

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。

8.8.10 ビフェントリンのラット初代培養肝細胞を用いた不定期DNA合成試験  
(資料 No. T-5.10)

試験機関 : Microbiological Associates

報告書作成年 : 1983 年

検体の純度 : %  
%

方 法 : 検体の遺伝子 DNA 損傷性を SD 系雄ラットより調製した初代培養肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験を行って調べた。

予備試験としての細胞毒性結果に基づき検体の処理濃度は 0.010, 0.050, 0.10, 0.50, 1.0, 2.0  $\mu$ l/mL の 6 用量とした。

トリチウム標識チミジンの存在下で、ラットの初代培養肝細胞に 18 時間処理した。ついで培養細胞を培地にて洗浄し、エタノール・酢酸溶液を用いて固定後、乾燥した。写真用乳剤に 8 日間曝露させ、現像し、ヘマトキシリン-エオジンで染色した。細胞の核内のラベルされた粒子数を計数し、溶媒対照群のそれと比較した。溶媒対照として検体の溶媒であるアセトンおよび陽性対照物質の溶媒であるエタノールを用いた。

陽性対照として、2-アセチルアミノフルオレン (2-AAF) を用いた。

評 価 :

陽 性 (+) : 1 濃度で平均正味粒子数が対照群より 5 個以上多い場合。用量相関があり、少なくとも連続する 2 濃度で平均正味粒子数が対照群より有意に多い場合。用量相関がない時は少なくとも 3 濃度で平均正味粒子数が多い場合。

疑陽性 (±) : 用量反応がなく、2 濃度のうち 1 濃度で平均正味粒子数が対照群より 5 個以上多い場合。

陰 性 (-) : いずれの濃度でも平均正味粒子数に有意の差がない場合。

結 果 : 結果は次頁の表に示した。

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。

処 理	濃 度 ( $\mu$ l/ml)	RSI * (%)	観 察 スライド'数	観 察 核数	正味粒子数/核 (平均値 $\pm$ 偏差)	評 価
溶媒対照 (アト)		100.00	3	75	3.8 $\pm$ 4.4	/
	(イノ)	100.00	3	75	2.5 $\pm$ 6.9	
無 処 理		98.62	3	75	3.6 $\pm$ 4.1	/
検 体	0.01	88.46	3	75	6.0 $\pm$ 5.1	-
	0.05	81.55	3	75	4.0 $\pm$ 4.2	-
	0.1	45.61	3	75	7.9 $\pm$ 6.4	-
	0.5	40.98	3	75	4.9 $\pm$ 5.4	-
	1.0	32.27	3	75	5.5 $\pm$ 5.2	-
	2.0	14.72	3	75	9.3 $\pm$ 6.6	±
陽性対照 (2-AAF)	2.0	65.45	3	75	26.0 $\pm$ 7.6	+
	20.0	45.61	3	75	27.0 $\pm$ 15.4	+

RSI \* : 相対生存指数 (Relative Survival Indices) , 溶媒対照の細胞生存率を 100%とし、各処理の細胞生存率を求めた。

検体 2.0 $\mu$ l/ml の処理では平均正味粒子数は対照群に比し、有意な増加が認められたが、他の 5 濃度では有意な増加は認められなかった。

一方、陽性対照(2-AAF)の 2 濃度ではともに有意な増加が認められた。

以上の結果より、ラット初代培養肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験において、ピフェントリンの遺伝子 DNA 損傷性は擬陽性であると判断される。

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

8.8.11 ビフェントリンのラット初代培養肝細胞を用いた不定期DNA合成試験  
(資料 No. T-5.11)

試験機関 : Microbiological Associates

報告書作成年 : 1983 年

検体の純度 :        %  
                      %

方 法 : 検体の遺伝子 DNA 損傷性を SD 系雄ラットより調製した初代培養肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験を行って調べた。

先に実施した不定期 DNA 合成試験 (資料 T-5.10) の結果に基づき、検体の処理濃度は 0.50、1.00、1.50、1.75、2.00、2.25、2.50  $\mu$ l/ml の 7 濃度とした。

トリチウム標識チミジンの存在下で、ラットの初代培養肝細胞に 18 時間処理した。ついで培養細胞を培地にて洗浄し、エタノール・酢酸溶液を用いて固定後、乾燥した。次に、写真用乳剤に 10 日間曝露させ、現像し、ヘマトキシリン-エオジンで染色した。細胞の核内のラベルされた粒子数を計数し、溶媒対照群のそれと比較した。

評価は 0.50  $\mu$ l/ml 以外の 6 濃度について行った。溶媒対照として、検体の溶媒であるアセトンおよび陽性対照物質の溶媒であるエタノールを用いた。陽性対照として 2-アセチルアミノフルオレン (2-AAF) を用いた。

評 価 ;

陽 性 (+) : 1 濃度で平均正味粒子数が対照群より 5 個以上多い場合。用量相関があり、  
少なくとも連続する 2 濃度で平均粒子数が対照群より有意に多い場合。

用量相関がない時は少なくとも 3 濃度で有意に多い場合。

疑陽性 (±) : 用量相関がなく、2 濃度のうち 1 濃度分で平均粒子数が有意に多い場合。

陰 性 (-) : いずれの濃度でも平均粒子数に有意の差がない場合。

結 果 : 結果は次頁の表に示した。

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。

処 理	濃 度 ( $\mu$ l/ml)	RSI* (%)	観 察 スライド数	観 察 核 数	正味粒子数/核 (平均値 $\pm$ 偏差)	評 価
溶媒対照 (7 $\mu$ l) (17 $\mu$ l)		100.00	3	75	0.5 $\pm$ 1.1	/
		100.00	3	75	0.9 $\pm$ 1.6	
無 処 理		97.6	3	75	0 $\pm$ 0.9	/
検 体	1.00	52.0	3	75	1.1 $\pm$ 1.3	-
	1.50	32.3	3	75	1.0 $\pm$ 1.7	-
	1.75	27.6	3	75	0.4 $\pm$ 1.4	-
	2.00	26.8	3	75	0.1 $\pm$ 1.2	-
	2.25	12.6	3	75	0.7 $\pm$ 1.2	-
	2.50	3.9	3	75	0.4 $\pm$ 1.4	-
陽性対照 (2-AAF)	2.0	65.9	3	75	22.7 $\pm$ 8.3	+
	20.0	45.2	3	75	22.8 $\pm$ 7.3	+

RSI\* : 相対生存指数 (Relative Survival Indices) , 溶媒対照の細胞生存率を 100%とし、各処理の細胞生存率を求めた。

検体のいずれの処理濃度においても平均正味粒子数は対照群に比し、有意な増加が認められなかった。

一方、陽性対照(2-AAF)では各濃度共に有意な増加が認められた。

以上の結果より、ラット初代培養肝細胞を用いた不定期DNA合成試験において、ピフェントリンの遺伝子DNA損傷性は陰性であると判断される。

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

8.8.12 マウス胎児細胞 BALB/3T3 を用いた形態学的形質転換試験  
(資料 No. T-5.12)

試験機関 : Microbiological Associates

報告書作成年 : 1983 年

検体の純度 : %  
%

方 法 : マウス胎児細胞由来の BALB/3T3 クローン A31-1 細胞を用いた。  
検体濃度は予備試験結果に基づき 3, 10, 30 および 100  $\mu$ g/ml の 4 用量とした。検体処理後、細胞に対する毒性及び形質転換した細胞の増殖巣の出現数を調べた。  
細胞に対する毒性は処理 7-10 日後におけるコロニー形成率により判定した。形質転換した細胞の増殖巣の出現数は処理 4-6 週間後に調べた。  
増殖巣は Reznikoff らの評価基準に基づき、II 型あるいは III 型に分類し計数した。溶媒対照としてアセトンを用いた。陽性対照として N-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン(MNNG)を用いた。  
結果の評価は II 型および III 型の出現数をポアソン分布変法を用い、統計学的に溶媒対照と比較した。

結 果 : 結果は次の表に示した。

薬 剤	濃 度 ( $\mu$ g/ml)	コロニー 形成率 (%)	形質転換細胞 増殖巣数/プレート		形質転換率 * ( $\times 10^{-4}$ )
			II 型	III 型	
溶媒対照 (アセトン)		42	1/14	1/14	0.17
検 体	3	42	1/15	1/15	0.16
	10	37	0/13	1/13	0.21
	30	34	2/15	1/15	0.20
	100	28	0/13	1/13	0.27
MNNG	0.5	4	9/15	12/15	20.00 <sup>a</sup>

\* : 生存細胞あたりの III 型の増殖巣の出現

a :  $p < 0.01$

検体処理群では細胞毒性を示したレベルの濃度を含め、II 型および III 型の形質転換細胞増殖巣出現率は対照と比べ有意に増加しなかった。

一方、陽性対照である MNNG では II 型および III 型の形質転換細胞増殖巣出現率の有意な増加がみられた。

以上の結果から、本試験条件下でのピフェントリンの *in vitro* 発癌性は陰性と判断される。

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

## 8.9 生体の機能に及ぼす影響

### 8.9.1 生体の機能に及ぼす影響に関する試験 (資料 No. T-6.1)

試験機関 : 松本歯科大学歯科薬理学教室  
報告書作成年 : 1986 年

検体の純度 :        %  
                         %

#### ①中枢神経系に対する作用

##### (a) マウスの一般症状

供試動物 : ICR 系マウス、体重雄 30g 前後、雌 20g 前後  
1 群雌雄各 5 匹として 6 群 計 60 匹使用

方 法 : Irwin の多次元観察法に基づいて実施した。  
検体を少量のアセトンに溶解し、ポリエチレングリコール(#400)で希釈して、  
3.13、6.25、12.5、25 および 50 mg/kg を経口投与した。

結 果 : 各群とも不活動、反応性の低下、自発運動の低下、痛覚反応性低下、握力低下および眼裂狭小がみられ、25 および 50 mg/kg 群では振戦、心拍数および呼吸数が増加した。雌では以上のほか 50 mg/kg 群で驚き反応や挙尾反応が少数例に認められた。以上の反応は 15~30 分で発現し、4~6 時間で最大となり、72 時間以後消失した。軟便排泄は多くの例で 4~6 時間に認められたが、50 mg/kg 群では雄の 1 例にのみ認められた。

##### (b) 脳波に対する作用

供試動物 : 日本白色種ウサギ、雄、体重 2.5 kg 前後 6 匹使用

方 法 : ペントバルビタール麻酔下で皮質脳波用電極を前頭部、頭頂部および後頭部に植え込み、深部用電極は、扁桃核、海馬、中脳網様体に挿入した。人工呼吸下でガラミンを静注して不動化し、脳波を測定した。  
検体は少量のアセトンに溶解したのちポリエチレングリコール(#400)で希釈して 5、10、15、30 および 60 mg/kg を約 1 時間の間隔で股静脈より適宜漸増投与した。

結 果 : 5 mg/kg 投与で低振幅速波化の傾向がみられ、30 mg/kg 以上の投与で、低振幅速波ののち波形は漸次平坦となり最後に高振幅波が現れて死亡した。

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。

(c)体温に対する作用

供試動物：日本白色種ウサギ、雄、体重2～3 kg、1群3匹、計12匹使用

方 法：

日本薬局方の発熱物質試験法によって行った。検体は少量のアセトンに溶解し、ポリエチレングリコール(#400)で希釈したのち、0.5、1および3 mg/kg を耳静脈より注射した。対照群には溶媒を投与した。

結 果：3 mg/kg 群に投与後30分で上昇傾向がみられ、60分では有意の上昇であった。しかし2時間後にはほぼ前値に回復した。

②呼吸および循環系に対する作用

供試動物：ビーグル犬、雄、体重15 kg 前後、3匹使用

方 法：

ペントバルビタール麻酔下で呼吸運動、血圧、血流量、心拍数および心電図を記録した。

検体を少量のアセトンに溶解し、ポリエチレングリコール(#400)で希釈したのち3、10、30および60 mg/kg を1時間の間隔で静脈より漸増投与した。

結 果：

30mg/kg 投与後までは検体投与による特徴ある変化は認められなかった。60mg/kg 投与後では、投与後30～60分の間に全例死亡し、死亡時には呼吸運動、血圧、心拍数、血流量に影響がみられ、また心電図においても不整脈が認められ、心筋障害を起こして死亡したものと判断された。

③自律神経系に対する作用

(a)瞳孔径に対する作用

供試動物：日本白色種ウサギ、雄、体重2～3 kg、1群3匹として4群計12匹使用

方 法：

検体投与後5分、15分、30分および60分に左右の瞳孔径を測定した。

検体をアセトンに溶解し、ポリエチレングリコール(#400)で希釈した後、0.5、1および3 mg/kg を耳静脈より投与した。対照群には溶媒を投与した。

結 果：

次頁の表に示した。

15分後の測定では0.5 mg/kg 群で統計学的に有意な瞳孔径の拡大が認められたが、対照群の数値が有意に小さかったためであり、投与開始前の数値とほぼ同等であった。

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

他の用量群では変化はなかった。

投与量 (mg/kg)	例数	前 値		5 分		15 分		30 分		60 分	
		右	左	右	左	右	左	右	左	右	左
対照群 (溶媒)	3	6.97	6.78	6.83	6.17	6.00	5.67 <sup>(*)</sup>	6.17	6.33	6.50	5.83
0.5	3	6.56	6.61	6.17	6.67	7.17 <sup>*</sup>	6.83 <sup>*</sup>	6.00	6.00	6.67	6.67
1	3	6.42	6.69	6.50	6.33	6.50	6.17	6.17	6.33	6.50	6.50
3	3	6.44	6.44	6.50	6.50	6.83	6.67	6.83	7.00	6.50	6.67

(\*): t-検定、前値に比べて有意差あり (p<0.05)

\*: t-検定、対照群に比べて有意差あり (p<0.05)

(b) 生体位子宮運動に対する作用

供試動物：日本白色種ウサギ、雌、経産非妊娠、体重 3~4kg 5 匹使用

方 法：

ウレタン麻酔下で子宮に水を充たした小型バルーンを挿入し、自発運動を子宮内圧の変化として測定した。検体を少量のアセトンに溶解し、ポリエチレングリコール(#400)で希釈したのち、5 mg/kg(1 例)、10 mg/kg×2 回(1 例)、30 mg/kg×2 回(2 例)および 50 mg/kg(1 例)を耳静脈より投与した。

結 果：

5 および 10 mg/kg 投与では変化はなく、30 mg/kg 投与後直ちに自然律動の振幅増加が認められた。50 mg/kg 投与では間もなく死亡した。

(c) 摘出回腸に対する作用

供試動物：ハートレー系モルモット、雄、体重 400 g 前後を使用

方 法：

マグヌス法によって回腸の収縮をポリグラフで記録した。

検体を少量のアセトンに溶解し、ポリエチレングリコール (#400)で希釈した後、終濃度が  $3.1 \times 10^{-5} \sim 5 \times 10^{-4}$  g/ml になるようタイロッド液に添加した。また、検体単独作用のほかにヒスタミン ( $2 \times 10^{-7}$  g/ml) およびアセチルコリン ( $8 \times 10^{-7}$  g/ml) による収縮に対する影響も調べた。

結 果：

検体の単独添加による収縮は認められなかった。また、ヒスタミン (終濃度  $2 \times 10^{-7}$  g/ml) 収



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。

縮に対しても検体の添加は影響を及ぼさなかった。

さらにアセチルコリン(終濃度  $8 \times 10^{-7}$  g/ml)による収縮に対しても影響を及ぼさなかった。

(d) 摘出輸精管に対する作用

供試動物：ウィスター系ラット、雄、体重 200 g 前後を使用

方 法：

マグヌス法を用いて摘出輸精管の収縮をポリグラフで記録した。

検体を少量のアセトンに溶解し、ポリエチレングリコール (#400) で希釈した後、終濃度が  $1.3 \times 10^{-4} \sim 5 \times 10^{-4}$  g/ml になるようにタイロッド液に添加した。また、検体単独作用のほか、アドレナリン ( $10^{-6}$  g/ml) による収縮に対する影響も調べた。

結 果：

検体のみの適用では収縮は認められなかった。アドレナリン(終濃度  $10^{-6}$  g/ml)による収縮に対しても検体の添加は影響を及ぼさなかった。

(e) 小腸輸送能に対する作用

供試動物：SD系ラット、雄、体重 162~175g、1群 10匹計 60匹を使用

方 法：検体を皮下注射し、30分後に炭末・アラビアゴム 10%懸濁液を経口投与して、さらに30分後に小腸の炭末輸送率を測定した。検体を少量のアセトンに溶解し、ポリエチレングリコール(#400)で希釈して、3.13、6.25、12.5、25 および 50 mg/kg を投与した。対照群には溶媒を投与した。

結 果：対照群の炭末移動率に比して 25 および 50 mg/kg 群では有意に低下した。その他の群には差異は認められなかった。

④ 骨格筋に対する作用

(a) ウサギ前脛骨筋収縮に対する作用

供試動物：日本白色種ウサギ、雄、体重 3 kg 前後 4匹使用

方 法：

ウレタン麻醉下で、左側の総腓骨神経および前脛骨筋を露出させ、それぞれを電気刺激して生ずる収縮を記録した。検体を少量のアセトンに溶解し、ポリエチレングリコール(#400)で希

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。

釈して、0.3、3 および 6 mg/kg の漸増投与を 1 例、10、20 および 30 mg/kg 漸増投与を 1 例 および 30 mg/kg 投与を 2 例行った。検体は耳静脈より適宜漸増投与した。

結 果：

20 mg/kg 投与で神経刺激による収縮がわずかに増強し、30 mg/kg 投与で神経刺激、筋肉刺激ともに収縮が著しく増強した。

#### ⑤血液に対する作用

##### (a)溶血性に対する作用

供試動物：日本白色種ウサギ、雄 1 匹、体重 3.2kg

方 法：

血液を心採血（ヘパリン処理）し、これから 10% 赤血球の生理食塩水浮遊液を調製した。検体を少量のアセトンに溶解し、ポリエチレングリコール(#400)で希釈したのち総濃度が 0(対照)~ $10^{-3}$  g/ml となるように生理食塩水で希釈し、それを各濃度の検体 10 ml と赤血球浮遊液 0.5 ml を混和して、38℃、2 時間インキュベーションした後、遠沈して上清の溶血度を肉眼的に観察した。

結 果：

$10^{-4}$  g/ml で極く軽度の溶血が認められ、 $5 \times 10^{-4}$  g/ml 以上で明らかな溶血が認められた。

##### (b)血液凝固に対する作用

供試動物：日本白色種ウサギ、雄、体重 3~3.5 kg、1 群 5 匹、計 20 匹を使用

方 法：

Lec-White 法変法にもとづいて行い、耳静脈採血時から、37℃の温浴中で凝固するまでの時間を測定した。測定は投与直後、投与 10 分後及 30 分後の 3 回行った。検体を少量のアセトンに溶解し、ポリエチレングリコール(#400)で希釈したのち 1、3 および 30 mg/kg を耳静脈に注射した。対照群には溶媒を投与した。

結 果：

30 mg/kg 群の投与 10 分後で有意な凝固時間の短縮が認められた。なお 30 mg/kg 群は投与 2 時間以内に全例死亡した。

#### ⑥腎機能に対する作用

供試動物：ウイスター系ラット、雄、体重 150~180 g、1 群 4 匹計 20 匹を使用

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。

方 法：

1 晩絶食したラットを検体投与の3時間前から絶水し、その後生理食塩水 2 ml/100g を経口投与して直ちに検体を 7、14 および 28 mg/kg を腹腔注射した。なお、検体は少量のアセトンに溶解し、ポリエチレングリコール(#400)で希釈した後投与した。対照群には溶媒を投与した。投与4時間までの尿を個別に採取して、尿検査を行った。

検査項目：尿量、pH、蛋白、糖、潜血、ウロビリノーゲンおよび電解質 (Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>)。

結 果：

14 および 28mg/kg 群の尿量の減少が認められた。そのほかに変化は認められなかった。

検査項目	動物	投与経路	投与量 (mg/kg)	反 応	最小作用量
一般症状	マウス	経 口	0, 3.13, 6.25, 12.5, 25, 50	死亡なし。全群で不活動、反応性低下、自発運動の低下、痛覚反応性低下、握力低下、眼裂狭小、25mg/kg 以上で振戦、心拍数、呼吸数増加、雌の50mg/kg に驚き反応、挙尾反応。	3.13 mg/kg
脳 波	ウサギ	静脈内	5, 10, 15, 30, 60 (漸増)	5mg/kg で低振幅速波化傾向、30mg/kg 以上で、低振幅速波、最後に高振幅波がみられて死亡。	5 mg/kg
体 温	ウサギ	静脈内	0, 0.5, 1, 3	3mg/kg で体温上昇。	3 mg/kg
呼 吸	イヌ	静脈内	3, 10, 30, 60 (漸増)	60mg/kg で心筋障害を起こして死亡。心筋障害から死亡に至る段階で、呼吸、血圧、血流量、心拍数、心電図に影響。	60 mg/kg
循環系					
心電図					
瞳 孔 径	ウサギ	静脈内	0, 0.5, 1, 3	反応なし。	3 mg/kg 以上
子宮運動	ウサギ	静脈内	5, 10×2, 30×2, 50	30mg/kg で自然律動の振幅増加、50mg/kg で死亡。	30 mg/kg
摘出回腸収縮	モット		0, 3.1×10 <sup>-5</sup> ~5×10 <sup>-4</sup> g/mL	反応なし	5×10 <sup>-4</sup> g/mL 以上
摘出輸精管収縮	ラット		0, 1.3×10 <sup>-4</sup> ~5×10 <sup>-4</sup> g/mL	反応なし	5×10 <sup>-4</sup> g/mL 以上
小腸輸送能	ラット	経 口	0, 3.13, 6.25, 12.5, 25, 50	25mg/kg 以上で炭末移動率低下	25 mg/kg
前頸骨筋収縮	ウサギ	静脈内	0.3, 3, 6(漸増) 10, 20, 30(漸増) 30	20mg/kg で神経刺激による収縮増強。 30mg/kg で神経刺激、筋肉刺激による収縮増強	20 mg/kg
溶血性	ウサギ		0~10 <sup>-3</sup> g/mL	10 <sup>-4</sup> g/mL でごく軽度の溶血、5×10 <sup>-4</sup> g/mL 以上で明らかな溶血。	5×10 <sup>-4</sup> g/mL
血液凝固	ウサギ	静脈内	0, 1, 3, 30	30mg/kg で死亡、凝固時間短縮	30 mg/kg
腎機能	ラット	腹腔内	0, 7, 14, 28	14mg/kg 以上に尿量の減少	14 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エフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

## 8.10 解毒及び治療

### 8.10.1 ビフェントリン中毒における治療薬の効果 (資料 No. T-6.2)

試験機関 : 松本歯科大学歯科薬理学教室  
報告書作成年 : 1987 年

検体の純度 :     %  
                  %

治療薬 : メトカルバモール (ロバキシン、グレラン製薬、500mg/5ml 注)  
          クロルフェネシン カルバマート (リンキサー250、大正製薬)  
          硫酸アトロピン (半井化学)

試験動物 : ddy 系マウス、5~6 週齢、雄、1 群 10 匹  
          ウィスター系ラット、5~6 週齢、雄、1 群 5 または 10 匹

方法 : 検体は少量のアセトンに溶解した後、ポリエチレングリコールで希釈し、経口投与した。  
          メトカルバモールは原液のまま、または蒸留水か生理食塩水の何れかに溶解し腹腔内投与した。クロルフェネシン カルバマートは 0.5% CMC に懸濁して腹腔内投与した。硫酸アトロピンは蒸留水に溶解して皮下投与した。  
          効果の判定は予備試験結果より検体投与 3 日以後の死亡率に変化がないことに基づき、検体投与 3 日目の死亡率を最終死亡率として、これを効果判定の基準とした。

試験項目 : 検体の LD<sub>100</sub> 量あるいはそれに近い量を投与し、その投与直後あるいは一定時間後に治療薬を投与した場合の効果調べた。さらに、症状の発現後に治療薬を投与した場合の効果調べた。

結果 : 結果は次頁以下に示した。

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1. 検体投与直後または一定時間後に治療薬を投与した場合の効果

動物種	検体投与量 (mg/kg)	治療薬	治療薬投与量 (mg/kg)	治療薬 投与時間 (時間)	死亡率
マウス	130	-	-	-	8/10
	150	-	-	-	10/10
	150	メトカルバモール	200	直後	10/10
	150		400	直後	10/10
	150		800	直後	2/10
	-		800	-	1/10
	150	クロルフェニシン カルバマート	500	直後	10/10
	150		600	直後	7/10
	150		700	直後	5/10
	150		800	直後	9/10
	130	メトカルバモール	600	1	0/10
	130		600	2	1/10
	130		600	3	2/10
	130		600	4	5/10
	130		600	5	7/10
ラット	40	-	-	-	10/10
	40	メトカルバモール	400	直後	10/10
	-		400	-	0/5
-	800	-	5/5		

表2. 検体投与後、症状(痙攣)の発現をみてから治療薬を投与した場合の効果

動物種	検体投与量 (mg/kg)	治療薬および治療薬投与量(mg/kg)		死亡率
		メトカルバモール	硫酸アトロピン	
ラット	40	-	-	10/10
	40	1回目400、以後 200	-	3/10
	40	1回目400、以後 200	25(2回)	1/10
	30	-	-	9/10
	30	1回目400	25	0/10

以上の結果は以下のように要約される。

1. 検体のLD<sub>100</sub>量あるいはそれに近い量の投与による中毒に対して骨格筋弛緩薬のメトカルバモールは十分な治療効果を示した。また、同じく骨格筋弛緩薬のクロルフェニシン カルバマートもある程度の治療効果が認められた。
2. 下痢などの副交感神経刺激症状の抑制に対しては硫酸アトロピンが有効であった。

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

## 8.11 主要代謝物の毒性

### 8.11.1 ラットを用いた急性経口試験 (資料 No. TM-1)

試験機関 : 臨床医科学研究所  
[GLP 対応]

報告書作成年 : 1989 年

検体の純度 %

試験動物 : Wistar系ラット(6週令)、1群雌雄各5匹、体重範囲 雄153~169g、雌119~135g

試験期間 : 14日間観察 (1989年7月12日~1989年8月30日)

方法 :

検体をコーン油に溶解し、約17時間絶食させたラットに胃ゾンデを用いて強制経口投与した。

試験項目 :

中毒症状および生死を14日間観察した。死亡動物および試験終了時の全生存動物は屠殺後、肉眼的病理検査を行った。

体重は投与直前、投与後3、7、10および14日および死亡発見時に測定した。

結果 :

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄 241, 289, 347, 417, 500
LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	雌雄 305 (273~343)
死亡開始および終了時期	24 時間 2 日
症状発現および消失時期	10 分 5 日
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄 241

中毒症状としては雌雄いずれも、自発運動低下、一過性の下痢、流涎、流涙、振戦が認められた。体重は雄において投与3日後に軽度な体重増加抑制が認められたが、以後順調に増加し、7日後には対照群との間に有意差を認めなかった。雌では対照群との間に有意差は認められなかった。剖検では死亡例で雌雄とも肺にうっ血、腺胃に出血がみられ、雄の289mg/kg群の一例に小腸の重積が認められた。生存例では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エフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

8.11.2

細菌を用いた復帰変異試験 (Ames test) (資料 No. TM-2)

試験機関 : 食品農医薬品安全性評価センター  
[GLP 対応]

報告書作成年 : 1989 年

検体の純度 : %

方 法 :

ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 (*Salmonella typhimurium*) TA98、TA100、TA1535、TA1537 およびトリプトファン要求性の大腸菌 (*Escherichia coli*) WP2uvr A 株の 6 菌株を用い、ラット肝から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在下および非存在下で Ames らの方法で変異原性を検定した。

検体の溶媒としてジメチルスルホキシド (DMSO) を用いた。

処理濃度は予備試験結果に基づき設定した。すなわち、直接法の場合最高濃度は菌の生育阻害が認められた濃度とし、以下 6 濃度を用いた。

代謝活性法の場合、予備試験においていずれの濃度でも菌の生育阻害が認められなかったため、5000  $\mu$ g/プレートを最高濃度とし、以下 6 濃度を用いた。

陽性対照として以下の物質を DMSO に溶解して用いた。

AF-2 ; 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)7フリル7ミド

BNNG ; 1-エチル-3-ニトロ-1-ニトロゲンジン

ACR ; 9-7ミノアクリン

2-AA ; 2-7ミノアトレン

結果の判定は復帰変異コロニー数が溶媒対照の 2 倍以上に増加し、かつ、再現性あるいは検体の濃度に依存性が認められた場合に陽性とした。

結 果 : 結果は次頁の表に示した。

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。

薬物	濃度 ( $\mu$ g/ プレート)	S-9Mix の有無	復帰変異コロニープレート				
			塩基置換型			フレーム型	
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537
対照 (DMSO)		-	105	8	11	13	5
検体	6.25	-	102	8	11		6
	12.5	-	97	7*	14		2
	25.0	-	71*	6*	11		2
	50.0	-	79*	6*	8	12	3*
	100	-	77*	9*	9	10	3*
	200	-	93*	6*	13	13	3*
	400	-				15	
	800 1600	-				19 14*	
陽性対照 (AF-2)	0.01	-	430		149	340	
	0.1	-					
(BNNG) (ACR)	5	-		901			2622
	80	-					
対照 (DMSO)		+	87	11	15	17	8
検体	156	+	74	9	10	17	8
	313	+	83	8	11	23	10
	625	+	88	9	14	14	7
	1250	+	81	9	10	17	4
	2500	+	87	7	10	22	9
	5000	+	81	8	12	22	6
陽性対照 (2-AA)	0.5	+	576		143	194	93
	1	+					
	2	+					
	20	+		657			

注：数値は2反復の平均値で示した

\*：プレート上に生育阻害が観察された



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。

検体のいずれの濃度でも代謝活性化の有無にかかわらず、溶媒対照に比べ復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

一方、陽性対照では代謝活性化および非代謝活性化のいずれかの場合でも顕著な復帰変異コロニー数の増加が認められた。

以上の結果より、本試験条件下では、は代謝活性化の有無にかかわら  
ず復帰変異誘発性を有しないと判断された。

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

8.11.3

枯草菌胞子を用いたDNA修復試験 (資料 No. TM-3)

試験機関 : 食品農医薬品安全性評価センター  
[GLP 対応]

報告書作成年 : 1989 年

検体の純度 %

方 法 :

枯草菌(*Bacillus subtilis*)のH17(組換修復機構保持株) およびM45(組換修復機構欠損株) を用いた。

検体の溶媒としてジメチルスルホキシド(DMSO)を用いた。最高濃度は溶解限界濃度である14000  $\mu\text{g}/\text{ディスク}$ (直接法)あるいは7000  $\mu\text{g}/\text{ディスク}$ (代謝活性化法)とした。

陰性対照にはカナマイシン、陽性対照にはマイトマイシンCおよびTrp-P-1を用いた。

判定の基準は、両株の成育阻止帯の径の差が、2 mm以下は陰性、2 mm以上 4 mm未満を疑陽性、4 mm以上を陽性とした。

結 果 : 結果は次の表に示した。

薬 物	濃 度 ( $\mu\text{g}/\text{ディスク}$ )	S-9Mix の有無	阻止帯の径(mm)		差 (mm)	評 価
			M45	H17		
対 照(7t <sub>1</sub> )		-	0.0	0.0	0.0	-
検 体	438	-	2.7	2.4	0.3	-
	875	-	2.7	2.4	0.4	-
	1750	-	2.7	2.4	0.2	-
	3500	-	2.5	3.0	<0.0	-
	7000	-	2.3	2.3	0.0	-
	14000	-	1.7	1.9	<0.0	-
陰性対照 (カナマイシン)	0.3	-	7.8	6.9	0.9	-
陽性対照 (マイトマイシン C)	0.02	-	10.2	0.0	10.2	+
対 照(7t <sub>2</sub> )		+	0.0	0.0	0.0	-
検 体	219	+	0.0	0.0	0.0	-
	438	+	0.0	0.0	0.0	-
	875	+	0.0	0.0	0.0	-
	1750	+	0.0	0.0	0.0	-
	3500	+	0.0	0.0	0.0	-
	7000	+	0.0	0.0	0.0	-
陽性対照 (Trp-P-1)	20	+	11.0	0.0	11.0	+

注 : 数値は3反復の平均値で示した

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。

直接法の場合、検体処理群の各濃度で両菌株に生育阻害が認められた。

しかしながら、濃度依存性は認められず、かつ、両菌株の生育阻止帯の差は0.4mm 以下であった。代謝活性法の場合、溶解限界の7000  $\mu\text{g}/\text{ディスク}$ でも両菌株に生育阻止を認めなかった。また、陰性対照群では両菌株に同程度の生育阻止が認められた。

一方、陽性対照群では両菌株間に著明な生育阻止の差が認められた。

以上の結果より、本試験条件下では、代謝活性化の有無にかかわらずのDNA損傷性は陰性と判断された。

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。

## 8.12 製剤毒性

### 8.12.1 2%水和剤ラットにおける急性経口毒性試験 (資料 No. TF-1.1)

試験機関 食品農医薬品安全性評価センター  
 [GLP 対応]  
 報告書作成年 1986 年

検体の純度	2%水和剤 製剤の組成(申請者が記入) ピフェントリン % 鉱物質微粉 % 界面活性剤等 %
試験動物	SD系ラット、投与時6週齢、体重雄175~188g 雌123~140g、1群雌雄10匹
試験期間	14日間観察
試験方法	検体を蒸留水に溶解して経口投与した(投与容量 10ml/kg)。動物は投与前18時間絶食した。
試験項目	中毒症状及び生死を14日間観察した。投与前、投与7日及び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組織の肉眼的病理検査を行った。

### 試験結果

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雌雄共に > 5000
死亡開始時間及び終了時間	雌雄共に死亡なし
症状発現時間及び消失時間	雄のみ投与後7時間後から発現 投与後2日後に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 < 5000 雌 5000
死亡例の認められなかった最 高投与量 (mg/kg)	雌雄 5000

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。

中毒症状として雄で自発運動増加、間代性痙攣及び眼に含血分泌物が観察された。これらの症状は、生存例では投与後2日目までに回復した。雌では観察期間を通じて異常は認められなかった。生存動物の体重は雌雄共に投与後7及び14日の測定で何れも増加していた。

死亡動物及び観察終了時生存動物の病理解剖所見には、雌雄共に肉眼的異常が認められなかった。

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。

8.12.2 7.2%水和剤のラットを用いた急性経口毒性試験 (資料 No. TF-2.1)

試験機関 : FMC 毒性研究所

報告書作成年 : 1984 年

検 体 : 水和剤 (フロアブル剤)  
〔製剤組成 ; 申請者が記載〕  
ビフェントリン %  
鉱物質微粉等 %

試験動物 : SD系ラット、若齢成獣、1群雌雄各10匹

体重範囲 雄200~279g、雌200~226g

試験期間 : 14日間観察

方 法 : 1晩絶食した動物に、検体原液を強制経口投与した。

試験項目 : 一般状態および生死を14日間観察した。

体重を投与直前、投与後7日および14日に測定した。

死亡動物および試験終了時の全動物について剖検を行った。

結 果 : 次の表に示した。

投与量 (mg/kg)	雄 600、700、800、900、1000 雌 500、550、600、700、800
LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 775 雌 632 (694~857) (562~701)
死亡開始時間および終了時間	雌雄 6時間、2日
症状発現および消失時間	雄 2時間、7日 雌 2時間、8日
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	死亡なし

一般状態として、腹部生殖器部の汚れ、流涙、鼻汁、間代性痙攣、自発運動低下、振せん、下痢、眼球突出がみられた。

生存動物の体重は試験期間中増加した。

剖検では死亡動物において胃および腸内に赤色液体がみられ、胃壁に出血がみられた。生存動物には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エフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

8.12.3 0.003%スプレーのラットにおける急性経口毒性試験 (資料No. TF-5.1)

試験機関：実医研  
[GLP対応]  
報告書作成年：1999年

検 体： 液剤 (マイクロエマルジョン製剤)  
          ピフェントリン；          %  
          水、界面活性剤等；          %

試験動物： SD系ラット、開始時5~6週齢  
          体重：雄146.3~156.6g 雌120.3~135.2g、1群雌雄各5匹

試験期間： 14日間観察 (1999年6月8日~6月22日)

方 法： 検体を注射用水に懸濁し、20ml/kgの容量でゾンデを用いて経口投与した。  
          投与前に約18時間絶食した。溶媒対照群には注射用水のみを同様に投与した。

試験項目： 中毒症状および生死を投与日には頻繁に、その後は毎日2回観察した。体重を投与日、投与後1日、2日、3日、7日および14日に測定した。観察終了時の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)	雌雄 5000
LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg)	雌雄 >5000
死亡開始および終了時間	雌雄 死亡例なし
症状発現および消失時間	雌雄 症状発現なし
無毒性量 (mg/kg)	雌雄 >5000

一般症状に異常は認められず、体重にも特記すべき変化はなかった。肉眼的病理検査において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。

### 8.12.3 2%水和剤のマウスにおける急性経口毒性試験 (資料 No. TF-1.2)

試験機関 食品農医薬品安全性評価センター  
 (GLP 対応)  
 報告書作成年 1986 年

検体の純度 2%水和剤  
 製剤の組成(申請者記入)  
 ビフェントリン %  
 鉱物質微粉 %  
 界面活性剤等 %

試験動物 ICR 系マウス、投与時 6 週齢、体重雄 25.2~29.5g 雌 20.8~23.9g、1 群雌雄 10 匹

試験期間 14 日間観察

試験方法 検体を蒸留水に溶解して経口投与した(投与容量 10ml/kg)。動物は投与前 18 時間絶食した。

試験項目 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。投与前、投与 7 日及び 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組織の肉眼的病理検査を行った。

#### 試験結果

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄共に 5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	雌雄 5000 以上
死亡開始時間及び終了時間	死亡は認められなかった
症状発現時間及び消失時間	異常は認められなかった
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄共に 5000
死亡例の認められなかった最 高投与量 (mg/kg)	雌雄共に 5000



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。

観察期間中に死亡はなく、中毒症状も認められなかった。

剖検所見では主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

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。

8.12.5 7.2%水和剤のマウスを用いた急性経口毒性試験 (資料 No. TF-2.2)

試験機関 : Inveresk Research International (IRI)

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1994 年

検 体 : 水和剤 (フロアブル剤)  
[製剤組成; 申請者が記載]  
ピフェントリン %  
賦物質微粉等 %

試験動物 : CD-1系マウス、5~7週齢、1群雌雄各5匹

体重範囲 雄24~30g、雌20~25g

試験期間 : 14日間観察

方 法 : 3時間絶食した動物に、検体を蒸留水で希釈して強制経口投与した。

試験項目 : 一般状態および生死を14日間観察した。

体重を投与直前、投与後7日および14日に測定した。

死亡動物および試験終了時の全動物について剖検を行った。

結 果 : 次の表に示した。

投与量 (mg/kg)	雌雄 500、1000、1250、1500、2000
L.D <sub>50</sub> 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 1578      雌 1465 (1133~2061)
死亡開始時間および終了時間	雌雄 4時間、 2日
症状発現および消失時間	雄 30分、 5日 雌 30分、 13日
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 1250      雌 1000

一般状態として、活発化、うずくまり姿勢、立毛、鎮静化、流涎、ひっかき行動、攣縮、呼吸困難、虚脱、運動失調、振せんがみられた。

生存動物の体重は順調増加した。

剖検では死亡動物において小腸内に暗色内容物がみられた。生存動物には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エフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

8.12.6 0.003%スプレートのマウスにおける急性経口毒性試験 (資料No. TF-5.2)

試験機関：実医研

[GLP対応]

報告書作成年：1999年

検 体： 液剤 (マイクロエマルジョン製剤)  
          ピフェントリン；            %  
          水、界面活性剤等；        %

試験動物： ICR系マウス、開始時5~6週齢  
          体重：雄 29.5~31.4g 雌 21.7~23.9g、1群雌雄各5匹

試験期間： 14日間観察 (1999年6月9日~6月23日)

方 法： 検体を注射用水に懸濁し、20ml/kgの容量でゾンデを用いて経口投与した。  
          投与前に約3時間絶食した。溶媒対照群には注射用水のみを同様に投与した。

試験項目： 中毒症状および生死を投与日には頻繁に、その後は毎日2回観察した。体重を投与日、投与後1日、2日、3日、7日および14日に測定した。観察終了時の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)	雌雄 5000
LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg)	雌雄 >5000
死亡開始および終了時間	雌雄 死亡例なし
症状発現および消失時間	雌雄 症状発現なし
無毒性量 (mg/kg)	雌雄 >5000

一般症状に異常は認められず、体重にも特記すべき変化はなかった。肉眼的病理検査において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。

#### 8.12.5 2%水和剤のラットにおける急性経皮毒性試験 (資料 No. TF-1.3)

試験機関 食品農医薬品安全性評価センター  
 (GLP 対応)  
 報告書作成年 2001 年

**検体の純度** 2%水和剤  
 製剤の組成(申請者記入)  
 ビフェントリン %  
 鋳物質微粉 %  
 界面活性剤等 %

**試験動物** SD 系ラット、投与時 7 週齢、体重雄 230~259g 雌 160~182g、1 群雌雄 10 匹

**試験期間** 14 日間観察

**試験方法** 検体を蒸留水 1mL で湿らせて剃毛した背部中央 (4×5cm) に 24 時間閉塞貼付した。

**試験項目** 中毒症状及び死亡を 14 日間にわたって観察した。投与前、投与 7 日及び 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適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。

#### 試験結果

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雌雄共に >2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡は認められなかった
症状発現時間及び消失時間	異常は認められなかった
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000
死亡例の認められなかった最 高投与量 (mg/kg)	2000

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。

一般状態、体重推移及び剖検において検体の影響は認められなかった。また、処理部位の皮膚に、刺激性変化及びその他の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。

8.12.8 7.2%水和剤のウサギを用いた急性経皮毒性試験 (資料 No. TF-2.1)

試験機関 : FMC毒性研究所

報告書作成年 : 1984年

検 体 : 水和剤 (フロアブル剤)  
[製剤組成; 申請者が記載]  
ピフェントリン %  
鉱物質微粉等 %

試験動物 : ニュージーランドホワイト種ウサギ、若齢成獣、1群雌雄各5匹

体重範囲 雄2.11~2.40kg、雌2.55~2.94kg

試験期間 : 14日間観察

方 法 : 刈毛した背部皮膚に検体を塗布した4×4インチのガーゼを24時間貼付した。

試験項目 : 一般状態および生死を14日間観察した。

体重を投与直前、投与後7日および14日に測定した。

試験終了時に全生存動物について剖検を行った。

結 果 : 次の表に示した。

投与量 (mg/kg)	2000
LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg)	雌雄 >2000
死亡開始時間および終了時間	死亡例なし
症状発現および消失時間	1日/試験終了時
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄 2000

一般状態として、1例に投与1日後に振せんが認められた。また、1例で投与後6~14日にわたり鼻汁が認められた。

大部分の動物で試験期間中軽度の体重減少がみられたが、装着した首輪の影響と考えられた。

剖検ではいずれの動物でも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エフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

8.12.9 0.003%スプレーのラットにおける急性経皮毒性試験 (資料No. TF-5.3)

試験機関：実医研  
[GLP対応]  
報告書作成年：1999年

検 体： 液剤 (マイクロエマルジョン製剤)  
          ビフェントリン；          %  
          水、界面活性剤等；          %

試験動物： SD系ラット、開始時7~8週齢  
          体重：雄 290.5~314.4g 雌 182.1~205.6g、1群雌雄各5匹

試験期間： 14日間観察 (1999年6月10日~6月24日)

方 法： 検体の原液を予め刈毛した背部 (4×5 cm) に閉塞貼付した。24時間後に  
          投与部位を注射用水で洗浄し、検体を除去した。対照群には注射用水のみ  
          を同様に投与した。

試験項目： 中毒症状および生死を投与日には頻繁に、その後は毎日2回観察した。体  
          重を投与日、投与後1日、2日、3日、7日および14日に測定した。観察  
          終了時の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
投与量 (mg/kg)	雌雄 2000
LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg)	雌雄 >2000
死亡開始および終了時間	雌雄 死亡例なし
症状発現および消失時間	雌雄 症状発現なし
無毒性量 (mg/kg)	雌雄 >2000

一般症状に異常は認められず、体重にも特記すべき変化はなかった。肉眼的病理検査において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。

8.12.10 2%水和剤のラットを用いた急性吸入毒性試験 (資料 No. TF-1.4)

試験機関 : Inveresk Research International (IRI)  
[GLP 対応]

報告書作成年 : 1987 年

[製剤の組成 (申請者記入)]

ピフェントリン原体 %  
鉱物質微粉 %  
界面活性剂等 %

試験動物 : SD系ラット、投与開始時週令 7~9 週令、1 群雌雄各 5 匹

投与開始時体重範囲 雄 228g ~279g、雌 175g~199g

試験期間 : 14 日間観察 (1987 年 2 月 19 日 ~ 3 月 8 日)

方 法 : 4 時間の鼻部暴露により吸入試験を行った。

暴露条件 :

暴露条件	投与群 (mg/l)	
	1.85	5.25
実際濃度 (mg/l)	1.85	5.25
理論濃度 (mg/l)	22.98	34.77
平均粒子径 (μm)	6.3	4.8
通気量 (l/分)	14	16

実際の濃度はチャンバー排出口のガラスフィルター上に捕集させた検体の重量を採取した全空気量で除して算出した。

理論濃度は使用した検体の重量をチャンバー内を通過した空気量で除して算出した。

粒子径分布 :

粒子径 (μm)	粒子径分布 (%)	
	1.85 (mg/l)	5.25 (mg/l)
4.7 >	65.1	52.8
3.3 ~ 4.7	17.5	23.6
2.1 ~ 3.3	8.7	9.7
0.65 ~ 2.1	8.7	13.9
< 0.65	-	-
平均粒子径 (質量中位径)	6.3 μm	4.8 μm

呼吸可能な粒子 (< 4.7 μm) は、1.85 mg/l 投与群では 34.9%、5.25 mg/l 投与群では 47.2% 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エフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

試験項目：

中毒症状および生死を、暴露中および暴露後14日間観察した。

体重を暴露直前、暴露後2、3、4、7、10および14日に測定した。

試験終了時に全生存動物につき、肉眼的病理検査を実施した。

結果：次の表に示した。

性別	LC <sub>50</sub> 値 (mg/l)	死亡開始 および終了時期	症状の発現 および消失時期	死亡例の認めら れた最高投 与量(mg/l)
雄	>5.25	死亡なし	暴露後 1~2日	雌雄 5.25
雌	(実際濃度)			

死亡動物はなかった。

一般症状としては、立毛、毛並のみだれ等が雌雄とも暴露後1~2日に観察された。

体重の増加抑制が5.25mg/l群雌雄および1.85mg/l群雌に観察された。

肉眼的病理検査では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エフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

8.12.11 7.2%水和剤のラットを用いた急性吸入毒性試験 (資料 No. TF-2.4)

試験機関 : Toxigenics, Inc.

報告書作成年 : 1985 年

検 体 : 水和剤 (フロアブル剤)  
 (製剤組成 ; 申請者が記載)  
 ビフェントリン %  
 鉱物質微粉等 %

試験動物 : Cr1 : CD系ラット、若齢成獣、1群雌雄各5匹

体重範囲 雄200~279g、雌200~226g

試験期間 : 暴露後14日間観察

方 法 :

暴露条件 ; チャンバー容積 500ℓ、換気量 10回/時間以上

検体に外部より圧縮空気を送気してエアロゾルを発生させ、これをチャンパー内に導入し、4時間全身暴露した。

設定濃度および実際濃度 :

設定濃度は暴露に使用した検体量をチャンパー内に通気した全空気量で除して求めた。実際濃度はチャンパー内の空気をガラスフィルターにて捕集し、高速液体クロマトグラフィーを用いて分析して求めた。

群	濃度 (mg/ℓ)	
	設定濃度	実際濃度
T-I	47.5	1.95
T-II	44.9	1.87
T-III	17.6	2.10
T-IV	34.5	1.01
T-V	19.6	1.42
T-VI	1.0	0.25

粒子径の分布 (%) ; 粒子径は暴露開始後1および3時間の2回計測した。

上 限 粒子径 (μm)	群											
	T-I		T-II		T-III		T-IV		T-V		T-VI	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
0.5	10.6	0.0	3.7	11.5	0.0	0.0	8.6	0.0	2.3	9.1	0.0	17.9
1.0	2.1	8.3	0.0	0.0	5.9	2.6	0.0	1.3	0.0	0.0	0.0	17.9
2.0	21.3	17.6	25.9	23.1	47.1	31.6	5.7	24.1	14.0	27.3	60.0	25.0
4.0	51.1	63.0	70.4	65.4	41.2	60.5	75.7	72.2	83.7	63.6	40.0	35.7
8.0	14.9	4.6	0.0	0.0	5.9	5.3	10.0	2.5	0.0	0.0	0.0	3.6
16.0	0.0	5.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
>16.0	0.0	0.9	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
質 量 中位径 (μm)	1.47	2.57	1.17	1.03	1.87	2.04	1.52	2.12	1.26	1.06	1.93	1.13

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。

試験項目：暴露中および暴露後14日間一般状態および生死を観察した。死亡動物および試験終了時の全生存動物について剖検を行った。

体重は暴露直前、暴露後7および14日に測定した。

結果：次の表に示した。

性	LC <sub>50</sub> 値 (mg/l)	死亡開始および 終了時期	症状の発現/消失時間	死亡例の認められな かった最高投与量 (mg/l)
雄	>0.25	当日/10日	暴露中/消失せず	なし
雌		当日/9日		0.25

一般状態として不整呼吸、皮毛湿潤、皮毛粗、昏睡、眼や鼻部の痙皮、脱毛、流涎、虚脱、  
眼瞼下垂、振せん、皮毛の着色、鼻汁、削瘦、痙攣などがみられた。

生存動物における平均体重は暴露前と比べ暴露後7日では減少したが、14日目では増加した。

剖検では、供試60匹中23匹には異常はみられなかった。残りの動物に頸部および顎下リンパ  
節、小腸、膀胱、肝臓、鼻腔部、外表部、脾臓、脳、盲腸、胃、腎臓および肺に異常がみられ  
た。

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

8.12.12 2%くん煙剤のラットを用いた急性吸入毒性試験 (資料 No. TF-3.1)

試験機関 : Inveresk Research International (IRI)  
[GLP 対応]

報告書作成年 : 1993 年

検 体 : 2%くん煙剤 (商品名: テルスターくん煙剤)

ピラントリン %

酸化剤、鉍物質微粉等 %

試験動物 : SD系ラット 入手時5週齢 1群雌雄各5匹

開始時体重範囲 雄 257~338g 雌 190~237g

試験期間 : 14日間観察

試験方法 : 4時間の全身暴露により吸入試験を行った。

暴露条件および暴露量 ; 検体を300g/100m<sup>3</sup> (3.0mg/ℓ、申請者註: 実際使用量の10倍量相当)の割合でチャンバー (容積1630ℓ) にて1回燃焼し、発生した煙をチャンバーに封入して動物に暴露した。なお、対照群には空気のみを暴露した。

暴露量	理論値	測定値/分析値
検体燃焼量 (mg/ℓ)	3.0 <sup>1)</sup>	1.37 <sup>2)</sup>
有効成分量 (μg/ℓ)	60.0 <sup>3)</sup>	20.6 <sup>4)</sup>

<sup>1)</sup> : 300g/100m<sup>3</sup>と等価。理論値は申請者が算定した。

<sup>2)</sup> : 燃焼に供した検体重量と燃焼後の残渣重量の差を単位容積当たりの重量で示した。

<sup>3)</sup> : 検体3.0mg/ℓ中に含有する理論的有效成分量 (申請者が算定した)。

<sup>4)</sup> : 動物を入れないチャンバーで動物暴露と同一条件でくん煙し、チャンバー内の空気を30分毎に約15ℓずつ捕集し分析した。数値は4時間の平均値で示した。

粒子径分布 ;

粒子径 (μm)	累積 (%)
~0.94	5
~1.29	50
~1.70	95
質量中位径 (μm)	1.30±1.20

試験項目 : 暴露中および暴露後14日間、一般症状および生死を観察した。試験終了時に全生存動物について肉眼的病理検査を実施した。さらに、肉眼的病理検査後、肺を摘出し、肺重量の対体重比を求めた。体重は暴露直前、暴露後2、3、7、10および14日目に測定した。

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

結 果：次の表に示した。

性	LC <sub>50</sub> 値* ( $\mu\text{g}/\ell$ )	死亡開始及び 終了時期	症状の発現及び 消失時間	死亡例の認められな かった最高投与量 ( $\mu\text{g}/\ell$ )
雌雄	>20.6	死亡例なし	暴露直後/1日後	20.6

\*：LC<sub>50</sub>値は化学分析した有効成分量で示した。

対照群および検体投与群のいずれにも死亡例はみられなかった。

一般症状として検体投与群に静穏化および鼻部の着色または分泌物がみられたが、これらの症状は暴露1日後には回復した。体重については暴露直後に検体の雌投与群に軽度の増加抑制がみられた。

肉眼的病理検査では異常はみられなかった。

肺重量の対体重比についても通常の範囲内であった。

以上から、テルスターくん煙剤を実際の使用量の10倍量(300g/100m<sup>3</sup>：化学分析による平均有効成分量20.6 $\mu\text{g}/\ell$ )を1回くん煙し、4時間にわたりSD系ラット雌雄に全身暴露した場合、死亡はなかった。くん煙中に認められた一般症状も1日後には回復した。

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

8.12.13 10%水和剤のラットを用いた急性吸入毒性試験 (資料 No. TF-4.1)

試験機関 : Toxigenics, Inc.

報告書作成年 : 1985 年

検 体 : 10% 水和剤

[製剤の組成 (申請者記入)]

ピフェントリン %  
鉍物質微粉 %  
界面活性剤等 %

試験動物 : Crl: SD 系ラット、1群 雌雄各5匹、体重範囲: 雄 225~327g、雌 207~281g

試験期間 : 14日間観察 (1984年 6月27日~1984年10月11日)

方 法 :

ダストシェーカーに空気を通過させ検体のダストを発生させ、これを陰圧のチャンバー内に導入し、チャンバー内で動物を4時間全身暴露させた。

実際濃度 ; チャンバー排出口のガラスフィルター上に捕集させた検体の重量を採取した全空気量で除して算出した。理論濃度は使用した検体の重量をチャンバー内を通過した空気量で除して算出した。

粒子径分布 ; 平均質量中位径 $1.31\mu\text{m}$ 、Delron Cascade Impactor, Model No. DCI-6 を使用して、動物の呼吸器付近の空気を採取し、質量中位径および分布を求めた。

暴露条件 ; チャンバー容積 500ℓ (0.5m<sup>3</sup>)

チャンバー内温度 22.2~22.8℃

暴露における濃度および粒子径分布は次のとおりであった。

試験群	実際濃度 (ng/ℓ)	理論濃度 (ng/ℓ)	粒 子 径 分 布 (μm)			
			16%	50%	84%	96%
T-I	4.99	110.7	4.9	1.8	6.3	10
T-II	0.82	17.1	0.2	0.8	4.8	<10
T-III	0.47	5.0	0.3	0.4	0.6	10
T-IV	1.14	7.2	0.6	1.5	3.9	10
T-V	1.20	6.7	0.5	1.4	3.8	10
T-VI	3.02	16.0	0.6	1.9	5.7	10
T-VII	2.21	13.4	0.8	1.5	2.9	10

試験項目 :

暴露中および暴露後14日間、中毒症状および生死を観察した。死亡動物および試験終了時の全生存動物について、肉眼的病理検査を実施した。

体重は暴露直前、暴露7、14日後および死亡時に測定した。

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

結 果：次の表に示した。

試験群	実際濃度 (mg/l)	死 亡 率		LC <sub>50</sub> 値(mg/l) (95%信頼限界)	
		雄	雌	雄	雌
T-I	4.99	4/5	4/5	8.62	3.35
T-VI	3.02	1/5	3/5		
T-VII	2.21	0/5	0/5	(2.13 ~ 34.88)	(1.46 ~ 7.68)
T-V	1.20	0/5	1/5		
T-IV	1.14	0/5	0/5		
T-II	0.82	3/5	2/5		
T-III	0.47	1/5	1/5		

雌雄混合 LC<sub>50</sub>値：4.82 (0.97~23.97)mg/l

中毒症状としては、不規則な呼吸、眼周囲の痙皮、嗜眠、湿った体毛、脱毛、振戦、眼の混濁、あえぎ、痙攣、流涙、鼻汁分泌、唾液過多、鼻周囲の痙皮、衰弱、粗毛などが観察された。若干例の動物では暴露期間中のいくつかの観察時期で異常症状は認められなかった。

肉眼的病理検査では供試ラット70匹中45匹には異常は認められなかった。残りのラットに鼻孔部、舌、肝臓、腸、外表、頭、腸管、肺、胃および腎臓に異常が認められた。

体重は暴露後一時減少したが、試験終了後には開始時より増加した。

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。

8.12.14 2%水和剤のウサギを用いた皮膚一次刺激性試験 (資料 No. TF-1.5)

試験機関 : 食品農医薬品安全性評価センター  
[GLP 対応]

報告書作成年 : 1986 年

検 体 : 2%水和剤

〔製剤の組成 (申請者記入)〕  
ピフェントリン原体 %  
鉍物質微粉 %  
界面活性剤等 %

試験動物 : 日本白色種ウサギ、1群雌6匹、体重範囲: 2.32~2.69kg

試験期間 : 72時間観察 (昭和61年1月21日~昭和61年1月24日)

方 法 :

検体 0.5g を蒸留水で湿らせフランネルパッチ(2.45×2.45cm)にのせ、刈毛したウサギ背部正常皮膚に貼付した。その上を亜麻仁油紙でおおい医療用テープで固定した。検体を4時間適用後、皮膚に残った検体を蒸留水を用いて取り除いた。

試験項目 :

暴露後30分、24、48および72時間に刺激性変化の有無について観察を行った。

刺激性変化の判定基準はDraize法に従った。基準の最高評点は紅斑・痂皮4および浮腫4である。

結 果 : 次の表に示した。

皮膚の 状 態	皮膚の変化	適 用 時 間			
		0.5時間	24時間	48時間	72時間
健 常	紅斑・痂皮	0	0	0	0
	浮 腫	0	0	0	0
	計	0	0	0	0

以上の結果より、ピフェントリン2%水和剤の皮膚一次刺激性は、本試験の条件下では無いものと考えられた。



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。

8.12.15 7.2%水和剤のウサギを用いた皮膚一次刺激性試験 (資料 No. TF-2.5)

試験機関 : FMC毒性研究所  
報告書作成年 : 1984年

検 体 : 水和剤 (フロアブル剤)  
(製剤組成; 申請者が記載)  
ピフェントリン %  
鯨物質微粉等 %

試験動物 : ニュージーランドホワイト種ウサギ、若齢成獣、1群雌雄各3匹

体重範囲 雄2.24~2.59kg、雌2.38~2.69kg

試験期間 : 72時間観察

方 法 : 刈毛した動物の背部皮膚2か所に検体0.5mlを塗布した2×2インチガーゼを4時間、半閉塞貼付した。処理後ガーゼを取り除き、皮膚を水を含ませた清浄なガーゼでふき、検体を除いた。

試験項目 : 処理開始後4.5、24、48、および72時間に刺激性変化の有無を観察した。また、一般状態についても記録した。刺激性変化の判定基準はDraizeらの方法に従った。基準の最高評点は紅斑・痂皮4および浮腫4である

結 果 : 次の表に示した。

変 化		検体処理後時間			
		4.5	24	48	72
平均評点	紅斑・痂皮	0	0	0	0
	浮腫	0	0	0	0

いずれの観察時間でも刺激性変化はみられなかった。

また、試験期間を通じて一般状態に異常はみられなかった。

以上の結果より、ピフェントリン7.2%フロアブル剤の刺激性は、本試験条件下ではないと判断される。

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。

8.12.16 0.003%スプレーのウサギにおける皮膚一次刺激性試験 (資料No. TF-5.4)

試験機関：実医研

[GLP対応]

報告書作成年：1999年

検 体： 液剤 (マイクロエマルジョン製剤)  
          ビフェントリン；          %  
          水、界面活性剂等；      %

試験動物： 日本白色種ウサギ、9週齢、雄6匹、体重1.76～2.24 kg、

試験期間： 72時間観察 (1999年6月22日～6月25日)

方 法： 検体0.5mlをリント布パッチ上に均一に広げ、予め刈毛した背部皮膚の検体適用部位 (2.5×2.5 cm) に閉塞貼付した。対照部位にはリント布パッチのみを同様に適用した。4時間後にリント布パッチを除去し、適用部位を注射用水で洗浄し、検体を除去した。

試験項目： 適用後1時間、24時間、48時間および72時間に皮膚の刺激性変化を観察し、農林水産省のガイドラインに従って採点した

結 果： 観察した刺激性変化の採点結果を以下に示す：

試験群	刺激性変化	最高 評点	適用後時間			
			1時間	24時間	48時間	72時間
検体	紅斑・痲皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
	合計評点	8	0	0	0	0
対照	紅斑・痲皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
	合計評点	8	0	0	0	0

全ての観察時点で刺激性変化が観察されなかった。

以上の結果より、本剤はウサギの皮膚に対して刺激性がないと思われる。

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。

8.12.17 2%水和剤のウサギを用いた眼一次刺激性試験 (資料 No. TF-1.6)

試験機関 : 食品農医薬品安全性評価センター  
[GLP 対応]

報告書作成年 : 1986 年

検 体 : 2%水和剤

(製剤の組成 (申請者記入))  
ピフェントリン原体 %  
鉍物質微粉 %  
界面活性剤等 %

試験動物 : 日本白色種ウサギ、洗眼群雌 3 匹、非洗眼群雌 6 匹、体重範囲 : 2.07~2.60kg

試験期間 : 72時間観察 (昭和61年1月21日~昭和61年1月24日)

方 法 :

検体を希釈せずにそのまま0.1gを右眼に点眼し、3匹を点眼2~3分後に洗眼した。6匹については洗眼しなかった。左眼は無処理対照とした。

試験項目 : 点眼後1、24、48および72時間に角膜、虹彩および結膜の刺激性変化を観察した。

刺激性変化の判定基準はDraize法に従った。各部位に対する基準の最高評点は角膜4、虹彩2、結膜発赤3、結膜浮腫4および分泌物3である。

結 果 : 次の表に示した。

項 目		投 与 後 時 間			
		1時間	24時間	48時間	72時間
洗 眼 群 (3匹)	角 膜	0	0	0	0
	虹 彩	0	0	0	0
	結膜発赤	2(2)	0	0	0
	結膜浮腫	1.3(0-2)	0	0	0
	結膜分泌	1.3(0-2)	0	0	0
	計	4.7	0	0	0
非洗眼群 (6匹)	角 膜	0	0	0	0
	虹 彩	0	0	0	0
	結膜発赤	2.3(2-4)	1.7(0-2)	0.7(0-2)	0
	結膜浮腫	2.3(2-4)	0.3(0-2)	0	0
	結膜分泌	2(2)	0.3(0-2)	0	0
	計	6.7	2.3	0.7	0

( ) 内は評点の範囲を示す。

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。

洗眼群および非洗眼群のいずれも適用1時間後、結膜に軽度の紅斑、浮腫および分泌物が認められた。適用24時間後では洗眼群の全例が正常に回復した。非洗眼群においては結膜の紅斑は軽減し、浮腫および分泌物は1例を除き回復した。適用48時間後では2例に軽度の紅斑が認められたが、適用72時間後では全例が回復した。

以上の結果から、ピフェントリン2%水和剤はウサギの眼粘膜に対して極わずかな刺激性を示すものと思われる。

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。

8.12.18 7.2%水和剤のウサギを用いた眼一次刺激性試験 (資料 No. TF-2.6)

試験機関 : FMC毒性研究所  
報告書作成年 : 1984年

検 体 : 水和剤 (フロアブル剤)  
[製剤組成 ; 申請者が記載]  
ピフェントリン %  
鉱物質微粉等 %

試験動物 : ニュージーランドホワイト種ウサギ、若齢成獣

体重範囲 雄2.21~2.61kg、雌2.40~2.78kg

洗眼群 雄2匹 雌1匹

非洗眼群 雌雄各3匹

試験期間 : 72時間観察

方 法 : 検体0.1mlを右眼に処理した。洗眼群は検体処理約20~30秒後に微温水100mlを用いて洗眼した。左眼は対照とした。

試験項目 : 処理後1、24、48および72時間に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察した。刺激性変化の判定基準はDraizeらの方法に従った。最高評点は角膜4、虹彩2、結膜発赤3、結膜浮腫4、結膜分泌物3であり、評点合計最大値は110である。一般状態についても観察した。

結 果 : 次の表に示した。

項 目		投 与 後 時 間			
		1時間	24時間	48時間	72時間
洗 眼 群 (3匹)	角 膜	0	0	0	0
	虹 彩	0	0	0	0
	結 膜 発 赤	0	0	0	0
	結 膜 浮 腫	0	0	0	0
	結 膜 分 泌 物	0	0	0	0
	平均評点	0	0	0	0
非洗眼群 (6匹)	角 膜	0	0	0	0
	虹 彩	0	0	0	0
	結 膜 発 赤	2(1)	2	0	0
	結 膜 浮 腫	0	0	0	0
	結 膜 分 泌 物	2(1)	0	0	0
	平均評点	0.67	0.33	0	0

註 : ( ) 内は評点の範囲を示す。

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。

処理1時間後では、非洗眼群で軽度の結膜の発赤および結膜分泌物が各1例みられた。24時間後では非洗眼群で軽度の結膜発赤が1例みられた。48時間以降には刺激症状はみられなかった。

洗眼群ではいずれの観察時間でも刺激性はみられなかった。

試験期間を通じて一般状態に異常はみられなかった。

以上の結果より、實際上、検体の刺激性はないと判断される。

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。

8.12.19 0.003%スプレーのウサギにおける眼一次刺激性試験 (資料No. TF-5.5)

試験機関：実 医 研

[GLP対応]

報告書作成年：1999年

検 体： 液剤 (マイクロエマルジョン製剤)

ピフェントリン； %

水、界面活性剂等； %

試験動物： 日本白色種ウサギ、9週齢、雄9匹、体重1.79～2.02 kg

試験期間： 72時間観察 (1999年6月22日～6月25日)

方 法： 検体0.1mlを右眼に適用し、左眼を対照とした。適用後約3分に3匹の両眼を生理食塩水で洗浄し、6匹は洗浄しなかった。

試験項目： 適用後1時間、24時間、48時間および72時間に角膜、虹彩および結膜の刺激性変化を観察し、Draizeの方法に従って採点した。

結 果： 観察した刺激性反応の採点結果を以下に示す：

試験群	刺激性変化		最高 採点	適用後時間			
				1時間	24時間	48時間	72時間
非洗眼群 (6匹平均)	角膜混濁	程 度	4	0	0	0	0
		範 囲	4	0	0	0	0
	虹 彩		2	0	0	0	0
	結 膜	発 赤	3	0	0	0	0
		結膜浮腫	4	0	0	0	0
		分泌物	3	0	0	0	0
	合 計			110*	0	0	0
洗 眼 群 (3匹平均)	角膜混濁	程 度	4	0	0	0	0
		範 囲	4	0	0	0	0
	虹 彩		2	0	0	0	0
	結 膜	発 赤	3	0	0	0	0
		結膜浮腫	4	0	0	0	0
		分泌物	3	0	0	0	0
	合 計			110*	0	0	0

\* Draizeの方法による計算値。

洗眼群および非洗眼群ともに、全ての観察時点で刺激性変化が観察されなかった。

以上の結果より、本剤はウサギの眼に対して刺激性がないと思われる。

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。

8.12.20 2%水和剤のモルモットを用いた皮膚感作性試験 (資料 No. TF-1.7)

試験機関 : 食品農医薬品安全性評価センター  
[GLP 対応]

報告書作成年 : 1986 年

検 体 : 2%水和剤

[製剤の組成 (申請者記入)]  
ピフェントリン原体 3%  
鉱物質微粉 %  
界面活性剤等 %

試験動物 : ハートレイ系モルモット、1群雄20匹 (陽性対照群雄10匹)

6週令体重範囲: 311~391g

試験期間 : 感作3週間および誘発投与後48時間観察 (昭和61年1月22日~昭和61年2月14日)

方 法 : (Maximization法)

皮内および経皮における検体の投与濃度はつぎに示す同種動物(1群5匹)を用いた予備試験に基づき設定した。

予備試験 (皮内投与) : 投与濃度 ; 1、3および5%溶液

判定時間 ; 投与後1、24および48時間

結 果 ; いずれの濃度でも投与後24時間および48時間で軽度の紅斑が認められた。

予備試験 (経皮投与) : 投与濃度 ; 10および25%溶液

判定時間 ; 24時間の閉塞塗布後、30分間および24時間

結 果 ; いずれの濃度でも皮膚反応は観察されなかった。

モルモットの背部を剪毛して5%溶液を皮内投与した。

皮内投与の1週間後に同部分に48時間閉塞で25%溶液を経皮投与した。2週間経過後、腹側部に24時間閉塞塗布により惹起暴露を行った。

陽性対照物質としてDNCB(2,4-dinitrochlorobenzene)を用いた。

試験項目 : 投与24および48時間後に紅斑、浮腫などの皮膚反応を観察した。



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：次の表に示した。

試 験 群		検体投与群	陰性対照群	陽 性 対 照 群		
				DNCB/DNCB (b)	DNCB/溶媒 (c)	
惹起濃度 (X)		25	25	0.1	0.1	
動 物 数		20	20	10	10	
皮膚感作陽性率		0/20	0/20	10/10	0/10	
平均反 応評 価点 数	紅斑 およ び浮 腫 (a)	24時間	0	0	2.2	0
	48時間					

(a)：反応最高評価点数3

(b)：感作、惹起ともにDNCB投与

(c)：感作時DNCB投与、惹起時溶媒(ピナツオイル)投与

感作群および対照群では惹起暴露後24および48時間のいずれの観察においても、何ら皮膚反応は認められなかった。

陽性対照DNCB感作群では惹起暴露後24時間に中等度～強度の紅斑および極軽度の浮腫が認められた。48時間後には中等度の紅斑が観察された。

以上の結果より、ピフェントリン2%水和剤の皮膚感作性はないものと考えられた。

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。

8.12.21 7.2%水和剤のモルモットを用いた皮膚感作性試験 (資料 No. TF-2.7)

試験機関 : FMC 毒性研究所

報告書作成年 : 1984 年

検 体 : 水和剤 (フロアブル剤)  
(製剤組成 ; 申請者が記載)  
ピフェントリン %  
鉍物質微粉等 %

試験動物 : ハートレー系モルモット、1 群雄 20 匹 (陽性対照群および誘発対照群は雄 10 匹)

若齢成獣、体重範囲 357~457g

試験期間 : 誘発後 48 時間観察

方 法 : (Buehler 法)

感作 : 動物の左肩上部を剪毛し、検体原液 0.4ml を Hill Top Chamber<sup>®</sup> に適用し、これを剪毛皮膚に閉塞貼付した。6 時間処理後 Chamber を取り除き、水を含ませた清浄なガーゼで検体をふき取った。以後、この操作を週 1 回の割合で 2 回総計 3 回繰り返し行った。陽性対照として 2,4-ジクロロベンゼン溶液 (DNCE) を用い、その 0.15% 溶液を検体と同様の操作で処理した。

誘発 : 最終感作処理 14 日後に、右肩上部を剪毛し、感作と同様の方法で検体または陽性対照を処理した。また、誘発対照群にも同じ操作で検体を処理した。

試験項目 : 各感作処理ならびに誘発処理後 24 および 48 時間に皮膚の紅斑・浮腫などの刺激反応を Draize らの方法で評価した。

試験期間中一般症状を観察した。体重は処理前日と試験終了時に測定した。

結 果 : 次の表に示した。

群		試験群*	誘発対照群	陽性対照群
項目				
動物数		19	10	10
感作頻度		0/19	0/10	10/10
平均評点	24時間	0	0	2.7
	48時間	0	0	2.7

\* : 途中死亡の 1 例は評価から除外

検体の試験群では感作および誘発処理後に皮膚の刺激性反応はみられなかった。誘発対照群でも処理後皮膚の刺激性反応はみられなかった。

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。

陽性対照群では感作処理後軽度の紅斑がみられ、誘発処理後全動物に中程度の紅斑がみられた。

一般状態では、試験群の1例が試験期間中に死亡したが、その他の動物には異常はみられなかった。

死亡動物を剖検したが異常はみられず、検体投与とは関係ないと判断した。

すべての動物の体重は試験終了時には増加した。

以上の結果から、本試験条件下ではピフェントリン7.2%フロアブル剤の皮膚感作性は陰性と判断される。

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

8.12.22 0.003%スプレーのモルモットにおける皮膚感作性試験 (資料No. TF-5.6)

試験機関：実医研  
[GLP対応]  
報告書作成年：1999年

検体：液剤 (マイクロエマルジョン製剤)  
ビフェントリン； %  
水、界面活性剤等； %

試験動物：ハートレー系モルモット、5~6週齢、雌50匹、体重314~404g

試験期間：7日間隔で3回感作処理後2週に誘発処理し、48時間観察  
(1999年6月15日~7月15日)

方法：(Buehler法)

投与量の設定根拠：検体の原液(100%)、ならびに80、40、20、10および5% (v/v) 希釈液を6匹のモルモットの刈毛した側腹部に6時間、閉塞貼付した。検体除去後24時間に適用部位の皮膚を観察した結果、いずれの濃度でも刺激性変化が認められなかったことから、検体の感作および誘発濃度として原液(100%)を選択した。

感作：検体0.2mlをリント布パッチ上に均一に広げ、動物の刈毛した左側腹部に6時間、閉塞貼付した。この処理を7日間隔で合計3回実施した。検体非感作群には注射用水0.2mlを処理した。  
陽性対照群には1.0%DNCBエタノール溶液0.2mlを検体感作群と同様の方法で処理した。

誘発：最終感作の14日後、刈毛した右側腹部に、検体0.2mlを感作時と同様の方法で6時間処理した。  
陽性対照群には0.1%DNCBアセトン溶液0.2mlを処理した。

試験項目：誘発後24および48時間に処理部位の観察を行い、感作群と非感作群の皮膚反応から感作率を算出した。

結果：結果を以下に示す：

試験群		動物数	感作処理濃度 (%)	誘発処理濃度 (%)	皮膚反応陽性数		皮膚感作率 (%)
					24時間	48時間	
検体	感作群	20	100	100	0	0	0
	非感作群	10	0	100	0	0	
陽性対照 (DNCB)	感作群	10	1.0	0.1	10	10	100
	非感作群	10	0	0.1	0	0	

検体感作群および検体非感作群ではパッチ除去後、いずれの観察時点でも皮膚反応が認められなかった。陽性対照群ではパッチ除去後24および48時間に中等度の紅斑または浮腫を伴う強度の紅斑が全例で認められ、皮膚感作率が100%であった。

以上の結果より、本剤は本試験条件下でモルモットに対し皮膚感作性がないと思われる。

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。

8.12.23

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。