

本資料に記載された情報に関わる権利および内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Flufenoxuron

2. 水産動植物以外の有用生物に対する影響

2-1. 蚕影響試験

No	供試生物	1群当りの 供試虫数	供試薬剤	試験方法	試験結果	試験実施機関 (報告年)
1	蚕 (3~4 齢)	50 頭/区 2 連制	乳剤 (10%)	残毒性検定試験：	残毒日数：60 日以上	(1989)
				薬剤の 1000 倍希釈液を 桑に散布後、4 齢期間中 給与。	浸透移行性なし	
				浸透移行性試験：	残毒日数：60 日以上	
				新展開葉を 3 齢期間中 給与。	浸透移行性なし	(1989)

2-2. ミツバチ影響試験

No	供試生物	1群当りの 供試虫数	供試薬剤	試験方法	試験結果	試験実施機関 (報告年)
2-1	セイウミツバチ (8日齢)	20匹/区 3反復	原体	経口毒性試験： 250、500 μ g/20匹を含むシロ糖液餌を投与。96時間観察。 経皮毒性試験： 20、100 μ gを含む希釈液を腹部に処理。96時間観察。	経口毒性試験： LD ₅₀ 値>25 μ g/匹 死虫率： 250 μ g：0.0% 500 μ g：3.3% 経皮毒性試験： LD ₅₀ 値>100 μ g/匹 死虫率： 20 μ g：0.0% 100 μ g：0.0%	(1988)
2-2	セイウミツバチ (20日齢以上)	100匹/区 3反復 室内試験	乳剤 (5%)	経皮毒性試験： 500、1000倍希釈液を散布。 5日間観察。 経口毒性試験： 50、100ppmを含むハチミツ溶液を毎日200mg/匹を5日間投与。その後5日間観察。	経皮毒性試験： 殺虫性なし 死虫率： 500倍：1.3% 1000倍：1.3% 経口毒性試験： 殺虫性なし 死虫率： 50ppm：1.3% 100ppm：1.3%	(1988)
	セイウミツバチ	300~500匹/巣箱 3~5反復 圃場試験		群態への影響： 500、1000倍希釈液を帰巣働きバチに散布。 20日または40日間観察。	15~35日後に働きバチのさなぎや幼虫の奇形・羽化後の死亡あり。 帰巣能力、訪花活動への悪影響少ない。	
2-3	セイウミツバチ	500~800匹/巣箱 3反復 圃場試験	乳剤 (10%)	群態への影響： 直接散布試験： 1000倍希釈液を帰巣働きバチに散布。 3ヵ月間観察。 飼料混入試験： 100ppmを含む蜂蜜・花粉飼料を5日間投与。3ヵ月間観察。 女王バチ散布試験： 100ppm希釈液を産卵中の女王バチに散布。 3ヵ月間観察。	直接散布試験： 蜂児数の変動への影響なし。 飼料混入試験： 蜂児数の変動への影響なし。 女王バチ散布試験： 産卵数への影響なし。	(1989)

2-3. 天敵影響試験

No	供試生物	1群当りの 供試虫数	供試薬剤	試験方法	試験結果	試験実施機関 (報告年)
3-1	ヤノキイロコハチ	10匹/区 5反復 室内試験	乳剤 (10%)	1000希釈液を容器内に 付着・乾燥後、供試虫を 入れる。24時間観察。	悪影響は少ない。 死虫率：24hr 27.7%	(1988)
3-2	ヤノキイロコハチ (羽化1日 以内)	128匹/区 室内試験	乳剤 (10%)	1000希釈液を容器内に 付着・乾燥後、供試虫を 入れる。48時間観察。	悪影響は少ない。 死虫率：1hr 0% 2hr 0.8% 8hr 1.6% 12hr 7.8% 24hr 10.2% 48hr 94.5%	(1988)
3-3	ヤノキイロコハチ (羽化2~3 日以内)	10~15 匹/区 3反復 室内試験	乳剤 (10%)	1000希釈液を容器内に 付着・乾燥後、供試虫を 入れる。48時間観察。	悪影響はほとんどな い。 死虫率：24hr 21.1% 48hr 33.3%	(1988)
3-4	ケハネカクシ類 (成虫)	4~5 匹/区 4反復 室内試験	乳剤 (10%)	1000希釈液を容器内に 付着・乾燥後、供試虫を 入れる。48時間観察。	悪影響はない。 死虫率：24hr 0.0% 48hr 0.0%	(1989)
3-5	ニセアゴカブリ ダニ (成虫)	10匹/区 3反復 室内試験	乳剤 (10%)	レモン葉に供試虫を摂取 後、1000希釈液を散 布。48時間観察。 8日後に第2世代の発 育状況観察。	悪影響：ほとんどない。 死虫率(補正值)： 48hr 0% 第2世代発育率： 8日 87.7%	(1989)
3-6	ツバキカブリ ダニ	11m ² /区 3反復 圃場試験	乳剤 (10%)	2000倍希釈液を茶圃場 に散布。処理21日後ま で20葉/区を採取、生 存虫数調査。	悪影響：ほとんどない。	(1989)
		10葉/区 室内試験	乳剤 (10%)	2000倍希釈液を寄生茶 葉に散布。48時間後に 生存虫数調査。	悪影響：ほとんどない。 生存率： 48hr 92.9%	

No	供試生物	1 群当りの 供試虫数	供試薬剤	試験方法	試験結果	試験実施機関 (報告年)
4	ナカハシ (卵、幼虫、 成虫)	3 反復 室内試験	乳剤 (5%)	リーフディスク上の卵には 100、1000ppm、幼虫・成虫 には 10、30、100、300、 1000、3000ppm の用量で 直接散布して、48 時間 後に調査した。 生存雌成虫産下卵のふ 化を更に 72 時間後に調 査した。	LC ₅₀ 値 (48hr) : 卵 : >1000 ppm 幼虫 : 490 ppm 成虫 : 400 ppm 成虫繁殖 >1000ppm 産下卵発育 >1000ppm	(1987)
5-1	クモ類	30 樹/区 (3 反復) 140 樹/区 圃場試験	乳剤 (5%)	リンゴ園で 10g 原体/ 1000L/ha 相当量を散 布し、約 50 日後まで生 存虫を調査した。	悪影響なし。	
5-2	テントウムシ	30 樹/区 (3 反復) 140 樹/区 圃場試験	乳剤 (5%)	10g 原体/1000L/ha 相 当量を散布した処理葉 に供試虫を放飼し、48 時間観察した。	幼虫にほとんど悪影 響なし。 死亡率 : 29% (無処理区は 14%) 脱皮率 : 21% (無処理区は 29%)	
		(第 1 幼虫、 第 2 幼虫) 14 頭/区 室内試験	乳剤 (5%)	10g 原体/1000L/ha 相 当量を散布した処理葉 に供試虫を放飼し、48 時間観察した。	幼虫にほとんど悪影 響なし。 死亡率 : 29% (無処理区は 14%) 脱皮率 : 21% (無処理区は 29%)	
5-3	カメムシ	30 樹/区 (3 反復) 140 樹/区 圃場試験	乳剤 (5%)	リンゴ園で 10g 原体/ 1000L/ha 相当量を散 布し、約 50 日後まで生 存虫を調査した。	幼虫にやや悪影響が みられるが、成虫には みられない。	
5-4	キヌキハサミ	30 樹/区 (3 反復) 140 樹/区 圃場試験	乳剤 (5%)	リンゴ園で 10g 原体/ 1000L/ha 相当量を散 布し、約 50 日後まで生 存虫を調査した。	幼虫に悪影響なし。	

2-4. 鳥類

No	試験の種類・ 被験物質	供試 生物	1 群当り の供試数	投与方法	投与量	LD ₅₀ 又は 無影響量	観察された影響等	試験機関 (報告年)
1	急性経口毒性 (原体 98%)	コリン ウズラ	10 羽 ♂ 5 ♀ 5 (16 週齢)	1 回強制経口 投与、14 日間 観察。	500、 1000、 2000 mg/kg	LD ₅₀ : >2000mg/kg 無影響量 : 2000mg/kg	500mg/kg 群で 1 例 死亡がみられたが、 他の全ての用量で 死亡・毒性症状は みられなかった。	(1988)
2	混餌投与毒性 (原体 98%)	コリン ウズラ	10 羽 ♂♀ 未確認 (10 日齢)	各用量に添 加した飼料 を 5 日間食 餌、8 日間 観察。	500、800、 1280、 2048、 3277、 5243ppm	LC ₅₀ : >5243ppm 無影響量 : 5243ppm	全ての用量で死亡・ 毒性症状はみられな かった。	(1987)
3	混餌投与毒性 (原体 98%)	マガモ	10 羽 ♂♀ 未確認 (7 日齢)	各用量に添 加した飼料 を 5 日間食 餌、8 日間 観察。	500、800、 1280、 2048、 3277、 5243ppm	LC ₅₀ : >5243ppm 無影響量 : 5243ppm	全ての用量で死亡・ 毒性症状はみられな かった。	(1987)

3. その他

No	供試生物	1群当りの 供試虫数	供試薬剤	試験方法	試験結果	試験実施機関 (報告年)
6	マメコバチ (成虫)	10匹/区 3反復 室内試験	乳剤 (10%)	1000倍希釈液に浸漬した葉入り容器内で飼育。3日間観察。 1000倍希釈液を散布。 3日間観察。	死虫率： 葉浸漬処理：0.0% 直接散布：0.0%	(1988)
7	マルハナバチ (3日齢以上)	20匹/区 3反復 室内試験	乳剤 (10%)	殺虫性： 125、250、500、1000、2000倍希釈液を直接散布。72時間観察。	死虫率： 125倍：0.0% 250倍：0.0% 500倍：0.0% 1000倍：0.0% 2000倍：0.0%	(1998)
	マルハナバチ (3日齢以上)	65~87匹/群 3反復 ハウス内試験		導入群への影響： 1000倍希釈液をトマトに散布後、供試虫を導入。 10日間観察。	成虫の死亡、帰巣への影響なし。 初期幼虫羽化率： 散布6日後まで成虫を放飼した場合、50%台。 中・老齢幼虫羽化率： 散布3日後まで成虫を放飼した場合、50%台。 散布6日後まで成虫を放飼した場合、80%台。 訪花への影響なし。	
8	ミミズ (<i>Eisenia foetida</i>) (2~3ヵ月齢)		原体 (98%)	1000 mg/kg 乾土の濃度の含まれる人工土壌中で、ミミズを放飼した(5反復)。 14日後に死亡数、体重を調査した。	LC ₅₀ 値：>1000mg/kg 死亡率：0% 有意な体重減少は認められない。	
9	土壌微生物	20g 土壌 (短期試験) 2kg 土壌 (長期試験)	原体	短期試験：10、50、100mg/kg 土壌となるように添加し、4~5時間インキュベートした。 長期試験：100、1000mg/kg 土壌となるように添加し、5週間インキュベートした。	1000mg/kg 土壌で呼吸作用、ウレアーゼ活性に顕著な影響を認めない。	(1986)

VII. 使用時安全上の注意、解毒法等

1. 使用時安全上の注意事項

- (1) 誤飲などのないよう注意すること。誤って飲み込んだ場合には吐かせないで、直ちに医師の手当を受けさせること。
- (2) 本剤は眼に対して強い刺激性があるので、散布液調製時は保護眼鏡を着用して薬剤が眼に入らないよう注意すること。
眼に入った場合には直ちに十分に水洗し、眼科医の手当を受けること。
- (3) 原液は皮膚に対して刺激性があるので、散布液調製時には不浸透性手袋を着用して薬剤が皮膚に付着しないよう注意すること。
付着した場合には直ちに石けんでよく洗い落とすこと。
- (4) 散布の際は農薬用マスク、手袋、長ズボン・長袖の作業衣などを着用すること。
作業後は直ちに手足、顔などを石けんでよく洗い、うがいをするとともに衣服を交換すること。
- (5) 作業時に着用していた衣服等は他のものとは分けて洗濯すること。
- (6) かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。

2. 解毒及び治療法

特異的な解毒剤はない。
症状に応じた対症療法を行う。

3. 製造時、使用時などにおける事故例

事故例の報告はない。

VIII. 毒性

<毒性試験一覧表>

原体

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り動物数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD50 又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁	
T-1 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各5	経口 (0.5%CMC)	♂♀: 5000	♂: >5000 ♀: >5000	(1989)	毒7	
T-2 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各5	経口 (DMSO)	♂♀: 3000	♂: >3000 ♀: >3000	(1986)	毒8	
		ラット	♂♀各4	経皮 (粉末)	♂♀: 2000	♂: >2000 ♀: >2000			
T-3 (GLP)	急性毒性 14日間観察	マウス	♂♀各5	経口 (0.5%CMC)	♂♀: 5000	♂: >5000 ♀: >5000	(1990)	毒9	
T-4 (GLP)	急性毒性 14日間観察	マウス	♂♀各5	経口 (DMSO)	♂♀: 3000	♂: >3000 ♀: >3000	(1986)	毒10	
		マウス	♂♀各5	経皮 (DMSO)	♂♀: 2000	♂: >2000 ♀: >2000			
		マウス	♂♀各5	経皮 (粉末)	♂♀: 2000	♂: >2000 ♀: >2000			
T-5 (GLP)	急性毒性 14日間観察	イヌ	♂♀各2	経口 (カプセル)	♂♀: 5000	♂: >5000 ♀: >5000	(1986)	毒11	
T-6 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各5	吸入 (鼻部)	♂♀: 0, 5.1mg/L	LC ₅₀ : ♂♀: >5.1mg/L		毒12	
T-2 (GLP)	皮膚一次刺激性 7日間観察	ウサギ	♂♀各3	塗布	0.5g/ 2 x 2 cm	刺激性なし	(1986)	毒14	
T-2 (GLP)	眼一次刺激性 7日間観察	ウサギ	♂♀各3	点眼	25mg/片眼	刺激性なし	(1986)	毒15	
T-2 (GLP)	皮膚感作性 (Maximization) 25日間観察	モルモット	♂♀各10	感作: 皮内、塗布 惹起: 塗布	感作 I : 1% m/m 感作 II : 50% m/m 惹起 : 50% m/m	感作性なし	(1986)	毒16	
T-7 省略	急性神経毒性	28日間の反復経口投与神経毒性試験の結果から神経毒性を有するおそれがないと認められることから試験省略。							毒18
T-8 省略	急性遅発性神経毒性	急性毒性、反復投与毒性試験結果及び遅発性神経毒性を有する既知の化学物質との化学構造上の相関などからみて、遅発性神経毒性を有するおそれがないと認められることから試験省略。							毒19
T-12 (GLP)	亜急性毒性 90日間	ラット	投与群: ♂♀各10 対照群: ♂♀各20	飼料 混入	♂♀: 0, 50, 500, 5000, 10000, 50000 ppm	♂: 500 ♀: 50 ppm	(1987)	毒20	
					♂: 0, 3.3, 32.9, 335.7 657.1, 3500.0 ♀: 0, 4.0, 39.3, 385.7 800.0, 4071.4	♂: 32.9 ♀: 4.0			
T-13 (GLP)	亜急性毒性 90日間	マウス	投与群: ♂♀各 10+10* 対照群: ♂♀各 20+20* *は採血群	飼料 混入	♂♀: 0, 50, 500, 5000, 10000, 50000 ppm	♂: 50 ♀: 50 ppm	(1987)	毒28	
					♂: 0, 10.2, 102.1, 1057.1, 2100.0, 10928.6 ♀: 0, 11.4, 127.1, 1257.1, 2457.1, 13000.0	♂: 10.2 ♀: 11.4			

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り動物数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD50 又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
T-14 (GLP)	亜急性毒性 15 週間	イヌ	♂♀各 4	飼料混入	♂♀ : 0, 500, 5000, 50000ppm	♂♀ < 500ppm	(1987)	毒 34
T-14-2 (GLP)					♂♀各 1	T-14 の 0 及び 50000ppm の胸骨組織		
T-9 省略	21 日間反復経皮	急性経皮毒性の結果から、強い経皮毒性を有するおそれがないと認められるため試験省略。						毒 43
T-16 省略	90 日間反復吸入毒性	急性吸入毒性試験の結果より、本剤の毒性は大変低いものであるから試験省略。						毒 44
T-10 (GLP)	28 日間反復投与神経毒性	ラット	♂♀各 20	飼料混入	♂♀ : 0, 1000, 5000, 20000ppm ♂ : 0, 88.3, 435.4, 1774.6 ♀ : 0, 94.9, 474.5, 1934.4	♂ : 1000 ♀ : 20000ppm ♂ : 88.3 ♀ : 1934.4 神経毒性なし	(2003)	毒 45
T-11 省略	28 日間反復経口投与遅発性神経毒性	急性毒性、反復投与毒性試験結果及び遅発性神経毒性を有する既知の化学物質との化学構造上の相関などからみて、遅発性神経毒性を有するおそれがないと認められることから試験省略。						毒 49
T-17 (GLP)	慢性毒性 1 年間	イヌ	♂♀各 4	飼料混入	♂♀ : 0, 10, 100, 500, 50000 ppm ♂ : 0, 0.4, 3.9, 19, 2100 ♀ : 0, 0.4, 3.7, 19, 1875	♂ : 100 ♀ : 100 ppm ♂ : 3.9 ♀ : 3.7	(1989)	毒 50
T-17-2 (GLP)			♂♀各 2	T-17 の 0 及び 50000ppm の胸骨組織	50000ppm♂♀胸骨骨髄へヘミテリシ沈着増加	(2006)	毒 57	
T-18 (GLP)	慢性毒性 2 年間	ラット	投与群 : ♂♀各 20+10* 対照群 : ♂♀各 40+20* *は衛星群	飼料混入	♂♀ : 0, 1, 5, 50, 500, 5000, 50000 ppm ♂ : 0, 0.044, 0.226, 2.21, 22.03, 232.5, 2470.6 ♀ : 0, 0.055, 0.279, 2.82, 28.33, 301.0, 3205.6	♂ : 500 ♀ : 500 ppm ♂ : 22.0 ♀ : 28.3 催腫瘍性なし	(1990)	毒 58
T-19 (GLP)	発がん性 2 年間	マウス	♂♀各 50	飼料混入	♂♀ : 0, 500, 5000, 50000ppm	♂♀ : 500ppm ♂ : 56.0 ♀ : 73.2	(1990)	毒 79
T19-PR (GLP)					♂ : 0, 55.96, 558.57, 7355.62 ♀ : 0, 73.2, 738.66, 7779.70	♀ の 50000ppm 群で血管系腫瘍の増加。催腫瘍性は明確でない		

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り動物数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD50 又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
T-20 (GLP)	発がん性 2年間	マウス	♂♀各 50	飼料混入	♂♀ : 0, 100, 1000, 10000ppm	♂ : 10000 ♀ : 1000ppm	(1994)	毒 95
					♂ : 0, 15.3, 152.2, 1591.5 ♀ : 0, 17.4, 186.9, 1890.0	♂ : 1591.7 ♀ : 186.9 催腫瘍性なし		
T-21 (GLP)	発がん性 2年間	ラット	♂♀各 50	飼料混入	♂♀ : 0, 500, 5000, 50000ppm	♂♀ : 500ppm	(1990)	毒 106
					♂ : 0, 21.6, 217.5, 2289.8 ♀ : 0, 25.9, 276.4, 2900.9	♂ : 21.6 ♀ : 25.9 催腫瘍性なし		
T-22 (GLP)	繁殖 2世代	ラット	P : ♂28 ♀28 F1 : ♂24 ♀24	飼料混入	♂♀ : 0, 50, 190, 710, 10000ppm	親♂♀ : 50ppm 児♂♀ : 50ppm	(1990)	毒 116
					P ♂ : 0, 3.8, 14.3, 53.6, 771.6 ♀ : 0, 4.3, 16.0, 61.0, 907.4 F1 ♂ : 0, 4.2, 16.1, 62.5, 864.6 ♀ : 0, 4.8, 18.6, 69.2, 955.7	親♂ : 3.8 ♀ : 4.3 児♂ : 4.2 ♀ : 4.8 繁殖への影響なし。		
T-23 (GLP)	催奇形性 妊娠 6-16 日投与	ラット	♀26	経口	♀ : 0, 10, 100, 1000	親 : 1000 児 : 1000 催奇形性なし	(1991)	毒 125
T-24 (GLP)	催奇形性 妊娠 6-18 日投与	ウサギ	♀15	経口	♀ : 0, 10, 100, 1000	親 : 1000 児 : 1000 催奇形性なし		毒 129
T-38 (GLP)	変異原性 (遺伝子突然変異) (<i>in vitro</i>)	復帰変異 : サモネラ菌 (TA1535, TA1537, TA1538, TA98, TA100) 大腸菌 (WP2 <i>uvrA</i>)			S9 Mix (+) (-) : フレイクムレーション法 : 20~5000 µg/プレート 標準プレート法 : 4~2500 µg/プレート	陰 性	(2005)	毒 133
T-25 (GLP)	変異原性 (遺伝子突然変異) (<i>in vitro</i>)	復帰変異 : サモネラ菌 (TA1535, TA1537, TA1538, TA98, TA100) 大腸菌 (WP2 <i>uvrA</i> , pK101)			S9 Mix (+) (-) : 31.25~4000 µg/プレート	陰 性	(1986)	毒 135
		遺伝子変異 : 酵母 : JD 1			S9 Mix (+) (-) : 10~1000 µg/mL	陰 性		毒 137
T-26 (GLP)		前進突然変異 : チャニース・ハムスター肺培養細胞 : V79			S9 Mix (+) (-) : 50~1350 µg/mL	陰 性		毒 139
T-27 (GLP)		チャニース・ハムスター卵巣培養細胞 : CHO-k1			S9 Mix (+) (-) : 15~150 µg/mL	S9 Mix (+) : 陽性 S9 Mix (-) : 陰性	(1987)	毒 142
T-28 (GLP)	変異原性 (染色体異常) (<i>in vitro</i>)	チャニース・ハムスター卵巣培養細胞 : CHO-k1 (グルタチオン添加)			S9 Mix (+) : 150 µg/mL	陰 性	(1988)	毒 146
T-29 (GLP)		ラット肝培養細胞 : RL-4			S9 Mix (+) : 16~160 S9 Mix (-) : 45~450 µg/mL	陰 性		毒 148

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り動物数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD50 又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁		
T-30 (GLP)	変異原性 (染色体異常) (<i>in vivo</i>)	ラット (骨髄細胞)	♂♀各5	経口	♂♀: 0, 4000	陰性	(1986)	毒156		
T-31 (GLP)		マウス (小核)	♂6	腹腔	♂: 0, 500, 1000, 2000	陰性	(1993)	毒158		
T-32 (GLP)	変異原性 (染色体異常) (<i>in vitro</i>)	ヒト培養リンパ球			S9 Mix (+) (-): 78.4~160 µg/mL	陰性	(1992)	毒160		
T-33 (GLP)	変異原性 (DNA 損傷)	ラット (UDS)	♂3	経口	♂: 0, 188, 375, 750, 1500	陰性	(1991)	毒164		
T-34	生体の機能に及ぼす影響試験	①中枢神経系						(1991)	毒167	
		(1)一般状態	マウス	♂3	経口	300, 1000, 3000	> 3000			
			ウサギ	♂3	経口	300, 1000, 3000	> 3000			
		(2)睡眠	マウス	♂6	経口	3000	> 3000			
		(3)協調運動	マウス	♂5	経口	3000	> 3000			
		(4)自発運動	マウス	♂4	経口	3000	> 3000			
		(5)体温	ラット	♂6	経口	3000	> 3000			
		(6)自発脳波	ラット	♂4	経口	単回投与: 100 漸増投与: 250, 1000	100 < 250			
		②末梢神経・骨格筋								
		(1)局所麻酔	モルモット	♂5	結膜囊	0.3 mL (10%懸濁液)	> 0.3 mL			
		(2)骨格筋	ラット	♀4	静脈内	30	> 30			
		③呼吸・循環器系								
		(1)血圧, 心拍数, 心電図, 呼吸数, 血流量	ウサギ	♂4	静脈内	30	> 30			
		④消化器系								
(1)腸管輸送能	マウス	♂6	経口	3000	> 3000					
(2)胃液分泌	ラット	♂6	十二指腸内	300, 1000, 3000	> 3000					
(3)唾液分泌	ラット	♂5	腹腔内	3000	> 3000					
⑤自律神経系・平滑筋										
(1)瞬膜	ラット	♂3	静脈内	30	> 30					
(2)子宮運動	ラット	♀3 (妊娠・非妊娠)	静脈内	30	< 30 妊娠ラット1例で 振幅のわずかな抑制					
⑥腎機能	ラット	♂6	経口	3000	> 3000					
⑦血液	ウサギ	♂6	経口	3000	> 3000					
T-35	肝薬物代謝 酵素活性 105 日間	マウス	♂8	飼料混入	♂: 0, 5000 ppm ♂: 0, 867.1	♂: 5000 ppm ♂: 867.1 影響なし	(1992)	毒175		
T-36	肝・複製 DNA 合成 (RDS)	ラット	♂4	経口	♂: 0, 2000, 4000	♂: 4000 影響なし	(1992)	毒179		

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り動物数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD50 又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
T-37	細胞増殖活性 (PCNA, BrdU法) 4週間	マウス	♂♀各5	飼料混入	♂♀ : 0, 500, 50000 ppm ♂ : 0, 102, 11118 ♀ : 0, 123, 13122	♂♀ : 50000 ppm ♂ : 11118 ♀ : 13122 影響なし	(1993)	毒 182
追 T-39 (GLP)	繁殖交差哺育	ラット	♂25 ♀50	飼料混入	♂♀ : 0, 20000ppm	児動物の死亡・体重に影響なし。	(1995)	毒 184

原体中混在物及び代謝物

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り動物数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD50 又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
I-1 (GLP)	代謝物 WL129183[尿素体] 急性毒性 14日間観察	マウス	♂♀各5	経口	♂♀ : 0, 111, 200, 360, 648	♂ : 433 ♀ : 302	(1990)	毒 192
I-2 (GLP)	代謝物 WL115096[アミノ体] 急性毒性 14日間観察	マウス	♂♀各5	経口	♂♀ : 0, 625, 1000, 1600, 2560, 4096	♂ : 1937 ♀ : 2898		
I-3 (GLP)	原体混在物 WL131767[ピレス体] 急性毒性 14日間観察	マウス	♂♀各5	経口	♂♀ : 0, 5000	♂ : > 5000 ♀ : > 5000		
I-4 (GLP)	代謝物 WL129183[尿素体] 変異原性	復帰変異原性 :		経口	S9 Mix (+) (-) : 31.25~5000 μ g/プレート	陰性	(1992)	毒 194
I-5 (GLP)	代謝物 WL115096[アミノ体] の変異原性	サルモネラ菌 : TA100, TA98, TA1535, TA1537, TA1538				S9 Mix (+) : 弱い陽性		
I-6 (GLP)	原体混在物 WL131767[ピレス体] 変異原性	大腸菌 : WP2 <i>uvrA</i> pKM101				陰性		
I-7 (GLP)	代謝物 WL115096[アミノ体] 染色体異常	チャイニース・ハムスター-卵巣培養細胞 : CHO-K1		経口	S9 Mix (+) (-) : 15~150 μ g/mL	陰性	(1992)	毒 199

製剤

10%乳剤(キリンフリー)

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り動物数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD50 又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
F-10 (GLP)	10%乳剤(キリンフリー) 急性毒性 14日間観察	ラット	♀5	経口	♂♀ : 2000	♀ : >2000	(2006)	毒 205
F-11 (GLP)	10%乳剤(キリンフリー) 急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各5	経皮	♂♀ : 2000	♂ : >2000 ♀ : >2000	(2006)	毒 206
F-12 (GLP)	10%乳剤(キリンフリー) 皮膚刺激性 14日間観察	ウサギ	♂3	塗布	0.5mL	中等度刺激性 (14日間で回復せず)	(2006)	毒 207
F-13 (GLP)	10%乳剤(キリンフリー) (1000倍希釈) 皮膚刺激性 72時間観察	ウサギ	♂3	塗布	0.5mL	刺激性なし	(2006)	毒 209
F-14 (GLP)	10%乳剤(キリンフリー) 眼刺激性 21日間観察	ウサギ	洗眼♂3 非洗眼♂3	点眼	0.1mL/片眼	刺激性あり (21日間で回復せず)	(2006)	毒 210
F-15 (GLP)	10%乳剤(キリンフリー) (1000倍希釈) 眼刺激性 4日間観察	ウサギ	非洗眼♂3	点眼	0.1mL/片眼	刺激性なし	(2006)	毒 213
F-16 (GLP)	10%乳剤(キリンフリー) 皮膚感作性 (Buehler法) 48時間観察	モルモット	試験群♀20 陰対照♀10	感作 : 塗布 惹起 : 塗布	感作 : 100% 惹起 : 5%	感作性なし	(2006)	毒 215

1. 原体

(1) 急性毒性

(ア) 原体のラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No. T-1)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1989 年

検体の純度：

試験動物：F334 系ラット、1 群雌雄各 5 匹

本試験開始時 9~10 週齢、体重 雄：192~206g、雌：122~147g

試験期間：14 日間観察

方法：検体を 0.5%CMC を用いて懸濁し、25% w/v として投与した。投与前夜から投与 3 時間後まで絶食した。

観察項目：一般状態および死亡状況を、14 日間観察した。試験終了時に全動物について臓器の肉眼的病理学検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	5,000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄：>5,000 雌：>5,000
死亡開始時間 及び終了時間	雌雄とも死亡例なし
症状発現時期 及び消失時期	雌雄とも症状なし
最大無作用量 (mg/kg)	雄：5,000 雌：5,000
死亡例の認められな かった最高投与量 (mg/kg)	雄：5,000 雌：5,000

中毒症状は認められなかった。

剖検では、雌雄とも諸臓器に肉眼的異常はなかった。

(イ) 原体のラットにおける急性経口及び経皮毒性試験

(資料 No. T-2)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1986 年

検体の純度：

試験動物：F334 系ラット、1 群雌雄各 5 匹

経口：本試験開始時 9~11 週齢、体重 雄：211~230g、雌：129~135g

経皮：本試験開始時 9~11 週齢、体重 雄：226~250g、雌：146~179g

試験期間：14 日間観察

方法：経口投与では、検体を DMSO を用いて 30% (m/v) 溶液として投与した。投与前一夜 (18 時間) は絶食した。

経皮投与では、粉末状の検体を数滴の水で湿らせてから剪毛した背部皮膚に適用した。24 時間の適用後、温かい石けん水で洗い落とした。

観察項目：一般状態および死亡状況を、14 日間観察した。試験終了時に全動物について臓器の肉眼的病理学検査を行った。

結果：

投与方法	経口	経皮
投与量 (mg/kg)	3,000	2,000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄：>3,000 雌：>3,000	雄：>2,000 雌：>2,000
死亡開始時間 及び終了時間	2 日目 (雌 1 例のみ) 2 日目	雌雄ともに死亡例なし
症状発現時期 及び消失時期	6 時間 2 日目	雌雄ともに症状なし
最大無作用量 (mg/kg)	雄： - 雌： -	雄： 2,000 雌： 2,000
死亡例の認められな かった最高投与量 (mg/kg)	雄： 3,000 [雌： -]	雄： 2,000 雌： 2,000

経口投与では、中毒症状として嗜眠、流涙の増加、血涙症、歩行 (姿勢) の異常などが認められた。生存例では 2 日目までに回復した。雌ラットには血尿もみられた。

生存例の剖検では異常はなかった。死亡例 (雌 1 例) では、検体と思われる粉末が胃の中にみられ、胃粘膜の点状出血が観察された。

経皮投与では、中毒症状はみられず、剖検でも異常はなかった。

本資料に記載された情報に関わる権利および内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Flufenoxuron

(ウ) 原体のマウスにおける急性経口毒性試験

(資料 No. T-3)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1990 年

検体の純度：

試験動物：Cr 1：CD-1 (ICR) BR マウス、1 群雌雄各 5 匹

本試験開始時 4~6 週齢、体重 雄：20~22g、雌：17~18g

試験期間：14 日間観察

方法：検体を 0.5%CMC を用いて懸濁し、50%w/v として投与した。投与前夜から投与 5 時間後まで絶食した。

観察項目：一般状態および死亡状況を、14 日間観察した。試験終了時に全動物について臓器の肉眼的病理学検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	5,000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄：>5,000 雌：>5,000
死亡開始時間 及び終了時間	雌雄ともに死亡例なし
症状発現時期 及び消失時期	5 分以内 1 日
最大無作用量 (mg/kg)	雄： - 雌： -
死亡例の認められな かった最高投与量 (mg/kg)	雄： 5,000 雌： 5,000

中毒症状としては投与後 5 分以内に全例に立毛が認められたが、2 日目には回復した。
剖検では、雌雄とも諸臓器に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関わる権利および内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Flufenoxuron

(エ) 原体のマウスにおける急性経口及び経皮毒性試験

(資料 No. T-4)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1986 年

検体の純度:

試験動物: STCF1 系マウス、1 群雌雄各 5 匹

経口; 本試験開始時 5~6 週齢、体重 雄: 23~26g、雌: 18~20g

経皮(DMSO 使用); 本試験開始時 5~6 週齢、体重 雄: 24~32g、雌: 22~27g

経皮(粉末投与); 本試験開始時 5~6 週齢、体重 雄: 24~29g、雌: 20~24g

試験期間: 14 日間観察

方法: 経口投与では、検体を DMSO を用いて 30% (m/v) 溶液として投与した。投与前一夜(18 時間)は絶食した。

経皮投与では、検体の DMSO 溶液又は、粉末状の検体を数滴の水で湿らせてから剪毛した背部皮膚に適用した。24 時間の適用後、温かい石けん水で洗い落とした。

観察項目: 一般状態および死亡状況を、14 日間観察した。試験終了時に全動物について臓器の肉眼的病理学検査を行った。

結果:

投与方法	経口	経皮 (DMSO 使用)	経皮 (粉末投与)
投与量 (mg/kg)	3,000	2,000	2,000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄: >3,000 雌: >3,000	雄: >2,000 雌: >2,000	雄: >2,000 雌: >2,000
死亡開始時間 及び終了時間	雌雄ともに死亡例なし	雌雄ともに死亡例なし	雌雄ともに死亡例なし
症状発現時期 及び消失時期	雌雄ともに症状なし	雌雄ともに症状なし	雌雄ともに症状なし
最大無作用量 (mg/kg)	雄: 3,000 雌: 3,000	雄: 2,000 雌: 2,000	雄: 2,000 雌: 2,000
死亡例の認められ なかった最高投与 量 (mg/kg)	雄: 3,000 雌: 3,000	雄: 2,000 雌: 2,000	雄: 2,000 雌: 2,000

経口、経皮投与とも中毒症状は認められなかった。剖検においても異常はなかった。

本資料に記載された情報に関わる権利および内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Flufenoxuron

(オ) 原体のイヌにおける急性経口毒性試験

(資料 No. T-5)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1986 年

検体の純度：

試験動物：ビーグル犬、1 群雌雄各 2 匹

試験開始時 6.5~7 ヶ月齢、体重 雄：9.7、12.1Kg、雌：9.2、10.4Kg

試験期間：14 日間観察

方法：検体をゼラチン・カプセルに入れ、経口投与した。投与前夜から投与 2 時間後まで絶食した。

観察項目：一般状態および死亡状況を、14 日間観察した。投与前 1、2、7 日目にメトヘモグロビン量を測定した。明白な毒性症状が認められなかったため、試験終了時の剖検は行わなかった。

結果：

投与方法	経口				
投与量 (mg/kg)	5,000				
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄：>5,000 雌：>5,000				
死亡開始時間 及び終了時間	雌雄ともに死亡例なし				
症状発現時期 及び消失時期	雌雄ともに症状なし				
最大無作用量 (mg/kg)	雄：5,000 雌：5,000				
死亡例の認められな かった最高投与量 (mg/kg)	雄：5,000 雌：5,000				
メトヘモグロビン量 (%)	雄 1	投与前	1 日	2 日	7 日
	雄 2				
	雌 1				
	雌 2				

投与後、3 匹で、糞全体にわたる白色粉末状物質が認められた。中毒症状は認められなかった。メトヘモグロビン量は正常範囲内にあった。

(カ) ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 NO. T-6)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1986 年

検体の純度:

試験動物: SD 系ラット、1 群雌雄各 5 匹

試験期間: 14 日間観察

方法: 曝露部位: 鼻部

実際の曝露濃度: $5.1 \pm 0.6 \text{ mg/l}$ (曝露時間 4 時間の平均)

名目(計算)濃度: 8.9 mg/l

粒子分布:

粒子径	分布
$>4.7 \mu\text{m}$	36.2%
3.3-4.7	16.0%
2.1-3.3	27.9%
0.65-2.1	19.9%
<0.65	0

(Anderson mini sampler を用いて測定した。)

呼吸可能粒子 ($<4.7 \mu\text{m}$) の割合: 63.8%

呼吸可能粒子の質量中央径及び

その幾何標準偏差 ; $3.6 \pm 2.0 \mu\text{m}$

曝露条件: チャンバー容積 41.5 L

通気量 20 L/分

曝露時間 4 時間(鼻部)

Wright dust feeder を用い、粉状の検体をチャンバー内に噴射した。

対照群には空気のみを通気した。

試験項目： 曝露中及び曝露後 14 日間、中毒症状及び生死を観察した。
曝露終了の 1 時間後に血液を採取し、メトヘモグロビン量を測定した。
試験終了時に全ての動物について、肉眼的病理検査を実施した。

結 果：

投与方法	経口
投 与 量 (mg/l)	5.1
LC ₅₀ (mg/l) (95%信頼限界)	雄：>5.1 雌：>5.1
死亡開始時間 及び終了時間	雌雄とも死亡例なし
症状発現時期 及び消失時期	雌雄とも中毒症状なし
最大無作用量 (mg/l)	雄：5.1 雌：5.1
死亡例の認められな かった最高投与量 (mg/l)	雄：>5.1 雌：>5.1
メトヘモグロビン量 (%)	雄：0.66(対照群 0.70) 雌：0.96(対照群 0.90)

中毒症状は認められなかった。

剖検では、雌雄ともに諸臓器に肉眼的異常はなかった。

本資料に記載された情報に関わる権利および内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Flufenoxuron

(2) 皮膚及び眼に対する刺激性

1) 皮膚刺激性

ウサギを用いた原体の皮膚一時刺激性試験

(資料 No. T-2)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1986 年

検体の純度:

試験動物: ニュージーランド白色種ウサギ、試験開始時 4~9 月齢、
体重 3.9~4.5kg
1 群 6 匹 (雄 3 匹、雌 3 匹)

試験期間: 14 日間観察

方法: 検体 0.5g を水で湿らせてから 2cm×2cm のリントパッチに塗布し、予め剪毛した背部皮膚に 4 時間、半閉塞貼布した。皮膚に残った検体は水を用いて洗い落とした。

観察項目: 塗布終了後 30 分、1、2、3 及び 7 日目に塗布部位の刺激性変化 (赤斑、痂皮、浮腫) の有無等を観察し、OECD のガイドライン第 404 号 (1981 年 5 月 12 日) に従って採点した。

結果: 観察した刺激性変化の採点は、以下の表のとおりである。

変化	判定基準 の最高値	投与後時間					最高値
		30 分	1 日	2 日	3 日	7 日	
赤斑、痂皮	4	0	0	0	0	0	0
浮腫	4	0	0	0	0	0	0
合計	8	0	0	0	0	0	0

注) 表の点数は 6 匹の平均である。

全動物とも皮膚反応は認められなかった。

以上の結果から、フルフェノクスロン原体はウサギの皮膚に対して、刺激性はないと考えられる。

本資料に記載された情報に関わる権利および内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Flufenoxuron

2) 眼粘膜刺激性

ウサギを用いた原体の眼粘膜一時刺激性試験

(資料 No. T-2)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1986 年

検体の純度:

試験動物: ニュージーランド白色種ウサギ、試験開始時 4~9 月齢、
体重 4.6~4.8kg 非洗眼群 6 匹 (雄 3 匹、雌 3 匹)

試験期間: 7 日間観察

方法: 検体 25mg を片眼に投与した。

観察項目: 投与後 1 時間、1、2、3 及び 7 日目に角膜、虹彩及び結膜の刺激性変化を観察し、1981 年の OECD のガイドラインに従って採点した。又、痛さに対する初期反応の有無についても観察した。

結果: 観察した刺激性変化の採点は、以下の表のとおりである。

項目	判定基準の最高値	投与後時間					最高値	初期反応
		1 時間	1 日	2 日	3 日	7 日		
非洗眼群 (6 匹平均)	角膜	4	0	0	0	0	0	0
	虹彩	2	0	0	0	0	0	0
	結膜発赤	3	1	0.2	0	0	1	0
	結膜浮腫	4	0.3	0	0	0	1	0
	結膜分泌物	3	0	0	0	0	0	0

注) 表の点数は 6 匹の平均である。

痛みによる初期反応はみられなかった。全例に結膜発赤がみられ、うち 2 匹は結膜浮腫を伴っていた。2 日目までに回復した。

以上の結果から、OECD のデータ解釈の指針(1984)に従えば、フルフェノクスロン原体は、ウサギの眼粘膜に対して一時刺激性はないと判断される。

(3) 皮膚感作性

原体のモルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 No. T-2)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1986 年

検体の純度:

試験動物: Hartley/Dunkin 系白色モルモット (5~7 週齢)

検体群: 1 群 雄 10 匹、雌 10 匹

本試験開始時体重 雄 527~597g、雌 469~534g

溶媒対照群: 1 群 雄 5 匹、雌 5 匹

本試験開始時体重 雄 544~559g、雌 492~587g

試験期間: 25 日間

方法: MAXIMIZATION 法に準じた。

感作 I: 剪毛・剃毛した肩甲部に

(第 1 日) ①FCA

②検体を 1% (m/m) 濃度にコーン油で希釈したもの

③上記①と②の 50:50 混液

を各 0.1ml × 2 部位、皮内注射した。

尚、検体 1% (m/m) は予備試験において、わずかな刺激性が認められた濃度である。

本資料に記載された情報に関わる権利および内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Flufenoxuron

感作Ⅱ： 剪毛した肩甲部に、検体を 50% (m/m) 濃度にワセリンと混合したもの 0.3ml (第 8 日) を 48 時間、閉塞貼布した。
溶媒対照群にも感作Ⅰ及びⅡと同様の処置をしたが、検体を使用しなかった。

惹起： 剪毛・剃毛した背腹部に、検体を 50% (m/m) 濃度にワセリンと混合したもの (第 22 日) 0.1ml を 24 時間、閉塞貼布した。

尚、検体を 50% (m/m) 濃度にワセリンと混合したものは、予備試験において刺激性は認められなかった。

観察項目： 惹起曝露終了直後および 24、48 時間後に、皮膚障害の有無を観察し、投与部位の周囲の皮膚と比較した。

結果：

群名	供試動物数	皮膚障害のみられた動物数		
		直後	24 時間	48 時間
検体群	雄 10	0	0	0
	雌 10	0	0	0
溶媒対照(検体)	雄 5	0	0	0
	雌 5	0	0	0

以上の結果から、フルフェノクスロン原体の皮膚感作性は陰性であると思われる。

[申請者注]

この試験では陽性対照群が設けられていないが、では定期的に陽性対照群を含む試験を実施している。この試験が行われたのは 1986 年 2 月～3 月であるが、これと前後して DNCB、ホルマリン、Citronella を陽性対照とする試験が実施されており、DNCB 及びホルマリンは 20 匹中 20 匹に、Citronella は 20 匹中 9 匹に陽性反応が認められている。

本資料に記載された情報に関わる権利および内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Flufenoxuron

(4) 急性神経毒性

(資料 T-7)

試験未実施

28 日間反復投与神経毒性試験 (資料 No. T-10) の結果において神経毒性が認められなかったことより急性神経毒性はないと考えられ、試験を実施しなかった。

本資料に記載された情報に関わる権利および内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Flufenoxuron

(5) 急性遅発性神経毒性

(資料 T-8)

試験成績提出の除外

急性毒性、反復投与毒性試験結果及び遅発性神経毒性を有する既知の化合物との化学構造上の相関などからみて、遅発性神経毒性を有するおそれがないと認められるため試験を省略。

(6) 90 日間反復経口投与毒性

1) ラットを用いた混餌投与による亜急性毒性試験

(資料 No. T-12)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1987 年

検体の純度:

供試動物: Fischer 344 系ラット

1 群 雌雄各 10 匹 (対照群は 20 匹)

開始時 6~8 週齢

投与期間: 3 ヶ月 (1986 年 8 月 11 日~1986 年 11 月 19 日)

投与方法: 検体を 0、50、500、5000、10000 あるいは 50000ppm の濃度で飼料に混入し、90 日間にわたって自由摂取させた。

検体を混入した飼料は試験期間中 4 回 (1986 年 8 月 7 日、1986 年 9 月 3 日、1986 年 10 月 1 日および 1986 年 10 月 29 日) 調製した。

経験上、使用した基礎飼料にビタミン K の不足が示唆されていることがかねてから知られているため、ビタミン K を 3ppm 添加した。[ビタミン K の添加は本試験に限るものではない。]

用量設定根拠:

試験項目および結果: 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た。

試験期間中死亡例はみられず、一般状態および行動に検体投与の影響は認められなかった。なお、10000 および 50000ppm 投与群ではしばしば未吸収の検体によると思われる淡色の糞が認められた。

体重: 全動物について、週 1 回測定した。

検体投与に関連のある変化は認められなかった。

摂 餌 量： 全動物について、週1回測定した。

50000ppm 投与群雄で試験 7、8、9 及び 13 週目に軽度ながら統計学的に有意な増加がみられた ($P \leq 0.05$) が、これは検体混入量が飼料の 5% を占める為であり、毒性的意義はないと考えられた。

検体摂取量： 摂餌量及び投与濃度から申請者が算出した 1 日あたりの平均検体摂取量 (mg/kg/日) は、次表のとおりである。

検体摂取量 (mg/kg/日)

投与群 (ppm)	50	500	5,000	10,000	50,000
雄	3.3	32.9	335.7	657.1	3500.0
雌	4.0	39.3	385.7	800.0	4071.4

尿 検 査： 投与 12 週目に各群の雌雄各 5 匹 (対照群は雌雄各 10 匹) を対象として絶食・絶水で一晩尿を採取し、尿量、色調、透明度、重量オスモル濃度、グルコース、pH、蛋白、ケトン体、ウロビリノーゲン、ビリルビン、潜血、粘膜細胞数および沈渣を検査した。

10000ppm 投与群雄で、統計学的に有意な (対応のある場合の Wilcoxon の順位検定、 $P \leq 0.05$) pH 上昇、蛋白および尿細管上皮細胞数の減少がみられたが、いずれも軽度な変動で、かつ用量関連性はなく、検体投与による影響とは考えられなかった。

血液学的検査： 試験終了時の全動物を対象として心臓から血液を採取し、以下の項目を検査した。

赤血球数、白血球数、血小板数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、赤血球容積分布 (RDW)、平均血小板容積、血小板容積、血小板容積分布、網赤血球数、白血球百分比、赤血球形態、メトヘモグロビン濃度 (MET)、プロトロンビン時間、活性部分トロンボプラスチン時間を測定した。また、骨髓塗抹標本を作製し、骨髓球系と赤血球系の比率 (M/E 比) の算出ならびに細胞形態の観察を行った。

対照群と比較し、統計学的に有意差のみられた項目を次表に示した。

血液学的検査

項目	投与量 (ppm)	雄					雌				
		50	500	5000	10000	50000	50	500	5000	10000	50000
メトヘモグロビン(*)		↑↑ 138	↑↑ 138	↑↑ 200	↑↑ 188	↑↑ 200	↑ 140	↑↑ 160	↑↑ 280	↑↑ 280	↑↑ 300
赤血球数									↓↓ 95	↓↓ 95	↓↓ 94
ヘモグロビン								↓ 97	↓↓ 96	↓↓ 94	↓↓ 93
ヘマトクリット									↓↓ 95	↓↓ 94	↓↓ 93
網赤血球数		—	—	—	—						↑ 188
網赤血球数 ^{a)}									↑↑ 186	↑↑ 186	↑↑ 200
平均赤血球直径								↑ 103	↑ 103	↑↑ 102	↑↑ 102
血小板数									↑ 113	↑ 112	↑ 109
血小板容積									↑ 113	↑ 111	↑ 108
平均血小板容積 ^{d)}							↓ 99				
赤血球容積分布 ^{b)d)}									↑ 106		
平均赤血球容積				↓ 98	↓ 99	↓ 99					
MCHC						↑↑ 102					
白血球数						↑↑ 119					↑ 127
(M/E)比			—	—	—	↓↓ 42		—	—	—	↓↓ 56

表中の数字は対照群は測定値、投与群は対照群に対する変動率(%)を示す。

(*) CO-Oximeter 法による測定結果

統計処理法: Williams 検定

^{a)}: 外れ値を除外した場合, ^{b)}: 外れ値を含む場合のみに有意, ^{d)}: Dunnett 検定

—: 検査せず

↑, ↓: P ≤ 0.05; ↑↑, ↓↓: P ≤ 0.01

50ppm 以上の投与群雌雄でメトヘモグロビン濃度の統計学的に有意な増加が認められ、用量相関性がみられた。実測値は次表のとおりである。

項目	投与量 (ppm)	雄					雌						
		0	50	500	5000	10000	50000	0	50	500	5000	10000	50000
メトヘモグロビン	総Hbに占める割合%	0.8	1.1	1.1	1.6	1.5	1.6	0.5	0.7	0.8	1.4	1.4	1.5
	対照群に対する変動値	100	↑↑ 138%	↑↑ 138%	↑↑ 200%	↑↑ 188%	↑↑ 200%	100	↑ 140%	↑↑ 160%	↑↑ 280%	↑↑ 280%	↑↑ 300%

上段: 実測値, 下段: 対照群に対する変動率(%)

Williams 検定: ↑, ↓: P ≤ 0.05; ↑↑, ↓↓: P ≤ 0.01

メトヘモグロビン濃度(総ヘモグロビンに占める割合)が雌雄それぞれ最大で 1.6%および 1.5% (50000ppm)であり、メトヘモグロビン測定(CO-Oximeter 法)に使用した機器の製造業者が示している誤差(2%)の範囲内であったため測定値に疑問がもたれた。

そのため本検体の「ラットを用いた2年間投与試験」(資料 No. T-18)の3ヶ月検査時の血液試料を用い2つの方法で確認試験を行った。

本資料に記載された情報に関わる権利および内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Flufenoxuron

まず、メトヘモグロビンの青酸イオンとの結合能を調べる特異的測定法 (Evelyn & Malloy 法) ではメトヘモグロビンの増加は認められなかった。次に、室温で 1 日保存した血液を用いて CO-Oximeter 法で測定を行った。ラットの血液はメトヘモグロビン還元酵素の濃度が高い (Cassarett & Doull, 1986) ため、保存血液ではメトヘモグロビンは完全に還元されているはずであるが、保存の前後でほとんど変化がなかった。

よって、本試験で認められたメトヘモグロビン濃度の増加は測定の誤差範囲内であり、動物にメトヘモグロビン血症は発現しないと考えられた (資料 12、参考資料 1、2)。

(参考) 2 年間投与試験 (資料 No. 18) の 3 ヶ月時血液サンプルを用いたメトヘモグロビン測定結果

[(総ヘモグロビン対比%) の対照群に対する変動率]

項目	雄					雌				
	50	500	5000	—	50000	50	500	5000	—	50000
CO-Oximeter 法	↑↑ 167	↑↑ 200	↑↑ 300	—	↑↑ 433	↑↑ 200	↑↑ 200	↑↑ 367	—	↑↑ 533
Evelyn & Malloy 法	108	90	130	—	98	106	97	127	—	127

統計処理法: Williams 検定

表中の上段の数字は総 Hb 量に占める割合 (%), 下段の数字は対照群に対する変動率 (%) を示す。(↑, ↓: $P \leq 0.05$; ↑↑, ↓↓: $P \leq 0.01$)

500ppm 以上の雌投与群でみられたヘモグロビン濃度の低下、および 5000ppm 以上の雌投与群での赤血球数およびヘマクリット値の減少は用量相関性がみられ、検体投与により雌動物に軽度の貧血 (正色素性正球性貧血) が誘発されたことを示している。さらに 5000ppm 以上の投与群雌で網赤血球増加がみられた。骨髓塗抹標本の検査において 50000ppm 投与群雌で赤血球系細胞の増加 ($P \leq 0.01$)、即ち、M/E 比の低下がみられた。また、組織肥満細胞の増加も認められた。これらのことから、赤血球増生が亢進していると考えられた。雄は貧血を示す所見はなかったが、骨髓検査で雌と同様の像がみられたことから何らかの影響を受けていることが示唆された。雌では 5000ppm 以上の投与群で血小板数および血小板容積の増加ならびに 500ppm 以上の投与群で平均赤血球直径の増加も認められ、統計学的に有意であったが、用量相関性が認められず、増加量も小さく、直接的に貧血に関連する所見とは考えられなかった。

雄の 50000ppm 投与群でみられた平均赤血球血色素濃度 (MCHC) の増加および 5000ppm 以上の投与群でみられた平均赤血球容積の減少は、統計学的に有意であったが、いずれも変化幅は小さく、用量相関性がないことから、その意義は疑わしい。

以上のように血液学的項目の値の変動には性差がみられた。尚、雌雄共に 50000ppm で白血球数の増加がみられたが、用量相関性はなかった。

血液性化学的検査： 血液学検査と同様の方法で採取した血液から血漿を分離し、以下の項目について検査を行った

総蛋白 (TP)、尿素窒素 (UN)、アルカリフォスファターゼ (ALP)、クレアチニン (CRE)、ビリルビン (BIL)、カルシウム (Ca)、無機リン (P)、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)、ガンマーグルタミルトランスペプチダーゼ (GGT)、コレステロール (CHO)、トリグリセリド (TG)、アルブミン (Alb)、アルブミン/グロブリン比率 (A/G 比)、ナトリウム (Na)、カリウム (K)、塩素 (CL)。

また、剖検前に尾から血液を採取し、グルコース (GLU) を測定した。

対照群と比較し統計学的に有意差のみられた項目を下表に示した。

血液生化学的検査結果

項目 \ 投与量 (ppm)	雄					雌				
	50	500	5000	10000	50000	50	500	5000	10000	50000
TG			↓ 71	↓↓ 66	↓↓ 67			↓ 71	↓ 81	↓ 79
CHO							↑ 108	↑↑ 115	↑↑ 113	↑↑ 115
AST					↑↑ 127					
ALT					↑ 127					
ALP									↓↓ 82	↓↓ 88
K					↑ 113					
Ca				↓ 97	↓ 98					
CL									↓ 97	
Alb									↓ 97*	↓ 97

表中の数字は対照群に対する変動率 (%) を示す。(↑, ↓ : P ≤ 0.05 ; ↑↑, ↓↓ : P ≤ 0.01)

統計処理法 : Williams 検定

a : 外れ値を含む場合のみ有意

5000ppm 以上の投与群雄で、おおよその用量相関性のあるトリグリセリドの減少が認められたが、5000ppm 以上の投与群雌で認められたトリグリセリドの減少には用量相関性がみられなかった。また 500ppm 以上の投与群雌のみでみられたコレステロールの増加は用量相関性のないものであった。

10000ppm 以上の投与群雌で明確な用量相関性のないアルカリフォスファターゼの減少が見られ、又、50000ppm 投与群雄でアラニンアミノトランスフェラーゼおよびアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの増加がみられたが、これらの変化は生物学的には小さなものであった。その他の項目にみられた変動は毒性学的意義のないものと考えられた。

本資料に記載された情報に関わる権利および内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Flufenoxuron

眼科的検査： 投与開始前および 90 日目の解剖前に対照群および 50000ppm 投与群の雌雄各 5 匹について検査を行った。

検体投与に関連する変化は認められなかった。

臓器重量： 試験終了後の全動物を対象として解剖の後、肝、脾、腎、精巣、心、脳、子宮および副腎の重量を測定した。また、統計学的分析にあたっては、絶対重量の分析に加え、開始時体重又は、最終体重を共変量とする共分散分析も行った。

対照群と比較し統計学的に有意差のみられた項目を下表に示した。

項目	投与量 (ppm)	雄					雌				
		50	500	5000	10000	50000	50	500	5000	10000	50000
脾	重量								↑↑ 112	↑↑ 117	↑↑ 112
	補正後								↑↑ 112	↑↑ 114	↑↑ 114
肝	重量										
	補正後								↑ 106	↑ 104	
心	重量										
	補正後 d)				↑↑ 107	↑ 105					
脳	重量 d)+								↓↓ 98	↓ 98	
	補正後									↓↓ 98	
精巣	重量 c)+					↓ 97	—	—	—	—	
	補正後					↓ 97	—	—	—	—	

表中の数字は対照群に対する変動率(%)を示す。(↑, ↓: P≤0.05; ↑↑, ↓↓: P≤0.01)

統計処理法: Williams 検定

+ : 開始時体重で値を補正, c) : 対照群の外れ値を除外した場合, d) : Dunnett 検定

補正後: 最終体重で値を補正

5000ppm 以上の投与群雌でみられた脾重量(絶対重量及び最終体重で補正後)の増加は赤血球増生の亢進に関連する変化と考えられた。その他の変動は用量相関性や組織学的変化がみられないこと等から毒性学的意義のないものと考えられた。

肉眼的病理検査： 各群雌雄全例について検査を行った。

雄で精巣の腹腔内停留、雌で眼周囲皮膚の汚れや痂皮が対照群を含む各群に見られたが、検体投与に関連すると考えられる変化はなかった。

病理組織学的検査： 対照群および 50000ppm 投与群の次の臓器について固定し、パラフィン包埋して切片を作成し、ヘマトキシリン・エオジンで染色した。

肺、肝、腎、副腎、大動脈、脳、骨、精巣上体、眼、頭部、心、腸(十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸)、涙腺、喉頭、リンパ節、乳腺、筋肉、

本資料に記載された情報に関わる権利および内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Flufenoxuron

坐骨神経、卵巣、膵、下垂体、前立腺、唾液腺、精囊、脊髄、脾*、胃、精巢、
甲状腺、胸腺、舌、膀胱、子宮、肉眼的異常部位。

*：脾は鉄色素を検出するためにさらにプルシアン・ブルー染色を実施した。

肺、肝及び腎については上記のほか中間用量群全例について実施した。

心、腎、肝、肺および脾で発現頻度の多い病変を別表に示した。

対照群を含む各群雌雄に、心筋変性、腎皮質髄質鈣質化、肝実質の壊死、限局性
間質性肺炎、脾で赤血球増生等がみられたが、その他の所見を含め、検体投与に
関連すると考えられる変化はなかった。脾臓のプルシアン・ブルー染色では対照群
及び 50000ppm 群ともに赤血球破壊を示す鉄色素がほぼ同量ずつ認められた。

病理組織学的所見

性 別	雄						雌					
	0	50	500	5000	10000	50000	0	50	500	5000	10000	50000
投与群	0	50	500	5000	10000	50000	0	50	500	5000	10000	50000
検査動物数	20	10	10	10	10	10	20	10	10	10	10	10
心												
心筋変性 (多病巣性)	10/20	—	—	—	—	7/10	2/20	—	—	—	—	2/10
心筋変性 (限局性)	8/20	—	—	—	—	1/10	6/20	—	—	—	—	4/10
腎												
皮質髄質鈣質化	15/20	5/10	3/10*	5/10	5/10	9/10	18/20	9/10	9/10	9/10	10/10	9/10
好塩基性皮質 層状体 (少)	14/20	5/10	7/10	6/10	8/10	6/10	14/20	4/10	6/10	9/10	3/10	6/10
好塩基性皮質 層状体 (中)	4/20	4/10	1/10	3/10	1/10	3/10	2/20	4/10	2/10	1/10	2/10	2/10
好塩基性皮質 層状体 (多)	1/20	0/10	2/10	0/10	0/10	0/10	0/20	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
皮質尿細管好塩基 球増加 (限局性)	4/20	4/10	3/10	1/10	2/10	2/10	0/20	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
肝												
グリコーゲン空胞 化	20/20	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	20/20	10/10	10/10	10/10	9/10	10/10
実質壊死	17/20	9/10	8/10	10/10	10/10	10/10	14/20	10/10	9/10	10/10	9/10	9/10
門脈周囲リンパ球 浸潤	12/20	2/10	3/10	4/10	2/10	6/10	15/20	6/10	3/10*	3/10*	5/10	5/10
胆管上皮過形成	12/20	5/10	5/10	3/10	5/10	4/10	6/20	4/20	4/10	3/10	6/10	4/10
限局性造血	4/20	2/10	4/10	2/10	3/10	5/10	5/20	2/10	0/10	2/10	1/10	1/10
肺												
限局性間質性肺炎	8/20	2/10	3/10	1/10	1/10	2/10	4/20	1/10	4/10	2/10	4/10	4/10
脾												
赤血球増生 (髓外造血)	4/20	—	—	—	—	3/10	13/20	—	—	—	—	7/10
リンパ球増生	6/30	—	—	—	—	0/10	3/20	—	—	—	—	1/10
赤脾髓うっ血	4/20	—	—	—	—	1/10	0/20	—	—	—	—	0/10

統計学的方法：Fischer の直接確率法、*：P<0.05.

—：検査せず

以上の結果より、本検体の 90 日間混餌投与による亜急性試験における影響として、
雌では、500ppm 以上の投与群に軽度の貧血を示す血液学的所見、5000ppm 以上の投

本資料に記載された情報に関わる権利および内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Flufenoxuron

与群に赤血球増生の亢進を示す骨髓所見、雄においても 5000ppm 以上で平均赤血球容積の低下及び 50000ppm 投与群で軽度な赤血球増生の亢進が認められたので、最大無毒性量は雄 500ppm (32.9mg/kg/日) 及び雌 50ppm (4.0mg/kg/日) と判断される。

本資料に記載された情報に関わる権利および内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Flufenoxuron

2) マウスを用いた混餌投与による亜急性毒性試験

(資料 No. T-13)

試験期間:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1987 年

検体の純度:

試験動物: C57/C3H F₁系交雑マウス、主群は 1 群雌雄各 10 匹 (対照群は 20 匹)、採血群は 1 群雌雄各 10 匹 (対照群は 20 匹)、開始時 6~8 週齢

投与期間: 3 ヶ月間 (1986 年 8 月 26 日~1986 年 11 月 27 日)

投与方法: 検体を 0、50、500、5000、10000 あるいは 50000ppm の濃度で飼料に混入し、90 日間にわたって自由摂取させた。

検体を混入した飼料は、試験期間中 6 回 (1986 年 8 月 20 日、9 月 3 日、9 月 17 日、10 月 10 日、10 月 30 日及び 11 月 20 日) 調製した。なお、試験期間を通じて、全ての飼料に 3ppm のビタミン-K を添加した。

試験項目および結果:

一般状態及び死亡率; 一般状態及び生死を毎日観察した。

50000ppm 投与群の雌雄で、試験期間を通じて淡色の糞が認められたが、検体は腸管からの吸収性が低いことが知られているので、高薬量を投与したため、未吸収の検体が糞中に存在しているためと思われる。検体投与に起因すると思われる一般状態の異常は認められず、死亡例も下表に示すごとく、少数で用量相関性及び特異的な病理所見が認められなかったことより検体投与による影響ではないと考えられた。

性別	0ppm	50ppm	500ppm	5000ppm	10000ppm	50000ppm
雄	0/40	0/20	0/20	0/20	2/20	0/20
雌	0/40	0/20	0/20	2/20	0/20	1/20

体重変化: 主群の動物を対象として、投与開始から試験終了時まで週 1 回測定した。

本資料に記載された情報に関わる権利および内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Flufenoxuron

雄では、5000ppm 投与群で 5 週時に、10000ppm 投与群で、2 週時と 5 週時に、50000ppm で 2 週時以降統計学的に有意な体重増加の抑制が認められたが、雌では対照群と比較して変化が認められなかった。

摂餌量；主群の動物を対象として、週 1 回測定した。

一般的に本系統のマウスは活動性が高く、飼料の浪費がみられたので、摂餌量の正確な評価は困難である。50000ppm 投与群では対照群と比較して 1 週目には摂取量が少なかったが、その後は対照群よりも多かった。

検体摂取量；摂取量及び投与濃度から申請者が算出した 1 日あたりの平均検体摂取量 (mg/kg/日) は下表の通りである。

検体摂取量 (mg/kg/日)

投与群 (ppm)	50ppm	500ppm	5000ppm	10000ppm	50000ppm
雄	10.2	102.1	1,057.1	2,100.0	10,928.6
雌	11.4	127.1	1,257.1	2,457.1	13,000.0

血液学的検査；主群の生存動物を対象として、試験終了時に心臓穿刺により採血し、赤血球数、白血球数、血小板数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球容積、平均血小板容積、平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度、赤血球容積分布、血小板容積、血小板容積分布、網赤血球数、白血球百分比、赤血球形態、メトヘモグロビン濃度、プロトロンビン時間、活性部分トロンボプラスチン時間を測定した。又、骨髓塗抹標本を作製し、骨髓球系と赤血球系の比率 (M/E 比) の算出ならびに細胞形態を観察した。

対照群と比較し、統計学的有意差が認められた項目を下表に示す。

項目 (略号)		投与量 (ppm)		雄					雌					
		50	500	5000	10000	50000	50	500	5000	10000	50000			
RBC	赤血球数					↓196								
HGB	ヘモグロビン					↓196								
HCT	ヘマトクリット					↓196								
PLT	血小板数					↓89								
RDW	赤血球容積分布					↓199					↓198	↓198		
APTT (M)	トロンボプラスチン													↓82
LYMPHS	リンパ球比													↓86
MONOS	単球比										138	104	1152	
EOS	好酸球比										104	84	11216	

統計学的方法：Williams の検定、↓ ↑ : $p \leq 0.05$ ↓↓ ↑↑ : $p \leq 0.01$

50000ppm 投与群の雄で、赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値及び赤血球容積分布の低下が認められた。10000 及び 50000ppm 投与群の雌では、赤血球容積分布の低下が認められた。これらの変化は、検体による溶血性貧血を示しているものと考えられる。その他に 50000ppm 投与群の雌で認められた変化は、偶発的な変化であり、検体投与に起因するものではないと考えられた。

血液生化学的検査：採血群の生存動物を対象として、試験終了時に心臓穿刺により採血し、総蛋白、尿素窒素、アルカリフォスファターゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、 γ -グルタミントランスペプチダーゼ、ナトリウム、カリウム、カルシウム、無機リン、コレステロール、トリグリセリド、ビリルビン、クレアチニン、アルブミン、アルブミン/グロブリン比を測定した。

また、試験終了1週間前に尾静脈より採血し、グルコースを測定した。

対照群と比較して、統計学的有意差が認められた項目を下表に示す。

項目(略号) \ 投与量 (ppm)		雄					雌				
		50	500	5000	10000	50000	50	500	5000	10000	50000
GLUCOSE	グルコース								↓82	↓91	↓184
UREA N	尿素窒素			↓88	90	↓85				↓89	↓83
TRIG	トリグリセリド				↓70	↓74					
BILIR	ビリルビン		↑↑141	↑↑190	↑↑224	↑↑217		↑↑126	↑↑138	↑↑140	↑↑160
CALSIUM	カルシウム				↓97	↓98					
INOR. PH	無機リン				↑112	↑109					
ALB	アルブミン									↑105	↑102
PROTEIN	総蛋白									↑104	↑101

統計学的方法：Williams の検定、↓ ↑ : $p \leq 0.05$ ↓↑ ↑↑ : $p \leq 0.01$

500ppm 以上の投与群の雌雄で、ビリルビンの増加が認められ、赤血球の破壊が増加したことを示していた。5000ppm 投与群及び 50000ppm 投与群の雄で、又 10000ppm 以上の投与群の雌で、尿素窒素の低下、10000ppm 以上の投与群の雄でトリグリセリドの低下が認められ、これらの変化は検体投与に起因するものと考えられた。その他に認められた統計学的有意差のある変化は、偶発的なものであり、検体投与に関連はないと考えられた。

眼科学的検査：試験開始前及び試験終了時の屠殺前に、対照群及び 50000ppm 投与群の雌雄各 5 匹を対象として、眼科学的検査を行った。

検体投与に起因すると思われる変化は、認められなかった。

本資料に記載された情報に関わる権利および内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Flufenoxuron

臓器重量；試験終了時の全生存動物を対象として、解剖ののち脳、心、脾、肝、腎、副腎、精巣及び子宮の重量を測定した。

統計処理にあたっては、絶対重量の分析に加え、開始時体重又は最終体重を共変数とする共分散分析も行った。

以下に対照群と比較して統計学的有意差を示した項目を表記する。

検査時期	性別	雄						雌					
	投与量 (ppm)	0	50	500	5000	10000	50000	0	50	500	5000	10000	50000
最終屠殺	体重	33.7	34.5	33.9	32.1	32.8	30.8	28.1	27.3	27.9	26.9	28.3	26.4
							↓191						
	脾重量 ^d	0.07	0.07	0.07	0.08	0.08	0.08						
					↑114	114	114						
	心重量 ⁺	0.17	0.17	0.17	0.18	0.18	0.18	0.14	0.14	0.15	0.14	0.15	0.15
							↑106					↑107	↑107
	肝重量	1.59	1.69	1.69	1.66	1.68	1.56	1.44	1.42	1.50	1.48	1.54	1.50
	補正後	1.57	1.64	1.68	1.68	1.69	1.64	1.42	1.43	1.49	1.50	1.51	1.54
				↑107	↑107	↑108	↑105			↑105	↑106	↑106	↑109
	腎補正後												↑106

統計学的方法：Williams の検定、↓ ↑：p≤0.05 ↓↑ ↑↑：p≤0.01

↑：開始時体重で値を補正

d：Dunnett 検定

補正後：最終体重で値を補正

500ppm 以上の投与群の雌雄で、最終体重で補正後の肝重量の増加が認められた。その他、脾及び心の重量及び最終体重で補正後の腎の重量で散発的に統計学的有意差がみとめられたが、これらの変化は用量相関性や組織学的所見がなく毒性学的意義がないものと考えられた。

肉眼的病理検査；試験終了時の主群の全生存動物及び途中死亡動物を対象として、検査を行った。対照群を含む各群の雄で精巣の腹腔内停留、雌雄で部分的脱毛症などが見られたが、検体投与に起因すると思われる変化は認められなかった。

病理組織学的検査；主群の試験終了時の全生存動物及び主群及び採血群の途中死亡動物を対象として、検査を行った。

対照群及び 50000ppm 投与群の動物については、脳、頭部、眼、涙腺、心、肺、喉頭、下垂体、唾液腺、胸腺、舌、胃、腸（十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸）、腎、脾、副腎、甲状腺、大動脈、骨（膝接合部、片側大腿骨、胸骨）、上皮小体、リンパ節、乳腺、筋肉（大腿）、神経（近位坐骨神経）、脊髄、膀胱、前立腺、精囊、精巣、卵巣、子宮及び肉眼的病変部について、病理標本作製し、検鏡した。

本資料に記載された情報に関わる権利および内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Flufenoxuron

50、500、5000 及び 10000ppm 投与群の動物については、肺、肝、腎及び肉眼的病変部の病理標本を作製し、検鏡した。

主要な病変を以下の表に示す。

性別		雄						雌					
投与量 (ppm)		0	50	500	5000	10000	50000	0	50	500	5000	10000	50000
検査 動物 数	最終屠殺	20	10	10	10	8	10	20	10	10	8	10	10
	途中死亡	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2	0	1
	合計	20	10	10	10	10	10	20	10	10	10	10	11
腎	瀰漫性腎盂炎(慢性)	0/10	1/10	0/10	4/10**	1/10	0/10	0/20	0/10	0/10	0/10	0/10	0/11
	限局性腎盂炎(慢性)	2/20	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10	0/20	0/10	0/10	0/10	0/10	0/11
	限局性皮質炎症(慢性)	0/20	0/10	0/10	1/10	0/10	0/10	1/20	0/10	0/10	0/10	0/10	0/11
肝	実質壊死	9/20	5/10	7/10	6/10	6/10	4/10	15/20	10/10	10/10	7/10	10/10	9/11
	限局性赤血球産生(髓外造血)	1/20	1/10	1/10	0/10	1/10	0/10	3/20	2/10	3/10	0/10	3/10	3/11
肺	限局性間質性肺炎	1/20	1/10	0/10	1/10	0/10	0/10	1/20	0/10	0/10	0/10	0/10	0/11
リンパ節	壊死	0/20	-	-	-	1/2	0/10	0/20	-	-	2/2**	-	1/11
食道	過角化	0/20	-	-	-	2/2**	0/10	0/20	-	-	2/2**	-	1/11
脾臓	赤血球産生(髓外造血)	3/20	-	-	-	0/10	1/10	0/20	-	-	0/2	0/1	0/11
	壊死	0/20	-	-	-	0/10	1/10	0/20	-	-	2/2**	1/1	0/11

統計学的方法 : Fischer の直接確率法、* : $p \leq 0.05$ ** : $p \leq 0.01$

対照群を含む全群で、肝実質の壊死が高頻度で認められたが、用量相関性がみられず、検体投与に起因した変化とは考えられなかった。腎の瀰漫性腎盂炎(慢性)、食道過角化及びリンパ節壊死(途中死亡動物のみ)などその他の変化も散発的で、系統的な変化が認められず、いずれも検体投与に関連した変化とは考えられなかった。

本資料に記載された情報に関わる権利および内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Flufenoxuron

以上の結果より、本検体の 90 日間混餌投与による亜急性毒性試験における影響として、500ppm 以上の投与群で軽度な溶血性貧血及び肝重量の対体重比（最終体重）の増加が認められたので、最大無毒性量は 50ppm（雄 10.2mg/kg/日、雌 11.42mg/kg/日－申請者の計算による）であると判断される。

本資料に記載された情報に関わる権利および内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Flufenoxuron

3) イヌを用いた 15 週間混餌投与試験

(資料 No. T-14)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1987 年

検体の純度:

試験動物: ビーグル犬、1 群 雌雄各 4 匹、開始時 5~7 ヶ月齢

投与期間: 1986 年 10 月 21 日~1987 年 2 月 5 日

(当初 13 週間の予定であったが、試験開始後 2 週間に第 3 群の動物の飼料調製に誤りがあったため全群の試験期間を 15 週に延長した。)

投与方法: 検体を 0、500、5,000、50,000ppm の濃度で粉末飼料に直接混和し、15 週間にわたって摂取させた。飼料調製は試験期間中、毎週調製した。

試験項目および結果:

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た。

試験期間中死亡例はみられなかった。第 13 週以降に高用量群の動物にのみ歯肉ないし眼の強膜の蒼白が、雌雄合わせて 8 例中 3~5 例認められたが、これは、貧血の早期症状と考えられた。

その他、糞の状態の変化、発情状態、ハーダー腺突出(雌 5,000ppm 群 1 例)などの所見が観察されたが、偶発的で背景範囲内であり、検体投与に起因するものではないと判断した。

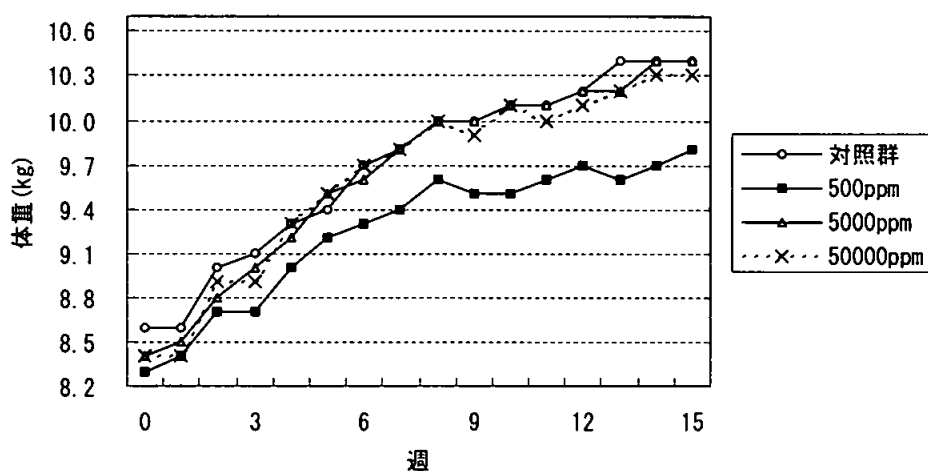
体重及び体重増加量; 全例の体重を投与開始 2 週間前から投与終了まで毎週 1 回測定した。

50,000ppm 群の雄動物の体重増加は対照群と比較して僅かに低かった。雌に影響は認められなかった。結果を以下に示す。

体重増加(雄)



体重増加(雌)



摂餌量；摂餌量は毎日測定した。群平均摂餌量(g/頭/日)を週ごとに計算して求めた。

投与に関連した摂餌量の変化は認められなかった。

飲水量；投与開始前及び投与15週目に24時間の飲水量を測定した。

投与に関連する変化は認められなかった。

検体摂取量；摂餌量、餌中濃度及び体重から計算により求めた。

申請者が算出した1日あたりの平均検体摂取量(mg/kg/日)は、次表のとおりである。

検体摂取量 (mg/kg/日)

投与群 (ppm)	500	5,000	50,000
雄	18.9	163.6	1932.2
雌	21.1	180.3	2042.1

眼科学的検査：投与開始前及び投与 15 週目に実施した。

投与に関連した眼科学的異常は認められなかった。

心 電 図：投与開始前及び投与 15 週目に全動物について肢誘導で I、II、III、AvR、AvL 及び AvF の波形を記録し、II 誘導における間隔の測定及び波形を調べた。

50,000ppm 群の雌に ECG 波形で QT 間隔に对照群を比較して有意な延長が認められた。しかしながらその変化が非常に小さく、他に関連のある心電図の異常が認められないことより、毒性学的には意義のないものと考えられた。

血液学的検査：投与開始前、投与 2, 9 及び 15 週目に全動物について、また投与 4 週目には对照群及び 5,000ppm 群の動物について、以下に記載する項目の検査を実施した。血液サンプルは、プロトロンビン時間測定のためにクエン酸塩を用いた以外は EDTA を添加した。

ヘモグロビン*、赤血球*、ヘマトクリット*、平均赤血球容積 (MCV)*、平均赤血球血色素量 (MCH)*、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)*、網赤血球数、総白血球数*、白血球百分比、血小板、プロトロンビン時間、メトヘモグロビン、スルフヘモグロビン、ハイツ小体

さらに投与 12 週目には上記の*印のついた項目のみの検査を全動物について実施した。

動物は前日夕方より餌の残渣を取り除き一晩絶食させた後、翌日餌を与える前に頸静脈より血液を採取した。しかしながら 12 週目の对照群の動物は採血に加えるという指示が遅れたために絶食は行われなかった。

以下に对照群と比較し、統計学的有意差が認められた変化を示す。

血液学的検査結果

用量群 (ppm)		雄			雌		
		500	5,000	50,000	500	5,000	50,000
項目	週						
ヘモグロビン	9	85 ↓	85 ↓	83 ↓			
	12			86 ↓			
	15			86			
赤血球	4	—	—	92 ↓			
	9	88 ↓	86 ↓	81 ↓			
	12			83 ↓			
	15			83 ↓			
ヘマトクリット	9	89 ↓	90 ↓	88 ↓			
MCV	9	100	104 ↑	109 ↑		104 ↑	107 ↑
	15			107 ↑			
MCHC	9	96 ↓	94 ↓	94 ↓			
	12			96 ↓			
	15			97	100	98 ↓	100
網赤血球	9	167	300 ↑	267 ↑			
	15	375	250	375			
血小板	2	131	169 ↑	111			
	15	116	124 ↑	137 ↑			138 ↑
メトヘモグロビン	2	126	124	187 ↑			
	4	—	—	173 ↑			
	9	134 ↑	176 ↑	228 ↑	139 ↑	165 ↑	228 ↑
	15	162 ↑	239 ↑	308 ↑	134	189 ↑	260 ↑
スルフヘモグロビン	9	192	275 ↑	383 ↑			
	15	160	320 ↑	390 ↑	125	208	358 ↑
白血球	好中球	2		150 ↑			
	リンパ球	15			64 ↓	72 ↓	68 ↓

統計処理法：student t 検定 ↓ ↑ ; p<0.05, ↓ ↓ ; p<0.01, ↓ ↓ ↓ ; p<0.001

表中の値は対照群の値に対する変動率(%)を示す。—：測定実施せず。

500ppm 以上の群の雌雄ともにメトヘモグロビンの有意な増加が認められた。スルフヘモグロビンは雄で 5,000ppm 以上、雌で 50,000ppm の用量群で有意に増加した。また、雄においてヘモグロビン、赤血球及びヘマトクリットの低下、及び MCV、MCHC 及び網赤血球の有意な増加が認められた。雌では一時的な MCV の増加が認められた。これらの変動は試験期間を通して継続的または一時的であったりしたが、スルフヘモグロビン及びメトヘモグロビン増加に関連する影響であり、網赤血球は代償作用と考えられた。これらは検体投与による影響と考えられ、雄に強く影響が認められた。

血小板の増加が雄の 5,000ppm 群以上に、雌の 50,000ppm 群に認められ、検体投与の影響と考えられた。

その他、好中球の有意な増加が雄に、またリンパ球の減少が雌に認められたが、一時的である、または用量相関性がないことより、検体投与によるものとは考えられなかった。

本資料に記載された情報に関わる権利および内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Flufenoxuron

血液性化学的検査；投与 9 及び 15 週目に血液学検査と同様の方法で採取した血液にリチウムヘパリンを添加してから分離した血漿を用いて、以下の項目について検査を行った。

尿素窒素、グルコース、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)、アルカリフォスファターゼ (AP)、乳酸脱水素酵素 (LDH)、ナトリウム (Na)、カリウム (K)、カルシウム (Ca)、クレアチニン、総蛋白、アルブミン (Alb)、アルブミン/グロブリン比 (A/G)、タンパクの電気泳動素窒素、コレステロール、無機リン (P)、総ビリルビン (T. Bil)

対照群と比較し統計学的に有意差のみられた項目を下表に示した。

血液生化学的検査結果

用量群 (ppm)		雄			雌		
		500	5,000	50,000	500	5,000	50,000
項目	週						
コレステロール	9			138 ↑			118 ↑
	15		153 ↑	167 ↑			

統計処理法：student t 検定 ↓ ↑ ; p<0.05, ↓ ↑ ; p<0.01

表中の値は対照群の値に対する変動率 (%) を示す。

コレステロール値が雄で 5,000ppm 以上の用量群で有意な増加が認められ、雌では 50,000ppm 群において第 9 週目のみに有意な増加が認められた。雌のコレステロールの増加は一時的であり、継続的な影響とは考えられなかった。

臓器重量；15 週間の投与終了後に、動物はペントバルビタールナトリウムの静脈内注射による深麻酔下で放血、屠殺した。屠殺前日夕方に餌の残渣を除去し、一晚絶食させた。屠殺後、動物は詳細な肉眼的病理検査に供し、下記の臓器を摘出して重量を測定した。屠殺直前に測定した動物の最終体重を臓器の対体重比の計算に用いた。

副腎、心臓、精巣/卵巣、肝臓及び胆嚢、甲状腺(上皮小体を含む)
腎臓、脳

対照群と比較し統計学的に有意差のみられた項目を下表に示した。

臓器重量		雄			雌		
		500	5,000	50,000	500	5,000	50,000
脳	絶対重量	104	110 ↑	96			
	対体重比	117 ↑	134 ↑	128 ↑	85 ↓	103	94
肝臓	絶対重量	111	128 ↑	132 ↑			
	対体重比						

統計処理法：student t 検定 ↓ ↑ ; p<0.05, ↓ ↑ ; p<0.01, ↓ ↑ ; p<0.001

表中の値は対照群の値に対する変動率(%)を示す。

雄の肝臓の絶対重量及び対体重比に有意な増加が認められた。500ppm 群では絶対重量のみの増加であったが、用量相関的であり、投与の影響と考えられた。

その他、雄における脳の絶対重量及び雌における肝臓の絶対重量の低下は、用量相関性が認められないことより検体投与によるものではないと考えられた。

肉眼的病理検査：各群雌雄全例について検査を行った。外表及び内臓の検査をし、全ての肉眼的病変を記録した。

検体投与に起因すると考えられる病変は認められなかった。

病理組織学的検査：各群雌雄全例について、下記に示す臓器を 10%中性ホルマリン緩衝液に固定し、病理組織学的検査を実施した。

副腎、心臓、精巣／卵巣、肝臓及び胆嚢、甲状腺(上皮小体を含む)
腎臓、脳、肺、脾臓、脾臓、前立腺、子宮、下垂体、胸腺、筋肉
(大腿部)、唾液腺(下顎部)、膀胱、舌、大動脈弓、十二指腸、空腸、
回腸、結腸、直腸、盲腸、リンパ節(顎下及び腸管膜)、皮膚及び乳
腺、気管、食道、胃(胃体部及び腺胃部)、胸骨、坐骨神経、
両眼(視神経を含む)

脳は 3 箇所(大脳皮質、中脳及び小脳と延髄)を切り出し、大腿骨の種々の部位の塗抹標本を剖検時に作製し、メタノール固定した。両眼は Davidson 液に固定し、片眼のみを検査に供した。

統計学的に有意差の認められた所見を次頁に示す。

病理組織学的所見

性 別	雄				雌			
	0	500	5,000	50,000	0	500	5,000	50,000
用量群 (ppm)	0	500	5,000	50,000	0	500	5,000	50,000
検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
臓器/所見								
肝臓/クッパー細胞の色素沈着の増加	0/4	0/4	4/4*	4/4*	0/4	1/4	3/4	4/4*
骨髓(胸骨及び肋骨)								
骨髓過形成	0/4	3/4	4/4*	4/4*	0/4	2/4	4/4*	4/4*
黄色色素着沈増加	0/4	0/4	0/4	4/4*	0/4	0/4	3/4	3/4
腎臓/近位尿細管の黄色色素沈着	0/4	0/4	0/4	2/4				

統計学的方法 : Fischer の直接確率法、* : P<0.05, ** : P<0.01

5,000ppm 以上の用量群の雌雄に胸骨/肋骨の骨髓増生の発現率の増加が認められた。骨髓の黄色色素沈着の増加が 50,000ppm 群の雄で有意に、また、雌では有意ではないが 5,000ppm 以上の用量群で発現した。後に胸骨のスライドを作製し、ヘマトキシリン-エオジン (H&E) 染色及び Perl's blue 染色を対照群及び 50000ppm 群の雌雄各 1 匹に実施し、この色素沈着を調べた(資料 T-14-2)ところ、50000ppm 群において H&E 染色で黄色色素の増加が確認され、この色素は Perl's blue 鉄染色で陽性反応を示した。よって、この黄色色素はヘモジデリンと識別され、赤血球の破壊及び増生に関連していると考えられる。

有意ではないが、5,000ppm 群雄の腎臓の近位尿細管に認められた黄色色素沈着はヘモジデリンと思われ、投与に関連したものと考えられた。5,000ppm 以上の用量群の雄の全例、及び雌の全投与群に用量相関的に肝臓のクッパー細胞の色素沈着増加が認められた。

大腿骨の塗抹標本では、50000ppm 群において明確な骨髓増生がみられ(3例)、赤血球の前駆体が多かった(5例)。骨髓球系/赤血球系比率は、赤血球系増生の方向にあった。

以上、イヌにおいて本検体を 0、500、5,000 及び 50,000ppm の濃度で 15 週間飼料混入投与したところ、雄の 50,000ppm 群で僅かな体重増加認められ、雌雄とも 500ppm 以上の用量群に血中メトヘモグロビン及びスルフヘモグロビンの増加が認められ、関連してヘモグロビン、赤血球、ヘマトクリット等の貧血兆候が認められた。5,000ppm 以上の用量群の雄の血小板の増加、雄の肝臓で絶対及び対体重比(500ppm 以上)の増加が認められた。

病理所見では、メトヘモグロビン及びスルフヘモグロビンの増加により、網内系による末梢血中の赤血球破壊を僅かながら亢進させたものと思われる骨髓の過形成、ヘモジデリンの沈着が 5,000ppm 以上の用量で認められた。肝臓及び腎臓で認められた色素沈着はこの推察を裏付けるものと考えられ、赤血球破壊の代償として赤血球増生が促進され、骨髓の過形成及び網赤血球の増加が起こったものと推察された。

本資料に記載された情報に関わる権利および内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Flufenoxuron

よって、本試験条件下における無毒性量は 500ppm 以上でメトヘモグロビン及びスルフヘモグロビンが増加し、関連の所見がみられることから、500ppm(雄：18.9mg/kg/日、雌：21.1mg/kg/日)未満と結論した。

申請者注) ビーグル犬を用いた 52 週間の飼料混餌投与試験(0、10、100、500、50,000ppm; 資料 T-17)における 13 週時の検査において、メトヘモグロビンの有意な増加が 50,000ppm 群の雄に、スルフヘモグロビンの有意な増加が雄では 50,000ppm 群に、雌では 100ppm 以上の用量群に認められた。雌の 100ppm 群に認められた有意な変化は、その後には有意差が認められなかったことより、一時的なものと考えられた。

試験期間を通して赤血球及び MCHC の減少、網状赤血球及び血小板の増加がいずれも 500ppm 以上で、雄に強い傾向が認められた。各検査時期での 10 及び 100ppm に認められた有意な変化はいずれも用量相関性や継続性に欠け、毒性学的に重要ではないと考えられた。生化学的検査は 13 週時には実施していないが、27 及び 52 週目の検査では検体投与に関連する有意な変化は認められなかった。よって、15 週間投与で認められたコレステロールの有意な増加は一時的なものと考えられる。

以上より、15 週間の混餌投与試験では無毒性量を確認できなかったが、52 週間投与試験の中間検査の結果を加味すると、おおよそ 100ppm(雄：3.9mg/kg/日、雌：3.7mg/kg/日)であると判断される。

3-2) イヌを用いた 13 週間経口毒性試験の骨髄における選択的病理検査 (資料 T-14-2)

試験実施機関 :

病理組織検査 : [GLP]

報告書年 : 2005年

試験の方法及び材料 : イヌを用いた 13 週間経口毒性試験(資料 T-14)での対照群の雌雄各 1 匹 (動物番号 : 1(雄)、5(雌))および高用量群(50000ppm)の雌雄各 1 匹(動物番号 : 28(雄)、31(雌))の胸骨のパラプラスチックブロックを選択し、標本を作製してヘマトキシリン-エオジン染色(H&E 染色)及び Perl' s blue 鉄染色を行い、光学顕微鏡で鏡検した。

結果 : H&E 染色スライドでは、再検査した動物の骨髄全てに黄色色素が認められ、50000ppm 群でのこの色素の増加が確認された。この黄色色素は Perl' s blue 鉄染色で陽性反応を示した。

考察及び結論 : 骨髄標本の再評価の結果、投与群でみられた黄色色素はヘモジデリン色素と識別され、色素沈着の増加はヘモジデリン色素の増加と解釈することができる。

以上より 13 週間のイヌを用いた経口投与毒性試験(資料 T-14)において骨髄にみられた黄色色素はヘモジデリンであり、貧血に対する代償としての赤血球増生の亢進を示唆している。

本資料に記載された情報に関わる権利および内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Flufenoxuron

(7) 21 日間反復経皮毒性

(資料 T-9)

試験成績提出の除外

ラット及びマウスの急性経皮毒性試験 (資料 No. T-2 及び T-4) の結果において経皮毒性が認められなかったことより試験を省略した。

本資料に記載された情報に関わる権利および内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Flufenoxuron

(8) 90 日間反復吸入毒性試験

(資料 T-16)

試験成績提出の除外

急性吸入毒性試験結果より、本剤の毒性は大変低いものであるから試験を省略。

本資料に記載された情報に関わる権利および内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Flufenoxuron

(9) 反復経口投与神経毒性

Wistar 系ラットにおける 28 日間反復投与経口神経毒性試験

(資料 T-10)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2003 年

検体純度:

供試動物: Wistar 系 SPF ラット (CrIGlxBrlHan: WI), 1 群雌雄各 10 匹,
投与開始時 42 ± 1 日齢, 投与開始時の体重範囲 (雄: 124.7 ~ 167.6g,
雌: 102.0 ~ 128.5g)

投与期間: 28 日間 (2002 年 4 月 3 日 ~ 2002 年 5 月 4 日)

投与方法: 検体を 0, 1000, 5000 及び 20000ppm の用量で飼料に混合し, 28 日間にわたって随時
摂食させた。検体を混入した飼料は毎週調製した。

投与量設定根拠:

観察・検査項目及び結果:

一般状態: 一般状態を毎日観察した。さらに、下記の項目について詳細な一般状態の観察
を週 1 回行った。

手に持ったときの異常行動、被毛、皮膚、姿勢、流涎呼吸、運動/覚醒レベル、振
戦、痙攣、異常行動、歩行異常、流涙、眼瞼閉鎖、眼球突出、糞(外観/硬さ)、尿
及び瞳孔径

検体投与に関連のある一般状態の異常及び死亡は認められなかった。

体重変化: 投与 1 日前(神経機能検査前)、投与開始時及びその後は週 1 回測定した。又、
体重は機能観察総合検査を行った当日にも測定した。

雄においてのみ、5000 及び 20000ppm 群の体重は試験 14~28 日に統計学的に有意に
低下 (5000ppm で-9.6%、20000ppm で-8%)した。又、体重の低下は試験 27 日の FOB
の測定時にも認められた。

体重増加も 5000 及び 20000ppm の雄でのみ試験 14~28 日に統計学的に有意に低下
(5000ppm で-19.46%、20000ppm で試験終了時-16.6%)した。

表 1. 雄の体重及び体重増加—対照群に対する比率(%)

項目	投与群 (ppm)	投与後日数						
		-1	0	7	14	21	27	28
体重	1000							
	5000				94 ↓	93 ↓	91 ↓	90 ↓
	20000				94 ↓	93 ↓	92 ↓	92 ↓
体重増加	1000	-	-				-	
	5000	-	-		84 ↓	83 ↓	-	81 ↓
	20000	-	-		83 ↓	83 ↓	-	83 ↓

統計学的方法: Dunnett 検定(両側): ↓ $p \leq 0.05$, ↓ $p \leq 0.05$ - : 該当なし

表中の数値は変動の目安として群平均値の対照群に対する変動率(%)を表したものの。

摂餌量及び食餌効率: 全動物の摂餌量を週 1 回測定し、動物 1 日あたり摂餌量(g)を算出した。食餌効率は体重及び摂餌量の個体別値から算出した。

摂餌量には検体投与に関連のある影響は認められなかった。

摂餌効率は 5000ppm 群雄では試験 28 日、20000ppm 群雄では試験 14 日に統計学的に有意に低下した。これらの所見は 1 回の測定で得られた結果であることから、偶発的と考えられた。

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。

全試験期間にわたる被験物質の平均日摂取量は表 2 に mg/kg/日 で示す。

表 2. 検体摂取量(mg/kg/日)

投与群(ppm)	雄	雌
1000	88.3	94.9
5000	435.4	474.5
20000	1774.6	1934.4

飲水量: 飲水量は毎週測定して、動物 1 日あたり飲水量 g として算出した。

被験物質に関連のある所見は認められなかった。

詳細な状態の観察及び機能検査(FOB): 全動物を対象として、投与前(試験 1 日前)に 1 回及び試験 27 日(各調査時とも午前 10 時に開始)に下記の項目について観察した。FOB は受動観察から開始し、ホームケージから取り出し、オープンフィールドで観察及び感覚運動検査並びに反射検査を行った。

ホームケージ観察

姿勢、振戦、痙攣、異常運動、歩行異常、一般的観察(その他全ての異常所見)

オープンフィールド観察

ケージから移した時の行動、被毛、皮膚、流涎、鼻の分泌物、流涙、眼/瞳孔径、姿勢、眼瞼閉鎖、呼吸、振戦、痙攣、異常運動、歩行異常、活動/覚醒レベル、2 分間の糞(糞粒数/外観/硬さ)、2 分間の尿(外観/量)、2 分間の立ち上がり回数、その他の所見

感覚運動/反射

接近反応、接触反応、視覚(視覚位置反応)、瞳孔反射、耳介反射、聴覚(驚愕反応)、運動協調性(立ち直り反応)、手に持った時の行動、異常発声、疼痛反応(テイルピンチ)、前肢握力、後肢握力、着地開脚幅、その他の所見

正常からの偏りが数動物でみられたが、全ての所見は用量反応関連性がなく投与群及び対照群に等しく分布していたことから、観察結果は偶発的であると考えられた。

ホームケージ観察、オープンフィールド観察及び感覚運動/反射共に、被験物質に関連のある所見は認められなかった。定量的観察項目(糞、立ち上がり回数、握力、着地時開脚幅)にも検体投与に関連した影響は認められなかった。

自発運動量測定；全動物を対象に、FOB 検査と同じ日に運動量を測定した。測定は暗所でケージ当り赤外線ビーム 4 個付運動量測定装置を用いてビームを遮る回数をそれぞれ 5 分間ずつ 12 回計測した。

総自発運動量に、被験物質に関連のある影響は認められなかった。

肉眼的病理所見；生存動物雌雄各 5 匹/群は、試験終了時に深麻酔下で灌流固定して屠殺し、剖検した。

肉眼的病変は認められなかった。

臓器重量；脳を摘出後、全ての灌流動物について(嗅葉を除く)脳重量を測定した。

統計学的に有意な変化は認められなかった。

病理学的検査；対照群と 20000ppm 群の末梢神経系の背根神経節(C3-C6 の 3)、背根神経線維(C3-C6)、腹根神経線維(C3-C6)、背根神経節(L1-L4 の 3)、背根神経線維(L1-L4)、腹根神経線維(L1-L4)、近位坐骨神経、近位脛骨神経(膝部)及び遠位脛骨神経(下肢部)はプラスチック包埋(エポキシ樹脂)して、組織検査用標本作製(アズール II-メチレン青-塩基性フクシン染色)して鏡検した。又、脳(横断切片)の前頭葉、間脳を含む頂頭葉、後頭葉及び側頭葉を含む中脳、脳橋、小脳、延髄、及び網膜及び視神経を含む眼、脊髄(横断及び縦断切片)の頸部膨大部(C3-C6)と腰部膨大部(L1-L4)並びに末梢神経系の神経を含むガッサー神経節と腓腹筋はパラフィン包埋して、組織検査用標本作製(ヘマトキシリン-エオジン染色)して鏡検した。

被験物質に関連のある所見は認められなかった。

“軸策変性”所見が対照群並びに 20000ppm 群の動物で、末梢神経に単一病変又各群の 1 動物のみに認められた。これは自然発生的あるいは偶発的と考えられた。

本資料に記載された情報に関わる権利および内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Flufenoxuron

以上の結果から、本剤をラットに 1000、5000 及び 20000ppm の混餌濃度で 4 週間投与した。5000 あるいは 20000ppm を投与した雄において、体重並びに体重増加が試験 14 日から試験終了まで有意に低下した。投与動物に神経毒性症状は認められなかった。

神経病理学的観点から、投与に関連のある所見は認められなかった。“軸策変性”所見が対照群並びに 20000ppm 群の動物で、末梢神経に単一病変(程度 1)、又各群の 1 動物のみに認められたが、これは自然発生的あるいは偶発的と考えられた。

以上、20000 及び 5000ppm 群雄において低体重及び体重増加量の抑制が認められたことから、本試験の無毒性量 (NOEL) は、雄 1000ppm (88.3mg/kg/日) 及び雌 20000ppm (1934.4mg/kg/日) であると判断された。

本資料に記載された情報に関わる権利および内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Flufenoxuron

(10) 28 日間反復経口投与遅発性神経毒性試験

(資料 T-11)

試験成績提出の除外

急性毒性、反復投与毒性試験結果及び遅発性神経毒性を有する既知の化合物との化学構造上の相関などからみて、遅発性神経毒性を有する恐れがないと認められるため試験を省略。

本資料に記載された情報に関わる権利および内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Flufenoxuron

(11) 慢性毒性及び発がん性

1) イヌを用いた混餌投与による 52 週間慢性毒性試験

(資料 No. T-17)

試験期間:

[病理組織学的検査]

[GLP 対応]

報告書作製年:1989 年[GLP 対応]

検体の純度:

試験動物: ビーグル犬 (開始時 4.5~6.5 ヶ月齢、体重: 雄 7.5~11.3kg 雌 7.4~10.2kg)、1 群雌雄各 4 頭

試験期間: 52 週間 (投与期間: 1987 年 4 月 30 日~1988 年 5 月 1 日)

投与方法: 検体を 0、10、100、500 および 50000ppm の濃度で粉末飼料に混入し、52 週間にわたって、1 日当たり 500ppm 以下の投与群は 400g を、50000ppm 投与群は検体量が飼料の 5%を占めるため 425g を与え、随時摂取させた。検体を混入した飼料は週 1 回調製した。

[投与量設定根拠]

試験項目および結果:

一般状態及び死亡率: 一般状態および生死を毎日観察した。

500ppm 投与群雌 1 頭は食欲不振および顕著な体重低下を伴う重度の貧血により投与 25 週目に屠殺したが、本例の一般状態は「自己免疫性溶血性貧血」によるものであり、検体投与に直接起因するものではないと考えられた。

その他の全ての動物の一般状態および行動に検体投与の影響は認められなかった。

体重：投与開始前 2 週間ならびに投与開始後 13 週間は週 1 回、その後は 4 週間に 1 回測定した。

500ppm 投与群雄の体重増加は統計学的有意差は認められなかったが、投与期間を通じてわずかに低い傾向にあった。

その他の群には検体投与に関連する変化はなかった。

摂餌量：個体別摂取量は投与開始前 2 週間から投与期間を通じて毎日測定し、投与開始後 13 週間は毎週、それ以後は 4 週間に 1 回の平均値を算出した。

検体投与に関連のある変化は認められなかった。

飲水量：投与開始前ならびに投与開始後 12、25、38 および 50 週に各動物の 24 時間飲水量を測定した。

検体投与に関連のある変化は認められなかった。

検体摂取量*：1 日当りの平均検体摂取量は以下の通りであった：

投与量 (ppm)		10	100	500	50000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	0.4	3.9	19	2100
	雌	0.4	3.7	19	1875

*：報告書に記載された群平均体重、群平均摂餌量および投与濃度をもとに申請者が算出した。

眼科学的検査：投与開始前および投与 51 週に間接検眼鏡を用いて全例の両眼を検査した。

検体投与に関連のある異常は認められなかった。

心電図検査：投与開始前は各群全例について、また投与開始後 26 および 51 週は対照群および 50000ppm 投与群の全例について肢誘導で I、II、III、AvR、AvL および AvF の波形を連続的に記録し、II 誘導における心拍数、時間 (PR、QRS、QT) の測定および波形を調べた。

検体投与に関連のある異常は認められなかった。

血液学的検査：投与開始前ならびに投与 5、13、27、40 および 52 週に各群全例の頸静脈から採取した血液を用いて以下の項目の測定を行った。

ヘモグロビン濃度、総赤血球数、ヘマトクリット、平均赤血球容積、平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度、総白血球数、血小板数、プロトロンビン時間、メトヘモグロビン濃度、スルフヘモグロビン濃度。

また、血液塗抹標本を作製し、網赤血球数、白血球分画、ハイツ小体について検査を行った。さらに、剖検時に全ての動物について大腿骨髄の塗抹標本

を作製し、細胞形態を観察した。尚、各検査時期ともに検査動物は一晩絶食した。

統計学的有意差を示したものについて次表に示した。

投与 5 週目以降に 50000ppm 投与群雌雄でヘモグロビン濃度、赤血球数および平均赤血球血色素濃度の減少ならびに網状赤血球数、メトヘモグロビン濃度およびスルフヘモグロビン濃度の増加がみられ、大半の値は各測定時期に統計学的有意差となった。また、同群では投与 13 週目以降に平均赤血球容積および血小板数の有意な増加がみられた。

500ppm 投与群雌雄でも同様の変化が認められたが、対照群に対する有意差を示す値は少なく、その変動率も小さかった。尚、100ppm 投与群雌でみられたメトヘモグロビンおよびスルフヘモグロビン濃度の有意な増加は散発的であり、進行性の変化ではないと考えられた。

血液塗抹標本による赤血球形態の検査において、主に 50000ppm 投与群の数例で投与 13 週目以降に多染性赤芽球およびハウエル・ジョリー小体が認められた。骨髓塗抹標本の検査では 50000ppm 投与群で細胞密度および赤血球前駆体（正赤芽球型）数の顕著な増加が認められた。500ppm 投与群でも軽度だが同様の変化がみられた。50000ppm 投与群の雌雄各 1 例では有糸分裂像およびマクロファージ数の増加も認められた。その他の骨髓細胞は形態学的に正常であった。

血液学的検査結果

項目 \ 投与量 (ppm)	測定 時期	雄				雌			
		10	100	500	50000	10	100	500	50000
赤血球数	5				↓↓ 83				
	13	↓ 90		↓ 90	↓↓ 83				↓↓ 86
	27			↓ 90	↓ 88				
	40			↓ 88	↓ 88				↓↓ 89
	52			↓ 89	↓↓ 85				
ヘモグロビン濃度	5				↓↓ 84				
	13								↓↓ 87
平均赤血球容積	13				↑↑ 108				↑ 104
	27				↑↑ 108				↑↑↑ 106
	40			↑ 106	↑↑ 109				↑↑↑ 106
平均赤血球色素濃度	5				↓↓↓ 95				↓ 97
	13				↓↓ 97				↓↓↓ 96
	27			↓ 97	↓↓ 97				↓↓ 96
	40	↓↓ 98	↓ 98	↓↓↓ 96	↓↓↓ 94				↓↓↓ 96
	52			↓↓ 97	↓↓ 96				
メトヘモグロビン濃度	5				↑↑↑ 261				↑↑↑ 224
	13				↑↑ 208				
	27			↑ 159	↑↑↑ 296				↑↑↑ 350
	40				↑↑↑ 249	↑↑↑ 116	↑↑↑ 222		↑↑↑ 316
	52								↑↑↑ 337
スルフヘモグロビン濃度	5				↑↑ 680		↑ 225	↑↑↑ 425	
	13				↑↑ 560	↑ 200	↑↑ 300	↑↑↑ 1267	
	27			↑ 286	↑↑↑ 500				
	40			↑ 267	↑↑↑ 600		↑↑ 283	↑↑↑ 800	
	52				↑↑ 214		↑↑ 367	↑↑↑ 456	
網状赤血球数	5				↑↑ 350				↑↑ 333
	13				↑↑ 217				↑↑ 533
	27				↑↑↑ 292				↑↑ 486
	40				↑↑ 222	↑ 280			↑↑↑ 460
	52				↑ 213				
血小板数	5								↑ 141
	13				↑↑ 182				
	27			↑↑↑ 181	↑↑ 169				
	40			↑↑ 151	↑↑↑ 176				↑↑↑ 186
	52			↑ 151	↑ 157				
リンパ球数	13	↑ 133							
好中球数	13				↑ 132				
白血球数	13						↑ 123	↑↑ 126	

表中の数字は対照群に対する変動率(%)を示す。

(↑、↓ : P<0.05 ; ↑↑、↓↓ : P<0.01 ; ↑↑↑、↓↓↓ : P<0.001)

統計処理法 : Student の t 検定

血液生化学的検査；投与開始前ならびに投与 27 および 52 週に血液学的検査の項で得られた血液から血漿を分離し、以下の項目について測定を行った。

血中尿素窒素、グルコース、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、アルカリホスファターゼ、乳酸脱水素酵素、ナトリウム、カリウム、カルシウム、塩素、クレアチニン、総タンパク、アルブミン、アルブミン/グロブリン比率、タンパクの電気泳動分画、コレステロール、無機リン、総ビリルビン。

統計学的有意差を示したものについて次表に示した。

全ての値は正常値の範囲内と考えられ、統計学的有意差は各群で散発的に認められたが、検体投与に関連すると考えられる変化はなかった。尚、10 および 500ppm 投与群の雄各 1 例は各検査時期を通じて ALT 値が高かった。しかし、いずれも用量相関性がなく、検体投与による影響とは考えられなかった。

項目	投与量 (ppm)	測定 時期	雄				雌			
			10	100	500	50000	10	100	500	50000
ナトリウム		27						↑ 102		
クレアチニン		52	↓ 82		↓↓ 84	↓↓ 84				
アルカリホスファターゼ		52					↓↓ 47			
血中尿素窒素		52					↓ 77		↓↓ 65	

表中の数字は対照群に対する変動率 (%) を示す。(↑, ↓: P<0.05; ↑↑, ↓↓: P<0.01)

統計処理法: Student の t 検定

尿検査；投与開始前ならびに投与 27 および 52 週に全ての動物を対象として絶食・絶水下で一晩尿を採取し、以下の項目について検査を行った。

尿量、pH、タンパク、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノーゲン、血液色素、ナトリウム、比重、グルコース、カリウム、塩素、クレアチニン、沈渣

検体投与に関連する変化はなかった。

糞便検査；尿採取時に全ての動物を対象として糞便を採取し、潜血を調べた。

全例とも陰性であった。

臓器重量；各群雌雄全例を対象として 52 週後の解剖時に副腎、精巣、卵巣、脾臓、甲状腺（上皮小体を含む）、脳、心臓、肝臓および胆嚢、ならびに腎臓の重量を測定した。

統計処理にあたっては、絶対重量の分析に加え、最終体重を共変数とする共分散分析も行った。

統計学的有意差を示したものについて次表に示した。

項目 \ 投与量 (ppm)	測定時期	雄				雌			
		10	100	500	50000	10	100	500	50000
肝臓	絶対	↑ 123		↑ 119	↑↑ 136				
	補正後			↑ 118	↑ 124				

表中の数字は対照群に対する変動率(%)を示す。

統計処理法: Student の t 検定 (↑: P<0.05; ↑↑, ↓: P<0.01)

雄の投与群で肝臓重量の増加がみられ、500ppm 以上の群は絶対重量および最終体重で補正後の重量ともに有意であった。

肉眼的病理検査: 解剖時に各群雌雄全例を対象として検査を行った。

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: 各群雌雄各全例の重量測定臓器および以下に記載した臓器のヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製した。

肺、脾臓、前立腺、子宮、下垂体、胸腺、筋肉(大腿部)、唾液腺(下顎部)、眼、膀胱、舌、大動脈弓、十二指腸、空腸、回腸、結腸、直腸、盲腸、食道、胃、胸骨、脊髄、坐骨神経、肉眼的病変部。

また、各群雌雄全例の肝臓および腎臓について凍結切片を作製し、ズダンIV染色を行った。さらに、対照および最高用量の雌雄各1頭の肝臓、脾臓、腎臓および骨髄のパラフィン包埋切片はプルシアン・ブルー染色を行った。染色後、顕微鏡検査を行った。

発現頻度の多い病変を次表に示した。

臓器名 \ 項目		投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	10	100	500	50000	0	10	100	500	50000		
骨髄	細胞密度増加	中等度	0	0	0	0	4*	0	0	0	0	4*	
		極度	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
	色素沈着の増加	0	0	0	0	4*	0	0	0	0	4*		
腎臓	近位尿管の色素沈着の増加	0	0	0	0	4*	0	0	0	1	1		
肝臓	クッパー細胞のヘモジドリン沈着の増加	軽度	0	0	0	3	0	0	0	0	0		
		中等度	0	0	0	1	4*	0	0	0	2	4*	
	ズダンIV染色(陽性)脂肪沈着	軽微	0	0	1	1	1	2	1	0	1	0	
		軽度	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	
		中等度	0	0	0	0	2	0	0	0	0	4*	
	脂肪性空胞化	軽度	0	0	0	0	4*	0	0	0	0	0	
中等度		0	0	0	0	0	0	0	0	0	4*		
脾臓	ヘモジドリン増加	0	1	1	0	2	0	0	0	1	3		

表中の数字は全4例中の発現個体数を示す。

統計処理法: Fisher の対比較検定 (*: P<0.05)

検体投与に関連する変化が肝臓、骨髄、腎臓および脾臓で認められた。

50000ppm 群の雌雄全例で肝臓において肝細胞の脂肪性空胞化およびクッパー細胞のヘモジデリン沈着の増加が、また骨髄において細胞密度の増加が認められた。骨髄の色素は後に実施した試験(資料 T-17-2)によりヘモジデリンであることが確認され、貧血における代償性をしめしていた。腎臓では近位尿細管の色素沈着の増加が雄全例、雌 1 例で、また脾臓ではヘモジデリン沈着の増加が雄 2 例、雌 3 例に認められた。

500ppm 群において、肝臓でクッパー細胞のヘモジデリン沈着の増加が雄 4 例、雌 2 例で、脾臓ではヘモジデリン沈着の増加が雌 1 例のみみられた。

100 および 10ppm 群の雄各 1 例でも脾臓のヘモジデリンの僅かな増加が認められたが、個体ごとに量が異なる上、500ppm 群では増加を認めないことから、投与関連性の変化とは考えられなかった。

その他の臓器にも種々の所見が散見されたが、いずれも偶発的なものであり、検体投与の影響ではないと考えられた。

フルフェノクスロンのイヌを用いた 52 週間飼料混入投与の影響として、50000ppm の雌雄で溶血性貧血を示す血液学的所見および病理組織学的所見がみられた。500ppm の雌雄でも軽度であるが同様の変化が認められた。

以上の結果より、フルフェノクスロンの本試験における無毒性量は 100ppm (雄 3.9、雌 3.7mg/kg/日) と考えられた。

1a) イヌを用いた 52 週間経口毒性試験の骨髄における選択的病理検査

(資料 T-17-2)

試験実施機関：

病理組織検査：

[GLP]

報告書年：2006年

試験の方法及び材料： イヌを用いた 52 週間経口毒性試験(資料 T-17)での対照群の雌雄各 2 匹(動物番号：001 及び 002(雄)、006 及び 007(雌))および高用量群(50000ppm)の雌雄各 2 匹(動物番号：33 及び 34(雄)、37 及び 38(雌))の胸骨のパラプラスチックブロックを選択し、標本作製してヘマトキシリン-エオジン染色(H&E 染色)及び Perl' s blue 鉄染色を行い、光学顕微鏡で鏡検した。

結果： H&E 染色スライドでは、対照群及び投与群の動物の骨髄に褐色/黄色色素が認められた。50000ppm 群では骨髄細胞の充実が髄質の脂肪の減少とともにみられ、この色素沈着の増加を伴って確認された。程度は多様であったがこの色素は Perl' s blue 鉄染色で陽性反応を示した。

考察及び結論： 骨髄標本の再評価の結果、投与群でみられた褐色/黄色色素の増加の程度は多様であったが、鉄を示すものでありヘモジデリンの増加と解釈することができる。オリジナルの試験での鉄染色陰性の結果及び今回染色の程度が多様であったことは、切片の切り出しに用いる脱灰法がもたらした技術的なアーティファクトと考えられた。部分的に明瞭な陽性が見られることよりヘモジデリンの軽度な増加を否定することは出来ない。

以上より 52 週間のイヌを用いた経口投与毒性試験(資料 T-17)において、骨髄における多様な程度の褐色/黄色色素はヘモジデリンであり、貧血に対する代償としての赤血球増生の亢進を示唆している。これは 13 週間の試験(資料 T-14 及び T-14-2)で得られた結果と一致している。