

4) マウスを用いた小核試験 (資料 T-28)

試験機関 :

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1986 年

検体の純度 :

試験動物 : ICR 系マウス、1 群雄 6 匹、9 週齢 (体重 35.2~41.0 g)

試験方法 : 検体を 0.5%CMC 水溶液に懸濁し、動物に腹腔内投与し、小核試験を実施した。

本試験では、検体を 0、16.7、33.4 及び 66.7 mg/kg の用量で 1 回腹腔内投与した群、また 22.5 mg/kg の用量で 5 回投与する群を設けた。骨髓細胞標本を投与 24 時間後に作製した。

1 匹あたり 1000 個の多染性赤血球について検査し、そのうち、小核を有する多染性赤血球数を調べ、その出現頻度を求めた。

又、500 個の赤血球については網赤血球の比率を調べ、骨髓造血機能抑制の指標とした。

検体投与群において小核を有する多染性赤血球の出現頻度が有意に高く、しかも検体用量の増加に伴い小核を有する多染性赤血球の出現頻度の有意な増加(用量反応性)が認められる場合を陽性と判定した。陽性対照としては、マイトマイシン C (MMC) を 1 mg/kg の用量で 1 回腹腔内投与した。

試験結果：

	投与量 (mg/kg)	投与 回数*	動物 数	多染性 赤血球 の観察数	小核を持つ多染性 赤血球数と出現頻 度 (%)	網赤血球 出現頻度 (%)
0.5%CMC 水溶液 (陰性対照)	—	1	6	6000	9 (1.5)	49.0
検 体	16.7	1	6	6000	9 (1.5)	46.3
	33.4	1	6	6000	10 (1.7)	48.1
	66.7	1	6	6000	4 (0.7)	41.5 ↓
MMC (陽性対照)	1	1	6	6000	239 ↑ (39.8)	42.4
0.5%CMC 水溶液 (陰性対照)	—	5	6	6000	7 (1.2)	46.9
検 体	22.5	5	6	6000	4	44.3

\* 5 回投与は 24 時間間隔とした。

↓ ↑ : P<0.05 (t 検定)

↓ ↑ : P<0.01 (Kastenbaum & Bowan の推計学的方法)

検体投与群においては、小核を有する多染性赤血球の出現頻度は増加しなかった。

一方、陽性対照群として用いたマイトマイシン C (MMC) では著しい小核の誘発が認められた。

検体投与群の 66.7 mg/kg 1 回投与群に網赤血球出現頻度がわずかに減少し、骨髓造血機能のわずかな抑制が認められた。

以上の結果から、フルオルイミド原体はマウスを用いた小核試験において、小核を誘発せず、*in vivo* 染色体異常誘発性はないと判断される。

(14) 生体機能影響

1) フルオルイミドにおける薬理試験

(資料 T-29)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1990 年

検体の純度：

①中枢神経系に対する作用

供試動物： CD-1 系雄マウス，体重 22～25 g (4～6 週齢)，1 群 4 匹

方 法： 検体は 0.5%CMC 溶液中に懸濁して、0, 500, 1500 及び 5000 mg/kg の投与量で 1 回経口投与し、24 時間後まで Irwin の多元観察法に準じ一般症状を観察した。また、7 日間までの死亡の有無と一般症状を記録した。

結 果： 1500 mg/kg 群 1 匹が投与 2 時間後に死亡したが、投与過誤によるものであった。5000 mg/kg 群 2 匹に投与 1～2 時間後にうずくまりが認められたが、4 時間後には回復していた。投与後 7 日間において、その他の死亡及び症状は観察されなかった。

②呼吸・循環器系に対する作用

供試動物： SD 系雄ラット，体重 276～280 g (8 週齢)，1 群 3 匹

方 法： 検体は 0.5%CMC 溶液中に懸濁して、5000 mg/kg の投与量で十二指腸内に投与後、呼吸、血圧、心臓拍数を測定した。また、心臓電図を記録した。なお、動物は投与及び測定期間を通じてペントバルビタールの静脈内投与による全身麻酔を維持した。

結 果： 検体投与後 1 匹に動脈血圧の軽度上昇がみられた (個体 No.1)。また、2 匹に呼吸数及び深さにわずかな上昇が観察された (個体 No.1、2)。

動物番号		平均静脈血圧 (mmHg)	呼吸の深さ(mm)	呼吸数 (1 分当り)
1	投与前 10 分間	92～99	10.5～11.0	48～68
	投与後 10 分間	114～119	11.5	55～75
2	投与前 10 分間	94～111	9.0～9.5	53～58
	投与後 10 分間	113～116	10.0～11.0	60～65
3	投与前 10 分間	114～115	9.0～9.5	50～53
	投与後 10 分間	115～129	9.0～9.5	50～55

③骨格筋に対する作用

- 供試動物： CD-1系雌マウス，体重17～22g（4～6週齢），1群10匹
- 方 法： 検体は0.5%CMC溶液中に懸濁して、0，500，1500及び5000mg/kgの投与量で1回経口投与した。投与45分後、Rota-rod法により、回転筒上に止まっていることができた時間を測定した。陽性対照薬として、メフェネシン400mg/kgを経口投与した。
- 結 果： 検体のいずれの用量群とも対照群に比較して差は認められなかった。一方、陽性対照群は有意な保持時間の低下が認められた。

④消化器に対する作用

- 供試動物： CD-1系雄マウス，体重21～26g（4～6週齢），1群10匹
- 方 法： 検体は0.5%CMC溶液中に懸濁して、0，500，1500及び5000mg/kgの投与量で1回経口投与した。投与30分後、蒸留水中に5%濃度で懸濁した医療用炭末0.25mlを各マウスに経口投与した。炭末の投与から30分後に胃腸管全体を摘出し、炭末の移動度を測定した。陽性対照薬として、硫酸モルヒネ10mg/kgを経口投与した。
- 結 果： 検体のいずれの用量群とも対照群に比較して差は認められなかった。一方、陽性対照群は有意な移動度の低下が認められた。

以上より、フルオリミドの投与によってわずくまり、動脈血圧、呼吸数のわずかな上昇が観察されたが、いずれも軽度であり、大量投与に伴う非特異的作用と思われた。

フルオリミドの生体機能影響試験の総括表

試験項目	動物種	投与経路 (溶媒)	投与量 (mg/kg)	動物数 /群	作用量 (mg/kg)	無作用量 (mg/kg)	結果の概要
中枢神経系 一般状態 [irwin 法]	マウス	経口 (0.5% CMC)	0 500 1500 5000	雄 4	5000	1500	うずくまりがみられた。 (投与過誤による死亡が1例)
呼吸循環器系に及ぼす影響	ラット (麻酔下)	十二指腸内 (0.5% CMC)	5000	雄 3	5000	-	軽度な血圧上昇、呼吸数と深さの上昇。
骨格筋に対する影響	マウス	経口 (0.5% CMC)	0 500 1500 5000	雌 10	-	5000	影響なし。
消化器に対する影響	マウス	経口 (0.5% CMC)	0 500 1500 5000	雄 10	-	5000	影響なし。

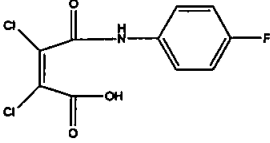
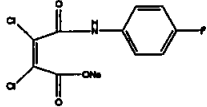
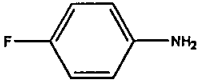
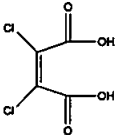
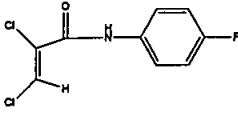

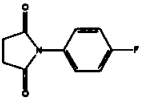
## 2. 原体混在物及び代謝物

動植物、土壌及び水中における代謝分解物の毒性を検索するため、急性経口毒性試験及び変異原試験を行った（表1、表2）。その結果、植物代謝における主代謝物[E-H]及び[E-Na]は急性経口毒性も弱く、変異原性試験においても陰性であった。代謝物[F]はAmes test においてT-98菌株のS-9 Mixの共存下で陽性を示したが、DNA修復試験（Rec-assay）が陰性、マウスの骨髄小核試験では小核を誘発せず、骨髄造血機能も抑制しないことが示された。したがって、[F]の変異原性は生体内では特に問題にならないと考える。なお、[F]は作物残留試験（りんご、温州みかん（果肉、果皮））において検出されなかった。代謝物[J]の急性経口毒性がやや強かったが、植物代謝試験においては培養細胞を用いた *in vitro* 代謝では検出されたものの成植物による *in vivo* 代謝試験では検出されなかった。また代謝物[J]の前駆体である代謝物[G]ジクロロマレイン酸及び代謝物[I]は作物残留試験において温州みかんの果皮に代謝物[G]が検出限界濃度（0.01ppm）で認められた以外検出されなかった。従って代謝物[J]が作物を通して摂取される可能性は極めて少ないと考えられる。

その他の代謝物については急性経口毒性も弱く、復帰突然変異性も陰性であった。

また、毒性試験に用いた原体中の混在物の分析結果を表3に示した。それらの混在物の毒性は一連の原体を用いた毒性試験において評価されていると考える。

表1 被験物質一覧表

化学名	略号	構造式	備考
<i>N</i> -( <i>p</i> -フルオロフェニル)-ジクロロマレイン酸	E-H *)		代謝物： 動植物、土壌 加水分解物
<i>N</i> -( <i>p</i> -フルオロフェニル)-ジクロロマレイン酸ナトリウム	E-Na **)		代謝物： 動植物、土壌 加水分解物
<i>p</i> -フルオロアニリン	F		代謝物： 動植物、土壌 加水分解物
ジクロロマレイン酸	G		代謝物： 動植物、土壌
<i>N</i> -( <i>p</i> -フルオロフェニル)-2,3-ジクロロアクリル酸イミド*	I		代謝物： 植物、土壌 水中光分解物
2,3-ジクロロアクリル酸	J		代謝物： 植物、土壌
<i>N</i> -( <i>p</i> -フルオロフェニル)-コハク酸イミド*	N		代謝物： 動植物、土壌

\*) E-HはEと同じであるが、ナトリウム塩と区別し酸であることを示すためE-Hと表示した。

\*\*\*) E-NaはEのナトリウム塩を示す。

表 2 急性経口毒性及び変異原性試験の結果

被験物質	急性経口毒性LD <sub>50</sub> (mg/kg)	変異原性
E-H	ラット ♂5709、♀5259 マウス ♂♀>5000	Ames test 陰性 (±S-9Mix)
E-Na	ラット ♂4882、♀4303 マウス ♂4157、♀3189	Ames test 陰性 (±S-9Mix)
F	ラット ♂ 363、♀ 346	Ames test T98菌株のS-9Mix 共存下で陽性
		マウス小核試験 陰性
		Rec-assay 陰性
G	ラット ♂ 631、♀ 537	Ames test 陰性 (±S-9Mix)
I	ラット ♂2399、♀1585	Ames test 陰性 (±S-9Mix)
J	ラット ♂ 251、♀ 191	Ames test 陰性 (±S-9Mix)
N	ラット ♂1148、♀1072	Ames test 陰性 (±S-9Mix)

表 3 毒性試験用原体の分析結果

		Lot No.759	Lot No.850
有効成分	フルオルイミド		
原体混在物			

・Lot No.759 は資料T-23 (ラット催奇形性試験, , 1987年)、資T-27 (in vitro細胞遺伝学試験, , 1986年) 及びT-28 (マウス小核試験, , 1986年) に使用された。

・Lot No.850 は資料T-17 (ラット慢性・発癌性試験, , 1989年) に使用された。



(1) 代謝物の急性毒性

1) [E-H]のラットにおける急性経口毒性試験 (資料I-1)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1988年

検体の純度：

試験動物：SD系ラット、1群雌雄各5匹  
5週齢（体重：雄103～118g、雌97～108g）

試験期間：14日間観察

試験方法：検体をオリーブ油に懸濁し、投与前1晩絶食させた動物に体重1kg  
当り10～31mlを金属製胃ゾンデを用い強制経口投与した。

試験項目：中毒症状及び生死を14日間観察し、死亡動物及び試験終了時における  
全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

体重は投与直前、投与3、7、11及び14日後に測定し、死亡動物につ  
いては発見時に測定した。

試験結果：

	雄	雌
投与量 (mg/kg)	2500, 3125, 3906, 4883, 6104, 7629	
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	5709	5259
95%信頼限界	5459～5969	4379～6772
死亡開始時間及び 終了時間	投与3日後 投与4日後	
症状発現及び 消失時期	投与15分後 投与12日後	投与15分後 投与14日後
死亡例の認められなかつ た最高投与量 (mg/kg)	4883	2500

中毒症状として、雌雄とも全群に自発運動量の減少、うずくまり又は  
横たわり、3125 mg/kg 以上の群でチアノーゼが認められた。雌雄と  
も投与3日後に2500及び3125 mg/kg群で体重の増加抑制、3906 mg/kg  
以上の群で体重の減少が認められたが、投与7日以降は雌の  
7629 mg/kg群の生存1例を除いて全群とも順調に増加した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

肉眼的病理検査において、死亡動物に胃内に投与液の残留及び肺の灰緑色化が認められた。

病理組織学的検査において、死亡動物に肺のうっ血及び水腫、脾臓にうっ血が認められた。

2) [E-H]のマウスにおける急性経口毒性試験 (資料 I-2)

試験機関 :

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1988 年

検体の純度 :

試験動物 : ICR 系マウス、1 群雌雄各 5 匹

5 週齢 (体重 : 雄 26.8~28.4 g, 雌 20.8~21.9 g)

試験期間 : 14 日間観察

試験方法 : 検体をオリーブ油に懸濁し、投与前 4 時間絶食させた動物に体重 1 kg 当たり 10 又は 20 ml を金属製胃ゾンデを用い強制経口投与した。

試験項目 : 中毒症状及び生死を 14 日間観察し、試験終了時における全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

体重は投与直前、投与 3, 7, 11 及び 14 日間後に測定した。

試験結果 :

	雄	雌
投与量 (mg/kg)	2500, 5000	
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	5,000 以上	
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし	
症状発現及び消失時期	投与 15 分後 投与 1 日後	投与 15 分後 投与 3 日後
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	5000	

中毒症状として、雄雌とも全群に自発運動量の減少、うずくまり及びチアノーゼが認められた。

雄雌とも全群の投与 3~7 日後に体重の減少及び増加抑制傾向が認められたが、以後順調に増加した。

肉眼的病理検査において、脾臓の腫大が認められた。

病理組織学的検査において、脾臓に色素貧食細胞の増加が認められた。

3) [E-Na]のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 I-3)

試験機関 :

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1987 年

検体の純度 :

試験動物 : SD 系ラット、1 群雌雄各 5 匹  
5 週齢 (体重 : 雄 117~129 g, 雌 100~111 g)

試験期間 : 14 日間観察

試験方法 : 検体を水に溶解し、投与前 1 晩絶食させた動物に体重 1 kg 当り 10 ml を金属製胃ゾンテを用い強制経口投与した。

中毒症状及び生死を 14 日間観察し、死亡動物及び試験終了時における全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

体重は投与直前、投与 3, 7, 11 及び 14 日後に測定し、死亡動物については発見時に測定した。

試験結果 :

	雄	雌
投与量 (mg/kg)	1923, 2500, 3250, 4225, 5493, 7140	
LD <sub>50</sub> (mg/kg) 95%信頼限界	4882 3825~7586	4303 3491~5098
死亡開始時間及び 終了時間	投与 4 時間後 投与 4 日間後	投与 2 時間後 投与 6 日後
症状発現及び 消失時期	投与 15 分後 投与 4 日後	投与 15 分後 投与 6 日後
死亡例の認められなかつた 最高投与量 (mg/kg)	1923	3250

中毒症状として、雌雄とも 3250 mg/kg 以上の群に自発運動量の減少、うずくまり及び横たわりが認められ、5493 mg/kg 以上の群ではこれらの症状に加えて眼瞼下垂も認められた。生存動物の体重は雌雄とも投与 3 日後に 4225 mg/kg 群で増加抑制が認められたが、以後は順調に増加した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

肉眼的病理検査において、死亡動物に消化管障害が認められたが、生存動物については異常は認められなかった。

4) [E-Na]のマウスにおける急性経口毒性試験 (資料 I-4)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1987年

検体の純度：

試験動物：ICR系マウス、1群雌雄各5匹  
5週齢（体重：雄25.8～30.1g、雌20.6～23.2g）

試験期間：14日間観察

試験方法：検体を水に溶解し、投与前4時間絶食させた動物に体重1kg当り10mlを金属製胃ゾンテを用い強制経口投与した。  
中毒症状及び生死を14日間観察し、死亡動物及び試験終了時における全生存動物について肉眼的病理検査を行った。  
体重は投与直前、投与3、7、11及び14日後に測定し、死亡動物については発見時に測定した。

試験結果：

	雄	雌
投与量 (mg/kg)	1347, 1751, 2276, 2959, 3846, 5000, 6500, 8450	1347, 1751, 2276, 2959, 3846, 5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg) 95%信頼限界	4157 3529～4901	3189 2387～4833
死亡開始時間及び 終了時間	投与2時間後 投与2日後	投与2時間後 投与6日後
症状発現及び 消失時期	投与15分後 投与2日後	投与15分後 投与6日後
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2959	1751

中毒症状として、雌雄とも2276mg/kg以上の群に自発運動量の減少、うずくまり、横たわり、及び眼瞼下垂が認められた。

生存動物の体重は雌雄各2例で用量依存性のない軽度の体重増加の抑制が認められた以外、全群順調に増加した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

肉眼的病理検査において、雌雄とも 2276 mg/kg 以上の群の死亡動物に消化管障害が認められたが、生存動物については異常は認められなかった。

5) [F]のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 I-5)

試験機関：

報告書作成年：1987年

検体の純度：

試験動物：F344系ラット、1群雌雄各5匹  
7週齢（体重：雄118～141g，雌96～111g）

試験期間：14日間観察

試験方法：検体を0.5%CMC水溶液に懸濁し、投与前16時間絶食させた動物に体重1kg当り10mlの投与液量で金属製胃ゾンテを用い強制経口投与した。

中毒症状及び生死を14日間観察し、死亡動物及び試験終了時における全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

体重は投与直前、投与3、7及び14日後に測定し、死亡動物については発見時に測定した。

試験結果：

性別	雄	雌
投与量 (mg/kg)	317, 343, 357, 371, 385, 398	264, 317, 343, 357, 371, 398
LD <sub>50</sub> (mg/kg) 95%信頼限界	363 344～383	346 323～369
死亡開始時間及び 終了時間	投与2日後 投与4日後	投与1日後 投与5日後
症状発現及び 消失時期	投与1時間後 投与3日後	投与1時間後 投与3日後
死亡例の認められな かった最高投与量 (mg/kg)	317	264

中毒症状として、雌雄とも自発運動量減少、抑うつ、腹臥、眼出血、鼻出血、流涎及び昏睡が見られ、これらの症状の大部分は投与後24時間以内に発現した。

生存動物の体重増加は、投与7日後及び14日後のいずれも増加抑制の傾向は見られなかった。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

死亡及び生存動物の剖検では、死亡動物の全例に小腸内出血、雄の大部分及び雌の少数例に胸腺出血及び膀胱出血が見られたが、生存動物では異常は見られなかった。

6) [G]のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 I-5)

試験機関 :

報告書作成年 : 1987 年

検体の純度 :

試験動物 : F344 系ラット、1 群雌雄各 5 匹  
7 週齢 (体重 : 雄 129~155 g, 雌 95~119 g)

試験期間 : 14 日間観察

試験方法 : 検体を 0.5%CMC 水溶液に懸濁し、投与前 16 時間絶食させた動物に  
体重 1 kg 当り 10 ml の投与液量で金属製胃ゾンテを用い強制経口投  
与した。

中毒症状及び生死を 14 日間観察し、死亡動物及び試験終了時におけ  
る全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

体重は投与直前、投与 3, 7 及び 14 日後に測定し、死亡動物につい  
ては発見時に測定した。

試験結果 :

性別	雄	雌
投与量 (mg/kg)	400, 500, 615, 735, 800, 900	400, 450, 500, 615, 735, 900
LD <sub>50</sub> (mg/kg) 95%信頼限界	631 499~798	537 412~700
死亡開始時間及び 終了時間	投与 1 日後 投与 4 日後	投与 1 日後 投与 3 日後
症状発現及び 消失時期	投与 1 時間後 投与 3 日後	投与 1 時間後 投与 2 日後
死亡例の認められな かった最高投与量 (mg/kg)	400	400

中毒症状として、雌雄とも自発運動量減少、抑うつ、腹臥、眼出血、  
鼻出血、流涎及び昏睡が見られ、これらの症状の大部分は投与後 24  
時間以内に発現した。

生存動物の体重増加は、投与 7 日後及び 14 日後のいずれも増加抑制  
の傾向は見られなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

死亡及び生存動物の剖検では、死亡動物の雌雄に胃内出血が見られたが、生存動物では異常は見られなかった。

7) [I]のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 I-5)

試験機関 :

報告書作成年 : 1987 年

検体の純度 :

試験動物 : F344 系ラット、1 群雌雄各 5 匹  
7 週齢 (体重 : 雄 130~162 g, 雌 93~114 g)

試験期間 : 14 日間観察

試験方法 : 検体を 0.5%CMC 水溶液に懸濁し、投与前 16 時間絶食させた動物に体重 1 kg 当り 10 ml の投与液量で金属製胃ゾンテを用い強制経口投与した。

中毒症状及び生死を 14 日間観察し、死亡動物及び試験終了時における全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

体重は投与直前、投与 3, 7 及び 14 日後に測定し、死亡動物については発見時に測定した。

試験結果 :

性別	雄	雌
投与量 (mg/kg)	1650, 1875, 2223, 2445, 2616	1504, 1585, 1700, 1925, 2250
LD <sub>50</sub> (mg/kg) 95%信頼限界	2399 1986~2897	1585 1443~1741
死亡開始時間及び終了時間	投与 1 日後 投与 3 日後	投与 1 日後 投与 4 日後
症状発現及び消失時期	投与 1 時間後 投与 3 日後	投与 1 時間後 投与 4 日後
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	1650	—

中毒症状として、雄で自発運動量減少、下痢、鼻出血、抑うつ、腹臥、眼出血及び昏睡が見られ、雌では下痢、鼻出血、抑うつ、腹臥、眼出血が見られた。これらの症状の大部分は投与後 24 時間以内に発現した。

生存動物の体重増加は、投与 7 日後に 2616mg/kg 群の雄 1 例で増加抑制傾向が見られた以外はいずれも正常であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

死亡及び生存動物の剖検では、死亡動物の雌雄の大部分に胸腺出血が見られたが、生存動物では異常は見られなかった。

8) [J]のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 I-5)

試験機関：

報告書作成年：1987年

検体の純度：

試験動物： F344系ラット、1群雌雄各5匹  
7週齢（体重：雄130～157g、雌93～110g）

試験期間： 14日間観察

試験方法： 検体を0.5%CMC水溶液に懸濁し、投与前16時間絶食させた動物に体重1kg当り10mlの投与液量で金属製胃ゾンテを用い強制経口投与した。

中毒症状及び生死を14日間観察し、死亡動物及び試験終了時における全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

体重は投与直前、投与3、7及び14日後に測定し、死亡動物については発見時に測定した。

試験結果：

性別	雄	雌
投与量 (mg/kg)	200, 214, 240, 265, 280, 300	145, 160, 176, 194, 213, 234
LD <sub>50</sub> (mg/kg) 95%信頼限界	251 224～282	191 166～220
死亡開始時間及び 終了時間	投与1日後 投与4日後	投与1日後 投与3日後
症状発現及び 消失時期	投与1時間後 投与3日後	投与1時間後 投与3日後
死亡例の認められ なかった最高投与 量 (mg/kg)	200	145

中毒症状として、雌雄とも自発運動量減少、抑うつ、腹臥、鼻出血、流涎及び昏睡が見られ、これらの症状の大部分は投与後24時間以内に発現した。

生存動物の体重増加は、投与7日後及び14日後のいずれも増加抑制の傾向は見られなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

死亡及び生存動物の剖検では、死亡動物の雄の大部分に小腸内出血、少数例に肝の退色及び肥大が、雌の大部分に小腸内出血及び肝の退色が見られたが、生存動物では異常は見られなかった。

9) [N]のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 I-5)

試験機関 :

報告書作成年 : 1987 年

検体の純度 :

試験動物 : F344 系ラット、1 群雌雄各 5 匹  
7 週齢 (体重 : 雄 133~166 g、雌 90~123 g)

試験期間 : 14 日間観察

試験方法 : 検体を 0.5%CMC 水溶液に懸濁し、投与前 16 時間絶食させた動物に体重 1 kg 当り 10 ml の投与液量で金属製胃ゾンテを用い強制経口投与した。

中毒症状及び生死を 14 日間観察し、死亡動物及び試験終了時における全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

体重は投与直前、投与 3、7 及び 14 日後に測定し、死亡動物については発見時に測定した。

試験結果 :

性 別	雄	雌
投与量 (mg/kg)	750, 835, 1067, 1206, 1295, 1425	720, 850, 1080, 1188, 1283, 1411
LD <sub>50</sub> (mg/kg) 95%信頼限界	1148 896~1470	1072 924~1244
死亡開始時間及び 終了時間	投与 2 日後 投与 3 日後	投与 2 日後 投与 3 日後
症状発現及び 消失時期	投与 1 時間後 投与 3 日後	投与 1 時間後 投与 3 日後
死亡例の認められ なかつた最高投与 量 (mg/kg)	750	720

中毒症状として、雌雄とも自発運動量減少、抑うつ、腹臥及び昏睡が見られ、更に雄の少数例で眼出血が見られ、これらの症状の大部分は投与後 24 時間以内に発現した。

生存動物の体重増加は、投与 7 日後及び 14 日後のいずれも増加抑制の傾向は見られなかつた。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

死亡及び生存動物の剖検では、死亡動物の雄の大部分に小腸内出血及び膀胱出血が見られ、雌の全例に膀胱出血、少数例に胃、小腸内出血が見られたが、生存動物では異常は見られなかった。

(2) 代謝物の変異原性

1) [E-H]の細菌を用いた復帰変異試験 (資料 I-6)

試験機関 :

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1987 年

検体の純度 :

試験方法 : ヒスチジン要求性サルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA 98、TA 100, TA 1535, TA 1537) 及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* (WP2 *uvrA*<sup>-</sup>) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在下及び非存在下で Ames らの方法で変異原性を検定した。試験は 1 濃度あたり 2 回行い、濃度範囲等を予備試験で確認し本試験を行った。

これらのことから

本試験の最高投与量は S-9 Mix の有無にかかわらず 5000 µg/プレートとした。

尚、陽性対照として以下の化合物を用いた。

略称	化学名
AF-2	2- (2-フリル) -3- (5-ニトロ-2-フリル) アクリルアミド
NaN <sub>3</sub>	アジ化ナトリウム
ENNG	N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン
9-AA	9-アミノアクリジン
2-AA	2-アミノアントラセン
BP	ベンゾ [a] ピレン

予備試験の結果表

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}$ / プレート)	S-9 Mix の有無	復帰変異数 (コロニー数/プレート)				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA 100	TA 1535	WP2 $uvrA^-$	TA 98	TA 1537
対 照 (DMSO)		—	143 125 (134)	10 15 (13)	12 19 (16)	21 18 (20)	4 4 (4)
検 体 (E-H)	50	—	125 135 (130)	11 14 (13)	16 11 (14)	21 20 (21)	5 8 (7)
	100	—	153 125 (139)	20 13 (17)	19 13 (16)	17 24 (21)	7 4 (6)
	500	—	150 122 (136)	21 12 (17)	17 19 (18)	19 17 (18)	6 6 (6)
	1000	—	127 161 (144)	9 12 (11)	17 15 (16)	12 24 (18)	7 7 (7)
	2000	—	142 141 (142)	14 10 (12)	10 23 (17)	27 28 (28)	7 6 (7)
	5000	—	81 C 92 (87)	11 C 7 (9)	16 C 21 (19)	12 C 11 (12)	0 C※ 1 (1)
陽性 対照	S9Mixを 必要とし ないもの	名 称	AF-2	NaN <sub>3</sub>	ENNG	AF-2	9-AA
		濃度 ( $\mu\text{g}$ /プレート)	0.01	0.5	2	0.1	80
		コロニー数/ プレート	702 621 (662)	347 391 (369)	1092 904 (998)	317 428 (373)	691 419 (555)
対 照 (DMSO)		+	149 166 (158)	8 11 (10)	17 29 (23)	49 61 (55)	4 3 (4)
検 体 (E-H)	50	+	156 141 (149)	11 10 (11)	18 17 (18)	59 63 (61)	10 5 (8)
	100	+	169 190 (180)	10 11 (11)	15 27 (21)	48 54 (51)	12 9 (11)
	500	+	141 142 (142)	7 8 (8)	23 25 (24)	38 40 (39)	8 11 (10)
	1000	+	144 157 (151)	11 13 (12)	20 18 (19)	42 61 (52)	11 5 (8)
	2000	+	144 165 (155)	11 9 (10)	17 21 (19)	53 50 (52)	6 5 (6)
	5000	+	130 C 103 (117)	12 C 11 (12)	16 C 13 (15)	26 C 30 (28)	6 C 6 (6)
陽性 対照	S9Mixを 必要とし ないもの	名 称	BP	2-AA	2-AA	BP	BP
		濃度 ( $\mu\text{g}$ /プレート)	5	2	20	5	5
		コロニー数/ プレート	735 797 (766)	236 292 (264)	1131 1081 (1106)	219 168 (194)	67 77 (72)

( ) 内の数値は平均値。※は菌の生育阻害。Cは結晶析出。

本試験の結果表

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}$ / プレート)	S-9 Mix の有無	復帰変異数 (コロニー数/プレート)				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA 100	TA 1535	WP2 $uvrA^-$	TA 98	TA 1537
対照 (DMSO)		-	152 156 (154)	9 16 (13)	22 21 (22)	17 15 (16)	11 5 (8)
検体 (E-H)	78	-	143 136 (140)	12 19 (16)	( )	17 14 (16)	4 7 (6)
	156	-	109 139 (124)	13 17 (15)	( )	12 9 (11)	8 10 (9)
	313	-	133 154 (144)	14 13 (14)	23 24 (24)	16 14 (15)	13 14 (14)
	625	-	143 158 (151)	17 11 (14)	13 21 (17)	21 16 (19)	10 15 (13)
	1250	-	104 135 (120)	12 6 (9)	16 14 (15)	14 13 (14)	16 14 (15)
	2500	-	93 C 123 (108)	10 C 7 (9)	24 C 12 (18)	0 C※ 0 (0)	10 C 6 (8)
	5000	-	18 C※ 35 (27)	0 C※ 0 (0)	7 C 12 (10)	0 C※ 0 (0)	15 C※ 3 (9)
陽性 対照	S9Mixを 必要とし ないもの	名 称	AF-2	NaN <sub>3</sub>	ENNG	AF-2	9-AA
		濃度 ( $\mu\text{g}$ /プレート)	0.01	0.5	2	0.1	80
		コロニー数/ プレート	555 449 (502)	389 422 (406)	245 242 (244)	289 327 (308)	400 364 (382)
対照 (DMSO)		+	130 146 (138)	11 9 (10)	29 17 (23)	38 37 (38)	9 12 (11)
検体 (E-H)	313	+	165 130 (148)	14 14 (14)	19 15 (17)	43 35 (39)	13 10 (12)
	625	+	150 139 (145)	22 10 (16)	21 32 (27)	33 32 (33)	12 5 (9)
	1250	+	139 131 (135)	18 8 (13)	28 18 (23)	40 41 (41)	8 14 (11)
	2500	+	136 C 121 (129)	10 C 6 (8)	24 C 18 (21)	39 C 38 (39)	13 C 8 (11)
	5000	+	107 C 110 (109)	14 C 7 (11)	20 C 19 (20)	19 C 11 (15)	8 C 8 (8)
陽性 対照	S9Mixを 必要とし ないもの	名 称	BP	2-AA	2-AA	BP	BP
		濃度 ( $\mu\text{g}$ /プレート)	5	2	20	5	5
		コロニー数/ プレート	638 724 (681)	642 321 (482)	1330 1112 (1221)	177 188 (183)	74 83 (79)

( ) 内の数値は平均値。※は菌の生育阻害。Cは結晶析出。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

検体は S-9 Mix 存在下においては、最高投与濃度 5000 µg/プレートにおいても復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。又、S-9 Mix 非存在下においては、WP2 *uvrA*<sup>-</sup> 菌株は最高投与濃度 5000 µg/プレート、TA 100、TA 1535 及び TA 1537 菌株は抗菌活性を示さない最高投与濃度 1250、TA 98 菌株は抗菌活性を示さない最高投与濃度 1250 µg/プレートで復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

一方、陽性対照として用いた AF-2、NaN<sub>3</sub>、ENNG、9-AA、2-AA 及び BP ではすべての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

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

2) [E-Na]の細菌を用いた復帰変異試験

(資料 I-7)

試験機関 :

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1987 年

検体の純度 :

試験方法 : ヒスチジン要求性サルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537) 及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* (WP2 *uvrA*<sup>-</sup>) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在下及び非存在下で Ames らの方法で変異原性を検定した。試験は 1 濃度あたり 2 回行い、濃度範囲等を予備試験で確認し本試験を行った。検体を溶解させるため、精製水を用い、S-9Mix の有無に関わらず 156~5000 µg/プレートの範囲の 6 濃度で本試験を行った。

尚、陽性対照として以下の化合物を用いた。

略称	化学名
AF-2	2- (2-フリル) -3- (5-ニトロ-2-フリル) アクリルアミド
NaN <sub>3</sub>	アジ化ナトリウム
ENNG	N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン
9-AA	9-アミノアクリジン
2-AA	2-アミノアントラセン
BP	ベンゾ [a] ピレン

試験結果 : 結果を次頁に表示した。

検体は代謝活性化を含め最高投与濃度である 5000 µg/プレートにおいても復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

一方、陽性対照として用いた AF-2、NaN<sub>3</sub>、ENNG、9-AA、2-AA 及び BP ではすべての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果により、代謝物[E-Na]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日本農薬株式会社にある。

本試験の結果表

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/$ プレート)	S-9 Mix の有無	復帰変異数 (コロニー数/プレート)				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA 100	TA 1535	WP2 <i>uvrA</i> <sup>-</sup>	TA 98	TA 1537
対 照 (水)		-	136 136 (136)	19 15 (17)	19 22 (21)	18 20 (19)	7 7 (7)
検 体 (E-Na)	156	-	116 149 (133)	19 20 (20)	22 21 (22)	22 27 (25)	7 7 (7)
	313	-	137 114 (126)	15 13 (14)	20 19 (20)	22 20 (21)	11 9 (10)
	625	-	140 119 (130)	24 22 (23)	16 13 (15)	22 17 (20)	6 7 (7)
	1250	-	124 139 (132)	17 22 (20)	14 17 (16)	33 21 (27)	8 10 (9)
	2500	-	140 149 (145)	17 16 (17)	23 10 (17)	33 27 (30)	15 6 (11)
	5000	-	132 147 (140)	15 15 (15)	15 17 (16)	26 26 (26)	12 ※ 11 (12)
陽性 対照	S9Mixを 必要とし ないもの	名 称	AF-2	NaN <sub>3</sub>	ENNG	AF-2	9-AA
		濃度 ( $\mu\text{g}/$ プレート)	0.01	0.5	2	0.1	80
		コロニー数/ プレート	592 484 (538)	355 321 (338)	212 236 (224)	313 315 (314)	328 335 (332)
対 照 (水)		+	163 161 (162)	12 15 (14)	20 18 (19)	45 49 (47)	15 8 (12)
検 体 (E-Na)	156	+	180 173 (177)	22 12 (17)	23 17 (20)	62 75 (69)	17 12 (15)
	313	+	146 188 (167)	19 23 (21)	10 18 (14)	56 65 (61)	10 10 (10)
	625	+	151 161 (156)	20 9 (15)	18 23 (21)	56 66 (61)	16 14 (15)
	1250	+	172 186 (179)	12 19 (16)	22 13 (18)	71 68 (70)	17 11 (14)
	2500	+	170 218 (194)	9 18 (14)	16 15 (16)	87 64 (76)	10 18 (14)
	5000	+	175 153 (164)	20 20 (20)	23 21 (22)	82 66 (74)	10 12 (11)
陽性 対照	S9Mixを 必要とす るもの	名 称	BP	2-AA	2-AA	BP	BP
		濃度 ( $\mu\text{g}/$ プレート)	5	2	20	5	5
		コロニー数/ プレート	1648 1602 (1625)	259 223 (241)	1595 1614 (1605)	772 806 (789)	297 244 (271)

( ) 内の数値は平均値。※は菌の生育阻害。

3) [F]の細菌を用いた復帰変異試験

(資料 I-8)

試験機関 :

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1987 年

検体の純度 :

試験方法 : ヒスチジン要求性サルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537) 及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* (WP2 *uvrA*<sup>-</sup>) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在下及び非存在下で Ames らの方法で変異原性を検定した。試験は 1 濃度あたり 2 回行い、濃度範囲等を予備試験で確認し本試験を行った。検体を溶解させるため DMSO を用い、S-9 Mix の有無に関わらず 313~5000 µg/プレートの範囲の 5 濃度で本試験を行った。尚、陽性対照として以下の化合物を用いた。

略称	化学名
AF-2	2- (2-フリル) -3- (5-ニトロ-2-フリル) アクリルアミド
NaN <sub>3</sub>	アジ化ナトリウム
ENNG	N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン
9-AA	9-アミノアクリジン
2-AA	2-アミノアントラセン
BP	ベンゾ [a] ピレン

試験結果 : 結果を次頁に表示した。

検体は、TA 98 菌株の S-9 Mix 存在下の 625 µg/プレート以上の濃度で溶媒対照に比べて復帰変異コロニー数が 2 倍以上明らかな増加を示し、用量反応性を示した。その他の検定菌株には復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

一方、陽性対照として用いた AF-2、NaN<sub>3</sub>、ENNG、9-AA、2-AA 及び BP ではすべての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果により、代謝物[F]は代謝活性化を含む本試験条件下で TA 98 菌株の S-9 Mix 存在下においてのみ復帰変異誘発性を有すると判断される。



本試験の結果表

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}$ / プレート)	S-9 Mix の有無	復帰変異数 (コロニー数/プレート)				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA 100	TA 1535	WP2 <i>uvrA</i> <sup>-</sup>	TA 98	TA 1537
対照 (DMSO)		-	135 130 (133)	18 18 (18)	14 27 (21)	29 17 (23)	6 6 (6)
検体 (F)	313	-	153 106 (130)	24 17 (21)	11 20 (16)	26 19 (23)	7 9 (8)
	625	-	132 142 (137)	18 27 (23)	18 14 (16)	16 27 (22)	9 4 (7)
	1250	-	123 121 (122)	24 20 (22)	16 19 (18)	22 17 (20)	11 11 (11)
	2500	-	139 125 (132)	22 14 (18)	16 17 (17)	22 21 (22)	9 7 (8)
	5000	-	125 112 (119)	14 13 (14)	19 21 (20)	16 22 (19)	6 13 (10)
陽性 対照	S9Mixを 必要とし ないもの	名 称	AF-2	NaN <sub>3</sub>	ENNG	AF-2	9-AA
		濃度 ( $\mu\text{g}$ /プレート)	0.01	0.5	2	0.1	80
		コロニー数/ プレート	562 568 (565)	395 460 (428)	265 235 (250)	476 476 (476)	741 650 (696)
対照 (DMSO)		+	130 129 (130)	14 13 (14)	25 14 (20)	45 60 (53)	14 16 (15)
検体 (F)	313	+	135 146 (141)	16 12 (14)	15 20 (18)	97 69 (83)	16 20 (18)
	625	+	150 158 (154)	7 17 (12)	21 11 (16)	119 131 (125)	20 15 (18)
	1250	+	197 194 (196)	17 15 (16)	26 15 (21)	173 175 (174)	24 22 (23)
	2500	+	198 198 (198)	14 34 (24)	19 24 (22)	235 236 (236)	28 15 (22)
	5000	+	189 183 (186)	16 14 (15)	19 18 (19)	247 242 (245)	21 17 (19)
陽性 対照	S9Mixを 必要とす るもの	名 称	BP	2-AA	2-AA	BP	BP
		濃度 ( $\mu\text{g}$ /プレート)	5	2	20	5	5
		コロニー数/ プレート	1570 1602 (1586)	208 262 (235)	1399 1283 (1341)	742 821 (782)	284 235 (260)

( ) 内の数値は平均値。

4) [F]の細菌を用いた復帰変異試験

(資料 I-10)

試験機関 :

報告書作成年 : 1987 年

検体の純度 :

試験方法 : ヒスチジン要求性サルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537, TA 102) 及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* (WP2 *uvrA*<sup>-</sup>) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在下及び非存在下で Ames らの方法で変異原性を検定した。検体を溶解させるため DMSO を用い、S-9 Mix 非存在下では 10~10000 µg/プレート の範囲の 7 濃度、S-9 Mix 存在下では 50~10000 µg/プレート の範囲の 6 濃度で行った。試験は 1 濃度あたり 2 回行った。

尚、陽性対照として以下の化合物を用いた。

略称	化学名
ENNG	N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン
9ACR	9-アミノアクリジン
CHPO	キューメンヒドロパーオキシド
AF-2	2- (2-フリル) -3- (5-ニトロ-2-フリル) アクリルアミド
2-AT	2-アミノアントラセン
BP	ベンゾ [a] ピレン
DHAQ	1,8-ジヒドロキシアントラキノン

試験結果 : 結果を次頁に表示した。

S-9 Mix 非存在下では供試した全ての菌株に対して復帰変異コロニー数の増加は認められなかったが、S-9 Mix 存在下で TA 98 が 500, 1000 及び 5000 µg/プレート の各濃度で溶媒対照と比較して有意な復帰変異コロニー数の増加を示した。

陽性対照として用いた ENNG, 9ACR, CHPO, 2-AT, BP 及び DHAQ ではすべての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果により、代謝物[F]は S-9 Mix 存在下で TA 98 に復帰変異誘発性を有すると判断される。

本試験の結果表

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}$ / プレート)	S-9 Mix の有無	復帰変異数 (コロニー数/プレート)					
			塩基対置換型			フレームシフト型		その他
			TA 100	TA 1535	WP2 <i>uvrA</i> <sup>-</sup>	TA 98	TA 1537	TA 102
対照 (DMSO)		—	82 77 (80)	9 8 (9)	15 12 (14)	17 19 (18)	6 7 (7)	205 191 (198)
検体 (F)	10	—		11 9 (10)				
	50	—	77 91 (84)	10 8 (9)	12 9 (11)	18 24 (21)	6 7 (7)	251 219 (235)
	100	—	84 73 (79)	11 9 (10)	8 13 (11)	18 22 (20)	6 7 (7)	211 220 (216)
	500	—	96 84 (90)	8 8 (8)	14 14 (14)	19 18 (19)	9 11 (10)	210 213 (212)
	1000	—	96 81 (89)	12 11 (12)	9 12 (11)	23 21 (22)	7 6 (7)	212 193 (203)
	5000	—	94 108 (101)	6 ※ 2 (4)	9 12 (11)	20 27 (24)	6 8 (7)	191 192 (192)
	10000	—	0 ※ 1 (1)		5 ※ 2 (4)	0 ※ 0 (0)	3 ※ 5 (4)	12 ※ 3 (8)
陽性対照	S9Mixを 必要としないもの	名称	AF-2	ENNG	AF-2	AF-2	9-ACR	CHPO
		濃度 ( $\mu\text{g}$ /プレート)	0.01	5	0.01	0.1	80	100
		コロニー数/ プレート	826 798 (812)	924 786 (855)	126 126 (126)	470 434 (452)	949 966 (958)	491 474 (483)
対照 (DMSO)		+	86 97 (92)	14 12 (13)	11 10 (11)	23 24 (24)	15 16 (16)	244 242 (243)
検体 (F)	50	+	93 90 (92)	11 17 (14)	13 14 (14)	31 33 (32)	15 15 (15)	257 257 (257)
	100	+	105 92 (99)	20 16 (18)	13 10 (12)	33 28 (31)	15 20 (18)	215 248 (232)
	500	+	101 115 (108)	15 13 (14)	14 15 (15)	64 71 (68)	13 14 (14)	223 266 (245)
	1000	+	125 117 (121)	14 13 (14)	12 15 (14)	115 137 (126)	16 17 (17)	212 216 (214)
	5000	+	126 133 (130)	14 14 (14)	13 13 (13)	270 266 (268)	17 14 (16)	247 249 (248)
	10000	+	50 ※ 53 (52)	9 ※ 8 (9)	12 ※ 9 (11)	30 ※ 128 (79)	11 ※ 12 (12)	136 ※ 188 (162)
陽性対照	S9Mixを 必要とするもの	名称	BP	2-AT	2-AT	BP	BP	DHAQ
		濃度 ( $\mu\text{g}$ /プレート)	5	2	80	5	5	30
		コロニー数/ プレート	829 744 (787)	269 220 (245)	566 598 (582)	335 323 (329)	71 70 (71)	539 578 (559)

( ) 内の数値は平均値。※は菌の生育阻害。空欄は検査せず。

5) [F]のマウスを用いた小核試験

(資料 I-9)

試験機関 :

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1987 年

検体の純度 :

試験動物 : ICR 系マウス、1 群雄 6 匹、8 週齢 (体重 : 雄 31.6~35.6 g)

試験方法 : 検体をオリーブ油と混合して動物に単回強制経口投与し、小核試験を実施した。

以上のことから、本試験は、検体を 104, 207 及び 414 mg/kg の用量で 1 回強制経口投与し、骨髓細胞標本を投与 24 時間後に作製した。

標本は動物あたりの全赤血球 (多染性赤血球及び正染性赤血球) 1000 個にしめる多染性赤血球の出現頻度を調べ、そのうち小核を持つ細胞 (MNPCE) 数を数えた。

検体投与群において小核を持つ多染性赤血球数が陰性対照群と比較して有意に高く、しかも検体用量の増加にともなって MNPCE 数の有意な増加 (用量反応性) が認められる場合を陽性と判断した。

陽性対照としては、シクロフォスファミド (CP) を 40 mg/kg の用量で 1 回強制経口投与した。

試験結果 : 結果を次頁に表示した。

	用量 (mg/kg)	動物 数	多染性 赤血球 観察数	MNPCE 数と 出現頻度 (%±S.D.)	多染性赤血 球出現頻度 (%±S.D.)
陰性対照群 (オリーブ油)	0	6	6000	7 (0.12±0.08)	49.8±4.8
検体投与群 (F)	104	6	6000	11 (0.18±0.21)	53.6±11.0
	207	6	6000	12 (0.20±0.13)	44.1±9.2
	414	6	6000	9 (0.15±0.14)	↑ 57.1±4.0
陽性対照群 (CP)	40	6	6000	192↑ (3.20±2.29)	51.8±13.7

↑ : P<0.01 (Kastenbaum & Bowman の推計学的方法)

↑ : P<0.05 (t 検定)

検体投与群においては、小核を持つ多染性赤血球数は増加せず、多染性赤血球出現頻度も減少しなかった。即ち、検体は小核を誘発せず、マウスの骨髄造血機能を抑制しないことを示唆している。一方、陽性対照として用いたシクロフォスファミド (CP) では著しい小核の誘発が認められた。

以上の結果から、代謝物[F]検体はマウスを用いた小核試験において小核を誘発せず、*in vivo* 染色体異常誘発性はないと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

6) [F]の細菌を用いた DNA 修復試験

(資料 I-11)

試験機関 :

報告書作成年 : 1989 年

検体の純度 :

試験方法 : 枯草菌 (*Bacillus subtilis*) の組換修復機構保持株 (H-17) と欠損株 (M-45) を用い、Rec-assay 法で DNA 損傷の誘発性を検定した。  
検体を溶解するため DMSO を用いた。10000 µg/disk を最高投与量とした。

試験結果 :

薬物	濃度 (µg/disk)	阻止域 (mm)		差 (mm)
		H-17	M-45	
対照 (DMSO)		0	0	0
検体	50	0	0	0
	100	0	0	0
	200	0	0	0
	500	0	1	1
	1000	9	11	2
	2000	17	19	2
	5000	24	24	0
	10000	40	40	0
陰性対照 (Kanamycin)	10	7	7	0
陽性対照 (Mitomycin C)	1	10	18	8

検体投与群においては、両株に対する生育阻止域は最高投与濃度 10000 µg/disk までそれぞれの菌株で同様の距離を示した。  
一方、陽性対照として用いた Mitomycin C では両株の間に著明な生育阻止の差が生じた。

以上の結果より、代謝物[F]は DNA 損傷性がないと判断される。

7) [G]の細菌を用いた復帰変異試験

(資料 I-10)

試験機関 :

報告書作成年 : 1987 年

検体の純度 :

試験方法 : ヒスチジン要求性サルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA 98, TA100, TA1535, TA1537, TA102) 及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* [WP2 *uvrA*<sup>-</sup>] を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在下及び非存在下で Ames らの方法で変異原性を検定した。検体を溶解させるため、DMSO を用いた。検体の最高投与量は S-9 Mix 非存在下では 50000 µg/プレート、S-9 Mix 存在下では 10000 µg/プレートとした。試験は 1 濃度あたり 2 回行った。尚、陽性対照として以下の化合物を用いた。

略称	化学名
ENNG	N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン
9ACR	9-アミノアクリジン
CHPO	キュメンヒドロパーオキシサイド
AF-2	2- (2-フリル) -3- (5-ニトロ-2-フリル) アクリルアミド
2-AT	2-アミノアントラセン
BP	ベンゾ [a] ピレン
DHAQ	1,8-ジヒドロキシアントラキノン

試験結果 : 結果を次表に示した。

供試菌株の生育阻害がなかった濃度では S-9 Mix 添加の有無にかかわらず、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

一方、陽性対照として用いた ENNG, 9ACR, CHPO, 2-AT, BP 及び DHAQ ではすべての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

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

本試験の結果表

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}$ / プレート)	S-9 Mix の有無	復帰変異数 (コロニー数/プレート)					
			塩基対置換型			フレームシフト型		その他
			TA 100	TA 1535	WP2 <i>uvrA</i> <sup>-</sup>	TA 98	TA 1537	TA 102
対照 (DMSO)		-	135 145 (140)	4 6 (5)	18 22 (20)	37 37 (37)	22 22 (22)	210 193 (202)
検体 (G)	50	-	171 154 (163)				17 16 (17)	199 217 (208)
	100	-	152 144 (148)	7 9 (8)	18 25 (22)	34 28 (31)	20 19 (20)	206 203 (205)
	500	-	127 134 (131)	6 6 (6)	20 15 (18)	33 34 (34)	18 22 (20)	194 193 (194)
	1000	-	150 140 (145)	9 7 (8)	15 24 (20)	33 30 (32)	20 19 (20)	196 171 (184)
	5000	-	136 123 (130)	8 8 (8)	12 25 (19)	29 35 (32)	16 13 (15)	178 191 (185)
	10000	-	89 ※ 78 (84)	10 8 (9)	18 27 (23)	23 22 (23)	11 ※ 26 (19)	114 ※ 182 (148)
	50000	-		0 ※ 0 (0)	0 ※ 0 (0)	1 ※ 0 (1)		
陽性 対照	S9Mixを 必要とし ないもの	名 称	AF-2	ENNG	AF-2	AF-2	9-ACR	CHPO
		濃度 ( $\mu\text{g}$ /プレート)	0.01	5	0.01	0.1	80	100
		コロニー数/ プレート	523 487 (505)	924 786 (855)	520 451 (486)	528 502 (515)	1145 1117 (1131)	507 506 (507)
対照 (DMSO)		+	147 160 (154)	8 6 (7)	18 20 (19)	47 42 (45)	31 41 (36)	280 266 (273)
検体 (G)	10	+	166 144 (155)	12 11 (12)	23 14 (19)	37 36 (37)		315 305 (310)
	50	+	163 157 (160)	7 9 (8)	23 18 (21)	51 47 (49)	36 37 (37)	290 272 (281)
	100	+	172 157 (165)	10 11 (11)	33 33 (33)	37 42 (40)	38 40 (39)	271 287 (279)
	500	+	140 169 (155)	17 13 (15)	25 22 (24)	40 34 (37)	41 37 (39)	277 305 (291)
	1000	+	138 157 (148)	11 11 (11)	23 29 (26)	35 41 (38)	36 34 (35)	243 264 (254)
	5000	+	72 ※ 79 (76)	5 ※ 6 (6)	15 ※ 18 (17)	22 ※ 33 (28)	40 39 (40)	246 ※ 237 (242)
	10000	+					23 ※ 23 (23)	
陽性 対照	S9Mixを 必要とす るもの	名 称	BP	2-AT	2-AT	BP	BP	DHAQ
		濃度 ( $\mu\text{g}$ /プレート)	5	2	80	5	5	30
		コロニー数/ プレート	896 920 (908)	229 194 (212)	512 566 (539)	402 410 (406)	86 100 (93)	743 771 (757)

( ) 内の数値は平均値。※は菌の生育阻害。空欄は検査せず。



8) [I]の細菌を用いた復帰変異試験

(資料 I-10)

試験機関 :

報告書作成年 ; 1987 年

検体の純度 :

試験方法 : ヒスチジン要求性サルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537, TA 102) 及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* (WP2 *uvrA*<sup>-</sup>) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在下及び非存在下で Ames らの方法で変異原性を検定した。検体を溶解させるため、DMSO を用いた。検体の最高投与量は S-9 Mix の有無にかかわらず 500 µg/プレートとした。試験は1濃度あたり 2 回行った。尚、陽性対照として以下の化合物を用いた。

略称	化学名
ENNG	N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン
9ACR	9-アミノアクリジン
CHPO	キュメンヒドロパーオキシサイド
AF-2	2- (2-フリル) -3- (5-ニトロ-2-フリル) アクリルアミド
2-AT	2-アミノアントラセン
BP	ベンゾ [a] ピレン
DHAQ	1,8-ジヒドロキシアントラキノン

試験結果 : 結果を次頁に示した。

供試菌株の生育阻害がなかった濃度では S-9 Mix 添加の有無にかかわらず、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

一方、陽性対照として用いた ENNG, 9ACR, CHPO, 2-AT, BP 及び DHAQ ではすべての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

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

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

本試験の結果表

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/$ プレート)	S-9 Mix の有無	復帰変異数 (コロニー数/プレート)					
			塩基対置換型			フレームシフト型		その他
			TA 100	TA 1535	WP2 <i>uvrA</i> <sup>-</sup>	TA 98	TA 1537	TA 102
対 照 (DMSO)		—	97 92 (95)	9 11 (10)	22 22 (22)	22 28 (25)	5 4 (5)	297 280 (289)
検 体 (I)	1	—	114 123 (119)	9 10 (10)	22 29 (26)	25 28 (27)	6 6 (6)	383 313 (298)
	5	—	100 91 (96)	5 5 (5)	27 22 (25)	17 23 (20)	6 5 (6)	283 272 (278)
	10	—	106 90 (98)	6 5 (6)	19 21 (20)	20 22 (21)	3 5 (4)	287 289 (288)
	50	—	93 97 (95)	6 7 (7)	20 23 (22)	20 17 (19)	6 6 (6)	255 268 (262)
	100	—	74 90 (82)	12 9 (11)	22 19 (21)	29 24 (27)	8 8 (8)	302 303 (303)
	500	—	6 ※ 1 (4)	0 ※ 0 (0)	2 ※ 11 (7)	0 ※ 0 (0)	0 ※ 0 (0)	0 ※ 0 (0)
陽性 対照	S9Mixを 必要とし ないもの	名 称	AF-2	ENNG	AF-2	AF-2	9-ACR	CHPO
		濃度 ( $\mu\text{g}/$ プレート)	0.01	5	0.01	0.1	80	100
		コロニー数/ プレート	517 523 (520)	135 128 (132)	533 484 (509)	580 518 (549)	981 995 (988)	798 838 (818)
対 照 (DMSO)		+	95 102 (99)	18 17 (18)	28 28 (28)	37 37 (37)	12 12 (12)	313 333 (323)
検 体 (I)	1	+	107 105 (106)	15 15 (15)	38 36 (37)	38 29 (34)	10 14 (12)	336 320 (328)
	5	+	103 111 (107)	13 19 (16)	32 31 (32)	38 41 (40)	15 17 (16)	303 312 (308)
	10	+	117 133 (120)	19 16 (18)	30 27 (29)	36 28 (32)	14 16 (15)	345 340 (343)
	50	+	109 112 (111)	12 10 (11)	25 26 (26)	32 31 (32)	15 12 (14)	304 294 (299)
	100	+	132 105 (119)	14 10 (12)	36 35 (36)	34 34 (34)	11 14 (13)	283 260 (272)
	500	+	24 ※ 17 (21)	7 ※ 1 (4)	4 ※ 17 (11)	4 ※ 2 (3)	0 ※ 0 (0)	60 ※ 37 (49)
陽性 対照	S9Mixを 必要とす るもの	名 称	BP	2-AT	2-AT	BP	BP	DHAQ
		濃度 ( $\mu\text{g}/$ プレート)	5	2	80	5	5	30
		コロニー数/ プレート	1173 1012 (1093)	244 253 (249)	536 585 (561)	471 429 (450)	49 40 (45)	771 818 (795)

( ) 内の数値は平均値。※は菌の生育阻害。空欄は検査せず。

9) [J]の細菌を用いた復帰変異試験

(資料 I-10)

試験機関 :

報告書作成年 : 1987 年

検体の純度 :

試験方法 : ヒスチジン要求性サルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537, TA 102) 及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* (WP2 *uvrA*<sup>-</sup>) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在下及び非存在下で Ames らの方法で変異原性を検定した。検体を溶解させるため、DMSO を用いた。検体の最高投与量は S-9 Mix の有無にかかわらず 50000 µg/プレートとした。試験は 1 濃度あたり 2 回行った。尚、陽性対照として以下の化合物を用いた。

略称	化学名
ENNG	N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン
9ACR	9-アミノアクリジン
CHPO	キュメンヒドロパーオキシド
AF-2	2- (2-フリル) -3- (5-ニトロ-2-フリル) アクリルアミド
2-AT	2-アミノアントラセン
BP	ベンゾ [a] ピレン
DHAQ	1,8-ジヒドロキシアントラキノン

試験結果 : 結果を次表に示した。

供試菌株の生育阻害がなかった濃度では S-9 Mix 添加の有無にかかわらず、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

一方、陽性対照として用いた ENNG, 9ACR, CHPO, 2-AT, BP 及び DHAQ ではすべての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

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

本試験の結果表

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/$ プレート)	S-9 Mix の有無	復帰変異数 (コロニー数/プレート)					
			塩基対置換型			フレームシフト型		その他
			TA 100	TA 1535	WP2 <i>uvrA</i> <sup>-</sup>	TA 98	TA 1537	TA 102
対照 (DMSO)		-	83 77 (80)	8 6 (7)	21 21 (21)	20 22(21)	13 14 (14)	297 280 (289)
検体 (J)	50	-		9 9 (9)		16 20 (18)	18 16 (17)	279 265 (272)
	100	-	78 75 (77)	5 7 (6)	27 22 (25)	19 18 (19)	12 14 (13)	321 294 (308)
	500	-	85 108 (97)	10 12 (11)	22 20 (21)	17 19 (18)	15 13 (14)	289 283 (286)
	1000	-	90 84 (87)	8 5 (7)	28 22 (25)	17 18 (18)	12 12 (12)	270 269 (270)
	5000	-	82 75 (79)	9 7 (8)	21 22 (22)	19 22 (21)	14 18 (16)	289 284 (287)
	10000	-	84 79 (82)	0 ※ 0 (0)	20 23 (22)	0 ※ 0 (0)	2 ※ 0 (1)	160 ※ 237 (199)
	50000	-	0 ※ 0 (0)		0 ※ 0 (0)			
陽性 対照	S9Mixを 必要とし ないもの	名 称	AF-2	ENNG	AF-2	AF-2	9-ACR	CHPO
		濃度 ( $\mu\text{g}/$ プレート)	0.01	5	0.01	0.1	80	100
		コロニー数/ プレート	572 586 (579)	168 140 (154)	446 407 (427)	558 528 (543)	787 784 (786)	711 683 (697)
対照 (DMSO)		+	84 85 (85)	13 15 (14)	26 27 (27)	24 26 (25)	34 37 (36)	317 333 (325)
検体 (J)	50	+	90 105 (98)	14 13 (14)	28 31 (30)	27 27 (27)	37 36 (37)	
	100	+	104 107 (106)	14 15 (15)	34 29 (32)	26 28 (27)	35 40 (38)	378 381 (380)
	500	+	113 94 (104)	12 11 (12)	29 26 (28)	25 24 (25)	44 45 (45)	366 349 (358)
	1000	+	89 102 (96)	14 13 (14)	25 31 (28)	24 26 (25)	39 41 (40)	379 424 (402)
	5000	+	128 106 (117)	15 12 (14)	33 37 (35)	20 18 (19)	45 40 (43)	385 366 (376)
	1000	+	0 ※ 0 (0)	0 ※ 0 (0)	22 ※ 15 (19)	0 ※ 0 (0)	3 ※ 7 (5)	340 354 (347)
	50000	+						0 ※ 0 (0)
陽性 対照	S9Mixを 必要とす るもの	名 称	BP	2-AT	2-AT	BP	BP	DHAQ
		濃度 ( $\mu\text{g}/$ プレート)	5	2	80	5	5	30
		コロニー数/ プレート	939 823 (881)	286 264 (275)	552 588 (570)	414 389 (402)	102 116 (109)	899 838 (869)

( ) 内の数値は平均値。※は菌の生育阻害。空欄は検査せず。

10) [N]の細菌を用いた復帰変異試験

(資料 I-10)

試験機関 :

報告書作成年 : 1987 年

検体の純度 :

試験方法 : ヒスチジン要求性サルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537, TA 102) 及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* (WP2 *uvrA*<sup>-</sup>) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在下及び非存在下で Ames らの方法で変異原性を検定した。検体を溶解させるため、DMSO を用いた。検体の最高投与量は S-9 Mix の有無にかかわらず 25000 µg/プレートとした。試験は 1 濃度あたり 2 回行った。尚、陽性対照として以下の化合物を用いた。

略称	化学名
ENNG	N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン
9ACR	9-アミノアクリジン
CHPO	キュメンヒドロパーオキシド
AF-2	2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル) アクリルアミド
2-AT	2-アミノアントラセン
BP	ベンゾ [a] ピレン
DHAQ	1,8-ジヒドロキシアントラキノン

試験結果 : 結果を次表に示した。

供試菌株の生育阻害がなかった濃度では S-9 Mix 添加の有無にかかわらず、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

一方、陽性対照として用いた ENNG, 9ACR, CHPO, 2-AT, BP 及び DHAQ ではすべての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

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

本試験の結果表

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}$ / プレート)	S-9 Mix の有無	復帰変異数 (コロニー数/プレート)					
			塩基置換型			フレームシフト型		その他
			TA 100	TA 1535	WP2 <i>uvrA</i> <sup>-</sup>	TA 98	TA 1537	TA 102
対照 (DMSO)		—	78 69 (74)	7 7 (7)	12 19 (16)	18 23 (21)	5 5 (5)	269 220 (245)
検体 (N)	100	—	81 81 (81)	8 6 (7)	12 17 (15)	13 14 (14)	5 7 (6)	265 222 (244)
	500	—	90 86 (88)	8 8 (8)	12 15 (14)	15 18 (17)	3 3 (3)	232 258 (245)
	1000	—	70 68 (69)	8 8 (8)	15 13 (14)	20 15 (18)	5 4 (5)	216 251 (234)
	5000	—	58 58 (58)	9 11 (10)	15 11 (13)	20 18 (19)	4 4 (4)	228 243 (236)
	10000	—	62 58 (60)	6 6 (6)	16 14 (15)	19 18 (19)	4 5 (5)	194 209 (202)
	25000	—	64 59 (62)	8 6 (7)	8 ※ 5 (7)	18 19 (19)	5 4 (5)	115 ※ 123 (119)
陽性 対照	S9Mixを 必要とし ないもの	名 称	AF-2	ENNG	AF-2	AF-2	9-ACR	CHPO
		濃度 ( $\mu\text{g}$ /プレート)	0.01	5	0.01	0.1	80	100
		コロニー数/ プレート	874 819 (847)	238 304 (271)	130 151 (141)	586 609 (598)	815 797 (806)	674 617 (646)
対照 (DMSO)		+	80 83 (82)	9 9 (9)	14 15 (15)	28 22 (25)	17 13 (15)	335 337 (336)
検体 (N)	100	+	61 70 (66)	13 11 (12)	15 15 (15)	31 33 (32)	17 13 (15)	370 346 (358)
	500	+	83 80 (81)	8 8 (8)	18 14 (16)	27 28 (28)	14 13 (14)	371 334 (353)
	1000	+	67 74 (71)	12 8 (10)	16 15 (16)	22 26 (24)	23 17 (20)	331 332 (332)
	5000	+	68 68 (68)	7 12 (10)	14 12 (13)	25 24 (25)	12 14 (13)	326 320 (323)
	10000	+	63 62 (63)	8 12 (10)	22 17 (20)	24 21 (23)	17 16 (17)	330 321 (326)
	25000	+	68 58 (63)	7 7 (7)	15 ※ 6 (11)	22 19 (21)	9 ※ 19 (14)	224 ※ 226 (225)
陽性 対照	S9Mixを 必要とす るもの	名 称	BP	2-AT	2-AT	BP	BP	DHAQ
		濃度 ( $\mu\text{g}$ /プレート)	5	2	80	5	5	30
		コロニー数/ プレート	859 948 (904)	220 182 (201)	828 867 (848)	396 309 (353)	57 56 (57)	810 788 (799)

( ) 内の数値は平均値。※は菌の生育阻害。空欄は検査せず。

### 3. 製剤

#### (1) 75%水和剤 (三菱スパットサイド水和剤)

##### 1) ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 T-4)

試験機関 :

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1989 年

検体の純度 : 75%水和剤

[組成] フルオルイミド ; 75.0%

鉍物質微粉等 ; 25.0%

試験動物 : SD 系ラット (5~8 週齢)、体重雄 120~125 g、雌 120~130 g、1 群  
雌雄各 5 匹

試験期間 : 14 日間観察

試験方法 : 検体を蒸留水中に懸濁して投与した。投与前一晩絶食とした。

試験項目 : 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  
生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結 果 :

性 別	雄	雌
投与量 (mg/kg)	5,000	
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	>5,000	
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし	
症状発現及び消失時期	症状発現なし	
毒性徴候の認められなかつた最高投与量 (mg/kg)	5,000	

解剖所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかつた。

2) マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 T-5)

試験機関 :

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1989 年

検体の純度 : 75%水和剤

[組成] フルオルイミド ; 75.0%

鉋物質微粉等 ; 25.0%

試験動物 : 白色 BKW 系マウス (6~8 週齢)、体重雄 24~25 g、雌 23~25 g、  
1 群雌雄各 5 匹

試験期間 : 14 日間観察

試験方法 : 検体を蒸留水中に懸濁して投与した。投与前 3~4 時間絶食した。

試験項目 : 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  
生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結 果 :

性 別	雄	雌
投与量 (mg/kg)	5,000	
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	>5,000	
死亡開始時間及び終了時間	投与 3 日後	死亡例なし
症状発現及び消失時期	症状発現なし	症状発現なし
毒性徴候の認められなかつた最高投与量 (mg/kg)	—	5,000
死亡例の認められなかつた最高投与量 (mg/kg)	—	5,000

死亡は雄 1 匹のみであった。

解剖所見では死亡動物に赤色肺を認めたが、他の生存動物では異常は認められなかった。



3) ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 T-6)

試験機関 :

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1989 年

検体の純度 : 75%水和剤

〔組成〕 フルオルイミド ; 75.0%

鉋物質微粉等 ; 25.0%

試験動物 : SD 系ラット (10~14 週齢)、体重 雄 236~256 g、雌 215~250 g、  
1 群雌雄各 5 匹

試験期間 : 14 日間観察

試験方法 : 刈毛した動物の背部を蒸留水で湿らし、検体をそのまま塗布し、24  
時間接触させた。

試験項目 : 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  
生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結 果 :

性 別	雄	雌
投与量 (mg/kg)	2,000	
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	>2,000	
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし	
症状発現及び消失時期	症状発現なし	
毒性徴候の認められなかつた最高投与量 (mg/kg)	2,000	

解剖所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかつた。

4) ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験

(資料 T-10)

試験機関 :

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1985 年

- 検体の純度 : 75%水和剤  
〔組成〕 フルオルイミド ; 75.0%  
          鋳物質微粉等 ; 25.0%
- 試験動物 : ニュージーランドホワイト系雄ウサギ (3~4 ヶ月齢)、体重 2.446~  
          2.741 kg、1 群 6 匹
- 試験期間 : 7 日間観察
- 試験方法 : 検体 0.5 g を精製水で湿らせ、2.5 cm 角の外科用リント布に塗布し、6  
          匹の剃毛した皮膚 (背部左右 2 箇所。各々 A、B) に 4 時間適用した。
- 観察項目 : リント布除去 1 時間後から 7 日後まで毎日皮膚反応を観察した。判定  
          の基準は農林水産省の毒性試験指針 (59 農蚕第 4200 号) に従った。
- 結 果 : 観察した刺激性変化の採点を次頁に表示した。  
          リント布除去 1 時間後に非常に軽度な紅斑が認められたが、3 日後か  
          ら 5 日後には消失した。

以上の結果から、本剤のウサギ皮膚に対する刺激性は軽度と考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

動物 番号	項目	最高 評点	塗布後時間							
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	4 日	5 日	6 日	7 日
1	紅斑、痂皮	4	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
	浮腫	4	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
2	紅斑、痂皮	4	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
	浮腫	4	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
3	紅斑、痂皮	4	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
	浮腫	4	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
4	紅斑、痂皮	4	1/1	1/1	1/1	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0
	浮腫	4	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
5	紅斑、痂皮	4	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
	浮腫	4	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
6	紅斑、痂皮	4	1/1	1/1	1/1	1/1	0/1	0/0	0/0	0/0
	浮腫	4	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
合計	紅斑、痂皮	24	2/2	2/2	2/2	1/2	0/1	0/0	0/0	0/0
	浮腫	24	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
平均	紅斑、痂皮	4	0.3/0.3	0.3/0.3	0.3/0.3	0.2/0.3	0/0.2	0/0	0/0	0/0
	浮腫	4	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0

表中の数値は、“部位 A の評点 / 部位 B の評点”を示す。

5) ウサギを用いた眼粘膜一次刺激性試験 (資料 T-8)

試験機関 :

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1985 年

- 検体の純度 : 75%水和剤  
〔組成〕 フルオリミド ; 75.0%  
          鋳物質微粉等 ; 25.0%
- 試験動物 : ニュージーランドホワイト系雄ウサギ (3~4 ヶ月齢)、体重 2.186~2.853 kg、1 群 3 又は 6 匹
- 試験期間 : 21 日間観察
- 試験方法 : 9 匹のウサギの左眼に検体 0.1 g を点眼し、3 匹は点眼 2 分後に微温湯で 1 分間洗浄した。右眼は無処理対照とした。
- 試験項目 : 適用 1、24、48、72 時間後及び 4 日から 21 日後まで毎日角膜、虹彩、結膜を観察した。判定の基準は農林水産省の毒性試験指針 (59 農蚕第 4200 号) に従った。
- 結 果 : 観察した刺激性変化の採点は次頁の表の通りである。  
非洗眼群では 24 時間後ないし 48 時間後に、虹彩細部が不明瞭及び不明なび慢性角膜混濁、び慢性の深紅色及び牛肉様赤色を呈した結膜、眼瞼の 1/2 及び 1/2 以上の閉鎖を伴う結膜浮腫が認められた。72 時間以後、反応は徐々に軽減したが、角膜混濁は 1 匹を除き、すべての動物で、21 日後まで持続した。  
洗眼群では、24 時間後に、虹彩細部が明瞭及びやや不明瞭なび慢性角膜混濁、び慢性の深紅色を呈した結膜、眼瞼の 1/2 及び 1/2 以上の閉鎖を伴う結膜浮腫が認められた。48 時間以後、2 匹において 21 日後まで持続する角膜混濁が認められたが、その他の陽性効果として認められる反応は 72 時間後にすべて消失した。

以上の結果から、本剤はウサギ眼に対して刺激性を有し、洗眼する事によって刺激性は軽減されると考えられる。

非洗眼群

動物 番号	項目	最高 評点	適用後時間																				
			1	24	48	72 (時間)	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
1	角膜混濁	4	0	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	虹彩	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	結膜発赤	3	0	1	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	結膜浮腫	4	3	4	3	3	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0
2	角膜混濁	4	0	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	虹彩	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	結膜発赤	3	0	3	3	2	2	2	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	結膜浮腫	4	3	3	4	3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0
3	角膜混濁	4	0	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0
	虹彩	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	結膜発赤	3	0	3	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0
	結膜浮腫	4	3	4	4	3	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0
4	角膜混濁	4	1	3	3	3	3	3	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	3	3	3	3	3
	虹彩	2	0	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
	結膜発赤	3	0	3	3	3	3	3	3	3	3	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	結膜浮腫	4	3	4	4	4	4	4	4	4	3	3	3	3	3	3	3	3	2	2	2	2	1
5	角膜混濁	4	1	2	3	3	3	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1
	虹彩	2	0	0	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
	結膜発赤	3	0	3	2	2	2	2	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	結膜浮腫	4	3	3	4	3	3	2	2	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0

最高評点：角膜 4、虹彩 2、結膜 3、結膜浮腫 4； \*印は角膜混濁のため判定不能

本資料に記載した情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

非洗眼群 (続き)

動物 番号	項目	最高 評点	適用後時間																							
			1	24	48	72 (時間)	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21 (日)		
6	角膜混濁	4	1	2	3	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
	虹彩	2	0	0	*	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	結膜発赤	3	0	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0		
	結膜浮腫	4	3	3	3	3	3	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
合計	角膜混濁	24	3	13	15	14	14	14	14	13	13	12	10	10	10	10	10	10	8	8	8	8	7			
	虹彩	12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	結膜発赤	18	0	15	14	13	12	12	9	9	8	8	7	4	4	4	3	3	2	2	2	1	1			
	結膜浮腫	24	18	21	22	19	15	13	13	11	10	10	8	8	8	8	7	7	7	6	6	6	6	2		
平均	角膜混濁	4	0.5	2.2	2.5	2.3	2.3	2.3	2.3	2.2	2.2	2.0	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7	1.3	1.3	1.3	1.3	1.2			
	虹彩	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	結膜発赤	3	0	2.5	2.3	2.2	2.0	2.0	1.5	1.5	1.3	1.3	1.2	0.7	0.7	0.7	0.5	0.5	0.5	0.3	0.3	0.3	0.2	0.2		
	結膜浮腫	4	3	3.5	3.7	3.2	2.5	2.2	2.0	1.8	1.7	1.7	1.3	1.3	1.3	1.3	1.2	1.2	1.2	1	1	1	1	0.3		

最高評点：角膜 4、虹彩 2、結膜 3、結膜浮腫 4

洗眼群

動物 番号	項目	最高 評点	適用後時間																				
			1	24	48	72 (時間)	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
7	角膜混濁	4	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	虹彩	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	結膜発赤	3	0	2	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	結膜浮腫	4	4	4	3	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8	角膜混濁	4	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	虹彩	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	結膜発赤	3	0	2	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	結膜浮腫	4	3	4	3	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9	角膜混濁	4	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	虹彩	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	結膜発赤	3	0	2	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	結膜浮腫	4	3	3	2	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
合計	角膜混濁	12	3	5	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	虹彩	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	結膜発赤	9	0	6	3	3	3	3	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	結膜浮腫	12	10	11	8	3	3	3	3	3	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
平均	角膜混濁	4	1	1.7	1	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7
	虹彩	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	結膜発赤	3	0	2	1	1	1	1	0.7	0.7	0.3	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	結膜浮腫	4	3.3	3.7	2.7	1	1	1	1	1	1	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

最高評点：角膜 4、虹彩 2、結膜 3、結膜浮腫 4

6) ウサギを用いた眼粘膜一次刺激性

(資料 T-9)

試験機関 :

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1985 年

- 検体の純度 : 75%水和剤の 250 又は 500 倍水希釈液  
[75%水和剤の組成]  
フルオルイミド ; 75.0%  
鉍物微粉等 ; 25.0%
- 試験動物 : 日本在来種白色雄ウサギ (11 週齢) 体重 2.4~2.7 kg  
1 群 6 匹
- 試験期間 : 4 日間観察
- 試験方法 : 検体を蒸留水で 250 及び 500 倍に希釈し、0.1 ml を右眼に投与した。
- 観察項目 : 適用後 1 時間、1 日、2 日、3 日及び 4 日後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察した。判定の基準は農林水産省の毒性試験指針 (59 農蚕第 4200 号) に従った。
- 結 果 : 観察した刺激性変化の採点は次頁の表の通りである。  
角膜及び虹彩の刺激性変化は、250 倍及び 500 倍水希釈液群ともに認められなかった。結膜の刺激性変化は、250 倍及び 500 倍水希釈液群ともに軽度の発赤が投与後 1 時間に認められたが、この変化は投与 1 日後には消失した。

以上の結果から、本剤の 250 倍及び 500 倍水希釈液は、ウサギの眼粘膜に対して刺激性がないと思われる。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

500 倍水希釈液群

動物 番号	項目	最高 評点	投与後時間				
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	96 時間
1	角膜混濁	4	0	0	0	0	0
	虹彩	2	0	0	0	0	0
	結膜発赤	3	0	0	0	0	0
	結膜浮腫	4	0	0	0	0	0
	結膜分泌物	3	0	0	0	0	0
2	角膜混濁	4	0	0	0	0	0
	虹彩	2	0	0	0	0	0
	結膜発赤	3	1	0	0	0	0
	結膜浮腫	4	0	0	0	0	0
	結膜分泌物	3	0	0	0	0	0
3	角膜混濁	4	0	0	0	0	0
	虹彩	2	0	0	0	0	0
	結膜発赤	3	0	0	0	0	0
	結膜浮腫	4	0	0	0	0	0
	結膜分泌物	3	0	0	0	0	0
4	角膜混濁	4	0	0	0	0	0
	虹彩	2	0	0	0	0	0
	結膜発赤	3	0	0	0	0	0
	結膜浮腫	4	0	0	0	0	0
	結膜分泌物	3	0	0	0	0	0
5	角膜混濁	4	0	0	0	0	0
	虹彩	2	0	0	0	0	0
	結膜発赤	3	1	0	0	0	0
	結膜浮腫	4	0	0	0	0	0
	結膜分泌物	3	0	0	0	0	0
6	角膜混濁	4	0	0	0	0	0
	虹彩	2	0	0	0	0	0
	結膜発赤	3	0	0	0	0	0
	結膜浮腫	4	0	0	0	0	0
	結膜分泌物	3	0	0	0	0	0
合計	角膜混濁	24	0	0	0	0	0
	虹彩	12	0	0	0	0	0
	結膜発赤	18	2	0	0	0	0
	結膜浮腫	24	0	0	0	0	0
	結膜分泌物	18	0	0	0	0	0
平均	角膜混濁	4	0	0	0	0	0
	虹彩	2	0	0	0	0	0
	結膜発赤	3	0.3	0	0	0	0
	結膜浮腫	4	0	0	0	0	0
	結膜分泌物	3	0	0	0	0	0

最高評点：角膜 4、虹彩 2、結膜 3、結膜浮腫 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日本農薬株式会社にある。

250 倍水希釈液群

動物 番号	項目	最高 評点	投与後時間				
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	96 時間
1	角膜混濁	4	0	0	0	0	0
	虹彩	2	0	0	0	0	0
	結膜発赤	3	0	0	0	0	0
	結膜浮腫	4	0	0	0	0	0
	結膜分泌物	3	0	0	0	0	0
2	角膜混濁	4	0	0	0	0	0
	虹彩	2	0	0	0	0	0
	結膜発赤	3	0	0	0	0	0
	結膜浮腫	4	0	0	0	0	0
	結膜分泌物	3	0	0	0	0	0
3	角膜混濁	4	0	0	0	0	0
	虹彩	2	0	0	0	0	0
	結膜発赤	3	0	0	0	0	0
	結膜浮腫	4	0	0	0	0	0
	結膜分泌物	3	0	0	0	0	0
4	角膜混濁	4	0	0	0	0	0
	虹彩	2	0	0	0	0	0
	結膜発赤	3	1	0	0	0	0
	結膜浮腫	4	0	0	0	0	0
	結膜分泌物	3	0	0	0	0	0
5	角膜混濁	4	0	0	0	0	0
	虹彩	2	0	0	0	0	0
	結膜発赤	3	1	0	0	0	0
	結膜浮腫	4	0	0	0	0	0
	結膜分泌物	3	0	0	0	0	0
6	角膜混濁	4	0	0	0	0	0
	虹彩	2	0	0	0	0	0
	結膜発赤	3	0	0	0	0	0
	結膜浮腫	4	0	0	0	0	0
	結膜分泌物	3	0	0	0	0	0
合計	角膜混濁	24	0	0	0	0	0
	虹彩	12	0	0	0	0	0
	結膜発赤	18	2	0	0	0	0
	結膜浮腫	24	0	0	0	0	0
	結膜分泌物	18	0	0	0	0	0
平均	角膜混濁	4	0	0	0	0	0
	虹彩	2	0	0	0	0	0
	結膜発赤	3	0.3	0	0	0	0
	結膜浮腫	4	0	0	0	0	0
	結膜分泌物	3	0	0	0	0	0

最高評点：角膜 4、虹彩 2、結膜 3、結膜浮腫 4

7) モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 T-11)

試験機関 :

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1989 年

- 検体の純度 : 75%水和剤  
〔組成〕 フルオリイミド ; 75.0%  
          鉱物質微粉等 ; 25.0%
- 試験動物 : ハートレイ系雄モルモット (6 週齢)、体重 324~380 g、1 群 15 匹、  
          但し陽性対照群は 1 群 10 匹
- 観察期間 : 惹起後 2 日間
- 試験方法 : Buehler 法
- 感作 ; 剃毛した動物の左腹側部に、検体 25%精製水懸濁液を 0.5 ml 塗布し  
          た 2×2 cm のリント布を 6 時間閉塞貼付した (初回感作)。初回感作  
          の 7 及び 14 日後に初回感作と同様な方法で 2 及び 3 回目の感作を行  
          った。陽性対照群には DNCB の 1%ワセリン混合物を 0.5 g 同様に処  
          理した。  
          なお、予備試験として検体 10 及び 25%精製水懸濁液を 6 時間処理し  
          た結果、25%で処理部位に中程度の紅斑がみられたので、この濃度を  
          感作に用いた。
- 惹起 ; 3 回目感作の 14 日後、剃毛した動物の右腹側部に、検体 0.2%精製水  
          懸濁液 0.5 ml 塗布したリント布を 24 時間閉塞貼付した。陽性対照群  
          には DNCB の 0.1%エタノール溶液 0.5 ml を同様に処理した。  
          なお、予備試験として検体 0.2~5%精製水懸濁液を 24 時間処理した  
          結果、0.2%のみ皮膚反応がみられなかったため、この濃度を惹起に  
          用いた。
- 観察項目 : 惹起閉塞貼布除去 24 及び 28 時間後に、処理部位の紅斑及び浮腫の有  
          無等を肉眼的に観察した。

結 果 : 結果を次表に示した。

	感作	惹起	供試動物数	感作反応動物数								陽性率 (%)			
				24 時間後				48 時間後				24 時間	48 時間		
				皮膚反応評点				計	皮膚反応評点					計	
0	1	2	3	0	1	2	3		計						
検体群	25% 検体	0.2% 検体	15	13	2	0	0	0**	15	0	0	0	0	0**	0
群 検体対照	精製水	0.2% 検体	15	13	2	0	0	-*	14	1	0	0	-*	-	-
無処置群	無処置	0.2% 検体	15	14	1	0	0	-*	15	0	0	0	-	-	-
物質群 陽性対照	1% DNCB	0.1% DNCB	10	0	7	3	0	10	0	1	6	3	10	100	100
物質群 陽性対照	白色ワセリン	0.1% DNCB	10	10	0	0	0	-	10	0	0	0	-	-	-

皮膚反応評点 0-無反応

1-まばらな軽い紅斑

2-中等度の紅斑

3-強度の紅斑と浮腫

\*\* 検体対照群で1次刺激反応(評点1)を認め、検体群の評点1の反応は感作として評価できないため除いた。-\* 検体対照群、無処置群の結果は1次刺激反応であるため。

検体群、その対照群とも24または48時間後の観察において、15匹中2匹にまばらな軽い紅斑が認められた。

一方、陽性対照物質群においては全例にまばらな軽い紅斑から痂皮を含む強度の紅斑及び浮腫が認められた。

以上の結果から、本剤の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日本農薬株式会社にある。

8) モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 T-31)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1992 年

検体の純度： 75%水和剤

〔組成〕 フルオルイミド原体 ; 75.0%  
鉍物質微粉等 ; 25.0%

試験動物： Dunkin-Hartley 系雌モルモット、約 8~12 週齢、体重 310~394 g、  
1 群 20 匹 (陽性対照群は 1 群 10 匹)

観察期間： 惹起後 2 日間

方法： Maximization 法

感作； 肩部を刈毛し、検体の蒸留水中 10%溶液を 0.1 ml 皮内注射した。1 週間後同部位を再び刈毛し、検体の 50%溶液 0.2~0.3 ml を 48 時間閉塞適用した。投与濃度は予備試験で決定した。すなわち、皮内注射では 1、5、10%検体溶液を投与し、投与部位の壊死、潰瘍や全身性の毒性を示さない濃度を、閉塞適用では 5、10、25、50%検体溶液を投与し、軽度から中等度の皮膚刺激を示した濃度を選択した。

陽性対照物質として、2,4-ジニトロクロロベンゼン (DNCB) を用い、皮内注射は標準的に用いられている濃度のアラキス油中 0.1%を 0.1 ml 投与し、閉塞適用では、予備試験で軽度から中等度の皮膚刺激を示した濃度である 1.5%の溶液を 0.5 ml 皮膚に 48 時間適用する感作暴露を第 0 日、7 日、14 日に行った。

惹起； 試験第 21 日に両肩部を刈毛し、検体 25 及び 50%溶液 0.1~0.2 ml を右肩部に 24 時間閉鎖適用した。同様に溶媒のみを左肩部へ適用した。投与濃度は 5、10、25、50%検体溶液を用いた予備試験を行い、実質的に皮膚刺激のみられない濃度とその 1/2 濃度とした。

陽性対照物質として、DNCB の 1.25 及び 1%溶液 0.5 ml を閉塞状に 24 時間処理した。投与濃度は予備試験を行い、実質的に皮膚刺激のみられない濃度とその 1 ランク下の濃度とした。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

再惹起； 第1回惹起後、検体を処理した試験及び対照動物とも同一グレードの皮膚刺激性がみられたので、第29日に検体の25及び10%溶液で再惹起を同様に実施した。

観察項目： 各惹起パッチ除去24及び48時間後に、処理部位の紅斑及び浮腫の有無等を肉眼的に観察した。

結果： 結果を次頁に表示した。

第1回惹起後では、検体25、50%を処理した試験及び対照動物とも発赤と僅かな浮腫がみられた。再惹起後では、検体25%では試験及び対照動物とも発赤または僅かな浮腫がみられたが、10%では24時間後の観察で、試験動物のみ20匹中12匹に陽性反応（軽度から中等度の発赤）がみられた。

陽性対照群では、DNCB 1%、24時間後の観察で9匹（1例死亡）中8匹に陽性反応（中等度の発赤）がみられた。

以上の結果から、本剤は、Maximization法では中等度の皮膚感作性を有すると判断された。

初回惹起

	感作	惹起	供試動物数	感作反応動物数						陽性率 (%)					
				24 時間後			48 時間後			24 時間	48 時間				
				皮膚反応評点		計	皮膚反応評点		計						
0	1	2	3		0	1	2	3							
検体群	皮内： 10% 検体 経皮： 50% 検体	25%検体	20	5	8	7	0		7	11	2	0	判定保留		
		50%検体		2	9	9	0		4	15	1	0			
		蒸留水		20	0	0	0		20	0	0	0			
群 検体対照	蒸留水	25%検体	20	18	1	1	0	-	18	1	1	0	-		
		50%検体		16	3	1	0	-	16	3	1	0	-		
		蒸留水		20	0	0	0	-	20	0	0	0	-		
物質群 陽性対照	皮内： 0.1% DNCB 経皮： 1.5% DNCB	1%DNCB	10*	0	1	8	0	8	0	4	1	0	1	89 (8/9)	20 (1/5)
		1.25%DNCB		0	1	8	0	0	0	4	1	0	1		
		77キヌ油		9	0	0	0	-	9	0	0	0	-		
物質群 陽性対照	77キヌ油	1%DNCB	10	5	5	0	0	-	9	1	0	0	-	-	-
		1.25%DNCB		5	4	1	0	-	9	1	0	0	-		
		77キヌ油		10	0	0	0	-	10	0	0	0	-		

皮膚反応評点：0-反応なし、1-散在している軽度の発赤、2-中等度のび漫性の発赤  
3-強度の発赤と腫脹

\*：陽性対照物質群の供試動物 10 匹について、1 匹は第 19 日に屠殺されたためデータなし。また、惹起 48 時間後の観察において皮膚の過剰反応により正確な判定が困難であった例が 4 匹あり、データなし。

再惹起

	感作	惹起	供試動物数	感作反応動物数						陽性率 (%)					
				24 時間後			48 時間後			24 時間	48 時間				
				皮膚反応評点		計	皮膚反応評点		計						
0	1	2	3		0	1	2	3							
検体群	皮内： 10% 検体 経皮： 50% 検体	10%検体	20*	8	8	4	0	12	13	4	0	0	4	60 (12/20)	24 (4/17)
		25%検体		5	10	5	0	5**	13	4	0	0	0**		
		蒸留水		20	0	0	0	-	20	0	0	0	-		
群 検体対照	蒸留水	10%検体	20	20	0	0	0	-	20	0	0	0	-	-	-
		25%検体		14	6	0	0	-	18	2	0	0	-		
		蒸留水		20	0	0	0	-	20	0	0	0	-		

\*：惹起 48 時間後の観察において皮膚の過剰反応により正確な判定が困難であった例が 10%適用部と 25%適用部に各々 3 例あり、データなし。\*\*検体対照群で刺激反応を示した評点 1 は除外。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(2) 75%水和剤 (ストライド顆粒水和剤)

1) ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 T-34)

試験機関

[GLP 対応]

報告書作成年 2004 年

検体の純度：顆粒水和剤

[組成] フルオリミド：75.0%

鉍物質微粉等：25.0%

試験動物：SD系ラット、投与時8~12週齢、1群雌6匹

試験期間：14日間観察

試験方法：毒性等級法

検体を蒸留水に懸濁し、投与前日から一晩絶食させた動物に強制経口投与した。既往知見に基づき3匹に2000mg/kgの投与量で投与した。死亡がみられなかったため、さらに3匹に2000mg/kgの投与量で投与した。投与後、一般状態の変化及び生死を14日間観察した。観察終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。また、体重を投与前の投与当日(0日)、投与後7及び14日に測定した。

試験結果：結果のまとめを次表に示す。

	雌
投与量(mg/kg)	2000
LD <sub>50</sub> 値(mg/kg)	> 2000
死亡	死亡例なし
症状発現時期	症状発現なし
毒性徴候のみられなかった最高投与量(mg/kg)	2000

検体投与による死亡、一般状態の変化及び体重への影響はみられなかった。いずれの動物においても、肉眼的病理検査時に異常はみられなかった。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

2) ラットにおける急性経皮毒性試験 (資料 T-35)

試験機関

[GLP 対応]

報告書作成年 2004 年

検体の純度：顆粒水和剤

[組成] フルオリミド：75.0%

鉍物質微粉等：25.0%

試験動物：SD 系ラット、投与時 8~12 週齢、雌雄各 5 匹

試験期間：14 日間観察

投与方法：検体を蒸留水で加湿して、刈毛した背部ないし側腹部の皮膚に半閉塞貼付した。貼付後 24 時間に皮膚に付着した検体を除去した。

検査項目：一般状態の変化及び生死を 14 日間観察した。観察終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。また、体重を投与当日（適用前）、投与後 7 及び 14 日に測定した。

試験結果：結果のまとめを下表に示す。

	雄	雌
投与量(mg/kg)	2000	
LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg)	>2000	
死亡	死亡例なし	
症状発現時期	症状発現なし	
毒性徴候のみられなかった最高投与量 (mg/kg)	2000	

検体投与による死亡、塗布部位の刺激性変化も含め一般状態の変化及び体重への影響はみられなかった。

いずれの動物においても、肉眼的病理検査時に異常はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

3) ウサギにおける皮膚一次刺激性試験 (資料 T-36)

試験機関

[GLP 対応]

報告書作成年 2004 年

検体の純度：顆粒水和剤

[組成] フルオルイミド：75.0%

鉍物質微粉等：25.0%

試験動物： ニュージーランド白色種ウサギ、12～20 週齢、体重 2.40～2.53kg、雄 3 匹

試験期間： 3 日間観察

投与方法： 0.5 g の検体を蒸留水で加湿し、ガーゼ (2.5×2.5cm) に均一に塗布し、刈毛した動物の背部ないし側腹部の皮膚に直接 4 時間貼付した。

検査項目： 適用終了後 1、24、48 及び 72 時間に、適用部位の刺激性変化の有無を観察し、OECD ガイドラインに従って採点した。

試験結果： 観察された刺激性変化の採点結果を次頁に表示した。

適用後 1 及び 24 時間に軽度の紅斑がみられたが、適用後 48 時間にはすべての変化が消失した。

以上の結果から、本剤のウサギの皮膚に対する刺激性は軽度と考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

動物 番号	項目	最高 評点	投与後時間			
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
181	紅斑	4	1	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
176	紅斑	4	1	1	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
177	紅斑	4	1	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑	12	3	1	0	0
	浮腫	12	0	0	0	0
平均	紅斑	4	1	0.3	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日本農薬株式会社にある。

4) ウサギにおける眼一次刺激性試験

(資料 T-37)

試験機関

[GLP 対応]

報告書作成年 2004 年

検体の純度：顆粒水和剤

[組成] フルオルイミド：75.0%

鉍物質微粉等：25.0%

試験動物： ニュージーランド白色種ウサギ、12～20 週齢、体重 2.36～2.63kg、雄 3 匹

試験期間： 14 日間観察

投与方法： 最初に 1 例の動物を用いて、0.1 mL (82 mg 相当) の検体を右眼の下部眼瞼結膜嚢内へ投与した。左眼は対照とした。この 1 例の反応を確認後、2 例を追加して同様に投与した。

検査項目： 3 例すべてについて投与後 1、24、48 及び 72 時間ならびに投与後 7 日及び 14 日に、角膜、虹彩及び結膜の刺激性変化を観察し、OECD ガイドラインに基づき採点した。

試験結果： 観察された刺激性変化の採点結果を次頁に表示した。

角膜混濁が投与後 24 時間から 7 日に観察され、角膜の血管新生 (3 例中 1 例) が投与後 7 日にのみ観察された。これらの角膜変化は投与後 14 日には消失した。虹彩の炎症が投与後 24 時間から 72 時間に観察されたが、7 日には消失した。結膜の発赤、浮腫、分泌物が投与後 1 時間から 72 時間にわたって観察され、2 例は 7 日で消失し、残る 1 例は 14 日で消失した。

以上の結果から、本剤のウサギの眼粘膜に対する刺激性は、中程度と考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

動物 番号	項目		最高 評点	投与後時間					
				1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	7 日	14 日
20	角膜 混濁	程度	4	0	1	1	1	1	0
		面積	4	0	3	3	2	2	0
	虹 彩		2	0	1	1	1	0	0
	結膜	発赤	3	3	3	2	2	1	0
		浮腫	4	3	3	1	1	1	0
		分泌物	3	2	3	2	2	1	0
33	角膜 混濁	程度	4	0	1	1	0	0	-
		面積	4	0	2	1	1	0	-
	虹 彩		2	0	1	1	1	0	-
	結膜	発赤	3	3	2	2	2	0	-
		浮腫	4	3	3	2	1	0	-
		分泌物	3	2	3	2	1	0	-
34	角膜 混濁	程度	4	0	2	2	1	0	-
		面積	4	0	2	3	1	0	-
	虹 彩		2	0	1	1	1	0	-
	結膜	発赤	3	3	2	2	1	0	-
		浮腫	4	3	3	2	1	0	-
		分泌物	3	2	3	2	1	0	-
合計	角膜 混濁	程度	4	0	4	4	2	1	0
		面積	4	0	7	7	4	2	0
	虹 彩		2	0	3	3	3	0	0
	結膜	発赤	3	9	7	6	5	1	0
		浮腫	4	9	9	5	3	1	0
		分泌物	3	6	9	6	4	1	0
平均	角膜 混濁	程度	4	0	1.3	1.3	0.7	0.3	0
		面積	4	0	2.3	2.3	1	0.7	0
	虹 彩		2	0	1	1	1	0	0
	結膜	発赤	3	3	2.3	2	1.7	0.3	0
		浮腫	4	3	3	1.7	1	0.3	0
		分泌物	3	2	3	2	1.3	0.3	0
合計*			110	16	36.7	33	18	5.3	0

\*合計=[角膜混濁の評点×角膜混濁面積の評点×5] + [虹彩の評点×5] + [結膜発赤の評点+結膜浮腫の評点+結膜分泌物の評点]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

5) モルモットにおける皮膚感作性試験 (資料 T-38)

試験機関

[GLP 対応]

報告書作成年 2004 年

検体の純度：顆粒水和剤

[組成] フルオリミド：75.0%

鉍物質微粉等：25.0%

試験動物： Hartley 系モルモット、5～6 週齢

試験期間： 惹起後 2 日間観察

試験方法： Buehler 法

用量設定根拠：

感作： 試験群については、刈毛した各動物の肩甲骨後部の皮膚に検体液を 6 時間閉鎖貼付した。この操作を 1 週間間隔で 3 回繰り返して感作した。対照群については、蒸留水を試験群と同様に投与した。

惹起： 試験群、対照群ともに、最終感作の 2 週間後に刈毛した各動物の右側腹部に検体液を投与した。

検査項目： 惹起後 24 及び 48 時間に惹起部位の皮膚反応を観察した。また、動物の体重を感作開始時及び惹起後 2 日に測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

試験結果： 観察された惹起部位の皮膚反応を次表に示す。

群名	供試動物数	処理		時間 惹起後の 観察	感作反応動物数				陽性動物数	感作 <sup>2)</sup> 陽性率 (%)
					惹起暴露後の 皮膚反応評点 <sup>1)</sup>					
		感作	惹起		0	1	2	3		
試験群	20	検体 50%液	検体 50%液	24	20	0	0	0	0	0
				48	20	0	0	0	0	0
対照群	10	蒸留水	検体 50%液	24	10	0	0	0	0	0
				48	10	0	0	0	0	0
陽性対照検 定	10	DNCB <sup>3)</sup> 1%アルコール液	DNCB 1%アルコール液	24	0	0	10	0	10	100
				48	0	0	10	0	10	100

1) 皮膚反応評点の基準 (OECD)

評点0- 目視による変化なし。

評点1- 不連続または不規則な紅斑

評点2- 中等度及び集合した紅斑

評点3- 強烈的な紅斑及び隆起

2) 感作陽性率 (%) = [陽性動物数÷供試動物数]×100

3) DNCB: dinitrochlorobenzene

検体感作群及び非感作群の全例とも皮膚反応はみられず、感作陽性率は0%であった。一方、陽性対照の検定において、陽性対照として用いたDNCB感作群で評点2の紅斑がみられ、本試験系の感受性が確認された。

以上の結果から、本剤の Buehler 法によるモルモットの皮膚感作性は、陰性と判断された。