

(14) 生体機能影響

①アクリナトリンの薬理試験

(資料No.34)

検体の純度：

(1) 中枢神経系に対する作用

①マウスの一般状態

供試動物：ICR系マウス、体重24～28g、1群雄雌各3匹、週齢記載なし

方法：検体を0.5%Tween80に溶解して375、750、1500、3000及び6000mg/kgを経口投与し、投与前、投与15、30、60分後、2、4、6、24、48、72及び96時間後に一般症状をIrwinの多元観察法により観察した。3000及び6000mg/kg投与群は1回投与が不可能なため20分毎に2～4回に分けて経口投与した。なお、対照群のマウスには溶媒のみ0.1ml/10gを投与した。

結果：検体の375及び750mg/kgを経口投与した雄雌マウスには検体投与による影響は認められなかった。1500mg/kg投与群では、投与30分後より6時間後まで軽度の体温下降がみられ、3000及び6000mg/kg投与群では投与15分後より6時間後まで中等度の体温下降、自発運動の低下、姿勢の変化、運動失調及び筋力の低下が認められた。これらの症状は投与24時間後にほとんど消失した。

②ウサギの脳波に対する作用

供試動物：白色ウサギ、性成熟雄(週齢記載なし)、体重 3.0～3.8kg、8匹

方法：ネンブタール及びケタラールによる全身麻酔下で固定したウサギ頭部の右側前頭部(運動領)、左側頭頂部(知覚領)及び右側後頭部(視覚領)の硬膜上、及び左側扁桃核、右側海馬と左側中脳網様体内に脳波記録用電極をセットした。検体は5%アラビアゴム溶液に懸濁して10、30、100及び300mg/kgを腹腔内投与し、その直後5、10、30及び60分後に脳波を記録した。

結果：300mg/kg投与においても何ら脳波の変化は認められなかった。

③ウサギの体温に対する作用

供試動物：白色ウサギ、性成熟雄(週齢記載なし)、体重2.5～3.5kg、1群3匹

方法：検体は5%アラビアゴム溶液に懸濁して10、100及び300mg/kgを経口投与し、投与直前、投与1、2及び3時間後にサーミスタを用いてウサギの直腸温度を測定した。

結果：いずれの投与群においても体温の変化は認められなかった。

④マウスの睡眠延長作用

供試動物：ICR系雄性マウス、体重25～30g、1群10匹 (週齢記載なし)

方法：検体を5%アラビアゴム溶液に懸濁して100、300及び900mg/kgを経口投与した後、60分後にhexobarbital Na 80mg/kgを腹腔内投与し、正向反射の消失とその持続時間を測定した。

結果：睡眠持続時間を下表に示した。

検体	投与量(mg/kg)	睡眠時間(分)
対照(5%アラビアゴム溶液)	0	45 ± 11
アクリナトリン	100	70 ± 5**
アクリナトリン	300	86 ± 11**
アクリナトリン	900	99 ± 5**

Student t-検定：**p<0.01、

検体の投与量に関連した睡眠延長が認められた。

(2)呼吸及び循環器系に対する作用

①イヌの呼吸、血圧、心拍数に対する作用

供試動物：雑種成犬、雌雄、体重9～12kg、7頭 (週齢記載なし)

方法：検体を5%アラビアゴム溶液に懸濁し0.1、0.5、1、2、4及び8mg/kgを130分間隔で腹腔内に漸増的に投与した。

ウレタン、クロラロス及びモルヒネで麻酔したイヌを横臥状態に保定し、呼吸は鼻腔にレスピーナの装着により、血圧は股動脈カニューレに血圧用トランスジューサーを接続して、レコーダーに誘導、記録した。また、心拍数は心電図よりタコグラフ用前置増幅器を通じレコーダーに記録した。

結果：0.1mg/kg投与では血圧に対し影響は認められず、心拍数及び呼吸数の増加が投与10～60分後にみられ、その後減少した。1mg/kg投与では50分後より血圧の低下及び心拍数の減少を示したが、130分後には回復した。

また、1mg/kg投与では10～30分後に呼吸数の増加傾向が認められ、それ以後減少した。

②イヌの心電図に対する作用

供試動物：上記①と同一動物を使用した。

方法：上記①と同様に投与し、心電図を第Ⅱ誘導によりレコーダーに記録した。

結果：2mg/kg以下の投与では検体投与の影響は認められなかった。4mg/kg以上の投与では低電位化、心房負荷及び呼吸性の影響が顕著であった。

(3)自律神経系に対する作用

①ウサギの瞳孔径に対する作用

供試動物：白色ウサギ、性成熟雄(週齢記載なし)、体重2.5～3.5kg、1群3匹

方法：検体を5%アラビアゴム溶液に懸濁し10、100及び300mg/kgを経口投与したのち5、15、30及び60分後に瞳孔を計測した。

結果：検体投与による影響は認められなかった。

②ウサギの子宮運動に対する作用

供試動物：白色ウサギ、雌経産、体重3～4kg、5匹(週齢記載なし)

方法：検体を5%アラビアゴム溶液に懸濁し0、50、200、500及び1000mg/kgを皮下投与した。ウサギはウレタン麻酔下で背位に固定し、開腹により子宮を露出し、子宮角先端より、5%アラビアゴム溶液を満たした小型バルーンを子宮体部に挿入、トランスジューサーを介して、子宮の自発運動を子宮内圧の変化として記録した。

結果：200mg/kg以上の投与により振幅の軽度の抑制が認められた。

③モルモットの摘出回腸に対する作用

供試動物：モルモット、雄、体重300～500g、3匹(週齢記載なし)

方法：一夜絶食したモルモットの摘出回腸約10mmを50mlのタイロード液を入れたマグヌス管内に懸垂し、その収縮をキモグラフに記録した。検体はタイロード液に懸濁し、最終濃度が 10^{-6} 、 10^{-5} 、 10^{-4} g/mlとなるようマグヌス管内に添加した。検体のみの影響と、アセチルコリン及びヒスタミンによる収縮に対する影響を検討した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

結 果：検体の腸管に対する直接作用はなく、アセチルコリン 10^{-7} g/mlによる収縮に対しても影響はみられなかった。

検体 10^{-4} g/mlはヒスタミン 10^{-7} g/mlによる収縮を軽度増大させた。

④ラットの摘出輸精管に対する作用

供 試 動 物：Wistar系ラット雄、体重300~400g、3匹（週齢記載なし）

方 法：ラットの摘出輸精管10 mmを50mlのタイロードを入れたマグヌス管内に懸垂し、その収縮をキモグラフに記録した。

検体はタイロード液に懸濁し、最終濃度が 10^{-6} 、 10^{-5} 、 10^{-4} g/mlとなるようマグヌス管内に添加した。検体のみによる作用及びアドレナリン 10^{-6} g/mlによる収縮に対する影響を検討した。

結 果：検体 10^{-6} ~ 10^{-4} g/mlの直接作用及びアドレナリン 10^{-6} g/mlによる収縮に対する作用は認められなかった。

(4)ラットの消化器系に対する作用

供 試 動 物：Wistar系ラット雄、体重250~350g、1群10匹（週齢記載なし）

方 法：一夜絶食したラットに対し、5%アラビアゴム溶液に懸濁した検体の0、1、3、6及び12mg/kgを皮下投与したのち、30分後に5%アラビアゴム溶液に懸濁した炭末10%溶液を1ml/100g(体重)の用量で経口投与した。

炭末投与30分後にクロロホルムで麻酔致死させ、小腸を摘出して、胃幽門部から炭末輸送先端までの長さを測定し、小腸の全長に対する割合を求めた。

結 果：炭末輸送距離(%)を下表にした。

検 体	投与量(mg/kg)	炭末輸送能(%)
対 照	0	77.2 ± 5.5
アクリナトリン	1	73.3 ± 6.2
アクリナトリン	3	74.4 ± 3.4
アクリナトリン	6	78.0 ± 4.4
アクリナトリン	12	77.4 ± 5.4

検体投与による影響は認められなかった。

(5)ウサギの骨格筋に対する作用

供 試 動 物：白色ウサギ、性成熟雄、体重2.5~3.5kg、4匹（週齢記載なし）

方 法：検体を5%アラビアゴム溶液に懸濁し10、30及び100mg/kgを腹腔内に漸増的に投与した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

ウレタン麻酔下で、ウサギを背位に固定し、坐骨神経を露出させて上部を切断した。分離した腓骨神経に双極電極を設置して電気刺激を行い、前脛骨筋の収縮を記録した。

結 果：検体10、30及び100mg/kg腹腔内投与は間接刺激による前脛骨筋の収縮を軽度増加させ、100mg/kg投与は直接刺激による収縮を軽度増加させた。

(6)ウサギの血液に対する作用

①溶血作用

供試動物：白色ウサギ、性成熟雄、体重2.5kg、1匹（週齢記載なし）

方 法：心採血し、ヘパリン処理した血液を遠心分離し、赤血球を生理食塩液に浮遊した。検体を5%アラビアゴム溶液に 10^{-5} 、 5×10^{-5} 、 10^{-4} 、 5×10^{-4} 及び 10^{-3} g/mlとなるよう調製した懸濁液10mlに赤血球浮遊液0.5mlを加え、38℃で2時間インキュベートした。溶血性は肉眼的に観察した。

結 果：検体 10^{-5} ～ 10^{-3} g/mlでは溶血作用は認められなかった。

②血液凝固作用

供試動物：白色ウサギ、性成熟雄、体重2.5～3.5kg、1群5匹（週齢記載なし）

方 法：心採血した血液1mlに、検体を5%アラビアゴム溶液に 10^{-5} 、 10^{-4} 、 5×10^{-4} 及び 10^{-3} g/mlとなるよう調製した懸濁液の各々0.1mlを混和し、Lee-White法の変法を用いて血液凝固時間を測定した。

結 果：血液凝固時間を下表に示した。

検 体	濃 度	血液凝固時間(秒)
対 照	0	239.8 ± 16.4
アクリナトリン	10^{-5}	239.8 ± 16.2
アクリナトリン	10^{-4}	255.4 ± 8.0
アクリナトリン	5×10^{-4}	241.0 ± 14.5
アクリナトリン	10^{-3}	238.4 ± 19.3

検体の血液凝固時間に対する影響は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

(7)ラットの腎機能に対する作用

供試動物：Jcl：SD系ラット、雄、体重260～280g、1群5匹（週齢記載なし）

方法：検体を5%アラビアゴム溶液に懸濁し75、150、300及び600mg/kgを一
夜絶食させたラットの腹腔内に投与した。検体投与4時間後に尿を採取して、尿
量、pH、蛋白、糖、潜血、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノーゲン、Na⁺、
K⁺、Cl⁻及び浸透圧を測定した。なお、検体投与直前に生理食塩水を2ml/100g(体
重)を経口的に負荷した。

結果：変化の認められた項目を下表に示した。

検体	投与量 (mg/kg)	尿量 (ml)	蛋白	ビリル ビン	潜血	電解質(mEq/L)			浸透圧 (mOsm/L)
						Na ⁺	K ⁺	Cl ⁻	
対照	0	2.8	—	—	—～±	74.8	76.4	145.8	861.0
アクリナトリン	75	5.5*	—	—	—～+	95.7	64.4	127.7	732.9
アクリナトリン	150	3.8	—	—	—～+	102.2	92.8	149.5	1027.2
アクリナトリン	300	3.1	—	—	—～+	89.5	86.8	133.2	1047.6
アクリナトリン	600	0.9**	±	+	—～+	75.5	145.7**	193.2	2854.5*

Student t-検定 *p<0.05, ** p<0.01

600mg/kg 投与で尿量が減少し、蛋白、潜血、ビリルビンが陽性を示し、K⁺値の
増加及び浸透圧の上昇が認められた。

(8)解毒試験

供試動物：Jcl：SD系ラット、雌雄1群10匹（週齢記載なし）

方法：検体1500mg/kgを30分間に4回経口投与(総量6000mg/kg)し、最終投与
直後に硫酸アトロピン5mg/kgを腹腔内投与した。対照群として5ml/kgの生理食
塩液を腹腔内投与した。硫酸アトロピン投与直後から中毒症状の観察を1、2、3、
4、5、6時間後と2、3及び4日後に行った。

結果：

中毒症状の推移；

検体投与後6時間までの中毒症状の推移を、程度別に次頁の表に示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

表中の数字は症状を示した動物数を示す。

投 与	中毒症状	(雄)投与後の時間							
		0	1	2	3	4	5	6	計
アリナトリン (経口) +生理食塩液 (腹腔内)	異常なし	0	0	0	0	0	0	0	0
	不安状態	0	0	0	0	0	0	1	1
	中等度の症状	3	1	2	4	5	6	6	27
	横臥、麻痺	7	9	8	6	5	4	2	41
	死亡	0	0	0	0	0	0	1	1
アリナトリン (経口) +硫酸アトロピン (腹腔内)	異常なし	0	0	0	0	0	0	0	0
	不安状態	0	0	0	0	0	0	2	2
	中等度の症状	2	4	5	7	8	10	8	44
	横臥、麻痺	8	6	5	3	2	0	0	24
	死亡	0	0	0	0	0	0	0	0

投 与	中毒症状	(雌)投与後の時間							
		0	1	2	3	4	5	6	計
アリナトリン (経口) +生理食塩液 (腹腔内)	異常なし	0	0	0	0	0	0	0	0
	不安状態	1	0	0	0	0	0	1	2
	中等度の症状	7	6	2	1	3	6	6	31
	横臥、麻痺	2	3	7	8	6	3	2	31
	死亡	0	1	1	1	1	1	1	6
アリナトリン (経口) +硫酸アトロピン (腹腔内)	異常なし	0	0	0	0	0	0	0	0
	不安状態	1	0	0	0	1	2	5	9
	中等度の症状	7	7	8	8	7	7	4	48
	横臥、麻痺	2	3	2	2	2	1	1	13
	死亡	0	0	0	0	0	0	0	0

中毒症状スコア：検体投与後6時間までおよび2、3、4日後の動物別中毒症状を次のスコアで評価し、各投与群の平均値を下表に示した。

- 0：異常なし
- 1：不安状態
- 2：中等度の症状
- 3：痙攣、横臥、麻痺
- 4：死亡

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

性別/ 時間	アクリナトリン(経口)+生理食塩水				アクリナトリン(経口)+硫酸アトロピン			
	投与後 ~6時間	2日後	3日後	4日後	投与後 ~6時間	2日後	3日後	4日後
雄	18.2	1.0	1.0	0.9	16.2*	1.5	1.3	1.2
雌	18.1	1.3	1.0	0.9	14.4*	1.1	1.0	0.9

Student t検定：* $p < 0.05$

申請者注：雄のアクリナトリン+生理食塩水・投与後~6時間のスコアはレポートでは18.4と記載があるが、申請者が個別別データから計算したスコアは18.2であったため、表には18.2と記載した。

検体投与により発現した中毒症状は硫酸アトロピン投与により、軽減された。

以上の結果より、アクリナトリンは呼吸・循環器系及び中枢神経系の抑制作用ならびに自律神経の軽度の抑制作用を示し、アクリナトリンによる中毒症状は硫酸アトロピンの投与により軽減された。

②アクリナトリンの薬理試験(補足)

(資料No.34-1)

検体の純度：

心血管系に対する作用

①ラットの血圧に対する作用

供試動物：Sprague-Dawley系ラット、体重300～400g、1群雄2匹

方 法：検体を5%アラビアゴム溶液に懸濁し100、200及び400mg/kgを腹腔内投与し、エピネフィリンとの相互作用を調べた。対照群には、等量の5%アラビアゴム溶液のみを投与した。ラットをウレタンで麻酔し、頸動脈圧を常法により水銀マンオメータを介し、キモグラフに記録した。

結 果：200および400mg/kgを腹腔内投与したラットに投与直後に数例にわずかな血圧変動が認められたが、検体のどの投与群においても、前投与はエピネフィリン5 μ g/kgの静脈内投与による昇圧反応に対し影響はみられなかった。

② モルモット及びラットの心臓に対する作用

供試動物：モルモット；体重400～500g、一群雄4匹

Sprague-Dawley系ラット；体重300～400g、一群雄5匹

方 法：検体を5%アラビアゴム溶液に懸濁し、10⁻⁴g/mlの濃度の用量を用いた。検体のみによる作用及びエピネフィリン10⁻⁷g/mlによる収縮に対する影響を検討した。撲殺により屠殺したモルモット及びラットの心房を摘出し、その運動をMagnus法によりキモグラフに記録した。

結 果：モルモット及びラットの心房運動に関して、検体は全く影響を及ぼさなかった。またエピネフィリン10⁻⁷g/mlによる収縮増加作用に対しても影響はみられなかった。

③ モルモットの血管に対する作用

供試動物：モルモット、体重400～500g、一群雄6匹

方 法：検体を5%アラビアゴム溶液に懸濁し、10⁻⁴g/mlの濃度の用量を用いた。検体のみによる作用及びエピネフィリン10⁻⁷g/mlによる収縮に対する影響を検討した。モルモットを撲殺により屠殺し、常法により摘出した胸部大動脈の運動をMagnus法によりキモグラフに記録した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

結 果：血管平滑筋の緊張に関して、検体は全く影響を及ぼさなかった。またエピネフィリン 10^{-7} g/mlによる収縮作用に対しても影響はみられなかった。

④ モルモットの心拍数に対する作用

供 試 動 物：モルモット、体重400～500g、一群雄2匹

方 法：検体を5%アラビアゴム溶液に懸濁し、 10^{-4} g/mlの濃度の用量を用いた。モルモットを撲殺により屠殺し、常法により摘出した心房の拍動数をMagnus法によりキモグラフに記録した。

結 果：心房の拍動数に関して、検体は全く影響を及ぼさなかった。

以上の結果から、アクリナトリンはラットやモルモットの循環器系に対して全く影響を示さず、またモルモットの摘出心房標本に対する高濃度のアクリナトリンの直接適用によっても心拍数に影響はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

「生体の機能に及ぼす影響に関する試験」の統括表

試験項目 (供試動物)	投与経路 (溶媒)	投与量 (mg/kg)	動物数 /1群	無作用量 (mg/kg)	作用量 (mg/kg)	結果の概要
一般症状 Irwin 法 (マウス)	経口 (Tween80)	0、375、750、 1500、3000、 6000	♂3 ♀3	750	1500	体温下降、自 発運動の低 下、姿勢の変 化、運動失 調、筋力・筋 緊張の低下
脳波 (ウサギ)	腹腔内 (アラビア ゴム)	10、30、100、 300	♂計 8	300	—	影響なし
体温 (ウサギ)	経口 (アラビア ゴム)	10、100、300	♂3	300	—	影響なし
睡眠 (マウス)	経口 (アラビア ゴム)	0、100、300、 900	♂10	—	100	睡眠時間の 延長
呼吸	腹腔内 (アラビア ゴム)	0、0.1、0.5、 1、2、4、8 (漸増投与)	♂♀ 計 7	—	0.1	増加後減少
血圧				0.5	1	低下
心拍数				—	0.1	増加後減少
心電図 (イヌ)				2	4	低電位化、心 房負荷、呼吸 性の影響
瞳孔径 (ウサギ)	経口 (アラビア ゴム)	10、100、300	♂3	300	—	影響なし
子宮運動 (ウサギ)	皮下 (アラビア ゴム)	0、50、200、 500、1000	♀計 5	50	200	律動振幅の 軽度抑制
摘出回腸 (モルモッ ト)	— (タイロー ド液)	10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ 、 10 ⁻⁴ g/ml	♂計 3	10 ⁻⁵ g/ml	10 ⁻⁴ g/ml	検体単独で は影響なし。 アセチルコ リンによる 収縮に影響 なし。検体 10 ⁻⁴ g/mlで ヒスタミン による収縮 を軽度に増 大。
摘出輸精 管 (ラット)	— (タイロー ド液)	10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ 、 10 ⁻⁴ g/ml	♂計 3	10 ⁻⁴ g/ml	—	検体単独で は影響なし。 アドレナリン による収縮 に影響なし。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

(続き)

試験項目 (供試動物)	投与経路 (溶媒)	投与量 (mg/kg)	動物数 /1群	無作用量 (mg/kg)	作用量 (mg/kg)	結果の概要
消化器系 (ラット)	皮下 (アラビア ゴム)	0、1、3、6、 12	♂ 10	12	—	小腸輸送能に影響なし。
骨格筋 (ウサギ)	腹腔内 (アラビア ゴム)	10、30、100	♂ 4	—	10	10～ 100mg/kg: 間接 刺激による軽度 の前脛骨筋収縮 100mg/kg: 直接 刺激による収縮 の軽度な増加
溶血性 (ウサギ)	— (アラビア ゴム)	0、 10^{-5} 、 5×10^{-5} 、 10^{-4} 、 5×10^{-4} 、 10^{-3} g/ml	♂ 1	10^{-3} g/ml	—	影響なし
血液凝固 (ウサギ)	— (アラビア ゴム)	0、 10^{-5} 、 10^{-4} 、 5×10^{-4} 、 10^{-3} g/ml	♂ 5	10^{-3} g/ml	—	影響なし
腎機能 (ラット)	腹腔内 (アラビア ゴム)	75、150、 300、600	♂ 5	300	600	尿量減少、蛋 白・潜血・ビリ ルビンの陽性、 K ⁺ 値の増加およ び浸透圧の上昇
解毒 (ラット)	経口	6000 (1500× 4回)	♂ 10 ♀ 10	—	6000	硫酸アトロピン の投与により中 毒症状が軽減
血圧 (ラット)	腹腔内 (アラビア ゴム)	100、200、 400	♂ 2	100	200	僅かな血圧変動
心臓 (摘出心房) (モルモット)	— (アラビア ゴム)	10^{-4} g/ml	♂ 4	10^{-4} g/ml	—	影響なし
(ラット)			♂ 5			
摘出大動脈 (モルモット)	— (アラビア ゴム)	10^{-4} g/ml	♂ 6	10^{-4} g/ml	—	影響なし
心拍数 (モルモット)	— (アラビア ゴム)	10^{-4} g/ml	♂ 2	10^{-4} g/ml	—	影響なし

2. 原体混在物及び代謝物の急性毒性及び変異原性

- (1) 原体混在物のラットを用いた
急性経口毒性試験

(資料No.36)

検体の純度：

供試動物：Sprague-Dawley系ラット(6週齢)、1群雌雄各10匹

試験開始時平均体重 雄 186±4g、雌 160±3g

試験期間：投与後14日間観察

方法：検体をコーン油に懸濁し、単回経口投与した。

投与前18時間及び投与後4時間は絶食させた。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を14日間毎日観察した。投与開始前及び投与後4、7及び14日目に体重を測定した。試験終了時の全生存動物について、肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量(mg/kg)	5000
LD ₅₀ (mg/kg)	>5000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現時期 及び消失時期	中毒症状なし
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	5000

雌雄とも死亡例及び中毒症状は認められなかった。

雌雄とも体重に対する影響は認められなかった。

肉眼的病理検査で、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エフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

(2) 原体混在物のラットを用いた
急性経口毒性試験

(資料No.37)

検体の純度：

供試動物：Sprague-Dawley系ラット(6週齢)、1群雌雄各5匹
試験開始時平均体重 雄 178±9g、雌 159±4g

試験期間：投与後14日間観察

方法：検体をコーン油に懸濁し、単回経口投与した。
投与前18時間及び投与後4時間は絶食させた。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を14日間毎日観察した。投与開始前及び投与後4、7及び14日目に体重を測定した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口	
	雄	雌
投与量(mg/kg)	5000	
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	>5000	
死亡開始時間 及び終了時間	2日 4日	2日 3日
症状発現時期 及び消失時期	2時間 6日	
死亡例のみられなかった 最高投与量(mg/kg)	—	

中毒症状としては鎮静、運動の減少、立毛、運動失調、横臥位、難呼吸がみられた。

投与後4日目に生存動物の体重増加がやや低下したが、その後回復した。

肉眼的病理検査で、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エフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

(3) 原体混在物のラットを用いた
急性経口毒性試験

(資料No.38)

検体の純度：

供試動物：Sprague-Dawley系ラット(6週齢)、1群雌雄各10匹
試験開始時平均体重 雄 189±3g、雌 144±2g

試験期間：投与後14日間観察

方法：検体をコーン油に懸濁し、単回経口投与した。
投与前18時間及び投与後4時間は絶食させた。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を14日間毎日観察した。投与開始前及び投与後4、7及び14日目に体重を測定した。試験終了時の全生存動物について、肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口	
	雄	雌
投与量(mg/kg)	5000	
LD ₅₀ (mg/kg)	>5000	
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし	
症状発現時期 及び消失時期	1時間 3日	2時間 3日
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	5000	

中毒症状としては、雌雄に関係なく活動低下、鎮静及び呼吸困難が認められた。
雌雄とも体重に対する影響は認められなかった。
肉眼的病理検査で、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エフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

(4) 原体混在物のラットを用いた
急性経口毒性試験

(資料No.39)

検体の純度：

供試動物：Sprague-Dawley系ラット(5週齢)、1群雌雄各10匹

試験開始時平均体重 雄 154±5g、雌 122±1g

試験期間：投与後14日間観察

方法：検体をコーン油に懸濁し、単回経口投与した。

投与前18時間及び投与後4時間は絶食させた。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を14日間毎日観察した。投与開始前及び投与後4、7及び14日目に体重を測定した。試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量(mg/kg)	5000
LD ₅₀ (mg/kg)	>5000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現時期 及び消失時期	中毒症状なし
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	5000

雌雄とも死亡例及び中毒症状は認められなかった。

雌雄とも体重に対する影響は認められなかった。

肉眼的病理検査で、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エフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

(5) 代謝物 のラットを用いた
急性経口毒性試験

(資料No.40)

検体の純度：

供試動物：Sprague-Dawley系ラット(約6週齢)、1群雌雄各5匹
試験開始時平均体重 雄 172±29g、雌 147±18g

試験期間：投与後14日間観察

方法：検体をコーン油に懸濁させ、2時間以内に2回に分けて経口投与した。
投与前18時間及び投与後3～4時間は絶食させた。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。投与開始直前及び投与後5、8及び15日目に体重を測定した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について、肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口	
	雄	雌
投与量(mg/kg)	1000, 1500, 2200, 3300, 5000	
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	1584 (1232~2078)	1745 (1146~2383)
死亡開始時間 及び終了時間	6時間 3日	4時間 3日
症状発現時期 及び消失時期	1時間 5日	30分間 12日
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	1000	—
毒性徴候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	—	

中毒症状として、雌雄に関係なく自発運動の低下、鎮静、振せん、立毛、呼吸困難及び流涎過多が観察された。

1500mg/kg以上の高投与群で投与後1～5日目に僅かに体重増加量が低下したが、その後回復した。肉眼的病理検査で、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エフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

(6) 代謝物 のラットを用いた
急性経口毒性試験

(資料No.41)

検体の純度：

供試動物：Sprague-Dawley系ラット(6週齢)、1群雌雄各5匹
試験開始時平均体重 雄 181±7g、雌 155±4g

試験期間：投与後14日間観察

方法：検体をコーン油に懸濁し、単回経口投与した。
投与前18時間及び投与後4時間は絶食させた。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を14日間毎日観察した。投与開始前及び投与後4、7及び14日目に体重を測定した。試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量(mg/kg)	5000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	>5000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現時期 及び消失時期	2時間 2日
死亡例のみられなかった 最高投与量(mg/kg)	5000

中毒症状としては運動の減少、難呼吸、ラ音がみられた。

投与後4日目に生存動物の体重増加がやや低下したが、その後回復した。

肉眼的病理検査で、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エフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

(7) 原体混在物の細菌を用いた
復帰変異性試験

(資料No.42)

検体の純度：

試験方法：ヒスチジン要求性のサルモネラ菌(*Salmonella typhimurium* TA1535, TA1537, TA1538, TA98及びTA100株)及びトリプトファン要求性大腸菌(*Escherichia coli* WP 2 *uvrA*/pKM101株)を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系(S-9)の存在下及び非存在下でAmesらの方法で変異原性を検定した。検体をDMSOに溶解し、100、500、1000、2500および5000 μ g/plateの濃度で、3連制とし、2回試験を実施した。

用量設定の根拠；用量設定のため、TA98及びTA100を用いてS-9mixの存在下及び非存在下で細胞毒性試験を行った結果、S-9mixの存在下及び非存在下で最高濃度の5000 μ g/plateでも両菌株に対して毒性が認められなかったため、本試験の最高濃度はS-9mixの存在下及び非存在下とも5000 μ g/plateとした。

試験結果：結果の概要を次頁に表示した。

検体は代謝活性化を含め、最高濃度の5000 μ g/plateにおいても、復帰変異コロニー数の増加が認められなかった。

一方、陽性対照として用いたナトリウムアジド(NaN_3)、9-アミノ・アクリジン(9AA)、2-ニトロフルオレン(2NF)、N-メチル-N-ニトロ-N-ニトロソグアニジン(MNNG)及び2-アンスラミン(2AM)では各検定菌で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、
は代謝活性化を含む本試験条件下で、復帰変異誘発性を有さないと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

薬物	濃度 (μ g/ plate)	S-9 mix の 有無	復帰変異コロニー数/plate					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			WP2uvrA	TA1535	TA100	TA1537	TA1538	TA98
陰性対照	-	-	66, 48	17, 24	156, 164	16, 9	33, 37	29, 35
溶媒対照 (DMSO)	-	-	58, 42	11, 20	139, 138	14, 9	25, 31	25, 36
	100	-	53, 39	15, 24	129, 163	12, 8	28, 38	24, 30
	500	-	72, 49	16, 21	139, 159	13, 8	30, 33	28, 30
	1000	-	65, 53	14, 22	125, 156	13, 10	27, 36	28, 33
	2500	-	50, 48	13, 24	152, 146	13, 10	29, 28	31, 38
	5000	-	66, 44	10, 25	121, 153	15, 9	22, 28	28, 33
溶媒対照	-	+	64, 55	19, 20	116, 157	16, 15	29, 36	32, 40
	100	+	74, 67	13, 16	128, 162	11, 13	35, 45	29, 44
	500	+	76, 70	11, 17	125, 143	18, 14	24, 39	36, 49
	1000	+	68, 65	12, 14	135, 147	14, 15	36, 41	35, 52
	2500	+	76, 64	14, 18	144, 152	13, 14	31, 35	32, 49
	5000	+	53, 43	6, 18	141, 157	13, 17	26, 42	30, 40
陽 性 対 照	S9mixを 必要とし ないもの	薬物	MNNG	NaN ₃	NaN ₃	9AA	2NF	2NF
		μ g/plate	2	1	1	50	0.5	0.5
	コロニー数 /plate		2154	345	443	350	333	185
			2193	485	562	440	390	210
	S9mixを 必要とす るもの	薬物	2AM	2AM	2AM	2AM	2AM	2AM
		μ g/plate	5	2	1	2	1	1
		コロニー数	1142	107	728	197	1195	849
		/plate	1134	163	990	266	1190	773

NaN₃: ナトリウムアジド, 9AA: 9-アミノ-アクリジン, 2NF: 2-ニトロフルオレン
MNNG: N-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン, 2AM: 2-アンスラミ
ン

表中の数値は2回の試験の結果を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

(8) 原体混在物 の細菌を用いた
復帰変異性試験

(資料No.43)

検体の純度：

試験方法：ヒスチジン要求性のサルモネラ菌(*Salmonella typhimurium* TA1535, TA1537, TA1538, TA98及びTA100株)及びトリプトファン要求性大腸菌(*Escherichia coli* WP 2 *uvrA*/pKM101株)を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系(S-9)の存在下及び非存在下でAmesらの方法で変異原性を検定した。検体をDMSOに溶解し、100、500、1000、2500および5000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ の濃度で、3連制とし、2回試験を実施した。

用量設定の根拠；用量設定のため、TA98及びTA100を用いてS-9mixの存在下及び非存在下で細胞毒性試験を行った結果、S-9mixの存在下及び非存在下で最高濃度の5000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ でも両菌株に対して毒性が認められなかったため、本試験の最高濃度はS-9mixの存在下及び非存在下とも5000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ とした。

試験結果：結果の概要を次頁に表示した。

検体は代謝活性化を含め、最高濃度の5000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ においても、全ての供試菌株に対して復帰変異コロニー数の増加が認められなかった。

一方、陽性対照として用いたナトリウムアジド(NaN_3), 9-アミノ-アクリジン(9AA), 2-ニトロフルオレン(2NF), N-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン(MNNG)及び2-アンスラミン(2AM)では各検定菌で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、
は代謝活性化を含む本試験条件下で、復帰変異誘発性を有さないと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

薬物	濃度 (μ g/ plate)	S-9 mix の有無	復帰変異コロニー数/plate					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			WP2uvrA	TA1535	TA100	TA1537	TA1538	TA98
陰性対照	-	-	59, 66	10, 17	150, 156	9, 16	33, 33	27, 29
溶媒対照 (DMSO)	-	-	54, 58	11, 11	149, 139	9, 14	43, 25	27, 25
	100	-	41, 66	13, 11	147, 135	9, 14	34, 27	31, 28
	500	-	55, 74	13, 12	154, 133	8, 18	41, 28	29, 26
	1000	-	67, 60	11, 14	138, 110	7, 18	25, 25	21, 18
	2500	-	49, 67	13, 17	148, 129	10, 20	26, 30	22, 34
	5000	-	45, 69	10, 16	136, 130	7, 20	22, 26	22, 27
溶媒対照	-	+	55, 64	13, 19	138, 116	9, 16	29, 29	29, 32
	100	+	46, 73	14, 13	141, 128	7, 13	36, 29	36, 30
	500	+	50, 75	16, 13	196, 150	9, 15	29, 29	33, 39
	1000	+	42, 67	12, 14	136, 133	7, 17	31, 23	25, 38
	2500	+	49, 71	13, 12	157, 142	10, 14	27, 32	35, 42
	5000	+	47, 64	15, 19	148, 135	10, 24	31, 32	32, 36
陽性 対照	S9mixを 必要とし ないもの	薬物	MNNG	NaN ₃	NaN ₃	9AA	2NF	2NF
		μ g/plate	2	1	1	50	0.5	0.5
	コロニー数 /plate		1743	356	407	299	271	139
			2154	345	443	350	333	185
	S9mixを 必要とす るもの	薬物	2AM	2AM	2AM	2AM	2AM	2AM
		μ g/plate	5	2	1	2	1	1
		コロニー数	984	137	1335	287	1173	782
		/plate	1142	107	728	197	1195	849

NaN₃ : ナトリウムアジド, 9AA : 9-アミノ-アクリジン, 2NF : 2-ニトロフルオレン
 MNNG : N-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン, 2AM : 2-アンスラミン
 表中の数値は2回の試験の結果を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

(9) 原体混在物の細菌を用いた
復帰変異性試験

(資料No.44)

検体の純度：

試験方法：ヒスチジン要求性のサルモネラ菌(*Salmonella typhimurium* TA1535, TA1537, TA1538, TA98及びTA100株)及びトリプトファン要求性大腸菌(*Escherichia coli* WP 2 *uvrA*pKM101株)を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系(S-9)の存在下及び非存在下でAmesらの方法で変異原性を検定した。検体をDMSOに溶解し、100、500、1000、2500および5000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ の濃度で、3連制とし2回試験を実施した。

用量設定の根拠；用量設定のため、TA98及びTA100を用いてS-9mixの存在下及び非存在下で細胞毒性試験を行った結果、S-9mixの存在下及び非存在下で最高濃度の5000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ でも両菌株に対して毒性が認められなかったため、本試験の最高濃度はS-9mixの存在下及び非存在下とも5000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ とした。

試験結果：結果の概要を次頁に表示した。

TA1537株では2回の試験のうち1回の試験で、S-9mixの存在下の2500及び5000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ の濃度で、復帰変異コロニー数が溶媒対照群に比較して2倍増加したため、3回目の試験を行った。その結果、検体は代謝活性化を含め、試験した最高濃度においても、全ての供試菌株に対して復帰変異コロニー数の増加が認められなかった。

一方、陽性対照として用いたナトリウムアジド(NaN_3)、9-アミノ-アクリジン(9AA)、2-ニトロフルオレン(2NF)、N-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン(HHNG)及び2-アンスラミン(2AM)では各検定菌で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、
は代謝活性化を含む本試験条件下で、復帰変異誘発性を有さないと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

薬物	濃度 (μ g/ plate)	S-9 mix の 有無	復帰変異コロニー数/plate					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			WP2uvrA	TA1535	TA100	TA1537	TA1538	TA98
陰性対照	-	-	34, 196	12, 19	96, 117	7, 12, 13	21, 28	16, 26
溶媒対照 (DMSO)	-	-	29, 165	13, 33	103, 111	7, 10	16, 24	14, 27
	100	-	34, 154	8, 30	111, 122	7, 7	20, 28	13, 21
	500	-	34, 169	9, 26	120, 126	5, 11	23, 31	20, 30
	1000	-	35, 153	16, 30	106, 127	6, 6	18, 25	22, 24
	2500	-	38, 169	14, 29	119, 120	5, 15	19, 29	15, 27
	5000	-	35, 233	13, 24	115, 117	6, 10	16, 22	23, 23
溶媒対照	-	+	32, 175	10, 29	104, 119	6, 6, 12	21, 30	19, 44
	100	+	31, 211	15, 24	103, 111	7, 10, 12	23, 25	22, 32
	500	+	32, 150	17, 22	107, 134	7, 11, 14	27, 38	26, 31
	1000	+	37, 166	16, 27	106, 123	5, 8, 8	18, 31	25, 24
	2500	+	37, 236	16, 29	124, 127	10, 18, 12	24, 45	29, 34
	5000	+	31, 176	16, 30	124, 132	7, 13, 12	19, 37	24, 29
陽性 対照	S9mixを 必要とし ないもの	薬物	MNNG	NaN ₃	NaN ₃	9AA	2NF	2NF
		μ g/plate	2	1	1	50	0.5	0.5
	コロニー数 /plate		1436	312	391	80	293	214
			2682	458	562	95	331	176
	S9mixを 必要とす るもの	薬物	2AM	2AM	2AM	2AM	2AM	2AM
		μ g/plate	5	2	1	2	1	1
		コロニー数	619	136	2075	202	1364	1442
		/plate	1813	142	1940	386	1278	1469
					236			

NaN₃ : ナトリウムアジド, 9AA : 9-アミノ-アクリジン, 2NF : 2-ニトロフルオレン
 MNNG : N-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン, 2AM : 2-アンスラミン
 表中の数値は2回の試験の結果を示す。但し、TA1537株のS-9mix存在下の試験は3回行った試験の結果。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

(10) 原体混在物 の細菌を用いた
復帰変異性試験

(資料No.45)

検体の純度：

試験方法：ヒスチジン要求性のサルモネラ菌(*Salmonella typhimurium* TA1535, TA1537, TA1538, TA98及びTA100株)及びトリプトファン要求性大腸菌(*Escherichia coli* WP 2 uvrA/pKM101株)を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系(S-9)の存在下及び非存在下でAmesらの方法で変異原性を検定した。検体を溶解させるため、DMSOを用いた。検体をDMSOに溶解し、代謝活性化系の存在下および非存在下で10、30、100、300および600 μ g/plateの濃度で、2回試験を実施した。

用量設定の根拠；用量設定のため、TA98及びTA100を用いてS-9mixの存在下及び非存在下で細胞毒性試験を行った結果、溶解限度のS-9mixの存在下及び非存在下とも600 μ g/plateでも毒性は認められなかったため、本試験の最高濃度は600 μ g/plateとした。

試験結果：結果の概要を次頁に表示した。

検体は代謝活性化を含め、溶解限界である600 μ g/plateの濃度においても、復帰変異コロニー数の増加が認められなかった。

一方、陽性対照として用いたナトリウムアジド(NaN_3),9-アミノ-アクリジン(9AA),2-ニトロフルオレン(2NF),N-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン(MNNG)及び2-アンスラミン(2AM)では各検定菌で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、
は代謝活性化を含む本試験条件下で、復帰変異誘発性を有さない
と判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

薬物	濃度 (μ g/ plate)	S-9 mixの 有無	復帰変異コロニー数/plate					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			WP2uvrA	TA1535	TA100	TA1537	TA1538	TA98
陰性対照	-	-	172, 80	23, 24	147, 147	9, 23	42, 51	43, 40
溶媒対照 (DMSO)	-	-	164, 67	21, 25	141, 152	10, 18	41, 43	40, 41
	10	-	164, 80	21, 30	144, 141	11, 25	38, 42	29, 35
	30	-	180, 73	24, 26	145, 157	12, 24	40, 42	25, 36
	100	-	176, 80	26, 23	143, 137	8, 24	40, 42	25, 34
	300	-	162, 75	26, 27	137, 142	10, 24	44, 44	34, 39
	600	-	162, 65	24, 31	110, 127	11, 17	34, 40	25, 37
溶媒対照	-	+	192, 85	12, 21	127, 155	10, 24	40, 43	46, 43
	10	+	214, 84	15, 23	137, 119	13, 28	38, 46	45, 41
	30	+	243, 99	17, 18	130, 152	11, 17	39, 42	33, 38
	100	+	204, 97	15, 25	155, 142	10, 24	34, 40	34, 37
	300	+	166, 88	21, 26	127, 145	12, 23	40, 41	43, 41
	600	+	172, 77	19, 23	107, 148	10, 24	33, 46	38, 42
陽性 対照	S9mixを 必要とし ないもの	薬物	MNNG	NaN ₃	NaN ₃	9AA	2NF	2NF
		μ g/plate	2	1	1	50	0.5	0.5
	コロニー数 /plate	2358	545	629	315	211	133	
		1986	473	670	153	206	141	
	S9mixを 必要とす るもの	薬物	2AM	2AM	2AM	2AM	2AM	2AM
		μ g/plate	5	2	1	2	1	1
		コロニー数	817	199	1010	173	429	443
		/plate	487	167	1352	341	1379	1021

NaN₃ : ナトリウムアジド, 9AA : 9-アミノ-アクリジン, 2NF : 2-ニトロフルオレン
 MNNG : N-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン, 2AM : 2-アンスラミン
 表中の数値は2回の試験の結果を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

(11) 代謝物 の細菌を用いた
復帰変異性試験

(資料No.46)

検体の純度：

試験方法：ヒスチジン要求性のサルモネラ菌(*Salmonella typhimurium* TA1535, TA1537, TA1538, TA98及びTA100株)及びトリプトファン要求性大腸菌(*Escherichia Coli* WP 2 *uvrA*/pKM101株)を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系(S-9)の存在下及び非存在下でAmesらの方法で変異原性を検定した。検体を溶解させるため、DMSOを用いた。検体をDMSOに溶解した。代謝活性化系の存在下では100、250、500、750、1000、1500および2000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ の濃度で、また非存在下では、50、100、200、250、300、400、500および750 $\mu\text{g}/\text{plate}$ の濃度で、1濃度あたり3プレートで2回試験を実施した。

用量設定の根拠；用量設定のため、TA98及びTA100を用いてS-9mixの存在下及び非存在下で細胞毒性試験を行った結果、S-9mixの非存在下では1000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ 以上の濃度で両菌株に対し、S-9mixの存在下ではTA100に対して2500 $\mu\text{g}/\text{plate}$ 以上の濃度で毒性が認められたので、本試験の最高濃度はS-9mixの存在下では2000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ 、非存在下では750 $\mu\text{g}/\text{plate}$ とした。一部の系統では軽度な毒性が認められたので、2回目の試験では菌株によって最高濃度を下げた。

試験結果：結果の概要を次頁に表示した。

検体は代謝活性化を含め、毒性の認められない最高濃度においても、復帰変異コロニー数の増加が認められなかった。

一方、陽性対照として用いたナトリウムアジド(NaN_3),9-アミノ-アクリジン(9AA),2-ニトロフルオレン(2NF),N-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン(MNNG)及び2-アンスラミン(2AH)では各検定菌で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

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

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

薬物	濃度 (μ g/ plate)	S-9 mix の 有無	復帰変異コロニー数/plate					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			WP2uvrA	TA1535	TA100	TA1537	TA1538	TA98
陰性対照	-	-	121, 170	25, 19	121, 147	13, 8	29, 29	21, 31
溶媒対照 (DMSO)	-	-	87, 164	19, 14	104, 133	14, 9	28, 24	17, 21
代謝物	50	-	79, 152	20, 13	111, 185	15, 9	26, 23	22, 31
	100	-	94, 125	22, 22	101, 180	13, 9	20, 24	23, 25
	200	-	- -	- 10	- 174	- 10	- 21	- -
	250	-	83, 114	17, -	100*, -	7, -	26*, -	20, 27
	300	-	- -	- 5*	- 110*	- 6*	- 17*	- -
	400	-	- -	- 6*	- 112*	- 5*	- 20*	- -
	500	-	92, 141	11* -	106*, -	5*, -	12*, -	17, 20*
750	-	83* 113	13* -	106*, -	6*, -	16*, -	12*, 20*	
溶媒対照	-	+	96, 166	15, 13	117, 134	6, 7	22, 30	19, 33
代謝物	100	+	91, 149	13, 13	123, 171	8, 11	26, 21	21, 27
	250	+	- -	- 17	- 158	- 9	- 22	- -
	500	+	97, 127	13, 17	113, 130	5, 8	21, 24	19, 31
	750	+	- -	- 16*	- 130	- 4*	- 22*	- -
	1000	+	86, 109	12, 10*	89*, 119*	4*, 2*	9*, 19*	16, 21
	1500	+	90, 121	10*, -	62*, -	6*, -	12*, -	9*, 21
	2000	+	79* 113	6*, -	73*, -	3*, -	11*, -	13*, 14*
陽性 対照	S9mixを 必要とし ないもの	薬物	MNNG	NaN ₃	NaN ₃	9AA	2NF	2NF
		μ g/plate	2	1	1	50	0.5	0.5
		コロニー数 /plate	2912	533	577	449	183	115
			2578	362	482	383	267	126
	S9mixを 必要とす るもの	薬物	2AM	2AM	2AM	2AM	2AM	2AM
		μ g/plate	5	2	1	2	1	1
		コロニー数 /plate	1351	158	387	175	389	389
			1326	159	1168	326	1031	952

NaN₃ : ナトリウムアジド, 9AA : 9-アミノ-アクリジン, 2NF : 2-ニトロフルオレン

MNNG : N-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン, 2AM : 2-アンスラミン

表中の数値は2回の試験の結果を示す。 *は毒性があったことを示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

(12) 代謝物 の細菌を用いた
 復帰変異性試験

(資料No.47)

検体の純度：

試験方法：ヒスチジン要求性のサルモネラ菌(*Salmonella typhimurium* TA1535, TA1537, TA1538, TA98及びTA100株)及びトリプトファン要求性大腸菌(*Escherichia coli* WP 2 *uvrA*/pKM101株)を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系(S-9)の存在下及び非存在下でAmesらの方法で変異原性を検定した。検体を溶解させるため、DMSOを用いた。検体をDMSOに溶解し、代謝活性化系の存在下：100、500、1000、2500および5000 μ g/plate、非存在下：100、500、1000、2500および3750 μ g/plateの濃度で、1濃度あたり3プレートで2回試験を実施した。

用量設定の根拠；用量設定のため、TA98及びTA100を用いてS-9mixの存在下及び非存在下で細胞毒性試験を行った結果、S-9mixの非存在下では5000 μ g/plateの濃度で両菌株に対して毒性が認められたが、S-9mixの存在下では5000 μ g/plateの濃度でも両菌株に対して毒性が認められなかったため、本試験の最高濃度はS-9mixの非存在下では3750 μ g/plateとした。S-9mixの存在下の試験では5000 μ g/plateとした。

試験結果：結果の概要を次頁に表示した。

検体は代謝活性化を含め、毒性の認められない最高濃度においても、復帰変異コロニー数の増加が認められなかった。

一方、陽性対照として用いたナトリウムアジド(NaN_3)、9-アミノ-アクリジン(9AA)、2-ニトロフルオレン(2NF)、N-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン(MNNG)及び2-アンスラミン(2AM)では各検定菌で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

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

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

薬物	濃度 (μ g/ plate)	S-9 mix の 有無	復帰変異コロニー数/plate					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			WP2uvrA	TA1535	TA100	TA1537	TA1538	TA98
陰性対照	-	-	170, 109	19, 9	147, 104	8, 3	29, 20	31, 29
溶媒対照 (DMSO)	-	-	164, 91	14, 8	133, 101	9, 9	24, 24	21, 28
代謝物	100	-	121, 107	16, 11	130, 96	6, 9	31, 27	23, 19
	500	-	123, 119	17, 9	141, 100	6, 6	27, 30	26, 32
	1000	-	116, 107	15, 8	96, 101	8, 6	20, 25	23, 21
	2500	-	107, 106	12, 7	110*, 110	6, 5	24, 21	21, 25
	3750	-	107, 73	8, 6	122, 93*	5*, 4	26, 31	18*, 17
溶媒対照	-	+	166, 96	13, 11	134, 109	7, 8	30, 26	33, 36
代謝物	100	+	111, 115	17, 14	122, 89	7, 9	26, 25	22, 31
	500	+	119, 111	21, 14	132, 101	8, 7	20, 28	22, 33
	1000	+	114, 117	16, 13	124, 104	7, 6	35, 29	21, 30
	2500	+	103, 104	12, 12	101*, 99	6, 6	36, 27	31, 27
	5000	+	104, 87	9, 12	98, 80*	7, 6	28, 22	26, 28
陽性 対照	S9mixを 必要とし ないもの	薬物	MNNG	NaN ₃	NaN ₃	9AA	2NF	2NF
		μ g/plate	2	1	1	50	0.5	0.5
	コロニー数 /plate	2578	362	482	383	267	126	
		2955	435	476	473	240	145	
	S9mixを 必要とす るもの	薬物	2AM	2AM	2AM	2AM	2AM	2AM
		μ g/plate	5	2	1	2	1	1
		コロニー数	1326	159	1168	326	1031	952
		/plate	1459	178	1140	270	1010	674

NaN₃ : ナトリウムアジド, 9AA : 9 - アミノ - アクリジン, 2NF : 2 - ニトロフルオレン
 MNNG : N - メチル - N' - ニトロ - N - ニトロソグアニジン, 2AM : 2 - アンスラミン
 表中の数値は2回の試験の結果を示す。 *は毒性があったことを示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

3. 製剤

(1) アクリナトリン製剤(水和剤)のラットを用いた

急性経口毒性試験

(資料No.5)

検体の純度：3%水和剤の組成は以下のとおり

[組成]アクリナトリン原体：3%

鉍物質微粉、界面活性剂等：97%

供試動物：Wistar系ラット、(6週齢) 1群雌雄各10匹

試験開始時体重範囲 雄 126~132g、雌 98~106g

試験期間：投与後14日間観察

投与方法：検体を蒸留水に懸濁させ、単回経口投与した。投与前16時間および投与後3時間は絶食させた。

試験項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。投与開始前及び投与後7及び14日目に体重を測定した。試験終了時の全生存動物について、肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口	
	雄	雌
性別		
投与量 (mg/kg)	5,000	
L D ₅₀ (mg/kg)	>5,000	
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし	
症状発現時期 及び消失時期	1時間 24時間	1時間 5日
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	5,000	

中毒症状として、雌雄に関係なく自発運動の低下、流涎、流涙、下痢及び軟便がみられ、さらに雄では褐色眼分泌物、雌で被毛の汚れが観察された。

体重は正常に増加した。肉眼的病理検査で、雌雄とも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エフエムシーケミカルズ株式会社にある。

(2) アクリナトリン製剤(水和剤)のマウスを用いた
急性経口毒性試験

(資料No.6)

検体の純度：3%水和剤の組成は以下のとおり

[組成] アクリナトリン原体 : 3%
鉍物質微粉、界面活性剤等 : 97%

供試動物：ICR系マウス、(6過齢) 1群雌雄各10匹

試験開始時体重範囲 雄 32.4~39.5g、雌 25.8~30.0g

試験期間：投与後14日間観察

投与方法：検体を蒸留水に懸濁させ、約3時間絶食させた動物に単回経口投与した。

試験項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。投与開始前及び投与後7及び14日目に体重を測定した。試験終了時の全生存動物について、肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口	
	雄	雌
性別		
投与量 (mg/kg)	5,000	
L D ₅₀ (mg/kg)	>5,000	
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし	
症状発現時期 及び消失時期	1時間 6時間	1時間 5時間
死亡例の認められなかった最 高投与量(mg/kg)	5,000	

中毒症状として、雌雄に関係なく自発運動の低下、流涎及び眼瞼下垂がみられ、さらに雄では軟便、雌では腹臥位が観察された。体重は雌雄とも正常に増加した。肉眼的病理検査で、雌雄とも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エフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

(3) アクリナトリン製剤(水和剤)のラットを用いた
急性経皮毒性試験

(資料No.7)

検体の純度：3%水和剤の組成は以下のとおり

[組成] アクリナトリン原体 : 3%
鉍物質微粉、界面活性剤等 : 97%

供試動物：Wistar系SPFラット、(8週齢) 1群雌雄各10匹

試験開始時体重範囲 雄 195~219g、雌 124~152g

試験期間：投与後14日間観察

投与方法：検体を4×5cmのパッチにのせ、蒸留水で湿らせた後、刈毛した背部中央部の皮膚に24時間閉塞貼布した。塗布時間終了後、塗布部位を蒸留水で洗い、ふき取った。

試験項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。投与開始前及び投与後7及び14日目に体重を測定した。試験終了時の全生存動物について、肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経皮	
	雄	雌
性別		
投与量(mg/kg)	2,000	
L D ₅₀ (mg/kg)	>2,000	
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし	
症状発現時期 及び消失時期	症状の発現なし	
毒性兆候の認められなかつた最高投与量(mg/kg)	2,000	
死亡例の認められなかつた最高投与量(mg/kg)	2,000	

中毒症状は認められず、死亡例もなかった。体重は、雌雄ともほぼ正常な増加がみられた。

肉眼的病理検査で、雌雄とも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エフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

急性吸入毒性試験

提出除外

剤型、使用方法等からみて、当該農薬の使用者等が経気道暴露を受けるおそれがないと求められるので試験を省略する。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

(4) アクリナトリン製剤(水和剤)のウサギを用いた

眼一次刺激性試験

(資料 No.10)

検体の純度：3%水和剤の組成は以下の通り

[組成] アクリナトリン原体 : 3%
 鉍物質微粉、界面活性剤等 : 97%

供試動物：日本白色種ウサギ、各試験群につき非洗眼群雌6匹、洗眼群雌3匹
 開始時体重範囲 2.26~2.58kg

試験期間：投与後14日間観察

投与方法：検体100mgを直接又は検体の1,000倍希釈液0.1mlをそれぞれ9匹の右眼に投与し、各洗眼群は投与2~3分後に局方生理食塩水で洗眼した。左眼を対照とした。

観察項目：投与、1、24、48および72時間、7及び14日後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を Draize 法に従って採点した。

結果：観察した刺激性変化の採点は、以下の表のとおりである。

項目		最高 採点	適用後時間							
			1時間	24時間	48時間	72時間	7日	14日		
非洗眼群	製剤	動物番号1	角膜 程度	4	0	1	0	0	0	0
			混濁 面積	4	0	1	0	0	0	0
			虹彩	2	1	1	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	2	2	1	1	0	0
			浮腫	4	2	1	0	0	0	0
			眼脂	3	3	1	0	0	0	0
		動物番号2	角膜 程度	4	0	1	0	0	0	0
			混濁 面積	4	0	1	0	0	0	0
			虹彩	2	1	0	0	0	0	0
	結膜		発赤	3	2	2	1	0	0	0
			浮腫	4	2	2	1	0	0	0
			眼脂	3	3	2	0	0	0	0
	動物番号3	角膜 程度	4	0	1	1	1	2	0	
		混濁 面積	4	0	3	2	2	2	0	
		虹彩	2	1	1	1	1	1	0	
結膜		発赤	3	2	2	2	2	1	0	
		浮腫	4	2	2	1	2	1	0	
		眼脂	3	3	2	1	1	1	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エフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

続き

項目		最高 評点	適用後時間								
			1時間	24時間	48時間	72時間	7日	14日			
非 洗 眼 群	製 劑	動物 番号 4	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	1	2	1	0	0	0
				浮腫	4	1	0	0	0	0	0
				眼脂	3	3	0	0	0	0	0
		動物 番号 5	角膜 混濁	程度	4	0	1	1	0	0	0
				面積	4	0	4	2	0	0	0
			虹彩		2	1	0	0	0	0	0
			結膜	発赤	3	2	2	2	1	0	0
				浮腫	4	3	2	1	0	0	0
				眼脂	3	3	3	0	0	0	0
	動物 番号 6	角膜 混濁	程度	4	0	1	1	1	0	0	
			面積	4	0	3	1	1	0	0	
		虹彩		2	1	0	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	2	2	2	1	0	0	
			浮腫	4	3	3	2	2	0	0	
			眼脂	3	3	1	1	0	0	0	
	合計	角膜混濁			0	60	25	15	20	0	
		虹彩			25	10	5	5	5	0	
結膜			84	62	32	20	6	0			
合計			109	132	62	40	31	0			
平均	角膜混濁		80*	0	10.0	4.2	2.5	3.3	0		
	虹彩		10*	4.2	1.7	0.8	0.8	0.8	0		
	結膜		20*	14.0	10.3	5.3	3.3	1.0	0		
	合計		110*	18.2	22.0	10.3	6.7	5.2	0		
洗 眼 群	製 劑	動物 番号 7	角膜 混濁	程度	4	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	1	1	0	0	0
				浮腫	4	2	1	0	0	0	0
				眼脂	3	3	2	0	0	0	0
		動物 番号 8	角膜 混濁	程度	4	0	1	0	0	0	0
	面積			4	0	1	0	0	0	0	
	虹彩		2	0	0	0	0	0	0		
	結膜		発赤	3	1	2	1	1	0	0	
			浮腫	4	2	2	1	0	0	0	
			眼脂	3	3	1	0	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エフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

続き

項目		最高 評点	適用後時間								
			1時間	24時間	48時間	72時間	7日	14日			
洗 眼 群	製 劑	動物 番号 9	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	0
			虹彩	面積	4	0	0	0	0	0	0
			結膜	発赤	2	1	0	0	0	0	0
			結膜	浮腫	3	1	2	1	0	0	0
		結膜	眼脂	4	2	2	1	0	0	0	
		合計	角膜混濁	3	3	3	1	0	0	0	
		合計	虹彩	0	5	0	0	0	0		
		合計	結膜	5	0	0	0	0	0		
		合計	合計	38	32	12	2	0	0		
		平均	合計	43	37	12	2	0	0		
	非 洗 眼 群	希 釈 液	6匹 平均	角膜混濁	80*	0	0	0	0	/	
				虹彩	10*	0	0	0	0		
				結膜	20*	0	0	0	0		
				合計	110*	0	0	0	0		
	洗 眼 群	希 釈 液	3匹 平均	角膜混濁	80*	0	0	0	0		
				虹彩	10*	0	0	0	0		
結膜				20*	0	0	0	0			
合計				110*	0	0	0	0			

* : Draize 法による評価点

製剤を直接投与した場合、非洗眼群では角膜の混濁、虹彩の充血、結膜の発赤及び浮腫が観察され、結膜の分泌物もみられた。これらの刺激性変化は、投与 24 時間後に最も強く、その後徐々に消失し、投与後 14 日目には完全に消失した。投与 2~3 分後に洗眼した場合、非洗眼群と比較して、刺激性変化が軽度であった。

製剤を 1,000 倍に希釈して投与した場合、洗眼群及び非洗眼群とともに刺激性変化は認められなかった。

以上の結果から、アクリナトリン 3%水和剤はウサギの眼粘膜に対して、軽度から中等度の刺激性があるものと思われる。しかし洗眼することにより軽減し回復も早かった。一方 1,000 倍希釈液では、全く刺激性を示さなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

(5) アクリナトリン製剤(水和剤)のウサギを用いた
皮膚一次刺激性試験

(資料 No.11)

検体の純度：3 %水和剤の組成は以下の通り

[組成] アクリナトリン原体 : 3 %
鋳物質微粉、界面活性剤等 : 97 %

供試動物：日本白色種ウサギ、雌6匹(開始時体重範囲 2.44~2.56kg)

投与方法：6匹のウサギの背部を刈毛・剃毛した。検体 500 mg をフランネルパッチに載せ、0.5 ml の蒸留水で湿した後、剃毛した右側皮膚(6 cm²)に適用した。
左側皮膚は蒸留水で湿したフランネルパッチを適用し対照とした。皮膚に対する接触時間は4時間とした。

観察項目：適用終了後、残存した検体を蒸留水で除去し、適用部分の刺激性変化を

Primary irritation index*に従って採点した。また動物の一般状態についても観察した。

結果：皮膚刺激性変化の採点は、以下の表の通りである。

皮膚反応	投与時間	最高評点	動物番号						合計 ^a
			1	2	3	4	5	6	
紅斑 痂皮	1	4	0	0	0	0	0	0	0
	24	4	1	0	1	0	0	0	2
	48	4	0	0	1	0	0	0	1
	72	4	0	0	0	0	0	0	0
浮腫	1	4	0	0	0	0	0	0	0
	24	4	1	0	1	0	0	0	2
	48	4	0	0	0	0	0	0	0
	72	4	0	0	0	0	0	0	0

a)：最高評点および合計は1、24および48時間目のそれぞれの合計
表中の数値は6匹の評点の合計

*：Primary irritation index=パッチ除去後1、24および48時間目における紅斑・痂皮および浮腫について、ウサギ6匹の評点を合計し、18で除した値。
Primary irritation indexは0.3(5/18)であった。

パッチ除去後24時間目に、6例中2例に軽度の紅斑および浮腫が観察された。
しかし72時間後には全て回復した。

以上の結果から、アクリナトリン3 %水和剤のウサギに対する皮膚一次刺激性は、極めて軽度であると判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

(6)①アクリナトリン製剤(水和剤)のモルモットを用いた
皮膚感作性試験

(資料 No.13)

検体の純度：3%水和剤の組成は以下のとおり

[組成] アクリナトリン原体 : 3%
鉍物質微粉、界面活性剤等 : 97%

供試動物：Dunkin-Hartley系モルモット、検体1群雌20匹、陽性対照群1群雌10匹
開始時体重範囲 346~434g

試験期間：25日間

方法：試験は Maximization に従って行った。

感作；モルモットの肩甲骨上を4×6cmの広さに剃毛し、(1) Freund の完全アジュバント(FCA)、(2) 検体の5%水懸濁液、(3) FCA と検体の10%水懸濁液の等量混合液をそれぞれ左右2カ所0.05mlに皮内注射した。一方、検体対照群には、検体の代わりに蒸留水を用いて同様に処置した。

皮内感作後6日目に、同部位を再度剃毛し、ラウリル硫酸ナトリウム10%含有ワセリンを塗布した。24時間後にこれを除去し、検体群および検体対照群のそれぞれに、検体の50%水懸濁液又は蒸留水を48時間閉塞貼付した。

惹起；皮内感作処置後21日目に、両群のモルモットの左右側腹部を5×5cmの広さに剃毛し、左側腹部には検体の50%水懸濁液、右側腹部には蒸留水を24時間閉塞貼付した。

一方陽性対照群としてDNCBのオリーブ油溶液、DNCB対照としてオリーブ油を用い同様に処理した。

なお感作および惹起処理に用いた検体濃度は、予備試験の結果から決定した。

試験項目：皮内感作日から惹起後の皮膚観察終了日まで毎日動物の状態を観察した。

各群とも皮内感作日、経皮感作日および惹起後3日目に体重を測定した。

惹起後24、48および72時間目に皮膚の反応を観察した。

結果：次表に皮膚反応の結果を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

群	供試動物数	処理部位	検体濃度 (%)		感作反応動物数												陽性動物数	感作陽性率 (%)
					24 時間				48 時間				72 時間					
					皮膚反応評点													
					感作	惹起	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1		
検体	20	皮内	5	50	20	0	0	0	20	0	0	0	20	0	0	0	0/20	0
		経皮	50	50	20	0	0	0	20	0	0	0	20	0	0	0	0/20	0
陽性対照 (DNCB)	10	皮内	0.1	0.01	0	0	1	9	0	0	1	9	0	0	6	4	10/10	100
		経皮	1	0.01	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	0/10	0

検体群では、惹起後 24、48 および 72 時間目のいずれにおいても皮膚に対する反応は認められず、陽性率は 0%(0/20)であった。一方 DNCB 群では、前例に中等度～強度の紅斑および浮腫、また 4 例の動物に痂皮形成が観察され、陽性率は 100%(10/10)であった。また各群とも一般状態の変化、死亡は認められず、体重の変化も各群同様の推移を示した。

以上の結果から、アクリナトリンのモルモットに対する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エフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

②アクリナトリン製剤(水和剤)のモルモットを用いた
皮膚感覚異常試験

(資料 No.14)

検体の純度：3%水和剤の組成は以下のとおり

[組成] アクリナトリン原体 : 3%
鉍物質微粉、界面活性剤等 : 97%

供試動物：Dunkin-Hartley系モルモット(5週齢)、1群雄5匹

開始時体重範囲 350~400g

試験期間：5時間観察

方法：各動物の背部を刈毛し、特殊クリームで脱毛した後、約24 cm²の皮膚に検体のアクリナトリン又は対照のフルシトリネートを塗布し、4時間後にマスタード油を同じ皮膚部位に塗布して刺激した。

検体のアクリナトリン、対照のフルシトリネート及びマスタード油塗布15、45及び60分後に、各動物の行動(塗布部位を舐めようとする行動及び頭部を振る行動)を5分間観察し、その頻度を記録し、各群の各観察時の平均を合計して皮膚感覚異常を評価した(S,Z, Cagenら、1984)。

製 剤	第1群	(a)	: アクリナトリン 3%水和剤 100mg
		(b)	: 同上
	第2群		: フルシトリネート 5%水和剤 100mg
	第3群		: フルシトリネート 5%乳剤 100 μl
希 釈 液	第4群	(a)	: アクリナトリン 3%水和剤 1000倍液 100 μl
		(b)	: 同上
	第5群		: フルシトリネート 5%水和剤 1000倍液 100 μl
	第6群		: フルシトリネート 5%乳剤 1000倍液 100 μl

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

結 果：

各処理群の行動の評点を下表に示す。

	処理群	合計評点	
		検体又は 対照処理	マスター ド油処理
製 剤	第1群 (a) : アクリナトリン 3%水和剤	0.8	0
	(b) : 同上	0	1.4
	第2群 : フルシトリネート 5%水和剤	6.4	0
	第3群 : フルシトリネート 5%乳剤	18.2	3.8
希 釈 液	第4群 (a) : アクリナトリン 3%水和剤 1000 倍液	0	0
	(b) : 同上	0	0
	第5群 : フルシトリネート 5%水和剤 1000 倍液	0	0
	第6群 : フルシトリネート 5%乳剤 1000 倍液	0	0

表中の数値は各観察時の5匹の平均を合計したもの

非希釈液では、アクリナトリン水和剤は、対照のフルシトリネート水和剤、乳剤よりも軽微な反応を示した。

1000 倍希釈液では、アクリナトリン水和剤及び対照のフルシトリネート水和剤、乳剤ともモルモットの皮膚に対する皮膚感覚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エフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

(7) アクリナトリン製剤(水和剤)のモルモットを用いた
呼吸に及ぼす影響試験

(資料No.35)

検体の純度：3%水和剤の組成は以下のとおり

[組成] アクリナトリン原体：3%
鉍物質微粉、界面活性剤等：97%

供試動物：Dunkin-Hartley系モルモット、1群雌10匹

方法：1夜絶食させた各動物をプレチスモーターに収容し、以下の条件で発生させたエアゾールを非麻酔下でモルモットに吸入させた。

設定濃度；

群1	溶媒対照(水)	—
群2	検体	1g/l
群3	陽性対照(アセチルコリン)	1%w/v

噴射圧；1.2 kg/cm²

検体を蒸留水で1g/lに希釈して噴射し、5分間頭部を暴露した。

試験項目：暴露前及び暴露中に呼吸深度及び数を測定し、咳の発生頻度を観察した。

結果：

群	投与	濃度 (1g/l)	5分間の群平均 ^{a)}		咳の発生 群平均
			呼吸深度	呼吸数	
1	溶媒対照(水)	—	120	122	0
2	検体	1.0	134	115	0
3	陽性対照(アセチルコリン)	1.0%	19***	19***	11.5***

a)：暴露前に対する割合(%)

統計学的方法：Studentのt-検定 ***：p<0.001

アクリナトリン3%水和剤は非麻酔モルモットに吸入させた場合、呼吸及び咳の発生頻度にほとんど影響がみられなかった。陽性対照として用いたアセチルコリンでは呼吸深度及び数の顕著な減少がみられ、咳の発生頻度も増加した。

X. 動植物および土壌等における代謝分解並びに環境動態

<代謝分解及び環境動態試験一覧表>

※網かけの資料は、平成16年12月26日に残留農薬安全性評価委員会で評価済み。

資料 NO.	試験の 種類	試験系	試験項目・試験 方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	頁
48 GLP	動物に おける 代謝	ラット	<p>標 識体及び 標識体</p> <p>[単回経口投与] 低薬量：1mg/kg 高薬量：50mg/kg</p> <p>[反復投与] 非標識体を1日 1回14日間投与 後、標識体低薬量 (1mg/kg)投与 低薬量(1mg/kg)： 7日間連続投与</p>	<p>[血中濃度] Tmax (1mg/kg)=4時間 Tmax (50mg/kg)=4-6時間 T1/2(1mg/kg)=11時間 T1/2(50mg/kg)=11.5-12時間 Cmax(μg 当量/ml) 1mg/kg：♂ 0.55 ♀ 0.78 50mg/kg：♂ 6.4 ♀ 8.1</p> <p>[排泄] 投与後120時間まで 1mg/kg：尿中 34-46% 糞中 55-68% 50mg/kg：尿中 8-11% 糞中 91-92%</p> <p>[胆汁排泄] 投与後48時間まで 1mg/kg：48-52% 50mg/kg：13-16%</p> <p>[吸収率] 投与後48時間まで 1mg/kg：69-70% 50mg/kg：17-21%</p> <p>[組織内分布] 1mg/kg：4時間後消化管、肝 臓で高い。120時間 後全ての組織で減 少、副腎、卵巣で比 較的高く、肝、脂肪、 子宮で中等度の放 射能が検出される。 50mg/kg：120時間後の値は 1mg/kg投与群に比 べ、相対的に高値</p> <p>[代謝]本化合物は消化管中で分 解を受けにくく、未吸収のものは ほとんどが未変化のまま排泄さ れる。主要な代謝経路は 尿中に硫 酸抱合体として排泄される。</p>		347

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

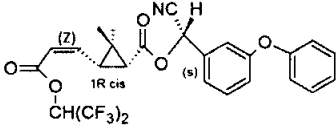
資料 NO.	試験の 種類	試験系	試験項目・試験方 法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	頁
49 GLP	動物に おける 代謝	ラット	標識体 50mg/kg	[排泄] 投与後1日で大部分排泄 尿中：7.0% 糞中：96.0%		360
50 GLP	植物に おける 代謝	りんご	標 識体及び 標識体 収穫前8もしくは 4週前の標準薬量 処理	葉表面に長く存在し内部に浸透 しなかった。果実は表面よりある 程度果皮に浸透したが、さらに深 部への浸透は小さかった。アクリ ナトリンが残留物の主要成分で ある。		362
63 GLP	植物に おける 代謝	ぶどう	標 識体及び 標識体 標準及び10倍量 の2回散布	時間とともに葉及び果実表面か ら内部への浸透が認められた。ア クリナトリンが残留物の主要成 分である。葉及び果実に10%あ るいは0.05(葉)/0.01(果実) mg/kgを越える代謝物の残留は なかった。		369
51 GLP	植物に おける 代謝	キャベツ	標 識体及び 標識体 収穫前8もしくは 4週前の標準薬量 処理	葉表面の放射能は経時的に減少 し内部への浸透がみられた。放射 能のほとんどは未変化の親化合 物であった。		379
51-1 GLP	植物に おける 代謝 (補足)	キャベツ	資料 No.51 試験の 未同定代謝物の 同定実験	未同定代謝物は HPLC で多くの 成分に分離された。各成分の濃度 は低く全て 0.05ppm 以下であ り、大多数は 0.01ppm 以下であ った。		382
64 GLP	植物に おける 代謝	きゅうり	標 識体、 標識体及び 標識体 収穫前6もしくは 4週前の標準薬量 処理	散布直後の試料を除いて、処理放 射能の90%以上が果実内に分布 した。果実中の主要な放射能は未 変化のアクリナトリンであり、代 謝物として微量の を確認した。		391

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

資料 NO.	試験の 種類	試験系	試験項目・試験方 法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	頁
52 GLP	土壌に おける 代謝	砂壌土 好気条件 嫌気条件	標 識体、 標識体	試験濃度 1 および 2ppm 好气的条件：半減期は 52 日。 嫌气的条件：分解は比較的遅く、 代謝物として微量の が確認 された。		402
53	土壌吸着	土壌	アクリナトリン (純品) OECD106	試験濃度 100 および 2ppm 0.01M 塩化カリウムへの本品溶 解度は検出限界値と同程度であ り、試験実施は不可能であった。		407
67 GLP	加水分 解性	無菌緩衝 液	標 識体	試験濃度 0.01ppm 推定半減期 pH4 (25℃): 安定、 pH7 (25℃): 194 日 pH9 (25℃): 35.2 時間		409
65 GLP	水中で の光分 解性	自然水	標識体	試験溶液；0.0075mg/L 半減期：人工光 20.8 時間 北緯 37.45° 春期太陽光 6.8 日 東京春期太陽光 32 日		414
68 GLP	水中で の光分 解性	滅菌緩衝 液 pH5.0	標 識体、 標識体及び 標識体	本試験： 標識体 試験溶液；0.025mg/L 自然光下 (場所:カリフォルニア 州リッチモンド緯度:北緯 37.45 経度:西経 122.26) 半減期：2.9 日		420
66 GLP	生物濃 縮性	コイ	標識体 0.25 及び 0.025 µg/L	試験濃度0.25µg/L： 可食部 BCF _{ss} =148、BCF _k = 185、魚全体 BCF _{ss} =479、 BCF _k =586 試験濃度0.025µg/L： 可食部 BCF _{ss} =189、BCF _k = 207 魚全体 BCF _{ss} =538、 BCF _k =515		434

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

アクリナトリン及び代謝分解一覧

記号	由来	略称	化 学 名	構 造 式
[A]	親化合物	アクリナトリン RU38702	(S)- α -シアノ-3-フェノ キシベンジル =(Z)-(1R,3S)-2,2-ジメチ ル-3-[2-(2,2,2-トリフル オロ-1-トリフルオロメ チルエトキシカルボニ ル)ビニル]シクロプロパ ンカルボキシラート	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

アクリナトリン及び代謝分解一覧（続き）

記号	由来	名 称	化 学 名	構 造 式

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

代謝分解物記号対照表

資料 番号	報告書中の記号	抄録中の記号	資料 番号	報告書中の記号	抄録中の記号