

## 10. 生体の機能に及ぼす影響

### フェンプロパトリン原体における薬理試験

(資料 10)

試験機関：東京農工大学

報告書作成年：1986年

検体：フェンプロパトリン原体

検体純度：

適用方法：検体はメチルセロソルブ（ソルポール EX-15 10%含有）に20%の濃度に溶解したものを原液とし、必要に応じて蒸留水で希釈して用いた。摘出回腸および輸精管の実験では検体をメチルセロソルブに溶解して反応液に添加した。

### マウスおよびウサギの中枢神経系に対する作用

#### マウスの一般行動に対する作用

供試動物：dd系マウス、体重15.9～33.8g、1群雌雄各3匹

投与方法：検体1、3、10、30および100mg/kg（投与液量0.1mL/10g）を腹腔内投与し、Irwin法に従って一般行動を経時的に観察した。対照群には100mg/kgに相当する検体溶液中のメチルセロソルブ（ソルポール EX-15 10%含有）量を投与した。

結果：1mg/kgでは雌においてのみ投与後5分から警戒性、不安性の亢進、驚き反応、挙尾反応が見られたがいずれも軽度であった。3～30mg/kgでは雌雄とも投与直後から警戒性、不安性、攻撃性の亢進が用量依存性に認められ、さらに雄では筋緊張の亢進、痙攣、雌では挙尾反応、驚き反応が見られた。100mg/kgではこれらの症状の他に投与直後から振戦、痙攣が見られ、雌1例を除いて投与後30分以内に死亡した。いずれの投与群においても、これらの中枢興奮性作用は投与後4時間までに全て消失した。

#### ウサギの一般症状に対する作用

供試動物：日本在来白色種ウサギ、体重2.8～3.5kg、1群3匹（性別は報告書に記載なし）

投与方法：ウサギを無麻酔下で頸部固定器に固定し、検体1、3、10および30mg/kgを耳静脈内に投与した。投与直前および直後、投与後15、30、60および120分に瞳孔径、心拍数、呼吸数、体温の変化および異常運動や反射（瞳孔、角膜、肛門）の有無について調べた。

結果：1mg/kgでは検体の影響は認められなかった。3および10mg/kgでは瞳孔散大、呼吸不規則、呼吸数減少、体温上昇、振戦、痙攣などの中枢興奮性作用

が投与直後から認められ、呼吸数減少および体温上昇が 2 時間後まで持続した他は 30 分以内に消失した。10 mg/kg では 3 例中 1 例が投与 17 分後に死亡した。30 mg/kg では上記症状が投与直後から強度に認められ、3 例中 2 例が 20 分以内に死亡し、他の 1 例では呼吸数減少、体温上昇、痙攣が投与 1~2 時間後まで持続した。反射能については各投与群とも検体による影響は認められなかった。

#### ウサギの急性脳波に対する作用

供試動物：日本在来白色種雄ウサギ、体重 2.7~3.4 kg、3 匹

投与方法：ハロタン麻酔下のウサギに気管カニューレを挿入して、ガラミンで不動化し、人工呼吸器に接続した。脳固定装置に固定し、前頭葉皮質、頭頂葉皮質、後頭葉皮質、扁桃核、海馬および左の耳に電極を装着し、脳波を誘導し検査した。また、同時に心電図を第 I 誘導により測定した。

検体 0.1、0.3、1 および 3 mg/kg を漸増投与方法（投与間隔 30 分以上）により耳静脈内に投与した。また、3 mg/kg に相当する検体溶液中の溶媒のみを投与して対照とした。

結果：0.1~1 mg/kg では検体の影響は認められなかった。3 mg/kg では投与直後から痙攣波やてんかん波が間欠的に認められ、3 例中 2 例が投与後 15 分までに死亡した。生存例 1 例の脳波の変化は投与後 60 分でも持続していた。心電図については 3 mg/kg においても変化はなかった。

#### ウサギの体温に対する作用

供試動物：日本在来白色種雄ウサギ、体重 2.7~3.6 kg、1 群 3 匹

投与方法：一晩絶食後、恒温室内で頸部固定器に固定し、直腸内 70 mm の位置にサーミスター温度計を挿入し、直腸体温を検体投与前 3 時間から 1 時間間隔で 4 回、検体投与後 30 分、1、2 および 3 時間に測定した。

検体は 0.1、0.3 および 1 mg/kg（投与液量 1 mL/kg）を耳静脈内に投与した。

結果：0.1 mg/kg では 3 例中 2 例において投与後 1 時間より 0.4~0.6℃の上昇傾向が認められた。0.3 および 1 mg/kg では投与後 30 分~1 時間に 0.4~0.6℃の上昇が認められたが、2 時間後には回復した。

#### ウサギの呼吸、循環器系に対する作用

##### ウサギの呼吸、血圧、心拍数に対する作用

供試動物：日本在来白色種雄ウサギ、体重 3.5~3.8 kg、3 匹

投与方法：ウレタン麻酔下のウサギを背位に固定し、検体 0.3、1、3、10 および 30 mg/kg を漸増投与方法（投与間隔 30 分以上）により耳静脈内に投与した。また、3 およ

び 30 mg/kg に相当する検体溶液中の溶媒を投与して対照とした。血圧は股動脈にカニューレを挿入し、トランスデューサーを介して、呼吸は気管にカニューレを挿入し、サーミスター型呼吸センサーで感知し、心拍数は心電図を R 波タコグラフを介してそれぞれポリグラフに同時に描記させた。

- 結 果：呼吸に対しては 0.3~10 mg/kg で検体投与による影響は認められなかった。血圧に対しては 0.3 mg/kg で変化は見られず、また、1~10 mg/kg で投与直後に一過性の低下が認められたが、溶媒対照と同程度あるいはそれ以下の変化であった。
- 心拍数に対しては 0.3~3 mg/kg で作用は認められず、また、10 mg/kg で投与直後に一過性の変化が見られたが、この変化は溶媒対照でも認められるものであった。
- 30 mg/kg では呼吸抑制、持続的な血圧の低下および明らかな心拍数低下が見られ、3 例全例が 20 分以内に死亡した。

#### ウサギおよびモルモットの自律神経系に対する作用

##### ウサギの瞳孔径に対する作用

供試動物：日本在来白色種雄ウサギ、体重 2.7~3.6 kg、1 群 3 匹

投与方法：ウサギを頸部固定器に固定し、左右の眼にほぼ同量の光が当たるように蛍光灯 (40 W) を設置した。ノギスを用いて瞳孔径を投与 90 分前から 30 分間隔で 4 回測定して対照とした。検体 0.3 および 1 mg/kg を耳静脈内に投与し、投与後 5、15、30、60、90 および 120 分に瞳孔径を測定した。

結 果：0.3 および 1 mg/kg 投与により瞳孔径に有意な変化は認められなかった。

##### ウサギの生体位子宮に対する作用

供試動物：日本在来白色種経産ウサギ、体重 3.5~4.5 kg、3 匹

投与方法：ウサギをウレタン麻酔下で背位に固定後開腹し、一側の子宮体部にバルーンを挿入固定し、低圧トランスデューサーを介して子宮の運動をポリグラフに描記した。検体 0.3、1、3、10 および 30 mg/kg を漸増投与方法 (投与間隔 30 分以上) により耳静脈内に投与した。なお、30 mg/kg に相当する検体溶液中の溶媒を投与して対照とした。

- 結 果：0.3 および 1 mg/kg では変化は認められなかった。3 および 10 mg/kg では各 3 例中 1 例に軽微な抑制が認められた。30 mg/kg では 3 例中 2 例に明らかに抑制が見られ、そのうち 1 例は 30 分以内に死亡した。他の例は 30 分後までに回復した。
- 30 mg/kg での抑制は、致死量に近い用量であり特異的な作用とは考えられなかった。

#### モルモットの摘出回腸に対する作用

供試動物：ハートレイ系モルモット、体重 280~430 g、1 群 2~3 匹（アセチルコリン収縮；雌 3 匹、ニコチンおよびヒスタミン収縮；各雌 2 匹、セロトニン収縮；雌雄各 1 匹）

方 法：放血致死させたモルモットから摘出した回腸標本をマグヌス法に従い、タイロッド液（37℃）中に懸吊し、その収縮を等尺性ストレンゲージを介して記録した。検体（ $10^{-6}$ 、 $3 \times 10^{-6}$ 、 $10^{-5}$ 、 $3 \times 10^{-5}$ 、 $10^{-4}$ 、 $3 \times 10^{-4}$ 、 $10^{-3}$  g/mL）を添加した際の直接的な作用を調べた他、アセチルコリン（ $10^{-7}$  g/mL）、ニコチン（ $2 \times 10^{-6}$  g/mL）、ヒスタミン（ $10^{-8}$  g/mL）およびセロトニン（ $10^{-7}$  g/mL）による収縮反応に対する検体（ $10^{-7}$ 、 $10^{-6}$ 、 $3 \times 10^{-6}$ 、 $10^{-5}$ 、 $3 \times 10^{-5}$ 、 $10^{-4}$ 、 $3 \times 10^{-4}$ 、 $10^{-3}$  g/mL）の前処置（4 分間）の影響を検討した。

結 果：検体  $10^{-4}$  g/mL 以上の濃度で自動能の亢進が認められた。検体の前処理によりアセチルコリンによる収縮反応は  $3 \times 10^{-4}$  g/mL 以上、ニコチンによる収縮反応は  $10^{-3}$  g/mL、ヒスタミンによる収縮反応は  $3 \times 10^{-4}$  g/mL 以上で抑制されたが、いずれの抑制も  $3 \times 10^{-4}$  g/mL 以上で認められた作用であった。セロトニンによる収縮反応は  $10^{-3}$  g/mL までほとんど抑制されなかった。

#### モルモットの摘出輸精管に対する作用

供試動物：ハートレイ系雄モルモット、体重 210~250 g、1 群 2 あるいは 3 匹（アセチルコリン収縮；3 匹、エピネフリン収縮；2 匹）

方 法：放血致死させたモルモットから摘出した輸精管標本をマグヌス法に従い、タイロッド液（37℃）中に懸吊し、その収縮を等尺性ストレンゲージを介して記録した。検体（ $10^{-6}$ 、 $3 \times 10^{-6}$ 、 $10^{-5}$ 、 $3 \times 10^{-5}$ 、 $10^{-4}$ 、 $3 \times 10^{-4}$ 、 $10^{-3}$  g/mL）を添加した際の直接的な作用を調べた他、アセチルコリン（ $10^{-6}$  g/mL）およびエピネフリン（ $10^{-6}$  g/mL）の収縮反応に対する検体（ $10^{-7}$ 、 $10^{-6}$ 、 $3 \times 10^{-6}$ 、 $10^{-5}$ 、 $3 \times 10^{-5}$ 、 $10^{-4}$ 、 $3 \times 10^{-4}$ 、 $10^{-3}$  g/mL）の前処置（4 分間）の影響を検討した。

結 果：検体による直接作用は  $10^{-3}$  g/mL においても認められなかった。一方、アセチルコリンおよびエピネフリンによる収縮反応の抑制が認められたが、いずれも  $3 \times 10^{-4}$  g/mL 以上で認められた作用であった。

#### マウスの消化器系に対する作用

##### マウスの胃腸管輸送能に対する作用

供試動物：dd 系雄マウス、体重 16.0~28.8 g、1 群 8 匹

投与方法：前日から絶食させたマウスに、検体 0.3、1、3、10 および 30 mg/kg を腹腔内

投与し、1時間後に5%活性炭懸濁液（溶媒：5%アラビアゴム液）を経口投与した。動物は活性炭投与後20分に屠殺し、消化管（胃～直腸）を取り出し、消化管全長に対する活性炭移動距離（移動率）を求めた。なお、対照群には30 mg/kgに相当する検体溶液中の溶媒を投与した。

結果：結果を下表に示した。

投与量 (mg/kg)	移動率 (平均)
対照 (ソルベールEX-15含有活性炭)	0.455
フェンプロパトリン 0.3	0.528
1	0.598*
3	0.451
10	0.491
30	0.379

\* 溶媒対照と比較して有意 (P < 0.05, t検定)

検体投与による影響は認められなかった。

1 mg/kgのみで統計学的に有意な亢進が認められたが、用量依存性がないことから、検体による作用とは考えられなかった。

#### ウサギの骨格筋に対する作用

##### ウサギの前脛骨筋収縮に対する作用

供試動物：日本在来白色種雌ウサギ、体重2.5～2.8 kg、3匹

投与方法：ウレタン麻酔下のウサギを背位に固定後、左右後肢大腿骨下端を固定し、前脛骨筋のみをできる限り分離して等尺性ストレングージにつなぎ、電気刺激による反応を描記させた。左右大腿部で総腓骨神経を露出、切断し、中枢端近くに電極を接して間接刺激を、また、前脛骨筋に電極を挿入して直接刺激を加えた。刺激条件は矩形波、超極大刺激電圧で間接刺激0.1 Hz、0.1 msec、直接刺激0.1 Hz、10 msecとした。

検体1、3、10および30 mg/kgを漸増投与方法（投与間隔30分以上）により耳静脈内に投与した。

結果：1 mg/kgでは収縮高に変化はなかったが、3および10 mg/kgでは投与直後から直接および間接刺激のいずれに対しても収縮高の増加が認められた。30 mg/kgではその変化はより明らかとなり、投与後60分においても消失しなかった。

*in vivo*におけるウサギの血液に対する作用

部分トロンボプラスチン時間 (PTT) およびプロトロンビン時間 (PT) に対する作用

供試動物：日本在来白色種ウサギ、体重 2.7~3.4 kg、1 群 3 匹

投与方法：検体 0.3 および 1 mg/kg を耳静脈内に投与した。対照群には 1 mg/kg に相当する検体溶液中の溶媒を投与した。検体投与前と投与後に心臓穿刺により採血し、3.8%クエン酸ナトリウム添加後、遠心して血液を分離し、得られた血漿について PTT 試薬および PT 試薬を用いて PTT および PT を測定した。

結 果：0.3 および 1 mg/kg では PT に有意な変化は認められなかった。

PTT では 1 mg/kg で減少傾向が認められたが、*in vitro*における凝固時間短縮が  $3 \times 10^{-4}$  g/mL 以上の高濃度のみで認められていることから、静脈内投与後の一部の血液に対する高濃度暴露の結果と考えられた。

溶血作用

供試動物：日本在来白色種ウサギ、体重 2.8~3.4 kg、1 群 3 匹

投与方法：検体 0.3 および 1 mg/kg を耳静脈内に投与した。1 mg/kg の検体溶液は調製後、生理食塩液で 3 倍に希釈してから投与した。また、対照群には 1 mg/kg に相当する検体溶液中の溶媒を投与した。検体投与前と投与後 1 時間に心臓穿刺により採血し、ヘパリン処理後、遠心して血液を分離し、得られた血漿中のヘモグロビン濃度をシアンメトヘモグロビン法によって測定し、検体前後の値から溶血作用の有無を調べた。

結 果：0.3 および 1 mg/kg では血漿中ヘモグロビン濃度に溶媒対照と比較して有意な差はなかった。

*in vitro*におけるウサギの血液に対する作用

血液凝固時間に対する作用

供試動物：日本在来白色種ウサギ、体重 2.9~3.5 kg、3 匹

方 法：各種濃度 ( $10^{-5}$ 、 $3 \times 10^{-5}$ 、 $10^{-4}$  および  $3 \times 10^{-4}$  g/mL) の検体 0.1 mL を小試験管に分取して 37°C に保温し、これに心臓穿刺法によりウサギから採取した血液 1 mL を加え、凝固するまでの時間を Lee-White 法変法を用いて測定した。なお、最大濃度の検体溶液と同量の溶媒を含む生理食塩液希釈液および生理食塩液を対照とした。

結 果： $3 \times 10^{-4}$  g/mL で凝固時間がやや短縮された。

#### 溶血作用

供試動物：日本在来白色種ウサギ、体重 2.9～3.3 kg、3 匹（性別は報告書に記載なし）

投与方法：ウサギから心臓穿刺法によって血液を採取しヘパリン処理後、遠心して血液を分離し、10%赤血球浮遊生理食塩水溶液を調製した。

各種濃度（ $10^{-5}$ 、 $3 \times 10^{-5}$ および $10^{-4}$  g/mL）の検体 10 mL に上記の血球浮遊液 0.5 mL を加え、37°C で 2 時間放置し、溶血性の有無を肉眼的に判定した。また、各種検体溶液の溶媒を対照とした。

結果： $3 \times 10^{-5}$  g/mL 以上の濃度で溶血が認められたが、溶媒対照と同程度であった。

#### ラットの腎機能に対する作用

##### ラットの尿排泄に対する作用

供試動物：ウィスター系雄ラット、体重 213～276 g、1 群 5 匹

投与方法：18 時間前から絶食、絶水したラットに検体投与直前、生理食塩水 20 mL/kg を経口投与して負荷を与えた後、検体 1、3 および 10 mg/kg（投与液量 0.1 mL/100 g）を腹腔内投与した。対照群には 10 mg/kg に相当する検体溶液中の溶媒を投与した。投与後 3 時間採尿し、尿量、浸透圧、尿中ナトリウムおよびカリウム濃度、蛋白質、糖、ケトン体、潜血反応、pH について調べた。

結果：各投与群のいずれの測定項目においても対照群と比べて有意な変化は認められなかった。

ケトン体に増加が認められたが、その程度は軽度であり用量との相関性が認められなかったことから、検体による特異的な作用とは考えられなかった。

以上の試験結果より、フェンプロパトリン原体は致死量に比較的近い用量でのみ生体機能に影響を及ぼすことが明らかとなった。主な作用は痙攣を主徴とする中枢神経系、運動系の興奮であり、痙攣による呼吸麻痺が死亡原因となった可能性が高いと考えられた。

フェンプロパトリン原体の「生体の機能に及ぼす影響に関する試験」の総括表

試験項目	動物種	投与経路 (溶媒)	投与量 (mg/kg)	動物数 /群	作用量 (mg/kg)	無作用量 (mg/kg)	結果の概要	
中枢神経系	一般行動 [Irwin 法]	マウス	腹腔内 (ソルボール EX-15 含有メチロ ソルブ)*	0、1、3、 10、30、 100	雄 3 雌 3	3	1	3 mg/kg 以上で警戒性、不安性、攻撃性、筋緊張の亢進、痙攣、挙尾反応等の中枢興奮性反応が用量依存性に認められた。100 mg/kg ではさらに振戦も見られ、雄 3 例全例、雌 2/3 例が死亡した。
	一般症状	ウサギ	静脈内 (ソルボール EX-15 含有メチロ ソルブ)*	1、3、10、 30	3	3	1	3 mg/kg 以上で瞳孔散大、呼吸不規則、呼吸数減少、体温上昇、振戦、痙攣などの症状が用量依存性に見られ、10 mg/kg では 1/3 例、30 mg/kg では 2/3 例が死亡した。
	急性脳波	ウサギ (カラシ不 動化)	静脈内 (ソルボール EX-15 含有メチロ ソルブ)*	0、0.1、 0.3、1、 3	雄 3 (累積 適用)	3	1	3 mg/kg で痙攣波やてんかん波が間欠的に認められ、2/3 例が死亡した。3 mg/kg においても心電図には変化が認められなかった。
	体温	ウサギ	静脈内 (ソルボール EX-15 含有メチロ ソルブ)*	0.1、0.3、 1	雄 3	0.1	—	0.1 mg/kg で 2/3 例において投与後 1 時間より 0.4~0.6℃ の上昇傾向が認められた。0.3 および 1 mg/kg で投与 30 分~1 時間後に 0.4~0.6℃ の軽度の体温上昇が認められた。
呼吸・循環器系	呼吸・血 圧・心拍数	ウサギ (麻酔下)	静脈内 (ソルボール EX-15 含有メチロ ソルブ)*	0、0.3、 1、3、10、 30	雄 3 (累積 適用)	30	10	30 mg/kg で呼吸抑制、持続的な血圧低下、心拍数低下が見られ、3 例全例が死亡した。
自律神経系	瞳孔径	ウサギ	静脈内 (ソルボール EX-15 含有メチロ ソルブ)*	0.3、1	雄 3	—	1	検体投与による影響は認められなかった。

\*: 必要に応じて蒸留水で希釈

(続く)



フェンプロパトリン原体の「生体の機能に及ぼす影響に関する試験」の総括表（続き）

試験項目	動物種	投与経路 (溶媒)	投与量 (mg/kg)	動物数 /群	作用量 (mg/kg)	無作用量 (mg/kg)	結果の概要	
自律神経系	生体位子宮	ウサギ (麻酔下)	静脈内 (ソルボール EX-15 含有メチロ ソルブ)*	0、0.3、 1、3、10、 30	雌3 (累積 適用)	30	10	30 mg/kg で2/3例に子宮運動に明らかな抑制が認められ、そのうち1例が死亡した。
	摘出回腸	モルモット	<i>in vitro</i> (メチロソ ルブ*)	10 <sup>-7</sup> 、 10 <sup>-6</sup> 、 3×10 <sup>-6</sup> 、 10 <sup>-5</sup> 、 3×10 <sup>-5</sup> 、 10 <sup>-4</sup> 、 3×10 <sup>-4</sup> 、 10 <sup>-3</sup> (g/mL)	2~3 (累積 適用)	10 <sup>-4</sup> (g/mL)	3×10 <sup>-5</sup> (g/mL)	10 <sup>-4</sup> g/mL 以上で自動能亢進、3×10 <sup>-4</sup> g/mL 以上でアセチルコリンおよびヒスタミン収縮の抑制、10 <sup>-3</sup> g/mL でニコチン収縮の抑制が認められた。セロトニン収縮の抑制は認められなかった。
	摘出輸精管	モルモット	<i>in vitro</i> (メチロソ ルブ*)	10 <sup>-7</sup> 、 10 <sup>-6</sup> 、 3×10 <sup>-6</sup> 、 10 <sup>-5</sup> 、 3×10 <sup>-5</sup> 、 10 <sup>-4</sup> 、 3×10 <sup>-4</sup> 、 10 <sup>-3</sup> (g/mL)	2~3 (累積 適用)	3×10 <sup>-4</sup> (g/mL)	10 <sup>-4</sup> (g/mL)	直接作用は認められなかった。アセチルコリンおよびエピネフリン収縮は3×10 <sup>-4</sup> g/mL 以上で抑制された。
消化器系	胃腸管輸送能	マウス	腹腔内 (ソルボール EX-15 含有メチロ ソルブ)*	0、0.3、 1、3、10、 30	雄8	—	30	検体投与による影響は認められなかった。
骨格筋	前脛骨筋収縮	ウサギ	静脈内 (ソルボール EX-15 含有メチロ ソルブ)*	1、3、10、 30	雌3 (累積 適用)	3	1	3~30 mg/kg で直接および間接刺激に対する収縮高の増加が用量依存性に認められた。
血液	血液凝固； 部分トロンボ プラスチン時間・プ ロトロンビン時間	ウサギ	静脈内 (ソルボール EX-15 含有メチロ ソルブ)*	0、0.3、 1	3	1	0.3	1 mg/kg で部分トロンボプラスチン時間の低下傾向が認められた。プロトロンビン時間に対する影響はなかった。
	血液凝固時間 [Lee-White 法変法]	ウサギ	<i>in vitro</i> (ソルボール EX-15 を 含むメチロ ソルブ* 含 有生理食 塩液)	10 <sup>-5</sup> 、 3×10 <sup>-5</sup> 、 10 <sup>-4</sup> 、 3×10 <sup>-4</sup> (g/mL)	3	3×10 <sup>-4</sup> (g/mL)	10 <sup>-4</sup> (g/mL)	3×10 <sup>-4</sup> g/mL で凝固時間が軽度短縮された。

\*：必要に応じて蒸留水で希釈

(続く)

フェンプロバトリン原体の「生体の機能に及ぼす影響に関する試験」の総括表（続き）

試験項目	動物種	投与経路 (溶媒)	投与量 (mg/kg)	動物数 /群	作用量 (mg/kg)	無作用量 (mg/kg)	結果の概要	
血液	溶血作用	ウサギ	静脈内 (ソルボール EX-15 含 有メチル ソルブ) <sup>a</sup>	0、0.3、 1	3	—	1	検体投与による影響 は認められなかった。
	溶血作用	ウサギ	<i>in vitro</i> (ソルボール EX-15 を 含むメチ ルソルブ含 有生理食 塩液)	10 <sup>-5</sup> 、 3 × 10 <sup>-5</sup> 、 10 <sup>-4</sup> (g/mL)	3	—	10 <sup>-4</sup> (g/mL)	検体投与による影響 は認められなかった。
腎機能	尿排泄；尿 量、浸透圧、 尿中電解質、 蛋白質、糖、 ケトン体、潜 血反応、pH	ラット	腹腔内 (ソルボール EX-15 含 有メチル ソルブ) <sup>a</sup>	0、1、3、 10	雄 5	—	10	検体投与による影響 は認められなかった。

<sup>a</sup>：必要に応じて蒸留水で希釈

11. 解毒法および治療法

ラットにおけるフェンプロパトリン急性中毒に対するメトカルバモールの治療効果試験

(資料 11)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1986年

検体：フェンプロパトリン原体

検体純度：

治療剤：メトカルバモール10%溶液

供試動物：SD (CD) 系雄ラット、7週齢、1群10匹

観察期間：5～7日間

投与方法：検体をコーンオイルに溶解し、LD<sub>50</sub>値を超える100 mg/kgを経口投与した。振戦が認められた時に治療剤としてメトカルバモールを初回は400 mg/kg、その後は200 mg/kgを腹腔内投与した。

治療剤選択根拠：

観察項目：一般状態、生死について中毒症状が激しい場合には30分毎に、その他の場合には適当な間隔で5～7日間観察した。

結果：結果を下記の表に示した。

処置	平均投薬回数 (回)	中毒症状発現率 (%)					死亡率 (%)
		流涎	筋攣縮	振戦	過敏	間代性痙攣・舞踏病様動作	
無処置	0	0	0	100	50	10	60
メトカルバモール	4.0	0	10	10**	0*	0	0**

無処置対照群との有意差検定はFisherの直接確率検定

\*: P < 0.05、 \*\*: P < 0.01

検体100 mg/kg (LD<sub>50</sub>値を超える量)の経口投与後1.5時間には筋攣縮および軽度の細かい振戦が認められ、投与後3時間には振戦が激しくなり、音に対する過敏症状が発現した。投与後5～11時間に60%の動物が死亡した。生存動物の運動症状は投与後7～11時間に消失した。

メトカルバモールを合計平均4回反復投与することにより、全例を生存させかつ、

運動症状が抑制され、19～30 時間後には発現しなくなった。

以上の結果から、フェンプロパトリン原体のラットにおける毒性作用に対してメトカルバモールは有効な治療効果を示すものと考えられた。

























B. 代謝物を用いた試験成績

(1) のマウスにおける急性経口毒性試験

(資料 混 1)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1981年

検体：

検体純度：

供試動物：ddY系マウス、6週齢、群平均体重：雄 23.9～24.5 g、雌 20.1～20.5 g、  
1群雌雄各10匹

観察期間：14日間

試験方法：それぞれ対照群および2濃度の検体投与群を設け、それらの死亡率からLD<sub>50</sub>値を求めた。

投与方法：検体をコーンオイルで所定濃度に溶解調製した調製液を10 mL/kgの割合で、胃ゾンデを用いて胃内に単回強制経口投与した。対照群にはコーンオイルのみを同様に投与した。

観察・検査項目：中毒症状および生死を投与後4時間まで1時間ごと、以後毎日1回14日間観察した。体重は投与直前、投与後7および14日に測定した。

死亡動物および観察期間終了時の全生存動物について主要組織、臓器の肉眼的病理検査を行った。LD<sub>50</sub>値はLitchfield and Wilcoxonの方法により算出した。



結 果：

投与方法 検 体	経 口	
	投与量 (mg/kg)	0、2500、5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雄雌共 > 5000	雄雌共 > 5000
死亡開始および 終了時間	死亡例なし	死亡例なし
症状発現および 消失時間	—*	—*
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄雌共 2500	雄雌共 2500
死亡例の認められなかった最 高投与量 (mg/kg)	雄雌共 5000	雄雌共 5000

\*: データなし

中毒症状として、両検体とも 5000 mg/kg 群で自発運動減少のみ認められた。

死亡は両検体のいずれの投与量群においても認められなかった。

体重および剖検については、両検体とも投与による影響は認められなかった。

(2)

のマウスにおける急性経口毒性試験

(資料 混2)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1981年

検体：

検体純度：

供試動物：dd系マウス、7週齢、群平均体重：雄 19.6～22.0 g、雌 17.1～18.3 g、  
1群雌雄各10匹

観察期間：14日間

試験方法：対照群および7濃度の検体投与群を設け、それらの死亡率からLD<sub>50</sub>値を求めた。

投与方法：検体をコーンオイルで所定濃度に溶解調製した調製液を10 mL/kgの割合で胃ゾンデを用いて胃内に単回強制経口投与した。対照群にはコーンオイルのみを同様に投与した。

観察・検査項目：中毒症状および生死を投与後4時間まで1時間ごと、以後毎日1回14日間観察した。体重は投与直前、投与後7および14日に測定した。

死亡動物および観察期間終了時の全生存動物について主要組織、臓器の肉眼的病理検査を行った。

LD<sub>50</sub>値はLitchfield and Wilcoxonの方法により算出した。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	0、500、750、1000、1300、1700、2200、2500
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 1450 (1280～1630) 雌 1880 (1450～2430)
死亡開始および 終了時間	投与後1日より開始 投与後4日に終了
症状発現および 消失時間	投与後1時間より発現 投与後5日に消失
毒性徴候の認められなかつた 最高投与量 (mg/kg)	雌雄共 < 500 (全ての投与量で症状が発現した)
死亡例の認められなかつた 最高投与量 (mg/kg)	雄 750 雌 500

中毒症状として、500 mg/kg以上の群で自発運動減少、歩行失調、四肢麻痺、呼吸不規則、呼吸深大に続く呼吸困難、立毛、尿失禁が認められた。

死亡は雄では 1000 mg/kg 以上の群で、雌では 750 mg/kg 以上の群で認められた。  
体重では、1300 mg/kg 群雄で投与後 7 および 14 日に対照群を下回っていた。  
剖検では、検体投与による影響は認められなかった。

(3) の細菌を用いた復帰突然変異試験

(資料 混3)

試験機関：住友化学工業株式会社

[GLP 対応]

報告書作成年：1986年

検 体：

検体純度：

試験方法：ヒスチジン要求性のネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium* TA100、TA98、TA1535、TA1537、TA1538 株) およびトリプトファン要求性の大腸菌 (*Escherichia coli* WP2 *uvrA* 株) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9 mix) の存在下および非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。

検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解し、10~3000  $\mu\text{g}$ /プレートの範囲の6濃度で実施した。試験は2連制とし、ブレインキューベーション法で1回行った。

用量設定根拠：

試験結果：結果を次表に示した。

検体は S9 mix の存在の有無にかかわらず、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数を増加させることはなかった。

一方、S9 mix 存在および非存在下の各菌株に対する陽性対照として用いたメタンスルホン酸メチル、2-ニトロフルオレン、アジ化ナトリウム、ICR-191、*N*-エチル-*N'*-ニトロ-*N*-ニトロソグアニジン、ベンツ ( $\alpha$ ) ピレンおよび2-アミノアントラセンでは明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

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

表中の数値は2連の平均値

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S9 mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537	TA1538
溶媒対照 (DMSO)	0	—	80	9	19	27	11	7
	10	—	88	10	18	19	6	8
	50	—	94	10	17	22	7	12
	100	—	91	12	17	22	9	9
	500#	—	90	13	20	24	9	12
	1000#	—	82	8	16	19	7	12
	3000#	—	125	8	14	13	5	11
陽性対照		—	390 <sup>a)</sup>	283 <sup>b)</sup>	295 <sup>c)</sup>	289 <sup>d)</sup>	1812 <sup>e)</sup>	902 <sup>f)</sup>
溶媒対照 (DMSO)	0	+	91	9	22	44	17	26
	10	+	80	12	20	48	21	31
	50	+	88	11	20	33	23	30
	100	+	90	9	19	43	24	25
	500#	+	80	10	25	35	19	26
	1000#	+	75	10	21	38	19	30
	3000#	+	120	10	21	41	17	28
陽性対照		+	565 <sup>a)</sup>	138 <sup>h)</sup>	492 <sup>i)</sup>	271 <sup>d)</sup>	106 <sup>e)</sup>	125 <sup>f)</sup>

陽性対照

- a) メタンスルホン酸メチル 200  $\mu\text{g}/\text{プレート}$
- b) アジ化ナトリウム 0.5  $\mu\text{g}/\text{プレート}$
- c) *N*-エチル-*N'*-ニトロ-*N*-ニトロソグアニジン 2  $\mu\text{g}/\text{プレート}$
- d) 2-ニトロフルオレン 1  $\mu\text{g}/\text{プレート}$
- e) ICR-191 1  $\mu\text{g}/\text{プレート}$
- f) 2-ニトロフルオレン 2  $\mu\text{g}/\text{プレート}$
- g) ベンツ ( $\alpha$ ) ピレン 5  $\mu\text{g}/\text{プレート}$
- h) 2-アミノアントラセン 2  $\mu\text{g}/\text{プレート}$
- i) 2-アミノアントラセン 80  $\mu\text{g}/\text{プレート}$

# : 検体の析出あり

- (4) の細菌を用いた復帰突然変異試験  
(資料 混4)  
試験機関：住友化学工業株式会社  
[GLP 対応]  
報告書作成年：1986年

検 体：

検体純度：

試験方法：ヒスチジン要求性のネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium* TA100、TA98、TA1535、TA1537、TA1538 株) およびトリプトファン要求性の大腸菌 (*Escherichia coli* WP2 *uvrA* 株) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9 mix) の存在下および非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。  
検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解し、100~5000  $\mu\text{g}$ /プレートの範囲の6濃度で実施した。試験は2連制とし、プレインキュベーション法で1回行った。

用量設定根拠：

試験結果：結果を次表に示した。

検体は S9 mix の存在の有無にかかわらず、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数を増加させることはなかった。

一方、S9 mix 存在および非存在下の各菌株に対する陽性対照として用いたメタンスルホン酸メチル、2-ニトロフルオレン、アジ化ナトリウム、ICR-191、*N*-エチル-*N'*-ニトロ-*N*-ニトロソグアニジン、ベンツ ( $\alpha$ ) ピレンおよび2-アミノアントラセンでは明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

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

表中の数値は2連の平均値

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S9 mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537	TA1538
溶媒対照 (DMSO)	0	—	93	8	18	26	7	12
	100	—	92	6	22	24	8	10
	200	—	94	9	19	25	6	9
	500	—	85	9	18	24	6	10
	1000	—	86	8	21	21	10	10
	2000	—	90	7	18	22	6	12
	5000#	—	92	14	17	27	11	11
陽性対照		—	302 <sup>a)</sup>	288 <sup>b)</sup>	508 <sup>c)</sup>	312 <sup>d)</sup>	1439 <sup>e)</sup>	735 <sup>f)</sup>
溶媒対照 (DMSO)	0	+	84	9	14	36	18	15
	100	+	79	9	19	39	18	22
	200	+	78	8	22	40	20	21
	500	+	78	7	19	41	19	21
	1000	+	76	8	18	40	13	24
	2000	+	84	7	21	41	15	20
	5000#	+	86	8	21	40	21	21
陽性対照		+	673 <sup>g)</sup>	121 <sup>h)</sup>	436 <sup>i)</sup>	375 <sup>g)</sup>	106 <sup>g)</sup>	122 <sup>g)</sup>

陽性対照

- |   |                               |
|---|-------------------------------|
| a) メタンスルホン酸メチル  | 200 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ |
| b) アジ化ナトリウム   | 0.5 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ |
| c) <i>N</i> -エチル- <i>N'</i> -ニトロ- <i>N</i> -ニトロソグアニジン | 2 $\mu\text{g}/\text{プレート}$   |
| d) 2-ニトロフルオレン   | 1 $\mu\text{g}/\text{プレート}$   |
| e) ICR-191  | 1 $\mu\text{g}/\text{プレート}$   |
| f) 2-ニトロフルオレン   | 2 $\mu\text{g}/\text{プレート}$   |
| g) ベンツ ( $\alpha$ ) ピレン                               | 5 $\mu\text{g}/\text{プレート}$   |
| h) 2-アミノアントラセン  | 2 $\mu\text{g}/\text{プレート}$   |
| i) 2-アミノアントラセン  | 80 $\mu\text{g}/\text{プレート}$  |

# : 検体の析出あり

- (5) の細菌を用いた復帰突然変異試験  
(資料 混5)  
試験機関：住友化学工業株式会社  
[GLP 対応]  
報告書作成年：1986年

検 体：

検体純度：

試験方法：ヒスチジン要求性のネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium* TA100、TA98、TA1535、TA1537、TA1538 株) およびトリプトファン要求性の大腸菌 (*Escherichia coli* WP2 *uvrA* 株) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9 mix) の存在下および非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。  
検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解し、5~5000  $\mu\text{g}$ /プレート の範囲の6濃度で実施した。試験は2連制とし、プレインキュベーション法で1回行った。

用量設定根拠：

試験結果：結果を次表に示した。

検体は S9 mix の存在の有無にかかわらず、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数を増加させることはなかった。

一方、S9 mix 存在および非存在下の各菌株に対する陽性対照として用いたメタンスルホン酸メチル、2-ニトロフルオレン、アジ化ナトリウム、ICR-191、*N*-エチル-*N'*-ニトロ-*N*-ニトロソグアニジン、ベンツ ( $\alpha$ ) ピレンおよび2-アミノアントラセンでは明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

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



表中の数値は2連の平均値

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S9 mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537	TA1538
溶媒対照 (DMSO)	0	—	78	11	17	28	8	14
	5	—	87	11	NT	NT	7	7
	10	—	87	9	19	24	11	9
	50	—	97*	10	22	22	7*	11
	100	—	91*	14	25	22	9*	11*
	500	—	81*	8*	18	12	7*	11*
	1000	—	T	5*	18	11	T	9*
	5000	—	NT	NT	15	9	NT	NT
陽性対照		—	350 <sup>a)</sup>	257 <sup>b)</sup>	331 <sup>c)</sup>	356 <sup>d)</sup>	1810 <sup>e)</sup>	928 <sup>f)</sup>
溶媒対照 (DMSO)	0	+	88	10	20	38	22	31
	5	+	100	8	NT	NT	25	34
	10	+	89	8	24	47	25	33
	50	+	99	12	18	42	23	20
	100	+	87	11	25	37	23	16*
	500	+	74*	9*	24	30	21*	T
	1000	+	T	7*	21	31*	T	T
	5000	+	NT	NT	16	4*	NT	NT
陽性対照		+	661 <sup>a)</sup>	117 <sup>b)</sup>	548 <sup>i)</sup>	287 <sup>d)</sup>	100 <sup>e)</sup>	115 <sup>f)</sup>

陽性対照

- a) メタンスルホン酸メチル 200  $\mu\text{g}/\text{プレート}$
- b) アジ化ナトリウム 0.5  $\mu\text{g}/\text{プレート}$
- c) *N*-エチル-*N'*-ニトロ-*N*-ニトロソグアニジン 2  $\mu\text{g}/\text{プレート}$
- d) 2-ニトロフルオレン 1  $\mu\text{g}/\text{プレート}$
- e) ICR-191 1  $\mu\text{g}/\text{プレート}$
- f) 2-ニトロフルオレン 2  $\mu\text{g}/\text{プレート}$
- g) ベンツ ( $\alpha$ ) ピレン 5  $\mu\text{g}/\text{プレート}$
- h) 2-アミノアントラセン 2  $\mu\text{g}/\text{プレート}$
- i) 2-アミノアントラセン 80  $\mu\text{g}/\text{プレート}$

T : 致死

NT : 試験せず

\* : 生育阻害あり

(6) の細菌を用いた復帰突然変異試験

(資料 混6)

試験機関：住友化学工業株式会社

[GLP 対応]

報告書作成年：1986年

検 体：

検体純度：

試験方法：ヒスチジン要求性のネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium* TA100, TA98, TA1535, TA1537, TA1538 株) およびトリプトファン要求性の大腸菌 (*Escherichia coli* WP2 *uvrA* 株) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9 mix) の存在および非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。

検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解し、100~5000  $\mu\text{g}$ /プレートの範囲の6濃度で実施した。試験は2連制とし、ブレインキュベーション法で1回行った。

用量設定根拠：

試験結果：結果を次表に示した。

検体は S9 mix の存在の有無にかかわらず、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数を増加させることはなかった。

一方、S9 mix 存在および非存在下の各菌株に対する陽性対照として用いたメタンスルホン酸メチル、2-ニトロフルオレン、アジ化ナトリウム、ICR-191、*N*-エチル-*N'*-ニトロ-*N*-ニトロソグアニジン、ベンツ ( $\alpha$ ) ピレンおよび2-アミノアントラセンでは明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果から、は代謝活性化の有無にかかわらず  
本試験条件下で復帰変異誘発性を有しないと判断した。

表中の数値は2連の平均値

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S9 mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537	TA1538
溶媒対照 (DMSO)	0	—	73	9	21	19	6	7
	100	—	82	9	19	19	9	9
	200	—	71	6	17	18	4	10
	500	—	68	7	12	21	6	7
	1000	—	105	4	19	12	6	7
	2000	—	T	12	18	21	11	6
	5000	—	T	6*	15	13	8	5*
陽性対照		—	364 <sup>a)</sup>	264 <sup>b)</sup>	277 <sup>c)</sup>	305 <sup>d)</sup>	1725 <sup>e)</sup>	699 <sup>f)</sup>
溶媒対照 (DMSO)	0	+	83	9	17	44	19	25
	100	+	78	6	19	39	19	28
	200	+	84	8	19	40	27	27
	500	+	76	11	17	36	29	33
	1000	+	63	9	18	39	33	30
	2000	+	76	5	22	36	32	28
	5000	+	54*	9*	15	24	13*	18
陽性対照		+	599 <sup>g)</sup>	145 <sup>h)</sup>	496 <sup>i)</sup>	286 <sup>g)</sup>	101 <sup>g)</sup>	111 <sup>g)</sup>

陽性対照

- |   |                               |
|---|-------------------------------|
| a) メタンスルホン酸メチル  | 200 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ |
| b) アジ化ナトリウム   | 0.5 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ |
| c) <i>N</i> -エチル- <i>N'</i> -ニトロ- <i>N</i> -ニトロソグアニジン | 2 $\mu\text{g}/\text{プレート}$   |
| d) 2-ニトロフルオレン   | 1 $\mu\text{g}/\text{プレート}$   |
| e) ICR-191  | 1 $\mu\text{g}/\text{プレート}$   |
| f) 2-ニトロフルオレン   | 2 $\mu\text{g}/\text{プレート}$   |
| g) ベンツ ( $\alpha$ ) ピレン                               | 5 $\mu\text{g}/\text{プレート}$   |
| h) 2-アミノアントラセン  | 2 $\mu\text{g}/\text{プレート}$   |
| i) 2-アミノアントラセン  | 80 $\mu\text{g}/\text{プレート}$  |

T: 致死

\*: 生育阻害あり

<代謝物>

(1) フェンプロパトリン代謝物 TPA-CH<sub>2</sub>OH-lactone のマウスにおける急性経口毒性試験

(資料代1)

試験機関：住友化学工業株式会社

[GLP 対応]

報告書作成年：1986年

検体：フェンプロパトリン代謝物 TPA-CH<sub>2</sub>OH-lactone

検体純度：

供試動物：ICR系マウス、6週齢、体重：雄 24.2~28.4 g、雌 18.5~22.8 g、  
1群雌雄各5匹

観察期間：14日間

試験方法：対照群および6濃度の検体投与群を設け、それらの死亡率から LD<sub>50</sub> 値を求めた。

投与方法：検体をコーンオイルで所定濃度に溶解調製した調製液を 10 mL/kg の割合で、胃ゾンデを用いて胃内に単回強制経口投与した。対照群にはコーンオイルのみを同様に投与した。投与前 12 時間および投与後 4 時間絶食した。

観察・検査項目：中毒症状および生死を投与後 10、30 分、1、2、4 時間および以後毎日 1 回 14 日間観察した。体重は投与直前、投与後 7 および 14 日に測定した。

死亡動物および観察期間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。

LD<sub>50</sub> 値は Litchfield-Wilcoxon 法により算出した。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	0、500、1000、2500、3100、4000、5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雄 3100 (2100~4600) 雌 > 5000
死亡開始および 終了時間	投与後 1 時間より開始、 投与後 2 日に終了
症状発現および 消失時間	投与後 10 分より発現、 投与後 3 日に消失
毒性徴候の認められなかつた 最高投与量 (mg/kg)	雄雌共 500
死亡例の認められなかつた 最高投与量 (mg/kg)	雄 500 雌 3100

中毒症状として、1000 mg/kg 以上の群で自発運動減少、歩行失調、四肢麻痺、正向反射消失、呼吸不規則、呼吸困難、体温低下が認められた。症状は投与後 10 分から発現し、3 日以内に消失した。

死亡は 1000 mg/kg 以上の群雄、4000 mg/kg 群雌に認められた。

体重および剖検では、検体投与による影響は認められなかった。

(2) フェンプロパトリン代謝物  $\text{TMPA-CH}_2\text{OH-lactone}$  の細菌を用いた復帰突然変異試験

(資料 代 2)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1983年

検 体：フェンプロパトリン代謝物  $\text{TMPA-CH}_2\text{OH-lactone}$

検体純度：

試験方法：ヒスチジン要求性のネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium* TA100、TA98、TA1535、TA1537、TA1538 株) およびトリプトファン要求性の大腸菌 (*Escherichia coli* WP2 *uvrA* 株) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9 mix) の存在下および非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。

検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解し、10~5000  $\mu\text{g}$ /プレートの範囲の6濃度で実施した。試験は2連制とし、プレインキュベーション法で2回行った。

用量設定根拠：

試験結果：結果を次表に示した。

2回の試験において、検体は S9 mix の存在の有無にかかわらず、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数を増加させることはなかった。

一方、S9 mix 存在および非存在下の各菌株に対する陽性対照として用いたメタンサルホン酸メチル、2-ニトロフルオレン、9-アミノアクリジン、*N*-エチル-*N'*-ニトロ-*N*-ニトロソグアニジン、ベンツ ( $\alpha$ ) ピレンおよび 2-アミノアントラセンでは各菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果から、フェンプロパトリン代謝物  $\text{TMPA-CH}_2\text{OH-lactone}$  は代謝活性化の有無にかかわらず本試験条件下で復帰変異誘発性を有しないと判断された。

試験 1

表中の数値は 2 連の平均値

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S9 mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537	TA1538
溶媒対照 (DMSO)	0	—	107	4	18	36	13	10
TMPA-CH <sub>2</sub> OH-lactone	10	—	111	10	20	35	14	11
	50	—	107	6	12	32	13	11
	100	—	121	10	11	36	9	11
	500	—	124	4	13	38	10	11
	1000	—	108	5	13	42	9	11
	5000	—	114	8	16	47	12	10
陽性対照		—	448 <sup>a)</sup>	1149 <sup>b)</sup>	439 <sup>c)</sup>	123 <sup>d)</sup>	1142 <sup>e)</sup>	147 <sup>f)</sup>
溶媒対照 (DMSO)	0	+	95	10	14	36	18	21
TMPA-CH <sub>2</sub> OH-lactone	10	+	83	6	19	35	13	27
	50	+	86	8	16	32	15	31
	100	+	93	9	19	41	20	29
	500	+	86	8	21	42	10	26
	1000	+	79	8	18	13	13	29
	5000	+	91	9	16	17	13	33
陽性対照		+	672 <sup>g)</sup>	21 <sup>h)</sup>	174 <sup>i)</sup>	192 <sup>g)</sup>	35 <sup>g)</sup>	165 <sup>g)</sup>

陽性対照

- a) メタンスルホン酸メチル 200  $\mu\text{g}/\text{プレート}$
- b) *N*-エチル-*N'*-ニトロ-*N*-ニトロソグアニジン 5  $\mu\text{g}/\text{プレート}$
- c) *N*-エチル-*N'*-ニトロ-*N*-ニトロソグアニジン 2  $\mu\text{g}/\text{プレート}$
- d) 2-ニトロフルオレン 1  $\mu\text{g}/\text{プレート}$
- e) 9-アミノアクリジン 80  $\mu\text{g}/\text{プレート}$
- f) 2-ニトロフルオレン 2  $\mu\text{g}/\text{プレート}$
- g) ベンツ ( $\alpha$ ) ピレン 5  $\mu\text{g}/\text{プレート}$
- h) 2-アミノアントラセン 2  $\mu\text{g}/\text{プレート}$
- i) 2-アミノアントラセン 80  $\mu\text{g}/\text{プレート}$

試験 2

表中の数値は 2 連の平均値

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S9 mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537	TA1538
溶媒対照 (DMSO)	0	—	173	4	8	31	9	15
TMPA-CH <sub>2</sub> OH-lactone	10	—	148	3	14	27	12	11
	50	—	163	5	8	28	5	8
	100	—	167	3	13	24	7	13
	500	—	153	4	9	23	8	11
	1000	—	152	7	10	26	10	7
	5000	—	172	4	10	23	9	8
陽性対照		—	371 <sup>a)</sup>	399 <sup>b)</sup>	331 <sup>c)</sup>	108 <sup>d)</sup>	712 <sup>e)</sup>	227 <sup>f)</sup>
溶媒対照 (DMSO)	0	+	100	6	16	28	9	24
TMPA-CH <sub>2</sub> OH-lactone	10	+	111	5	11	23	10	16
	50	+	119	4	11	26	9	16
	100	+	104	6	11	27	11	27
	500	+	98	6	15	34	9	20
	1000	+	112	5	10	24	4	28
	5000	+	110	6	14	36	9	39
陽性対照		+	763 <sup>g)</sup>	16 <sup>h)</sup>	273 <sup>i)</sup>	288 <sup>g)</sup>	31 <sup>g)</sup>	236 <sup>g)</sup>

陽性対照

- a) メタンスルホン酸メチル 200  $\mu\text{g}/\text{プレート}$
- b) *N*-エチル-*N'*-ニトロ-*N*-ニトロソグアニジン 5  $\mu\text{g}/\text{プレート}$
- c) *N*-エチル-*N'*-ニトロ-*N*-ニトロソグアニジン 2  $\mu\text{g}/\text{プレート}$
- d) 2-ニトロフルオレン 1  $\mu\text{g}/\text{プレート}$
- e) 9-アミノアクリジン 80  $\mu\text{g}/\text{プレート}$
- f) 2-ニトロフルオレン 2  $\mu\text{g}/\text{プレート}$
- g) ベンツ ( $\alpha$ ) ピレン 5  $\mu\text{g}/\text{プレート}$
- h) 2-アミノアントラセン 2  $\mu\text{g}/\text{プレート}$
- i) 2-アミノアントラセン 80  $\mu\text{g}/\text{プレート}$



(3) フェンプロパトリン代謝物PBaldのマウスにおける急性腹腔内毒性試験

(資料 代3)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1979年

検 体：フェンプロパトリン代謝物 PBald

検体純度：

供試動物：dd系マウス、6~7週齢、体重：雄20~23g、雌18~20g、一群雌雄各10匹

観察期間：14日間

試験方法：8濃度の検体投与群を設け、それらの死亡率からLD<sub>50</sub>値を求めた。

投与方法：検体を10% Tween-80溶液に懸濁させて、腹腔内投与した。投与液量は5または10mL/kgとした。

観察・検査項目：中毒症状および生死を、14日間毎日観察した。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なった。

LD<sub>50</sub>値はLitchfield & Wilcoxon法により算出した。

結果：

投与方法	腹腔内
投与量 (mg/kg)	100、130、170、220、285、385、500、650
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 415(374~459) 雌 416(360~481)
死亡開始時間および 終了時間	投与後1日から開始 投与後1日に終了 (ほとんどは2時間以内)
症状発現時間および 消失時間	投与後20分から発現 投与後24時間以内に消失
毒性兆候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄雌共に 130
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄雌共に 285

中毒症状としては、過敏、立毛、筋の線維性収縮、流涎、間代性痙攣、四肢麻痺、運動失調、不規則呼吸、呼吸困難が認められた。

また、死亡および生存したマウスについて、全身の主な臓器・組織を肉眼的に観察したが、特記すべき変化は認められなかった。

(4) フェンプロパトリン代謝物 PBald の細菌を用いた復帰突然変異試験

(資料 代4)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1985年

検 体：フェンプロパトリン代謝物 PBald (R-POAL)

検体純度：

試験方法：ヒスチジン要求性のネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 株) 及びトリプトファン要求性の大腸菌 (*Escherichia coli* WP2uvrA 株) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9 mix) の存在下及び非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。

検体は DMSO に溶解し、S9 mix 存在下では 10~500 µg/プレート (TA100 株) あるいは 5~200 µg/プレート (TA100 以外の株) の範囲の 6 濃度、S9 mix 非存在下では 5~200 µg/プレート (TA100 株) あるいは 2~100 µg/プレート (TA100 以外の株) の範囲の 6 濃度で実施した。試験は 2 連制とし、プレインキュベーション法で 1 回行った。

[濃度設定根拠]：

試験結果：結果を次表に示した。

検体は S9 mix の有無にかかわらず、いずれの用量においても、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数を増加させなかった。

一方、陽性対照として用いたメタンスルホン酸メチル、2-ニトロフルオレン、アジ化ナトリウム、9-アミノアクリジン、2-アミノアントラセン、*N*-エチル-*N'*-ニトロ-*N*-ニトロソグアニジン及びベンツ(α)ピレンでは全ての試験菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、PBald は代謝活性化の有無にかかわらず本試験条件下で復帰変異誘発性を有しないものと判断される。

(表中の数値は2反復の平均値)

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/$ プレート)	S9 mix の 有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			WP2uvrA	TA100	TA1535	TA98	TA1537	TA1538
対照 (DMSO)	0	-	35	128	9	35	10	14
PBald	2	-	22	NT	16	27	13	15
	5	-	25	131	10	27	9	10
	10	-	23	143	13	21	10	13
	20	-	25	137	14	34	16	16
	50	-	20	144	14	27	11	12
	100	-	0 T)	93	0 T)	0 T)	0 T)	0 T)
	200	-	NT	0 T)	NT	NT	NT	NT
対照 (DMSO)	0	+	34	101	18	52	31	40
PBald	5	+	33	NT	13	52	26	33
	10	+	25	98	11	47	34	30
	20	+	34	104	17	51	36	30
	50	+	31	107	13	45	36	32
	100	+	29	90	11	42	29	28
	200	+	27 T)	75	0 T)	0 T)	0 T)	0 T)
	500	+	NT	0 T)	NT	NT	NT	NT
* 陽性 対照	ENNG	2	-	370				
	MMS	200	-		471			
	Na-azide	0.5	-			321		
	2-NF	1	-				353	
		2	-					844
	9-AA	80	-				738	
	2-AA	80	+	509				
		2	+			181		
B[ $\alpha$ ]P	5	+		776		571	226	

\*陽性対照物質

ENNG: *N*-エチル-*N'*-ニトロ-*N*-ニトロソグアニジン

MMS: メタンサルホン酸メチル

Na-azide: アジ化ナトリウム

2-NF: 2-ニトロフルオレン

9-AA: 9-アミノアクリジン

2-AA: 2-アミノアントラセン

B[ $\alpha$ ]P: ベンツ( $\alpha$ )ピレン

T): 致死作用を示す

NT: 試験せず

C. 製剤を用いた試験成績

1. フェンプロパトリン 10%乳剤

(1) フェンプロパトリン 10%乳剤のラットにおける急性経口および急性経皮毒性試験

(資料 製1-1)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1978年

検体：フェンプロパトリン 10%乳剤 (ロディー乳剤)

検体純度：10%乳剤

[組成]	フェンプロパトリン	10.0%
	有機溶剤、界面活性剤等	90.0%

供試動物：SD系ラット、7~8週齢(入荷時)、1群雌雄各10匹、

群平均体重：(経口投与) 雄 185~199 g、雌 141~158 g

(経皮投与) 雄 222~229 g、雌 161~163 g

観察期間：14日間

試験方法：経口投与では対照群および11濃度、経皮投与では3濃度の検体投与群を設け、それらの死亡率からそれぞれLD<sub>50</sub>値を求めた。

投与方法：(経口投与)

検体を蒸留水で所定濃度に懸濁調製し、その調製液を10 mL/kgの割合で胃内に単回強制経口投与した。対照群は蒸留水のみを同様に投与した。

(経皮投与)

検体を蒸留水で所定濃度に懸濁調製し、5 mL/kgの割合で剪毛した背部皮膚(約30cm<sup>2</sup>)に塗布し、サージカルテープで閉塞した。閉塞24時間後、テープを除去し塗布部位をジエチルエーテルに浸した脱脂綿で清拭した。

観察・検査項目：中毒症状および生死を毎日、14日間観察した。体重は投与直前、投与後7および14日に測定した。また、死亡動物については、死亡時に体重を測定した。

途中死亡動物および観察期間終了時の全生存動物について主要組織、臓器の肉眼的病理検査を行った。

LD<sub>50</sub>値はLitchfield-Wilcoxon法により算出した。

結 果：経口投与

投与方法	経 口
投与量 (mg/kg)	0、10、50、65、85、100、130、 170、220、285、385、500
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 143 (124~165) 雌 123 (100~152)
死亡開始および 終了時間	投与後 1 時間より開始、 投与後 3 時間に終了
症状発現および 消失時間	投与後 15 分より発現、 投与後 1 日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄雌共 10
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄雌共 85

中毒症状として、50 mg/kg 以上の群で投与後 15~20 分に自発運動減少、筋攣縮、振戦、流涎、尿失禁、過敏、流涙、呼吸促迫あるいは不規則呼吸、呼吸困難、食欲不振、後肢麻痺、正向反射消失が認められたが、生存動物では 24 時間以内に消失した。

死亡は 100 mg/kg 以上の投与群で投与後 1~3 時間認められた。  
体重および剖検では検体投与による影響は認められなかった。

経皮投与

投与方法	経 皮
投与量 (mg/kg)	1000、2500、5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雄雌共 > 5000
死亡開始および 終了時間	投与後 2 日より開始、 投与後 3 日に終了
症状発現および 消失時間	投与後 16 時間より発現、 投与後 7 日に消失
毒性徴候の認められなかった最 高投与量 (mg/kg)	雄雌共 1000
死亡例の認められなかった最高 投与量 (mg/kg)	雄 5000 雌 2500

中毒症状として、2500 mg/kg 以上の群で投与後 16～24 時間に自発運動減少、筋攣縮、振戦、流涎、尿失禁、過敏、流涙、呼吸促迫あるいは不規則呼吸、呼吸困難、食欲不振、後肢麻痺、正向反射消失が認められたが、生存動物の中毒症状は投与後 5～7 日には消失した。

死亡は 5000 mg/kg の投与群雌で認められた。

体重および剖検では検体投与による影響は認められなかった。また、経皮投与部位の皮膚にも異常は認められなかった。

(2) フェンプロパトリン 10%乳剤のマウスにおける急性経口毒性試験

(資料 製1-2)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1978年

検体：フェンプロパトリン 10%乳剤 (ロディー乳剤)

検体純度：10%乳剤

[組成]	フェンプロパトリン	10.0%
	有機溶剤、界面活性剤等	90.0%

供試動物：dd系マウス、7週齢(入荷時)、体重(入荷時)：雌雄 18~22 g、

1群雌雄各 10匹

観察期間：14日間

試験方法：対照群および5濃度の検体投与群を設け、それらの死亡率からLD<sub>50</sub>値を求めた。

投与方法：検体を蒸留水で所定濃度に懸濁調製し、20 mL/kgの割合で単回強制経口投与した。

対照群には蒸留水のみを同様に投与した。

観察・検査項目：中毒症状および生死を14日間観察し、途中死亡動物および観察期間終了時の全生存動物について主要組織、臓器の肉眼的病理検査を行った。

LD<sub>50</sub>値はLitchfield-Wilcoxon法により算出した。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	0、100、130、170、220、285
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 162 (144~182) 雌 164 (148~182)
死亡開始および 終了時間	投与後1時間より開始、 投与後2時間に終了
症状発現および 消失時間	投与後15分より発現、 投与後1日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄雌共 100
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄雌共 100

中毒症状として、130 mg/kg以上の群において投与後15~20分に自発運動減少、筋攣縮、振戦、流涎、尿失禁、過敏、流涙、呼吸促迫あるいは不規則呼吸、呼吸困難、食欲不振、後肢麻痺および正向反射消失が見られた。生存動物では中

毒症状は24時間以内に消失した。

死亡は130 mg/kg以上の群で投与後1～2時間に認められた。

剖検では、検体投与による影響は認められなかった。



(3) フェンプロパトリン 10%乳剤のウサギにおける急性経皮毒性試験

(資料 製1-3)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1978年

検体：フェンプロパトリン 10%乳剤 (ロディー乳剤)

検体純度：10%乳剤

[組成]	フェンプロパトリン	10.0%
	有機溶剤、界面活性剤等	90.0%

供試動物：日本在来白色種ウサギ、群平均体重：雄 2.01~2.10 kg、雌 1.92~1.94 kg、  
1群雌雄各6匹

観察期間：14日間

試験方法：対照群および5000 mg/kg 投与群を設け、それらの死亡率からLD<sub>50</sub>値を求めた。

投与方法：体表面積の12%に相当する背部を剪毛し、擦過傷をつけた。この部位に検体を5000 mg/kgの割合で含浸させたリント布(12×16 cm)を貼付し、サージカルテープで24時間閉塞した。閉塞終了後リント布を除去し、貼付部位を洗浄剤の入った微温湯に浸した脱脂綿で清拭した。対照群には蒸留水のみを同様に処置した。

観察・検査項目：中毒症状および生死を貼付後最初の10時間は2時間ごと、以後毎日2回14日間観察し、観察期間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。体重は投与直前、投与後48時間、1週および2週に測定した。

結果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	0、5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雄雌共 > 5000
死亡開始および終了時間	死亡例なし
症状発現および消失時間	症状発現なし
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雄雌共 5000
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雄雌共 5000

中毒症状および死亡は認められなかった。

体重では、雌で投与後 48 時間に軽度な体重減少が認められたが、雄では検体投与による影響は認められなかった。

剖検所見では、貼付部位に紅斑と痂皮が観察された以外は検体投与による影響は認められなかった。

(4) フェンプロパトリン 10%乳剤のウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 製 1-4)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1982年

検 体：フェンプロパトリン 10%乳剤 (ロディー乳剤)

検体純度：10%乳剤

[組 成]	フェンプロパトリン	10.0%
	有機溶剤、界面活性剤等	90.0%

供試動物：ニュージーランドホホワイト種雄ウサギ、購入時体重 2.15~2.54 kg、1群6匹

観察期間：14日間

投与方法：背部を剃毛し、4分割した領域の対角線上に並んだ2箇所「#」型の傷をつけた。その有傷および無傷部位に、検体 0.5 mL を含ませたリント布 (1 × 1 インチ) を貼付して 24 時間閉塞適用した。適用後、リント布を取り除き貼付部位を清拭した。

観察項目：適用後 24、48、72 時間、7 日および 14 日に Draize の判定基準で点数化し、一次刺激性指数を求めて評価した。

結 果：観察された刺激性変化は次頁の表のとおりであった。

適用 24 時間後、無傷皮膚および有傷皮膚のすべてにおいて、明らかな紅斑および軽度ないし非常に軽度の浮腫が認められ、紅斑は 7 日後には痂皮となり、紅斑、浮腫ともに、14 日後にはすべて消失した。これらの変化については、無傷皮膚と有傷皮膚の間に差はなく、一次刺激性指数は 3.96 であった。

以上の結果から、フェンプロパトリン 10%乳剤のウサギの皮膚に対する刺激性は中等度と判定された。

動物 番号	皮膚部位		最高 評点	観察項目／適用後時間										一次刺 激性指 数
				紅斑・痂皮					浮腫					
				24 時間	48 時間	72 時間	7日	14日	24 時間	48 時間	72 時間	7日	14日	
1	無傷	右	4	2	3	3	4	0	2	2	2	1	0	5.00
		左	4	2	3	4	4	0	2	2	3	1	0	
	有傷	右	4	2	3	3	4	0	2	2	2	1	0	
		左	4	2	3	4	4	0	2	2	3	1	0	
2	無傷	右	4	2	3	3	4	0	1	1	1	1	0	3.50
		左	4	2	3	3	4	0	1	1	1	1	0	
	有傷	右	4	2	3	3	4	0	1	1	1	1	0	
		左	4	2	3	3	4	0	1	1	1	1	0	
3	無傷	右	4	2	2	3	4	0	2	1	1	1	0	3.75
		左	4	2	2	3	4	0	2	1	1	1	0	
	有傷	右	4	2	2	2	4	0	2	1	1	1	0	
		左	4	2	2	2	4	0	2	1	1	1	0	
4	無傷	右	4	2	3	3	4	0	2	1	1	1	0	4.00
		左	4	2	3	3	4	0	2	1	1	1	0	
	有傷	右	4	2	3	3	4	0	2	1	1	1	0	
		左	4	2	3	3	4	0	2	1	1	1	0	
5	無傷	右	4	2	2	2	4	0	2	1	1	1	0	3.50
		左	4	2	2	2	4	0	2	1	1	1	0	
	有傷	右	4	2	2	2	4	0	2	1	1	1	0	
		左	4	2	2	2	4	0	2	1	1	1	0	
6	無傷	右	4	2	3	4	4	0	1	1	1	1	0	4.00
		左	4	2	3	4	4	0	1	1	1	1	0	
	有傷	右	4	2	3	4	4	0	1	1	1	1	0	
		左	4	2	3	4	4	0	1	1	1	1	0	
小計	無傷	右	24	12	16	18	24	0	10	7	7	6	0	23.75
		左	24	12	16	19	24	0	10	7	8	6	0	
	有傷	右	24	12	16	17	24	0	10	7	7	6	0	
		左	24	12	16	18	24	0	10	7	8	6	0	
平均	無傷	右	4.0	2.0	2.7	3.0	4.0	0	1.7	1.2	1.2	1	0	3.96
		左	4.0	2.0	2.7	3.2	4.0	0	1.7	1.2	1.3	1	0	
	有傷	右	4.0	2.0	2.7	2.8	4.0	0	1.7	1.2	1.2	1	0	
		左	4.0	2.0	2.7	3.0	4.0	0	1.7	1.2	1.3	1	0	

(5) フェンプロパトリン 10%乳剤の 500 倍希釈液のウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 製 1-5)

試験機関：住友化学工業株式会社

[GLP 対応]

報告書作成年：1986 年

検 体：フェンプロパトリン 10%乳剤（ロディー乳剤）の 500 倍希釈液

検体純度：10%乳剤を蒸留水で 500 倍に希釈

[組 成] (10%乳剤)

フェンプロパトリン 10.0%

有機溶剤、界面活性剤等 90.0%

供試動物：ニュージーランドホホワイト種ウサギ、体重 2.25~2.57 kg、1 群雌雄各 3 匹

観察期間：72 時間

投与方法：背部を約 15 × 15 cm の広さに剃毛し、正中線をはさんだ左右の 1 箇所ずつ計 2 箇所を適用部位とし、1 箇所に「#」型の傷をつけた。有傷および無傷部位に、検体 0.5 mL を含ませたリント布 (2.5 × 2.5 cm) を貼付して 4 時間閉塞適用した。適用後、リント布を取り除き、水を含ませた脱脂綿で貼付部位を清拭した。

観察項目：適用 4.5、24、48 および 72 時間後に Draize の判定基準で点数化し、一次刺激性指数を求めて評価した。

結 果：観察された刺激性変化は次頁表のとおりであった。

観察期間を通して、無傷部位、有傷部位いずれにも紅斑、浮腫等の局所反応を認めなかった。

以上の結果から、フェンプロパトリン 10%乳剤の 500 倍希釈液はウサギの皮膚に対して刺激性なしと判定した。

適用部位	動物番号	項目	最高 評点	適用後の経過時間			
				4.5時間	24時間	48時間	72時間
無傷皮膚	7 (雄)	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
	8 (雌)	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
	9 (雄)	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
	10 (雌)	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
	11 (雄)	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
	12 (雌)	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
	小計	紅斑・痂皮	24	0	0	0	0
		浮腫	24	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4.0	0	0	0	0	
	浮腫	4.0	0	0	0	0	
有傷皮膚	7 (雄)	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
	8 (雌)	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
	9 (雄)	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
	10 (雌)	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
	11 (雄)	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
	12 (雌)	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
	小計	紅斑・痂皮	24	0	0	0	0
		浮腫	24	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4.0	0	0	0	0	
	浮腫	4.0	0	0	0	0	

(6) フェンプロパトリン 10%乳剤のウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 製 1-6)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1982年

検 体：フェンプロパトリン 10%乳剤 (ロディー乳剤)

検体純度：10%乳剤

[組 成]	フェンプロパトリン	10.0%
	有機溶剤、界面活性剤等	90.0%

供試動物：ニュージーランドホホワイト種雄ウサギ、購入時体重 2.15~2.54 kg、

非洗眼群：1群6匹、洗眼群：1群3匹

観察期間：14日間

投与方法：検体 0.1 mL を片方の眼に適用し、他眼は対照とした。洗眼群は適用後 30 秒に微温湯約 300 mL で1分間洗眼した。

観察項目：適用 1、24、48、72、96 時間、7 日および 14 日後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察した。判定は Draize の判定基準で点数化し、刺激性の評価は Kay and Calandra の方法で行った。

結 果：観察された刺激性変化は次頁の表のとおりであった。

非洗眼群、洗眼群とも、角膜混濁、虹彩異常、結膜の充血、浮腫および眼脂分泌が認められた。非洗眼群 2 例の角膜混濁は、適用 14 日後に角膜表面上において血管新生を認めたが、ほとんどの刺激性反応は適用 14 日後には消失した。

以上の結果から、フェンプロパトリン 10%乳剤のウサギの眼に対する刺激性は、非洗眼群では中等度の刺激性あり、洗眼群では軽度の刺激性ありと判定された。

項目		最高 評点	適用後の経過時間								
			1時間	24時間	48時間	72時間	96時間	7日	14日		
非 洗 眼 群	動物 番号 1	角膜混濁	程度	4	0	1	1	1	1	1	0
			面積	4	0	2	2	2	3	1	0
		虹彩		2	0	1	1	1	0	0	0
		結膜	発赤	3	2	2	1	1	1	0	0
			浮腫	4	3	2	1	0	0	0	0
			眼脂	3	0	1	1	1	0	0	0
	動物 番号 2	角膜混濁	程度	4	0	1	1	1	1	1	1
			面積	4	0	1	2	2	2	3	3
		虹彩		2	1	1	1	1	1	0	0
		結膜	発赤	3	2	1	1	1	1	0	0
			浮腫	4	2	1	0	0	0	0	0
			眼脂	3	0	1	1	1	2	0	0
	動物 番号 3	角膜混濁	程度	4	0	1	1	1	1	1	0
			面積	4	0	1	1	1	1	3	0
		虹彩		2	0	1	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	2	2	1	1	1	0	0
			浮腫	4	3	2	1	0	0	0	0
			眼脂	3	0	1	0	1	0	0	0
動物 番号 4	角膜混濁	程度	4	0	1	1	1	1	0	—	
		面積	4	0	2	1	1	1	0	—	
	虹彩		2	1	1	1	1	0	0	—	
	結膜	発赤	3	2	2	1	1	1	0	—	
		浮腫	4	3	2	1	0	0	0	—	
		眼脂	3	0	1	1	1	0	0	—	
動物 番号 5	角膜混濁	程度	4	0	1	1	1	1	1	0	
		面積	4	0	2	1	1	1	1	0	
	虹彩		2	0	1	0	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	2	1	1	1	1	0	0	
		浮腫	4	3	1	0	0	0	0	0	
		眼脂	3	0	1	1	1	1	0	0	
動物 番号 6	角膜混濁	程度	4	0	1	1	1	1	1	1	
		面積	4	0	2	2	2	3	4	3	
	虹彩		2	0	1	1	1	1	1	0	
	結膜	発赤	3	2	2	2	1	1	1	0	
		浮腫	4	3	2	1	1	1	1	0	
		眼脂	3	0	1	1	1	1	1	0	
合計*			660	68	132	97	91	87	71	30	
平均			110	11.4	22.0	16.1	15.1	14.6	11.8	5.0	
洗 眼 群 (3匹平均)	角膜混濁	程度	4	0	1.0	1.0	0.7	0.3	0.3	0	
		面積	4	0	1.0	1.0	0.7	0.3	0.3	0	
	虹彩		2	0	0	0.3	0.3	0	0	0	
	結膜	発赤	3	2.0	1.7	1.3	1.0	0.7	0	0	
		浮腫	4	2.7	1.3	0.3	0	0	0	0	
		目脂	3	0	1.0	0.7	1.0	0	0	0	
	合計*			110	9.3	13.0	11.4	9.0	3.0	1.7	0

\*: Draize 法による評価点 (最高 110 点/匹)

-: 観察しなかった



(7) フェンプロパトリン 10%乳剤の 500 倍希釈液のウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 製 1-7)

試験機関：住友化学工業株式会社

[GLP 対応]

報告書作成年：1986 年

検 体：フェンプロパトリン 10%乳剤（ロディー乳剤）の 500 倍希釈液

検体純度：10%乳剤を蒸留水で 500 倍に希釈

[組 成] (10%乳剤)

フェンプロパトリン 10.0%

有機溶剤、界面活性剤等 90.0%

供試動物：ニュージーランドホワイト種雄ウサギ、体重 2.25～2.57 kg、1 群雌雄各 3 匹

観察期間：72 時間

投与方法：検体 0.1 mL を片方の眼に適用し、他眼は対照とした。

観察項目：適用 1、24、48 および 72 時間後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察した。

判定は Draize の判定基準で点数化し、刺激性の評価は Kay and Calandra の方法で行った。

結 果：観察された刺激性変化は次頁表のとおりであった。

観察期間を通じて、角膜混濁、虹彩充血、結膜発赤、結膜浮腫、眼脂分泌の局所反応を認めなかった。

以上の結果から、フェンプロパトリン 10%乳剤の 500 倍希釈液はウサギの眼に対して刺激性なしと判定した。

項 目		最高 評点	適用後の経過時間					
			1時間	24時間	48時間	72時間		
非 洗 眼 群	動物番号1 (雄)	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0
		虹 彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
			眼脂	3	0	0	0	0
	動物番号2 (雌)	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0
		虹 彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
			眼脂	3	0	0	0	0
	動物番号3 (雄)	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0
		虹 彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
			眼脂	3	0	0	0	0
	動物番号4 (雌)	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0
		虹 彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
			眼脂	3	0	0	0	0
動物番号5 (雄)	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0	
		面積	4	0	0	0	0	
	虹 彩		2	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	0	0	0	0	
		浮腫	4	0	0	0	0	
		眼脂	3	0	0	0	0	
動物番号6 (雌)	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0	
		面積	4	0	0	0	0	
	虹 彩		2	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	0	0	0	0	
		浮腫	4	0	0	0	0	
		眼脂	3	0	0	0	0	
合 計*		660	0	0	0	0		
平 均		110	0	0	0	0		

\*: Draize 法による評価点 (最高110点/匹)

(8) フェンプロパトリン 10%乳剤のモルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 製 1-8)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1982年

検 体：フェンプロパトリン 10%乳剤 (ロディー乳剤)

検体純度：10%乳剤

[組 成]	フェンプロパトリン	10.0%
	有機溶剤、界面活性剤等	90.0%

供試動物：Hartley系雄モルモット、購入時体重 220~260 g、1群 11~14匹

観察期間：感作開始後 37日間

試験操作：[Buehler法]

感作；

背部を剃毛し、検体感作群には蒸留水で3倍希釈した検体の0.5 mLをリン  
ト布 (1.5 × 1.5 インチ) に塗布したものを24時間閉塞貼付した。感作処  
置は2~3日間隔で週に3回、計10回実施した。

陽性対照群には2,4-ジニトロクロロベンゼン (DNCB) の0.5%アセトン溶液を  
検体感作群と同様に処置した。

惹起；

最終感作後14日に、蒸留水で3倍希釈した検体あるいは0.5%DNCBアセトン溶  
液の0.5 mLを感作処置時と同じ手順で処置した。

検体非感作群及び陽性対照非感作群に対しても同様に処置を行った。

観察項目：惹起後24及び48時間に適用部位の皮膚反応の有無を肉眼的に観察した。

結 果：観察時に皮膚反応が認められた動物数及びその評点を次頁の表に示した。

検体感作群、検体非感作群ともに皮膚反応は認められなかった。陽性対照群で  
は全例に軽度から重度の紅斑と浮腫が認められた。

以上の結果から、フェンプロパトリン 10%乳剤の皮膚感作性は陰性であると結論した。

	群		供試動物数	感作反応動物数					感作率 (%)	
	感作	惹起		観察時間	皮膚反応 <sup>a)</sup>					計
					-	±	+	++		
検体	3倍希釈検体*	3倍希釈検体*	14	24時間	14	0	0	0	0/14	0
				48時間	14	0	0	0	0/14	0
	-	3倍希釈検体*	13	24時間	13	0	0	0	0/13	0
				48時間	13	0	0	0	0/13	0
陽性対照	0.5%DNCB	0.5%DNCB	12	24時間	0	2	7	3	12/12	100
				48時間	0	4	8	0	12/12	100
	-	0.5%DNCB	11	24時間	11	0	0	0	0/11	0
				48時間	11	0	0	0	0/11	0

\*: フェンプロパトリン乳剤

- a) - : 肉眼的変化なし  
 ±: 軽度の紅斑と浮腫  
 +: 中等度の紅斑と浮腫  
 ++: 重度の紅斑と浮腫

2. フェンプロパトリン 10%水和剤

(1) フェンプロパトリン 10%水和剤のラットにおける急性経口毒性試験

(資料 製2-1)

試験機関：住友化学工業株式会社

[GLP 対応]

報告書作成年：1986 年

検体：フェンプロパトリン 10%水和剤 (ロディー水和剤)

検体純度：10%水和剤

[組成] フェンプロパトリン 10.0%  
 鉱物質微粉、界面活性剤等 90.0%

供試動物：SD ラット、7 週齢、体重：雄 205～243 g、雌 149～173 g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間：14 日間

試験方法：対照群および 7 濃度の検体投与群を設け、それらの死亡率から LD<sub>50</sub> 値を求めた。

投与方法：検体を蒸留水で所定濃度に懸濁調製した調製液を、10 mL/kg の割合で胃ゾンデを用いて胃内に単回強制経口投与した。対照群は、無処置とした。投与前に約 20 時間絶食した。

観察・検査項目：中毒症状および生死を投与後 10、30 分、1、2、4 時間および以後毎日 1 回 14 日間観察した。体重は投与直前、投与後 7 および 14 日に測定した。また、死亡動物については、死亡発見時に体重を測定した。

死亡動物および観察期間終了時の全生存動物について主要組織、臓器の肉眼的病理検査を行った。

LD<sub>50</sub> 値は Litchfield and Wilcoxon の方法により算出した。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	0、30、60、120、150、190、230、300
LD50 (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 170 (149～193) 雌 143 (113～182)
死亡開始および 終了時間	投与後 2 時間より開始、 投与後 4 時間に終了
症状発現および 消失時間	投与後 30 分より発現、 投与後 1 日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄雌共 30
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 120 雌 60

中毒症状として、60mg/kg 群で投与後 1 時間より筋攣縮、自発運動減少（雄のみ）が認められたが 1 日以内に消失した。120 mg/kg 以上の群では投与後 30 分ないし 1 時間より、前述の症状の他に振戦、歩行失調、四肢麻痺、呼吸不規則、呼吸困難、流涎、尿失禁、間代性痙攣、正向反射消失等が認められた。死亡は 150 mg/kg 以上の群の雄、120 mg/kg 以上の群の雌で認められた。体重については、観察期間を通じて検体投与による影響は認められなかった。死亡動物の剖検では胃粘膜に出血が認められたが、生存動物の剖検では検体投与による影響は認められなかった。



中毒症状としては、100 mg/kg 以上の群で筋攣縮が、130 mg/kg 以上の群では振戦、歩行失調および呼吸不規則が認められた。さらに、220 mg/kg 以上の群では自発運動減少および四肢麻痺が認められたが、生存動物では、これらの所見は投与後1日には消失した。

死亡は220 mg/kg 以上の群で投与後30分～4時間に認められた。

体重および剖検では、検体投与による影響は認められなかった。



(3) フェンプロバトリン10%水和剤のラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 製2-3)

試験機関：住友化学工業株式会社

[GLP対応]

報告書作成年：1986年

検体：フェンプロバトリン10%水和剤（ロディー水和剤）

検体純度：10%水和剤

[組成]	フェンプロバトリン	10.0%
	鉱物質微粉、界面活性剤等	90.0%

供試動物：CD(SD)系ラット、7週齢、体重：雄 195~223 g、雌 151~166 g、

1群雌雄各5匹

観察期間：14日間

試験方法：対照群および2000 mg/kg 投与群を設け、それらの死亡率からLD<sub>50</sub>値を求めた。

投与方法：検体を蒸留水で所定濃度に懸濁調製し、剪毛した背部皮膚（約30 cm<sup>2</sup>）に5 mL/kgの割合で塗布し、サージカルテープで閉塞した。塗布24時間後にテープを除去し、塗布部位を蒸留水に浸した脱脂綿で清拭した。対照群は、無処置とした。

観察・検査項目：中毒症状および生死を投与後10、30分、1、2、4時間および毎日1回14日間観察した。体重は投与直前、投与後7および14日に測定した。

観察期間終了時の全生存動物について主要組織、臓器の肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	0、2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雄雌共 > 2000
死亡開始および終了時間	死亡例なし
症状発現および消失時間	症状発現なし
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雄雌共 2000
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雄雌共 2000

中毒症状および死亡は認められなかった。また、投与部位の皮膚にも異常は認

められなかった。

体重および剖検所見においては、検体投与による影響は認められなかった。

(4) フェンプロパトリン 10%水和剤のラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 製 2-4)

試験機関：住友化学工業株式会社

[GLP 対応]

報告書作成年：1986 年

検体：フェンプロパトリン 10%水和剤 (ロディー水和剤)

検体純度：10%水和剤

[組成] フェンプロパトリン 10.0%  
          鉱物質微粉、界面活性剤等 90.0%

供試動物：SD ラット、6 週齢、体重：雄 177~212 g、雌 136~164 g、1 群雌雄各 10 匹

観察期間：14 日間

曝露方法：検体をダスト発生装置を用いて噴射し (噴射圧 2.0 kg/cm<sup>2</sup>、注入量約 0.75 g/分)、生じたダストエアロゾルを直接吸入箱内に導入して、動物を 4 時間全身曝露した。対照群は、無処置とした。

曝露空気をガラスカラムを用いて捕集し、化学分析法により実際濃度を求めた。

曝露条件：

設定濃度 (g/m <sup>3</sup> )	0、16.7
実際濃度 (mg/m <sup>3</sup> )	0、1620
平均粒子径 (μm)	2.77
チャンバー容積 (L)	510
チャンバー内通気量 (L/分)	50
曝露条件	ダスト 4 時間 全身曝露

観察・検査項目：中毒症状および生死を曝露開始後 30 分、1、2、3、4 時間および曝露終了後から 1 時間ごとに 4 時間まで、以後毎日 1 回 14 日間観察した。体重は曝露直前、曝露後 3、7 および 14 日に測定した。

観察期間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。鼻腔、気管および肺については摘出後、10%中性緩衝ホルマリン液で固定し、作製した染色標本の雌雄各 3 例につき、光学顕微鏡による病理組織学的検査を行った。

結 果：

投与方法	吸 入
曝露濃度 (実際濃度 (mg/m <sup>3</sup> ))	0、1620
LC50 (mg/m <sup>3</sup> )	雌雄共 > 1620
死亡開始および 終了時間	死亡例なし
症状発現および 消失時間	曝露開始後 30 分より発現 曝露終了後 1 日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高曝露濃度 (mg/m <sup>3</sup> )	雌雄共 < 1620 (最高曝露濃度で症状が発現した)
死亡例の認められなかった 最高曝露濃度 (mg/m <sup>3</sup> )	雄雌共 1620

曝露群において、呼吸不規則、呼吸深大または困難、鼻汁、筋攣縮、自発運動減少、腰高または爪先立ち歩行、流涙、流涎および尿失禁の中毒症状が認められた。

体重については、曝露群の雄に軽度な体重増加抑制が曝露後 3 日に認められたが、その後速やかに回復した。

剖検所見および呼吸器系器官の病理組織学的検査では、検体投与に起因する変化は認められなかった。

(5) フェンプロパトリン 10%水和剤のウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 製 2-5)

試験機関：住友化学工業株式会社

[GLP 対応]

報告書作成年：1986 年

検 体：フェンプロパトリン 10%水和剤 (ロディー水和剤)

検体純度：10%水和剤

[組 成]	フェンプロパトリン	10.0%
	鉱物質微粉、界面活性剤等	90.0%

供試動物：ニュージーランドホホワイト種ウサギ、体重 2.14~2.71 kg、

1 群 (雌雄各 3 匹)

観察期間：72 時間

投与方法：背部の約 15 cm × 15 cm を剃毛し、正中線をはさんだ左右の 1 箇所ずつ計 2 箇所を適用部位とし、1 箇所には「#」型の傷をつけた。有傷および無傷部位に、生理食塩液で湿らせたリント布 (2.5 cm × 2.5 cm) 上に検体 0.5 g を均等に展延したものをそれぞれ貼付して 4 時間閉塞適用した。適用後、リント布を取り除き、水を含ませたガーゼで貼付部位を清拭した。

観察項目：適用 4.5、24、48 および 72 時間後に Draize の判定基準で点数化し、一次刺激性指数を求めて評価した。

結 果：観察された刺激性変化は次頁表のとおりであった。

観察期間を通して、無傷部位、有傷部位のいずれにも紅斑、浮腫等の局所反応を認めなかった。

以上の結果から、フェンプロパトリン 10%水和剤はウサギの皮膚に対して刺激性なしと判定した。

適用部位	動物番号	項目	最高評点	適用後時間			
				4.5時間	24時間	48時間	72時間
無傷皮膚	7	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
	8	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
	9	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
	10	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
	11	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
	12	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
	小計	紅斑・痂皮	24	0	0	0	0
		浮腫	24	0	0	0	0
平均	紅斑	4	0	0	0	0	
	浮腫	4	0	0	0	0	
有傷皮膚	7	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
	8	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
	9	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
	10	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
	11	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
	12	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
	小計	紅斑・痂皮	24	0	0	0	0
		浮腫	24	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	
	浮腫	4	0	0	0	0	

(6) フェンプロパトリン 10%水和剤のウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 製2-6)

試験機関：住友化学工業株式会社

[GLP 対応]

報告書作成年：1986年

検体：フェンプロパトリン 10%水和剤 (ロディー水和剤)

検体純度：10%水和剤

[組成]	フェンプロパトリン	10.0%
	鉱物質微粉、界面活性剤等	90.0%

供試動物：ニュージーランドホワイト種ウサギ、体重 2.14~2.71 kg、

非洗眼群：1群6匹 (雄雄各3匹)、洗眼群：1群3匹 (雄2匹、雌1匹)

観察期間：7日間

投与方法：検体 0.1 g を片方の眼に適用し、他眼は対照とした。洗眼群は適用 2 分後に微温湯約 300 mL で 1 分間洗眼した。

観察項目：適用 1、24、48、72、96 時間および 7 日後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察した。判定は Draize の判定基準で点数化し、刺激性の評価は Kay and Calandra の方法で行った。

結果：観察された刺激性変化は次頁表のとおりであった。

非洗眼群では、僅かな角膜混濁、明らかな虹彩充血、結膜発赤、結膜浮腫および少量の眼脂分泌が認められた。これらの局所反応は、適用 24 時間後を最高に徐々に軽減し、7 日後には全て消失した。

洗眼群では、僅かな角膜混濁、結膜発赤および結膜浮腫を認めたが、これらの局所反応は 48 時間後には消失した。

以上の結果から、フェンプロパトリン 10%水和剤のウサギの眼に対する刺激性は、非洗眼群では中等度の刺激性、洗眼群ではごく軽度の刺激性ありと判定され、洗眼効果が認められた。

項 目			最高 評点	適用後の経過時間							
				1時間	24時間	48時間	72時間	96時間	7日		
非 洗 眼 群	動物 番号 1 (雄)	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	1	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	1	0	0	0	0	
			浮腫	4	1	1	0	0	0	0	
			眼脂	3	0	1	0	0	0	0	
	動物 番号 2 (雌)	角膜混濁	程度	4	0	1	1	1	1	0	
			面積	4	0	2	2	1	1	0	
		虹 彩			2	0	1	1	1	0	0
		結膜	発赤	3	1	2	1	1	1	0	
			浮腫	4	1	1	1	1	0	0	
			眼脂	3	0	2	1	0	0	0	
	動物 番号 3 (雄)	角膜混濁	程度	4	0	1	1	1	0	0	
			面積	4	0	3	4	1	0	0	
		虹 彩			2	1	1	1	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	2	2	0	0	0	
			浮腫	4	2	1	1	0	0	0	
			眼脂	3	0	2	1	0	0	0	
	動物 番号 4 (雌)	角膜混濁	程度	4	0	1	1	1	0	0	
			面積	4	0	2	2	1	0	0	
虹 彩			2	0	1	1	0	0	0		
結膜		発赤	3	1	2	1	0	0	0		
		浮腫	4	2	1	1	0	0	0		
		眼脂	3	0	2	1	0	0	0		
動物 番号 5 (雄)	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	1	0	0	0	0		
		浮腫	4	2	1	0	0	0	0		
		眼脂	3	0	1	0	0	0	0		
動物 番号 6 (雌)	角膜混濁	程度	4	0	1	1	1	1	0		
		面積	4	0	4	3	2	2	0		
	虹 彩			2	0	1	1	0	0	0	
	結膜	発赤	3	2	2	2	1	1	0		
		浮腫	4	2	2	1	1	1	0		
		眼脂	3	0	2	2	0	0	0		
合 計*			660	39	144	105	38	21	0		
平 均			110	6.5	24.0	17.5	6.3	3.5	0		
洗 眼 群 (3匹平均)	角膜混濁	程度	4	0	0.7	0	0	-	-		
		面積	4	0	0.7	0	0	-	-		
	虹 彩			2	0	0	0	0	-	-	
	結膜	発赤	3	1.0	0.7	0	0	-	-		
		浮腫	4	1.0	0	0	0	-	-		
		眼脂	3	0	0	0	0	-	-		
合 計*			110	4.0	4.6	0	0	-	-		

\* : Draize 法による評価点 (最高 110 点/匹)



(7) フェンプロパトリン 10%水和剤の 500 倍希釈液のウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 製 2-7)

試験機関：(株)ボゾリサーチセンター

[GLP 対応]

報告書作成年：1987 年

検 体：フェンプロパトリン 10%水和剤 (ロディー水和剤) の 500 倍希釈液

検体純度：10%水和剤を蒸留水で 500 倍に希釈

[組 成] (10%水和剤)

フェンプロパトリン 10.0%

鉱物質微粉、界面活性剤等 90.0%

供試動物：日本白色種雄ウサギ、体重 2.80~3.10 kg、1 群 6 匹

観察期間：72 時間

投与方法：検体 0.1 mL を片方の眼に適用し、他眼は対照とした。

観察項目：適用 1、24、48 および 72 時間後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察した。

刺激性の評価は、“農林水産省の 59 農蚕第 4200 号 (昭和 60 年 1 月 28 日)「毒性に関する試験成績を作成するに当たっての指針」”に従って行った。

結 果：観察された刺激性変化は次頁表のとおりであった。

いずれの観察時期においても眼粘膜に刺激反応は認められず、一般状態についても異常は認められなかった。

以上の結果から、フェンプロパトリン 10%水和剤の 500 倍希釈液はウサギの眼に対して刺激性なしと結論した。

項 目		最高 評点	適用後の経過時間					
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間		
非 洗 眼 群	動物番号 11	角 膜	4	0	0	0	0	
		虹 彩	2	0	0	0	0	
		結 膜	発赤	3	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
	動物番号 12	角 膜	4	0	0	0	0	
		虹 彩	2	0	0	0	0	
		結 膜	発赤	3	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
	動物番号 13	角 膜	4	0	0	0	0	
		虹 彩	2	0	0	0	0	
		結 膜	発赤	3	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
	動物番号 14	角 膜	4	0	0	0	0	
		虹 彩	2	0	0	0	0	
		結 膜	発赤	3	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
	動物番号 15	角 膜	4	0	0	0	0	
		虹 彩	2	0	0	0	0	
		結 膜	発赤	3	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
	動物番号 16	角 膜	4	0	0	0	0	
		虹 彩	2	0	0	0	0	
		結 膜	発赤	3	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
合 計			78	0	0	0	0	

(8) フェンプロパトリン 10%水和剤のモルモットにおける皮膚感作性試験

(資料 製 2-8)

試験機関：住友化学工業株式会社

[GLP 対応]

報告書作成年：1986年

検 体：フェンプロパトリン 10%水和剤 (ロディー水和剤)

検体純度：10%水和剤

[組 成]	フェンプロパトリン	10.0%
	鋳物質微粉、界面活性剤等	90.0%

供試動物：Hartley 系雄モルモット、投与開始時体重 353~459 g、1 群 10~20 匹

観察期間：感作開始後 24 日間

試験操作：[Maximization 法]

投与量設定根拠；

感作；一次感作 (皮内)

肩甲骨上を剃毛し、正中線の両側 6 箇所 (2 × 4cm) にそれぞれ以下に示す 3 対の皮内投与 (0.05 mL/箇所) を行った。

上 部：Freund's complete adjuvant (FCA) と蒸留水の 1:1 (v/v) 混合物

中央部：検体の 0.5%コーンオイル溶液、あるいは陽性対照 2,4-ジニトロクロロベンゼン (DNCB) の 0.05%コーンオイル溶液

下 部：検体の 1%FCA 液と蒸留水の 1:1 (v/v) 混合物、あるいは DNCB の 0.1%FCA 溶液と蒸留水の 1:1 (v/v) 混合物

対照群 (検体非感作群及び陽性対照非感作群) には投与液に検体あるいは DNCB を除き、上記と同様に処置した。

二次感作 (経皮)

一次感作の 6 日後、ラウリル硫酸の 10%ワセリン軟膏 0.2 g を肩甲骨上に適用した。その 24 時間後、検体の 25%ワセリン軟膏 0.4 g あるいは DNCB の 0.5%コーンオイル溶液 0.4 mL をいずれもリント布 (2 × 4 cm) に塗布または含ませたものを肩甲骨上に 48 時間閉塞貼付した。

対照群には検体あるいは DNCB を除いて同様に処置した。

惹起；二次感作の 2 週間後、剃毛した腹側部に、検体の 25%ワセリン軟膏 0.2 g ある

いは DNCB の 0.5% コーンオイル溶液 0.2 mL をいずれもリント布 (2 × 2 cm) に塗布または含ませたものを 24 時間閉塞貼付した。

対照群には検体あるいは DNCB を感作群と同様に処置した。

観察項目：惹起後 24 及び 48 時間に適用部位の紅斑および浮腫の有無等を肉眼的に観察して、以下の基準に従って採点した。

評点	判定基準
0	変化なし
1	境界不明瞭 (軽度) な反応を示す
2	境界明瞭 (中等度) な反応を示す
3	強度な反応を示す

陽性反応 (評点 1~3) を示した動物の比率 (感作率) から Magnusson and Kligman の判定基準に従って皮膚感作性の強さを評価した。

その他、全動物について感作開始日及び惹起日に体重を測定した。

結果：観察時に皮膚反応が認められた動物数およびその評点を次頁の表に示した。  
検体感作群、検体非感作群ともに、惹起後 24 時間及び 48 時間の観察において、紅斑、浮腫等の局所反応は認められなかった。  
一方、陽性対照群では中等度の紅斑及び軽度から強度の浮腫を全例に認めたが、陽性対照非感作群では皮膚反応を認めなかった。  
体重では、いずれの群にも影響は認められなかった。

以上の結果から、フェンプロパトリン 10% 水和剤の皮膚感作性は陰性であると結論した。

	群		供試動物数	皮膚反応	感作反応動物数								感作率 (%)					
					24 時間				48 時間									
	感作	惹起			皮膚反応	皮膚反応 評点				計	皮膚反応 評点				計	24 時間	48 時間	総 合
						0	1	2	3		0	1	2	3				
検 体	皮内： 0.5%検体*	25%検体*	20	紅斑	20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	0	0	0	
	経皮 25%検体*			浮腫	20	0	0	0		20	0	0	0					
陽 性 対 照	皮内： コーンオイル	25%検体*	20 <sup>a)</sup>	紅斑	19	0	0	0	0/19	19	0	0	0	0/19	0	0	0	
	経皮 ワセリン			浮腫	19	0	0	0		19	0	0	0					
陽 性 対 照	皮内： 0.05%DNCB	0.5%DNCB	10	紅斑	0	0	10	0	10/10	0	0	10	0	10/10	100	100	100	
	経皮 0.5%DNCB			浮腫	0	0	9	1		0	6	4	0					
陽 性 対 照	皮内： コーンオイル	0.5%DNCB	10	紅斑	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0	0	
	経皮 コーンオイル			浮腫	10	0	0	0		10	0	0	0					

\*：フェンプロパトリン水和剤

a) 惹起前に死亡した1例を除外して評価を行った。

### 3. フェンプロパトリン 10%水和剤 (WDG)

#### (1) フェンプロパトリン 10%水和剤 (WDG) のウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 製3-1)

試験機関：(株) ボゾリサーチセンター

[GLP 対応]

報告書作成年：2004 年

検体：フェンプロパトリン 10%水和剤 (ロディーWDG)

検体純度：10%水和剤 (WDG)

[組成]	フェンプロパトリン	10.0%
	鉱物質微粉、界面活性剤等	90.0%

供試動物：日本在来白色種雌ウサギ、体重 2.54~2.83 kg、18 週齢、1 群 3 匹

観察期間：11 日間

投与方法：背部を剃毛し、正中線に沿って左右に分け、左側を検体適用部位、右側を対照部位とした。検体適用部位には、油紙で裏打ちしたリント布 (2.5 cm × 2.5 cm) 上に検体 0.5 g をのせ注射用水 0.5 mL で均等に湿らせたものを貼付、対照部位には油紙で裏打ちしたリント布のみを貼付して 4 時間閉塞適用した。適用後、リント布を取り除き、注射用水で湿らせた脱脂綿で貼付部位を清拭した。

観察項目：検体除去後 1、24、48、72 時間および 11 日まで毎日、Draize の判定基準で点数化し、一次刺激性指数を求めて評価した。

結果：観察された刺激性変化は次頁の表のとおりであった。

除去後 1 時間、紅斑 (評点 1) および浮腫 (評点 1) が 3 例全例に認められた。除去後 24 および 48 時間には、浮腫は 2/3 例で消失したが、紅斑は全例で亢進 (評点 2 または 3) が認められた。除去後 72 時間、1 例に痂皮 (評点 4) の形成および浮腫の亢進 (評点 2) が認められた。これらの局所反応は、除去後 11 日までに全て消失した。一次刺激性指数は 2.7 であった。

以上の結果から、フェンプロパトリン 10%水和剤 (WDG) のウサギの皮膚に対する刺激性は中等度と結論された。

また、刺激性変化は可逆性の変化であり、時間の経過とともに修復を示すものと判定された。

適用 部位	動物 番号	観察項目	最高 評点	除去後の経過時間												一次 刺激性 指数
				1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	4日	5日	6日	7日	8日	9日	10日	11日	
検体 適用 部位	1101	紅斑・痂皮	4	1	2	3	4	4	4	4	4	4	4	4	0	2.7
		浮腫	4	1	1	1	2	2	1	0	0	0	0	0	0	
	1102	紅斑・痂皮	4	1	3	3	3	2	1	1	0	0	0	0	0	
		浮腫	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	1103	紅斑・痂皮	4	1	1	2	1	1	1	1	0	0	0	0	0	
		浮腫	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	小計	紅斑・痂皮	12	3	6	8	8	7	6	6	4	4	4	4	0	
		浮腫	12	3	1	1	2	2	1	0	0	0	0	0	0	
平均	紅斑・痂皮	4	1.0	2.0	2.7	2.7	2.3	2.0	2.0	1.3	1.3	1.3	1.3	0		
	浮腫	4	1.0	0.3	0.3	0.7	0.7	0.3	0	0	0	0	0	0		
対照 部位	1101	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	1102	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	1103	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	小計	紅斑・痂皮	12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		浮腫	12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
平均	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		

(2) フェンプロパトリン 10%水和剤 (WDG) のウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 製3-2)

試験機関：(株) ボソリサーチセンター

[GLP 対応]

報告書作成年：2004 年

検体：フェンプロパトリン 10%水和剤 (ロディーWDG)

検体純度：10%水和剤 (WDG)

[組成]	フェンプロパトリン	10.0%
	鉱物質微粉、界面活性剤等	90.0%

供試動物：日本在来白色種雌ウサギ、体重 2.30~2.62 kg 13~14 週齢

非洗眼群：1 群 3 匹、洗眼群：1 群 3 匹

観察期間：16 日間

投与方法：検体 0.1 mL を片方の眼に適用し、他眼は対照とした。洗眼群は適用 30 秒後に注射用水 100 mL で 30 秒間洗眼した。

観察項目：非洗眼群では適用後 1、24、48、72、96 時間および 16 日まで毎日、洗眼群では適用後 1、24、48、72、96 時間および 7 日まで毎日、角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察した。判定は Draize の判定基準で点数化し、刺激性の評価は Kay and Calandra の方法で行った。

結果：観察された刺激性変化は次頁の表のとおりであった。

非洗眼群では、3 例全例に角膜混濁、虹彩異常、結膜発赤、浮腫および眼脂分泌が認められた。角膜混濁は適用後 48 時間にやや強く出現し、1/3 例では 96 時間においても亢進が認められた。その後、これらの局所反応は次第に軽減する傾向を示し、適用後 16 日には全て消失した。各観察時間における平均合計評点は適用後 48 時間の 27.7 が最大値であった。

洗眼群では、3 例全例に結膜発赤、浮腫および眼脂分泌、2/3 例に角膜混濁、1/3 例に虹彩異常が認められたが、その程度は非洗眼群と比べ弱いものであった。これらの局所反応は適用後 7 日までに全て消失した。平均合計評点は適用後 24 時間の 13.7 が最大値であり、非洗眼群と比較して明らかに低い値であった。

以上の結果から、フェンプロパトリン 10%水和剤 (WDG) のウサギの眼に対する刺激性は、強度の刺激性ありと結論された。

また、洗眼により刺激性は明らかに軽減されるものと判定された。



項目			最高 評点	適用後の経過時間																	
				1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	96 時間	5日	6日	7日	8日	9日	10日	11日	12日	13日	14日	15日	16日	
非 洗 眼 群	動物 番号 1101	角膜混濁	程度	4	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	0	
			面積	4	2	2	3	3	3	3	3	3	3	3	2	2	2	1	1	1	0
		虹 彩		2	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	2	2	3	3	2	2	2	1	1	1	1	1	1	0	0	0
			浮腫	4	3	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
			眼脂	3	2	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	動物 番号 1102	角膜混濁	程度	4	1	1	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
			面積	4	2	2	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		虹 彩		2	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	1	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	
			浮腫	4	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
			眼脂	3	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	動物 番号 1103	角膜混濁	程度	4	1	1	2	2	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0		
			面積	4	1	3	2	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0		
		虹 彩		2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
結膜		発赤	3	1	2	1	2	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0			
		浮腫	4	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
		眼脂	3	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
合計*			330	62	78	83	67	64	53	48	48	34	34	24	14	14	7	5	5		
平均			110	20.7	26.0	27.7	22.3	21.3	17.7	16.0	16.0	11.3	11.3	8.0	4.7	4.7	2.3	1.7	1.7		
洗 眼 群 (3匹平均)	角膜混濁	程度	4	0.3	0.7	0.7	0.3	0.3	0.3	0.3	0.0	-	-	-	-	-	-	-			
		面積	4	0.6	1.3	1.0	0.7	0.3	0.3	0.3	0.0	-	-	-	-	-	-	-			
	虹 彩		2	0.3	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	-	-	-	-	-	-	-			
	結膜	発赤	3	1.0	1.3	1.0	0.7	0.7	0.3	0.3	0.0	-	-	-	-	-	-	-			
		浮腫	4	2.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	-	-	-	-	-	-	-			
		眼脂	3	1.0	0.7	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	-	-	-	-	-	-	-			
	合計*			110	13.0	13.7	7.7	4.7	3.0	2.3	2.3	0.0	-	-	-	-	-	-			

\* : Draize 法による評価点 (最高110点/匹)

(3) フェンプロパトリン10%水和剤 (WDG) 1000倍希釈液のウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 製3-3)

試験機関：(株) ボンリサーチセンター

[GLP 対応]

報告書作成年：2004年

検体：フェンプロパトリン10%水和剤 (ロディーWDG)

検体純度：10%水和剤 (WDG)

[組成]	フェンプロパトリン	10.0%
	鉱物質微粉、界面活性剤等	90.0%

供試動物：日本在来白色種雌ウサギ、体重 2.60~2.82 kg、14週齢、1群3匹

観察期間：72時間

投与方法：検体の1000倍希釈液(実用濃度)0.1 mLを片方の眼に適用し、他眼は対照とした。

観察項目：適用後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。判定は Draize の判定基準で点数化し、刺激性の評価は Kay and Calandra の方法で行った。

結果：観察された刺激性変化は次頁の表のとおりであった。

適用後、いずれの観察時間においても刺激性変化は全く認められず、眼のその他の変化も認められなかった。

以上の結果から、フェンプロパトリン10%水和剤(WDG)は実用濃度(1000倍希釈液)において、ウサギの眼に対して刺激性なしと結論された。

項 目		最高 評点	適用後の経過時間					
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間		
非 洗 眼 群	動物 番号 1101	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0
		虹 彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
			眼脂	3	0	0	0	0
	動物 番号 1102	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0
		虹 彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
			眼脂	3	0	0	0	0
	動物 番号 1103	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0
		虹 彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
			眼脂	3	0	0	0	0
	合 計*		330	0	0	0	0	
	平 均		110	0	0	0	0	

\* : Draize 法による評価点 (最高 110 点/匹)

4. フェンプロパトリン10%くん煙剤

(1) フェンプロパトリン10%くん煙剤のラットにおける急性経口毒性試験

(資料 製4-1)

試験機関：(株)シー・エス・ケー実験動物研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：1986年

検体：フェンプロパトリン10%くん煙剤 (ロディーくん煙顆粒)

検体純度：10%くん煙剤

[組成] フェンプロパトリン 10.0%  
 鉱物質微粉、発熱剤等 90.0%

供試動物：Slc：SD系ラット、7週齢、体重：雄 184.7~205.6 g、雌 138.1~157.9 g、  
 1群雌雄各5匹

観察期間：14日間

試験方法：8濃度の検体投与群を設け、それらの死亡率からLD<sub>50</sub>値を求めた。

投与方法：検体を5%アラビアゴム溶液で所定濃度に懸濁調製した。調製液は最高用量群で  
 10 mL/kgの割合とし、以下各設定投与量となるよう調製した。投与は胃ゾンデ  
 を用いて胃内に単回強制経口投与した。投与前は24時間絶食した。

観察・検査項目：中毒症状および生死を投与後6時間半は連続的に、以後毎日1回14日間  
 観察した。体重は投与直前、投与後1、2、3、7および14日に測定した。

死亡動物および観察期間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。

LD<sub>50</sub>値はプロビット法により算出した。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雄：319、414、539、700、910、1183、1538、2000 雌：96、124、162、210、273、355、462、600
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 587 (544~630) 雌 549 (407~692)
死亡開始および 終了時間	投与後90分より開始、 投与後330分に終了
症状発現および 消失時間	投与後40分より発現、 投与後2日に消失
毒性徴候の認められなかつ た最高投与量 (mg/kg)	雄 <319 (全ての投与群で症状が発現した) 雌 124
死亡例の認められなかつ た最高投与量 (mg/kg)	雄 414 雌 210

中毒症状として、全投与群雄および162 mg/kg以上の群雌で振戦、挙尾、間代性痙攣が認められたが投与後1日にほとんど消失した。死亡例は539 mg/kg以上の群雄および273および462 mg/kg以上の群雌で認められ、間代性痙攣から強直性痙攣に移行して死に至り、即時性死後硬直を示した。

体重については、投与群間に用量対応性は認められなかったが、少数例では投与後1日に一過性の体重の減少もしくは増加抑制がみられ、それ以降は異常は認められなかった。

剖検所見では、検体投与による影響は認められなかった。

(2) フェンプロパトリン 10%くん煙剤のマウスにおける急性経口毒性試験

(資料 製4-2)

試験機関：(株)シー・エス・ケー実験動物研究所

[GLP対応]

報告書作成年：1986年

検体：フェンプロパトリン 10%くん煙剤 (ロディーくん煙顆粒)

検体純度：10%くん煙剤

[組成]	フェンプロパトリン	10.0%
	鉱物質微粉、発熱剤等	90.0%

供試動物：Slc: ddY系マウス、7週齢、体重：雄 27.9~32.9 g、雌 22.3~26.0 g、

1群雌雄各5匹

観察期間：14日間

試験方法：雄は8濃度、雌は9濃度の検体投与群を設け、それらの死亡率からLD<sub>50</sub>値を求めた。

投与方法：検体を5%アラビアゴム溶液で所定濃度に懸濁調製した。調製液は最高用量群で25 mL/kgの割合とし、以下各設定用量となるよう調製した。投与は胃ゾンデを用いて胃内に単回強制経口投与した。投与前に24時間絶食した。

観察・検査項目：中毒症状および生死を投与後6時間半までは連続的に以後毎日1回14日間観察した。体重は投与直前、投与後1、2、3、7および14日に測定した。死亡動物および観察期間終了時の全生存動物について組織、臓器の肉眼的病理検査を行った。

LD<sub>50</sub>値はプロビット法により算出した。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雄：285、398、558、781、1093、1531、2143、3000 雌：102、142、199、279、390、547、765、1071、1500
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 660 (604~716) 雌 931 (796~1067)
死亡開始および 終了時間	投与後50分より開始、 投与後230分に終了
症状発現および 消失時間	投与後20分より発現、 投与後1日に消失
毒性徴候の認められなかつた 最高投与量 (mg/kg)	雄 285 雌 142
死亡例の認められなかつた 最高投与量 (mg/kg)	雄 398 雌 390

中毒症状として、398 mg/kg 以上の群雄、199 および 390 mg/kg 以上の群雌で振戦、挙尾、間代性痙攣等が認められたが投与後 1 日に消失した。

死亡例は 558 mg/kg 以上の群雄、547 および 1071 mg/kg 以上の群雌で認められ、間代性痙攣から強直性痙攣に移行して死に至り、即時性死後硬直を示した。

体重については、投与群間に用量対応性は認められなかった。個体別には投与 1 日後より剖検時までの体重の減少または増加抑制傾向を示した。

剖検所見では、検体投与による影響は認められなかった。

(3) フェンプロパトリン 10%くん煙剤のラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 製4-3)

試験機関：(株)シー・エス・ケー実験動物研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：1986年

検体：フェンプロパトリン 10%くん煙剤 (ロディーくん煙顆粒)

検体純度：10%くん煙剤

[組成]	フェンプロパトリン	10.0%
	鉱物質微粉、発熱剤等	90.0%

供試動物：Slc:SD系ラット、8週齢、体重：雄 259.4~286.8 g、雌 159.6~179.8 g、  
1群雌雄各5匹

観察期間：14日間

試験方法：対照群および2濃度の検体投与群を設け、それらの死亡率からLD<sub>50</sub>値を求めた。

投与方法：検体を蒸留水で所定濃度に希釈し、乳鉢でペースト状にした。このペースト状の検体をパッチ(4×5 cm)に塗布し、剪毛した背部皮膚に貼付し、伸縮包帯で閉塞した。閉塞24時間後パッチを除去し、貼付部位を水で洗浄した。対照群には蒸留水のみを同様に処置した。

観察・検査項目：中毒症状および生死を投与後1時間は連続的に、3時間、1日以後毎日1回14日間観察した。体重は投与直前、投与後1、2、3、7および14日に測定した。

観察期間終了時の全生存動物について組織、臓器の肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	0、1000、2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雄雌共 > 2000
死亡開始および終了時間	死亡例なし
症状発現および消失時間	症状発現なし (但し、投与群の皮膚に刺激反応が認められた。)
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雄雌共 2000
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雄雌共 2000



一般状態として、投与終了時に 1000 mg/kg 以上の群の投与部位に赤色点が認められ、翌日には一旦消失した。投与後 3 日から 2000 mg/kg 群雄では投与部位の被毛が疎であり、1000 mg/kg 以上の群雌では投与部位に赤色点、紅斑および痂皮が認められ、被毛が疎であった。しかし、これらすべての症状は投与後 13 日までにすべて回復した。死亡は認められなかった。

体重は投与終了時に、対照群、投与群ともに増加抑制傾向または軽微な減少がみられたが、その後は増加傾向を示し、対照群と投与群の間に差はみられなかった。

剖検所見では、検体投与による影響は認められなかった。

(4) フェンプロパトリン 10%くん煙剤のラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 製4-4)

試験機関：(財) 残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：1986 年

検体：フェンプロパトリン 10%くん煙剤 (ロディーくん煙顆粒)

検体純度：10%くん煙剤

[組成]	フェンプロパトリン	10.0%
	鉱物質微粉、発熱剤等	90.0%

供試動物：CD(SD)ラット、7週齢、体重：雄 220～248 g、雌 171～192 g、1群雌雄各 10 匹

観察期間：14 日間

曝露方法：所定量の検体を高さ約 20 cm の三脚台上のアルミ箔皿に乗せ、これを全身曝露型チャンバー内中央部に置いた。アルミ箔皿の下からガスライターで約 5 秒間加熱し、発生したくん煙に動物を 4 時間全身曝露した。

曝露空気をガラス繊維ろ紙およびアセトンを入れたインピンジャーを用いて捕集し、化学分析法により実際濃度を求めた。

曝露条件：

設定検体くん煙量 (g/m <sup>3</sup> ) (設定濃度 (g a. i. /m <sup>3</sup> ))	7.0、7.7、8.1、8.5、9.3 (0.82、0.90、0.95、1.00、1.09)
実際濃度 (g a. i. /m <sup>3</sup> )	曝露開始後 5 分： 0.572、0.614、0.608、0.628、0.745 曝露開始後 4 時間： 0.008、0.007、0.007、0.007、0.008
粒子径 (μm)	曝露開始後 5 分：2.7～3.0 曝露開始後 4 時間：0.02～0.58
チャンバー容積 (L)	2380
曝露条件	くん煙 4 時間 全身曝露

観察・検査項目：中毒症状および生死を曝露中および曝露終了後 4 時間、その後毎日 1 回 14 日間観察した。体重は曝露直前、曝露後 1、2、4、7、10 および 14 日に測定した。また、死亡動物については、死亡発見時に体重を測定した。死亡動物および観察期間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。

LC<sub>50</sub> 値は Litchfield and Wilcoxon 法により算出した。

結 果：

投与方法	吸 入
曝露濃度：設定くん煙量 (g/m <sup>3</sup> ) (設定濃度 (g a. i./m <sup>3</sup> ))	7.0、7.7、8.1、8.5、9.3 (0.82、0.90、0.95、1.00、1.09)
LC50 (g/m <sup>3</sup> ) (95%信頼限界)	雄 8.4 (7.9~8.9) 雌 8.1 (7.6~8.6)
死亡開始および 終了時間	曝露開始後3時間より開始 曝露後10日に終了
症状発現および 消失時間	曝露開始後1時間以内より発現 曝露終了後3日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高曝露濃度 (g/m <sup>3</sup> )	雄雌共く7.0 (全てのくん煙量で症状が発現した)
死亡例の認められなかった 最高曝露濃度 (g/m <sup>3</sup> )	雄雌共く7.0 (最低くん煙量で死亡が認められた)

中毒症状として、口鼻周囲の濡れ、閉眼、遅くて深い呼吸、口鼻周囲の赤褐色汚れ、腹部被毛の濡れおよび汚れが認められた。

体重は全例で、曝露後1、2日には曝露前の体重値より減少した。それらの殆どは曝露後4日までに、遅くとも10日までに曝露前の体重値以上に増加した。剖検では、死亡動物に鼻口吻部から腹部にかけての被毛の汚れ、肺の水腫および(暗)赤色斑、脾臓の退色、胃・腸管のガス貯留、胸水の増量、肺の気腫ならびに充実化が認められた。また、生存動物の剖検では、肺に(暗)赤色斑または(暗)赤色化が認められ、肺気腫や脾臓の退色が認められる個体もあった。

(5) フェンプロパトリン 10%くん煙剤のウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 製 4-5)

試験機関：(株)シー・エス・ケー実験動物研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：1986 年

検 体：フェンプロパトリン 10%くん煙剤 (ロディーくん煙顆粒)

検体純度：10%くん煙剤

[組 成]	フェンプロパトリン	10.0%
	鉱物質微粉、発熱剤等	90.0%

供試動物：JW-Csk/Ina 系雌ウサギ、体重 1.99~2.52 kg、1群 6 匹

観察期間：検体除去後 72 時間

投与方法：背部を剃毛し、その領域を 4 つの適用区画 (2.5 × 2.5 cm/区) に区分し、2 区に「#」型の傷をつけた。注射用蒸留水でペースト状にした検体 0.5 g をパッチに塗布し、有傷部位および無傷部位に貼付して 4 時間閉塞適用した。適用後、パッチを取り除き貼付部位を水で除去した。

観察項目：検体除去 30 分、24、48 および 72 時間後に「農林水産省：毒性に関する試験成績を作成するに当たっての指針 (1985)」の判定基準に従って点数化し、一次刺激性を評価した。また、一般状態についても毎日 1 回観察した。

結 果：観察された刺激性変化は次頁の表のとおりであった。

観察期間を通して、無傷部位、有傷部位のいずれにも紅斑や痂皮の形成、浮腫等の異常を認めなかった。また、一般状態にも異常はみられなかった。

以上の結果から、フェンプロパトリン 10%くん煙剤はウサギの皮膚に対して刺激性なしと結論した。



(6) フェンプロパトリン 10%くん煙剤のウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 製4-6)

試験機関：(株)シー・エス・ケー実験動物研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：1986年

検体：フェンプロパトリン 10%くん煙剤 (ロディーくん煙顆粒)

検体純度：10%くん煙剤

[組成]	フェンプロパトリン	10.0%
	鉱物質微粉、発熱剤等	90.0%

供試動物：JW-Csk/Ina 系雄ウサギ、体重 2.50~3.13 kg、

非洗眼群：1群6匹、洗眼群：1群3匹

観察期間：72時間

投与方法：検体 100 mg を片方の眼に適用し、他眼は対照とした。洗眼群は適用 2 分後に微温湯で 1 分間洗眼した。

観察項目：適用 1、24、48 および 72 時間後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察した。刺激性の評価は、農林水産省：毒性に関する試験成績を作成するに当たっての指針 (1985) に従って行った。また、一般状態についても一日一回観察した

結果：観察された刺激性変化は次頁表のとおりであった。

非洗眼群では、投与後 1 時間から眼瞼結膜の発赤および浮腫、眼球結膜の血管充盈、漿液性分泌物の排出が認められた。これらの症状は 72 時間以内に消失した。角膜、虹彩に異常はみられなかった。

洗眼群では、非洗眼群と同様な症状がみられたがいずれも程度は軽く、回復までの時間も早かった。

非洗眼群、洗眼群とも、一般状態に異常はみられなかった。

以上の結果から、フェンプロパトリン 10%くん煙剤はウサギの眼に対して可逆性の刺激反応を示すが、その軽減には洗眼処置が有効と思われた。

項 目		最高 評点	適用後の経過時間					
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間		
非 洗 眼 群	動物番号 1	角 膜	4	0	0	0	0	
		虹 彩	2	0	0	0	0	
		結 膜	発赤	3	2	1	1	0
			浮腫	4	3	1	0	0
	動物番号 2	角 膜	4	0	0	0	0	
		虹 彩	2	0	0	0	0	
		結 膜	発赤	3	2	2	0	0
			浮腫	4	3	2	0	0
	動物番号 3	角 膜	4	0	0	0	0	
		虹 彩	2	0	0	0	0	
		結 膜	発赤	3	2	2	1	0
			浮腫	4	3	2	0	0
	動物番号 4	角 膜	4	0	0	0	0	
		虹 彩	2	0	0	0	0	
		結 膜	発赤	3	2	2	0	0
			浮腫	4	2	2	0	0
	動物番号 5	角 膜	4	0	0	0	0	
		虹 彩	2	0	0	0	0	
		結 膜	発赤	3	2	1	1	0
			浮腫	4	2	1	0	0
	動物番号 6	角 膜	4	0	0	0	0	
		虹 彩	2	0	0	0	0	
		結 膜	発赤	3	2	2	1	0
			浮腫	4	3	1	0	0
合 計		78	28	19	4	0		
平 均		13.0	4.7	3.2	0.7	0		
洗眼群 (3 匹平均)	角 膜		4	0	0	0	0	
	虹 彩		2	0	0	0	0	
	結 膜	発赤	3	2.0	0	0	0	
		浮腫	4	0	0.3	0	0	
	合 計		13	2.0	0.3	0	0	

(7) フェンプロパトリン 10%くん煙剤のモルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料製4-7)

試験機関：(株)シー・エス・ケー実験動物研究所

[GLP対応]

報告書作成年：1986年

検体：フェンプロパトリン 10%くん煙剤 (ロディーくん煙顆粒)

検体純度：10%くん煙剤

[組成]	フェンプロパトリン	10.0%
	鉱物質微粉、発熱剤等	90.0%

供試動物：Hartley (SPF) 系雌モルモット、投与開始時週齢：5週齢、

投与開始時体重 313.0~407.9 g、1群 10匹

観察期間：感作開始後 24日間

試験操作：[Split-adjuvant 法]

投与量設定根拠；

感作；(経皮、皮内)

肩甲骨上 (2.0 × 2.0 cm) を剃毛し、ドライアイス を 5 秒間接触させた後、初回感作として検体感作群には検体 25%含有白色ワセリン 0.3 g をビニール紙 (2 × 2 cm) に広げたものを 48 時間閉塞貼付した。貼付除去後、初回と同様に第 2 回感作を行った。

第 2 回感作終了後、感作を増強する目的で適用部位の左右両端に Freund's Complete Adjuvant を 0.1 mL ずつ皮内注射した。

その後、初回と同様に第 3 回感作を 72 時間、第 4 回感作を 48 時間閉塞貼付した。

陽性対照群には 2, 4-ジニトロクロロベンゼン (DNCB) 0.2%含有白色ワセリンを上記と同様の手順で処置した。

惹起；(経皮)

最終感作後 12 日に、左側腹部 (2 × 2 cm) を剃毛し検体 25%含有白色ワセリンあるいは DNCB 0.1%含有白色ワセリンをいずれも 0.3 g、感作と同様の手順で 24 時間閉塞貼付した。

検体非感作群及び陽性対照非感作群に対しても同様に処置を行った。

観察項目：惹起貼付除去後 3、24 及び 48 時間に惹起部位の皮膚反応の有無を肉眼的に観察した。また、一般状態を観察終了時まで毎日一回観察した。



結果：観察時に皮膚反応が認められた動物数及びその評点を次頁表に示した。  
検体感作群では3時間後から10例中6例に軽微な紅斑が認められたが、その後は回復傾向を示し、48時間後には1例に軽微な紅斑が残った。検体非感作群では全く異常は見られなかった。  
一方、陽性対照群では10例全例に出血や組織の壊死を伴う紅斑及び浮腫等の重篤な症状が認められた。陽性対照非感作群では、10例中6例に軽微な紅斑が認められた以外は異常は見られなかった。  
各群とも一般状態に異常は認められなかった。

以上の結果から、フェンプロバトリン10%くん煙剤は弱い皮膚感作性を有すると判定した。

	群		動物 番号	皮膚反応 <sup>b)</sup> 観察時間			群	動物 番号	皮膚反応 <sup>b)</sup> 観察時間				
	感作	惹起		3	24	48			感作	惹起	3	24	48
				時間	時間	時間					時間	時間	時間
検 体	経皮： 25%検体*  皮内： Adjuvant <sup>a)</sup>	経皮： 25%検体*	1	±	±	±	陽 性 対 照	経皮： 0.2%DNCB  皮内： Adjuvant <sup>a)</sup>	経皮： 0.1%DNCB	21	+	2+	3+
			2	±	-	-				22	+	2+	2+
			3	±	-	-				23	2+	2+	3+
			4	±	-	-				24	2+	3+	3+
			5	-	-	-				25	2+	3+	3+
			6	-	-	-				26	2+	4+	4+
			7	-	-	-				27	+	4+	4+
			8	±	±	-				28	2+	2+	4+
			9	-	-	-				29	±	+	3+
			10	±	-	-				30	+	+	3+
	経皮：-  皮内：-	経皮： 25%検体*	11	-	-	-	経皮：-  皮内：-	経皮： 0.1%DNCB	31	-	-	-	
			12	-	-	-			32	-	-	-	
			13	-	-	-			33	±	-	-	
			14	-	-	-			34	-	-	-	
			15	-	-	-			35	±	-	-	
			16	-	-	-			36	±	-	-	
			17	-	-	-			37	±	-	-	
			18	-	-	-			38	-	-	-	
			19	-	-	-			39	±	-	-	
			20	-	-	-			40	±	-	-	

\* フェンプロパトリンくん煙剤

a) Freund's Complete Adjuvant

b) - : 正常

± : 軽微の紅斑

+: 軽度の紅斑

2+ : 中等度の紅斑で場合によっては部分的な浮腫を伴う

3+ : 中等度の紅斑に軽度の浮腫を伴う

4+ : 中等度の紅斑に中等度の浮腫を伴う

5+ : 中等度以上の紅斑に重度の浮腫を伴う

5. フェンプロパトリン 0.01% 混合液剤

(1) フェンプロパトリン 0.01% 混合液剤のラットを用いた急性経口毒性試験

(資料 製 5-1)

試験機関：(株)SRD生物センター

[GLP 対応]

報告書作成年：2006 年

検 体：フェンプロパトリン 0.01% 混合液剤 (ベニカグリーンVスプレー)

検体純度：0.01% 液剤

[組 成]	フェンプロパトリン	0.010%
	マイクロブタニル	0.0025%
	水、界面活性剤等	99.9875%

供試動物：Cr1:CD(SD)ラット (8 週齢、体重：181~189g)、1 群雌 5 匹

観察期間：14 日間

試験方法：1 濃度の検体投与群を設け、その死亡率から LD<sub>50</sub> 値を求めた。

投与方法：検体を注射用水に溶解して所定濃度に調製後、投与前に約 18 時間絶食させた動物に、経口ゾンデを用いて体重 1kg 当たり 10mL を単回強制経口投与した。なお、試験の手順は指針の「固定用量法」に準じた。

観察・検査項目：一般状態及び生死を投与直前、投与後約 15、30 分、1、3、6 時間および以後毎日 1 回 14 日間観察した。体重は投与直前、投与後 2、3、4、8 及び 15 日 (投与日を投与後 1 日として起算) に測定した。観察期間終了時の全動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結 果：

投 与 方 法	経 口
性 別	雌
投与量 (mg/kg)	2000
LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg)	>2000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間 及び消失時間	発現例なし
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

試験期間中、一般状態の異常及び死亡例は認められなかった。また、体重並びに剖検所見にも特記すべき変化は認められなかった。

(2) フェンプロパトリン 0.01% 混合液剤のラットを用いた急性経皮毒性試験

(資料 製 5-2)

試験機関：㈱SRD生物センター

[GLP 対応]

報告書作成年：2006 年

検 体：フェンプロパトリン 0.01% 混合液剤 (ベニカグリーンVスプレー)

検体純度：0.01% 液剤

[組 成]	フェンプロパトリン	0.010%
	マイクロブタニル	0.0025%
	水、界面活性剤等	99.9875%

供試動物：Cr1:CD(SD)ラット (雄 7.5 週齢、雌 8 週齢、体重：雄 249~280g、雌 184~206g)、雌雄各 5 匹/群

観察期間：14 日間

試験方法：対照群および 1 濃度の検体投与群を設け、それらの死亡率から LD<sub>50</sub> 値を求めた。

投与方法：検体を、剪毛した背部皮膚約 80cm<sup>2</sup> (8×10cm) にリント布約 20cm<sup>2</sup> (4×5cm) を用いて 24 時間塗布した後、粘着性伸縮テープで被覆固定した。塗布 24 時間後に皮膚に付着した検体を注射用水で洗い流し、注射用水で湿らせた紙ワイパーを用いて拭き取った。

観察・検査項目：一般状態及び生死を投与直前、投与後約 15、30 分、1、3、6 時間および

以後毎日 1 回 14 日間観察した。体重は投与直前、投与後 2、3、4、8 及び 15 日 (投与日を投与後 1 日として起算) に測定した。観察期間終了時の全動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結 果：

投与方法	経 皮
性 別	雌雄
投与量 (mg/kg)	0、2000
LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg)	>2000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間 及び消失時間	発現例なし
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

試験期間中、一般状態の異常及び死亡例は認められなかった。また、体重並びに投与部位の皮膚を含めた剖検所見にも特記すべき変化は認められなかった。

(3) フェンプロパトリン 0.01% 混合液剤のウサギを用いた皮膚刺激性/腐食性試験  
(資料 製5-3)

試験機関：㈱SRD生物センター

[GLP 対応]

報告書作成年：2006年

検体：フェンプロパトリン 0.01% 混合液剤 (ベニカグリーンVスプレー)

検体純度：0.01% 液剤

[組成]	フェンプロパトリン	0.010%
	マイクロブタニル	0.0025%
	水、界面活性剤等	99.9875%

供試動物：日本白色種ウサギ (8~9 週齢、体重：1.80~1.96kg)、雄 3 匹

観察期間：4 日間

投与方法：被験物質 0.5mL を約 2.5×2.5cm リント布に均一に広げ、剪毛した背部の皮膚に 4 時間閉塞貼付した。パッチ除去後、皮膚に残った被験物質は注射用水で洗浄した。

観察項目：パッチ除去後 1、24、48 および 72 時間に紅斑と浮腫の徴候を農水省ガイドラインの皮膚反応の評価基準に従い採点した。また、パッチ除去後 72 時間の観察で皮膚反応が認められたため観察期間を延長し、パッチ除去後 4 日にも判定した。なお、一般状態を毎日観察し、体重は投与日、規定の観察終了日 (投与後 3 日) および観察終了日 (投与後 4 日) に測定した。

結果：刺激性変化の採点を以下の表に示した。

刺激性変化	最高 評点	パッチ除去後の経過時間				
		1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	4 日
紅斑、痂皮	4.0	1.7	1.7	1.0	0.7	0.0
浮腫	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
合計	8.0	1.7	1.7	1.0	0.7	0.0

注) 表の点数は 3 匹の平均値である。

パッチ除去後 1 時間では評点 1~2 の紅斑が全例で認められ、パッチ除去後 24 時間においても同様な皮膚反応が継続した。以降、皮膚刺激性変化には回復傾向がみられ、パッチ除去後 72 時間には 1 例、パッチ除去後 4 日には全例で全ての皮膚反応が消失した。皮膚刺激指数 (P.C.I.) は 1.3 であり、A.F.N.O.R. の基準より軽度刺激物 (Slightly irritant) に分類された。一般状態及び体重には被験物質投与による影響は認められなかった。

以上の結果より、フェンプロパトリン 0.01% 混合液剤は軽度の皮膚刺激性を有すると判断された。



(4) フェンプロパトリン 0.01%混合液剤のウサギを用いた眼刺激性/腐食性試験  
(資料製5-4)

試験機関：㈱SRD生物センター

[GLP対応]

報告書作成年：2006年

検体：フェンプロパトリン 0.01%混合液剤 (ベニカグリーンVスプレー)

検体純度：0.01%液剤

[組成]	フェンプロパトリン	0.010%
	マイクロブタニル	0.0025%
	水、界面活性剤等	99.9875%

供試動物：日本白色種ウサギ (7~8 週齢、体重：1.72~1.82kg)、洗眼群：1 群雄 3 匹、非洗眼群：1 群雄 3 匹

観察期間：72 時間

投与方法：被験物質 0.1mL を、非洗眼群及び洗眼群の各 3 匹、計 6 匹の右眼に投与した。洗眼群については投与 30 秒後に注射用水を用いて 30 秒間洗眼した。各群の左眼は対照眼とした。

観察項目：投与後 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、Draize 法の基準に従って採点した。また、一般状態を毎日観察し、体重は投与日および規定の観察終了日 (投与後 3 日) に測定した。

結果：刺激性変化の採点を以下の表に示した。

項 目			最高 評点	適 用 後 時 間			
				1hr	24hr	48hr	72hr
非洗眼群 (3匹平均)	角膜 混濁	程度	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		面積	4.0	—	—	—	—
	虹 彩		2.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	結膜	発赤	3.0	1.0	0.7	0.0	0.0
		浮腫	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		分泌物	3.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	合計 (スコア)		110.0	2.0	1.3	0.0	0.0
洗眼群 (3匹平均)	角膜 混濁	程度	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		面積	4.0	—	—	—	—
	虹 彩		2.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	結膜	発赤	3.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		浮腫	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		分泌物	3.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	合計 (スコア)		110.0	0.0	0.0	0.0	0.0

非洗眼群では、投与後1時間において結膜に評点1の発赤が全例に認められ、観察期間中で最も強い刺激性変化がみられた。以降、刺激性変化に回復傾向がみられ、投与後24時間には1例、投与後48時間には全例で全ての刺激性変化が消失し、投与後72時間においても刺激性変化は認められなかった。平均合計スコア(MTS)の最高値は投与後1時間の2.0であった。

洗眼群では、いずれの観察時においても刺激性変化は全例で認められなかった。非洗眼群にみられたごく軽度の刺激性変化が洗眼群では認められなかったことから洗眼効果が認められた。

一般状態及び体重には被験物質投与による影響は認められなかった。

以上の結果より、フェンプロパトリン0.01%混合液剤はごく軽度の眼粘膜刺激性を有するが、洗眼効果が認められると判断された。

(5) フェンプロパトリン 0.01%混合液剤のモルモットを用いた皮膚感作性試験  
(資料 製5-5)

試験機関：(株)SRD生物センター  
[GLP 対応]

報告書作成年：2006年

検体：フェンプロパトリン 0.01%混合液剤（ベニカグリーンVスプレー）

検体純度：0.01%液剤

[組成]	フェンプロパトリン	0.010%
	マイクロブタニル	0.0025%
	水、界面活性剤等	99.9875%

供試動物：Hartley系雌モルモット、投与開始時週齢：5週齢、投与開始時体重：330～376g、検体感作群 20匹、検体非感作群 10匹

観察期間：感作開始後 30日間

試験操作：[Buehler法]

投与量設定根拠；

感作；

前日に約5×5cmの大きさに剪毛した動物の左腹側部に検体原液0.2mLを広げた2×2cmのlint布パッチを6時間閉塞貼付した。初回感作より7日及び14日後に同様に処置を行った。検体非感作群には注射用水のみを使用した。

惹起；

最終感作の2週間後に約5×5cmの大きさに剪毛した動物の右側側部に20%検体液0.2mLを広げた2×2cmのlint布パッチを6時間閉塞貼付した。

観察項目：惹起パッチ除去後24及び48時間に農水省ガイドラインの反応評価のための基準に従って皮膚反応の強さを採点した。また、一般状態を毎日1回観察し、体重を初回感作日と判定終了日に測定した。

結果：観察時に皮膚反応が認められた動物数及びその評点を次表に示した。

検体感作群では、惹起パッチ除去後 24 及び 48 時間の観察で 20 例全例に皮膚反応は認められなかった。検体非感作群にも、皮膚反応は認められなかった。各群とも一般状態及び体重の推移に異常は認められなかった。なお、本試験機関で直前に実施した皮膚感作性試験（Buehler 法）において、Hartley 系雌モルモットの陽性対照物質（DNCB）に対する感作率は 100% を示し、感受性が良好なことが確認された（試験期間：2006 年 8 月 11 日～2006 年 10 月 25 日）。

以上の結果から、フェンプロパトリン 0.01% 混合液剤の皮膚感作性は陰性であると結論した。

	群	供試動物数	感作反応動物数								計		感作率 (%)	
			24 時間				48 時間							
	感作 / 惹起		皮膚反応評点								24 時間	48 時間		
	0		1	2	3	0	1	2	3					
検体	検体*/ 20%検体*	20	20	0	0	0	20	0	0	0	0/20	0/20	0	
	- / 20%検体*	10	10	0	0	0	10	0	0	0	0/10	0/10	0	

\*：フェンプロパトリン混合液剤

6. フェンプロパトリン 0.01%混合水和剤(スプレー)

(1) ベニカXファインスプレーのラットを用いた急性経口毒性試験

(資料 製6-1)

試験機関：韓国安全評価研究所(KIT), KRICT

[GLP 対応]

報告書作成年：2008年

検体の組成：クロチアニジン・フェンプロパトリン・メパニピリム水和剤

<有効成分> クロチアニジン 0.0080%  
 フェンプロパトリン 0.010%  
 メパニピリム 0.020%

供試動物：Cr1：CD(SD)系ラット(投与時週齢：7週齢、投与時体重：173.3~183.3g)、  
 雌5匹/1群

観察期間：15日間観察

試験方法：農薬登録申請のための試験報告書に関わるガイドライン「急性経口毒性試験：固定  
 用量法(2-1-1)、12農産第8147号」に準じた。

投与方法：所定量の検体をコーンオイルに溶解または懸濁し、投与前に一夜絶食させた動物に  
 10mL/kg体重の割合で1回強制経口投与した。その後更に3~4時間絶食させた。

試験項目：臨床症状および生死を15日間観察した。投与当日(1日目)には、投与後0.5、1、2、  
 3及び4時間に、投与2日目~15日目には1日1回の観察を行った。体重は投与直  
 前(1日目)、投与後2、4、8及び15日目に測定した。試験終了時に全動物について  
 剖検を実施した。

試験結果：

投与方法	経口
性別	雌
投与量 (mg/kg)	2000
LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg)	>2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	症状の発現なし
毒性兆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

試験期間中、臨床症状の発現及び死亡例は認められなかった。また、体重並びに剖  
 検所見にも特記すべき変化は認められなかった。

(2) ベニカXファインスプレーのラットを用いた急性経皮毒性試験

(資料 製6-2)

試験機関：韓国安全評価研究所(KIT), KRICT

[GLP 対応]

報告書作成年：2008年

検体の組成： クロチアニジン・フェンプロパトリン・メパニピリム水和剤

<有効成分> クロチアニジン 0.0080%  
 フェンプロパトリン 0.010%  
 メパニピリム 0.020%

供試動物： Cr1: CD(SD)系ラット (投与時週齢：10週齢、投与時体重：216.3~234.8g)、  
 雌5匹/1群

観察期間： 15日間観察

投与方法： 2000mg/kgの投与量で単回経皮投与した。すなわち、コーンオイルに溶解または懸濁した検体をガーゼ(約4×5 cm<sup>2</sup>)に塗布し、3mL/kg体重の割合で刈毛した背部皮膚(6×8 cm<sup>2</sup>)に貼付し、テープを用いて閉塞した。24時間閉塞後、貼付したガーゼ、テープを取り外して、生理食塩液で適用部位を洗浄した。

試験項目： 臨床症状および生死を15日間観察した。投与当日(1日目)には、投与後1、2、3、4、5及び6時間に、投与2日目~15日目には1日1回の観察を行った。体重は投与前(1日目)、投与後2、4、8及び15日目に測定した。試験終了時に全動物について剖検を実施した。

試験結果：

投与方法	経皮
性別	雌
投与量 (mg/kg)	2000
LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg)	>2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	症状の発現なし
毒性兆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

試験期間中、臨床症状の発現及び死亡例は認められなかった。体重については、投与2日目に減少あるいは増加抑制が認められたが、急性経口毒性試験では何ら検体投与による影響が見られなかったことから、当該変化は適用部位のテーピングによるストレスに起因したものと考えられた。なお、剖検所見には特記すべき変化は認められなかった。

(3) ベニカXファインスプレーのウサギを用いる皮膚刺激性/腐食性試験

(資料 製6-3)

試験機関：韓国安全評価研究所(KIT), KRICT

[GLP 対応]

報告書作成年：2008年

検体の組成：クロチアニジン・フェンプロパトリン・メパニピリム水和剤

<有効成分> クロチアニジン 0.0080%  
 フェンプロパトリン 0.010%  
 メパニピリム 0.020%

供試動物：ニュージーランド白色ウサギ、(使用時月齢：2.5ヶ月齢、使用時体重 2125~2465g)、雄3匹

観察期間：72時間観察

投与方法：刈毛したウサギの背部を正中線をはさんで右側を適用部位、左側を対照部位とした。検体 0.5mL を適用部位(約 3×3 cm<sup>2</sup>)に塗布し、ガーゼで被覆した後、非刺激性テープで4時間閉塞固定した。適用4時間後、ガーゼを取り除き、適用部位を蒸留水で洗浄した。なお、対照部位は検体適用を除き、同様の処置を行った。

試験項目：検体除去1、24、48、及び72時間後に適用部位の刺激性変化(紅斑、痂皮、浮腫)の有無を観察し、農水省の試験ガイドライン(2-1-4; 12農産第8147号)の評価基準に従って刺激の程度を採点した。一般状態、毒性症状、死亡の有無などは連日観察した。体重測定は適用直前、適用24及び72時間後に実施した。

試験結果：観察した刺激性変化の評点は次のとおりである。

動物番号	項目	最高評点	暴露後時間(時間)			
			1	24	48	72
1	紅斑及び痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
2	紅斑及び痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
3	紅斑及び痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑及び痂皮	12	0	0	0	0
	浮腫	12	0	0	0	0
平均	紅斑及び痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0

観察期間を通じて、皮膚の刺激性変化は認められなかった。また、死亡例はなく、一般状態及び体重には異常は認められなかった。

以上の結果から、ベニカXファインスプレーはウサギの皮膚に対して、刺激性はないと判断された。

(4) ベニカXファインスプレーのウサギを用いる眼粘膜刺激性/腐食性試験

(資料 製6-4)

試験機関：韓国安全評価研究所(KIT), KRICT

[GLP 対応]

報告書作成年：2008年

検体の組成：クロチアニジン・フェンプロパトリン・メパニピリム水和剤

<有効成分> クロチアニジン 0.0080%  
 フェンプロパトリン 0.010%  
 メパニピリム 0.020%

供試動物：ニュージーランド白色ウサギ、(使用時週齢：約2ヶ月齢、使用時体重：2229～2256g)、雄3匹

観察期間：72時間観察

投与方法：検体0.1mLをウサギの右眼下瞼の結膜嚢に適用した。左眼は処置をせず対照とした。

観察項目：適用1、24、48及び72時間後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、農水省の試験ガイドライン(2-1-5; 12農産第8147号)の評価基準に従って反応の強さを採点した。刺激性の強さは、Ballantyneらの方法<sup>1), 2)</sup>により急性眼刺激指標(AOI)に基づき分類した。一般状態、毒性症状、死亡の有無などは連日観察した。体重測定は適用直前、適用24及び72時間後に実施した。

試験結果：観察した刺激性反応の強さの採点結果は下表に示す。

動物番号	項目		最高評点 <sup>a)</sup>	適用後時間(時間)			
				1	24	48	72
1	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
2	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
3	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
3匹の合計点 <sup>b)</sup>			312	0	0	0	0
平均合計点 <sup>b)</sup>			104	0	0	0	0

a)：農水省の試験ガイドライン(2-1-5)の評価基準の最高評点

b)：急性眼刺激指標(AOI)の基づく点数(最高104点/匹)



試験期間中、一般状態及び体重変化には異常は認められなかった。  
観察期間を通じて、角膜、虹彩または結膜に対する刺激は見られず、急性眼刺激指標(AOI)は0であった。

以上の結果から、ベニカXファインスプレーはウサギの眼に対して、刺激性はないと判断された。

引用文献：

- 1) Draize J. H, Woodard G and Calvery H. O. (1944) : Method for the study of irritation and toxicity of substances applied topically to the skin and mucous membranes. J. Pharmacol. Exp. Ther., 82:377-390
- 2) Ballantyne B. (1993) : Ophthalmic Toxicology in General & Applied Toxicology (Ballentyne B, ed). pp567-593, Stockton Press, New York

(5) ベニカXファインスプレーのウサギを用いる皮膚感作性試験

(資料 製6-5)

試験機関：韓国安全評価研究所(KIT), KRICT

[GLP 対応]

報告書作成年：2008年

検体の組成：クロチアニジン・フェンプロパトリン・メパニピリム水和剤

<有効成分> クロチアニジン 0.0080%  
 フェンプロパトリン 0.010%  
 メパニピリム 0.020%

供試動物：ハートレー系雄性モルモット、(使用時週齢:約6週齢、使用時体重:367.8~441.1g)、  
 検体処理群 20 匹、検体対照群 10 匹、陽性処理群 20 匹、陽性対照群 10 匹

観察期間：25 日間 (感作開始から惹起後の観察終了まで)

試験操作：Guinea Pig Maximization Test (GPM 法)

農水省の試験ガイドライン[皮膚感作性試験(2-1-6)]、12農産第8147号]に準じて実施した。

投与量設定根拠：・

感作；一次感作 (皮内投与)

背部肩下を刈毛し、正中線をはさんだ皮膚(2×4cm)の両側各3箇所を投与部位として、以下に示すとおり、1箇所当たり0.1mLずつ皮内投与した。

投与部位	検体処理群	検体対照群	陽性処理群	陽性対照群
上部	蒸留水とFCAとの1:1混合物			
中部	検体を蒸留水で希釈した50%濃度液	蒸留水	40%エタノールで希釈した0.1%DNCB	40%エタノール
下部	FCAと検体との1:1混合物	FCAと蒸留水との1:1混合物	FCAとDNCBを40%エタノールで希釈した0.1%液との1:1混合物	FCAと40%エタノールとの1:1混合物

FCA: Freund's Complete Adjuvant

二次感作 (パッチによる投与)

皮内投与による第一次感作 6 日後にワセリン 0.5g に溶解した 10%SDS (Sodium Dodecyl Sulfate) を感作部位 (刈毛済) に塗布し、その翌日に検体を蒸留水で希釈した 50%濃度液、蒸留水、40%エタノールで希釈した 0.1%DNCB あるいは 40%エタノールを各 0.3mL をろ紙のパッチ (2×4cm) に処理し、感作部位に粘着テープで 48 時間閉塞貼付して二次感作を行った。

惹起 ; 二次感作の 2 週間後にモルモットの脇腹部を刈毛し、検体を蒸留水で希釈した 50%濃度液あるいは 40%エタノールで希釈した 0.1%DNCB を各 0.2mL ろ紙のパッチ (2×2cm) に処理し、感作部位に粘着テープで 24 時間閉塞貼付して惹起を行った。

観察項目 : パッチ除去 24 時間後及び 48 時間後 (惹起開始 48 時間及び 72 時間後) に以下の基準に従って適用部位の紅斑及び浮腫等の皮膚反応を評価した。

評点	皮膚反応 (判定基準)
0	明らかな変化なし
1	分散した又は散在性の紅斑
2	中等度のび慢性の紅斑
3	明らかな紅斑と浮腫

結果 : 各観察時間における皮膚反応が認められた動物数及びその評点を次の表に示す。

群	感作	惹起	供試動物数	反応動物数												感作陽性率 <sup>b)</sup> (%)	
				48 時間後						72 時間後						48 時間	72 時間
				皮膚反応評点						皮膚反応評点							
				0	1	2	3	平均 <sup>a)</sup>	計	0	1	2	3	平均 <sup>a)</sup>	計		
検体処理群	検体 50% <sup>c)</sup>	検体 50% <sup>c)</sup>	20	20	0	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0	0/20	0	0
検体対照群	蒸留水	検体 <sup>c)</sup> 50%	10	10	0	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0	0/10	0	0
陽性処理群	DNCB 0.1% <sup>d)</sup>	DNCB 0.1% <sup>d)</sup>	20	0	0	1	19	2.95	20/20	0	0	2	18	2.9	20/20	100	100
陽性対照群	40% エタノール	DNCB 0.1% <sup>d)</sup>	10	10	0	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0	0/10	0	0

a) 平均 : 各動物の皮膚反応評点の合計 / 観察動物数

b) 感作陽性率 (%) = (陽性反応を示した動物数 / 観察動物数) × 100

c) 検体 : 溶媒は蒸留水、d) DNCB : 溶媒は 40%エタノール

試験期間を通じて、死亡例及び臨床症状は認められず、体重変化についても異常は認められなかった。

検体処理群及び検体対照群のいずれの動物においても皮膚反応は認められず、平均評点はそれぞれ0であり、感作陽性率もそれぞれ0%であった。

陽性処理群(DNCBO.1%処理)では、惹起48時間後の平均評点は2.95で陽性感作率は100%であり、惹起72時間後では、それぞれ2.9及び100%であった。

なお、陽性対照群(40%エタノール感作)では皮膚反応は認められず、評点は0で陽性感作率は0%であった。

以上の結果より、ベニカXファインスプレーは皮膚感作性なしと判断された。

7. フェンプロパトリン 0.02%混合エアゾル

(1) ベニカXファインエアゾールのラットを用いた急性経口毒性試験

(資料 製7-1)

試験機関：韓国安全性評価研究所(KIT), KRICT

[GLP 対応]

報告書作成年：2008 年

検体の組成： クロチアニジン・フェンプロパトリン・メパニピリムエアゾル

<有効成分> クロチアニジン	0.054%
フェンプロパトリン	0.033%
メパニピリム	0.067%

※噴射剤ジメチルを除外した原液中の含有量

供試動物： Cr1：CD(SD)系ラット(投与時週齢：7週齢、投与時体重：169.1～181.4g)、  
雌5匹/1群

観察期間： 15日間観察

試験方法： 農薬登録申請のための試験報告書に関わるガイドライン「急性経口毒性試験：固定  
用量法(2-1-1)、12農産第8147号」に準じた。

投与方法： 所定量の検体をコーンオイルに溶解または懸濁し、投与前に一夜絶食させた動物に  
10ml/kg体重の割合で1回強制経口投与した。その後更に3～4時間絶食させた。

試験項目： 臨床症状および生死を15日間観察した。投与当日(1日目)には、投与後0.5、1、2、  
3及び4時間に、投与2日目～15日目には1日1回の観察を行った。体重は投与直  
前(1日目)、投与後2、4、8及び15日目に測定した。試験終了時に全動物について  
剖検を実施した。

試験結果：

投与方法	経口
性別	雌
投与量 (mg/kg)	2000
LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg)	>2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	症状の発現なし
毒性兆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

試験期間中、臨床症状の発現及び死亡例は認められなかった。また、体重並びに剖  
検所見にも特記すべき変化は認められなかった。

(2) ベニカXファインエアゾールのラットを用いた急性経皮毒性試験

(資料 製7-2)

試験機関：韓国安全性評価研究所(KIT), KRICT

[GLP 対応]

報告書作成年：2008年

検体の組成：クロチアニジン・フェンプロパトリン・メパニピリムエアゾル

＜有効成分＞	クロチアニジン	0.054%
	フェンプロパトリン	0.033%
	メパニピリム	0.067%

※噴射剤<sup>※</sup>メタノールを除く原液中の含有量

供試動物：Cr1：CD(SD)系ラット（投与時週齢：10週齢、投与時体重：205.3～226.2g）、雌5匹/1群

観察期間：15日間観察

投与方法：2000mg/kgの投与量で単回経皮投与した。すなわち、コーンオイルに溶解または懸濁した検体をガーゼ(約4×5 cm<sup>2</sup>)に塗布し、3mL/kg体重の割合で刈毛した背部皮膚(6×8 cm<sup>2</sup>)に貼付し、テープを用いて閉塞した。24時間閉塞後、貼付したガーゼ、テープを取り外して、生理食塩液で適用部位を洗浄した。

試験項目：臨床症状および生死を15日間観察した。投与当日(1日目)には、投与後1、2、3、4、5及び6時間に、投与2日目～15日目には1日1回の観察を行った。体重は投与前(1日目)、投与後2、4、8及び15日目に測定した。試験終了時に全動物について剖検を実施した。

試験結果：

投与方法	経皮
性別	雌
投与量 (mg/kg)	2000
LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg)	>2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	症状の発現なし
毒性兆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

試験期間中、臨床症状の発現及び死亡例は認められなかった。体重については、投与2日目に減少あるいは増加抑制が認められたが、急性経口毒性試験では何ら検体投与による影響が見られなかったことから、当該変化は適用部位のテーピングによるストレスに起因したものと考えられた。なお、剖検所見には特記すべき変化は認められなかった。

(3) ベニカXファインエアゾールのラットを用いた急性吸入毒性試験

(資料 製7-3)

試験機関：SafePharm Laboratories(UK)

[GLP 対応]

報告書作成年：2008 年

検体の組成：クロチアニジン・フェンプロパトリン・メパニピリムエアゾル

<有効成分> クロチアニジン	0.032%
フェンプロパトリン	0.020%
メパニピリム	0.040%

供試動物：HsdRecHan™：WIST 系ラット(投与時週齢：8~12 週齢、投与時体重：雄 250~266g、雌 203~225g)、一群雌雄各 5 匹

観察期間：14 日間観察

試験方法：EC の No. 440/2008 の方法 B2(吸入)として引用された OECD 試験ガイドライン(1981 年)の No. 403「急性吸入試験」に記載された方法に準じた。

曝露方法：検体をそのままジェットネブライザーを用いてエアゾルを発生させ、4 時間鼻部曝露させた。

曝露空気をガラスフィルターを用いて捕集し、化学分析より、実測気中濃度(曝露濃度)を測定した。見かけの曝露濃度(設定濃度)は通気量と曝露した検体総量で算出した。

曝露条件：

設定濃度(mg/L)	7.01
実測気中濃度(mg/L)	5.32
粒子径分布(%) <sup>1)</sup>	
<9.0 μm	99.0
<7.1 μm	96.9
<4.1 μm	92.7
<1.7 μm	87.5
<0.98 μm	75.0
<0.43 μm	40.6
空気力学的質量中位径(μm)	0.50
呼吸可能な粒子(<4 μm)の割合(%)	94.5
チャンパー容積(L)	30
チャンパー内通気量(L/分)	45
曝露条件	ミスト(エアゾル)、4 時間 鼻部曝露

1) カスケードインパクトを用いて 3 回測定した平均値

観察・検査項目：曝露中(1 時間毎)、曝露終了直後及び曝露後 14 日間(毎日 1 回)、全動物について一般症状の観察を行った。

体重測定は曝露日の処理前、曝露後 7 日目、14 日目に実施した。

観察期間終了時の全生存動物につき、肉眼的病理検査を行った。

呼吸器官については、刺激性や局所的な毒性兆候を調べるため、特に詳細に検査した。

試験結果：

投与方法	吸入
曝露濃度 (mg/L)	5.32 (実測気中濃度) 7.01 (設定気中濃度)
LC <sub>50</sub> 値 (mg/L)	>5.32
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	発現：曝露 1 時間後 消失：曝露後 1 日目
毒性兆候の認められなかった 最高曝露濃度 (mg/L)	<5.32
死亡例の認められなかった 最高曝露濃度 (mg/L)	5.32

試験期間中、死亡例は認められなかった。曝露中、うずくまり姿勢、立毛、被毛の濡れ及び呼吸数の増加が観察された。

体重については、雌 1 例でわずかな体重減少が曝露後 7 日目で認められたが、曝露後 14 日目では正常な体重増加を示した。その他の動物については体重変化に影響は認められなかった。

肉眼的病理検査では、特記すべき変化は認められなかった。



(4) ペニカXファインエアゾールのウサギを用いる皮膚刺激性/腐食性試験

(資料 製7-4)

試験機関：韓国安全評価研究所(KIT), KRICT

[GLP 対応]

報告書作成年：2008年

検体の組成：クロチアニジン・フェンプロパトリン・メパニピリムエアゾル

<有効成分>	クロチアニジン	0.054%
	フェンプロパトリン	0.033%
	メパニピリム	0.067%

※噴射剤ジメチルエーテルを除く原液中の含有量

供試動物：ニュージーランド白色ウサギ、(使用時月齢：2.5ヶ月齢、使用時体重 2148~2377g)、雄3匹

観察期間：72時間観察

投与方法：刈毛したウサギの背部を正中線をはさんで右側を適用部位、左側を対照部位とした。検体 0.5mL を適用部位(約 3×3 cm<sup>2</sup>)に塗布し、ガーゼで被覆した後、非刺激性テープで4時間閉塞固定した。適用4時間後、ガーゼを取り除き、適用部位を蒸留水で洗浄した。なお、対照部位は検体適用を除き、同様の処置を行った。

試験項目：検体除去1、24、48、及び72時間後に適用部位の刺激性変化(紅斑、痂皮、浮腫)の有無を観察し、農水省の試験ガイドライン(2-1-4; 12農産第8147号)の評価基準に従って刺激の程度を採点した。一般状態、毒性症状、死亡の有無などは連日観察した。体重測定は適用直前、適用24及び72時間後に実施した。

試験結果：観察した刺激性変化の評点は次のとおりである。

動物番号	項目	最高評点	暴露後時間(時間)			
			1	24	48	72
1	紅斑及び痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
2	紅斑及び痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
3	紅斑及び痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑及び痂皮	12	0	0	0	0
	浮腫	12	0	0	0	0
平均	紅斑及び痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0

観察期間を通じて、皮膚の刺激性変化は認められなかった。また、死亡例はなく、一般状態及び体重には異常は認められなかった。

以上の結果から、ペニカXファインエアゾールはウサギの皮膚に対して、刺激性はないと判断された。

(5) ベニカXファインエアゾールのウサギを用いる眼粘膜刺激性/腐食性試験

(資料 製7-5)

試験機関：韓国安全評価研究所(KIT), KRICT

[GLP 対応]

報告書作成年：2008年

検体の組成：クロチアニジン・フェンプロパトリン・メパニピリムエアゾル

<有効成分> クロチアニジン 0.054%  
 フェンプロパトリン 0.033%  
 メパニピリム 0.067%

※噴射剤のメタノールを除く原液中の含有量

供試動物：ニュージーランド白色ウサギ、(使用時週齢：約2ヶ月齢、使用時体重：2120~2367g)、雄3匹

観察期間：72時間観察

投与方法：検体0.1mLをウサギの右眼下瞼の結膜嚢に適用した。左眼は処置をせず対照とした。

観察項目：適用1、24、48及び72時間後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、農水省の試験ガイドライン(2-1-5; 12農産第8147号)の評価基準に従って反応の強さを採点した。刺激性の強さは、Ballantyneらの方法<sup>1), 2)</sup>により急性眼刺激指標(AOI)に基づき分類した。一般状態、毒性症状、死亡の有無などは連日観察した。体重測定は適用直前、適用24及び72時間後に実施した。

試験結果：観察した刺激性反応の強さの採点結果は下表に示す。

動物番号	項目		最高評点 <sup>a)</sup>	適用後時間(時間)			
				1	24	48	72
1	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1	1	1	0
		浮腫	4	1	0	0	0
2	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1	1	1	0
		浮腫	4	2	1	1	0
3	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1	1	0	0
		浮腫	4	1	0	0	0
3匹の合計点 <sup>b)</sup>			312	14	8	6	0
平均合計点 <sup>b)</sup>			104	4.7	2.7	2.0	0

a)：農水省の試験ガイドライン(2-1-5)の評価基準の最高評点

b)：急性眼刺激指標(AOI)の基づく点数(最高104点/匹)

試験期間中、一般状態及び体重変化には異常は認められなかった。

被検物質に起因すると考えられる結膜発赤及び浮腫が観察されたが、虹彩および角膜の眼反応は観察期間を通して見られなかった。急性眼刺激指標(AOI)は4.7と考えられたが、これは刺激性があるとは言えないレベルである。

以上の結果から、ベニカXファインエアゾールはウサギの眼に対して、非刺激性物質であると判断された。

引用文献：

- 1) JMAFF(2008):The Guidelines related to the study report for the registration application of pesticide Eye irritation(2-1-5) [12 Nohsan No. 8147] issued by the Ministry of Agriculture, Forestry and Fisheries of Japan on March 31, 2008
- 2) Draize J. H, Woodard G and Calvery H. O. (1944) : Method for the study of irritation and toxicity of substances applied topically to the skin and mucous membranes. J. Pharmacol. Exp. Ther., 82:377-390
- 3) Ballantyne B. (1993):Ophthalmic Toxicology in General & Applied Toxicology (Ballentyne B, ed).pp567-593, Stockton Press, New York
- 4) JMAFF(2008):The Standard of Good Laboratory Practice for Agriculture Chemicals[No. 15-Seisan-2460]issued by the Ministry of Agriculture, Forestry and Fisheries of Japan on March 31, 2008.

(6) ベニカXファインエアゾールのウサギを用いる皮膚感作性試験

(資料 製7-6)

試験機関：韓国安全評価研究所(KIT), KRICT

[GLP 対応]

報告書作成年：2008年

検体の組成： クロチアニジン・フェンプロパトリン・メパニピリムエアゾル

<有効成分> クロチアニジン 0.054%  
 フェンプロパトリン 0.033%  
 メパニピリム 0.067%

※噴射剤ジメチルエテルを除く原液中の含有量

供試動物： ハートレー系雄性モルモット、(使用時週齢:約6週齢、使用時体重:346.0~421.6g)、  
 検体処理群 20 匹、検体対照群 10 匹、陽性処理群 20 匹、陽性対照群 10 匹

観察期間： 25 日間 (感作開始から惹起後の観察終了まで)

試験操作： Guinea Pig Maximization Test (GPM 法)

農水省の試験ガイドライン[皮膚感作性試験(2-1-6)]、12 農産第 8147 号] に準じて実施した。

投与量設定根拠；

感作；一次感作 (皮内投与)

背部肩下を刈毛し、正中線をはさんだ皮膚(2×4cm)の両側各 3 箇所を投与部位として、以下に示すとおり、1 箇所当たり 0.1mL ずつ皮内投与した。

投与部位	検体処理群	検体対照群	陽性処理群	陽性対照群
上部	蒸留水と FCA との 1:1 混合物			
中部	検体を蒸留水で希釈した 50%濃度液	蒸留水	40%エタノールで希釈した 0.1%DNCB	40%エタノール
下部	FCA と検体との 1:1 混合物	FCA と蒸留水との 1:1 混合物	FCA と DNCB を 40%エタノールで希釈した 0.1%液との 1:1 混合物	FCA と 40%エタノールとの 1:1 混合物

FCA: Freund's Complete Adjuvant

二次感作 (パッチによる投与)

皮内投与による第一次感作 6 日後にワセリン 0.5g に溶解した 10%SDS(Sodium Dodecyl Sulfate)を感作部位(刈毛済)に塗布し、その翌日に検体を蒸留水で希釈した 50%濃度液、蒸留水、40%エタノールで希釈した 0.1%DNCB あるいは 40%エタノールを各 0.3mL をろ紙のパッチ(2×4cm)に処理し、感作部位に粘着テープで 48 時間閉塞貼付して二次感作を行った。

惹起；二次感作の 2 週間後にモルモットの脇腹部を刈毛し、検体を蒸留水で希釈した 50%濃度液あるいは 40%エタノールで希釈した 0.1%DNCB を各 0.2mL ろ紙のパッチ(2×2cm)に処理し、感作部位に粘着テープで 24 時間閉塞貼付して惹起を行った。

観察項目：パッチ除去 24 時間後及び 48 時間後(惹起開始 48 時間及び 72 時間後)に以下の基準に従って適用部位の紅斑及び浮腫等の皮膚反応を評価した。

評点	皮膚反応 (判定基準)
0	明らかな変化なし
1	分散した又は散在性の紅斑
2	中等度のび慢性の紅斑
3	明らかな紅斑と浮腫

結果：各観察時間における皮膚反応が認められた動物数及びその評点を次の表に示す。

群	感作	惹起	供試動物数	反応動物数												感作陽性率 <sup>b)</sup> (%)		
				48 時間後						72 時間後						48 時間	72 時間	
				皮膚反応評点						皮膚反応評点								
				0	1	2	3	平均 <sup>a)</sup>	計	0	1	2	3	平均 <sup>a)</sup>	計			
検体処理群	検体 50% <sup>c)</sup>	検体 50% <sup>c)</sup>	20	20	0	0	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0	0/20	0	0
検体対照群	蒸留水	検体 <sup>c)</sup> 50%	10	10	0	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0	0/10	0	0	
陽性処理群	DNCB 0.1% <sup>d)</sup>	DNCB 0.1% <sup>d)</sup>	20	0	0	2	18	2.9	20/20	0	0	4	16	2.8	20/20	100	100	
陽性対照群	40% エタノール	DNCB 0.1% <sup>d)</sup>	10	10	0	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0	0/10	0	0	

a) 平均：各動物の皮膚反応評点の合計／観察動物数

b) 感作陽性率(%) = (陽性反応を示した動物数／観察動物数) × 100

c) 検体：溶媒は蒸留水、d) DNCB：溶媒は 40%エタノール

試験期間を通じて、死亡例及び臨床症状は認められず、体重変化についても異常は認められなかった。

検体処理群及び検体対照群のいずれの動物においても皮膚反応は認められず、平均評点はそれぞれ0であり、感作陽性率もそれぞれ0%であった。

陽性処理群(DNCBO.1%処理)では、惹起48時間後の平均評点は2.9で陽性感作率は100%であり、惹起72時間後では、それぞれ2.8及び100%であった。

なお、陽性対照群(40%エタノール感作)では皮膚反応は認められず、評点は0で陽性感作率は0%であった。

以上の結果より、ベニカXファインエアゾールは皮膚感作性なしと判断された。