

## 8.8 生体機能影響

### 8.8.1 生体の機能に及ぼす影響に関する試験 (資料 No. T-8.1)

試験機関

報告書作成年 1993 年

検体の純度：フルアジホップブチル

試験期間： 1992 年 8 月 21 日～1992 年 9 月 17 日

#### 1. 中枢神経系に及ぼす影響

##### 1) マウスの一般症状

供試動物： ICR 系マウス、1 群雌雄各 3 匹、投与時 8 週齢、  
体重範囲 雄 31.1～39.6 g、雌 23.9～29.6 g

試験方法： 検体を 1% Tween80 生理食塩液に乳化し 20 mL/kg の容量で 0、31.3、125、500 及び 2000 mg/kg を単回腹腔内投与し、投与前と投与後 0.5、1、3 及び 6 時間後に、また翌日以降は毎日 1 回、7 日目までマウスの一般症状を Irwin の方法に従って多元観察した。

結 果： 結果の概要は表 1 に示した。500 mg/kg 以上の投与群に、認知力、運動性、中枢興奮、姿勢、運動失調、筋緊張、反射、自律神経系の項目に非特異的な抑制性の異常が認められた。2000 mg/kg 投与群の全例が投与 1 日以内に死亡した。症状は投与 0.5 時間後から 6 時間後にかけて発現した。雌雄共に 125 mg/kg 以下の投与群に検体投与による明確な異常は認められなかった。

##### 2) ウサギの一般症状

供試動物： 日本白色種ウサギ、1 群雄 3 匹、投与時 11 週齢、体重範囲 2.50～2.86 kg

試験方法： 検体を 1% Tween80 生理食塩液に乳化し 20 mL/kg の容量で 0、7.81、31.3、125 及び 500 mg/kg を単回静脈内投与し、投与前と投与後 1 分後、0.5、1、3 及び 6 時間後に、また翌日以降は毎日 1 回、7 日目まで一般症状を多元観察した。

結 果： 結果の概要は表 1 に示した。125 mg/kg 以上の投与群に、行動、体性神経系、自律神経系の項目に非特異的な抑制性の異常が認められた。500 mg/kg 投与群の全例が投与 1 日以内に死亡した。症状は投与 1 分後から 6 時間後にかけて発現した。31.3 mg/kg 以下の投与群に検体投与による明確な異常は認められなかった。

## 2. 呼吸、循環器系に及ぼす影響

### 1) 麻酔下におけるウサギの呼吸、血圧及び心電図に対する作用

供試動物： 日本白色種ウサギ、1群雄各3匹、投与時11週齢、体重範囲 2.30～3.15 kg

試験方法： 検体を1% Tween80生理食塩液に乳化し2 mL/kgの容量でウレタン麻酔下の雄ウサギに0、7.81、31.3、125及び500 mg/kgを単回静脈内投与し、投与4時間後まで、呼吸、血圧及び心電図に対する影響を調べた。

結 果： 結果の概要は表1に示した。31.3 mg/kg以上の投与群に、心拍数低下と心電図のRR間隔の延長が、125 mg/kg以上の投与群に呼吸数低下が観察された。500 mg/kg投与群では、最高血圧、最低血圧、平均血圧の低下が認められ、全例が数分以内に死亡した。7.81 mg/kgの投与群に検体投与による明確な変化は認められなかった。

上述した各試験結果により、本検体を摂取した場合には非特異的な抑制性の症状が発現し、大量摂取した場合には死亡も発現する可能性が示唆された。その急性死の原因として呼吸、循環機能に対する作用が推測された。また、本検体の急性吸入毒性試験においてその毒性が高くないことから、吸入経路によって重篤な急性毒性が発現する可能性は高くないことが推測された。

表 1 生体機能に及ぼす影響 (総括表)

試験項目 (試験動物)	投与経路 (溶媒)	投与量 (mg/kg)	動物数 /群	無作用量 (mg/kg)	作用量 (mg/kg)	結果の概要
1.中枢神経系 1) 一般症状 -Irwin 法 (マウス)	腹腔内 (1%Tween 80 生理食塩液)	0	♂ 3 ♀ 3	♂ 125 ♀ 125	♂ 500 ♀ 500	非特異的な異常 あり <sup>1)</sup> 2000 mg/kg で 全例死亡
		31.3				
		125				
		500				
		2000				
2) 一般症状 -多元観察 (ウサギ)	静脈内 (1%Tween 80 生理食塩液)	0	♂ 3	31.3	125	非特異的な異常 あり <sup>2)</sup> 500 mg/kg で 全例死亡
		7.81				
		31.3				
		125				
		500				
2.呼吸、循環器系 1) 呼吸 (ウサギ)	静脈内 (1%Tween 80 生理食塩液)	0	♂ 3	31.3	125	呼吸数の低下
		7.81				
		31.3				
2) 血圧 (ウサギ)		125		7.81	31.3	血圧低下、心拍数 の低下
		500				
3) 心電図 (ウサギ)			7.81	31.3	RR 間隔の延長 500 mg/kg で全 例死亡[1)~3)]	

注 1) 警戒性、位置視覚の減少、受動性の発現、自発運動、反応性、触覚反応、痛覚反応の減少、間代性痙攣、腹ばい、よろめき歩調の発現、立ち直り反射、四肢筋緊張、握力、躯体筋緊張、角膜反射、同側屈筋反射、瞼裂の縮小、尿失禁、体温低下、皮膚色の退色、呼吸数の減少等

2) 自発運動の低下、腹ばいの発現、四肢筋緊張、腹筋緊張の低下、瞳孔反射、角膜反射、皮膚反射、跳び反射の低下、攣縮、間代性痙攣、運動失調の発現、瞳孔径の減少、眼球振盪の発現、呼吸数の減少、粘膜色の退色、唾液分泌の亢進、流涙の発現等

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.8.2 フルアジホップブチル原体のラットを用いた精巢重量低下に関する短期メカニズム試験の検討(資料 No. T-8.2)

試験機関

報告作成年 1986 年

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.8.3 フルアジホップPブチル原体の雄ラットを用いた飼料混入投与による4週間反復経口投与毒性試験（甲状腺への影響に関する検索）（資料 No. PT-8.3）

試験機関

報告作成年 1998年 [GLP 対応]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

- 8.8.4 フルアジホップPブチル原体またはフルアジホップブチル原体のラット、マウス、ハムスターおよびヒトにおけるペルオキシソーム増殖および肝細胞複製評価試験  
(資料 No. T-8.4)

試験機関

報告作成年 1998年

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.8.5 フルアジホップPブチルおよびフルアジホップブチルの *in vitro* における  
エストロゲン/アンドロゲンレポーター遺伝子アッセイ (資料 No. T-8.5)

試験機関

報告書作成年 2001年

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

## 8.9 その他の毒性

### 8.9.1 含有するフルアジホップブチルのマウスを用いた飼料混入投与による 4週間反復経口投与毒性試験 (資料 No. T-9.1)

試験機関

報告書作成年 1982年

目的： による毒性の影響を調べるため、それを含むフルアジホップブチルについて以下の毒性試験を行った。

検体の純度： a) フルアジホップブチル (pure) Lot No. 8102、  
b) フルアジホップブチル (technical) Lot No. 8203、  
c) (コード； ) Lot No. 8204、

化学名：

供試動物： ICR系マウス、1群雄10匹、投与開始時5週齢、体重 28.1~36.1g

投与期間： 4週間 (1982年5月17日~6月13日)

投与方法： 各検体を下記の濃度に粉末飼料に均一に混合し、これを固型化して前記期間中マウスに随時に摂取させ、以下の各項について観察または検査を行なった。

群	検体	飼料中薬剤濃度 (ppm)
A	対照	0
B	フルアジホップブチル pure	500
C	フルアジホップブチル technical	500
D	フルアジホップブチル pure+	490+10
E	フルアジホップブチル pure+	497.5+2.5

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡；一般状態及び生死を毎日観察した。

全投与群に腹部膨満、C及びD群に被毛粗剛、動作の緩慢が認められた。

いずれの群においても死亡はなかった。

【申請者注：認められた所見はその他の検査項目との関連性を示すものではなく、偶発性のものと判断する。】

体重変化；個体別に毎週2回測定した。

検体投与による有害性を示唆する変化はなかった。

摂餌量および食餌効率；ケージ毎に毎週2回測定した。

検体投与による有害性を示唆する変化はなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

群	B	C	D	E
検体摂取量 (mg/kg/day)	2.11	2.17	2.19 <sup>a</sup> 0.45 <sup>b</sup>	2.01 <sup>a</sup> 0.01 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>:フルアジホップブチル <sup>b</sup>: Z-1814 (原体混在物)

血液学的検査；投与 4 週間後に全動物について右心室から採血し、白血球数(WBC)、赤血球数(RBC)、血色素量(Hb)、ヘマトクリット値(Ht)を検査した。

対照群と比較し統計学的有意差の認められた変化を下表に示す。

E 群で Ht の有意な低下が認められたが、他の関連項目に異常が認められないことから、偶発性のものと判断した。

血液生化学的検査；血液学的検査で使用した血液の一部から得られた血漿を用い、以下の項目の測定を行なった。

総蛋白(TP)、アルカリホスファターゼ(ALP)、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ(GOT)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ(GPT)、総コレステロール(T.Chol)及び尿素窒素(BUN)

対照群と比較し統計学的有意差の認められた変化を下表に示す。

ALP が B 及び D 群で有意に増加し、GPT が全投与群で有意に増加した。また、T.Chol は全投与群で有意に低下した。

肉眼的病理検査；投与 4 週間後の最終屠殺時に全動物を剖検した。

対照群と比較し統計学的有意差の認められた変化を次ページの表に示す。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

全投与群で肝臓の腫脹、混濁及び白斑が認められ、検体投与の影響と考えられた。

臓器重量；最終屠殺時に肝臓、脾臓及び腎臓の重量を測定し、対体重比を算出した。  
対照群と比較し統計学的有意差の認められた変化を下表に示す。

全投与群において肝臓の絶対重量及び対体重比が有意に増加した。その他の変動は対重量比のみの変動であり、他の項目に関連すると思われる変化が認められないことから偶発性のものと判断した。

以上の結果から、各投与群とも肝臓に対する影響が認められたが、各投与群間では毒性の強さ及び性質ともほぼ同等であり、今回の試験条件下では、原体中混在物の多少によって毒性は大きく左右されないものと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.9.2 の細菌を用いる復帰突然変異試験 (資料 No. T-9.2)

試験機関

報告書作成年 1983年

検体の純度: (コード: ),

化学名:

試験方法: ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98 及び TA100 株) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9Mix) 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、50~5000 µg/plate の範囲の 5 濃度で実施した。試験は 2 連制とした。

結果: 結果を次表に示した。

は S9Mix の有無にかかわらず、いずれの株においても対照群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、陽性対照物質として用いた AF2 および 2-AA 投与群では溶媒対照群に比べて明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、は代謝活性化を含む本試験条件下で復帰変異誘発性は有しないものと判断される。

8.9.3

のマウスにおける急性経口毒性試験 (資料 No. T-9.3)

試験機関

報告書作成年 1983年

検体の純度: (コード ; )、

化学名:

供試動物; ICR系マウス、投与時5週齢、1群雌雄各10匹、体重雄28.8g、雌23.4g

観察期間: 14日間

投与方法: 検体をオリーブ油に溶解して経口投与した。

観察・検査項目: 中毒症状及び死亡を14日間観察した。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なった。

結果:

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雄 68, 95, 133, 186, 260, 364, 510, 714 雌 524, 655, 819, 1024, 1280, 1600, 2000, 2500
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界値)	雄 219 (175~273) 雌 1213 (1018~1446)
死亡開始時間及び 終了時間	雄 投与後1日~3日後 雌 投与後1日~3日後
症状発現時間及び 消失時間	雄雌共 投与直後より発現し、1~5日目に回復
毒性徴候の認められ なかった最高投与量 (mg/kg)	雄 <68 雌 <524
死亡例の認められな かった最高投与量 (mg/kg)	雄 68 雌 524

中毒症状としては、雌雄に関係なく鎮静、流涙、昏睡、振戦、呼吸異常、立毛、外陰部および被毛の汚染が認められた。

死亡例の剖検では全例に胃の膨満が、生存例では雌雄とも少数例に肝臓の褪色が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.9.4 の細菌を用いた復帰突然変異試験 (資料 No. T-9.4)

試験機関

報告書作成年 1983年

検体の純度: (コード: )、

化学名:

試験方法: ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA1535、TA1537、TA1538、TA98、TA100 株) 及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2*her*(*uvrA*)株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9Mix) の存在下及び非存在下で、Ames らの方法に従って変異原性を検定した。

検体は DMSO に溶解し、50~25000 µg/ plate の範囲の 7 濃度で実施した。試験は 2 連制とした。

用量設定根拠:

結果: 結果を次表に示した。

は S9Mix の有無にかかわらず、いずれの株においても対照群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、陽性対照物質として用いた AF2、ENNG、9-AA、2-NF、2-AA 投与群では溶媒対照群に比べて明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、は代謝活性化を含む本試験条件下で復帰変異誘発性は有しないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.9.5 の細菌を用いた DNA 修復試験 (資料 No. T-9.5)

試験機関

報告書作成年 1983 年

検体の純度: (コード; ),

化学名:

試験方法: DNA への損傷の誘起性を調べるために *Bacillus subtilis* の組換え修復機構野生株 (H17) と欠損株 (M45) を用い、賀田らの方法に従って実施した。

結 果:

では 1~100% の全濃度で両株に全く生育阻止域を誘起しなかった。  
一方、陽性対照群の Mitomycin C では両株の間に顕著な生育阻止の差が生じた。

以上の結果より、 は突然変異誘発性を有しないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.9.6

のマウスにおける急性経口毒性試験 (資料 No. T-9.6)

試験機関

報告書作成年 1983 年

検体の純度: (コード: )、

化学名:

供試動物: ICR 系マウス、投与時 5 週齢、1 群雌雄各 10 匹

観察期間: 14 日間

投与方法: 検体をオリーブ油に溶解して経口投与した。

観察・検査項目: 中毒症状及び死亡を 14 日間にわたって観察した。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なった。

結果:

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雄雌共 5000、7000、10000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雄雌共 >10000
死亡開始及び終了時間	雄雌共 なし
症状発現及び消失時間	雄雌共 投与後 1 時間に発現し、1 日後に回復
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雄雌共 <5000
死亡の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雄雌共 >10000

中毒症状としては、雌雄に関係なく鎮静、外陰部および被毛の汚染、軟便および刺激に対する反応性亢進が認められた。

剖検では肉眼的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石原産業株式会社にある。

8.9.7 の細菌を用いる復帰突然変異試験 (資料 No. T-9.7)

試験機関

報告書作成年 1983年

検体の純度: (コード ; )、

化学名:

試験方法: ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA1535、TA1537、TA1538、TA98、TA100 株) 及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2*her*(*uvrA*)株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9Mix) の存在下及び非存在下で、Ames らの方法に従って変異原性を検定した。  
検体は DMSO に溶解し、2~5000 µg/plate の範囲の 6 濃度で実施した。試験は 2 連制とした。

結果: 次表に結果を示した。

は S9Mix の有無に拘らず、いずれの株においても溶媒対照群に比べて復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

一方、陽性対照物質として用いた AF2、B.PL、9-AA、2NF、2AA 投与群では、溶媒対照群に比べて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、は代謝活性化を含む本試験条件下で復帰変異誘発性を有しないものと判断される。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.9.8 代謝物 のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 No. TM-9.8)

試験機関

報告書作成年 1981年

検体の純度：代謝物 純度

供試動物： Wistar系ラット、投与時5~7週齢  
体重 雄 150~220g 雌 115~165g、1群雌雄各5匹

観察期間： 14日間

投与方法： 検体をコーンオイルに溶解して経口投与した。

観察・検査項目：中毒症状及び死亡を14日間観察した。死亡動物及び観察終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査は行わなかった。

結 果：

投与方法	経 口
投与量 (mg/kg)	雌雄共 0、1000、2000、3500、5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界値)	雄 3866 (818-8181) 雌 3417 (2175-6463)
死亡開始時間及び終了時間	雄 投与後5時間~2日 雌 投与後5時間~2日
症状発現時間及び消失時間	雌 投与後1時間から発現し、5日までに回復 雌 投与後1時間から発現し、2日までに回復
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄共 <1000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 2000 雌 1000

中毒症状としては、雌雄に関係なく、自発運動の低下、立ち直り反射の喪失、後肢撤去反射の消失、弛緩と脱水兆候が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.9.9 代謝物 のラットを用いた飼料混入投与による 28 日間反復経口投与毒性試験  
(資料 No. TM-9.9)

試験機関

報告書作成年 1999 年 [GLP 対応]

検体の純度： 代謝物

供試動物： Wistar 系ラット、1 群雌雄各 20 匹、投与開始時 6 週齢  
投与開始時体重 雄 154-181 g 雌 133-151 g

投与期間： 29 日間 (1999 年 5 月 4 日～1999 年 6 月 2 日)

試験方法： 検体を 0、200、600 および 1600 ppm の濃度で飼料に混入し、29 日間にわたって随意に摂食させた。

用量設定根拠；

観察・検査項目および結果：

一般状態および死亡率；一般状態および生死を毎日観察し、詳細な観察は投与開始から 7 日目までの毎日と 8、15、22、29 日目および 30 日に行った。

検体投与による影響は認められなかった。

機能観察バッテリー(FOB)；試験開始後 29 日目に、全動物について次の項目を対象に観察を実施した。

- ・ 自律神経機能：流涙、流涎、立毛、眼球突出、尿失禁、下痢、瞳孔反射および眼瞼下垂
- ・ ケージ内およびオープンフィールドでの観察：痙攣、振戦および異常行動
- ・ 一般的な刺激に対する反応：ケージからの取り出し、取り扱いの容易さ
- ・ オープンフィールドでの観察：覚醒レベル
- ・ ホームケージ内およびオープンフィールドでの観察：姿勢、歩行異常
- ・ 聴覚性驚愕反応評価
- ・ 異常行動、常同行動、削瘦、脱水、筋緊張低下または亢進、被毛外観の変化、眼・鼻・口付近の汚れ、その他
- ・ 着地時開脚幅、握力(前脚および後肢)、尾の疼痛反射時間

統計学的有意差の認められた検査項目を次表に示す。

投与量 (ppm)		200	600	1600
握力 (前肢)	雄	82	99	88
	雌	136	136	↑ 149

Student の *t* 検定 ↑↓ :  $P < 0.05$ 、↑↓ :  $P < 0.01$

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

1600 ppm 群の雌で有意な前肢握力の上昇が認められた【申請者注：握力は上昇方向であり、一般的に神経毒性で観察される低下ではなかった。また後肢には同様の変化は認められず、用量との関連性も認められないため、偶発的な変化と判断した。】

運動量； 試験開始 29 日目に全動物を対象として自発運動量を測定した。観察は 5 分間を 10 回に分けて行った。

統計学的有意差が認められた項目を以下に示す。

観察時間 (分)	雄			雌		
	投与量 (ppm)					
	200	600	1600	200	600	1600
1~5	85	85	↓76	119	104	120
6~10	116	111	100	105	104	104
11~15	89	80	85	133	124	118
16~20	119	99	111	141	156	106
21~25	103	61	84	116	133	130
26~30	↑182	66	84	72	96	85
31~35	↑877	514	386	48	126	122
36~40	355	286	142	30	196	180
41~45	191	83	40	85	↑323	235
46~50	111	14	45	75	↑315	221
全観察時間 (1~50)	134	94	90	100	140	125

Student の *t* 検定    ↓↑:  $P < 0.05$ 、↑↓:  $P < 0.01$

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

雄の 200 ppm 群では 26~30 分、31~35 分に有意な自発運動の上昇が認められ、1600 ppm 群では観察時間 ~5 分にて有意な低下が認められた。雌では 600 ppm 群に 41~45 分、46~50 分に有意な上昇が認められた。【申請者注：全観察時間を通じた運動活性には有意差は認められず変化は散発的であり、雌雄とも用量との関連性ならびに経時的な一貫性は認められていないため、検体投与との関連はない偶発的な変化と考えられた。】

体重変化； 投与開始から 7 日目までは毎日、それ以降は 1 週間に 1 回と最終解剖前 (30 日目) にすべての動物の体重を測定した。

統計学的有意差が認められた項目を以下に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

補正体重\*

計測日	雄			雌		
	投与量 (ppm)					
	200	600	1600	200	600	1600
8	↑104	103	101	100	96	100
29	↑108	107	102	103	95	100
30	↑108	106	102	101	95	100

Student の t 検定    ↑↓ :  $P < 0.05$ 、↑↓ :  $P < 0.01$

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したものを。

\* : 初期体重の群間差に対し体重平均値を共分散を用いて統計学的に補正したもの。

200 ppm 投与群の雄で、試験開始後 8、29 および 30 日目に有意な補正体重増加が認められた。【申請者注：用量との関連性がないため、偶発的な変化であると考えられた。】

摂餌量および食餌効率；毎日ケージ毎に測定した。

検体投与の影響は認められなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下の通りであった。

投与量(ppm)		200	600	1600
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	22.2	65.7	176.8
	雌	21.2	66.4	175.8

尿検査； 投与終了時に全生存動物から採取した尿について、以下の項目を検査した。

尿量、比重、色調、pH、蛋白質、ブドウ糖、ケトン体、潜血、ビリルビン  
および外観

統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

性 別	雄			雌		
	200	600	1600	200	600	1600
投与量 (ppm)	200	600	1600	200	600	1600
pH	105	122	↓96	100	101	101
尿量	105	122	96	102	↑161	102

Student の t 検定    ↑↓ :  $P < 0.05$ 、↑↓ :  $P < 0.01$ 、↑↓ :  $P < 0.001$

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したものを。

雄の 1600 ppm 投与群にて pH の低下が認められたが、用量依存性の変化ではないため、毒性学的意義はないと考えられた。雌の 600 ppm 投与群で尿量の増加が認められたが、用量相関性がないため検体投与の影響とは考えられなかった。

眼科学的検査；最終解剖の前週に検眼鏡を用いて全動物を検査した。

検体投与に関連する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石原産業株式会社にある。

血液学的検査；投与終了時に全生存動物を麻酔して心臓採血し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数 (RBC)、血色素量 (Hb)、ヘマトクリット値 (Ht)、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量(MVB)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、白血球数 (WBC)、血小板数(Plat)、プロトロンビン時間(PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間(APPT)

【申請者注：好中球、好酸球、好塩基球、リンパ球、単球、大型非染色性細胞も測定実施している。】

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

雄の 1600 ppm 投与群にて統計学的に有意な Hb の上昇ならびに Plat および好酸球数の減少が認められた。これらの変化は 1600 ppm 投与群に単独で認められたものであり、軽度であるため生物学的または毒性学的重要性はないと考えられた。

【申請者注：Hb の上昇には雌雄の一貫性および関連する他の検査項目の変動が認められないため、検体投与の影響を否定した。Plat は減少したが、PT および APTT に影響はなく、また雌では有意な変動が認められていないため、検体投与とは関連のない偶発性の変動と判断した。好酸球は血球中の割合が低くわずかな変動に見かけ上有意差が付きやすい項目であり、雌雄の一貫性がなく、明らかな用量との関連性も認められないため、偶発的な変動と判断した。】

雌の 200 ppm 投与群でリンパ球数の上昇が認められた。この変化は雄では認められず、用量相関性も認められないことから検体投与の影響ではないと考えられた。

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

尿素(U)、クレアチニン(Cre)、グルコース(Glu)、アルブミン(Alb)、総タンパク(TP)、コレステロール(Cho)、トリグリセライド(TG)、ナトリウム(Na)、カリウム(K)、塩素(Cl)、カルシウム(Ca)、リン(P)、総ビリルビン(T.Bil)、クレアチニンキナーゼ(Cre)、アルカリホスファターゼ(ALP)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、γ-グルタミルトランスフェラーゼ(GGT)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

雌の 600 ppm 以上の投与群で統計学的に有意な Glu の低下が認められた。しかし、対照群で Glu の高値を示した 2 匹を除外して統計検定を実施したところ有意差が認められなくなったため、生物学的または毒性学的重要性はないと考えられた。

【申請者注：除外に際し、除外検定は実施しておらず、背景対照データからの逸脱があることも示されていない。従って除外は適切ではないと考えられる。しかしながら Glu の低下には雌雄での一貫性がなく、また関連する他の検査項目に異常が認められないため、検討投与による影響ではない偶発性の変動と判断した。】

雄の 600 と 1600 ppm 投与群で ALT の減少が認められたが、対照群で ALT の高値を示す 2 匹を除外すると有意差は認められなくなった。【申請者注：除外に際し、除外検定は実施しておらず、背景対照データからの逸脱があることも示されていない。従って除外は適切ではないと考えられる。しかしながら変動が減少方向であり、また関連する他の検査項目に異常が認められないため、検討投与による影響ではない偶発性の変動と判断した。】

雌の全ての投与群で軽度のカルシウムの減少が認められたが、軽度であり生物学的または毒性学的重要性はないと考えられた。【申請者注：除外に際し、除外検定は実施しておらず、背景対照データからの逸脱があることも示されていない。従って除外は適切ではないと考えられる。しかしながら Ca の変動には用量との関連性および雌雄での一貫性がなく、また関連する他の検査項目に異常が認められないため、検討投与による影響ではない偶発性の変動と判断した。】

臓器重量；試験終了時の全生存動物を対象として以下の臓器重量を測定し、体重補正重量、対体重比も算出した。

副腎、腎臓、肝臓、精巣上体、胸腺、脾臓、卵巣、精巣、脳、心臓

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

統計学的有意差が認められた項目を次表に示す。

雄の 600 ppm 投与群において腎臓の補正重量減少および精巣の絶対重量増加が認められた。【申請者注：いずれの変動も用量相関性がなく、病理組織学的検査においても対応する所見が認められなかったことから、検体投与との関連のない偶発的な変化だと考えられた。】

肉眼的病理検査：試験終了時に全生存動物について剖検を行った。

検体投与に関連する変化は認められなかった。

病理組織学的検査：対照群および 1600 ppm 投与群の全動物を対象として、以下の組織について病理標本を作成し、鏡検した。

異常組織、副腎、大動脈、大腿骨、胸骨骨髓、脳(大脳、小脳、脳幹)、盲腸、子宮頸部、結腸、十二指腸、精巣上体、ハーダー腺、眼球、心臓、回腸、空腸、腎臓、肝臓、肺、リンパ節(頸部、腸間膜)、乳腺(雌のみ)、坐骨神経、食道、卵巣、卵管、膵臓、上皮小体、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺、精嚢、皮膚、脊髄(頸部、胸部、腰部)、脾臓、胸骨、胃、精巣、胸腺、甲状腺、気管、膀胱、子宮、膈、随意筋

検体投与に関連する変化は認められなかった。

以上の結果から、本剤のラットに対する 28 日間飼料混入投与による影響は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも 1600 ppm (雄 176.8 mg/kg/day、雌 175.8 mg/kg/day)であると判断される。



8.9.10 代謝物 の細菌を用いる復帰突然変異試験 (資料 No. TM-9.10)

試験機関

報告書作成年 1984年 [GLP 対応]

検体純度： 代謝物 純度

試験方法： ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 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。

試験Ⅰでは検体は DMSO に溶解し、1.6~5000  $\mu\text{g}/7^\circ\text{プレート}$  の 5 濃度で実施した。TA1535 および TA100 菌株については S9 Mix の有無にかかわらず、復帰変異コロニー数の 2 倍以上の増加または増加傾向を認めたため、得られた結果を考慮して、試験Ⅱでは用量範囲を 100~5000  $\mu\text{g}/7^\circ\text{プレート}$  の 6 濃度で試験した。その他の菌株については菌の生育阻害が認められなかったため、試験Ⅱは試験Ⅰと同じ用量で実施した。試験は 3 連制とし、2 回実施した。なお、試験はプレート法を用いた。

用量設定根拠；

試験結果： 結果を次表に示した。

試験ⅠおよびⅡにおいて、代謝物 TPO は薬物代謝酵素系 (S9 Mix)の有無にかかわらず TA1535 菌株において復帰突然変異コロニー数の 2 倍以上の増加が認められた。TA100 菌株では、S9 Mix の有無にかかわらず、復帰突然変異体コロニー数が、最高用量 (5000  $\mu\text{g}/7^\circ\text{プレート}$ )で、最大 1.6 倍に増加した。その他の 3 種類の菌株 (TA1537、TA1538 および TA98)では S9 の存在の有無にかかわらず、コロニー数の増加は観察されなかった。

また、陽性対照として用いた N-Methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine (MNNG)、Acridine mutagen ICR191 (ICR191)、4-Nitro-o-phenylene-diamine (4-NOPD)および Daunorubicin (DR)では S9 Mix の非添加で、また 2-Aminoanthracene(2-AA)では S9 Mix の添加によりすべての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、検体は代謝活性化を含む本試験条件下で復帰突然変異誘発性を有すると判断された。コロニー数が増加した試験菌株の種類より、塩基対置換型の変異誘発性を有すると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

## 本試験 I (プレート法)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

## 本試験Ⅱ（プレート法）

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

## 本試験Ⅱ（プレート法）

8.9.11 代謝物 のマウスを用いた小核試験 (資料 No. TM-9.11)

試験機関

報告書作成年 1991 年 [GLP 対応]

検体純度： 代謝物

供試動物： C57BL 系マウス

試験①： 8～12 週齢、1 群雌雄各 5 匹

試験②： 8～12 週齢、1 群雌各 5 匹

試験方法： 検体をコーン油に懸濁し、雌雄共に 250 および 375 mg/kg の投与レベルで強制的に単回経口投与した。なお、対照群にコーン油を同様に投与した (試験①)。R154719 を投与した雌マウスでは予想外の数の死亡例が発生したため、投与用量を 150 および 250 mg/kg として追加実施した (試験②)。

投与後 24、48 および 72 時間後に動物を屠殺し、各動物から大腿骨の骨髄を採取してスライドグラス上に風乾後、多色性メチレンブルーとエオジン (リーシュマン染色) にて染色し骨髄標本を作製した。

陽性対照群には、シクロフォスファミド (65 mg/kg) を生理食塩水にて溶解して単回投与し、24 時間後に動物を屠殺して骨髄標本を作製した。

各標本について、細胞毒性を調べるために 1000 個の赤血球を観察し、全赤血球に対する多染性赤血球の割合を算出した後、引き続き 1000 個の多染性赤血球を観察し、小核を有する多染性赤血球数を計数した。

また、投与 72 時間後の雄マウスの塗抹標本について、わずかに小核を有する多染性赤血球数の増加が認められたため、更に 2000 個の多染性赤血球を観察し、小核を有する多染性赤血球数を計数した。

用量設定根拠；

結 果： 【試験①】

骨髄標本の観察結果を表 1～3 に示した。検体投与群では雌雄共に 250 mg/kg から鎮静、歩行異常および異常呼吸が観察された。雄では 250 および 375 mg/kg 投与群のそれぞれ 2 および 5 匹について、投与直後に瀕死となったため切迫殺した。雌では 250 mg/kg 群の 3 匹および 375 mg/kg 群の 11 匹について、投与直後に瀕死となったため切迫殺した。【申請者注：試験①の雌動物については、生存動物も含めて以降の記載が存在しない。雌の試験全てを中断したためと考えられた。雄の 250

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

mg/kg 投与で死亡した動物は、小核計数の個体別データから、72 時間群の 2 匹であると判断された。雄の 375 mg/kg 投与群において、24 時間群 5 匹、48 時間群 5 匹および 78 時間群 5 匹の合計 15 匹の動物のうち 11 匹に死亡が発生しているが、小核のデータは 15 匹とも存在する。試験報告書本文に差し替え動物の記載はないが、付表 C の動物飼育ラック計画の欄外に「Spares」の記載がある。この予備動物には検体を 375 mg/kg で投与することが示されていた。本試験中の死亡動物は、これら予備動物のうち投与後も生存した個体と差し替えたと推測された。どの動物番号の個体が死亡したかは、臨床所見記録や体重変動記録等がないため不明である。】

雄では 250 および 375 mg/kg 投与 72 時間後の動物で、小核を有する多染性赤血球の出現頻度が溶媒対照群と比較して統計学的に有意に増加した (表 1)。

この結果を確認するため、投与 72 時間後の対照群および検体投与群の全動物について更に 2000 個の多染性赤血球を観察し、小核を有する多染性赤血球数を計数した。その結果、統計学的に有意な上昇は観察されなかった (表 2)。

しかし、上記で計数した 3000 個の多染性赤血球を合算して統計検定を実施したところ、375 mg/kg 投与群でわずかではあるが統計学的な有意差が認められた (表 3)。小核試験で陽性を示す既知の化学物質はすべて投与後 24 時間から小核を有する多染性赤血球数が増加傾向を示しているが、本検体では 48 時間目までに影響は認められなかった。また、統計学的有意差もわずかであるため、この上昇は生物学的に意味の無いものと考えられる。【申請者注：375 mg/kg の投与では少なくとも 15 匹中 5 匹が死亡しており、明らかに最大耐量を超えている。LD<sub>50</sub>に近い投与用量で実施された試験結果は、変異原性の評価対象として不適切であると考えられた。】

陽性対照であるシクロフォスファミドでは、小核を有する多染性赤血球の出現頻度に、溶媒対照群と比較して統計学的に有意な増加が認められた。

#### 【試験②】

250 mg/kg 投与群の全ての雌動物において沈静が認められ、うち 1 匹を投与 1 時間後に切迫殺した。【申請者注：250 mg/kg 投与群において死亡が発生しているが、小核のデータは 15 匹とも存在する。試験報告書本文に差し替え動物の記載はないが、付表 D の動物飼育ラック計画の欄外に「Spares」の記載がある。この予備動物には検体を 250 mg/kg で投与することが示されていた。死亡した動物は、これら予備動物のうち投与後も生存した個体と差し替えたと推測された。どの動物番号の個体が死亡したかは、臨床所見記録や体重変動記録等がないため不明である。】

結果を表 4 に示した。雌の 150 mg/kg 投与 72 時間後処理動物で、小核を有する多染性赤血球の出現頻度が、溶媒対照群と比較し僅かではあるが統計学的に有意な増加した。この増加には投与用量との関連性がないため、検討投与と関連のない偶発的な変化と判断した。250 mg/kg 投与群の動物で、投与 24 時間および 48 時間後の測定時期において、多染性赤血球の出現頻度が対照群に比し統計学的に有意な低下、小核を有する多染性赤血球数の減少傾向が認められた。これは個体間のばらつきによるもので、変化の方向も減少であることから、生物学的な意義はないと判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

【申請者注：250 mg/kg 投与群では死亡が発生しているため、最大耐量を超えていると考えられた。小核を有する多染性赤芽球赤血球数の減少も、MTD を超える投与用量に起因する可能性がある。】

陽性対照であるシクロフォスファミドでは、小核を有する多染性赤血球の出現頻度に、溶媒対照群と比較して統計学的に有意な増加が認められた。

以上の結果から本試験条件下において、検体は骨髄多染性赤血球に小核を誘発せず、染色体異常誘発性は陰性と判断される。【申請者注：本試験においては、用量設定試験を実施したにもかかわらず、雌雄共に 250 mg/kg 以上の投与群で死亡が発生した。250 mg/kg はわずかに MTD を超える用量と判断されるが、375 mg/kg は小核試験の投与用量としては明らかに過量である。また、差し替え動物の特定ができないなど、試験設計や報告にも不備が認められる。しかしながら、雄で 2/15 匹、雌で 1/15 匹の死亡しか認められなかった 250 mg/kg 投与群および雌の 150 mg/kg 投与群の結果は評価可能であると考えられる。250 mg/kg 以下の投与用量では雌雄共に検体投与に起因する、小核を有する多染性赤血球数の増加は認められなかった。従って、検体は骨髄多染性赤血球に小核を誘発せず、染色体異常誘発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石原産業株式会社にある。

## 観察結果

試験① 骨髓標本の観察結果：雄

表 1

表 2 2000 個の多染性赤血球の追加観察

表 3. 表 1 および表 2 の合算



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

試験② 骨髄標本の観察結果：雌

表 4

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

89.12 代謝物 のラット肝細胞を用いた *in vivo* 不定期 DNA 合成 (UDS) 試験  
(資料 No. TM-9.12)

試験機関

報告書作成年 1992 年 [GLP 対応]

検体純度： 代謝物

供試動物： Wistar 系ラット (6-8 週齢、雄、体重 200~306 g)、1 群 2~5 匹

試験方法： 検体をコーン油に懸濁し、1250 および 2000 mg/kg の投与レベルで 1 回強制経口投与した。なお、陰性対照群にはコーン油を同様に投与した。陽性対照群には Dimethylhydrazine dihydrochloride (DMH 2HCl) を脱イオン水に溶解し 30 mg/kg の用量で、および 2-acetylaminofluorene (2-AAF) を 0.5% hydroxypropylmethyl cellulose in 0.1% hydroxypropylmethylcellulose に懸濁し 25 mg/kg の用量で、同様に投与した。

検体投与群で死亡が認められなかったため、1250 および 2000 mg/kg 群および対照群の動物について、投与 2 および 16 時間後に麻酔下で 2 段階肝コラゲナーゼ灌流法によって肝細胞を遊離した。遊離肝細胞をプラスチック製 6 well プレートに播種し、DNA 修復合成を放射能標識するためにトリチウムラベルしたチミジンを加えて 4 時間培養し、更に、非標識チミジンを添加して一夜培養した。固定後オートラジオグラムを作製し、1 匹当たり 60 個以上の細胞を観察して肝細胞における総核粒子数および修復細胞率を評価した。結果の評価は、検体投与群において平均核粒子数が 5 以上であり、かつ平均修復細胞率が 20% 以上の群が見られる場合を陽性と判定した。

結 果： 結果を次頁の表に示した。

全ての検体投与群で死亡は認められなかった。

1250 および 2000 mg/kg 投与群のいずれのサンプリング時間においても、平均核粒子数および平均修復細胞率は溶媒対照群と同程度の値を示した。一方、陽性対照群の DMH 2HCl および 2-AAF では明らかな UDS の誘発が認められた。

以上の結果から本試験条件下において、本代謝物はラットの肝臓に対して DNA 損傷を誘発しないと結論された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

ラット肝細胞を用いた *in vivo* 不定期 DNA 合成 (UDS) 試験結果

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.9.13 代謝物 のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 No. TM-9.13)

試験機関

報告書作成年 2012年 [GLP 対応]

検体の純度： 代謝物

供試動物： SD系ラット、投与時8週齢、体重雌185~190g、1群雌各3匹

観察期間： 14日間

試験方法： 毒性等級法

投与方法： 検体を0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁して経口投与した。投与前に約16時間絶食した。

観察・検査項目：中毒症状及び死亡を14日間観察した。死亡動物及び観察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。

結 果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌 2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雌 > 2000
死亡開始時間及び終了時間	雌 死亡なし
症状発現時間及び消失時間	雌 症状なし
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌 2000
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌 2000

中毒症状は認められなかった。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石原産業株式会社にある。

8.9.14 代謝物 の細菌を用いる復帰突然変異試験 (資料 No. TM-9.14)

試験機関

報告書作成年 2012 年 [GLP 対応]

検体純度： 代謝物

試験方法： ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537)及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、5~5000 µg/プレート の 6 若しくは 7 用量で試験した。試験は 3 連制とし、用量設定試験、本試験のそれぞれを 1 回ずつ実施した。

用量設定根拠；

試験結果： 結果を次表に示した。

用量設定試験及び本試験において、検体は S9 Mix の有無にかかわらず、菌株の生育阻害を起こさない最高用量 (5000 µg/プレート)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 AF-2、NaN<sub>3</sub>、9-AA 及び 2-AA ではすべての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、検体は代謝活性化を含む本試験条件下において復帰突然変異誘発性は有しないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.9.15 代謝物 のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 No. TM-9.15)

試験機関

報告書作成年 2012 年

検体の純度：代謝物

供試動物： Wistar 系ラット、投与時 8 週齢、体重雌 136~147 g、1 群雌 5 匹

観察期間： 14 日間

試験方法： 固定用量法

投与方法： 検体を 0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液に懸濁して経口投与した。投与前に 17 時間絶食した。

観察・検査項目：中毒症状及び死亡を 14 日間観察した。死亡動物及び観察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。

結 果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌 2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雌 > 2000
死亡開始時間及び終了時間	雌 死亡なし
症状発現時間及び消失時間	雌 症状なし
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌 2000
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌 2000

中毒症状は認められなかった。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石原産業株式会社にある。

8.9.16 の細菌を用いる復帰突然変異試験 (資料 No. TM-9.16)

試験機関

報告書作成年 2012 年

検体名 :

試験方法 : ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537)及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、6.2~1000 µg/プレート の 5 用量で試験した。試験は 3 連制とし、2 回実施した。

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 の有無にかかわらず、いずれの菌株においてもすべての用量で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 AF2、NaN<sub>3</sub>、ENNG、ICR-191、B [a] P 及び 2AA ではすべての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、検体は代謝活性化を含む本試験条件下において復帰突然変異誘発性は有しないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

## 本試験 I (プレインキュベーション法)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

## 本試験Ⅱ（プレインキュベーション法）

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.9.17 代謝物 のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 No. TM-9.17)

試験機関

報告書作成年 2012年

検体の純度： 代謝物

供試動物： Wistar 系ラット、投与時 8 週齢、体重雌 138~150 g、1 群雌 5 匹

観察期間： 14 日間

試験方法： 固定用量法

投与方法： 検体をコーンオイルに溶解して経口投与した。投与前に 17 時間絶食した。

観察・検査項目： 中毒症状及び死亡を 14 日間観察した。死亡動物及び観察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。

結 果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌 2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雌 > 2000
死亡開始時間及び終了時間	雌 死亡なし
症状発現時間及び消失時間	雌 投与後 2 時間から発現 投与後 4 日に消失
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌 なし
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌 2000

中毒症状としては、ふらつき歩行、自発運動低下、腹臥位および流涎が観察された。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。

8.9.18 代謝物 の細菌を用いる復帰突然変異試験 (資料 No. TM-9.18)

試験機関

報告書作成年 2012 年

検体純度： 代謝物

試験方法： ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537)及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、6.2~1000  $\mu\text{g}/7^\circ\text{レートの 5 用量で試験した。試験は 3 連制とし、2 回実施した。$

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 の有無にかかわらず、すべての菌株において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 AF2、NaN<sub>3</sub>、ENNG、ICR-191、B [a] P 及び 2AA ではすべての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、検体は代謝活性化を含む本試験条件下において復帰突然変異誘発性は有しないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本試験 I (プレインキュベーション法)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本試験Ⅱ（プレインキュベーション法）

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.9.19 代謝物 のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 No. TM-9.19)

試験機関

報告書作成年 2012 年

検体の純度： 代謝物

供試動物： Wistar 系ラット、投与時 8 週齢、体重雌 136~147 g、1 群雌 5 匹

観察期間： 14 日間

試験方法： 固定用量法

投与方法： 検体を 0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液に懸濁して経口投与した。投与前に 17 時間絶食した。

観察・検査項目：中毒症状及び死亡を 14 日間観察した。死亡動物及び観察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。

結 果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌 2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雌 > 2000
死亡開始時間及び終了時間	雌 死亡なし
症状発現時間及び消失時間	雌 症状なし
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌 2000
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌 2000

中毒症状は認められなかった。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石原産業株式会社にある。

8.9.20 代謝物 の細菌を用いる復帰突然変異試験 (資料 No. TM-9.20)

試験機関

報告書作成年 2012 年

検体純度： 代謝物

試験方法： ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537)及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、61.7~5000  $\mu\text{g}/\text{プレート}$  の 5 用量で試験した。試験は 3 連制とし、2 回実施した。

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 の有無にかかわらず、菌株の生育阻害を起こさない最高用量 (5000  $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )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 AF2、 $\text{NaN}_3$ 、ENNG、ICR-191、B [a] P 及び 2AA ではすべての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、検体は代謝活性化を含む本試験条件下において復帰突然変異誘発性は有しないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本試験 I (プレインキュベーション法)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

## 本試験Ⅱ（プレインキュベーション法）

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.9.21 代謝物 のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 No. TM-9.21)

試験機関

報告書作成年 2012 年

検体の純度：代謝物

供試動物： Wistar 系ラット、投与時 8 週齢、体重雌 142~155 g、1 群雌 5 匹

観察期間： 14 日間

試験方法： 固定用量法

投与方法： 検体を 0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液に懸濁して経口投与した。投与前に 17 時間絶食した。

観察・検査項目：中毒症状及び死亡を 14 日間観察した。死亡動物及び観察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。

結 果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌 2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雌 > 2000
死亡開始時間及び終了時間	雌 死亡なし
症状発現時間及び消失時間	雌 症状なし
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌 2000
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌 2000

中毒症状は認められなかった。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石原産業株式会社にある。

8.9.22 代謝物 の細菌を用いる復帰突然変異試験 (資料 No. TM-9.22)

試験機関

報告書作成年 2012 年

検体純度： 代謝物

試験方法： ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537)及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、61.7~5000  $\mu\text{g}/\text{プレート}$  の 5 用量で試験した。試験は 3 連制とし、2 回実施した。

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 の有無にかかわらず、菌株の生育阻害を起こさない最高用量 (5000  $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )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 AF2、NaN<sub>3</sub>、ENNG、ICR-191、B[a]P 及び 2AA ではすべての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、検体は代謝活性化を含む本試験条件下において復帰突然変異誘発性は有しないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本試験 I (プレインキュベーション法)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

## 本試験Ⅱ（プレインキュベーション法）

## 8.10 製剤の毒性

### 8.10.1 フルアジホップブチル 35%乳剤のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 No. TF-10.1)

試験機関

報告書作成年 1987年 [GLP 対応]

検体の純度：フルアジホップブチル 35%乳剤

フルアジホップブチル 35.0%

有機溶剤、界面活性剤 等 65.0%

供試動物： SD 系ラット、1 群雄雌各 5 匹、投与時約 5 週齢、

体重 雄 113~159 g 雌 97~126 g

観察期間： 14 日間

投与方法： 検体を蒸留水に懸濁させ、20 mL/kg の容量で 18 時間絶食後に経口投与した。

観察・検査項目： 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。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なった。

結 果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雄雌共 2458、3072、3840、4800、6000
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界値)	雄 3973 (3022~4924) 雌 4320 (2709~5931)
死亡開始時間及び終了時間	雄 投与 1 日目~3 日目 雌 投与 3 時間後~3 日目
症状発現時間及び消失時間	雄 投与 15 分後に発現、生存例では脱毛、眼球混濁を除き 3 日目までに消失 雌 投与 15 分後に発現、生存例では 3 日目までに消失
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄共 <2458
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄共 <2458

中毒症状として、雌雄共に投与 15 分後から自発運動低下、運動失調、不整呼吸、チアノーゼ、腹臥位、円背位姿勢、嗜眠等がみられた。これらの症状は生存例では脱毛及び眼球混濁を除いて 3 日目までに消失した。

剖検所見として死亡例は、被毛の汚れ、消化管異常内容物、暗色調膀胱内容物、肺の部分的損傷及び暗調化、腺胃粘膜の潰瘍及び頸リンパ節及び胸腺の暗調化がみられ、稀に水腎症、腎臓の異常形態、子宮拡張、胃内血液貯留、腸間膜リンパ節の暗調化も認められた。生存例では検体投与に起因する変化はみられなかった。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

#### 8.10.2 フルアジホップブチル 35%乳剤の Maus における急性経口毒性試験 (資料 No. TF-10.2)

試験機関

報告書作成年 1987 年 [GLP 対応]

検体の純度：フルアジホップブチル 35%乳剤

フルアジホップブチル 35.0%

有機溶剤、界面活性剤 等 65.0%

供試動物： ICR 系 Maus、1 群雄雌各 5 匹、投与時約 7 週齢、

体重 雄 22~26 g 雌 17~21 g

観察期間： 14 日間

投与方法： 検体を蒸留水に懸濁させ、20 mL/kg の容量で 17 時間絶食後に経口投与した。

観察・検査項目： 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。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なった。

結 果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雄雌共 1200、1756、2569、3759、5500
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界値)	雄雌共 2631 (2278~2983)
死亡開始時間及び終了時間	雄雌共 投与 2 時間後~1 日後
症状発現時間及び消失時間	雄雌共 投与 15 分後に発現、生存例では 3 日目までに消失
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雄 1200 雌 <1200
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雄雌共 1756

中毒症状として、雄雌共に投与 15 分後から自発運動低下、運動失調、不整呼吸、嗜眠及び腹臥姿勢がみられた。これらの症状は生存例では 3 日目までに消失した。剖検所見として死亡例は、消化管異常内容物、腺胃粘膜の部分的暗調化、胃内血液貯留が認められ、稀に子宮拡張、肺の暗調化、眼球陥入が認められた。生存例では検体投与に起因する変化はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.10.3 フルアジホップブチル 35%乳剤のラットにおける急性経皮毒性試験 (資料 No. TF-10.3)

試験機関

報告書作成年 1986年 [GLP 対応]

検体の純度：フルアジホップブチル 35%乳剤

フルアジホップブチル 35.0%

有機溶剤、界面活性剤 等 65.0%

供試動物： SD系ラット、1群雄雌各5匹、投与時約2ヶ月齢、  
体重 雄 220~233g 雌 201~218g

観察期間： 14日間

投与方法： 剃毛した躯幹背部に、2 mL/kgの投与量で24時間塗布した。

観察・検査項目： 中毒症状及び生死を14日間観察した。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なった。

結 果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	雄雌共 1960
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	雄雌共 >1960
死亡開始時間及び終了時間	雄雌共 なし
症状発現時間及び消失時間	雄雌共 異常症状なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄雌共 1960
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄雌共 1960

【申請者注：投与量 (mg/kg)は原報告書に記載の製剤の比重 (0.98 g/cm<sup>3</sup>)から申請者にて算出した。】

中毒症状はみられず、塗布部皮膚にも刺激反応は認められなかった。

全動物が生存し、その剖検では雌雄いずれにも特記すべき所見は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.10.4 フルアジホップブチル 35%乳剤のウサギを用いた皮膚刺激性試験 (資料 No. TF-10.4)

試験機関

報告書作成年 1987年[GLP 対応]

検体の純度：フルアジホップブチル 35%乳剤

フルアジホップブチル 35.0%

有機溶剤、界面活性剤 等 65.0%

供試動物： New Zealand 白色種ウサギ、投与時 3ヶ月齢、体重 2.77~3.08 kg、1群 6匹

観察期間： 13日間

試験方法： 各動物の背部を剃毛して、その剃毛域に 2ヶ所適用区画を設け、左側には検体 0.5 mL をガーゼパッチ (2×3 cm 角)の範囲に適用し、貼付した。右側は対照として処理せずに同様の貼付をした。貼付時間は 4時間とし、皮膚に残った検体は温水とペーパータオルを用いて拭き取った。

観察・検査項目： 貼付除去 1、24、48、72 時間後、7、10 及び 13 日後に貼付部位の刺激性変化 (紅斑、痂皮、浮腫)の有無を Draiz(1959)の基準に従って採点した。

結果： 観察した刺激性変化の採点は別表の通りである。貼付除去 1 時間後全例に非常に軽度ながら十分に判別可能な紅斑が観察された。また、塗布 1 時間後に非常に軽度な浮腫も 1 例に認められた。これらは 10 日後には消失した。7~10 日にかけて 4 例の痂皮が認められた。

以上の結果より、フルアジホップブチル 35%乳剤はウサギの皮膚に対して「刺激性あり」と考えられる。【申請者注：一次刺激指数 (Primary Irritation Index; PII)は 24-72 時間の平均評点は紅斑・痂皮で 1.6、浮腫で 0、刺激反応からの回復が 10 日後に認められていることから中等度の刺激性であると判定した。】

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

別表 フルアジホップブチル 35%乳剤ウサギ皮膚刺激性試験個別評点  
(原報告書 Table1 より申請者作成)

動物番号	項 目	最高 評点	暴 露 後 時 間						
			(時間)				(日)		
			1	24	48	72	7	10	13
12TX247	紅斑・痂皮	4	1	2	2	2	1*	0*	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0
12TX253	紅斑・痂皮	4	2	2	2	2	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0
12TX254	紅斑・痂皮	4	1	1	1	1	0*	0*	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0
12TX256	紅斑・痂皮	4	2	2	2	2**	1*	0	0
	浮腫	4	1	0	0	0	0	0	0
12TX257	紅斑・痂皮	4	2	2	2	2	2*	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0
12TX259	紅斑・痂皮	4	1	2	2	2	1	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0
合 計	紅斑・痂皮	24	11.0	11.0	11.0	11.0	5.0	0.0	0.0
	浮腫	24	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
平 均	紅斑・痂皮	4	1.8	1.8	1.8	1.8	0.8	0.0	0.0
	浮腫	4	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

\* : 軽度の落屑、 \*\* : 軽度の皮膚柔軟性の低下

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.10.5 フルアジホップブチル 35%乳剤希釈液のウサギ用いた皮膚刺激性試験 (資料 No. TF-10.5)

試験機関

報告書作成年 1988年 [GLP 対応]

試験目的： 製剤原液を用いたウサギ皮膚刺激性試験 (資料 No. TF-10.4)において刺激性ありと判断されたため、100倍希釈液を用いた本試験を実施した。

検体の純度：100倍希釈したフルアジホップブチル 35%乳剤

製剤原液の組成

フルアジホップブチル 35.0%

有機溶剤、界面活性剤 等 65.0%

供試動物： New Zealand 白色種ウサギ、投与時3ヶ月齢、体重 2.60~3.00 kg、1群6匹

観察期間： 3日間

試験方法： 製剤原液を蒸留水で100倍希釈して使用した。

各動物の背部を剃毛して、その剃毛域に2ヶ所適用区画を設け、左側には希釈液 0.5 mL をガーゼパッチ (2×3 cm 角)の範囲に適用し、貼付した。右側は対照として処理せずに同様の貼付をした。貼付時間は4時間とし、皮膚に残った検体は温水とペーパータオルを用いて拭き取った。

観察・検査項目： 貼付除去 1、24、48、72 時間後に貼付部位の刺激性変化 (紅斑、痂皮、浮腫)の有無を観察し、Draize (1959) の基準にしたがって採点した。

結果： 観察した刺激性変化の採点は別表のとおりである。

試験期間を通して全動物に紅斑、浮腫または他の皮膚反応も認めなかった。

以上の結果より、フルアジホップブチル 35%乳剤の100倍希釈液はウサギの皮膚に対して「刺激性なし」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石原産業株式会社にある。

別表 カルジホップフル35%乳剤希釈液ウサギ皮膚刺激性試験個体別評点  
(原報告書 Table 1 より申請者作成)

動物番号	項目	最高 評点	暴露後時間(時間)			
			1	24	48	72
12TX300	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
12TX301	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
12TX302	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
12TX303	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
12TX306	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
12TX309	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
12TX310	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	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

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.10.6 フルアジホップブチル 35%乳剤のウサギを用いた眼刺激性試験 (資料 No. TF-10.6)

試験機関

報告書作成年 1987年 [GLP 対応]

検体の純度：フルアジホップブチル 35%乳剤  
フルアジホップブチル 35.0%  
有機溶剤、界面活性剤 等 65.0%

供試動物： New Zealand 白色種ウサギ、投与時 3ヶ月齢、体重 2.77~3.08 kg、1群 6匹

観察期間： 8日間

試験方法： 検体 0.1 mL を各動物の右眼結膜嚢に投与した。左眼は無処理対照として用いた。途中死亡した動物は剖検に供した。

観察・検査項目： 投与の 1、24、48、72 時間後及び 8 日後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、Draize (1959)の基準に従って採点した。

結果： 観察した刺激性変化の採点は別表のとおりであり、加重評点を算出した。  
角膜では投与 1 時間後から 72 時間にかけて全例に混濁、虹彩の充血、結膜の発赤、角膜の浮腫及び分泌物亢進が認められた。これらは 7 日後には完全に消失していた。角膜では、血管新生も認められた。  
投与 5 日後に 1 例が事前徴候なしに死亡し、剖検を実施したが死因となる所見は見つからなかった。

以上の結果より、本検体はウサギの眼に対して「刺激性あり」と考えられた。  
【申請者注：加重評点平均の最高値は 24 時間後の 42.0 であることから Kay and Calandra (1962)の基準より中等度刺激性 (Moderately irritating)と判断した。】

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

別表 フルアジホップブチル 35%乳剤ウサギ眼刺激性試験個体別評点

(原報告書 Table 1 より申請者作成)

動物 番号	項目		最高 評点	観察時間				
				1 hr	24 hr	48 hr	72 hr	8 日
12TX 267	角膜	混濁	4	1	2 <sup>A</sup>	2 <sup>A</sup>	2	—
		面積	4	4	4	4	3	—
	虹彩		2	1	1	1	0	—
	結膜	発赤	3	1	2	2	2	—
		浮腫	4	2	1	1	0	—
		分泌物	3	1	0	0	0	—
12TX 264	角膜	混濁	4	1 <sup>L</sup>	2	2	2	0
		面積	4	4	4	4	3	0
	虹彩		2	1	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1	2	2	2	0
		浮腫	4	2	1	0	0	0
		分泌物	3	1	0	0	0	0
12TX 261	角膜	混濁	4	1 <sup>L</sup>	2	2	2	0
		面積	4	4	3	3	1	0
	虹彩		2	1	1	0	1	0
	結膜	発赤	3	1	3	2	2	0
		浮腫	4	2	1	0	1	0
		分泌物	3	1	0	1	1	0
12TX 274	角膜	混濁	4	1 <sup>L</sup>	2	2	2	0
		面積	4	4	4	4	4	0
	虹彩		2	1	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	2	3	2	2	0
		浮腫	4	1	1	0	0	0
		分泌物	3	1	0	0	0	0
12TX 269	角膜	混濁	4	1	2	2	2	0
		面積	4	4	4	4	2	0
	虹彩		2	1	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1	2	2	2	0
		浮腫	4	2	1	0	0	0
		分泌物	3	1	0	0	0	0
12TX 268	角膜	混濁	4	1	1 <sup>A</sup>	1	0	0
		面積	4	4	1	1	0	0
	虹彩		2	1	1	0	0	0
	結膜	発赤	3	2	3	2	1	0
		浮腫	4	2	1	0	0	0
		分泌物	3	1	0	0	0	0
合計*			660	200	252	228	161	0
平均			110	33.3	42.0	38.0	26.8	0.0

\*: Draize 法による評価点 A: 眼瞼が接着し眼が閉じ続けた L: 光沢消失

—: 投与 5 日後に死亡



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

#### 8.10.7 フルアジホップブチル 35%乳剤のモルモットを用いた皮膚感作性試験 (資料 No. TF-10.7)

試験機関

報告書作成年 1986 年 [GLP 対応]

検体の純度：フルアジホップブチル 35%乳剤

フルアジホップブチル 35.0%

有機溶剤、界面活性剤 等 65.0%

供試動物： Dunkin-Hartley 系白色モルモット、体重 雄雌 276~356 g

検体群 ; 雄雌各 10 匹

検体刺激対照群 ; 雄雌各 10 匹

陽性対照群 ; 雄雌各 5 匹

陽性対照刺激対照群 ; 雄雌各 5 匹

観察期間： 24 日間

試験操作： [Maximization 法]

投与量設定根拠；

感 作； 背部を刈毛し、肩甲骨上の区画の左右 2ヶ所の部位にそれぞれ皮内投与した。検体を蒸留水にて 30%に希釈した希釈液を 0.1 mL 皮内注射した。その一週間後に検体原液 0.6 mL を 48 時間閉塞貼付した。

一方、陽性対照群には 0.3% dinitro-chlorobenzene (DNCB) 20% エタノール溶液 0.1 mL を皮内注射し、その 1 週間後 3% DNCB エタノール溶液 0.6 mL を 48 時間閉塞貼付した。

惹起； 皮内感作開始の 14 日後に刈毛した背部に蒸留水にて希釈した 10% 検体希釈液または蒸留水を 0.03 mL 含むパッチで 24 時間閉塞貼付した。

一方、陽性対照群には 0.1% DNCB エタノール液またはエタノール 0.03 mL を同様に適用した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

観察項目： 惹起 24 及び 48 時間後に、適用部位の紅斑及び浮腫の有無等を肉眼的に観察し、下記の基準に従って採点した。

肉眼的に変化なし----- 0  
 軽微の紅斑----- ±  
 散在性の軽度紅斑----- 1  
 中等度及び慢性の紅斑----- 2  
 重度の紅斑----- 3

結果：皮膚反応評点を下表に示す（原報告書より申請者作成）。

試験群				動物数	感作反応動物数										陽性率 (%)			
感作			惹起		24時間後					計	48時間後					計	時間	
皮内	経皮	%			皮膚反応評点				計		皮膚反応評点				計		24	48
					0	1	2	3			0	1	2	3				
検体	30%	100%	10%	20	20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	0	0		
	0%	0%	10%	19*	19	0	0	0	0/19	19	0	0	0	0/19	0	0		
陽性 対照 (DNCB)	0.3%	3%	0.1%	9	5	4	0	0	4/9	2	2	5	0	7/9	44	78		
	0%	0%	0.1%	9	9	0	0	0	0/9	9	0	0	0	0/9	0	0		

\*：体調不良のため 17 日目に雌 1 例を切迫殺した。

【申請者注：陽性対照群の動物数が減っている理由がレポートに記載されていないため、詳細は不明。陽性対照群の感作群については個別別表がなく発生率と反応評点平均の記載しかなかったため、考えられうる数値を当てはめている。反応評点平均は 24 時間後が 0.44、48 時間後が 1.33 であった。】

検体感作群では 4 匹に評点には換算されていない軽微の紅斑が認められ、その他の動物には皮膚反応は認められなかった。一方、陽性対照群においては明瞭な紅斑が認められた。

以上の結果から、フルアジホップブチル 35%乳剤のモルモットにおける皮膚感作性は陰性であると判断する。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

#### 8.10.8 フルアジホップ P ブチル 17.5%乳剤のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 No. TF-10.8)

試験機関

報告書作成年 1993年 [GLP 対応]

検体の純度：フルアジホップ P ブチル 17.5%乳剤

フルアジホップ P ブチル 17.5%

有機溶剤、界面活性剤 等 82.5%

供試動物： SD 系ラット、1 群雄雌各 5 匹、投与時 5 週齢、

体重雄 104.0~119.2 g 雌 82.2~95.3 g

観察期間： 28 日間

投与方法： 精製水を媒体として用い、20 mL/kg の容量で一晩絶食後に経口投与した。

観察・検査項目： 中毒症状及び生死を 28 日間観察した。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実施した。

結 果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雄雌共 988、1481、2222、3333、5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界値)	雄 4082 (2266~7356) 雌 3611 (2651~5054)
死亡開始時間及び終了時間	雄 投与 1 日後~2 日後 雌 投与 3 時間後~2 日後
症状発現時間及び消失時間	雄 投与 5 分後に発現、生存例では 3 日後までに消失 雌 投与 5 分後に発現、生存例では 3 日後までに消失
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雄雌共 <988
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雄雌共 2222

中毒症状としては、雄雌共に投与 5 分後から自発運動の低下、呼吸数の減少、体温低下、歩行異常、うずくまり、腹臥位、貧血、流涙、眼瞼下垂、散瞳、褐色尿がみられ、他に雄で横臥位、雌で流涎、鼻出血、異常呼吸音がみられた。これらの症状は、生存例では 3 日後までに消失した。

生存例の剖検では、5000 mg/kg の雌で 1 例に前胃の変化がみられたが、他に異常はみられなかった。死亡例では雄雌で肺のうっ血、胃の黄白色物貯留、粘膜菲薄化、赤色透明胸水貯留、赤色透明腹水の貯留、褐色尿の貯留、鼻出血、外陰部褐色の汚れ等がみられ、その他雄では胃の黄褐色物貯留、餌充満、胸腺の出血、雌では腎臓の退色、肝臓の退色、腺胃の粘膜黒色点、前胃の粘膜赤色化、大腸内の赤色物貯留、卵巣の暗赤色化がみられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

#### 8.10.9 フルアジホップ P ブチル 17.5%乳剤のマウスにおける急性経口毒性試験 (資料 No. TF-10.9)

試験機関

報告書作成年 1993 年 [GLP 対応]

検体の純度：フルアジホップ P ブチル 17.5%乳剤

フルアジホップ P ブチル 17.5%

有機溶剤、界面活性剤 等 82.5%

供試動物： ICR 系マウス、1 群雄雌各 5 匹、投与時 5 週齢、体重雄 21.0~23.0 g 雌 18.3~20.7 g

観察期間： 28 日間

投与方法： 精製水を媒体として用い、20 mL/kg の容量で一晩絶食後に経口投与した。

観察・検査項目： 中毒症状及び生死を 28 日間観察した。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実施した。

結 果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雄雌共 128、320、800、2000、5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界値)	雄雌共 2000~5000
死亡開始時間及び終了時間	雄 投与後 2 時間目~3 日後 雌 投与後 2 時間目~5 日後
症状発現時間及び消失時間	雄 投与直後に発現、生存例では 17 日後までに消失 雌 投与直後に発現、生存例では 2 日後までに消失
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雄雌共 <128
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雄 2000 雌 800

中毒症状としては、雄雌共に投与直後から自発運動の低下、うずくまり、腹臥、眼瞼下垂、呼吸数減少、体温低下等がみられ、他に雄で立毛、円背位姿勢、異常呼吸音、雌でチアノーゼ、間代性痙攣等がみられた。生存例では、5000 mg/kg 投与群の 1 例で自発運動の低下が 17 日後まで続き、また観察期間終了時に鼻周囲の脱毛がみられたが、他は 6 日後までに回復し、雌では 2 日後までにすべて回復した。死亡例では、雄で貧血等がみられ 5000 mg/kg 投与群の 3 例が投与 2 時間後から 3 日後までに死亡し、雌では立毛、貧血、異常呼吸音、消瘦等がみられ、2000 mg/kg 投与群の 1 例及び 5000 mg/kg 投与群の全例が投与 2 時間後から投与 5 日後までの間に死亡した。生存例の剖検では、5000 mg/kg 投与群の雄で 1 例に前胃の変化がみられたが、他に異常はみられなかった。死亡例では雄雌で肺のうっ血、胃の黄白色物貯留、腺胃粘膜上の黒色物、雄では腎臓の退色、胃粘膜菲薄化、胃内緑色物、腸管内暗緑色物、膀胱内尿充満、雌では脾臓の萎縮、小腸赤色物がみられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.10.10 フルアジホップ P ブチル 17.5%乳剤のラットにおける急性経皮毒性試験  
(資料 No. TF-10.10)

試験機関

報告書作成年 1993年 [GLP 対応]

検体の純度：フルアジホップ P ブチル 17.5%乳剤

フルアジホップ P ブチル 17.5%  
有機溶剤、界面活性剤 等 82.5%

供試動物： SD 系ラット、1 群雄雌各 5 匹、投与時 7 週齢、体重雄 238.6～250.5 g 雌 175.0～190.7g

観察期間： 14 日間

投与方法： 剃毛した躯幹背部に、蒸留水で湿らせた後、1000、2000 mg/kg の投与量で 24 時間閉鎖塗布した。

観察・検査項目： 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。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実施した。

結 果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	雄雌共 1000、2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界値)	雄雌共 > 2000
死亡開始時間及び終了時間	雄雌共 死亡なし
症状発現時間及び消失時間	雄 投与 2 日後に発現、9 日後までに消失 雌 投与 2 日後に発現、9 日後までに消失
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)	雄雌共 2000

雄雌共に投与刺激による投与部位の紅斑・腫脹が 2 日後から、痂皮が投与 3 日後からみられたが、いずれも投与 9 日後までに回復した。中毒症状は認められず、全動物が生存した。

剖検では雄雌いずれにも検体投与に起因すると考えられる異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.10.11 フルアジホップ P ブチル 17.5%乳剤のラットにおける急性吸入毒性試験  
(資料 No. TF-10.11)

試験機関

報告書作成年 1993年 [GLP 対応]

検体の純度：フルアジホップ P ブチル 17.5%乳剤

フルアジホップ P ブチル 17.5%

有機溶剤、界面活性剤 等 82.5%

供試動物： SD 系ラット、1 群雄雌各 5 匹、投与時 6 週齢、

体重雄 201.2~219.8 g 雌 146.0~173.8 g

観察期間： 14 日間

暴露方法： 検体を 4.74、6.06 mg/L の濃度となるように混合させた空気を 100 L/分の流量で、動物を収容した暴露室 (容積 380 L) に導入して 4 時間に亘り全身暴露した。なお、予備試験より 1.60 から 1.30 mg/L 付近がミスト発生可能な最高濃度と予想された。暴露空気をガラスフィルターを用いて捕集し、重量測定法により実際濃度を求めた。

暴露条件：

設定濃度 (mg/L)	7.63		10.48	
実際濃度 (mg/L)	4.74		6.06	
粒子径分布 (%)	60 分後	180 分後	60 分後	180 分後
11 以上(μm)	—	0.32	0.52	0.31
7.0~ 11	0.36	1.90	2.88	2.23
4.7~ 7.0	5.04	8.47	15.09	12.00
3.3~ 4.7	23.53	23.28	25.53	26.98
2.1~ 3.3	30.97	30.37	29.13	27.85
1.1~ 2.1	24.37	19.05	16.65	18.94
0.65~ 1.1	10.68	12.17	7.36	8.66
0.43~ 0.65	3.48	2.86	2.16	2.35
0.43 以下	1.56	1.59	0.68	0.68
空気力学的質量中位径 (μm)	2.11	2.27	2.72	2.56
吸入可能 (4.7 μm 以下) な 粒子の割合 (%)	95	89	82	85
チャンバー容積 (l)	380			
チャンバー内通気量 (l/分)	100			
暴露条件	ミスト 4 時間 全身暴露			

観察・検査項目：暴露中及び暴露後 14 日間、中毒症状及び生死を観察した。

観察期間終了時に全生存動物について肉眼的病理検査を行なった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

結 果：

投与方法	吸入
暴露濃度 (mg/L)	雄雌共 4.74、6.06
LC <sub>50</sub> (mg/L)	雄雌共 > 6.06
死亡開始時間及び終了時間	雄雌共 死亡なし
症状発現時間及び消失時間	雄雌共 中毒症状なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/L)	雄雌共 > 6.06
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/L)	雄雌共 > 6.06

中毒症状は全く認められなかった。

肉眼的病理検査では、何ら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石原産業株式会社にある。

8.10.12 フルアジホップ P ブチル 17.5%乳剤のウサギにおける皮膚刺激性試験  
(資料 No. TF-10.12)

試験機関

報告書作成年 1990年 [GLP 対応]

検体の純度：フルアジホップ P ブチル 17.5%乳剤

フルアジホップ P ブチル 17.5%

有機溶剤、界面活性剤 等 82.5%

供試動物： New Zealand 白色種雌ウサギ、適用時 4ヶ月齢、体重 3.355~3.638 kg、一群 6匹

観察期間： 14日間

投与方法： 試験には製剤をそのまま用いた。40倍希釈液は、製剤原液を蒸留水で希釈した。  
適用約 24時間前にウサギの体幹背部を剃毛して、その剃毛域に 2ヶ所の適用区画を  
設け、左側を原液適用部、右側を 40倍希釈液適用部とした。検体 0.5 mL を 2.5 cm  
角のリント布を塗布して貼付した。  
適用 4時間後にリント布を取除き、以下の観察・検査項目について観察した。

観察項目： 暴露終了後、1、24、48、72時間後及び 7、10、14日後に、適用部分の刺激性変化（紅  
斑、痂皮、浮腫）の有無等を観察し、「毒性に関する試験成績を作成するに当たっての  
指針」（59農蚕第 4200号）に従って観察、採点した。検体の刺激性を AFNOR（1982）  
の基準に従って評価するため、1、24 及び 48 時間後の紅斑と浮腫の合計点を総適用  
区画数で割って、皮膚一次刺激性インデックス（Primary Cutaneous irritation  
Index: PCI）を算出した。

結 果： 皮膚反応の評点を別表に示した。

原液適用部；

貼付除去 1時間後から全区画に非常に軽度からはっきりした紅斑と非常に軽度から軽  
度の浮腫が認められ、24時間後から 7日後にかけて痂皮を伴う紅斑と中等度の浮腫に  
増強した後、7日後から 14日後にかけて痂皮脱落が認められた。

40倍希釈液適用部；

貼付除去 1時間後から全区画に非常に軽度からはっきりした紅斑と 3/6 区画で非常に  
軽度の浮腫が認められ、48時間後から 72時間後にかけて 3/6 区画では中等度の紅斑  
に増強したが、14日後までにすべて消失した。



以上の結果より、フルアジホップ P ブチル 17.5%乳剤の PCI は [合計評点の総和 (105) / 総適用区画数 (18)=5.8] は 5.8 であり、AFNOR (1982) の基準により、ウサギの皮膚に対して重度刺激性 (Severely irritant) と判断された。また、40 倍希釈液の PCI は 2.1 であり、AFNOR (1982) の基準により、ウサギの皮膚に対して軽度刺激性 (Slightly irritant) と判断された。

別表 フルアジホップ P ブチル 17.5%乳剤及び 40 倍希釈液皮膚刺激性個体別評点  
(原報告書 Table 2 より申請者作成)

試験液	動物番号	症状	最高評点	時間				日			
				1	24	48	72	7	10	14	
製剤原液	1	紅斑/痂皮	4	2	4	4	4	痂皮脱落			
		浮腫	4	1	3	3	3				
	2	紅斑/痂皮	4	2	4	4	4	痂皮脱落			
		浮腫	4	1	3	3	3				
	3	紅斑/痂皮	4	1	4	4	4	痂皮脱落			
		浮腫	4	2	3	3	3				
	4	紅斑/痂皮	4	2	4	4	4	痂皮脱落			
		浮腫	4	2	3	3	3				
	5	紅斑/痂皮	4	2	4	4	4	痂皮脱落			
		浮腫	4	2	3	3	3				
	6	紅斑/痂皮	4	2	4	4	4	痂皮脱落			
		浮腫	4	2	3	3	3				
	合計評点			48	21	42	42	42			
	平均評点			8	3.5	7	7	7			
40 倍希釈液	1	紅斑/痂皮	4	1	2	2	3	1	0	0	
		浮腫	4	0	1	1	1	0	0	0	
	2	紅斑/痂皮	4	1	2	2	2	0	0	0	
		浮腫	4	0	1	1	1	0	0	0	
	3	紅斑/痂皮	4	1	1	2	2	0	0	0	
		浮腫	4	0	0	1	1	0	0	0	
	4	紅斑/痂皮	4	1	0	0	0	0	0	0	
		浮腫	4	1	0	0	0	0	0	0	
	5	紅斑/痂皮	4	1	2	3	3	1	0	0	
		浮腫	4	1	1	1	1	0	1	0	
	6	紅斑/痂皮	4	2	1	3	3	2	2	0	
		浮腫	4	1	0	1	1	1	1	0	
	合計評点			48	10	11	17	18	5	4	0
	平均評点			8	1.7	2	3	3	0.8	0.7	0

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.10.13 フルアジホップ P ブチル 17.5%乳剤希釈液を用いたウサギにおける皮膚刺激性試験  
(資料 No. TF-10.13)

試験機関

報告書作成年 1993 年 [GLP 対応]

フルアジホップ P ブチル 17.5%乳剤原液及び 40 倍希釈液を用いたウサギにおける皮膚刺激性試験 (資料 No. TF-10.12)において原液、40 倍希釈液ともに刺激性ありと判断されたため、700 倍及び 2000 倍希釈液を用いた本試験を実施した。

検体の純度：700 倍及び 2000 倍希釈したフルアジホップ P ブチル 17.5%乳剤

製剤原液の組成

フルアジホップ P ブチル	17.5%
有機溶剤、界面活性剤 等	82.5%

供試動物： 日本白色種雄ウサギ、適用時 4 ヶ月齢、体重 3.07～3.24 kg、一群 6 匹

観察期間： 72 時間

投与方法： 製剤原液を蒸留水で 700 倍及び 2000 倍に希釈した。

適用約 24 時間前にウサギの体幹背部を剃毛して、その剃毛域に 2 ヶ所の適用区画を設け、左側を 700 倍希釈液適用部、右側を 2000 倍希釈液適用部とした。検体 0.5 mL を 2.5 cm 角のリント布を塗布して貼付した。

適用 4 時間後にリント布を取除き、以下の観察・検査項目について観察した。

観察項目： 暴露終了後、1、24、48、72 時間後に適用部分の刺激性変化 (紅斑、痂皮、浮腫)の有無等を観察し、「毒性に関する試験成績を作成するに当たっての指針」(59 農蚕第 4200 号)に従って採点した。検体の刺激性を AFNOR (1982)の基準に従って評価するため、1、24 及び 48 時間後の紅斑と浮腫の合計点を総適用区画数で割って、皮膚一次刺激性インデックス (Primary Cutaneous irritation Index: PCI)を算出した。

結 果： 皮膚反応の評点を別表に示した。

700 倍希釈液適用部；

貼付除去 1 時間後から 5/6 全区画に非常に軽度の紅斑が認められたが、24 時間後には消失した。また、浮腫は認められなかった。

2000 倍希釈液適用部；

貼付除去 1 時間後から 4/6 区画に非常に軽度の紅斑と痂皮が認められたが、24 時間後には消失した。また、浮腫は認められなかった。

なお、いずれの動物も順調に体重が増加し、一般状態も良好であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

以上の結果より、フルアジホップ P ブチル 17.5%乳剤の 700 倍希釈液の皮膚刺激性インデックスは 0.3 であり、2000 倍希釈液の皮膚刺激性インデックスは 0.2 であった。AFNOR (1982)の基準により、両希釈液ともにウサギの皮膚に対して non irritant と評価された。

別表 フルアジホップ P ブチル 17.5%乳剤 700 倍及び 2000 倍希釈液皮膚刺激性個体別評点  
(原報告書 Table 2 より申請者作成)

試験液	動物 番号	症状	最高 評点	時間				
				1	24	48	72	
700 倍 希釈液	1	紅斑/痂皮	4	0	0	0	0	
		浮腫	4	0	0	0	0	
	2	紅斑/痂皮	4	1	0	0	0	
		浮腫	4	0	0	0	0	
	3	紅斑/痂皮	4	1	0	0	0	
		浮腫	4	0	0	0	0	
	4	紅斑/痂皮	4	1	0	0	0	
		浮腫	4	0	0	0	0	
	5	紅斑/痂皮	4	1	0	0	0	
		浮腫	4	0	0	0	0	
	6	紅斑/痂皮	4	1	0	0	0	
		浮腫	4	0	0	0	0	
		合計		48	5	0	0	0
		平均		8	0.8	0	0	0
2000 倍 希釈液	1	紅斑/痂皮	4	1	0	0	0	
		浮腫	4	0	0	0	0	
	2	紅斑/痂皮	4	1	0	0	0	
		浮腫	4	0	0	0	0	
	3	紅斑/痂皮	4	1	0	0	0	
		浮腫	4	0	0	0	0	
	4	紅斑/痂皮	4	1	0	0	0	
		浮腫	4	0	0	0	0	
	5	紅斑/痂皮	4	0	0	0	0	
		浮腫	4	0	0	0	0	
	6	紅斑/痂皮	4	0	0	0	0	
		浮腫	4	0	0	0	0	
		合計		48	4	0	0	0
		平均		8	0.7	0	0	0

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.10.14 フルアジホップ P ブチル 17.5%乳剤のウサギにおける眼刺激性試験 (資料 No. TF-10.14)

試験機関

報告書作成年 1990年 [GLP 対応]

検体の純度：フルアジホップ P ブチル 17.5%乳剤

フルアジホップ P ブチル 17.5%

有機溶剤、界面活性剤 等 82.5%

供試動物： New Zealand 白色種雌ウサギ、18匹、適用時4ヶ月齢、  
体重 3.329~3.989 kg 非洗眼群 各6匹、洗浄群 各3匹

観察期間： 21日間

投与方法： 試験には製剤をそのまま用いた。40倍希釈液は、製剤原液を蒸留水で希釈した。  
両眼の異常及び角膜損傷のないことを確認した18匹の左眼結膜嚢内に製剤0.1 mLを  
適用した。6匹を非洗眼群 (A群)とし、3匹を洗眼群-1 (B群)として適用2分後に1  
分間微温水で洗眼し、残りの3匹を洗眼群-2 (C群)として適用30秒後に30秒間洗眼  
を行った。右眼は全て無処理対照とした。また、40倍希釈液は非洗眼 (D群)としてA  
群と同様に処理した。

観察項目： 適用1、24、48、72、96時間後及び7、10、14、21日後に角膜、虹彩、結膜の刺激  
性変化をスリットランプを用いて観察し、Draize (1959)の基準に従って採点した。適  
用24時間後にはさらにフルオレセイン染色して、角膜損傷の有無について検査した。  
各動物の時間ごとの合計評点及び時間ごとの平均評点を算出した後、AFNOR (1982)  
の基準に基づいて刺激性を評価した。

結 果： 眼反応の評点を非洗眼群については個体別評点を、洗眼群については平均評点を別表  
に示した。

非洗眼群；角膜では適用1時間後から24時間後にかけて全例に混濁が認められたが、21日後ま  
で継続した1/6例を除いて10日後までに消失した。角膜では血管新生もみられた。  
虹彩では適用1時間後から24時間後にかけて全例に充血が認められたが、48時間後  
までに消失した。結膜では適用1時間後から全例に充血が認められたが、21日後まで  
継続した2/6例を除き、21日後までに消失した。結膜の出血もみられた。結膜浮腫が  
適用1時間後から全例に認められたが、21日後まで継続した1例を除いて18日後ま  
までに消失した。分泌物が適用1時間後から全例に認められたが、7日後までに消失し  
た。

洗眼群； 両群ともに、角膜混濁、角膜の血管新生、虹彩出血、結膜発赤、結膜の出血、結膜浮  
腫、分泌亢進、脱毛がほぼ全例に認められた。30秒後の眼洗浄で症状の軽減が認めら  
れた。

#### 40 倍希釈液

非洗眼群；角膜では適用 24 時間後から 3/6 例に混濁が認められたが、96 時間後までに消失した。

虹彩では適用 1 時間後から 4/6 例に充血が認められたが、24 時間後までに消失した。

結膜では適用 1 時間後から全例に充血が認められたが、10 日後までに消失した。結膜

の出血もみられた。結膜浮腫が適用 1 時間後から全例に認められたが、72 時間後まで

に消失した。分泌物が適用 1 時間後から全例に認められたが、72 時間後までに消失し

た。なお、体重減少が認められたが、いずれの動物も一般状態は良好であった。

以上の結果より、フルアジホップ P ブチル 17.5%乳剤の非洗眼群における平均評点の最大値は 35.8 であり、7 日後の平均評点は 17.7 であった。また、40 倍希釈液の非洗眼群における平均評点の最大値は 12.0 であり、4 日後の平均評点は 2.0 であった。

AFNOR (1982)の評点基準によると、この検体はウサギの眼に対して Very irritant と評価され、その 40 倍希釈液では irritant と評価された。30 秒後の眼洗浄で症状の軽減が認められた。

【申請者注：製剤原液、40 倍希釈液の評点平均の最大値がそれぞれ 35.8 と 12.0 であることから Kay and Calandra (1962)の基準では中等度刺激性とごく軽度刺激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石原産業株式会社にある。

別表 フルアジホップPブチル17.5%乳剤非洗眼群個別評点

製剤原液 (原報告書 Table 5-1、Table 5-2 より申請者作成)

c	項目		最高 評点	観察時間									
				時間					日				
				1	24	48	72	96	7	10	14	18	21
1	角膜	混濁	4	1	1	1	2	2	2	0	0	0	0
		面積	4	1	4	4	4	3	1	0	0	0	0
	虹彩		2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1	2	1	1	1	1	1	0	0	0
		浮腫	4	2	2	1	1	1	1	0	0	0	0
		分泌物	3	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0
2	角膜	混濁	4	0	1	1	2	2	2	0	0	0	0
		面積	4	0	4	4	3	3	1	0	0	0	0
	虹彩		2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1	2	2	2	2	1	1	0	0	0
		浮腫	4	2	2	2	2	1	1	0	0	0	0
		分泌物	3	2	2	2	1	1	0	0	0	0	0
3	角膜	混濁	4	0	1	1	2	1	0	0	0	0	0
		面積	4	0	4	2	2	1	0	0	0	0	0
	虹彩		2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1	2	2	1	1	1	1	1	0	0
		浮腫	4	2	2	2	2	1	1	0	0	0	0
		分泌物	3	2	3	2	1	0	0	0	0	0	0
4	角膜	混濁	4	0	1	1	2	2	2	2	2	2	1
		面積	4	0	3	4	4	4	4	3	3	2	2
	虹彩		2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1	2	2	2	2	2	1	1	1	1
		浮腫	4	2	2	2	2	2	1	1	1	0	0
		分泌物	3	2	3	1	1	1	0	0	0	0	0
5	角膜	混濁	4	0	1	1	2	2	2	0	0	0	0
		面積	4	0	3	3	2	2	1	0	0	0	0
	虹彩		2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1	2	2	2	2	1	1	1	1	1
		浮腫	4	3	3	2	2	2	1	1	1	1	1
		分泌物	3	2	3	2	1	1	0	0	0	0	0
6	角膜	混濁	4	0	1	1	1	1	2	0	0	0	0
		面積	4	0	3	3	3	3	1	0	0	0	0
	虹彩		2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1	2	2	1	1	1	1	1	1	0
		浮腫	4	3	2	1	1	1	1	0	0	0	0
		分泌物	3	2	2	3	1	0	0	0	0	0	0
合計*			660	89	200	164	215	180	106	46	42	28	16
平均			110	14.8	33.3	27.3	35.8	30.0	17.7	7.7	7.0	4.7	2.7

\* : Draize 法による評価点

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

別表 フルアジホップPブチル17.5%乳剤洗眼群の評点の平均値及び平均評点  
(原報告書 Table 7、Table 8 より申請者作成)

観察期間 (適用後時間)		時間					日				
		1	24	48	72	96	7	10	14	18	21
洗眼群-1 (B群) (3匹)	角膜 (混濁、面積各4)	0	1	1.3	2	1.7	0.3	0	0	0	0
	虹彩(2)	1	0.7	0	0	0	0	0	0	0	
	結膜発赤(3)	1	1.7	1.7	1.7	1.7	0.7	0.3	0.3	0.3	
	結膜浮腫(4)	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	0	0	0	0	
	分泌物(3)	2	2.3	1.3	1.3	0	0	0	0	0	
	平均評点	13.7	32.3	25.3	25.3	21	3	0.7	0.7	0.7	0.7
洗眼群-2 (C群) (3匹)	角膜(4) (混濁4、面積4)	0	1	2	2	1.3	0.7	0.7	0.7	0.7	0
	虹彩(2)	0.3	0.3	0	0	0	0	0	0	0	
	結膜発赤(3)	1	1.7	1.7	1.7	1.3	1	1	1	0.7	0.3
	結膜浮腫(4)	2.7	1.7	1.3	1.3	1.3	1	0.7	0	0	0
	分泌物(3)	1.3	1.3	0.3	0.3	0	0	0	0	0	0
	平均評点	11.7	21	23.3	23.3	15.3	7.3	6.7	5.3	40.7	0.7

- 1) 表中の値は、各部位の評点の合計を匹数で割った平均値である。
  - 2) 平均評点は Draize 法により各動物の時間毎の合計評点を算出し、それを平均したものである。
- ( )内は、判定基準の最高評点を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

別表 40倍希釈液非洗眼群個別評点  
(原報告書 Table 6-1、Table 6-2 より申請者作成)

動物 番号	項目		最高 評点	観察時間										
				時間					日					
				1	24	48	72	96	7	10	14	18	21	
7	角膜	混濁	4	0	2	2	2	0	0	0	0	0	0	
		面積	4	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	
	虹彩		2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	1	2	1	1	1	1	1	0	0	0	0
		浮腫	4	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		分泌物	3	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8	角膜	混濁	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		面積	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	虹彩		2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0
		浮腫	4	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		分泌物	3	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9	角膜	混濁	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		面積	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	虹彩		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	
		浮腫	4	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
		分泌物	3	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
10	角膜	混濁	4	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	
		面積	4	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
	虹彩		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	
		浮腫	4	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
		分泌物	3	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
11	角膜	混濁	4	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	
		面積	4	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
	虹彩		2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	1	2	1	1	1	1	0	0	0	0	
		浮腫	4	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
		分泌物	3	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
12	角膜	混濁	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		面積	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	虹彩		2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	1	2	1	1	1	1	0	0	0	0	
		浮腫	4	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
		分泌物	3	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
合計*			660	56	72	40	22	12	10	0	0	0	0	
平均			110	9.3	12.0	6.7	3.7	2.0	1.7	0.0	0.0	0.0	0.0	

\* : Draize 法による評価点



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.10.15 フルアジホップ P ブチル 17.5%乳剤希釈液を用いたウサギにおける眼刺激性試験  
(資料 No. TF-10.15)

試験機関

報告書作成年 1993年 [GLP 対応]

製剤原液及び40倍希釈液を用いたウサギにおける眼刺激性試験(資料 No. TF-10.14)において原液、40倍希釈液ともに刺激性ありと判断されたため、700倍及び2000倍希釈液を用いた本試験を実施した。

検体の純度：700倍及び2000倍希釈したフルアジホップ P ブチル 17.5%乳剤

製剤原液の組成

フルアジホップ P ブチル	17.5%
有機溶剤、界面活性剤 等	82.5%

供試動物： 日本白色種雌ウサギ、12匹、適用時4ヶ月齢、体重2.68~3.67 kg

観察期間： 21日間

投与方法： 700倍及び2000倍希釈液は、製剤原液を蒸留水で希釈した。

両眼の異常及び角膜損傷のないことを確認した12匹の左眼結膜嚢内に希釈液0.1 mLを適用した。700倍及び2000倍希釈液にそれぞれ6匹を割り当てた。右眼はすべて無処理対照とし、洗眼は行なわなかった。

観察項目： 適用1、24、48、72、96時間後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化をスリットランプを用いて観察し、Draize (1959)の基準に従って採点した。適用24時間後にはさらにフルオレセイン染色して、角膜損傷の有無について検査した。各動物の時間ごとの合計評点及び時間ごとの平均評点を算出した後、AFNOR (1982)の基準に基づいて刺激性を評価した。

結果： 眼反応の評点を別表に示した。

700倍希釈液・非洗眼群；

角膜、虹彩には刺激反応は認められなかった。結膜では適用1時間後から全例に充血が認められたが、21日後まで継続した1/6例を除き、72時間後までに消失した。分泌物が適用1時間後から3/6例に認められたが、21日後までに消失した。内眼角周囲の脱毛が適用7日後から21日後にかけて1/6例にみられた。

2000倍希釈液・非洗眼群；

角膜、虹彩には刺激反応は認められなかった。結膜では適用1時間後から5/6例に充血が認められたが、96時間後までに消失した。

なお、軽度の体重減少が認められたが、いずれの動物も一般状態は良好であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

以上の結果より、フルアジホップPブチル17.5%乳剤の700倍希釈液の平均評点の最大値は2.7であり、48時間後の平均評点は2.7であった。また、2000倍希釈液の平均評点の最大値は1.7であり、48時間後の平均評点は0.7であった。AFNOR(1982)の評点基準によると、この700倍希釈液及び2000倍希釈液はいずれもウサギの眼に対してSlightly irritantと評価された。

【申請者注：700倍、2000倍希釈液の加重評点の最大値はそれぞれ2.7と1.7であることから Kay and Calandra (1962)の基準では極軽度刺激性と実質上刺激性なしであると判断される。】

別表 700 倍希釈液非洗眼群個別評点  
(原報告書 Table 5-1、Table 5-2 より申請者作成)

動物 番号	項目		最高 評点	観察時間									
				時間					日				
				1	24	48	72	96	7	10	14	18	21
1	角膜	混濁	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		分泌物	3	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
2	角膜	混濁	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		分泌物	3	2	3	2	2	1	1	1	1	1	0
3	角膜	混濁	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		分泌物	3	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
4	角膜	混濁	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		分泌物	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	角膜	混濁	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		分泌物	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	角膜	混濁	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		分泌物	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
合計*			660	16	16	16	6	4	4	4	4	4	2
平均			110	2.7	2.7	2.7	1.0	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.3

\* : Draize 法による評価点

別表 2000 倍希釈液非洗眼群個別評点  
(原報告書 Table 5-3、Table 5-4 より申請者作成)

動物 番号	項目		最高 評点	観察時間									
				時間					日				
				1	24	48	72	96	7	10	14	18	21
7	角膜	混濁	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		分泌物	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8	角膜	混濁	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		分泌物	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9	角膜	混濁	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		分泌物	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10	角膜	混濁	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		分泌物	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
11	角膜	混濁	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		分泌物	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
12	角膜	混濁	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		分泌物	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
合計*			660	10	6	4	2	0	0	0	0	0	0
平均			110	1.7	1.0	0.7	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

\* : Draize 法による評価点

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.10.16 フルアジホップ P ブチル 17.5%乳剤のモルモットにおける皮膚感作性試験  
(資料 No. TF-10.16)

試験機関

報告書作成年 1990年 [GLP 対応]

検体の純度：フルアジホップ P ブチル 17.5%乳剤

フルアジホップ P ブチル 17.5%  
有機溶剤、界面活性剤 等 82.5%

供試動物： Hartley 系雌モルモット、1群 20 又は 10 匹、試験開始時 5 週齢、  
体重 330~390 g

観察期間： 感作開始から惹起後の観察終了まで 24 日間

試験操作： [Maximization 法]

用量設定根拠：

感作・惹起；以下の表に従って実施した。感作は肩部を惹起は腹部を刈毛し行った。

		検体群 (20 匹)	陰性対照群 (20 匹)	陽性対照群 (10 匹)
皮内感作		次の各調製液 0.05 mL を皮内注射		
	1	FCA 乳化液 <sup>1)</sup>	蒸留水	FCA 乳化液
	2	0.125%検体水懸濁液	FCA 乳化液	0.1%DNCB <sup>3)</sup> オリブ油溶液
	3	0.125%検体/FCA 液 <sup>2)</sup>	FCA 乳化液	0.1%DNCB/FCA 乳化液 <sup>4)</sup>
経皮感作 (7 日後)		次の各調製液 0.2 mL を含むリント布 (2×4 cm) で 48 時間閉塞貼付		
		25%検体水懸濁液	蒸留水	0.5%DNCB エチルアルコール溶液
惹起 (経皮感作 の 13 日後)		次の各調製液 0.1 mL を含むリント布 (2×2 cm) で 24 時間閉塞貼付		
		10%検体水懸濁液 1%検体水懸濁液	10%検体水懸濁液 1%検体水懸濁液	0.1%DNCB エチルアルコール溶液

注) 1) Freund's complete adjuvant (FCA)と蒸留水との 1 : 1 (v/v)乳化液 (油中水型)

2) 0.125% (w/w)検体水懸濁液と FCA との 1 : 1 (v/v)乳化液 (油中水型)

3) 2,4-dinitrochlorobenzene、陽性対照

4) 0.2% (w/v)DNCB/FCA 溶液と蒸留水との(v/v)乳化液 (油中水型)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

観察項目； 惹起後 24 及び 48 時間後に誘発部位を観察し貼付部位毎に Magnusson と Kligman (1969)の基準に従って採点し、群平均評点を算出すると共に、検体群と対照群との皮膚反応の程度及び頻度を比較して、感作反応を示す動物の有無を検討した。

結 果；各観察時間における感作変化が認められた動物数を下表に示す。

試験群			動物数	感作反応動物数										陽性率 (%)		
				24時間後					48時間後							
感作		惹起		皮膚反応評点				計	皮膚反応評点				計	時間		
皮内	経皮		0	1	2	3	0		1	2	3	24		48		
検体	0.125%	25%	10	20	16	4	0	0	4/20	17	3	0	0	3/20	20	15
			1	20	15	5	0	0	5/20	17	3	0	0	3/20	25	15
	0%	0%	10	20	15	5	0	0	5/20	16	4	0	0	4/20	25	20
			1	20	18	2	0	0	2/20	19	1	0	0	1/20	10	5
陽性対照 (DNCB)	0.1	0.5	0.1	10	0	0	0	10	10/10	0	0	0	10	10/10	100	100

検体群； 10%検体適用部：惹起貼付除去 24 及び 48 時間後のそれぞれ 4/20 及び 3/20 例に散在性の軽度の紅斑が認められた。24 及び 48 時間後の平均評点は共に 0.2 であった。

1%検体適用部：惹起貼付除去 24 及び 48 時間後のそれぞれ 5/20 及び 3/20 例に散在性の軽度の紅斑が認められた。24 及び 48 時間後の平均評点はそれぞれ 0.3 及び 0.2 であった。

陰性対照群；10%検体適用部：惹起貼付除去 24 及び 48 時間後のそれぞれ 5/20 及び 4/20 例に散在性の軽度の紅斑が認められた。24 及び 48 時間後の平均評点はそれぞれ 0.3 及び 0.2 であった。

1%検体適用部；惹起貼付除去 24 及び 48 時間後のそれぞれ 2/20 及び 1/20 例に散在性の軽度の紅斑が認められた。24 及び 48 時間後の平均評点は共に 0.1 であった。

陽性対照群；惹起貼付除去 24 及び 48 時間後の全例に強度の紅斑と浮腫が認められた。24 及び 48 時間後の平均評点は共に 3.0 であった。

以上の結果より、フルアジホップ P ブチル 17.5%乳剤の 10%及び 1%検体適用部に認められた皮膚反応は陰性対照群と比較して反応の程度及び頻度に明らかな差を認めなかった。

従って、フルアジホップ P ブチル 17.5%乳剤は皮膚感作性を有しないものと推定された。

また、陽性対照群では陽性率は 100%と判定された。

8.10.17 フルアジホップ P ブチル 2.4%粒剤のラットを用いた急性経口毒性試験  
(資料 No. TF-10.17)

試験機関

報告書作成年 2005年 [GLP 対応]

検体の純度：ロングヒッターA 粒剤

フルアジホップ P ブチル	2.4%
DCMU	4.8%
2,4-PA ナトリウム塩一水化物	6.0%

供試動物： SD 系ラット、8 週齢、体重 216～210 g、1 群雌 3 匹(2 回投与)

観察期間： 14 日間

試験方法： 毒性等級法

投与方法： 検体を 0.5%CMC·Na 水溶液に懸濁 (投与量は 10 mL/kg)して投与した。投与前に一晩絶食 (約 18 時間)した。被験物質の急性経口毒性は極めて弱いと予想されることから、開始投与量を 2000 mg/kg とした。毒性等級法の手順に従い、第 2 段階の投与量も 2000 mg/kg とした。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を 14 日間にわたって観察した。投与前、投与後 1、3、7、14 日目に体重を測定した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結 果：

投与方法	経 口
投与量 (mg/kg)	2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	> 2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡動物なし
症状発現時間及び消失時間	異常なし
毒性徴候の認められなかった 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

投与に起因した中毒症状は認められず、何れの体重も順調に推移した。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。

8.10.18 フルアジホップP ブチル 2.4%粒剤のラットを用いた急性経皮毒性試験  
(資料 No. TF-10.18)

試験機関

報告書作成年 2005年【GLP 対応】

検体の純度：ロングヒッターA 粒剤

フルアジホップP ブチル 2.4%

DCMU 4.8%

2,4-PA ナトリウム塩一水化物 6.0%

供試動物： SD系ラット、週齢：雄7週齢、雌10週齢

体重：雄259～279g、雌246～265g、1群雌雄各5匹

観察期間： 14日間

投与方法： 投与前日に動物の背部(4×5cm以上、20cm<sup>2</sup>以上)を刈毛した。個体別に所定量(2mL/kg)を1匹当たり4×5cm(総体表面積の約10%相当)のガーゼ上に均一にのせ、刈毛した背部皮膚に24時間閉塞貼付した。貼付除去後、水道水を用いて残存した被験物質を除いた。

観察・検査項目： 中毒症状および生死を14日間観察した。

体重を投与直前、投与1、3、7及び14日後に測定した。

試験終了時の全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。

結 果：

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

観察期間中に死亡例はなく中毒症状も認められなかった。また、体重は雌雄共に投与処置のストレスによると考えられる減少が投与翌日まで認められたが、その後はほぼ増加の推移を示した。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。

また、投与部位の皮膚に異常は認められなかった。