

農薬評価書

アセキノシル

(第2版)

2010年6月

食品安全委員会

目次

| | 頁 |
|------------------------------|----|
| ○ 審議の経緯..... | 3 |
| ○ 食品安全委員会委員名簿..... | 3 |
| ○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿..... | 4 |
| ○ 要約..... | 5 |
| | |
| I. 評価対象農薬の概要..... | 6 |
| 1. 用途..... | 6 |
| 2. 有効成分の一般名..... | 6 |
| 3. 化学名..... | 6 |
| 4. 分子式..... | 6 |
| 5. 分子量..... | 6 |
| 6. 構造式..... | 6 |
| 7. 開発の経緯..... | 6 |
| | |
| II. 安全性に係る試験の概要..... | 7 |
| 1. 動物体内運命試験..... | 7 |
| (1) ラット..... | 7 |
| (2) 畜産動物..... | 10 |
| 2. 植物体内運命試験..... | 10 |
| (1) なす..... | 10 |
| (2) りんご..... | 11 |
| (3) オレンジ..... | 12 |
| 3. 土壌中運命試験..... | 14 |
| (1) 好氣的土壌中運命試験（非滅菌土壌）..... | 14 |
| (2) 好氣的土壌中運命試験（滅菌土壌）..... | 14 |
| (3) 土壌浸透性試験..... | 14 |
| (4) 土壌表面光分解試験..... | 15 |
| (5) 土壌吸着・脱着試験..... | 15 |
| 4. 水中運命試験..... | 15 |
| (1) 加水分解試験..... | 15 |
| (2) 水中光分解試験..... | 16 |
| 5. 土壌残留試験..... | 16 |
| 6. 作物残留試験..... | 17 |
| 7. 一般薬理試験..... | 17 |
| 8. 急性毒性試験..... | 19 |
| 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験..... | 19 |

| | |
|-----------------------------------|----|
| 1 0. 亜急性毒性試験..... | 20 |
| (1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) | 20 |
| (2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) | 20 |
| (3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) | 20 |
| (4) 28 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット) | 21 |
| 1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験..... | 21 |
| (1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) | 21 |
| (2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) | 22 |
| (3) 18 カ月間発がん性試験 (マウス) | 23 |
| 1 2. 生殖発生毒性試験..... | 24 |
| (1) 2 世代繁殖試験 (ラット) | 24 |
| (2) 発生毒性試験 (ラット) | 24 |
| (3) 発生毒性試験 (ウサギ) | 24 |
| 1 3. 遺伝毒性試験..... | 25 |
| 1 4. その他の試験..... | 26 |
| (1) 原体混在物ADsNQの毒性確認試験..... | 26 |
| (2) AKM-05 の毒性について..... | 27 |
| | |
| Ⅲ. 食品健康影響評価..... | 28 |
| | |
| ・別紙 1: 代謝物/分解物/原体混在物略称..... | 31 |
| ・別紙 2: 検査値等略称..... | 32 |
| ・別紙 3: 作物残留試験成績..... | 33 |
| ・参照..... | 41 |

<審議の経緯>

－第1版関係－

- 1999年 4月 19日 初回農薬登録
- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示 (参照1)
- 2007年 6月 21日 農林水産省より厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準設定依頼 (適用拡大:温州みかん、なす、茶、さんしょう、あずき等)
- 2007年 7月 13日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請 (厚生労働省発食安第0713005号)、関係書類の接受 (参照2～5)
- 2007年 7月 19日 第199回食品安全委員会 (要請事項説明)
- 2007年 11月 26日 第9回農薬専門調査会確認評価第二部会
- 2008年 7月 15日 第41回農薬専門調査会幹事会
- 2008年 7月 31日 第249回食品安全委員会 (報告)
- 2008年 7月 31日 より8月29日 国民からの御意見・情報の募集
- 2008年 9月 8日 農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
- 2008年 9月 11日 第254回食品安全委員会 (報告)
(同日付け厚生労働大臣へ通知) (参照6)
- 2010年 2月 18日 残留農薬基準告示 (参照7)

－第2版関係－

- 2009年 11月 27日 農林水産省より厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼 (適用拡大:ピーマン、食用きく、さといも (葉柄)、うめ)
- 2010年 1月 4日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請 (厚生労働省発食安0104第1号)、関係書類の接受 (参照8～10)
- 2010年 1月 7日 第315回食品安全委員会 (要請事項説明)
- 2010年 6月 17日 第336回食品安全委員会 (審議)
(同日付け厚生労働大臣へ通知)

<食品安全委員会委員名簿>

(2009年6月30日まで)

見上 彪 (委員長)
小泉直子 (委員長代理)
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
本間清一

(2009年7月1日から)

小泉直子 (委員長)
見上 彪 (委員長代理*)
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

*: 2009年7月9日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2008年3月31日まで)

| | | |
|-------------|-----------|-------------------|
| 鈴木勝士 (座長) | 佐々木有 | 根岸友恵 |
| 林 真 (座長代理*) | 代田真理子**** | 平塚 明 |
| 赤池昭紀 | 高木篤也 | 藤本成明 |
| 石井康雄 | 玉井郁巳 | 細川正清 |
| 泉 啓介 | 田村廣人 | 松本清司 |
| 上路雅子 | 津田修治 | 柳井徳磨 |
| 臼井健二 | 津田洋幸 | 山崎浩史 |
| 江馬 眞 | 出川雅邦 | 山手丈至 |
| 大澤貫寿 | 長尾哲二 | 與語靖洋 |
| 太田敏博 | 中澤憲一 | 吉田 緑 |
| 大谷 浩 | 納屋聖人 | 若栗 忍 |
| 小澤正吾 | 成瀬一郎*** | *:2007年4月11日から |
| 小林裕子 | 西川秋佳** | ** :2007年4月25日から |
| 三枝順三 | 布柴達男 | ***:2007年6月30日まで |
| | | **** :2007年7月1日から |

(2008年4月1日から2009年9月8日まで)

| | | |
|------------|-------|-------------------|
| 鈴木勝士 (座長) | 佐々木有 | 平塚 明 |
| 林 真 (座長代理) | 代田真理子 | 藤本成明 |
| 相磯成敏 | 高木篤也 | 細川正清 |
| 赤池昭紀 | 玉井郁巳 | 堀本政夫 |
| 石井康雄 | 田村廣人 | 本間正充 |
| 泉 啓介 | 津田修治 | 松本清司 |
| 今井田克己 | 津田洋幸 | 柳井徳磨 |
| 上路雅子 | 長尾哲二 | 山崎浩史 |
| 臼井健二 | 中澤憲一* | 山手丈至 |
| 太田敏博 | 永田 清 | 與語靖洋 |
| 大谷 浩 | 納屋聖人 | 義澤克彦** |
| 小澤正吾 | 西川秋佳 | 吉田 緑 |
| 川合是彰 | 布柴達男 | 若栗 忍 |
| 小林裕子 | 根岸友恵 | *:2009年1月19日まで |
| 三枝順三*** | 根本信雄 | ** :2009年4月10日から |
| | | *** :2009年4月28日から |

要 約

ナフトキノン骨格を持つキノリン系殺ダニ剤であるアセキノシル (CAS No. 57960-19-7) について、各種評価書 (農薬抄録及び米国) を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、動物体内運命 (ラット及びヤギ)、植物体内運命 (なす、りんご及びオレンジ)、作物残留、急性毒性 (ラット及びマウス)、亜急性毒性 (ラット、マウス及びイヌ)、慢性毒性 (イヌ)、慢性毒性/発がん性併合 (ラット)、発がん性 (マウス)、2 世代繁殖 (ラット)、発生毒性 (ラット及びウサギ)、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、アセキノシル投与による影響は主に血液凝固系に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

各試験の無毒性量の最小値は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 2.25 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として安全係数 100 で除した 0.022 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺虫剤 (殺ダニ剤)

2. 有効成分の一般名

和名：アセキノシル

英名：acequinocyl (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：3-ドデシル-1,4-ジヒドロ-1,4-ジオキソ-2-ナフチル=アセタート

英名：3-dodecyl-1,4-dihydro-1,4-dioxo-2-naphthyl acetate

CAS (No. 57960-19-7)

和名：2-(アセチルオキシ)-3-ドデシル-1,4-ナフタレンジオン

英名：2-(acetyloxy)-3-dodecyl-1,4-naphthalenedione

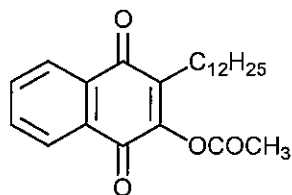
4. 分子式

$C_{24}H_{32}O_4$

5. 分子量

384.5

6. 構造式



7. 開発の経緯

アセキノシルは、米国デュポン社及びアグロカネショウ株式会社によって開発された、ナフトキノン骨格を持つキノリン系殺ダニ剤である。ハダニ、サビダニ、ホコリダニ類の卵から成虫に対し、接触によりダニの体内に吸収された後、脱アセチル化されて殺ダニ活性を示すと考えられている。作用機構はミトコンドリアの電子伝達系における酵素複合体Ⅲの阻害である。

日本では、1999年にりんご、なし、かんきつ等のダニ類防除剤として農薬登録され、海外では韓国、台湾、北米、中南米等で農薬登録されている。

今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（適用拡大：ピーマン、食用きく、さといも（葉柄）、うめ）がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

農薬抄録（2007年）及び米国（2004年）評価書を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照 3、4、9）

各種運命試験（II.1~4）は、アセキノシルのフェニル環の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（[phe- ^{14}C]アセキノシル）及びドデシル基の1位炭素を ^{14}C で標識したもの（[dod- ^{14}C]アセキノシル）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合はアセキノシルに換算した。代謝物/分解物/原体混在物略称及び検査値等略称は別紙1及び2に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット

① 吸収

a. 血中濃度推移

SD ラット（一群雌雄各 15 匹）に [phe- ^{14}C]アセキノシルを低用量（10 mg/kg 体重）若しくは高用量（500 mg/kg 体重）単回経口投与、低用量反復経口投与（10 mg/kg 体重、1 日 1 回 14 日間）又は [dod- ^{14}C]アセキノシルを低用量（10 mg/kg 体重）単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

血漿及び血液中放射能濃度推移は表 1 に示されている。

血漿中放射能濃度推移は、低用量群では二相性の減衰を示し、標識部位、性別及び投与回数による差は認められなかった。高用量群では一相性の減衰を示した。

血液中放射能は、いずれの投与群も血漿中より低い濃度推移を示したことから、いずれの標識体も主に血漿中に存在し、血球とは結合しないことが示唆された。

（参照 3、9）

表 1 血漿及び血液中放射能濃度推移

| 標識体 | | [phe- ^{14}C]アセキノシル | | | | | | [dod- ^{14}C]アセキノシル | | |
|-----|--|-------------------------------|------|-------|------|-------|------|-------------------------------|------|------|
| | | 低用量単回 | | 高用量単回 | | 低用量反復 | | 低用量単回 | | |
| 性別 | | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | |
| 血漿 | T_{\max} (時間) | 3.0 | 3.0 | 24.0 | 24.0 | 6.0 | 2.0 | 2.0 | 3.0 | |
| | C_{\max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$) | 12.9 | 16.9 | 51.1 | 56.1 | 7.71 | 9.78 | 8.25 | 9.55 | |
| | $T_{1/2}$ (時間) | α 相 | 4.4 | 4.7 | — | — | 4.6 | 3.3 | 5.1 | 5.3 |
| | | β 相 | 33.6 | 37.5 | 20.9 | 19.6 | 56.8 | 48.8 | 42.5 | 47.8 |
| 全血 | T_{\max} (時間) | 4.0 | 6.0 | 24.0 | 24.0 | 6.0 | 2.0 | 2.0 | 3.0 | |
| | C_{\max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$) | 5.55 | 6.29 | 31.4 | 36.7 | 5.36 | 7.11 | 5.36 | 5.76 | |
| | $T_{1/2}$ (時間) | α 相 | 5.7 | 6.5 | — | — | 4.7 | 2.8 | 5.2 | 5.8 |
| | | β 相 | 46.5 | 57.8 | 19.5 | 19.9 | 47.2 | 40.5 | 64.2 | 108 |

—：二相性を示さなかった。

b. 吸収率

胆汁中排泄試験[1. (1)⑤]より得られた胆汁及び尿中排泄率並びに体内残留放射能の合計から、アセキノシルの吸収率は低用量投与群で 27~48%、高用量投与群で 5~7%であると推定された。

② 分布

SD ラット（一群雌雄各 15 匹）に[phe-¹⁴C]アセキノシルを低用量若しくは高用量単回経口投与、低用量反復経口投与又は[dod-¹⁴C]アセキノシルを低用量単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

いずれの投与群も、ほとんど全ての組織で T_{max} 付近の放射能濃度が最も高く、その後減衰した。

低用量単回投与群では、T_{max} 付近 ([phe-¹⁴C]アセキノシル投与群：投与 4 時間後、[dod-¹⁴C]アセキノシル：投与 2 時間後) で最も高かったのは消化管¹ (35.6~61.0 µg/g) であり、次いで肝 (7.3~13.6 µg/g)、リンパ節 (4.0~7.2 µg/g)、腎 (3.0~5.1 µg/g) 等で高かった。標識部位及び性別による差はみられなかった。

高用量群では低用量群とほぼ同じ放射能分布を示し、T_{max} 付近 (投与 24 時間後) で最も高かったのは消化管 (209~239 µg/g) であったが、次いで高かったのは脂肪 (58.7~76.1 µg/g)、肝 (48.7~55.4 µg/g)、リンパ節 (33.3~42.3 µg/g) であった。

低用量反復投与群では、単回投与群と同様、T_{max} 付近 (最終投与 3 時間後) の放射能濃度は消化管、肝、リンパ節で高かった。単回投与群と比べて明らかな放射能濃度の増加は認められず、蓄積性は示唆されなかった。

また、これらの結果は全身オートラジオグラフとほぼ一致していた。(参照 9)

③ 代謝

排泄試験[1.①及び②]で得られた尿、糞、胆汁 (それぞれ投与後 48、72、24 時間採取) 及び血漿 (低用量単回投与群の投与 2~4 時間後採取) を試料として、代謝物同定・定量が実施された。

尿中に親化合物は認められず、AKM-14 及び AKM-15 がそれぞれ 2.4~6.0 及び 1.5~2.7% TAR 検出された。AKM-14 及び AKM-15 を酸化すると赤褐色に変化することが確認された。その他に未同定代謝物及び極性物質が認められたが、10% TAR 以上を占める代謝物はなかった。

糞中には親化合物が 0.5~8.3% TAR 認められ、主要代謝物は AKM-05 及び AKM-18 であった (それぞれ 12.4~35.6 及び 19.1~39.6% TAR)。また、尿中に認められた AKM-15 も検出され、その他に数種類の未同定代謝物もみられたが、いずれも 10% TAR 以下であった。

¹ 内容物は含まない。

胆汁中には親化合物が 0.8%TAR 以下認められた。主要代謝物は AKM-05 のグルクロン酸抱合体 (0.8~8.2%TAR) であり、他に AKM-05、AKM-18、AKM-14 及び AKM-15 がそれぞれ 0.2~4.2%TAR 認められた。10%TAR 以上を占める代謝物は認められなかった。高用量群では、胆汁中放射能排泄率の低下に伴う各代謝物量の低下が認められた。

血漿中に親化合物は認められず、AKM-05、AKM-18、AKM-14 及び AKM-15 の他、少量の未同定代謝物 4 が認められた。

いずれの試料においても、未同定代謝物を含めた代謝物の生成には、標識部位、投与量及び投与回数による量的及び質的变化は認められなかった。

アセキノシルのラット体内における推定代謝経路は、加水分解により AKM-05 が生成し、その後の酸化により AKM-18 になる経路、AKM-05 のβ酸化を経て AKM-14 又は AKM-15 になる経路及び AKM-05 がグルクロン酸抱合を受ける経路が考えられた。(参照 3、9)

④ 排泄

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に [phe-¹⁴C]アセキノシルを低用量若しくは高用量単回経口投与、低用量反復経口投与又は [dod-¹⁴C]アセキノシルを低用量単回経口投与し、排泄試験が実施された。

いずれの投与群においても、主要排泄経路は糞中であつた。低用量群では、投与後 48 時間 (単回投与群) 又は最終投与後 48 時間 (反復投与群) で総投与放射能 (TAR) の 80.4~89.7%が糞中に、11.2~14.2%TAR が尿中に排泄された。高用量群では排泄速度がやや遅くなり、投与後 72 時間の糞中に 77.8~89.6%TAR、尿中に 7.3~8.0%TAR が排泄された。

また、いずれの投与群でも、投与後又は最終投与後 120 時間の糞尿中に 91.6~104%TARが排泄され、消化管及びカーカス²中の放射能は極めて少量 (0.01~0.06%TAR及び 0.06~0.18%TAR) であつた。反復投与による排泄速度への影響及び蓄積性は認められなかった。(参照 9)

⑤ 胆汁中排泄

胆管カニューレを施した SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に、[phe-¹⁴C]アセキノシルを低用量若しくは高用量単回経口投与又は [dod-¹⁴C]アセキノシルを低用量単回経口投与し、胆汁中排泄試験が実施された。

低用量群では、両標識体とも投与後 48 時間の糞中に 50.1~66.4%TAR、胆汁中に 19.7~33.3%TAR、尿中に 5.2~8.9%TAR が排泄され、体内残留放射能は 1.7~6.0%TAR であつた。

高用量の [phe-¹⁴C]アセキノシル投与群では、投与後 48 時間の糞中に 94.1~

² 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという。

96.5%TAR、胆汁中に 2.5~4.6%TAR、尿中に 2.0~2.1%TAR が排泄され、体内残留放射能は 0.2%TAR 以下であった。(参照 9)

⑥ アセキノシル処理なすで生成された極性物質のラットにおける吸収・排泄

[phe-¹⁴C]アセキノシルを 340 g ai/ha の割合で散布した人工栽培のなす (品種: 千両) の葉を、処理 14 及び 28 日後に採取し、葉面上の放射能から非極性物質を除いた極性物質試料を SD ラット (雄 3 匹) に経口投与し、吸収・排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の尿中に 19.2%TAR、糞中に 73.6%TAR が排泄され、投与 120 時間後の体内残留放射能は 1%TAR 以下であった。糞尿中に排泄された化合物を分析した結果、大部分は未変化のまま速やかに糞中に排泄され、一部は腸管から吸収されて、未変化のまま、あるいはさらに分解されて、投与された物質より極性の高い物質として尿中に排泄されたことが示唆された。(参照 9)

(2) 畜産動物

ヤギを用いた動物体内運命試験が実施された。ヤギ体内で認められた主な残留物は親化合物及び AKM-05 であった。微量代謝物として AKM-18 (肝で 1.8%TRR、腎で 6.2%TRR) 及び AKM-15 (肝で 9%TRR、腎で 9.1%TRR) が認められた。(参照 3)

2. 植物体内運命試験

(1) なす

① 植物体内への移行・分布試験

室内の人工気象制御室で栽培されたなす (品種: 千両) に、フロアブル製剤化した [phe-¹⁴C]アセキノシル又は [dod-¹⁴C]アセキノシルを 600 g ai/ha の割合で散布処理し、植物体内への移行・分布試験が実施された。

処理後のなす試料における放射能分布は表 2 に示されている。

処理直後の果実及び葉から 0.12~0.37 及び 14.0~26.6 mg/kg の残留放射能が検出され、ほとんどが表面洗浄液中から回収された。処理 7 及び 14 日後には、表面洗浄液中の放射能は減少し、果皮、果肉及び葉の抽出物及び残渣中放射能が増加した。

表2 なす試料における放射能分布(%TRR¹⁾)

| 処理後 日数 | [phe- ¹⁴ C]アセキノシル | | | | | [dod- ¹⁴ C]アセキノシル | | | | |
|-----------|------------------------------|------------------|------------------|-----------|------------|------------------------------|------------------|------------------|-----------|------------|
| | 果実 | | | 葉 | | 果実 | | | 葉 | |
| | 表面 洗浄液 | 果皮 ²⁾ | 果肉 ²⁾ | 表面 洗浄液 | 抽出物+ 残渣 | 表面 洗浄液 | 果皮 ²⁾ | 果肉 ²⁾ | 表面 洗浄液 | 抽出物 +残渣 |
| 0日 | 95.1 | 4.7 | 0.5 | 98.1 | 1.9 | 94.3 | 1.6 | 4.1 | 97.9 | 2.2 |
| 7日 | 52.3 | 21.2 | 26.4 | 70.3 | 29.8 | 49.7 | 44.6 | 5.8 | 88.2 | 11.9 |
| 14日 | 58.4 | 29.3 | 12.4 | 67.0 | 33.0 | 60.0 | 35.8 | 4.6 | 80.1 | 19.9 |

¹⁾: 果実又は葉における総残留放射能 (TRR) に対する割合 ²⁾: 果皮及び果肉の数値は、抽出物と残渣の合算値。

また、処理時にポリエチレン袋で覆い、散布液の付着を防止した果実及び葉では、果肉及び果皮から微量の放射能(果肉、果皮合わせて 0.025 mg/kg 以下)が検出され、植物体内におけるわずかな移行性が示唆されたが、その量は同時期に処理葉から回収された総放射能の 0.5% 以下であった。

② 根からの吸収・移行試験

ポット栽培のなす (品種: 千両) の土壌表面に、[phe-¹⁴C]アセキノシル又は [dod-¹⁴C]アセキノシルを 600 g ai/ha の割合で処理し、吸収・移行試験が実施された。

処理 14 日後の果皮、果肉及び葉から微量の放射能 (それぞれ 0.003~0.032 mg/kg) が検出され、果実及び葉洗浄液からはほとんど放射能が検出されなかった (0.001 mg/kg 未満)。アセキノシルの根部吸収移行性は極めて低いと考えられた。

③ 代謝物同定・定量

室内の人工気象制御室で栽培されたなす (品種: 千両) に、フロアブル製剤化した [phe-¹⁴C]アセキノシル又は [dod-¹⁴C]アセキノシルを 600 g ai/ha 及び 3,000 g ai/ha の割合で散布処理し、代謝物同定・定量試験が実施された。

果実及び葉のいずれの試料においても、大部分は親化合物として存在していた。代謝物として AKM-05 及び AKM-18 が検出されたが、10%TRR を超えるものはなかった。

果皮抽出物及び葉表面洗浄液からは、極性物質がそれぞれ 2.7~8.2 及び 3.1~10.3%TRR 検出され、フタル酸が含まれていることが確認されたが、その他の成分については構造解明できなかった。未同定代謝物の性質及び含有量を含めて、標識部位による有意な放射能濃度、放射能分布、親化合物の比率、代謝物の種類及び割合の差は認められなかった。また、果皮及び葉の抽出残渣を酵素処理した結果、果実中放射能の 5~6%、葉抽出残渣の 7~17% が抽出された。(参照 9)

(2) りんご

りんご（品種：ゴールデンデリシャス）に、フロアブル製剤化した[phe-¹⁴C]アセキノシル又は[dod-¹⁴C]アセキノシルを 750 g ai/ha の割合で散布処理し、植物体内運命試験が実施された。

処理後のりんご試料における放射能分布は表 3 に示されている。

処理直後の放射能濃度は、果実及び葉でそれぞれ 1.30～1.39 及び 53.9～54.1 mg/kg であったが、その後急激に減少し、それぞれ 0.384～0.698 mg/kg（処理 14 日後）及び 4.60～23.7 mg/kg（処理 30 日後）となった。

処理直後では、放射能の大部分（98.0～98.7%TRR）が果実及び葉の表面洗浄液から回収された。果皮、果肉及び葉内部から回収される放射能の割合は経時的に増加したが、処理 30 日後でも果実及び葉の表面洗浄液から 39.9～63.2%TRR の放射能が回収され、残留する放射能の多くが果実及び葉の表面に付着していた。

表 3 りんご試料における放射能分布(%TRR¹⁾)

| 処理後 日数 | [phe- ¹⁴ C]アセキノシル | | | | | [dod- ¹⁴ C]アセキノシル | | | | |
|-----------|------------------------------|------------------|------------------|-----------|------------|------------------------------|------------------|------------------|-----------|------------|
| | 果実 | | | 葉 | | 果実 | | | 葉 | |
| | 表面 洗浄液 | 果皮 ²⁾ | 果肉 ²⁾ | 表面 洗浄液 | 抽出物+ 残渣 | 表面 洗浄液 | 果皮 ²⁾ | 果肉 ²⁾ | 表面 洗浄液 | 抽出物 +残渣 |
| 0 日 | 98.7 | 1.0 | 0.2 | 98.5 | 1.4 | 98.2 | 1.3 | 0.3 | 98.0 | 2.0 |
| 14 日 | 56.1 | 34.7 | 9.1 | | | 73.7 | 21.2 | 5.1 | | |
| 30 日 | 45.4 | 44.1 | 10.5 | 39.9 | 60.1 | 63.2 | 28.6 | 8.2 | 48.9 | 51.1 |

／：試料なし。¹⁾：果実又は葉における総残留放射能（TRR）に対する割合。²⁾：果皮及び果肉の数値は、抽出物と残渣の合算値。

また、処理時にポリエチレン袋で覆い、散布液の付着を防止した果実及び葉では、処理 30 日後の放射能濃度は 0.014～0.016 mg/kg と極めて低かったが、わずかに果皮、果肉及び葉から検出された。吸収されたアセキノシルにはわずかであるが体内移行性があった。これらの果実及び葉における収穫時の総放射能量は処理果実及び葉の 3%以下であった。

果実及び葉のいずれの試料においても、大部分は親化合物として存在していた。代謝物として AKM-05 及び AKM-18 が検出されたが、10%TRR を超えるものはなかった。果皮では、親化合物の割合は処理 30 日後には低下し、極性物質が相対的に増加した。処理 30 日後の葉では大部分が極性物質であった。極性物質中にはフタル酸及び 2-CBAA が含まれていることが確認された。果皮及び葉の抽出残渣はアルカリで大部分が抽出され、その主要成分はフタル酸であった。（参照 9）

(3) オレンジ

オレンジ（品種：ネーブル）に、フロアブル製剤化した[phe-¹⁴C]アセキノシルを 1,050 g ai/ha の割合で散布処理し、植物体内運命試験が実施された。

処理後のオレンジ試料における放射能分布は表 4 に示されている。

処理直後の放射能濃度は、果実及び葉でそれぞれ 0.633 及び 53.7 mg/kg であ

ったが、収穫時(処理 30 日後)にはそれぞれ 0.228 及び 25.9 mg/kg に減少した。処理直後の放射能は大部分(97.8~99.6%TRR)が表面洗浄液から回収され、その後減少した。これに伴い、果皮及び葉中の放射能はほぼ経時的に増加した。特に、抽出残渣中放射能は、処理直後ではほとんど検出されなかったが、収穫時には 26.4 及び 35.6%TRR に増加した。しかし、果肉抽出残渣では収穫時に 2.7% TRR が検出されたに過ぎなかった。

表 4 オレンジ試料における放射能分布(%TRR¹⁾)

| 処理後 日数 | [phe- ¹⁴ C]アセキノシル | | | | |
|------------|------------------------------|------------------|------------------|-----------|------------|
| | 果実 | | | 葉 | |
| | 表面 洗浄液 | 果皮 ²⁾ | 果肉 ²⁾ | 表面 洗浄液 | 抽出物 +残渣 |
| 0 日 (処理直後) | 97.8 | 2.2 | <0.03 | 99.6 | 0.43 |
| 30 日 (収穫期) | 46.9 | 50.5 | 2.7 | 55.3 | 44.8 |

¹⁾: 果実又は葉における総残留放射能 (TRR) に対する割合。

²⁾: 果皮及び果肉の数値は、抽出物と残渣の合算値。

果実では、親化合物が処理直後に 95.1%TRR を占め、収穫時には 41.4%TRR に減少した。いずれも洗浄液中から検出され、果実内からは検出されなかった。洗浄液及び果皮抽出液からは代謝物として AKM-18 及び AKM-05 が同定されたが、いずれも収穫期で<0.6%TRR (<0.001 mg/kg) であった。極性代謝物が洗浄液及び果皮抽出液から合計約 30%TRR 検出されたが、これらは少なくとも未同定の 4 成分から構成されていた。

葉では、親化合物が処理直後に 97.9%TRR を占め、収穫時には 27.7%TRR に減少した。これらは洗浄液から検出され、葉の内部からは検出されなかった。収穫時には、代謝物として AKM-18 及び AKM-05 が同定され、葉でそれぞれ 1.8%TRR 及び 3.3%TRR が検出された。その他、極性代謝物が 19%TRR 検出されたが、これらは未同定 4 成分から構成されていた。

また、処理時にポリエチレン袋で覆い、散布液の付着を防止した果実及び葉では、果実全体から 0.043 mg/kg の放射能が検出された。そのうち 0.016 mg/kg (約 37%) は果皮洗浄液から検出され、処理時に飛散した被験物質が果実に付着した可能性も考えられたが、処理放射能の吸収及び果実への移行性を完全に否定することも出来なかった。(参照 9)

以上、2.(1)~(3)から、アセキノシルの植物体内における推定代謝経路は、加水分解による AKM-05 の生成と、その後の酸化による AKM-18 の生成又は極性物質を経由した 2-CBAA とフタル酸の生成であると考えられた。(参照 3、9)

3. 土壤中運命試験

(1) 好氣的土壤中運命試験（非滅菌土壤）

[phe-¹⁴C]アセキノシル又は[dod-¹⁴C]アセキノシルを砂壤土及びシルト質壤土（いずれも英国）に 0.5 mg/kg の濃度で添加し、20℃で 180 日間インキュベートする好氣的土壤中運命試験が実施された。

処理直後の抽出放射能は 95.8～99.3%TAR であったが、その後は経時的に減少し、試験終了時には 12.0～17.4%TAR になった。一方、揮発性物質が経時的に増加し、試験終了時には 43.9～57.7%TAR になった。抽出残渣は 30～90 日に最高値（33.9～56.2%TAR）に達した後、徐々に減少した。土壤中放射能推移に土壤の種類及び標識部位による差は認められなかった。

主要分解物は二酸化炭素であった。次いで AKM-05 及び AKM-18 が処理 2～10 日後に最高値（それぞれ 22.1～33.8 及び 4.3～9.2%TAR）を示した。親化合物は、処理 180 日後には 1.8～2.3%TAR となった。主要分解経路は、加水分解による AKM-05 の生成、その後の酸化による AKM-18 の生成を経て、腐植質に取り込まれ、さらに分解されて二酸化炭素となり大気中に放出される経路と考えられた。

非滅菌土壤における推定半減期は 0.6～1.3 日であった。（参照 9）

(2) 好氣的土壤中運命試験（滅菌土壤）

[phe-¹⁴C]アセキノシルをオートクレーブで滅菌した砂壤土（英国）に 0.5 mg/kg の濃度で添加し、20℃で 90 日間インキュベートする好氣的土壤中運命試験が実施された。

抽出放射能は処理 90 日後にも 97.7%TAR 存在し、揮発性物質がほとんど認められなかった。抽出残渣の増加速度も、3.(1)の非滅菌土壤に比べて著しく遅かった。主要分解物は AKM-05 及び AKM-18 であり、処理 60～90 日後に最高値（それぞれ 20.6 及び 6.8%TAR）を示した。親化合物は、処理 90 日後に 46.8%TAR 存在した。

滅菌土壤における推定半減期は 89.5 日であった。これは非滅菌土壤と比べて著しく長いことから、アセキノシルは土壤中で主に微生物によって分解されることが示唆された。（参照 9）

(3) 土壤浸透性試験

[phe-¹⁴C]アセキノシル又は[dod-¹⁴C]アセキノシルを砂壤土及びシルト質壤土（いずれも英国）、砂土及びシルト質砂壤土（いずれもドイツ）の非熟成及び熟成土壤に 500 g ai/ha の施用量で処理し、土壤浸透性試験が実施された。

いずれの土壤カラムにおいても、大部分の放射能が土壤カラム最上部から検出された。浸透水中には砂土で 4.0%TAR の放射能が検出されたが、他の土壤では 1%TAR 以下であった。その他、揮発性成分による放射能の消失が最大 4%TAR

観察された。非熟成土壌及び熟成土壌における放射能の移動性にもほとんど差がみられなかった。土壌カラム上部の土壌における主要分解物は、好氣的土壌中運命試験と同様 AKM-05 及び AKM-18 であった。アセキノシル及び分解物の好氣性土壌における移動性は非常に小さいと考えられた。(参照 9)

(4) 土壌表面光分解試験

[phe-¹⁴C]アセキノシルを砂壤土(英国)に 500 g ai/ha の施用量で処理し、25°C でキセノンアークランプ(光強度: 0.41~0.47 W/m²)を連続照射する土壌表面光分解試験が実施された。

親化合物は照射区及び暗所対照区とも速やかに減少し、13 日後にはそれぞれ 13.8 及び 7.2% TAR になった。親化合物の減衰速度、分解物の種類及び生成速度に、光照射の影響はみられなかった。また、主な分解物は AKM-18 及び二酸化炭素で、好氣的土壌中運命試験で検出された生成物と同じであった。(参照 9)

(5) 土壌吸着・脱着試験

4 種類の土壌(砂壤土及びシルト質埴埴土: 英国、砂土: ドイツ、シルト質砂壤土: 茨城)を用いた土壌吸着・脱着試験が実施された。なお、本剤は極めて水溶性が低く通常の試験方法が困難なため、[phe-¹⁴C]アセキノシルを用い、平衡期間中に分解された放射能化合物も含めた吸着性及び脱着性について検討された。

アセキノシルは土壌中で速やかに分解されるため、親化合物及び分解物を合わせた全放射エネルギーを ¹⁴CO₂ にして測定した。吸着係数 K_a は 678~1,620、有機炭素含量により補正した吸着係数 K_{aoc} は 33,900~123,000 であり、脱着係数 K_d は 785~3,220、有機炭素含量により補正した脱着係数 K_{doc} は 38,600~198,000 であった。

アセキノシルの土壌吸着性は極めて高く、土壌中での移動性は低いことが示唆された。(参照 9)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

[phe-¹⁴C]アセキノシルを pH 1.2 (塩酸)、pH 4 (酢酸)、pH 7 (リン酸) 及び pH 9 (ホウ酸) の各滅菌緩衝液に 0.3 µg/L の濃度で添加し、25 又は 37°C (pH 1.2 のみ) の暗所でインキュベートする加水分解試験が実施された。

アセキノシルは水中で容易に加水分解された。酸性条件下では比較的安定であり、pH の上昇と共に分解速度が速くなった。主要分解物は AKM-05 であり、最高で 23.2~54.7% TAR 検出された。他に AKM-18 が検出されたが、この化合物は水中の酸素による AKM-05 の酸化物であると考えられた。その他、pH の上昇とともに未同定分解物の生成量が増加し、pH 9 では 180 分後に親化合物が 17.3% TAR、AMK-05 が 38.9% TAR、AMK-18 が 10.9% TAR、未同定分解物が

33.1%TAR 生成した。

推定半減期は、pH 1.2、4、7 及び 9 でそれぞれ 19 日、74 日、53 時間及び 76 分であった。(参照 9)

(2) 水中光分解試験

[phe-¹⁴C]アセキノシルを pH 5.0 の滅菌酢酸緩衝液及び pH 7.8 の滅菌河川水 (静岡) に 3 µg/L の濃度で添加し、25±1°C でキセノンランプ光 (光強度: 18.6 W/m² 又は 144 W/m²、波長: 290~800 nm) を 24 時間照射し、水中光分解試験が実施された。

緩衝液及び河川水ともに、照射区における主要分解物は AKM-05 及び AKM-08 であり、それぞれ最大で 4.4~11.6 及び 8.8~12.9%TAR 認められた。他に AKM-A1、AKM-B2 及び AKM-B3 がいずれも 10%TAR 以下で認められた。暗所対照区における主要分解物は AKM-05 であり、最高で緩衝液に 13.8%TAR、河川水に 70.2%TAR 認められた。

アセキノシルは水中で加水分解並びに光分解により極めて急速に AKM-05 に分解される他、親化合物と AKM-05 のいずれもが主に直接的な光分解によりドデシル側鎖 2 位メチレン基に酸化を受け、AKM-08、AKM-A1、AKM-B2、AKM-B3 等の中間体を生成すると考えられた。また、これらの中間体は光に不安定であり、フタル酸、フェノール等を経て、最終的に二酸化炭素にまで光分解されたと考えられた。

推定半減期は、緩衝液及び河川水でそれぞれ 14.0 及び 12.0 分であった。(参照 9)

5. 土壌残留試験

洪積土・埴埴土 (福島) 及び火山灰土・軽埴土 (茨城) を用い、アセキノシル、分解物 AKM-05 及び AKM-18 を分析対象化合物とした土壌残留試験 (圃場及び容器内) が実施された。

推定半減期は表 5 に示されている。(参照 9)

表 5 土壌残留試験成績(推定半減期)

| 試験 | 濃度* | 土壌 | 半減期 (日) | |
|-----------|------------------------|----------|---------|----------------|
| | | | アセキノシル | アセキノシル +分解物 |
| 圃場 試験 | 1,050 g ai/ha 2 回施用 | 洪積土・埴埴土 | 約 3 | 約 3 |
| | | 火山灰土・軽埴土 | ≤約 2 | ≤2 |
| 容器内 試験 | 1.0 mg/kg | 洪積土・埴埴土 | ≤1 | 約 3 |
| | | 火山灰土・軽埴土 | ≤1 | ≤2 |

※圃場試験ではフロアブル、容器内試験では純品を使用

6. 作物残留試験

アセキノシル及び代謝物 AKM-05 を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は別紙 3 に示されている。アセキノシル及び代謝物 AKM-05 の最高値は、それぞれ最終散布 (2 回散布) 7 日後に収穫した茶 (荒茶) の 14.6 及び 18.9 mg/kg であった。(参照 9、10)

7. 一般薬理試験

マウス、イヌ、ラット、モルモット及びウサギを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 6 に示されている。(参照 9)

表6 一般薬理試験概要

| 試験の種類 | 動物種 | 動物数 /群 | 投与量* (mg/kg 体重) (投与経路) | 最大無作用量 (mg/kg 体重) | 最小作用量 (mg/kg 体重) | 結果の概要 | |
|---------------------|------------------------------|------------------|------------------------------------|---|---------------------|---|-----------------------------------|
| 一般症状 (Irwin 法) | ICR マウス | 雄 4 | 0、200、600、2,000 (経口) | 2,000 | — | 影響なし | |
| 呼吸循環器系 | ビーグル犬 | 雌 3 | 2,000 (十二指腸内) | 2,000 | — | 影響なし | |
| 抗痙攣作用 (メトラゾール) | ICR マウス | 雄 10 | 0、200、600、2,000 (経口) | 2,000 | — | 影響なし | |
| 体温 | Wistar ラット | 雄 8 | 0、200、600、2,000 (経口) | 2,000 | — | 影響なし | |
| ヘキソ バルビタール 睡眠 | ICR マウス | 雄 10 | 0、200、600、2,000 (経口) | 2,000 | — | 影響なし | |
| 協調歩行 (加速回転棒法) | ICR マウス | 雄 10 | 0、200、600、2,000 (経口) | 2,000 | — | 影響なし | |
| 局所麻酔作用 | Hartley モルモット | 雄 5 | 0、0.02、 0.06、0.2% (0.1mL、皮内) | 0.2% | — | 影響なし | |
| 尿・電解質 | Wistar ラット | 雄 8 | 0、200、600、2,000 (経口) | — | 200 | 尿量低下、Na ⁺ 、 K ⁺ 、Cl ⁻ 及び 蛋白排泄量低下 | |
| 腸管炭末輸送能 | ICR マウス | 雄 10 | 0、200、600、2,000 (経口) | 2,000 | — | 影響なし | |
| 自律 神経 系 | 摘出回腸 | Hartley モルモット | 雄 15 | 10 ⁻⁷ 、10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ M (<i>in vitro</i>) | 10 ⁻⁵ M | — | 影響なし |
| | 摘出子宮 | Wistar ラット | 雌 6 | 10 ⁻⁷ 、10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ M (<i>in vitro</i>) | 10 ⁻⁵ M | — | 影響なし |
| 血液 | 溶血性 | ウサギ (系統不明) | 雄 3 | 0、0.03、0.1、 0.3、1.0 mg/mL (<i>in vitro</i>) | 0.03 mg/mL | 0.1 mg/mL | 溶血作用あり |
| | 血液凝固 | Wistar ラット | 雄 10 | 0、200、600、2,000 (経口) | — | 200 | 血液凝固時間延長 |
| | 血液凝固に 対する ビタミンKの 影響 | SD ラット | 雄 3 | [アセキノシル] 0、600 (経口) [ビタミンK] 0、2.5、5、10、20 (静脈内) | — | — | ビタミン K 静脈内 投与により凝固時 間が正常に回復 |

*：経口及び十二指腸内投与では 1%MC、皮内投与及び *in vitro* の試験では DMSO、静脈内投与では生理食塩水を溶媒に用いた。

—：最小作用量又は最大無作用量は設定できず。

8. 急性毒性試験

アセキノシル（原体）、代謝物及び原体混在物のラット及びマウスを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 7 及び表 8 に示されている。（参照 3、9）

表 7 急性毒性試験結果概要（原体）

| 投与経路 | 動物種 | LD ₅₀ (mg/kg 体重) | | 観察された症状 |
|------|--------------------|-----------------------------|--------|---|
| | | 雄 | 雌 | |
| 経口 | SD ラット 雌雄各 5 匹 | >5,000 | >5,000 | 全例に水様便 死亡例なし |
| 経口 | ICR マウス 雌雄各 5 匹 | >5,000 | >5,000 | 全例に水様便 死亡例なし |
| 経皮 | SD ラット 雌雄各 5 匹 | >2,000 | >2,000 | 症状及び死亡例なし |
| 吸入 | SD ラット 雌雄各 5 匹 | LC ₅₀ (mg/L) | | 暴露中に不整呼吸、閉眼、鼻部湿潤、脊椎後弯及び喘ぎ動作、暴露終了後には不整呼吸、鼻口部の褐色の汚れ、鼻部周辺の湿潤、0.84 mg/L 群では喘ぎ動作、腹部被毛湿潤等（すべて暴露 3 日後には消失） 0.69 mg/L 群雌 1 例、0.84 mg/L 群雄 1 例が死亡 |
| | | >0.84 | >0.84 | |

※経口投与の溶媒には 0.5%MC を使用

表 8 急性毒性試験結果概要（代謝物及び原体混在物）

| 被験物質 | 投与経路 | 動物種 | LD ₅₀ (mg/kg 体重) | | 観察された症状 |
|----------------|------|--------------------|-----------------------------|--------|--|
| | | | 雄 | 雌 | |
| 代謝物 AKM-05 | 経口 | SD ラット 雌雄各 5 匹 | >5,000 | >5,000 | 下痢、排泄物付着による被毛の汚れ 死亡例なし |
| | 経皮 | SD ラット 雌雄各 5 匹 | >2,000 | >2,000 | 症状及び死亡例なし |
| 代謝物 AKM-18 | 経口 | ICR マウス 雌雄各 5 匹 | >5,000 | >5,000 | 眼瞼下垂、水様便、活動性低下 死亡例なし |
| 原体混在物 ADsNQ | 経口 | SD ラット 雌雄各 5 匹 | 2,580 | 2,280 | 下痢及び自発運動低下（後に消失）、被毛の汚れ、2,960 mg/kg 体重以上で出血による皮膚の紫斑 1,750 mg/kg 体重以上で急死、切迫と殺（自発運動低下、蒼白、麻痺による歩行異常、腹臥位等の重篤な症状を示したため） |
| | 経皮 | SD ラット 雌雄各 5 匹 | >2,000 | >2,000 | 症状及び死亡例なし |

※経口投与の溶媒には、AKM-05 及び ADsNQ ではコーン油、AKM-18 では 0.5%MC を使用

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

日本白色種ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。眼及び皮膚に対してごく軽度の刺激性が認められた。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法及び Buehler 法）が実施された。Maximization 法では軽度な陽性、Buehler 法では陰性であった。（参照 9）

10. 亜急性毒性試験

(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)

Fischer ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、100、400、1,600 及び 3,200 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 9 に示されている。なお、3,200 ppm 投与群では、雌雄全例が全身性の出血性変化により死亡・切迫と殺されたため、同群では血液・生化学的検査は実施されていない。

400 ppm 以上投与群の雌雄全例で尿の黄褐色化が認められたが、検体の代謝物に起因する着色と考えられた。

本試験において、1,600 ppm 投与群の雌雄で APTT 延長等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 400 ppm (雄: 30.4 mg/kg 体重/日、雌: 32.2 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3、4、9)

表 9 90日間亜急性毒性試験(ラット)で認められた毒性所見

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|------------|---|---|
| 3,200 ppm | <ul style="list-style-type: none"> ・死亡又は切迫と殺 (全例) ・赤色尿、削瘦、眼球周囲や四肢の腫張、体温低下、鼻出血等 ・摂餌量及び食餌効率低下 ・筋肉及び多臓器の出血 ・眼球出血 ・造血亢進 (骨髄及び脾) ・脾の濾胞萎縮、胸腺萎縮、肝の単細胞壊死 | <ul style="list-style-type: none"> ・死亡又は切迫と殺 (全例) ・赤色尿、削瘦、眼球周囲や四肢の腫張、体温低下、鼻出血等 ・摂餌量及び食餌効率低下 ・眼球出血 (1 例) ・筋肉及び多臓器の出血 ・造血亢進 (骨髄及び脾) ・脾の濾胞萎縮、胸腺萎縮、肝の単細胞壊死 |
| 1,600 ppm | <ul style="list-style-type: none"> ・WBC 増加 (Neu 減少、Lym 増加) ・PLT 増加 ・PT 及び APTT 延長、Fib 減少 ・FFA 増加 | <ul style="list-style-type: none"> ・眼球腫大 (2 例) ・APTT 延長 ・眼球出血・網膜萎縮 (1 例) |
| 400 ppm 以下 | 毒性所見なし | 毒性所見なし |

(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)

マウス (系統、匹数不明) を用いた混餌 (0、100、500 及び 1000 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

本試験において、500 ppm 以上投与群で肝細胞空胞化が認められたことから、無毒性量は 100 ppm (雄: 16 mg/kg 体重/日、雌: 21 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3、4)

(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いたカプセル経口 (原体: 0、40、160、640 及び 1,000 mg/kg 体重/日) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 10 に示されている。なお、1,000 mg/kg