25%)

供試生物： コイ (*Cyprinus carpio*)

一群各 10 匹、標準体長；4.3~5.3cm (平均 4.7cm)、体重；1.8~3.3g (平均 2.3g)

方 法：

暴露条件；半止水式

環境条件；試験水量 50L/容器、pH 7.9~8.2、溶存酸素濃度 7.5~8.5mg/L

試験液の調製方法；被験物質 (100mg/L 区)、 (130mg/L 区)、 (170mg/L 区)、
(230mg/L 区)及び (300mg/L 区)を秤量し、各濃度区の試験用水に直接
加えた後、ガラス棒で強く攪拌して試験水とした。対照区は希釈水のみとした。

試験水温： 20.6~21.1°C

結 果：

試験濃度 (設定濃度) (mg/L)	0、100、130、170、230、300	
LC ₅₀ (mg/L)	24 h	184 ()
	48 h	184 ()
	72 h	166 ()
	96 h	166 ()

()内は有効成分換算値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

症状として 130mg/L 以上の濃度群で遊泳姿勢不安定及び自発運動減少が、170mg/L 以上の濃度群で横転状態が、230mg/L 群で表層遊泳が観察された。なお、130mg/L 群で観察された中毒症状（遊泳姿勢不安定及び自発運動減少）は暴露 72 時間後の観察時にのみ認められた一過性の症状であった。また対照群では暴露期間中、一般状態に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科研製薬（株）にある。

2) ミジンコ類急性遊泳阻害試験成績

オオミジンコを用いた急性遊泳阻害試験

(資料 E-1.5)

試験機関：(財)食品農医薬品安全性評価センター

[GLP 対応]

報告書作成年：2003 年

被験物質：ポリオキシシン水和剤 (2.25%)

供試生物：オオミジンコ (*Daphnia magna*)

一群各 20 頭 (生後 24 時間以内の個体)

方 法：

暴露条件；止水式、48 時間

環境条件；試験水量 100mL/1 容器 (20mL/頭)、生物数 20 頭/1 濃度区、

pH 7.9~8.2、溶存酸素濃度 7.7~8.2mg/L

試験液の調製方法；試験水調製用ビーカーに被験物質 500mg を入れ、試験用水を加えて 50mL に定容し基準液とした。基準液を試験用水で希釈して 0.3、1.0、3.0、10mg/L 区の試験液とした。また 30 及び 100mg/L 区は、各濃度区へ秤量した被験物質を直接添加し試験液とした。対照区は希釈水のみとした。

試験水温：19.3~19.7°C

結 果：

試験濃度 (設定濃度) (mg/L)	0、0.3、1.0、3.0、10、30、100	
EC ₅₀ (mg/L) [95%信頼限界]	24 h	>100 ()
	48 h	3.53 () [2.71~4.78]

()内は有効成分換算値

暴露期間中における対照群の遊泳阻害率は 10% 以下、試験液の溶存酸素濃度は飽和状態の 60% 以上であった。また対照群でミジンコが水面に浮いた状態も観察されず、試験条件を満たした。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

3) 藻類生長阻害試験成績

藻類を用いた生長阻害試験

(資料 E-1.6)

試験機関：(財)食品農医薬品安全性評価センター

[GLP 対応]

報告書作成年：2003 年

被験物質：ポリオキシシン水和剤 (2.25%)

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

初期濃度 1.0×10^4 cells/mL

方 法：

暴露条件；振とう培養、72 時間

環境条件；pH 8.1~8.2、照明 人工照明、照度 4412~4538Lux

試験液の調製方法；試験水中の細胞濃度が 1.0×10^4 cells/mL になるように、前培養液の所定量を試験培地に添加した溶液を試験用水とし、試験用水に所定量の被験物質を添加したものを試験液とした。対照区は試験用水のみとした。

試験水温：23.0~23.9°C (培養温度)

結 果：

試験濃度 (設定濃度) (mg/L)	0、0.6、1.2、2.5、5.0、10、20	
ErC ₅₀ (mg/L) [95%信頼限界]	0~72h	7.17* () [6.85~7.50]
NOECr (mg/L)	0~72h	1.2 ()

()内は有効成分換算濃度 *申請者計算値

暴露終了時における藻類の形態観察の結果、全ての濃度群において、被験物質暴露に起因する藻類細胞の形態変化や凝集等は観察されなかった。対照区の細胞の増殖が16倍以上であり試験条件を満たした。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

4) 魚類急性毒性試験

コイを用いた急性毒性試験

(資料 E-1.7)

試験機関：(財)食品農医薬品安全性評価センター

報告書作成年：1996年

被験物質：ポリオキシシン水和剤 (11.25%)

供試生物：コイ (*Cyprinus carpio*)

一群各 10 匹、標準体長； 4.8 ± 0.2 cm、体重； 2.4 ± 0.3 g

方 法：

暴露条件；止水式

環境条件；試験水量 50L/容器、pH 7.4~7.9、溶存酸素濃度 3.1~8.2mg/L

試験液の調製方法；被験物質 (35mg/L 区)、 (45mg/L 区)、 (60mg/L 区)、
(75mg/L 区)及び (100mg/L 区)を秤量し、各濃度区の試験用水に直接加
えた後、ガラス棒で強く攪拌して試験水とした。対照区は希釈水のみとした。

試験水温： $20 \pm 1^\circ\text{C}$

結 果：

試験濃度 (設定濃度) (mg/L)	0、35、45、60、75、100	
LC ₅₀ (mg/L)	24 h	91 ()
	48 h	91 ()
	72 h	90 ()
	96 h	90 ()

()内は有効成分換算値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

症状として 45mg/L 以上の濃度群で自発運動減少が、60mg/L 以上の濃度群で横転状態が観察された。なお、45mg/L 群で観察された中毒症状（自発運動減少）は暴露 24 時間後の観察時にのみ認められた。また 60 及び 75mg/L 群で観察された中毒症状（横転状態）は暴露 48 時間以降に回復傾向を示し、100mg/L 群で観察された中毒症状（横転状態）は暴露 96 時間後で回復が認められた。対照群では暴露期間中、一般状態に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科研製薬（株）にある。

5) ミジンコ類急性遊泳阻害試験成績

オオミジンコを用いた急性遊泳阻害試験

(資料 E-1.8)

試験機関：(財)食品農医薬品安全性評価センター

[GLP 対応]

報告書作成年：2004 年

被験物質：ポリオキシン水和剤 (11.25%)

供試生物：オオミジンコ (*Daphnia magna*)

一群各 20 頭 (生後 24 時間以内の個体)

方 法：

暴露条件；止水式、48 時間

環境条件；試験水量 100mL/1 容器 (20mL/頭)、生物数 20 頭/1 濃度区、

pH 7.8~8.0、溶存酸素濃度 7.1~7.7mg/L

試験液の調製方法；メスフラスコに被験物質 100mg を入れ、試験用水を加えて 100mL に定容し基準液とした。基準液を試験用水で希釈して 0.03、0.1、0.3、1.0、3.0、10mg/L 区の試験液とした。対照区は希釈水のみとした。

試験水温：19.9~20.4℃

結 果：

試験濃度 (設定濃度) (mg/L)	0、0.03、0.1、0.3、1.0、3.0、10	
EC ₅₀ (mg/L) [95%信頼限界]	24 h	>10 ()
	48 h	6.59 () [3.61~18.90]

()内は有効成分換算値

暴露期間中における対照群の遊泳阻害率は 0% であり、試験液の溶存酸素濃度は飽和状態の 60% 以上であった。また対照群でミジンコが水面に浮いた状態も観察されず、試験条件を満たした。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

6) 藻類生長阻害試験成績

藻類を用いた生長阻害試験

(資料 E-1.9)

試験機関：(財)食品農医薬品安全性評価センター

[GLP 対応]

報告書作成年：2003 年

被験物質：ポリオキシシン水和剤 (11.25%)

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

初期濃度 1.0×10^4 cells/mL

方 法：

暴露条件；振とう培養、72 時間

環境条件；pH 7.9~8.0、照明 人工照明、照度 4130~4410Lux

試験液の調製方法；試験水中の細胞濃度が 1.0×10^4 cells/mL になるように、前培養液の所定量を試験培地に添加した溶液を試験用水とし、試験用水に所定量の被験物質を添加したものを試験液とした。対照区は試験用水のみとした。

試験水温：23.0~23.9°C (培養温度)

結 果：

試験濃度 (設定濃度) (mg/L)	0、0.1、0.25、0.63、1.6、4、10	
ErC ₅₀ (mg/L) [95%信頼限界]	0h~72h	2.49* () [2.31~2.69]
NOECr (mg/L)	0h~72h	0.25 ()

()内は有効成分換算濃度 *申請者計算値

暴露終了時における藻類の形態観察の結果、10mg/L 群において、藻類細胞の膨張が観察された。対照区の細胞の増殖が 16 倍以上であり試験条件を満たした。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

2. 水産動植物以外の有用生物に対する影響

[蚕、ミツバチ、天敵]

No.	供試生物	1 試験区 当たりの 供試数	供試薬剤	試験方法 及び 投与量	試験結果	試験の実施 機関及び報 告年
E-2.1	カイコ 錦秋×鐘和 (4 齢起蚕)	20 頭 (3 反復)	(原体)	浸漬法 試験濃度:2100 mg/L 桑 葉を10秒間浸漬 風乾した桑葉を毎日給 餌	結繭まで中毒症状、 死亡は認められな かった	株エスコ 2001 年
E-2.2	セイヨウミツバチ (成虫 働き蜂) 羽化後 2-5 週間	10 頭 (5 反復)	(原体)	OECD ガイドライン 213 準拠 投 与 濃 度 9,375, 18,75, 37.5, 75, 150 μ g/20 μ L (シヨ糖 液) 混餌経口投与	LD ₅₀ : 28,774 μ g /頭 (96 時間)	日本植物防疫 協会研究所 2001 年
E-2.3	ホソヒラタアブ (幼虫)	5 頭 (4 反復)	(原体)	浸漬法 幼虫が生息している大 豆葉を1-2秒間浸漬、風 乾後無処理葉へ接種 試験濃度:2100 mg/L	死亡率0% (10日後)	株エスコ 2001 年
	ホソヒラタアブ (成虫)	5 頭 (4 反復)		浸漬法 成虫を1-2秒間浸漬後、 カップケージへ放飼 試験濃度:2100 mg/L	死亡率0% (5日後)	
E-2.4	ヤマトクサ カゲロウ (幼虫)	5 頭 (4 反復)	(原体)	浸漬法 幼虫を5秒間浸漬後、シ ャーレへ放飼 試験濃度:2100 mg/L	死亡率0% (14日後)	株エスコ 2001 年
E-2.5	ハリゲコモリ グモ	1 頭 (20 反復)	(原体)	浸漬法 虫体を5秒間浸漬後、シ ャーレへ放飼 試験濃度:2100 mg/L	死亡率5% (10日後)	株エスコ 2001 年

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

[鳥類]

NO	試験の種類・被 験物質	供試 生物	1群当りの 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 又はLC ₅₀ 及び無影響量	観察された 影響等	試験機関 (報告年)
E-2.6 GLP	鳥類影響試験 強制経口毒性 原体 ()	マガモ	雌雄 各5羽	単回経口 投与 カプセル	1470 2150	雌雄 >2150 mg/kg	死亡例：なし 臨床症状、肉眼的 病理検査，飼 料摂取量：異常 は認められなか った。	Bio-Life 社 米国（1992年）

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

Ⅶ. 使用時安全上の注意、解毒法等

1. 使用時安全上の注意事項

[単剤]

1) 2.25% 水和剤

- (1) 本剤は眼に対して刺激性があるので、眼に入らないよう注意すること。
眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当てを受けること。
- (2) 散布の際は農薬用マスク、手袋、長ズボン・長袖の作業衣などを着用すること。
作業後は直ちに手足、顔などを石けんでよく洗い、洗眼・うがいをするとともに衣服を交換すること。
- (3) 作業時に着用していた衣服等は他のものとは分けて洗濯すること。
- (4) かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。
- (5) 公園等で使用する場合は、散布中及び散布後（少なくとも散布当日）に小児や散布に関係のない者が散布区域に立ち入らないよう縄囲いや立て札を立てるなど配慮し、人畜等に被害を及ぼさないよう注意を払うこと。

2) 11.3% 水和剤

- (1) 本剤は眼に対して刺激性があるので、眼に入らないよう注意すること。
眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当てを受けること。
- (2) 散布の際は農薬用マスク、手袋、長ズボン・長袖の作業衣などを着用すること。
作業後は直ちに手足、顔などを石けんでよく洗い、洗眼・うがいをするとともに衣服を交換すること。
- (3) 作業時に着用していた衣服等は他のものとは分けて洗濯すること。
- (4) かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。
- (5) 公園等で使用する場合は、散布中及び散布後（少なくとも散布当日）に小児や散布に関係のない者が散布区域に立ち入らないよう縄囲いや立て札を立てるなど配慮し、人畜等に被害を及ぼさないよう注意を払うこと。

3) 0.55% エアゾル

- (1) 取扱いには注意すること。
- (2) 本剤は皮膚に対して刺激性があるので皮膚に付着しないよう注意すること。
付着した場合には直ちに石けんでよく洗い落とすこと。
- (3) 散布の際は農薬用マスク、手袋、長ズボン・長袖の作業衣などを着用すること。
散布後は直ちに手足、顔などを石けんでよく洗い、うがいをするとともに衣服を交換すること。
- (4) 作業時に着用していた衣服等は他のものとは分けて洗濯すること。
- (5) かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。
- (6) 人に向かって噴射しないこと。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

[混合剤]

1) シアゾファミド・ポリオキシシン水和剤

- (1) 本剤は眼に対して刺激性があるので、眼に入らないよう注意すること。
眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当てを受けること。
- (2) 散布の際は農薬用マスク、手袋、長ズボン・長袖の作業衣などを着用すること。
作業後は直ちに手足、顔などを石けんでよく洗い、洗眼・うがいをするとともに衣服を交換すること。
- (3) 作業時に着用していた衣服等は他のものとは分けて洗濯すること。
- (4) かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。
- (5) 公園等で使用する場合は、散布中及び散布後（少なくとも散布当日）に小児や散布に関係のない者が散布区域に立ち入らないよう縄囲いや立て札を立てるなど配慮し、人畜等に被害を及ぼさないよう注意を払うこと。

2) イミノクタジンアルベシル酸塩・ポリオキシシン水和剤

- (1) 誤飲、誤食などのないように注意すること。誤って飲み込んだ場合には吐き出させ、直ちに医師の手当を受けさせること。また、本剤使用中に身体に異常を感じた場合には、直ちに医師の手当を受けること。
- (2) 粉末は皮膚に対して弱い刺激性があるので、皮膚に付着しないよう注意すること。付着した場合には直ちに石けんでよく洗い落とすこと。
- (3) 散布の際は、農薬用マスク、不浸透性手袋、長ズボン・長袖の作業衣などとの接触を避けること。
- (4) 作業時に着用していた衣服などは、他の物と分けて洗濯すること。
- (5) かぶれやすい体質の人は作業をしないこと。また、施用した作物などに触れないこと。
- (6) 蚕に影響があるので、桑葉にかからないように注意すること。

2. 解毒方法及び治療法

中毒例の報告はない。

3. 製造時、使用時等における事故例

現在まで、その報告はない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

Ⅷ. 毒性

〈毒性試験一覧表〉

1. 原体を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	原体投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値 又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁	
T-1.1	急性毒性 7日間観察	ラット	♂10-12 ♀10-12	経口	0, 4800, 9600	♂♀ >9600	理化学研究所 (1971年)	T-7	
		マウス	♂11-13 ♀11-13	経口	0, 4800, 9600	♂♀ >9600			
T-1.2	急性毒性 7日間観察	ラット	♂12 ♀12	経口	0, 5000, 10000, 15000	♂♀ >15000	日本大学医学部 (1971年)	T-8	
		マウス	♂12 ♀12	経口	0, 5000, 10000, 15000	♂♀ >15000			
T-1.3 GLP	急性毒性 14日間観察	ラット	♂5 ♀5	経口	5000, 10000, 15000	♂ >15000 ♀ 10000- 15000	Ricerca, Inc. (1992年)	T-9	
T-1.4	急性毒性 7日間観察	ラット	♂10 ♀10	腹腔	♀ ♂ 167, 200, 240, 288, 346, 415, 498, 597, 717, 861	♂ 483 ♀ 455	科研化学株 (1972年)	T-11	
				皮下	♀ ♂ 1000, 3000, 5000	♂♀ >5000			
		マウス	♂10 ♀10	腹腔	♀ ♂ 121, 133, 146, 161, 177, 195, 214, 235	♂ 183 ♀ 171			
				皮下	♀ ♂ 1000, 3000, 5000, 10000	♂♀ >10000			
T-1.5	急性毒性 10日間観察	ラット	♂10 ♀10	経皮	300, 750	♂♀ >750	科研化学株 (1978年)	T-13	
T-1.6 GLP	急性毒性 14日間観察	ラット	♂5 ♀5	経皮	0, 2000	♂♀ >2000	科研製薬株 (1988年)	T-14	
T-1.7 GLP	急性毒性 14日間観察	ラット	♂5 ♀5	吸入 ダスト	0, 1.14, 1.65, 2.20, 2.44, 3.10 mg/L	LC ₅₀ ♂ >2.44 mg/L ♀ 2.17 mg/L	ハンチントン リサーチ センター (1988年)	T-15	
T-1.8 GLP	皮膚刺激性 72時間観察	ウサギ	♂3 ♀3	塗布	0.5 g	軽度の刺激性あり	Ricerca, Inc. (1992年)	T-17	
T-1.9 GLP	眼刺激性 7日間観察	ウサギ	♂2 ♀4	点眼	0.08 g (0.1 mL 相当)	軽度の刺激性あり	Ricerca, Inc. (1992年)	T-19	
T-1.10 GLP	皮膚感作性 48時間観察 (GPM法)	モルモット	♂10	塗布	感作：5% 0.05, 0.2 mL 誘発：5% 0.05 mL	皮膚感作性あり	科研製薬株 (1988年)	T-22	
T-1.11 GLP	皮膚感作性 (LLNA)	マウス	♀5	塗布	感作：2.5, 5, 10, 25% 25 µL	皮膚感作性なし	TOXI-COOP ZRT. (2016年)	T-24	
省略	急性神経毒性	ラットを用いた急性経口毒性試験及び90日間反復経口投与毒性試験を実施したが神経毒性を示す所見は認められなかったことから試験省略。							—
省略	急性遅発性神経毒性	遅発性神経毒性を有する既知の化学物質との化学構造上の相関等から見て、遅発性神経毒性を有するおそれがないと認められることから試験省略。							—

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	原体投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値 又は 無毒性量 (mg/kg) *	試験機関 (報告年)	記載頁
T-2.1	90 日間反復経口投与毒性	ラット	♂5 ♀5	飼料混入	0, 10, 100, 1000, 10000, 100000 ppm ♂:0.7, 7.1, 70.6, 705.9, 7059 ♀:0.7, 7.4, 74.2, 741.5, 7415	♂ ♀ 10000 ppm ♂ ; 705.9 ♀ ; 741.5	理化学研究所 (1971年)	T-26
T-2.1	90 日間反復経口投与毒性	マウス	♂5 ♀5	飼料混入	0, 10, 100, 1000, 10000, 100000 ppm ♂:1.5, 14.7, 146.9, 1469.1, 9211 ♀:1.4, 13.6, 136.4, 1363.6, 17568	♂ ♀ 10000 ppm ♂ ; 1469.1 ♀ ; 1363.6	理化学研究所 (1971年)	T-28
T-2.2	90 日間反復経口投与毒性	ラット	♂10 ♀10	経口	0, 1, 10, 100, 1000, 10000	♂ ♀ 10000	日本大学医学部 (1976年)	T-30
T-2.3 GLP	90 日間反復経口投与毒性	ラット	♂10 ♀10	飼料混入	0, 200, 2000, 20000 ppm ♂;0, 11.6, 119, 1166 ♀;0, 13.7, 135, 1333	♂ ♀ 2000 ppm ♂ ; 119 ♀ ; 135	財残留農薬研究所 (2006年)	T-33
T-2.4	6 カ月間反復経口投与毒性	ウサギ	♂8 ♀8	経口	0, 10, 100, 1000, 10000	♂ ♀ 10000	日本大学医学部 (1976年)	T-40
省略	反復経口投与神経毒性							—
省略	28 日間遅発性神経毒性							—
T-3.1	24 カ月間慢性毒性	ラット	♂36 ♀36	飼料混入	0, 0.01, 0.1, 1, 5% ♂ ; 0, 3.71, 38.6, 383.1, 2058.7 ♀ ; 0, 4.57, 45.1, 455.4, 2469.8	5% ♂ ; 2058.7 ♀ ; 2469.8 催腫瘍性なし	日本大学医学部 (1976年)	T-42
T-3.2	24 カ月間慢性毒性	マウス	♂30 ♀30	飼料混入	0, 0.04, 0.4, 4% ♂ ; 0, 34.78, 336.4, 3591 ♀ ; 0, 30.86, 332.3, 4177	4% ♂ ; 3591 ♀ ; 4177 催腫瘍性なし	日本大学医学部 (1976年)	T-53
T-3.3 GLP	12 カ月間慢性毒性	魚	♂4 ♀4	飼料混餌	0, 1000, 6000, 36000ppm ♂;0, 32.1, 186, 1063 ♀ ; 32.7, 191, 1112	♂;1063 ♀;1112 催腫瘍性なし	化合物安全研 (2015年)	T-61

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	原体投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値 又は 無毒性量 (mg/kg) *	試験機関 (報告年)	記載頁
T-4.1	繁殖毒性・ 催奇形性	ラット	♂30-35 ♀30-35	飼料 混入	0, 0.01, 1% (P世代) ♂; 0, 7.06, 729 ♀; 0, 7.55, 749 (F1世代) ♂; 0, 7.85, 824 ♀; 0, 8.04, 837 (F2世代) ♂; 0, 8.29, 812 ♀; 0, 9.18, 880	1% (P世代) ♂; 729 ♀; 749 (F1世代) ♂; 824 ♀; 837 (F2世代) ♂; 812 ♀; 880 繁殖性への影 響なし催奇形 性なし	日本大学医学部 (1976年)	T-67
T-4.2 GLP	催奇形性	ラット	♀24	経口	0, 100, 300, 1000	母動物; 300 胎児; 1000 催奇形性なし	(株)化合物安全性 研究所 (2011 年)	T-74
T-4.3 GLP	催奇形性	ウサギ	♀18	強制 経口	0, 50, 200, 800	母動物; 200 胎児; 800 催奇形性なし	(財)動物繁殖研究 所 (1991年)	T-79
T-5.1	変異原性 復帰突然変異	復帰突然変異 (Ames Test) 大腸菌: WP2 ^{hcr+} , WP2 ^{hcr-} ネグティブ菌: TA1535, TA1536, TA1537, TA1538			非代謝活性化 1000, 5000, 10000 µg/plate 代謝活性化 100, 1000 µg/plate	陰性	(財)残留農薬研究 所 (1976年)	T-82
T-5.2 GLP	変異原性 復帰突然変異	大腸菌: WP2 <i>uvrA</i> ネグティブ菌: TA98, TA100, TA1535, TA1537			156, 313, 625, 1250, 2500, 5000 µg/plate	陰性	科研製薬(株) (1993年)	T-85
T-5.3 GLP	変異原性 復帰突然変異	大腸菌: WP2 <i>uvrA</i> ネグティブ菌: TA98, TA100, TA1535, TA1537			試験 I 61.7, 185, 556, 1667, 5000 µg/plate 試験 II 313, 625, 1250, 2500, 5000 µg/plate	陰性	(財)残留農薬研究 所 (2010年)	T-87
T-5.4	変異原性 復帰突然変異 (宿主經由 試験)	復帰突然変異 (宿主經由試験) ネグティブ菌: G-46 マウス♂4-6			<i>in vitro</i> 1000, 5000, 10000 µg/plate <i>in vivo</i> 1000, 2500 mg/kg	陰性	(財)残留農薬研究 所 (1976年)	T-90

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	原体投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値 又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
T-5.5	変異原性 復帰突然変異 DNA損傷誘発性	DNA損傷誘発性 (Rec-assay) 枯草菌：H-17, M-45			200, 1000, 2000 µg/disk	DNA損傷誘発性なし	(財)残留農薬研究所 (1976年)	T-92
T-5.6 GLP	変異原性 染色体異常	CHL細胞			0.005, 0.01, 0.02, 0.05 mg/mL	疑陽性	科研製薬(株) (1987年)	T-93
T-5.7 GLP	変異原性 染色体異常	CHL/IU細胞			短時間処理法 (非代謝活性化系) 67.7, 94.8, 133, 186, 260 µg/mL 短時間処理法 (代謝活性化系) 19.8, 59.3, 178, 533, 1600 µg/mL 24時間連続処理 (非代謝活性化系) 34.5, 48.3, 67.7, 94.8, 133 µg/mL	陽性	(財)残留農薬研究所 (2010年)	T-95
T-5.8 GLP	変異原性 小核試験	マウス	♂5	経口	0, 500, 1000, 2000	陰性	(財)残留農薬研究所 (2003年)	T-97
T-5.9 GLP	変異原性 HPRT試験	CHO-K1/S9 mix			125, 250, 500, 1000, 2000 µg/mL	陰性	TOXI-COOP ZRT. (2016年)	T-99
T-6.1	生体機能への影響		♂5-10	別表1参照			日本大学医学部 (1976年)	T-102
T-7.1 GLP	免疫毒性	マウス	♀10	飼料混入	0, 400, 4000, 40000 ppm 0, 86.0, 831.5, 8034.2	40000 ppm 8034.2	WIL Research Laboratories (2006年)	T-112
T-8.1	細菌に対する影響試験	好気性細菌9種 嫌気性細菌3種 抗酸菌1種		寒天平板希釈	0.025~400 µg/mL 2倍希釈系列15段階	影響なし	三菱化学ビーズエ ル (2004年)	T-114
T-8.2	細菌に対する影響試験	通性嫌気性細菌2種 偏性嫌気性細菌8種		寒天平板希釈	0.063, 0.125, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 16, 32, 64, 128 µg/mL (予備：100, 200, 300, 400 µg/mL)	影響なし	(財)生物化学科学安全研究所 (2016年)	T-115

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

別表1. 生体機能への影響に関する試験（変化のあった項目）

	試験項目	動物種	性	投与経路	原体投与量 (mg/kg)	作用量 (mg/kg)	無作用量 (mg/kg)
中枢神経系	脳波	ウサギ	♂♀	耳静脈内	0, 1, 5, 10, 20, 50, 100	1	—
	自発運動	マウス	♂♀	腹腔内	5, 10, 20, 40	20	10
呼吸、循環器系	呼吸	イヌ	♂♀	静脈内	5, 10, 20, 50	10	5
	血圧	イヌ	♂♀			10	5
	血流量	イヌ	♂♀			50	20
摘出臓器	心房 [Magnus法]	モルモット	♂		10^{-6} , 5×10^{-6} , 10^{-5} , 5×10^{-5} , 10^{-4} , 5×10^{-4} , 10^{-3}	5×10^{-4}	10^{-4}
	妊娠子宮 [Magnus法]	妊娠ラット	♀		10^{-6} , 5×10^{-6} , 10^{-5} , 5×10^{-5} , 10^{-4} , 5×10^{-4}	10^{-4}	5×10^{-5}

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

2. 製剤を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値 又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
TF-1.1 GLP	2.25% 水和剤	急性毒性 14 日間観察	ラット ♂6 ♀6	経口	5000	♂ >5000 ♀ >5000	科研製薬株 (1988年)	F-1
TF-1.2 GLP		急性毒性 14 日間観察	マウス ♂6 ♀6	経口	5000	♂ >5000 ♀ >5000	科研製薬株 (1988年)	F-2
TF-1.3 GLP		急性毒性 14 日間観察	ラット ♂5 ♀5	経皮	0, 2000	♂ >2000 ♀ >2000	科研製薬株 (1988年)	F-3
TF-1.4 GLP		皮膚刺激性 3日間観察	ウサギ ♂6	塗布	0.5 g	刺激性なし	ハンチントンリサーチ センター (1988年)	F-4
TF-1.5 GLP		眼刺激性 14 日間観察	ウサギ ♂2, ♀1 非洗眼 群 ♀6	点眼	60 mg (0.1 mL 相 当)	刺激性あり 洗眼効果あり	ハンチントンリサーチ センター (1988年)	F-6
TF-1.6 GLP		皮膚感作性 72時間観察 (Buehler法)	モルモット ♂10	塗布	感作: 33.3%, 0.15 g 誘発: 33.3%, 0.06 g	皮膚感作性なし	科研製薬株 (1991年)	F-9
TF-2.1 GLP	0.55% E アゾール	急性毒性 14 日間観察	ラット ♂6 ♀6	経口	0, 5100	♂ >5100 ♀ >5100	科研製薬株 (1993年)	F-11
TF-2.2 GLP		急性毒性 14 日間観察	マウス ♂6 ♀6	経口	0, 5100	♂ >5100 ♀ >5100	科研製薬株 (1993年)	F-13
TF-2.3 GLP		急性毒性 14 日間観察	ラット ♂6 ♀6	経皮	0, 2040	♂ >2040 ♀ >2040	科研製薬株 (1993年)	F-14
TF-2.4 GLP		皮膚刺激性 13日間観察	ウサギ ♀6	塗布	0.5 mL	刺激性あり	科研製薬株 (1993年)	F-15
TF-2.5 GLP		眼刺激性 6日間観察	ウサギ 洗眼群 ♂3 非洗眼 群 ♂6	点眼	0.1 mL	軽度の刺激性 あり 洗眼効果あり	科研製薬株 (1993年)	F-19
TF-2.6 GLP		皮膚感作性 72時間観察 (Buehler法)	モルモット ♂10	塗布	感作: 50 µL 誘発: 20 µL	皮膚感作性陽 性	科研製薬株 (1993年)	F-23
TF-3.1 GLP	11.25% 水和剤	急性毒性 14 日間観察	ラット ♂5 ♀5	経口	0, 2500, 5000, 7500	♂ 4916 ♀ 4404	株ホゾリサーチセンタ ー (1996年)	F-25
TF-3.2 GLP		急性毒性 14 日間観察	マウス ♂5 ♀5	経口	0, 2500, 5000, 7500	♂ 4916 ♀ 3946	株ホゾリサーチセンタ ー (1996年)	F-27
TF-3.3 GLP		急性毒性 14 日間観察	ラット ♂5 ♀5	経皮	0, 2000	♂ >2000 ♀ >2000	株ホゾリサーチセンタ ー (1996年)	F-29
T. F-3.4 GLP		皮膚刺激性 4日間観察	ウサギ ♂6	塗布	0.5 g	刺激性なし	株ホゾリサーチセンタ ー (1996年)	F-30
TF-3.5 GLP		眼刺激性 4 日間観察	ウサギ ♀3 非洗眼 群 ♀6	点眼	0.1 g	軽度の刺激性 あり 洗眼効果あり	株ホゾリサーチセンタ ー (1996年)	F-32
TF-3.6 GLP		皮膚感作性 48時間観察 (Buehler法)	モルモット ♀20	塗布	感作: 50%, 0.2 mL 誘発: 50%, 0.2 mL	皮膚感作性なし	株ホゾリサーチセンタ ー (1996年)	F-35

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

1. 原体

(1) 急性毒性

1) ラット及びマウスにおける急性経口毒性試験

(資料 T-1.1)

試験機関 : 理化学研究所動物薬理研究室

報告書作成年 : 1971 年

検体の純度 : ポリオキシシン D 亜鉛塩原体

供試動物 : ① Wistar-Imamichi 系ラット 5 週齢、1 群雌雄各 10~12 匹

② ICR 系マウス 5 週齢、1 群雌雄各 11~13 匹

試験開始時体重は原文に記載なし

観察期間 : 7 日間

投与方法 : 経口投与、胃ゾンデの使用の有無、溶媒の種類並びに投与前の絶食時間は原文に記載なし

観察・検査項目 : 一般状態ならびに生死を 7 日間観察し、試験終了時に剖検した。

結 果 :

投与方法	経 口	
	① ラット	② マウス
供試動物	雄 0、4.8、9.6 雌 0、4.8、9.6	雄 0、4.8、9.6 雌 0、4.8、9.6
投与量 (g/kg)	雄 0、4.8、9.6 雌 0、4.8、9.6	雄 0、4.8、9.6 雌 0、4.8、9.6
LD ₅₀ (g/kg)	雄 >9.6 雌 >9.6	雄 >9.6 雌 >9.6
症状発現時間 及び消失時間	記載なし	記載なし
毒性徴候の認め られなかった最 高用量	不明	不明
死亡例の認めら れなかった最高 投与量 (g/kg)	雌雄とも 9.6 で 死亡例認めず	雌雄とも 4.8 で 死亡例認めず

一般状態の変化としては、流涙、閉眼、元気消失、下痢、立毛が認められた。

剖検では、腺胃及び盲腸漿膜下の充血が顕著であったが、その他の臓器では著変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科研製薬（株）にある。

2) ラット及びマウスにおける急性経口毒性試験

(資料 T-1.2)

試験機関 : 日本大学医学部薬理学教室

報告書作成年 : 1971 年

検体の純度 : ポリオキシシン D 亜鉛塩原体

供試動物 : ① Wistar 系ラット 1 群雌雄各 12 匹

② dd 系マウス 1 群雌雄各 12 匹

試験開始時体重は原文に記載なし

観察期間 : 7 日間

投与方法 : 検体を 0.5%カルボキシメチルセルローズ (CMC) 水溶液に懸濁させ、胃ゾンデを用いて胃内に投与した。

観察・検査項目 : 一般状態ならびに生死を 7 日間観察した。

結 果 :

投与方法	経 口	
	① ラット	② マウス
供試動物	① ラット	② マウス
投与量 (g/kg)	雄 0、5、10、15 雌 0、5、10、15	雄 0、5、10、15 雌 0、5、10、15
LD ₅₀ (g/kg)	雄 >15 雌 >15	雄 >15 雌 >15
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし	死亡例なし
症状発現時間 及び消失時間	投与日 投与翌日	投与日 投与翌日
毒性徴候の認められ なかった最高投与量 (mg/kg)	不明	不明
死亡例の認められな かった最高投与量 (g/kg)	雌雄とも 15.00 で 死亡例認めず	雌雄とも 15.00 で 死亡例認めず

一般状態の変化としては、投与後元気を失うことなく翌日には回復した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

3) ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 T-1.3)

試験機関 : Ricerca, Inc.

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1992 年

検体の純度 : ポリオキシシン D 亜鉛塩原体

供試動物 : Sprague-Dawley 系ラット、体重 雄 205~234 g、雌 208~261 g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間 : 14 日間

投与方法 : 検体をイオン交換水に懸濁させ、20 mL/kg の容量にて胃ゾンデを用いて投与した。
動物を投与前約 12~6 時間及び投与後 1.5~2 時間の間、絶食させた。

観察・検査項目 : 一般状態ならびに生死を 14 日間観察し、絶食前、投与前、投与後 7、14 日及び死亡発見時に体重を測定した。観察期間中に死亡した全ての動物の剖検を発見後 6 時間以内に行った。14 日間の観察期間終了後、全ての生存動物を剖検した。

結 果 :

投与方法	経 口
投与量 (mg/kg)	雌雄 5000、10000、15000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄 >15000 雌 10000~15000
死亡開始時間及び終了時間	投与後 1 日から発現 投与後 2 日に終了
症状発現時間及び消失時間	投与当日から発現 投与後 2 日に終了
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	不明
死亡例の認められなかった最 高投与量 (mg/kg)	雄 15000 雌 10000

15000 mg/kg 群の雌においては投与後 1 日から 2 日にかけて 5 例が死亡した。15000 mg/kg 群の雄に死亡例はなく、雌の感受性が高いことを示している。

5000 mg/kg 群では投与日に 1 例のラットで鼻、口、前足周囲の褐色付着物及び運動低下、他の 1 例のラットでは投与後 1 日に軟便が観察された。10000 及び 15000 mg/kg 群では外陰部の汚れ、軟便が観察された。口周囲の乾燥した黄褐色ないし褐色付着物が 10000 mg/kg 群で 3 例、15000 mg/kg 群で 8 例に観察された。運動低下が 10000 mg/kg

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

群で 4 例、15000 mg/kg 群で 5 例に観察された。投与後 2 日以降、生存例の一般状態に異常は観察されなかった。生存例の体重は投与後 7 及び 14 日で増加が認められた。15000 mg/kg 群の雌の死亡例の剖検では、3 例に緑褐色内容液により膨張した盲腸、1 例に緑褐色内容液により膨張した腸管が観察された。この群の 1 例では肺の全葉の後縁が暗赤色であった。

以上のことから、本検体の Sprague-Dawley 系ラットの経口投与における LD₅₀ は雄で 15000 mg/kg 以上、雌では 10000 mg/kg から 15000 mg/kg の間であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

4) ラット及びマウスにおける急性腹腔内並びに皮下毒性試験

(資料 T-1.4)

試験機関 : 科研化学株式会社

報告書作成年 : 1972 年

検体の純度 : ポリオキシシン D 亜鉛塩原体

供試動物 : ① Wistar 系ラット 体重 130~150 g、1 群雌雄各 10 匹

② ICR 系マウス 体重 22~ 25 g、1 群雌雄各 10 匹

観察期間 : 7 日間

投与方法 : 検体を 0.5%Tween20 に懸濁させ、腹腔内投与では 0.1 mL/10 g の投与容量にて投与した。皮下投与では検体濃度を 20%に調製し、ラットでは投与量の低い方から 0.5、1.5、2.5 mL/100 g の投与容量にて、マウスでは同じく 0.05、0.15、0.25、0.50 mL/10 g の投与容量にて投与した。

観察・検査項目 : 一般状態ならびに生死を 7 日間観察した。死亡例及び観察期間終了時の生存例を剖検した。

結 果 :

投与方法 供試動物	腹 腔 内		皮 下	
	①ラット	②マウス	①ラット	②マウス
投与量 (mg/kg)	雌雄 167、200、 240、288、 346、415、 498、597、 717、861	雌雄 121、133、 146、161、 177、195、 214、235	雌雄 1000、 3000、 5000	雌雄 1000、 3000、 5000、 10000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 483 (405~577) 雌 455 (378~547)	雄 183 (169~199) 雌 171 (158~185)	雄 >5000 雌 >5000	雄 >10000 雌 >10000
死亡開始時間 及び終了時間	投与日 投与後 96 時間	投与日 投与後 96 時間	死亡例なし	死亡例なし
症状発現時間 及び消失時間	投与直後 —	投与直後 —	特異的变化なし	特異的变化なし
毒性徴候の認められ なかった最高用 量 (mg/kg)	不明	不明	不明	不明
死亡例の認められ なかった最高投与 量 (mg/kg)	雌雄とも 167 で 死亡例認めず	雌雄とも 121 で 死亡例認めず	雌雄とも 5000 で 死亡例認めず	雌雄とも 10000 で 死亡例認めず

マウスの腹腔内投与では、投与直後より stretching 様症状を示し、投与後 20 分前後より後肢麻痺、呼吸深大等の症状を呈した。また、24 時間を経過したものでは血便様下痢が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

死亡例の剖検では腸の出血性変化、脾臓の萎縮が認められた。生存例の剖検では肝臓の肥厚・辺縁鈍化、脾臓の萎縮及び腹腔内臓器の癒着などが認められた。

ラットの腹腔内投与では、症状及び剖検所見はマウスとほぼ同様に症状発現がやや遅い程度であった。

皮下投与では、一般状態及び剖検所見とも特異的变化を認めなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

5) ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 T-1.5)

試験機関 : 科研化学株式会社

報告書作成年 : 1978 年

検体の純度 : ポリオキシシン D 亜鉛塩原体

供試動物 : Wistar/JCL 系ラット 体重 雄約 180 g、雌約 150 g、1 群雌雄各 10 匹

観察期間 : 10 日間

投与方法 : 検体を 0.5%CMC 溶液に懸濁させ、その 10 及び 25% (定量的に塗布可能な最高濃度) 液を体重 100 g 当たり 0.3 mL、すなわち 300 mg/kg または 750 mg/kg を剪毛したラット背部 (3 cm 四方) に塗布した。

観察・検査項目 : 一般状態及び生死を 10 日間観察した。生存例は試験終了時に剖検した。

結 果 :

投与方法	経皮
供試動物	ラット
投与量 (mg/kg)	300、750
LD ₅₀ (mg/kg)	>750
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間 及び消失時間	異常なし
毒性徴候の認められなかつ た最高投与量(mg/kg)	>750
死亡例の認められなかつた 最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 750 で 死亡例認めず

検体 300 mg/kg 及び技術的に塗布可能な最大量である 750 mg/kg をラットの背部に塗布したが、全期間を通じて死亡例は全く認められず、局所、一般状態及び剖検においてもいずれの個体でも何ら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科研製薬（株）にある。

6) ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 T-1.6)

試験機関 : 科研製薬株式会社
[GLP 対応]

報告書作成年 : 1988 年

検体の純度 : ポリオキシシンド亜鉛塩原体

供試動物 : Slc:SD系ラット、雄8週齢 雌13週齢、体重 雄 253~284g 雌 224~253 g、
1群雌雄各5匹

観察期間 : 14日間

投与方法 : 検体を蒸留水で湿らせたベンコット (4x5 cm) に体重相応量のせ、さらに蒸留水を加え十分湿らせてから、あらかじめ除毛したラット背部に単回貼付した。

観察・検査項目 : 一般状態及び生死を14日間観察し、投与前、投与後1、2、3、7、13及び14日の午前中に体重を測定した。試験終了時に全例について剖検した。

結 果 :

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	雌雄とも 0、2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄とも >2000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間 及び消失時間	投与後3時間~投与後4日 投与後2日 ~投与後9日
毒性徴候の認められなかつた 最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも <2000
死亡例の認められなかつた 最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 2000

一般状態においては雌雄とも眼または鼻周囲の血様痂皮及び涙眼等が認められたが、これらの所見は対照群にも同様に認められたことから経皮投与における包帯を固定する絆創膏及び検体の経口摂取を防止するネックレス装着等によるストレスの影響と思われる。

体重推移及び剖検所見では雌雄とも検体投与に起因すると考えられる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科研製薬（株）にある。

7) ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 T-1.7)

試験機関 : ハチドブ リサーチ センター
[GLP 対応]

報告書作成年 : 1988 年

検体の純度 : ポリオキシシD亜鉛塩原体

供試動物 : Wistar系ラット、体重 雄 193~240 g 雌 184~224 g、1群雌雄各5匹

観察期間 : 14日間

暴露方法 : Wright式ダスト発生装置用い、圧縮充填した検体から回転する擦過器の刃先で削りとした粉体を清浄乾燥空気流に分散させ、ダストを含む空気とした。装置のギア比を変えることにより、チャンバー内の検体濃度を調節し、4時間連続全身暴露した。各暴露チャンバーをグラスファイバーフィルターで捕集し、重量測定法により濃度を求めた。対照群には清浄空気のみを給気した。

暴露条件 ;

実際濃度 (mg/L)	1. 14	1. 65	2. 20	2. 44	3. 10
粒子径分布 (%) ¹⁾					
>5. 5 (μm)	21. 0	23. 3	26. 9	29. 4	40. 2
3. 5~5. 5	12. 9	14. 3	14. 8	13. 6	18. 9
2. 0~3. 5	22. 8	20. 9	20. 9	21. 2	18. 7
0. 3~2. 0	27. 3	22. 6	23. 5	20. 6	14. 9
<0. 3	16. 1	19. 0	14. 0	15. 3	7. 3
空気力学的中位径 (μm) ²⁾	2. 5	2. 5	2. 8	3. 0	4. 4
呼吸可能な粒子 (< 5. 5μm) の割合 (%)	79. 0	76. 7	73. 1	70. 6	59. 8
チャンバー容積 (L)	約 120				
チャンバー内通気量 (L/分)	20~30				
暴露条件	ダスト、4 時間、全身暴露				

¹⁾ アンダーセンミニサンブラにより2回 (暴露1及び3時間後) 測定した平均 (注 : 申請者算出)

²⁾ 粒子径分布のデータを用いて申請者算出

観察・検査項目 : 暴露中及び暴露後14日間、一般状態及び生死を観察し、体重を毎日測定した。死亡動物及び観察期間終了時の全生存動物を剖検した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

結 果 :

	雄	雌
投与方法	吸 入	
暴露濃度 (mg/L)	1. 14、1. 65、2. 20、2. 44、3. 10	
LC ₅₀ * (mg/L) (95%信頼限界)	>2. 44	2. 17 (1. 51~2. 83)
死亡開始時間及び終了時間	暴露後1日から開始 暴露後2日に終了	暴露後1日から開始 暴露後4日に終了
症状発現時間及び消失時間	暴露開始時から発現 暴露後14日に消失	暴露開始時から発現 観察期間中消失せず
死亡例の認められなかった 最高暴露濃度 (mg/L)	2. 20	1. 14

* :3.10 mg/L群は検体濃度を高くするためにエアゾル中和装置を用いなかったこと、及び他群の結果から予想したものより死亡率が低かったことからLC₅₀値の計算から除外した。

暴露中は高濃度ダストの暴露による閉眼もしくは半閉眼、過大呼吸、口からの排出液
[申請者注:]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

(2) 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 T-1.8)

試験機関 : Ricerca, Inc.

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1992 年

検体の純度 : ポリオキシシン D 亜鉛塩原体

供試動物 : New Zealand 白色種 ウサギ、若齢成獣、
体重 2000~2200 g、1 群 6 匹 (雄 3 匹、雌 3 匹)

観察期間 : 72 時間

投与方法 : 検体 0.5 g を 0.5 mL の脱イオン水で湿らせ、投与前 24 時間前にバリカンで刈り取った背部皮膚 (2 インチ四方) に塗布した。暴露期間は 4 時間とし、残った検体を水で湿らせた使い捨てペーパータオルを使って拭き取った。

観察項目 : パッチ除去後 30~60 分以内、24、48 及び 72 時間後に刺激性変化 (紅斑・痂皮及び浮腫) の有無を観察し、Draize 法に従って採点、評価した。

結 果 : 観察した刺激性変化の採点は次項の表のとおりであった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

動物番号 (性)	項目	最高評点	暴露後時間			
			30-60分	24時間	48時間	72時間
202048 (雄)	紅斑・痂皮	4	2	1	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
202049 (雄)	紅斑・痂皮	4	1	1	0	0
	浮腫	4	1	0	0	0
202050 (雄)	紅斑・痂皮	4	1	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
202051 (雌)	紅斑・痂皮	4	1	1	0	0
	浮腫	4	1	0	0	0
202052 (雌)	紅斑・痂皮	4	2	2	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
202053 (雌)	紅斑・痂皮	4	2	1	1	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	24	9	6	1	0
	浮腫	24	2	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	1.5	1.0	0.2	0.0
	浮腫	4	0.3	0	0	0

一次刺激性指数：18{スコアの総和}÷4(観察数)÷6(動物数) = 0.8

暴露後 30 から 60 分以内では 6 匹、24 時間後では 5 匹にごくわずから明瞭な紅斑が塗布部分に観察された。供試動物の 1 匹においては、ごくわずかな紅斑が 48 時間継続した。他の供試動物では、紅斑は 48 時間後には見られなかった。30 から 60 分以内では 2 匹の供試動物において、塗布部分にごくわずかな浮腫が観察された。他の供試動物においては、30 から 60 分以内に浮腫は見られなかった。試験期間中、供試動物の塗布部分にはその他の皮膚の影響は観察されなかった。

以上の結果から、本検体は白色種ウサギの皮膚に対して、72 時間にわたる観察で軽度あるいはわずかな刺激性を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

2) ウサギを用いた眼粘膜一次刺激性試験

(資料 T-1.9)

試験機関 : Ricerca, Inc.

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1992 年

検体の純度 : ポリオキシン D 亜鉛塩原体

供試動物 : New Zealand White 種 ウサギ、若齢成獣、体重 2000~2400 g、洗眼群 雄 2 匹、雌 4 匹

観察期間 : 7 日間

投与方法 : 検体 0.08 g (0.1 mL 相当) を希釈せず右眼の結膜囊内下部に投与し、左眼はコントロールに使用した。洗眼はしなかった。

観察項目 : 投与 1、24、48、72 時間後及び試験 4 日目、7 日目に刺激性と眼の損傷の観察を行った。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次頁の表のとおりであった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

項目			最高 評点	投与後時間							
				1時間	24時間	48時間	72時間	4日	7日		
非洗眼群	動物番号 202042 雄	角膜 混濁	程 度	4	0	0	0	0	0	0	
			面 積	4	0	0	0	0	0	0	
		虹 彩			2	0	0	0	0	0	0
		結膜	発 赤	3	2	3	3	2	1	0	
			浮 腫	4	2	2	1	0	0	0	
			分泌物	3	3	2	1	0	0	0	
	動物番号 202043 雄	角膜 混濁	程 度	4	0	0	0	0	0	0	
			面 積	4	0	0	0	0	0	0	
		虹 彩			2	0	0	0	0	0	
		結膜	発 赤	3	2	3	2	1	1	0	
			浮 腫	4	2	1	0	0	0	0	
			分泌物	3	2	1	0	0	0	0	
	動物番号 202044 雌	角膜 混濁	程 度	4	0	0	0	0	0	0	
			面 積	4	0	0	0	0	0	0	
		虹 彩			2	0	0	0	0	0	
		結膜	発 赤	3	2	3	2	2	1	0	
			浮 腫	4	2	1	0	0	0	0	
			分泌物	3	2	2	0	0	0	0	
	動物番号 202045 雌	角膜 混濁	程 度	4	0	0	0	0	0	0	
			面 積	4	0	0	0	0	0	0	
		虹 彩			2	0	0	0	0	0	
		結膜	発 赤	3	2	3	2	1	1	0	
			浮 腫	4	2	2	0	0	0	0	
			分泌物	3	3	2	0	0	0	0	
動物番号 202046 雌	角膜 混濁	程 度	4	0	0	0	0	0	0		
		面 積	4	0	0	0	0	0	0		
	虹 彩			2	0	0	0	0	0		
	結膜	発 赤	3	2	3	3	2	1	0		
		浮 腫	4	3	2	0	0	0	0		
		分泌物	3	2	2	1	0	0	0		
動物番号 202047 雌	角膜 混濁	程 度	4	0	0	0	0	0	0		
		面 積	4	0	0	0	0	0	0		
	虹 彩			2	0	0	0	0	0		
	結膜	発 赤	3	2	2	2	1	1	0		
		浮 腫	4	3	1	0	0	0	0		
		分泌物	3	3	2	0	0	0	0		
合 計			660	82	74	34	18	12	0		
平均			110	13.7	12.3	5.7	3.0	2.0	0.0		

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

スコア算出法：

(1)角膜（最高評点 80）→混濁（最高評点 4）×面積（最高評点 4）×5

(2)虹彩（最高評点 10）→刺激性変化（最高評点 2）×5

(3)結膜（最高評点 20）→〔発赤（最高評点 3）+浮腫（最高評点 4）
+分泌物（最高評点 3）〕×2

トータルスコア（最高評点 110）=(1)+(2)+(3)

観察期間中に角膜の混濁スコア 1 以上及び虹彩のスコア 1 以上の変化は全ての動物で観察されなかった。

結膜への刺激性（発赤、結膜浮腫、眼脂）が処理 1 時間後に 6 匹のウサギで観察された。6 匹のウサギに極僅かな発赤が 4 日目まで続いた。トータルスコアの平均値の最大値（MMTS）は 13.7 であり、処理 1 時間後に観察された。個体別のトータルスコアの最大値は 16 で、処理 1 時間後に 1 匹に観察された。

以上の結果から、本検体のニュージーランドホワイト種ウサギの片目への処理は試験期間中 6 匹のウサギ角膜、虹彩への影響は示さなかった。結膜への刺激性（発赤、結膜浮腫、眼脂）は処理 1 時間後 6 匹のウサギに観察された。6 匹のウサギに結膜の極僅かな発赤が 4 日目まで続いた。以上のことから本検体はウサギの眼に対して軽度の刺激性があると考えられた（注）。

【申請者注】

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

(3) 皮膚感作性

1) モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 T-1.10)

試験機関 : 科研製薬株式会社
[GLP 対応]

報告書作成年 : 1988 年

検体の純度 : ポリオキシシンD亜鉛塩原体

供試動物 : Std/Hartley系雄モルモット、5週齢、体重 349~394 g、1群10匹

観察期間 : 惹起解除24及び48時間後に観察

試験操作 : Guinea Pig Maximization Test

投与量設定根拠 ; 刺激性の弱い2%エチレンジアミン四酢酸ナトリウム (4%EDTA-2Na) 水溶液を溶媒とした場合、5%が使用可能な最高濃度であったことから、感作及び惹起には原体濃度5%を用いた。

投与群 ; 試験群は検体0%感作群、5% () 感作群及び陽性物質感作群とし、陽性物質として2,4-ジニトロクロロベンゼン(DNCB)を用いた。

試験液の調製 ;

試験液 ; 2%EDTA-2Na水溶液に検体を5%に調製 (感作濃度0%では媒体のみ使用)

乳化液 ; 4%EDTA-2Na水溶液に検体を10%で調製、この液とFCA (フロイントの完全アジュバント) とを1:1で乳化調製

DNCB溶液 ; エタノールにDNCBを0.1%に溶解

DNCB乳化液 ; FCAにDNCBを懸濁した後に蒸留水と1:1で乳化調製

感作 ; 1回目 ; 剃毛した肩甲部に、①注射用蒸留水とFCAの乳化液、②試験液のみ、③試験液とFCAの乳化液、を頭側より順にそれぞれ0.05 mLずつ左右2箇所皮内注射した。2回目 ; 1回目投与6日後に同領域を再び剃毛し、10%ラウリル硫酸ナトリウム含有白色ワセリンを塗布、24時間後にアセトン綿で清拭後、試験液200 μ Lをろ紙 (2.5x4 cm) 塗布し、これを48時間閉塞貼付した。

惹起 ; 閉塞貼付物除去12日後にモルモットの腹側より腰背部にかけて剃毛し、ろ紙 (1.5x1.5 cm) に試験液50 μ Lを塗布後、2回目感作時と同様の操作で腹側部に24時間の閉塞貼付を行った。

観察項目 : 惹起貼付物除去24及び48時間後に、各惹起部位における皮膚反応を肉眼的に判定した。

陽性率 ; 陽性反応を示した動物数 / 使用動物数

平均評価点 ; (紅斑スコア + 浮腫スコア) / 使用動物数

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

結 果 : 各観察時間における感作変化が認められた動物数を下表に示す。

群			供試動物数	皮膚反応	感作反応動物数										陽性率 (%)		平均評価点 (点)			
					24 時間					48 時間										
感作	惹起				皮膚反応評点					計	皮膚反応評点					計	24 時間	48 時間	24 時間	48 時間
			0	1	2	3	4	0	1		2	3	4							
検 体	5%検体	5%検体	10	紅斑	0	3	3	2	2	10/10	0	2	2	3	3	10/10	100	100	2.7	3.7
				浮腫	6	4	0	0	-	4/10	2	6	2	0	-	8/10				
	2% EDTA- 2Na	5%検体	10	紅斑	6	3	1	0	0	4/10	6	3	1	0	0	4/10	40	40	0.5	0.6
				浮腫	10	0	0	0	-	0/10	9	1	0	0	-	1/10				
陽 性 対 照	0.1% DNCB	EtOH	10	紅斑	10	0	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0	0/10	0	0	0	0
				浮腫	10	0	0	0	-	0/10	10	0	0	0	-	0/10				
	0.1% DNCB	0.1% DNCB	10	紅斑	0	2	5	3	0	10/10	0	1	1	4	4	10/10	100	100	3.0	4.5
				浮腫	3	5	2	0	-	7/10	0	6	4	0	-	10/10				

0%感作群（媒体のみで感作した群）の動物に5%検体で惹起を行うと、陽性率は4/10、平均評価点は0.5ないし0.6を示した。また、5%検体で感作した動物に同一濃度の検体で惹起を行った場合は、陽性率は10/10、平均評価点は2.7 ないし3.7を示した。一次刺激性によりみられた皮膚反応より明らかに強度であった。

陽性物質投与群では0.1%のDNCBで感作後、0.1%のDNCBで惹起を行うと陽性率は10/10、平均評価点は3.0ないし4.5であった。

以上の結果から、本検体はモルモットに対して皮膚感作性を有していると考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

(3) 皮膚感作性

マウスを用いた皮膚感作性試験（局所リンパ節増殖性試験）（資料 T-1.11）

試験機関：TOXI-COOP ZRT.（ハンガリー）

[GLP 対応]

報告書作成年：2015年

検体純度：

供試動物：CBA/Ca 01a Hsd マウス、10～11週齢、体重 20.3～23.7 g、1群5匹

試験期間：7日間

試験操作：局所リンパ節増殖性試験

検体の予備調製において、ガイドラインで推奨されている全ての媒体に検体は溶解しなかった。そこで、

上記検体投与群とは別に、陽性対照物質投与群（25%、 α -Hexylcinnamaldehyde）とその媒体対照群（Acetone:Olive oil 4:1 mixture (v/v)、A00）を設定した。馴化期間終了後に検体および陽性対照物質投与液を片耳25 μ Lずつ両耳に3日間経皮塗布した（試験1～3日）。試験4～6日には検体の投与は行わず、試験6日に20 μ Ciの 3 H-methyl-thymidineを含む250 μ Lのリン酸緩衝液を尾静脈内注射し、5時間後（ \pm 30分）に動物を頸椎脱臼により安楽殺した。両耳介リンパ節を採材し、リンパ球を単離した後、5% (w/v) trichloroacetic acidにて約18時間静置し、検体中の 3 HTdRの放射活性（disintegration per minute、DPM）を β シンチレーションカウンターにて測定した。検体の感作性は、濃度相関性および統計学的有意差の有無等を考慮したうえで、DPMをリンパ節数（2）で除したリンパ節ごとの放射活性（DPN）を用いて、媒体対照群のDPNに対して検体投与群のDPNの比（SI）が3倍以上となるかどうかで判断した。

観察項目：全動物について、試験期間中毎日全身的な毒性および検体投与部位の刺激性を観察し、体重は試験1日（検体処理前）および試験6日（ 3 HTdR投与前）に測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

結果：各群の結果を下表に示す。

群	供試動物数	投与濃度	DPM ^{a)} 平均	DPN ^{b)} 平均	SI ^{c)}	判定 ^{d)}
陰性対照群 (A00)	5	0	895.5	448	1.0	N/A
陽性対照群	5	25*	19755.1	9878	22.1	+
陰性対照群	5	0	1108.3	554	1.0	N/A
検体投与群	5	2.5	965.1	483	0.9	-
	5	5	1221.1	611	1.1	-
	5	10	671.3	336	0.6	-
	5	25	702.3	351	0.6	-

a) : DPM=個体ごとの補正済み放射活性

b) : DPN=DPMをリンパ節数 (2) で除したリンパ節毎の放射活性

c) : SI (Stimulation index) = 検体投与群DPN平均 / 対照群のDPN平均

d) : SI \geq 3で陽性

* : 陽性対照物質 (α -Hexylcinnamaldehyde) の投与濃度

A00 : Acetone:Olive oil 4:1 mixture (v/v)

死亡、全身性の毒性症状および検体投与部位の刺激性反応は認められなかった。検体投与の影響と思われる体重減少も見られなかった。

すべての検体投与群で陰性対照群に対する放射活性 (DPN) の比 (SI) が3未満となり、感作性は陰性と判定された。陽性物質投与群ではSIが22.1となり、当該試験の妥当性も担保された。

以上の結果から、本検体の皮膚感作性は陰性であると考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

(4) 90 日間反復経口投与毒性

1) ラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (資料 T-2.1)

試験機関 : 理化学研究所動物薬理学教室

報告書作成年 : 1971 年

検体の純度 : ポリオキシソ D 亜鉛塩原体

供試動物 : Wistar-Imamichi 系ラット、5 週齢、1 群雄雌各 5 匹、試験開始時体重は原文に記載なし

投与期間 : 3 カ月間

投与方法 : 検体を 0、10、100、1000、10000 及び 100000 ppm の濃度に調製した固形飼料を 13 週間にわたって与えた。

用量設定根拠 :

観察・検査項目及び結果 :

一般状態及び死亡率 ; 全動物について投与期間中、一般状態の観察を行った。

一般状態に特に異常は見られなかった。また途中死亡例も認められなかった。

体重変化 ; 雌雄のラットについて投与 1 及び 3 カ月後に体重を測定した。

100000 ppm 群ではラットの雄雌とも対照群に比し、体重増加の抑制傾向がみられた。

その他の投与群では、対照群よりやや体重増加が大きい傾向を示したが毒性学的な意義はみられなかった。[申請者注 :

]

摂餌量 ; 雌雄のラットについて摂餌量を測定した。

100000 ppm 群の雄雌で他の群に比し、やや高い値を示したが、その他の投与群には検体投与の影響はみられなかった。

検体摂取量 ; 雌雄のラットの投与期間中の平均検体摂取量 (mg/kg/day) は次表のとおりであった。

投与量 (ppm)		10	100	1000	10000	100000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	0.7	7.1	70.6	705.9	7059
	雌	0.7	7.4	74.2	741.5	7415

[申請者注 :

]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

血液学的検査；投与 1 及び 3 カ月後に雌雄ラットの各群 5 例についてヘマトクリット値(Ht)、ヘモグロビン量(Hb)、赤血球数(RBC)及び白血球数を測定した。採血部位は不明。
いずれの投与群においても検体投与の影響はみられなかった。

血液生化学的検査；雌雄ラットの各群 5 例について投与 1 カ月後にアルカリホスファターゼ (ALP) 及び投与 3 カ月後にグルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT) 及び ALP を測定した。採血部位は不明。
いずれの投与群においても検体投与の影響はみられなかった。

臓器重量；投与 1 及び 3 カ月後に雌雄ラットの各群 5 例ずつについて以下の臓器の重量を測定し、体重比も算出した。
心臓、肝臓、腎臓、脾臓、副腎
いずれの投与群においても検体投与の影響はみられなかった。

肉眼的病理検査；投与終了後の全動物について、剖検を行った。
いずれの投与群においても検体投与の影響はみられなかった。

病理組織学的検査；投与終了時に雌雄ラットについて病理組織学的検査を実施した。
100000 ppm 群では雄雌ラットに膵臓の外分泌組織の腺細胞不揃、腺管上皮の扁平化、空隙、小葉構造の粗鬆化が認められ、検体投与の影響と判断された。
10000 ppm 以下の投与群では、雌雄のラットとも異常は観察されなかった。
[申請者注：
]

以上の結果から本検体の 3 カ月間飼料混入投与による亜急性毒性試験における影響として 100000 ppm (10%) 投与群でラット体重増加の抑制及び病理組織学的検査で膵に外分泌組織の腺細胞不揃等の所見が認められた。したがって本試験条件下における検体の無毒性量は雌雄ラットでは 10000 ppm (雄 705.9 mg/kg/day、
、雌 741.5 mg/kg/day、
) 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科研製薬（株）にある。

2) マウスを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (資料 T-2.1)

試験機関 : 理化学研究所動物薬理学教室

報告書作成年 : 1971 年

検体の純度 : ポリオキシシン D 亜鉛塩原体

供試動物 : ICR 系マウス、5 週齢、1 群雄雌各 5 匹、試験開始時体重は原文に記載なし

投与期間 : 3 カ月間

投与方法 : 検体を 0、10、100、1000、10000 及び 100000 ppm の濃度に調製した固形飼料を 13 週間にわたって与えた。

用量設定根拠 ; 報告書に記載なし。

観察・検査項目及び結果 :

一般状態及び死亡率 ; 全動物について投与期間中、一般状態の観察を行った。

一般状態に特に異常は見られなかった。また途中死亡例も認められなかった。

体重変化 ; 雌雄のマウスについて投与 1 及び 3 カ月後に体重を測定した。

100000 ppm 群ではマウスの雄雌とも対照群に比し、体重増加の抑制傾向がみられた。その他の投与群では、対照群よりやや体重増加が大きい傾向を示したが毒性学的な意義はみられなかった。[申請者注 :

]

摂餌量 ; 雌雄のマウスについて摂餌量を測定した。

100000 ppm 群の雌において他の群に比し、やや高い値を示したが、その他の投与群には検体投与の影響はみられなかった。

検体摂取量 ; 雌雄のマウスの投与期間中の平均検体摂取量 (mg/kg/day) は次表のとおりであった。

投与量 (ppm)		10	100	1000	10000	100000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	1.5	14.7	146.9	1469.1	9211
	雌	1.4	13.6	136.4	1363.6	17568

[申請者注 :

]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

血液学的検査；投与 1 及び 3 カ月後に雌雄の各群 5 例についてヘマトクリット値(Ht)、ヘモグロビン量(Hb)、赤血球数(RBC)及び白血球数を測定した。採血部位は不明。
100000 ppm 群において雄雌の Ht および Hb に低下傾向が認められた。
10000 ppm 以下の投与群の雌雄には異常はなかった。

マウス

検査項目	検査時期(月)	用量群 (ppm)											
		雄						雌					
		0	10	100	1000	10000	100000	0	10	100	1000	10000	100000
RBC (x10 ⁶)	1	10.54	10.00	10.60	9.50	9.70	9.00	9.77	9.38	9.42	10.67	10.04	9.42
	3	8.7	10.2	10.5	10.2	9.8	7.5	10.3	10.8	10.1	10.2	10.1	7.7
Ht (%)	1	49.8	51.3	51.4	51.4	46.6	39.4	48.5	52.5	52.9	53.0	54.0	45.8
	3	53.3	57.5	53.6	54.5	51.3	35.7	55.9	56.4	54.9	56.2	57.3	34.4
Hb (g/dl)	1	15.2	15.6	15.9	15.2	14.9	13.2	15.2	15.6	16.3	16.3	16.1	14.1
	3	17.3	18.3	16.9	17.4	16.4	11.1	17.0	18.2	17.3	17.7	17.3	10.1

表中の数値は実測値
統計実施の有無について報告書に記載なし。

臓器重量；投与 1 及び 3 カ月後に雌雄の各群 5 例ずつについて以下の臓器の重量を測定し、体重比も算出した。

心臓、肝臓、腎臓、脾臓、副腎

いずれの投与群においても検体投与の影響はみられなかった。

肉眼的病理検査；投与終了後の全動物について、剖検を行った。

いずれの投与群においても検体投与の影響はみられなかった。

病理組織学的検査；投与終了時に雌雄について病理組織学的検査を実施した。

100000 ppm 群では雄雌の膵臓の外分泌組織の腺細胞不揃、腺管上皮の扁平化、空隙、小葉構造の粗鬆化が認められ、検体投与の影響と判断された。

10000 ppm 以下の投与群では、雌雄とも異常は観察されなかった。

[申請者注：

]

以上の結果から本検体の 3 カ月間飼料混入投与による亜急性毒性試験における影響として 100000 ppm (10%) 投与群で体重増加の抑制及び病理組織学的検査で膵に外分泌組織の腺細胞不揃等の所見が認められ、さらにヘモグロビン、ヘマトクリット値の減少傾向がみられた。したがって本試験条件下における検体の無毒性量は雌雄マウスの 10000 ppm (雄 1469.1 mg/kg/day、

雌 1363.6 mg/kg/day、

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科研製薬（株）にある。

3) ラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (資料 T-2.2)

試験機関 : 日本大学医学部薬理学教室

報告書作成年 : 1976 年

検体の純度 : ポリオキシシン D 亜鉛塩原体

供試動物 : Wistar 系ラット、1 群雄雌各 10 匹、4 週齢で購入、投与開始時体重約 120 g

投与期間 : 3 カ月間

投与方法 : 検体を 0、1、10、100、1000 及び 10000 mg/kg/day の投与用量 (投与容量は 10 mL/kg) で 0.5%カルボキシメチルセルロース (CMC) 水溶液に懸濁し、13 週間にわたり胃ゾンデで毎日強制経口投与した。

用量設定根拠 ;

観察・検査項目及び結果 :

一般状態及び死亡率 ; 全動物について一般状態及び生死を観察した。

1000 及び 10000 mg/kg/day 群では下痢が認められた。

10000 mg/kg/day 群雌で誤投与による死亡が 1 例認められた。

その他の投与群には異常はみられなかった。

[申請者注 :

]

体重変化 ; 全生存動物の体重測定を行った。

いずれの投与群においても異常は観察されなかった。

摂餌量 ; 投与期間中、全生存動物の摂餌量を測定した。

いずれの投与群においても異常は観察されなかった。

検体摂取量 ; 検体を 0、1、10、100、1000 及び 10000 mg/kg/day で強制経口投与した。

血液学的検査 ; 13 週間投与終了後に全生存動物についてヘマトクリット値、血色素量、赤血球数及び白血球数を測定した。採血部位は不明。

いずれの投与群においても異常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科研製薬（株）にある。

血液生化学的検査；13週間投与終了後に全生存動物について以下の項目を検査した。

採血部位は不明。

総蛋白（TP）、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ（GOT）、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（GPT）、血糖、アルカリホスファターゼ、総コレステロール、総ビリルビン、アルブミン/グロブリン比（A/G ratio）

対照群と比べ統計学的有意差の認められた投与週を下表に示す。

項目	性別及び用量群（mg/kg/day）									
	雄					雌				
	1	10	100	1000	10000	1	10	100	1000	10000
GOT				↑180						
GPT				↓54						

Student の t 検定 ↑↓:有意水準報告書に記載なし

表中の数値は対照群を 100 とした時の数

1000 mg/kg/day 群の雄において GOT の有意な上昇及び GPT の低下がみられたが、10000 mg/kg/day 群には異常はなかったことから、偶発性変化と判断した。上記以外の投与群の雌雄に異常は観察されなかった。

尿検査；13週間投与終了後の全生存動物について pH、蛋白、糖、潜血を検査した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた投与週を下表に示す。

項目	性別及び用量群（mg/kg/day）									
	雄					雌				
	1	10	100	1000	10000	1	10	100	1000	10000
尿蛋白					↑170					

Dunnett の多重比較検定 ↑↓: p<0.05 ↑↓: p<0.01 (申請者実施)

表中の数値は各群の程度の平均値について対照群を 100 とした時の数

いずれの投与群においても検体投与に関連づけられる異常は観察されなかった。

[申請者注：

]

臓器重量；13週間投与終了後の全生存動物について下記の臓器の重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、心臓、肺、胸腺、肝臓、腎臓、脾臓、精巣、精のう、下垂体、甲状腺、副腎

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた投与週を下表に示す。

項目		性別及び用量群 (mg/kg/day)												
		雄					雌							
		1	10	100	1000	10000	1	10	100	1000	10000			
脾臓	重量	↑125												
肝臓	対体重比													↑115
腎臓	対体重比													↑114

Student の t 検定 ↑↓ : p<0.05 ↑↓ : p<0.01

表中の数値は対照群を 100 とした時の数

10000 mg/kg/day 群の雌の肝臓及び腎臓の相対重量が有意に増加した。病理組織学的検査ではこれらの臓器に異常は観察されなかった。

1 mg/kg/day 群の雄の脾臓重量が対照群に比べ有意に増加したが、投与量との関連性のない変化であった。その他の投与群には雌雄とも異常は観察されなかった。

肉眼的病理検査；13 週間投与終了後の全生存動物について、剖検を行った。

いずれの投与群においても異常は観察されなかった。

病理組織学的検査；13 週間投与終了後の全生存動物について、病理組織学的検査を実施した。

いずれの投与群においても異常は観察されなかった。

以上の結果から本検体の 3 カ月間の亜急性毒性試験では、1000 及び 10000 mg/kg の高濃度投与群で血液生化学所見、尿所見、臓器重量に対照群との間に差を認める項目が散見されたが、病理組織学的にこれらの変化を裏付ける所見が認められないことから、検体投与に関連づけられる変化とは考えられなかった。従って、無毒性量は雌雄とも 10000 mg/kg/day、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科研製薬（株）にある。

- 4) ポリオキシンD 亜鉛塩 ラットにおける 90 日間反復経口投与毒性試験（資料 T-2.3）
試験機関：財団法人残留農薬研究所
[GLP 対応]
報告書作成年：2006 年

検体の純度：ポリオキシンD 亜鉛塩原体

供試動物：Fischer 系ラット（F344/DuCr1Cr1j）、1 群雌雄各 10 匹、
投与開始時雌雄とも 5 週齢、投与開始時体重範囲 雄；100～110 g、雌；85～95 g

投与期間：13 週間（雄：2005 年 11 月 15 日～2006 年 2 月 16 日、
雌：2005 年 11 月 22 日～2006 年 2 月 23 日）

投与方法：検体を 0、200、2000 及び 20000 ppm の濃度で飼料に混入し、13 週間にわたって
随時摂食させた。検体を混入した飼料の調製は、投与開始前に 1 回と試験期間中
は 6 週間以内の間隔で 3 回実施した。

用量設定根拠；

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；瀕死状態ないし死亡動物の有無を少なくとも 1 日 2 回（ただし、土、
日曜日及び祝日は少なくとも 1 日 1 回）ケージサイドから観察した。投与期間中の
一般状態は毎日観察し、触診を含む観察を少なくとも毎週 1 回実施した。
雌雄のいずれの用量群においても、死亡動物は認められなかった。また、雌雄の対
照群を含むいずれの用量群においても、一般状態の異常は観察されなかった。

詳細な状態の観察；投与開始前 1 回及び投与期間中毎週 1 回、全動物を対象として以下の項
目を観察、測定した。

ケージ内：興奮、沈静、異常姿勢（腹臥、横臥など）、異常行動（後ずさり、常同行
動、自傷行動など）

ハンドリング：取り扱い難さ、筋緊張の変化（亢進、低下）、振戦、眼瞼閉鎖、瞳孔
径の変化（散瞳、縮瞳）、流涎、流涙、分泌物（鼻孔、耳孔、膣などからの分泌
物）、眼球突出、体温の変化（上昇、下降）、呼吸異常音、被毛の変化（外陰部湿
潤）、皮膚及び可視粘膜の変化（充血）

オープンフィールド：跳躍、旋回、痙攣、歩様異常（運動協調性を含む、よろめき
歩行、ひきずり歩行、後肢麻痺など）、自発運動（亢進、低下）、身づくろい動作
（頻度）、立ち上がり姿勢（頻度）、呼吸（促迫、緩徐）、発声、立毛、排尿（回

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

数)、排便（回数）、異常姿勢（腹臥、横臥など）、異常行動（後ずさり、常同行動、自傷行動など）

200 ppm 群の雌で、投与 2 週時におけるオープンフィールドでの立ち上がり姿勢に統計学的に有意な増加が観察されたが、投与用量と関連する変化ではなかった。

機能検査；投与 11 週時に、全動物を対象として以下の項目を検査した。

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

雌雄のいずれの投与群においても、対照群と比較して統計学的に有意な変動を示す検査項目は認められなかった。

体重変化；投与開始時（0 週）及び投与期間中毎週 1 回、全動物の体重を測定した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		200	2000	20000	200	2000	20000
投与期間 (週)	7			↓96			
	8			↓95			
	9			↓95			
	10			↓94			
	11			↓94			
	12			↓93			
	13			↓94			

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

表中の数値は対照群を 100 とした時の数

20000 ppm 群の雄の体重は全投与期間を通じて軽度ながら対照群より低く、7～13 週時には統計学的有意差が認められ、検体投与との関連性があると判断された。

摂餌量；全ケージの摂餌量を週 1 回測定し、動物 1 匹あたりの 1 日摂餌量を算出した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		200	2000	20000	200	2000	20000
投与期間 (週)	9			↓92			
	10			↓93			
	11			↓92			
	1-13	99	100	94	99	100	97

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

表中の数値は対照群を 100 とした時の数

20000 ppm 群の雄の摂餌量は全投与期間を通じて軽度ながら対照群より低く、9～11

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

週時には統計学的有意差が認められた、検体投与との関連性があると判断された。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は次表の通りであった。

投与量 (ppm)		200	2000	20000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	11.6	119	1166
	雌	13.7	135	1333

食餌効率；投与期間中毎週、1週間ごとの群平均体重増加量を対応する群平均摂餌量で除して群平均食餌効率を算出した。

以下に総平均食餌効率の値を示す。

投与量 (ppm)		0	200	2000	20000
総平均食餌効率 (%)	雄	16.6	17.3	16.2	15.8
	雌	9.5	9.0	9.6	9.2

20000 ppm 群の雄の食餌効率は、対照群の値を下回る週が多く、全投与期間を通じた総平均食餌効率が低下し、検体投与との関連性があると判断された。

血液学的検査；13週間投与終了後に全動物を対象として、一晚絶食させた後エーテル麻酔下で開腹し、後大静脈から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

ヘマトクリット値 (Ht)、血色素量 (Hb)、赤血球数 (RBC)、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)、血小板数 (PLT)、網赤血球数 (Retics)、プロトロンビン時間 (PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)、白血球数 (WBC)、白血球のディファレンシャルカウント [リンパ球 (L)、好中球 (N)、単球 (M)、好酸球 (E)、好塩基球 (B)、大型非染色球 (LUC)]

また、13週間投与終了後の剖検時に採取した全動物の大腿骨骨髓を用いて、骨髓有核細胞数を測定した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

項目 \ 性別・投与量 (ppm)	雄			雌		
	200	2000	20000	200	2000	20000
RBC		↓99	↓98			
MCV			↑102			
MCH			↑102			
LUC		↑200				

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

表中の数値は対照群を 100 とした時の数

20000 ppm 群の雄において赤血球数が減少し、平均赤血球容積及び平均赤血球血色素量が増加した。赤血球数の減少は 2000 ppm 群の雄でも観察された。しかし、これ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

らはいずれも軽微な変動であるうえ雌では観察されず、ヘマトクリット値や血色素量において随伴する変化が認められなかったため、これらの変動に生物学的及び毒性学的意義はないと判断された。また、2000 ppm 群の雄で大型非染色球数増加がみられたが、投与用量と関連するものではなかった。

血液生化学的検査；血液学的検査で採取した血液から得られた血漿を用い、以下の項目の測定を行った。

アルカリホスファターゼ (ALP)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、γ-グルタミルトランスペプチダーゼ (GGTP)、クレアチニン (Creat)、尿素窒素 (BUN)、総蛋白 (TP)、アルブミン (Alb)、グロブリン (Glob)、アルブミン/グロブリン比 (A/G ratio)、血糖 (Gluc)、総コレステロール (T.Chol)、トリグリセライド (TG)、総ビリルビン (T.Bil)、カルシウム (Ca)、無機リン (P)、ナトリウム (Na)、カリウム (K)、塩素 (Cl)

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

項目	性別・投与量 (ppm)	雄			雌		
		200	2000	20000	200	2000	20000
BUN						↑110	
TP				↓97	↓96		
Alb			↓98	↓97			
Glob					↓94	↓94	

Dunnett の多重比較法 ↑↓:p≤0.05 ↑↓:p≤0.01

表中の数値は対照群を 100 とした時の数

20000 ppm 群の雄で総蛋白とアルブミンの減少がみられ、2000 ppm 群の雄でもアルブミンの減少が認められた。20000 ppm 群の雌では尿素窒素が増加した。また、20000 及び 200 ppm 群の雌でグロブリン減少が、200 ppm 群の雌で総蛋白減少がみられたが、投与用量と関連するものではなかった。これらのうち、20000 ppm 群の雌の尿素窒素増加は、一方の性のみで認められた変化であり、尿検査や腎臓の組織学的検査で同群に異常が観察されていないことから、偶発的变化と考えられた。20000 及び 2000 ppm 群の雄でみられたアルブミン減少ないし総蛋白減少は、いずれも軽微な変動であり、他の血液生化学検査項目には特定の臓器障害を示唆する変化は認められなかった。さらに同系統ラット雄の Historical Control data との以下の比較から、今回の試験の各用量群におけるアルブミン及び総蛋白の平均値はいずれも Historical Control data の [平均値±1×標準偏差] の範囲内にあり、正常範囲内の変動と考えられた。従って雄のアルブミン及び総蛋白の変動は毒性学的に意義のあるもの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科研製薬（株）にある。

検査項目	Historical Control data [平均値±標準偏差]	今回の試験の用量群 (ppm)			
		0	200	2000	20000
総蛋白 (g/dl)	6.36±0.19 <40>	6.48±0.12 <10>	6.40±0.15 <10>	6.38±0.13 <10>	↓6.28±0.08 <10>
アルブミン (g/dl)	4.31±0.13 <40>	4.36±0.09 <10>	4.31±0.08 <10>	↓4.27±0.08 <10>	↓4.25±0.06 <10>

< >内の数値は検査動物数

Dunnett の多重比較法（今回の試験の 0 ppm 群と比較） ↑↓:p≤0.05 ↑↓:p≤0.01

尿検査；投与 13 週時に、全動物を対象として以下の項目を検査した。

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

雌雄のいずれの投与群においても、各尿検査項目に統計学的有意差は認められなかった。

眼科学的検査；投与開始前に全動物について、投与 13 週時には対照群及び高用量群の全動物について眼科学的検査を実施した。

投与 13 週時の検査で、0 及び 20000 ppm 群の雌雄動物において異常所見は観察されなかった。

臓器重量；13 週間投与終了後に全動物を対象として以下の臓器の固定前の重量（絶対重量）を測定し、最終体重から対体重値（相対重量）を算出した。

脳、心臓、胸腺、肝臓、腎臓（両側）、脾臓、副腎（両側）、精巣（両側）、精巣上体（両側）、卵巣（両側）、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科研製薬（株）にある。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた臓器を下表に示す。

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		200	2000	20000	200	2000	20000
脳	重量						
	対体重比			↑106			
心臓	重量			↓93			
	対体重比						
肝臓	重量			↓91			↓93
	対体重比			↓97			
腎臓	重量						
	対体重比			↑105			
脾臓	重量			↓93			↓93
	対体重比						
副腎	重量						
	対体重比			↑107			

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

表中の数値は対照群を 100 とした時の数

20000 ppm 群の雌雄において、肝臓と脾臓の絶対重量に減少が認められ、雄では肝臓の対体重比にも減少がみられた。これらの減少は高用量群の雌雄でみられたことから、検体投与によるものと考えられた。また、20000 ppm 群の雄では、脳、腎臓及び副腎の対体重比増加ならびに心臓の絶対重量減少も観察されたが、これらは体重増加抑制時に認められる非特異的な変動であると解釈された。

肉眼的病理検査；13 週間投与終了後に、採血後の全動物を放血により安楽死させた後に剖検を行った。

雌雄のいずれの投与群においても、対照群と比較して統計学的有意差は認められなかった。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した対照群及び 20000 ppm 群の全動物を対象として、以下の組織についてヘマトキシリン・エオジン染色を施した病理標本を作製し、鏡検した。

脳（大脳、小脳、橋及び延髄）、脊髄（頸部、胸部及び腰部）、坐骨神経（片側）、下垂体、胸腺、甲状腺（両側）、上皮小体（両側）、副腎（両側）、脾臓、骨及び骨髄（胸骨及び片側大腿骨）、リンパ節（頸部及び腸間膜）、心臓、大動脈、唾液腺（顎下腺及び舌下腺）、食道、胃（前胃及び腺胃）、肝臓、膵臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、鼻腔、咽頭、喉頭、気管、肺、腎臓（両側）、膀胱、精巣（両側）、精巣上体（両側）、前立腺、精のう（両側）、凝固腺（両側）、卵巣（両側）、子宮（角部及び頸部）、膺、眼球（網膜及び視神経を含む、両側）、ハーダー腺（両側）、下腿三頭筋（片側）、膝関節（片側）、皮膚（腰背部）、乳腺（腹部）、肉眼的異常部位

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

また、200 及び 2000 ppm 群の全動物から採取した肉眼的異常部位についても病理標本を作製し、鏡検した。

雌雄のいずれの投与群においても、対照群と比較して統計学的有意差は認められなかった。

以上の結果から、本検体をラットに 90 日間（13 週間）にわたり混餌投与したところ、20000 ppm 群の雄で、体重、摂餌量及び食餌効率に低値がみられた。また、20000 ppm 群の雌雄の肝臓及び脾臓の絶対重量に減少が認められ、さらに雄では肝臓の対体重比にも減少がみられた。2000 及び 200 ppm 群の雌雄では検体投与に関連する変化は認められなかった。

従って、本試験条件下での本検体の Fischer 系ラットにおける無毒性量（NOEL）は、雌雄とも 2000 ppm（雄 119 mg/kg/day、
雌 135 mg/kg/day、
と結論された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

5) ウサギを用いた慢性毒性試験 [6 カ月]

(資料 T-2.4)

試験機関 : 日本大学医学部薬理学教室

報告書作成年 : 1976 年

検体の純度 : ポリオキシシン D 亜鉛塩原体

供試動物 : 白色在来種ウサギ 1 群雄雌各 8 匹、投与開始時体重約 2.5 kg

投与期間 : 6 カ月間

投与方法 : 検体を 0、0.01、0.1、1 及び 10 g/kg/day の投与用量 (投与容量は 10 mL/kg) で 0.5%CMC 溶液に懸濁し、6 カ月間にわたって、日曜日を除く毎日、胃ゾンデで強制経口投与した。

用量設定根拠 ;

観察・検査項目及び結果 :

一般状態及び死亡率 ; 全動物について一般状態及び生死を毎日観察した。

いずれの投与群にも検体投与に関連する異常はみられなかった。

体重変化 ; 全生存動物の体重測定を毎週行った。

いずれの投与群にも検体投与に関連する異常はみられなかった。

摂餌量 ; 投与期間中、摂餌量を測定しなかった。

血液学的検査 ; 6 カ月間投与終了後に全生存動物についてヘマトクリット値、血色素量、赤血球数、白血球数、網赤血球数、血液凝固時間及び白血球のディファレンシャルカウントを測定した。

いずれの投与群にも検体投与に関連する異常はみられなかった。

血液生化学的検査 ; 6 カ月間投与終了後に全生存動物について以下の項目を検査した。

総蛋白 (TP)、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)、血糖、アルカリホスファターゼ、総コレステロール、総ビリルビン、アルブミン/グロブリン比 (A/G ratio)、ナトリウム、カリウム

いずれの投与群にも検体投与に関連する異常はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

尿検査；6 カ月間投与終了後に全生存動物についてブドウ糖、pH、蛋白質、ウロビリノーゲン、ビリルビンを検査した。

いずれの投与群においても異常は観察されなかった。

臓器重量；6 カ月間投与終了後に全生存動物について下記の臓器の重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、下垂体、甲状腺、副腎、脾臓、肝臓、肺、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、卵巣

いずれの投与群においても対照群との間に統計学的な有意差はみられなかった。

肉眼的病理検査；6 カ月間投与終了後に全生存動物について剖検を行った。

対照群を含む全群において種々の剖検所見が観察されたが、いずれの投与群においても検体投与に関連づけられる異常は観察されなかった。

病理組織学的検査；6 カ月間投与終了後に全生存動物について病理組織学的検査を実施した。

いずれの投与群においても異常は観察されなかった。

10 g/kg/day 群において、脾臓に細網細胞及び赤脾髄内細胞増殖、色素貪食細胞及び白脾髄辺縁漿液化が観察された。さらに肝臓では、肝細胞の混濁腫脹、水腫性変化及び類洞漿液化が観察され、検体投与との関連性がみられたが、これらの変化は明らかな毒性変化とは判断されなかった。

1 g/kg/day 群において、脾臓に細網細胞及び赤脾髄内細胞増殖、色素貪食細胞及び白脾髄辺縁漿液化が観察された。肝臓では、肝細胞の水腫性変化及び類洞漿液化が観察され、検体投与との関連性がみられたが、これらの変化は明らかな毒性変化とは判断されなかった。

[申請者注：

以上の結果から本検体の 6 カ月間の経口投与毒性試験では、10 g/kg/day 群において病理組織学的検査で肝臓に肝細胞の混濁腫脹が認められた。従って、無毒性量は雌雄とも 1 g/kg/day、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科研製薬（株）にある。

(5) 1年間反復経口投与毒性試験及び発がん性試験

1) ラットを用いた飼料混入投与による慢性毒性及び発がん性試験 (資料 T-3.1)

試験機関 : 日本大学医学部

報告書作成年 : 1976年

検体の純度 : ポリオキシシンD 亜鉛塩原体

供試動物 : Wistar系ラット、1群雄雌各36匹、開始時4週齢、
開始時体重 : 雄約150g、雌約105g
投与後6カ月(26週)、12カ月(55週)及び18カ月(80週)に各群雌雄はそれぞれ7、5及び5匹、雌はそれぞれ7、7及び5匹の動物を中間屠殺した。さらに12カ月間計画殺動物において、各群雌雄2匹に対してBSP肝機能検査を実施した。

投与期間 : 24カ月間(1972年8月～1974年8月)

投与方法 : 検体を0、0.01(100ppm)、0.1(1000ppm)、1(10000ppm)及び5(50000ppm) %
の濃度で飼料に混入し、24カ月間にわたって、随時摂食させた。

用量設定根拠 :

観察・検査項目及び結果 :

一般状態及び死亡率 ; 全動物について一般状態及び生死を観察した。

試験期間中、対照群と各投与群の間に差は認められなかった。投与終了時までの途中死亡数は、対照群、0、0.01、0.1、1及び5%の投与群の雄でそれぞれ4、3、10、8、9例、雌でそれぞれ5、8、8、7、8例であり、投与群がやや多い傾向であったが、投与量との相関はなく、その死亡原因も肺の感染及び加齢による非特異的所見が認められ、各投与群と対照群の差は認められなかった。

投与24カ月後の死亡率を下表に示す。

投与量 (%)		0	0.01	0.1	1	5
死亡率	雄	4/36 ^a (11)	3/36 (8)	10/36 (28)	8/36 (22)	9/36 (25)
	雌	5/36 (14)	8/36 (22)	8/36 (22)	7/36 (19)	8/36 (22)

Fisherの直接確率法 ↑↓:p<0.05 ↕:p<0.01 (申請者実施)

^a: 死亡動物数 / 投与動物数

括弧内の数字は死亡の発生率 (%) を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

体重変化；投与6カ月までは週2回、それ以降は週1回、全生存動物の体重測定を行った。

いずれの投与群においても対照群との間に差は認められなかった。

摂餌量及び食餌効率；投与6カ月までは週2回、それ以降は週1回測定し、食餌効率も算出した。

いずれの投与群においても摂餌量及び食餌効率に対照群との間に差は認められなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量 (%)		0.01	0.1	1	5
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	3.71	38.6	383.1	2058.7
	雌	4.57	45.1	455.4	2469.8

血液学的検査；投与6、12、18、24カ月時の屠殺例ならびに試験終了時の生存例について、頸静脈より採血し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値、血小板数、白血球数及び白血球分類像

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

項目	検査時期 (月)	性別及び用量群 (%)							
		雄				雌			
		0.01	0.1	1	5	0.01	0.1	1	5
赤血球数	24						↓87		↓92
ヘモグロビン	6						↓97	↓95	↓96
ヘモグロビン	12					↓94			
白血球分画：									
リンパ球	6		↓92	↓90	↓90				
リンパ球	24								↓84
好中球	6			↑133	↑138				
好中球	18				↑164				
好中球	24								↑177

Student の t 検定 ↑↓ : p<0.05 ↑↓ : p<0.01 ↑↓ : p<0.001

表中の数値は対照群を100とした時の数

各投与群において有意な変化が観察されたが、いずれの変化も一時的であり、一貫性のある変化でないことから検体投与との関連性はないと判断された。

血液生化学的検査；血液学的検査で使用した血液から得られた血清を用い、以下の項目の測定を行った。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

総蛋白、アルブミン/グロブリン比 (A/G 比)、尿素窒素 (BUN)、総コレステロール (T. Chol)、血糖、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)、アルカリホスファターゼ (ALP)、ブロムサルファレイン (BSP) #

: 12 カ月間計画殺動物において、各群雌雄 2 匹ずつに対して BSP 肝機能検査を実施したが、12 カ月以降死亡動物が増加した。よって、生存動物数を確保するため、以降の BSP 検査は実施しなかった。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

項目	検査時期	性別及び用量群 (%)							
		雄				雌			
		0.01	0.1	1	5	0.01	0.1	1	5
総蛋白	6			↑112				↓96	↓93
	12					↑114			
	18					↑106		↑107	
	24			↑106					
A/G 比	6					↓86			
	12					↓91			↓91
	24			↓64					
尿素窒素	12				↑117			↑134	
	24						↓82		
T. Chol	6		↑129	↑131					↓91
	12				↓85	↑113			
血糖	12			↓54		↓79			
GPT	6		↓73						
	12	↓43						↓66	
	18		↓58						
	24							↓81	↓68
GOT	12						↓68	↓65	
ALP	6								↓55
	12				↓69	↓76		↓72	↓76
	18		↓77					↓81	↓81
	24					↑134			↓77

Student の t 検定 ↑↓ : p<0.05 ↑↑↓ : p<0.01 ↑↑↓ : p<0.001

表中の数値は対照群を 100 とした時の数

5 及び 1%群の雌で ALP が低値を示した。その他にも対照群と投与群で差のみられた項目もあったが、投与期間、投与量との相関も認められなかったことから、検体投与との関連性はないと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

尿検査；血液学的検査と同時期に採取した尿について以下の項目を検査した。

pH、糖、蛋白、潜血

対照群と比べ統計学的有意差の認められた投与週を下表に示す。

項目	検査 時期 (月)	性別及び用量群 (%)							
		雄				雌			
		0.01	0.1	1	5	0.01	0.1	1	5
pH	12				↑127				

Dunnett の多重比較検定 ↑↓ : p<0.05 ↑↓ : p<0.01 (申請者実施)

表中の数値は対照群を 100 とした時の数

いずれの投与群においても対照群との間に検体投与に関連づけられる差は認められなかった。

[申請者注：

]

臓器重量；投与 6、12、18、24 カ月時の中間計画殺動物と試験終了時の全生存動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、心臓、肺、胸腺、肝臓、腎臓、脾臓、下垂体、甲状腺、副腎、精巣、子宮、精のう、卵巣

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

項目		検査 時期 (月)	性別及び用量群 (%)							
			雄				雌			
			0.01	0.1	1	5	0.01	0.1	1	5
脳	重量	6			↑112				↓89	↓85
	対体重比								↓86	
	重量	12						↑107		↑118
	対体重比									
脳	重量	18		↓92						
	対体重比	24		↑112			↑107	↑110		
心臓	重量	24						↑111		
	対体重比									
肺	重量	6						↓77		
	対体重比	12			↑128			↑182		

Student の t 検定 ↑↓ : p<0.05 ↑↓ : p<0.01 ↑↓ : p<0.001

表中の数値は対照群を 100 とした時の数

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

項目		検査 時期 (月)	性別及び用量群 (%)							
			雄				雌			
			0.01	0.1	1	5	0.01	0.1	1	5
胸腺	重量 対体重比	6						↑142		
	重量 対体重比	6			↓94					
肝臓	重量 対体重比	18			↓82				↑112	
	重量 対体重比	6				↑113			↓75 ↓76	
腎臓	重量 対体重比	24		↑120						
	重量 対体重比	6			↑114					↓84 ↓86
脾臓	重量 対体重比	6			↓73					
	重量 対体重比	18					↓75	↓82		
下垂体	重量 対体重比	6	↓84	↓83						
	重量 対体重比	18			↓63 ↓65	↓71 ↓72				
甲状腺	重量 対体重比	6	↓74 ↓76					↓79	↓79 ↓79	
	重量 対体重比	12						↑134		↑132
副腎	重量 対体重比	6			↓94					
	重量 対体重比	6								↓75 ↓75
精巣	重量 対体重比	6							↓82	
	重量 対体重比	12						↑170 ↑183	↑148	
	重量 対体重比	18							↓64	
	重量 対体重比	24						↑362 ↑373	↑135	↑142
子宮	重量 対体重比	6					↓80 ↓81	↓81		
	重量 対体重比	12			↑158 ↑161					
卵巢	重量 対体重比	24				↑184				
	重量 対体重比	6								
精囊	重量 対体重比	12								
	重量 対体重比	24								

Student の t 検定 ↑↓ : p<0.05 ↑↓ : p<0.01 ↑↓ : p<0.001

表中の数値は対照群を 100 とした時の数

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

各検査時期、各投与群によりいくつかの臓器で差が認められる例があったが、いずれも投与期間、投与量との相関は認められず検体投与の影響による変化は判断されなかった。

肉眼的病理検査；投与 6、12、18、24 カ月時の中間計画殺動物と試験終了時の全生存動物及び投与期間中の途中死亡動物について剖検を行った。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

所見／ 用量群 (%)	雄					雌				
	0	0.01	0.1	1	5	0	0.01	0.1	1	5
24 カ月計画殺										
検査動物数	13	14	7	9	8					
精巣：腫大	0	4	↑3	↑4	0					

Fisher の直接確率法 ↑↓:p<0.05 ↑↓:p<0.01 (申請者実施)

各検査時期の剖検では、種々の変化が観察されたが、検体投与に関連づけられる異常は観察されなかった。

[申請者注：

]

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

脳、心臓、肺、脾臓、膵臓、胃、腸、腎臓、膀胱、子宮、卵巣、精囊、精巣、甲状腺、下垂体、副腎

[非腫瘍性病変]

非腫瘍性病変において対照群と比べ統計学的有意差の認められた所見並びに肉眼的病理検査に関連する所見を表 1 に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

表 1. 非腫瘍性病変発生頻度

所見/ 用量群 (%)	雄					雌				
	0	0.01	0.1	1	5	0	0.01	0.1	1	5
6 カ月計画殺										
検査動物数	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
腎:尿細管上皮空胞化	0	0	0	↑4	0	3	1	0	0	0
甲状腺:上皮脱落	1	↑5	↑7	↑7	↑7					
12 カ月計画殺										
検査動物数	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
脾臓:褐色色素沈着	0	0	0	0	↑4	0	0	0	0	1
18 カ月計画殺										
検査動物数	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
精巣:精子形成不全	2	2	2	2	2	/				
間細胞増生	2	1	2	0	1					
セトリ細胞増生	0	0	1	0	0					
24 カ月計画殺										
検査動物数	13	14	7	9	8	10	7	7	8	7
心臓:右心室外膜下筋層線維化	7	6	↓0	4	3	1	0	0	0	0
精巣:精子形成不全	10	11	3	9	6	/				
間細胞増生	3	3	4	0	2					
セトリ細胞増生	0	0	0	0	0					
途中死亡・切迫殺*										
検査動物数	2	1	6	2	3	3	2	4	2	3
精巣:精子形成不全	1	0	1	0	1	/				
間細胞増生	0	0	2	1	1					
セトリ細胞増生	1	0	0	0	0					
全動物										
検査動物数	32	32	30	28	28	30	26	28	27	27
精巣:精子形成不全	13	13	6	11	9	/				
間細胞増生	5	4	8	1	4					
セトリ細胞増生	1	0	1	0	0					

Fisher の直接確率法 ↑↓: p<0.05 ↑↓: p<0.01 (申請者実施)

*: 試験途中に死亡発見された動物に対して組織学的検査数が実施されていないが、報告書にはその理由の記載がない。検査できなかった動物数は表 2 に示した。]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

各検査時期における組織学的所見では、途中死亡例も含めて、薬物の影響と思われる病変は認められなかった。

[申請者注：

]

[腫瘍性病変]

認められたすべての腫瘍性病変を表 3 に示す。

腫瘍性病変としては、検体投与による発生頻度に明らかな増加は観察されなかったことから、検体投与による催腫瘍性はないと判断される。

以上の結果から本検体のラットの 24 カ月間飼料混入投与による慢性毒性試験において、最大投与量である 5% 添加においても何ら投薬による影響と思われる変化は認められないことから、本検体の最大無作用量は 5% (雄 2058.7 mg/kg/day、
、雌 2469.8 mg/kg/day、
) と判断された。

また、催腫瘍性はないと判断される。

[申請者注：

]

検査動物数を表 2 に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

表 2. 病理組織検査動物数

<雄>

投与量 (%)	0	0.01	0.1	1	5
供試動物数 ^{注1}	34	34	34	34	34
途中計画殺評価に供した動物					
6 カ月途中計画殺	7	7	7	7	7
12 カ月途中計画殺	5	5	5	5	5
18 カ月途中計画殺	5	5	5	5	5
発がん性評価に供した動物					
24 カ月最終計画殺	13	14	7	9	8
途中死亡/切迫殺	2	1	6	2	3
小計 ^{注2}	15	15	13	11	11
病理検査実施全動物数	32	32	30	28	28
検査せず ^{注3}	2	2	4	6	6

注 1 : 12 カ月後に実施した BSP 検査動物を含まない。

注 2 : 発がん性評価に供した有効動物数

注 3 : 死後変化のため組織学的検査を実施できなかった動物数

<雌>

投与量 (%)	0	0.01	0.1	1	5
供試動物数 ^{注1}	34	34	34	34	34
途中計画殺評価に供した動物					
6 カ月途中計画殺	7	7	7	7	7
12 カ月途中計画殺	5	5	5	5	5
検査せず ^{注2}	2	2	2	2	2
18 カ月途中計画殺	5	5	5	5	5
発がん性評価に供した動物					
24 カ月最終計画殺	10	7	7	8	7
途中死亡/切迫殺	3	2	4	2	3
小計 ^{注3}	13	9	11	10	10
病理検査実施全動物数	30	26	28	27	27
検査せず ^{注4}	2	6	4	5	5

注 1 : 12 カ月後に実施した BSP 検査動物を含まない。

注 2 : 理由は不明であるが 12 カ月の途中計画殺 7 例のうち 2 例は病理組織検査せず。

注 3 : 発がん性評価に供した有効動物数

注 4 : 死後変化のため組織学的検査を実施できなかった動物数

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

表 3. 腫瘍性病変

転帰	臓器	性別	雄					雌				
		投与量 (%)	0	0.01	0.1	1	5	0	0.01	0.1	1	5
18 カ 月 途 中 計 画 殺	肺	所見\検査動物数	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
		乳頭状腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	肝臓	所見\検査動物数	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
		肝細胞腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	精巣	所見\検査動物数	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
		間細胞腫 (B)	2	2	1	2	2	0	0	0	0	0
	甲状腺	所見\検査動物数	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
		甲状腺腫 (B)	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0
	皮膚・皮下	所見\検査動物数	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
		皮下肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
24 カ 月 最 終 計 画 殺	肺	所見\検査動物数	13	14	7	9	8	10	7	7	8	7
		腺腫 (B)	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	精巣	所見\検査動物数	13	14	7	9	8	10	7	7	8	7
		間細胞腫 (B)	9	10	8	9	6	0	0	0	0	0
	子宮	所見\検査動物数	13	14	7	9	8	10	7	7	8	7
		腺腫様増生 (B)	0	0	0	0	0	1	0	1	1	1
	副腎	所見\検査動物数	13	14	7	9	8	10	7	7	8	7
		皮質細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		褐色細胞腫 (B)	4	3	0	3	1	2	0	0	2	0
		髓質骨髄 (脂肪)腫 (B)	2	0	0	0	1	0	1	0	0	0
	甲状腺	所見\検査動物数	13	14	7	9	8	10	7	7	8	7
		甲状腺腫 (B)	4	1	1	3	1	1	0	0	0	0
	下垂体	所見\検査動物数	13	14	7	9	8	10	7	7	8	7
		色素嫌性腺腫 (B)	4	4	2	3	3	4	4	4	4	4
	膀胱	所見\検査動物数	13	14	7	9	8	10	7	7	8	7
		乳頭状腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	皮膚・皮下	所見\検査動物数	13	14	7	9	8	10	7	7	8	7
		皮下腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2
		線維肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	2	0	0

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

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

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

表 3. 腫瘍性病変（続き）

転帰	臓器	性別		雄					雌					
		投与量 (%)		0	0.01	0.1	1	5	0	0.01	0.1	1	5	
途中死亡・切迫殺	副腎	所見\検査動物数		2	1	6	2	3	3	2	4	2	3	
		髓質骨髄（脂肪）腫（B）		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		神経節腫性神経腫（B）		0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	皮膚・皮下	所見\検査動物数		2	1	6	2	3	3	2	4	2	3	
		皮下腺腫（B）		0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
		線維肉腫		0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	1
全動物	肺	所見\検査動物数		32	32	30	28	28	30	26	28	27	27	
		腺腫（B）		1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	精巣	所見\検査動物数		32	32	30	28	28	30	26	28	27	27	
		間細胞腫（B）		9	10	8	9	6	0	0	0	0	0	0
	子宮	所見\検査動物数		32	32	30	28	28	30	26	28	27	27	
		腺腫様増生（B）		0	0	0	0	0	1	0	1	1	1	
	副腎	所見\検査動物数		32	32	30	28	28	30	26	28	27	27	
		皮質細胞腫（B）		0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
		褐色細胞腫（B）		4	3	0	3	1	2	0	0	2	0	
		髓質骨髄（脂肪）腫（B）		2	0	0	0	1	0	1	0	0	0	
	甲状腺	所見\検査動物数		32	32	30	28	28	30	26	28	27	27	
		甲状腺腫（B）		4	1	1	3	1	1	0	0	0	0	
	下垂体	所見\検査動物数		32	32	30	28	28	30	26	28	27	27	
		色素嫌性腺腫（B）		4	4	2	3	3	4	4	4	4	4	
	膀胱	所見\検査動物数		32	32	30	28	28	30	26	28	27	27	
		乳頭状腺腫（B）		0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
	皮膚・皮下	所見\検査動物数		32	32	30	28	28	30	26	28	27	27	
		皮下肉腫（M）		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
		皮下腺腫（M）		0	0	0	0	0	0	1	0	0	2	
		線維肉腫（M）		0	1	0	0	0	0	0	2	0	1	
	検査せず ^注		2	2	4	6	6	2	6	4	5	5		
	良性腫瘍数		24	20	11	18	12	8	7	5	8	7		
	悪性腫瘍数		0	1	0	0	0	0	0	2	0	2		
	腫瘍総数		24	21	11	18	12	8	7	7	8	9		
	担良性腫瘍動物数		16	13	6	11	8	9	4	4	6	6		
	担悪性腫瘍動物数		0	1	0	0	0	0	0	2	0	1		
	担腫瘍動物数		16	14	6	11	8	9	4	6	6	7		

(B)：良性腫瘍 (M)：悪性腫瘍

Fisher の直接確率計算法 ↑↓:p≤0.05 ↑↓:p≤0.01

注：死後変化のため組織学的検査を実施できなかった動物数

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

2) マウスを用いた飼料混入投与による慢性毒性及び発がん性試験 (資料 T-3.2)

試験機関 : 日本大学医学部

報告書作成年 : 1976 年

検体の純度 : ポリオキシシン D 亜鉛塩原体

供試動物 : ICR 系マウス、1 群雄雌各 30 匹、開始時 6 週齢

投与後 6 カ月、12 カ月及び 18 カ月に各群雌雄それぞれ 7、7 及び 5 (雄は 6) 匹の動物を中間屠殺した。

投与期間 : 24 カ月間 (1972 年 8 月～1974 年 8 月)

投与方法 : 検体を 0、0.04、0.4 及び 4%の濃度で飼料に混入し、24 カ月間にわたって、随時摂食させた。

用量設定根拠 ;

観察・検査項目及び結果 :

一般状態及び死亡率 ; 全動物について一般状態及び生死を観察した。

対照群及び各投与群で全期間を通じ一般状態に差は認められなかった。

試験終了時までの途中死亡数は、対照群、0.04、0.4 及び 4%の投与群の雄で各々 10、10、8、9 例、雌で各々 7、7、9、8 例で、投与による影響は認められなかった。

各投与群と対照群の投与 24 カ月後の死亡率を下表に示す。

投与量 (%)		0	0.04	0.4	4
死亡率	雄	10/30* (33)	10/30 (33)	8/30 (27)	9/30 (30)
	雌	7/30 (23)	7/30 (23)	9/30 (30)	8/30 (27)

Fisher の直接確率法 ↑↓:p<0.05 ↑↓:p<0.01 (申請者実施)

* : 死亡動物数/投与動物数 (途中計画殺の 19 匹を含む)

括弧内の数字は死亡の発生率 (%) を示す。

体重変化 ; 投与 6 カ月までは週 2 回、それ以降は週 1 回、全生存動物の体重測定を行った。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた投与週を下表に示す。

投与週	性及び用量 (%)					
	雄			雌		
	0.04	0.4	4	0.04	0.4	4
4					↑115	
8					↑110	
12				↑112	↑117	
15				↑110	↑122	
18				↑111	↑119	
22					↑115	
26				↑111	↑113	
30					↑113	↓88
34					↑112	↓90
38					↑113	
42					↑114	
45						↓89
53					↑115	
57		↑115				
61	↑113	↑117				
65	↑112	↑116				
69		↑116				
73		↑114				
83					↑125	
87					↑124	
91					↑124	

Student の t 検定 ↑↓:p<0.05 ↑↓:p<0.01 ↑↓:p<0.001

表中の数値は対照群を 100 とした時の数

4%群の雌で、投与期間中対照群との間に有意な体重の低値を示す週が散見された。

雄には、対照群に比べ、明らかな差はなかった。

0.4%群では、特に雌において試験前半（雄：投与 57～73 週、雌：投与 4～42 週、53 週、83～91 週）に対照群に比べ有意な体重増加が認められた。

0.04%の雌にいても、投与期間中（投与 7～9 週、11 週）対照群に比べ有意な体重増加が認められた。雄には、対照群に比べ明らかな差はなかった。

[申請者注:]

]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

摂餌量及び食餌効率；投与6カ月までは週2回、それ以降は週1回測定し、食餌効率も算出した。

いずれの投与群においても摂餌量及び食餌効率に对照群との間に差は認められなかった。

総摂餌量は雌では0.4%群及び4%群において对照群に比べ、それぞれ12及び16%増加した。

食餌効率についても0.4%群では、投与初期に对照群に比べ高値を示した（申請者計算0～15週の平均値が对照群に比べ2.54倍）。雄では摂餌量及び食餌効率とも各投与群との間に明らかな差は認められなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量 (%)		0.04	0.4	4
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	34.78	336.4	3591
	雌	30.86	332.3	4177

血液学的検査；投与6、12、18、24カ月時の屠殺例ならびに試験終了時の生存例について、頸静脈より採血し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値、血小板数、白血球数及び白血球分類像

对照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

項目	検査時期 (月)	性別及び用量群 (%)					
		雄			雌		
		0.04	0.4	4	0.04	0.4	4
赤血球数	18	↑115			↑124		
ヘモグロビン	6	↓95		↓96		↑106	
ヘマトクリット値	18	↓85					
白血球分類：							
リンパ球	12				↑141		
好中球	18				↓27		

Student の t 検定 ↑↓:p<0.05 ↑↓:p<0.01 ↑↓:p<0.001

表中の数値は对照群を100とした時の数

いくつかの検査項目において統計学的な有意差が観察されたが、いずれも検査時期及び投与量との関係は明らかでなく、検体投与の影響と思われる所見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科研製薬（株）にある。

血液生化学的検査；血液学的検査で使用した血液から得られた血清を用い、以下の項目の測定を行った。

総蛋白、アルブミン/グロブリン比（A/G 比）、尿素窒素（BUN）、総コレステロール（T. Chol）、血糖、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ（GOT）、アルカリホスファターゼ（ALP）

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

項目	検査時期 (月)	性別及び用量群 (%)					
		雄			雌		
		0.04	0.4	4	0.04	0.4	4
総蛋白	18					↓84	
アルブミン	12		↓78				↓90
A/G 比	12						↓67
T. Chol.	12		↓61	↓51			
	24						↓61
ALP	18		↑154				

Student の t 検定 ↑↓:p<0.05 ↑↓:p<0.01 ↑↓:p<0.001

表中の数値は対照群を 100 とした時の数

0.4%群において雄の総コレステロール、雌のアルブミン、A/G 比及び総コレステロールにおいて対照群との間に差が認められたが、検査時期及び投与量との関係は明らかでなく、特に検体投与の影響と思われる所見は認められなかった。0.4%以下の投与群においても有意な変動が観察されたが、いずれも投与量との対応のない変化であったことから、偶発性変化と判断された。

尿検査；血液学的検査と同時期に採取した尿について以下の項目を検査した。

pH、糖、蛋白、潜血

投与各群で一部に潜血が認められた。そのほかには、いずれの投与群においても対照群との間に検体投与に関連づけられる差は認められなかった。

臓器重量；投与 6、12、18、24 カ月時の中間計画殺動物と試験終了時の全生存動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、心臓、肺、胸腺、肝臓、腎臓、脾臓、下垂体、甲状腺、副腎、精巣、子宮、精のう、卵巣

対照群と比べ統計学的有意差の認められた臓器を下表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

項目		検査 時期 (月)	性別及び用量群 (%)					
			雄			雌		
			0.04	0.4	4	0.04	0.4	4
脳	重量 対体重比	6						↑125
	重量 対体重比	12					↓82	
	重量 対体重比	18		↓74	↓93	↑115		
肺	重量 対体重比	18				↓63		
肝臓	重量 対体重比	12					↓85	
腎臓	重量 対体重比	6						↑123
	重量 対体重比	12					↓85	
	重量 対体重比	18		↓73				
	重量 対体重比	24						↓68 ↓72
脾臓	重量 対体重比	18					↓47	
	重量 対体重比	24						↓68
副腎	重量 対体重比	6					↓58 ↓59	↓67
	重量 対体重比	18		↓69	↓73			
子宮	重量 対体重比	6				↓66 ↓67		
	重量 対体重比	18					↓41	
	重量 対体重比	24						↑195

Student の t 検定 ↑↓:p<0.05 ↑↓:p<0.01 ↑↓:p<0.001

表中の数値は対照群を 100 とした時の数

各検査時期、各投与群においていくつかの臓器で差が認められる例があったが、いずれも検査時期及び投与量との関係は明らかでなく、特に検体投与の影響と思われる所見は認められなかった。

肉眼的病理検査；投与 6、12、18、24 カ月時の中間計画殺動物と試験終了時の全生存動物及び投与期間中の途中死亡動物について剖検を行った。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

各検査期の剖検では、検体投与に関連づけられる異常は観察されなかった。

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として、以下の組織について病理標本を作製し、鏡検した。

脳、心臓、肺、脾臓、膵臓、胃、腸、腎臓、膀胱、子宮、卵巣、精嚢、精巣、甲状腺、下垂体、副腎

[非腫瘍性病変]

非腫瘍性病変において肺炎（肺膿瘍）並びに加齢性変化が対照群を含む各群に観察されたが、検体投与の影響と思われる病変は認められなかった。

[腫瘍性病変]

認められたすべての腫瘍性病変を表 2 に示す。

腫瘍性病変において検体投与に関連づけられる腫瘍性変化の増加はみられなかったことから、検体投与による催腫瘍性変化は認められなかった。

[申請者注：

]

以上の結果から本検体のマウスの 24 カ月間飼料混入投与による慢性毒性試験において、最大投与量である 4%添加においても何ら投薬による影響と思われる変化は認められないことから、本検体の最大無作用量は 4%（雄 3591 mg/kg/day、雌 4177 mg/kg/day、）と判断された。

また、催腫瘍性はないと判断される。

[申請者注：

]

各転帰の雌雄の検査動物数を表 1 に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

表 1. 病理組織検査動物数

<雄>

投与量 (%)	0	0.04	0.4	4
供試動物数	30	30	30	30
途中計画殺評価に供した動物				
6 カ月途中計画殺	7	7	7	7
12 カ月途中計画殺	7	7	7	7
発がん性評価に供した動物				
18 カ月途中計画殺	5	6	5	5
24 カ月最終計画殺	1	0	3	2
途中死亡/切迫殺(18~24 カ月)	1	0	0	0
小計 ^{注1}	7	6	8	7
途中死亡/切迫殺(18 カ月以前)	2	0	0	1
総計 ^{注2}	9	6	8	8
病理検査実施全動物数	23	20	22	22
検査せず^{注3}	7	10	8	8

注 1 : 18 カ月以降に死亡した動物及び計画殺の有効動物数

注 2 : 発がん性評価に供した有効動物数

注 3 : 死後変化のため組織学的検査を実施できなかった動物数

<雌>

投与量 (%)	0	0.04	0.4	4
供試動物数	30	30	30	30
途中計画殺評価に供した動物				
6 カ月途中計画殺	7	7	7	7
12 カ月途中計画殺	7	7	7	7
発がん性評価に供した動物				
18 カ月途中計画殺	5	5	5	5
24 カ月最終計画殺	4	4	2	3
途中死亡/切迫殺(18~24 カ月)	0	0	0	1
小計 ^{注1}	9	9	7	9
途中死亡/切迫殺(18 カ月以前)	1	2	1	3
総計 ^{注2}	10	11	8	12
病理検査実施全動物数	24	25	22	26
検査せず^{注3}	6	5	8	4

注 1 : 18 カ月以降に死亡した動物及び計画殺の有効動物数

注 2 : 発がん性評価に供した有効動物数

注 3 : 死後変化のため組織学的検査を実施できなかった動物数

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

表 2. 腫瘍性病変

転帰	臓器	性別		雄				雌					
		投与量 (%)		0	0.04	0.4	4	0	0.04	0.4	4		
6 カ月 計画殺	肺	所見\検査動物数		7	7	7	7	7	7	7	7		
		乳頭状腺腫 (B)		1	0	0	0	0	0	0	0		
12 カ月 計画殺	肺	所見\検査動物数		7	7	7	7	7	7	7	7		
		乳頭状腺腫 (B)		1	1	0	0	1	1	0	0		
	子宮	所見\検査動物数						7	7	7	7		
		内膜乳頭状増殖 ^{注1} (B)						0	1	0	0		
18 カ月 計画殺	子宮	所見\検査動物数						5	5	5	5		
		内膜乳頭状増殖 ^{注1} (B)						0	1	0	0		
24 カ月 計画殺	肺	所見\検査動物数		1	0	3	2	4	4	2	3		
		乳頭状腺腫 (B)		1		1	1	0	0	0	0		
	子宮	所見\検査動物数						4	4	2	3		
		内膜乳頭状増殖 ^{注1} (B)						1	1	1	0		
	肝臓	所見\検査動物数		1	0	3	2	4	4	2	3		
		肝細胞腺腫 (B)		1	0	0	0	0	0	0	0		
18 カ月以降 に死亡した動物及び 計画殺	肺	所見\検査動物数		7	6	8	7	9	9	7	8		
		乳頭状腺腫 (B)		1	0	1	1	0	0	0	0		
	子宮	所見\検査動物数						9	9	7	8		
		内膜乳頭状増殖 ^{注1} (B)						1	2	1	0		
	肝臓	所見\検査動物数		7	6	8	7	9	9	7	8		
		肝細胞腺腫 (B)		1	0	0	0	0	0	0	0		
全動物	肺	所見\検査動物数		23	20	22	22	24	25	22	26		
		乳頭状腺腫 (B)		3	1	1	1	1	1	0	0		
	子宮	所見\検査動物数						24	25	22	26		
		内膜乳頭状増殖 ^{注1} (B)						1	3	1	0		
	肝臓	所見\検査動物数		23	20	22	22	24	25	22	26		
		肝細胞腺腫 (B)		1	0	0	0	0	0	0	0		
	検査せず ^{注2}												
	良性腫瘍数						4	1	1	1	1	3	0
悪性腫瘍数						0	0	0	0	0	0	0	
腫瘍総数						3	1	1	1	1	3	0	0
担良性腫瘍動物数						3	1	1	1	1	3	0	0
担悪性腫瘍動物数						0	0	0	0	0	0	0	0
担腫瘍動物数						3	1	1	1	1	3	0	0

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

Fisher の直接確率計算法 ↑↓: $p \leq 0.05$ ↑↓: $p \leq 0.01$

注 1 : 報告書には内膜乳頭状増殖とあるが、報告書に添付されている写真から内膜ポリープの腫瘍性病変にあると判断された。

注 2 : 死後変化のため組織学的検査を実施できなかった動物数