

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は(株)エス・ディー・エス バイオテックにある。

## 農 薬 抄 録

# ペンディメタリン (除 草 剤)

2002年 7月16日作成  
2012年 1月27日改訂

株式会社 エス・ディー・エス バイオテック

(責任者名)

(社名)	(担当部課)	(担当者名)	(電話)
連絡先	(株)エス・ディー・エス	バイオテック	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は(株)エス・ディー・エス バイオテックにある。

## 目 次

	頁
I. 開発の経緯 .....	1
II. 物理的・化学的性状 .....	2
III. 生物活性 .....	15
IV. 適用及び使用上の注意 .....	16
V. 農薬残留量 .....	19
VI. 有用動植物等に及ぼす影響 .....	22
VII. 使用時安全上の注意、解毒法等 .....	34
VIII. 毒性 .....	35
1. 原体	
(1) 急性毒性 .....	38
(2) 皮膚及び眼に対する刺激性 .....	44
(3) 皮膚感作性 .....	46
(4) 急性神経毒性毒性 .....	48
(5) 急性遅発性神経毒性 .....	49
(6) 90日間反復経口投与毒性 .....	50
(7) 反復経口投与神経毒性 .....	57
(8) 28日間反復投与遅発性神経毒性 .....	58
(9) 催奇形性 .....	59
(10) 変異原性 .....	67
(11) 生体機能影響 .....	74
2. 製剤 .....	79
IX. 動物及び土壌等における代謝分解 .....	93
[附] ペンディメタリンの開発年表 .....	169

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は(株)エス・ディー・エス バイオテックにある。

## I. 開発の経緯

### 1. 開発の経緯

ペンディメタリンは米国アメリカンサイアナミド社(現 BASF 社)によって発明されたジニトロアニリン系の除草剤である。米国では 1974 年より Stomp (400 g/l EC) の商品名で上市された。

ペンディメタリンは非ホルモン型吸収移行性の土壌処理剤である。根部及び幼芽部から吸収され、生長点の細胞分裂を阻害し、根及び幼芽の生育を抑制し枯殺する。また、ペンディメタリンは揮発性が小さいため、処理後土壌中の移動性は極めて少なく、その為、効力の持続性が極めて長いのが特長である。

ペンディメタリンは米国、西ヨーロッパを中心として販売されてきたが、現在は世界の多くの国で登録販売されている。また、ペンディメタリンの特許が 1994 年に失効になったことから、BASF 社以外のメーカーも製造販売している。

グリーンケア G 顆粒水和剤は、ペンディメタリンを 53%含有する製品であり、その開発は 1999 年より試験番号 で(株)エス・ディー・エス バイオテックが担当し、日本植物調節剤研究協会を通じて芝生(ノシバ・コウライシバ)の一年生雑草に対する公的試験を開始した。

現在までの試験結果から、グリーンケア G 顆粒水和剤は芝生分野においてキク科、非農耕地分野においてはキク科およびツククサを除く殆どの一年生雑草に効果を示し、また安全に使用できることが確認された。

グリーンケア G 顆粒水和剤は 2003 年に上市された。また、2006 年には 1.1%複合肥料クサトレビアンを上市した。

### 2. 諸外国での登録状況及び使用状況

ペンディメタリンは 1974 年に米国で登録を取得して以来、世界の多くの国々で登録がなされている。登録国としては、米国をはじめ、フランス・ベルギー・ドイツ・イタリアなどの西ヨーロッパ諸国、日本を含め韓国・中国・インドなどのアジア諸国、さらにはアフリカ諸国や南米諸国も含まれており、もはや世界中で使用されていると言ってよい。

適用作物についても広範囲であり、小麦・米・まめ類・とうもろこし・果樹・ニンジン・タマネギ等の殆どの食用作物や芝生分野及び非農耕地の分野に使用されており、また、タバコのわき芽防止にも使用されている。

### 3. 安全性についての国際評価

ペンディメタリンの国際評価については、日米欧などで行われ ADI が確定されており、以下の様である。

日本	ADI	0.12 mg/kg/day
米国	ADI (RfD)	0.10 mg/kg/day
欧州	ADI	0.125 mg/kg/day

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は(株)エス・ディー・エス バイオテックにある。

## II. 物理的・化学的性状

### 1. 有効成分の名称および化学構造

#### 1) 一般名

和名：ペンディメタリン (ISO 名)

英名：pendimethalin (ISO 名)

#### 2) 別名

商品名：グリーンケア G 顆粒水和剤

試験名：SB-5520 (原体)、SB-5521 (製剤)、SB-5522 (製剤)

#### 3) 化学名

和名：N-(1-エチルプロピル)-2,6-ジニトロ-3,4-キシリジン (IUPAC 名)

N-(1-エチルプロピル)-3,4-ジメチル-2,6-ジニトロベンゼンアミン (CAS 名)

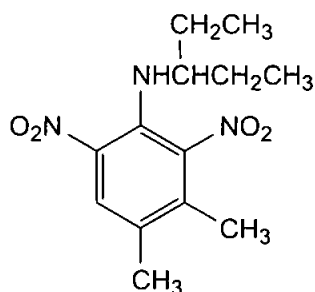
N-(1-エチルプロピル)-3,4-ジメチル-2,6-ジニトロアニリン (MAFF 名)

英名：N-(1-ethylpropyl)-2,6-dinitro-3,4-xylidine (IUPAC 名)

N-(1-ethylpropyl)-3,4-dimethyl-2,6-dinitrobenzenamine (CAS 名)

N-(1-ethylpropyl)-3,4-dimethyl-2,6-dinitroaniline (MAFF 名)

#### 4) 構造式



#### 5) 分子式

$C_{13}H_{19}N_3O_4$

#### 6) 分子量

281.3

#### 7) CAS NO.

40487-42-1

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は(株)エス・ディー・エス バイオテックにある。

2. 有効成分の物理的・化学的性状

1) 外観・臭気	赤みの黄色 (25 °C)、固体 (結晶) (24 °C)、 無臭 (24 °C)	(官能法 JIS Z 8721 および 官能法)
		2000 年 GLP
2) 密度	1.31 g/cm <sup>3</sup> (20 °C)	(OECD109・比重瓶法)
		2000 年 GLP
3) 融点	57.6 °C	(OECD102・金属ブロック付毛 細管法)
		2000 年 GLP
4) 沸点	272.2 °C (100.07 kPa)	(OECD103・TG-DTA 法)
		2000 年 GLP
5) 蒸気圧	6.62 × 10 <sup>-4</sup> Pa (25 °C)	(OECD104・気体流動法)
		2000 年 GLP
6) 解離定数	解離せず (pH 2~10)	(分光光度法)
		2000 年 GLP
7) 溶解度 (水及び有機溶媒)		
	水	0.17 mg/L (20 °C) (OECD105・フラスコ法)
	n-ヘキサン	79 g/L (20 °C) (OECD105・フラスコ法を一部 改変)
	アセトン	>1000 g/L (20 °C)
	メタノール	46 g/L (20 °C)
	酢酸エチル	>1000 g/L (20 °C)
	トルエン	>1000 g/L (20 °C)
	ジクロロメタン	>1000 g/L (20 °C)
		2000 年 GLP
8) 分配係数 (n-オクタノール/水)	logPow = 5.1	(OECD117・HPLC 法)
		2000 年 GLP
9) 生物濃縮性	BCF <sub>ss</sub> = 1600 (試験濃度 0.1 μg/L) 1600 (試験濃度 1.0 μg/L)	(12 農産第 8147 号 2-9-17 および OECD305)
		2008 年 GLP
10) 土壌吸着係数	K <sub>F</sub> <sup>ads</sup> = 347 ~ 4.90 × 10 <sup>7</sup> (25 °C) K <sub>F</sub> <sup>adsoc</sup> = 61.0 ~ 1.28 × 10 <sup>7</sup> (OECD106・吸着/脱着法)	
		2000 年 GLP
11) 加水分解性	pH 4 安定 (50 °C) pH 7 安定 (50 °C) pH 9 安定 (50 °C) t <sub>1/2</sub> >1 年 (25 °C、pH 4, 7, 9)	(OECD111)
		2000 年 GLP

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は(株)エス・ディー・エス バイオテックにある。

12) 水中光分解性 滅菌蒸留水  $t_{1/2}$  21日、自然水  $t_{1/2}$  8日 (12 農産第 8147 号に準拠)  
光強度  $24.0 \text{ W/m}^2$ 、測定波長範囲 280~500 nm、  
25℃

2000 年 GLP

13) 安定性 対熱 200℃まで安定 (OECD113・TG-DTA 法)

2000 年 GLP

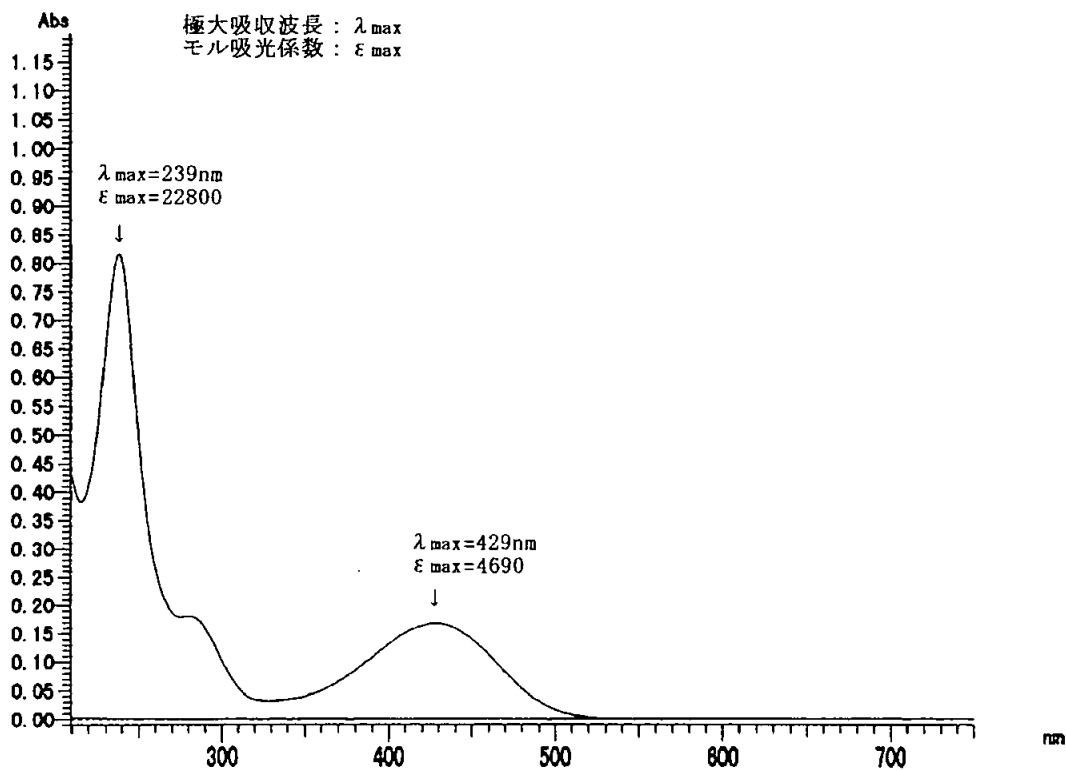
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は(株)エス・ディー・エス バイオテックにある。

14) UV、赤外、MS、NMR (H-, C-) 等のスペクトル

①-1 紫外・可視吸収スペクトル (酸性条件)

2000年 GLP

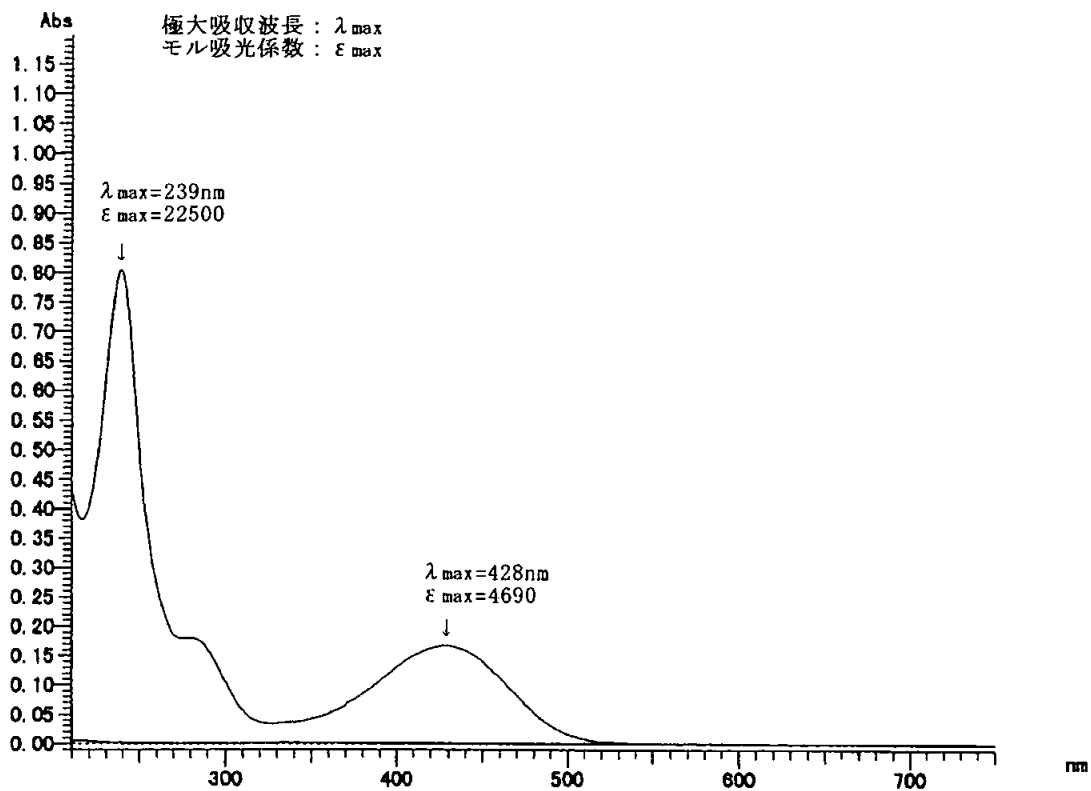
(酸性) メタノール : 1M-塩酸 = 9 : 1 (v/v) pH 1.0



①-2 紫外・可視吸収スペクトル (pH 調整なし)

2000年 GLP

(中性) メタノール：蒸留水=9：1 (v/v) pH 6.8

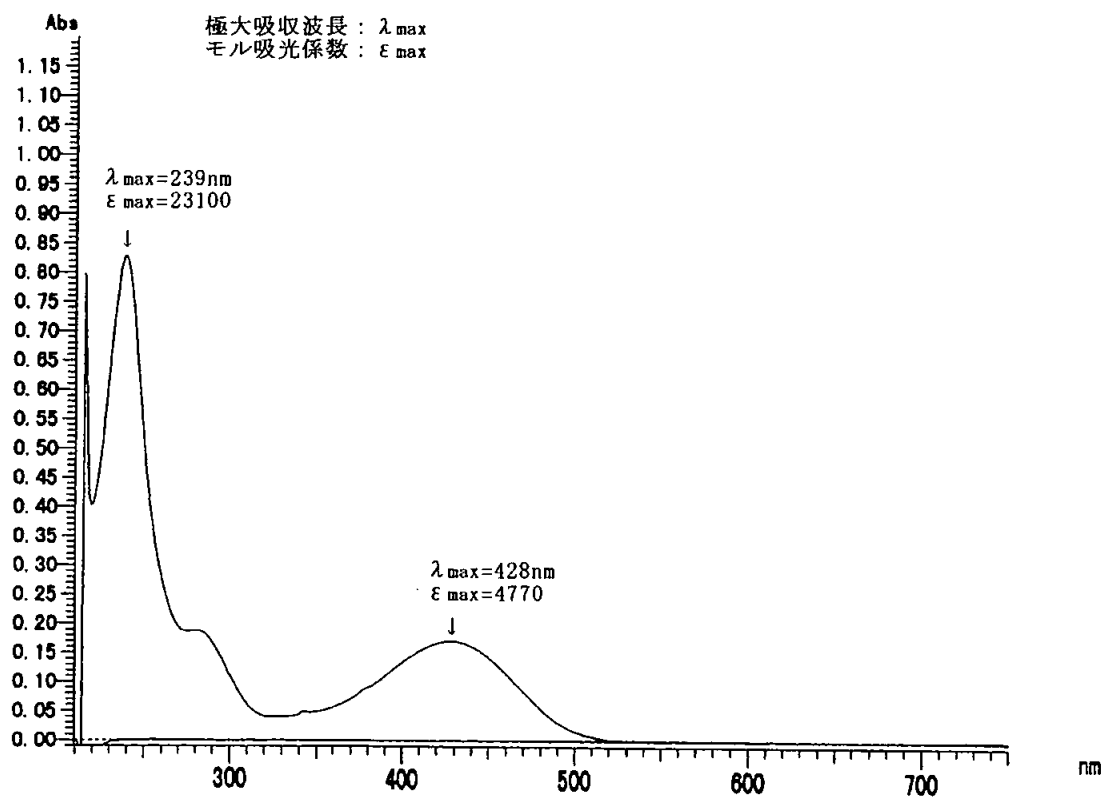




①-3 紫外・可視吸収スペクトル (アルカリ条件)

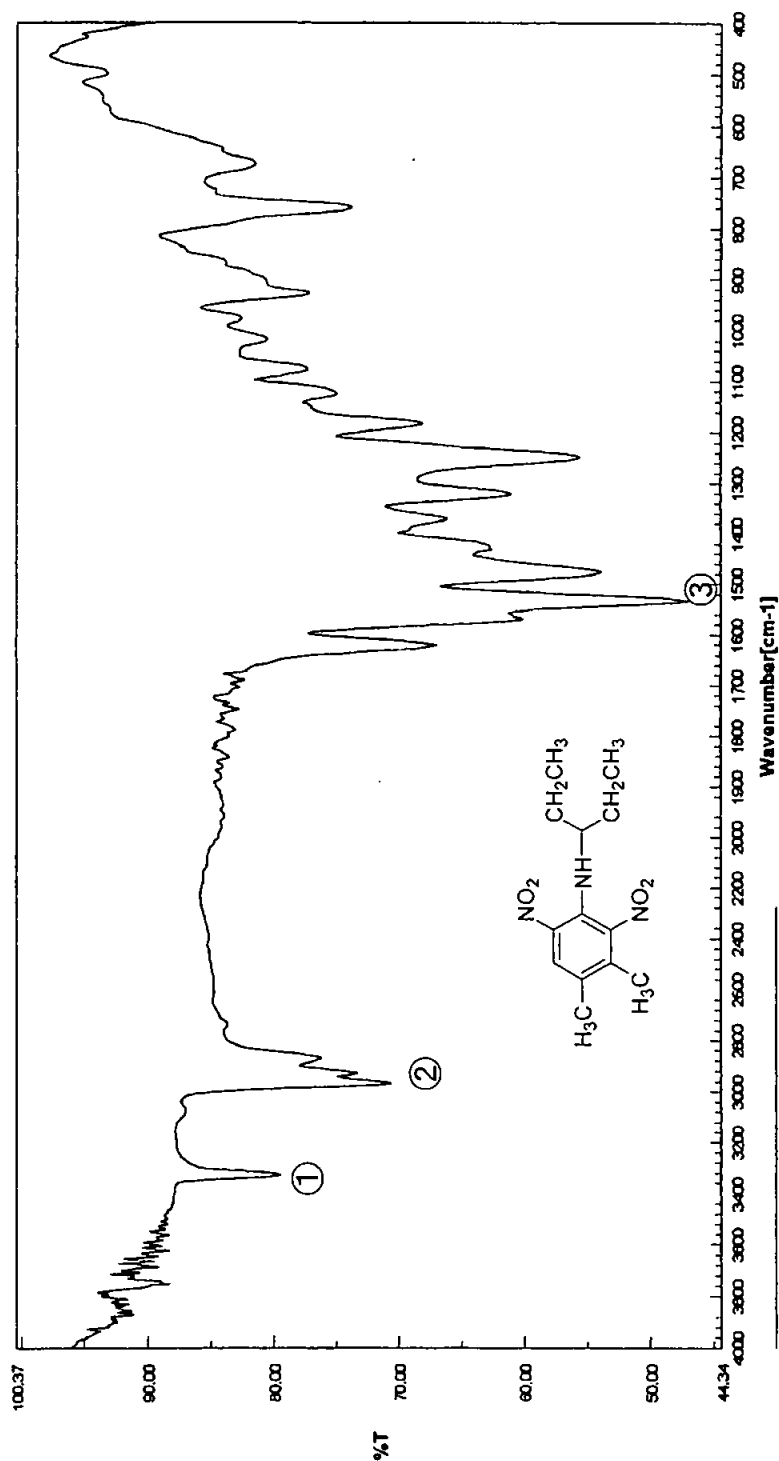
2000年 GLP

(アルカリ性) メタノール : 1M-水酸化ナトリウム = 9 : 1 (v/v) pH 13.2



② 赤外吸収スペクトル

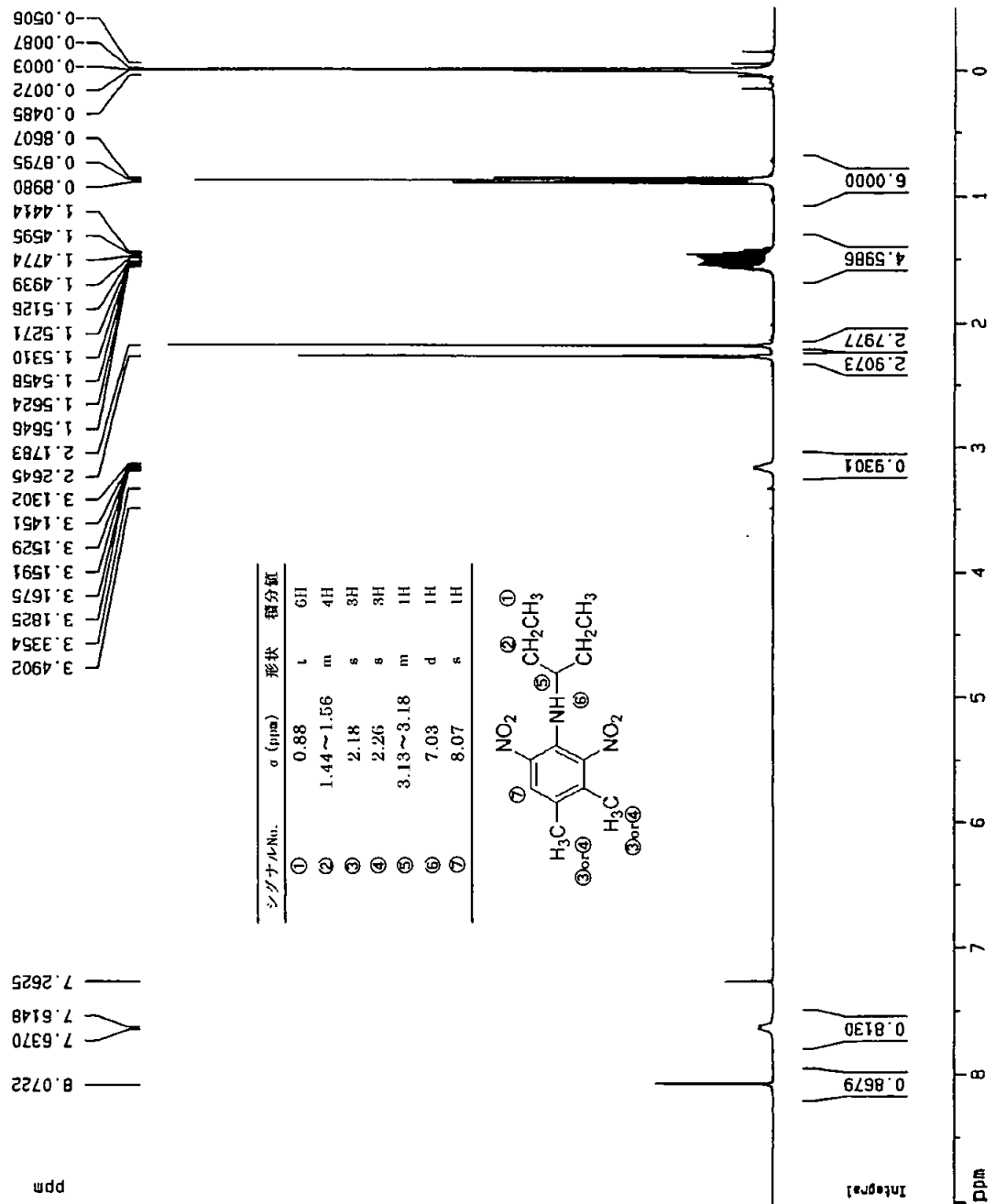
・2000年 GLP



No. 波数 (cm <sup>-1</sup> )	帰属
① 3325	芳香族第2アミンN-H
② 3000~2820	芳香族C-H
③ 1533	N=O 逆対称性

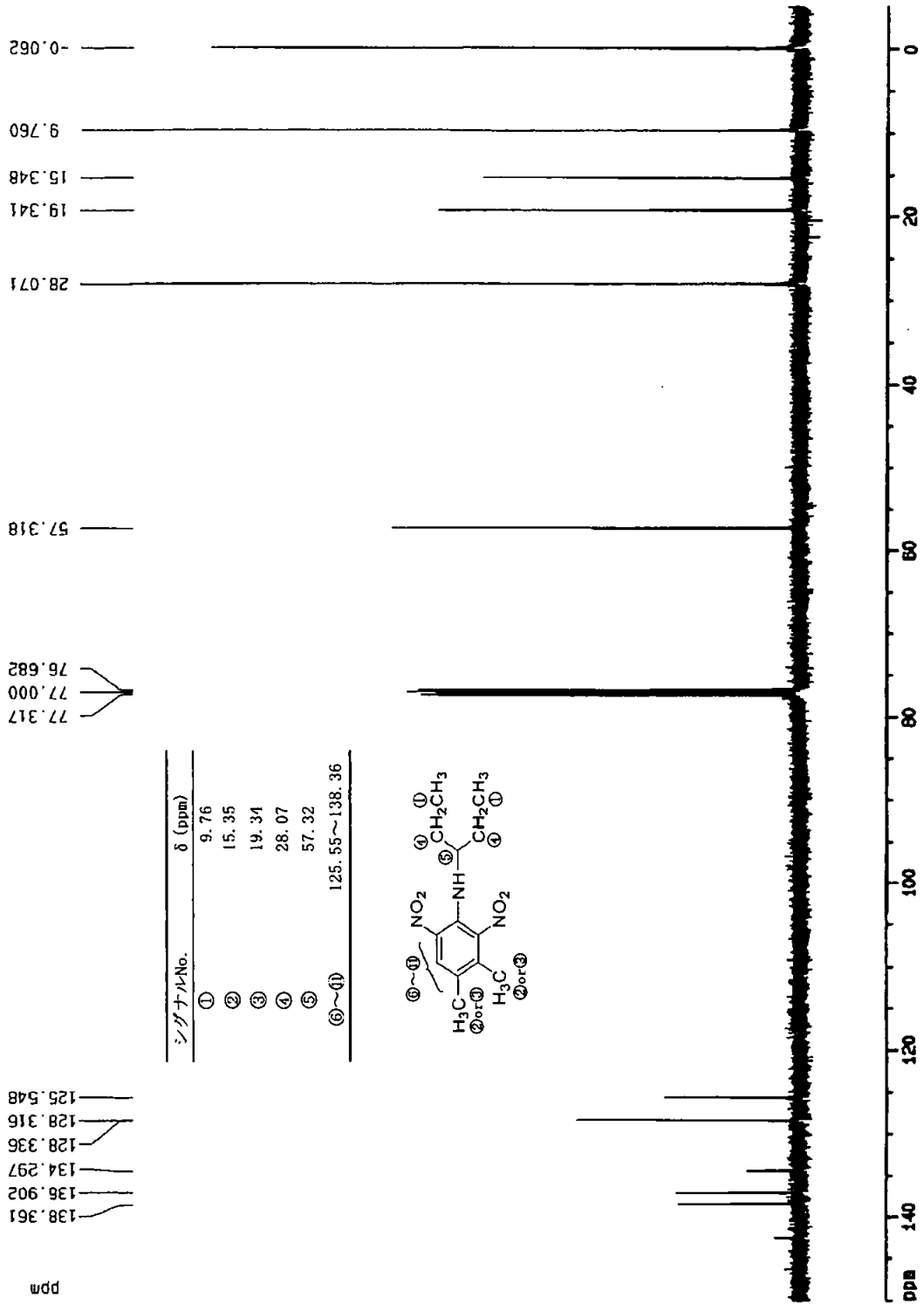
③-1 <sup>1</sup>H-核磁気共鳴スペクトル

2000年 GLP



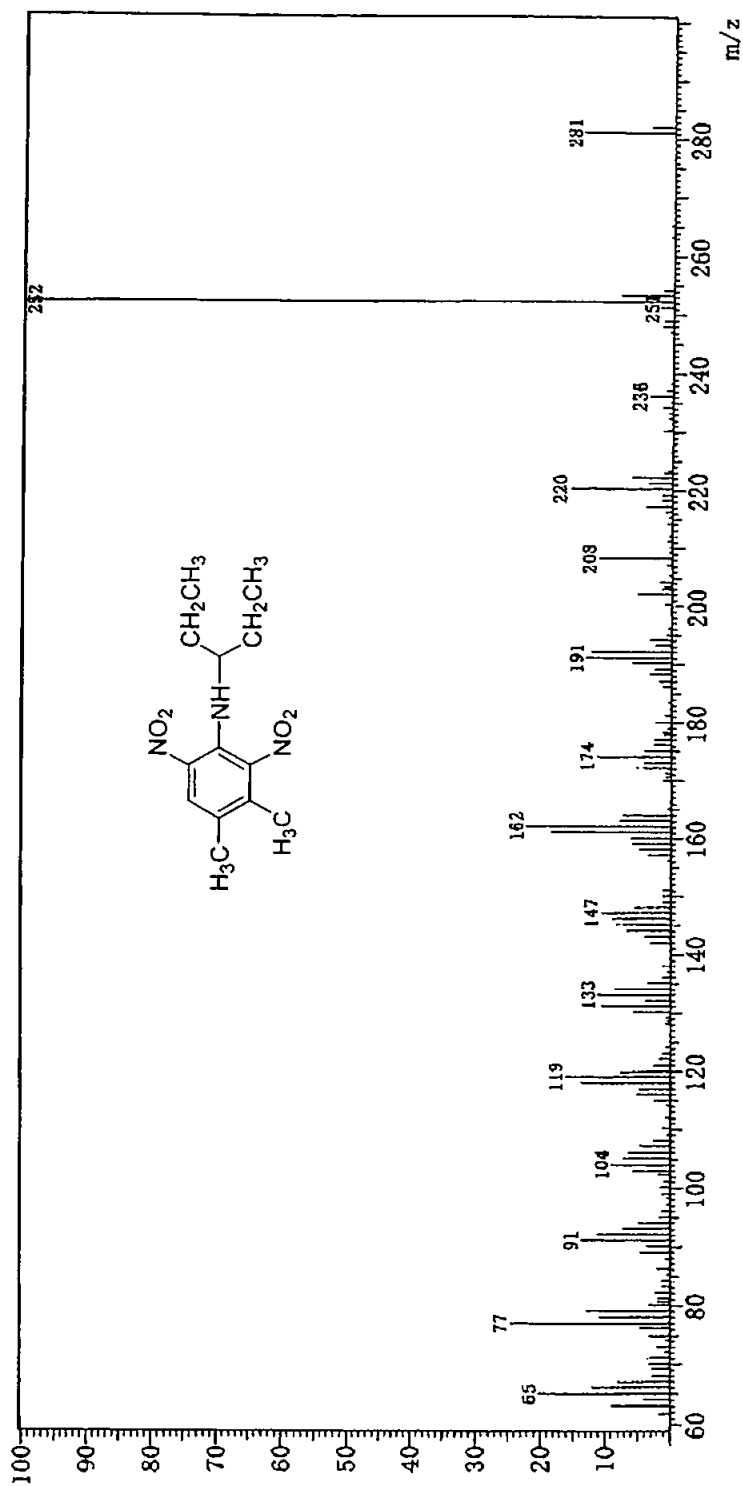
③-2  $^{13}\text{C}$ -核磁気共鳴スペクトル

2000年 GLP



④ 質量スペクトル (EI 法)

2000 年 GLP



m/z	帰属
281	M <sup>+</sup>
252 (Base)	M <sup>+</sup> - CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
220	M <sup>+</sup> - (NO <sub>2</sub> + CH <sub>3</sub> )
191	M <sup>+</sup> - (NO <sub>2</sub> + CH <sub>3</sub> + CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )
162	M <sup>+</sup> - (NO <sub>2</sub> + CH <sub>3</sub> + 2CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は㈱エス・ディー・エス バイオテックにある。

3. 原体の成分組成

区分	名称		構造式	分子式	分子量	含有量 (%)	
	一般名	化学名				規定値	通常値又はレンジ
有効成分	ペンタヒメタリン	N-(1-エチルピロリジン)-2,6-ジニトロ-3,4-キシリン 又は N-(1-エチルピロリジン)-3,4-ジメチル-2,6-ジニトロアニリン		$C_{13}H_{17}N_3O_4$	281.3		
原体混在物							

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は(株)エス・ディー・エス バイオテックにある。

つづき

区分	名称		構造式	分子式	分子量	含有量 (%)	
	一般名	化学名				規定値	通常値又はレンジ
原体混在物							

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

#### 4. 製剤の組成

##### (1) 53 % 顆粒水和剤

ペンディメタリン	53.0 %
鉍物質微粉、界面活性剤等	47.0 %

##### (2) 1.1 % 農薬肥料

ペンディメタリン	1.1 %
肥料等	98.9 %



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は(株)エス・ディー・エス バイオテックにある。

### Ⅲ. 生物活性

#### 1. 活性の範囲

ペンディメタリンは、幅広いスペクトラムをもつ雑草発生前土壌処理剤である。イネ科及び広葉の一年生雑草に対して高い活性を示すが、キク科、ツユクサには効果が劣る。

#### 2. 作用機構

ペンディメタリンを土壌処理すると、雑草の根部及び幼芽部からすみやかに吸収され、生長点の細胞分裂を阻害し、根部及び幼芽部の生育を抑制し枯死させる。雑草発生前の効果が高く、生育の進んだ雑草に対する効果は著しく劣る。

#### 3. 作用特性と防除上の利点

ペンディメタリンを日本芝に使用した場合、日本芝に薬害を与えることなく極めて高い除草効果が得られる。

ペンディメタリンの土壌吸着は極めて強く表層 1~2 cm に濃密に吸着され、また土壌中の移動性も少ないことから、長期間にわたって効力を持続することができる。芝に使用した場合、その残効期間は土質・気象条件によって多少異なるが、おおむね 120 日程度である。

その為、本剤を使用すれば、処理回数は一般的な茎葉処理剤に比べ低減することが可能であり、芝生管理において省力化が図れる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は(株)エス・ディー・エス バイオテックにある。

IV. 適用及び使用上の注意

1. 適用病害虫の範囲及び使用方法

(1) ペンディメタリン (53.0 %) 水和剤 - グリーンケアG 顆粒水和剤

作物名	適用場所	適用雑草名	使用時期	使用量		本剤の使用回数	使用方法	ペンディメタリンを含む農薬の総使用回数
				薬量	希釈水量			
西洋芝 (パーミューダグラス)	-	一年生雑草 (キク科を除く)	春夏期雑草発生前	300~600g /10a	200~300L /10a	3回以内	全面 土壌散布	3回以内
日本芝			雑草発生前					
樹木等	公園、庭園、 堤とう、 駐車場、 道路、 運動場、 宅地、 のり面、 鉄道等	一年生雑草 (キク科、ツユクサを除く)	雑草発生前	300~600g /10a	100~150L /10a	3回以内	植栽地を除く樹木等の周辺地に全面土壌散布	3回以内

(2) ペンディメタリン(1.1 %) 複合肥料 - クサトレビアン

作物名	適用雑草名	使用時期	使用量	本剤の使用回数	使用方法	ペンディメタリンを含む農薬の総使用回数
日本芝	一年生雑草 (キク科を除く)	芝生育期 (雑草発生前)	20~ 40kg/10a	3回以内	全面 土壌散布	3回以内

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は(株)エス・ディー・エス バイオテックにある。

## 2. 適用病害虫の範囲及び使用方法

### (1) ペンディメタリン (53.0 %) 水和剤 - グリーンケアG 顆粒水和剤

- 1) 散布調製後はできるだけ速やかに散布すること。
- 2) 発芽後の雑草に対しては、効果が劣るので、必ず雑草発生前に時期を失しないように散布すること。
- 3) 本剤はイネ科及び広葉の一年生雑草に効果があるが、キク科雑草及びツユクサには効果が劣るので、これらの雑草の優占圃場では使用しないこと。
- 4) 張芝直後あるいは植付け直後の芝生には生育抑制などの薬害を生ずることがあるので使用しないこと。
- 5) グリーンには使用しないこと。
- 6) 土壌が乾燥している場合には効果が劣ることがあるので、希釈水量を多めに散布すること。
- 7) 激しい降雨が予想されるときには使用を避けること。
- 8) 植栽地を除く樹木等の周辺地で使用する場合は、薬剤が樹木等の植栽地に流入または飛散するおそれのある場所などでは、使用しないこと。
- 9) 蚕に対して影響があるので、周辺の桑葉にはかからないようにすること。
- 10) 水源池等に本剤が飛散・流入しないよう十分に注意すること。
- 11) 着色のおそれがあるので、衣服、散布器具及び周辺の状況に十分配慮し散布すること。
- 12) 本剤の使用に当っては、使用量、使用時期、使用方法を誤らないように注意し、とくに初めて使用する場合には、病害虫防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。

### (2) ペンディメタリン (1.1 %) 複合肥料 - クサトレビアン

- 1) 使用量に合わせ秤量し、使い切ること。空袋は圃場などに放置せず適切に処理すること。
- 2) 発芽後の雑草に対しては除草効果が劣るので、必ず雑草発芽前に散布すること。
- 3) 本剤はイネ科及び広葉の一年生雑草に効果があるが、キク科雑草及びツユクサには効果が劣るので、これらの雑草の優占する所での使用はさけること。
- 4) 張芝直後あるいは植付け直後の芝生には生育抑制などの薬害を生ずることがあるので使用しないこと。
- 5) グリーンには使用しないこと。
- 6) 激しい降雨が予想されるときには使用を避けること。
- 7) 本剤の飛散、あるいは流出によって有用植物に薬害が生ずることのないように十分に注意して散布すること。
- 8) 散布に用いた器具類はよく水洗いして、他の用途に使用する時は、影響のないように注意すること。
- 9) 本剤の使用に当っては、使用量、使用時期、使用方法を誤らないように注意し、とくに初めて使用する場合には、病害虫防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は(株)エス・ディー・エス バイオテックにある。

3. 水産動植物に有害な農薬については、その旨

(1) ペンディメタリン(53.0%)水和剤 - グリーンケアG 顆粒水和剤

- 1) 水産動植物(藻類)に影響を及ぼす恐れがあるので、河川、養殖池等に飛散、流入しないよう注意して使用すること。
- 2) 使用残りの薬液が生じないように調製を行い、使いきることを。散布器具及び容器の洗浄水は、河川等に流さないこと。また、空容器、空袋等は水産動植物に影響を与えないよう適切に処理すること。

(2) ペンディメタリン(1.1%) 複合肥料 - クサトレビアン

- 1) 水産動植物(藻類)に影響を及ぼす恐れがあるので、河川、養殖池等に飛散、流入しないよう注意して使用すること。

## V. 農薬残留量

### 1. 土壌残留

#### (1) 分析法の原理と操作概要

試料を \_\_\_\_\_ で抽出し、遠心分離で土壌を取り除く。抽出操作を3回行い、合わせた抽出液を濃縮後、C18 固相抽出カラムでペンディメタリン分画と \_\_\_\_\_ 分画に分ける。ペンディメタリン分画は \_\_\_\_\_ で溶出し、濃縮後、アセトンに溶解させてNPD-GC で定量する。また \_\_\_\_\_ 分画は \_\_\_\_\_ で溶出し、HPLC で定量する。

#### (2) 分析対象の化合物

1) 一般名： ペンディメタリン

化学名： *N*-(1-エチルプロピル)-2,6-ジニトロ-3,4-キシリジン

(*N*-(1-エチルプロピル)-3,4-ジメチル-2,6-ジニトロアニリン)

分子式：  $C_{13}H_{18}N_3O_4$

分子量： 281.3

2) 一般名：

化学名：

分子式：

分子量：

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は(株)エス・ディー・エス バイオテックにある。

(3) 残留試験結果

① 容器内試験

推定半減期：ペンディメタリン

軽埴土 約 67 日

砂壤土 約 54 日

ペンディメタリン、

軽埴土 約 70 日

の合計

砂壤土 約 54 日

分析機関：

試料調製 および 採取場所	供試薬剤 の使用濃度 または量	使 用 回 数	経 過 日 数	分析値					
				回数	ペンディメタリン		最高値	平均値	合計*)
					最高値	平均値			
日植調研 茨城 (火山灰) 軽埴土  畑地  平成 13 年度	純品  64 μg/ 土壌 20 g (3.20 ppm)	-	-	2	<0.01	<0.01			
		1	直後	2	3.24	3.23			
		1	12	2	2.30	2.22			
		1	20	2	2.25	2.23			
		1	35	2	1.82	1.74			
		1	48	2	2.28	2.22			
		1	63	2	1.70	1.67			
		1	101	2	1.33	1.25			
		1	170	2	0.89	0.89			
		1	266	2	0.80	0.76			
西日本グリー ン研究所 福岡 (洪積花崗岩 系土壌を客 土) 砂壤土  畑地  平成 13 年度	27±1 °C	-	-	2	<0.01	<0.01			
		1	直後	2	3.22	3.20			
		1	12	2	2.76	2.73			
		1	20	2	2.80	2.77			
		1	35	2	2.48	2.45			
		1	48	2	1.98	1.90			
		1	63	2	1.11	1.10			
		1	101	2	1.12	1.05			
		1	170	2	0.95	0.90			
		1	266	2	0.42	0.40			
1	343	2	0.47	0.45					
1	500	2	0.39	0.36					

\*) 合計 = [ペンディメタリンの分析値] +  $\frac{1}{n}$  分析値 × 換算係数 ]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は(株)エス・ディー・エス バイオテックにある。

② 圃場試験

推定半減期：ペンディメタリン

軽埴土 約 2.5 日  
 砂壤土 約 1.7 日  
 軽埴土 約 2.7 日  
 砂壤土 約 1.5 日

ペンディメタリン、  
 の合計

分析機関：1

試料調製 および 採取場所	供試薬剤 の使用濃度 または量	使用 回数	経過 日 数	分析値					
				回数	ペンディメタリン		最高値	平均値	合計*)
					最高値	平均値			
日植調研 茨 城 (火山灰) 軽埴土  畑地  平成 13 年度	顆粒水和剤 (53.0%)	-	-	2	0.05	0.04			
		1	直後	2	2.78	2.70			
		1	1	2	1.68	1.60			
		1	3	2	1.31	1.29			
		1	8	2	0.81	0.80			
		1	16	2	0.17	0.16			
		1	31	2	0.29	0.28			
		1	63	2	0.11	0.11			
西日本グリー ン研究所 福 岡 (洪積花崗岩 系土壌を客 土) 砂壤土 畑地 平成 13 年度	10 a あたり 600 g/250 l 1 回処理	-	-	2	0.01	0.01			
		1	直後	2	1.37	1.30			
		1	1	2	0.76	0.75			
		1	3	2	0.48	0.46			
		1	8	2	0.20	0.19			
		1	16	2	0.22	0.22			
		1	31	2	0.10	0.09			
		1	63	2	0.12	0.12			
1	120	2	0.16	0.16					
1	180	2	0.11	0.10					

\*) 合計 = [ペンディメタリンの分析値] + [分析値 × 換算係数]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は(株)エス・ディー・エス バイオテックにある。

VI 有用生物等に及ぼす影響

1. 水産動植物に対する影響

No.	試験の種類・ 被験物質	供試生物	1群当り の供試数	試験 方法	試験 水温 (°C)	LC50 又は EC50 (mg/L)				試験機関 (報告年)	概要 書記 載頁
						([ ] 内は有効成分換算値)					
						24h	48h	72h	96h		
有 1-1 GLP	魚類急性毒性 試験 原体	コイ	10	半止 水式	22.6 ~ 23.2	>0.952*	0.834*	0.794*	0.713*	(2000)	23
有 1-2 GLP	ミヅコ類急性 遊泳阻害試験 原体	オオミジンコ	20	止水 式	20.2 ~ 20.4	9.01 [8.68]	4.30 [4.14]	/	/		24
有 1-3 GLP	藻類生長阻害 試験 原体	緑藻 <i>P. subcapitata</i>	初期濃度 10 <sup>4</sup> cells/ml	振盪 培養 法	23.3 ~ 24.6	ErC50 (0-72h)		0.0308*		25	
有 1-7 GLP	魚類急性毒性 試験 水和剤 (53%)	コイ	7	半止 水式	22.5 ~ 23.0	>1000	>1000	>1000	>1000	(2006)	26
有 1-8 GLP	ミヅコ類急性 遊泳阻害試験 水和剤 (53%)	オオミジンコ	20	止水 式	19.5	>1000	>1000	/	/		27
有 1-9 GLP	藻類生長阻害 試験 水和剤 (53%)	緑藻 <i>P. subcapitata</i>	初期濃度 10 <sup>4</sup> cells/ml	振盪 培養 法	21.5 ~ 22.0	ErC50 (0-72h)		0.06			28
有 1-11 GLP	魚類急性毒性 試験 複合肥料 (1.1%)	コイ	7	半止 水式	20.4 ~ 21.2	240	240	220	110	(2005)	29
有 1-12 GLP	ミヅコ類急性 遊泳阻害試験 複合肥料 (1.1%)	オオミジンコ	20	止水 式	20.1 ~ 21.3	>1000	65	/	/		30
有 1-13 GLP	藻類生長阻害 試験 複合肥料 (1.1%)	緑藻 <i>P. subcapitata</i>	初期濃度 10 <sup>4</sup> cells/ml	振盪 培養 法	24±1	ErC50 (0-72h)		3.0			31

*Pseudokirchneriella subcapitata*: 旧学名は *Selenastrum capricornutum*

\* : 実測値に基づく値



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は(株)エス・ディー・エス バイオテックにある。

## 水産動植物への影響に関する試験

### 1) 魚類急性毒性試験

(資料 有1-1)

コイを用いた急性毒性試験

試験機関

[GLP 対応]

報告書作成年 2000年

被験物質：ベンディメタリン原体

供試生物：コイ (学名 *Cyprinus carpio*)

一群各 10 匹、体長：5.0±0.31 cm、体重：1.4±0.25 g

方 法： 試験は、「農業の魚類急性毒性試験法(案)」(平成 10 年 1 月 9 日付け 9-231 農林水産省農産園芸局植物防疫課長通知)及び「OECD Guidelines for Testing of Chemicals, Section 2: Effects on Biotic System, 203 "Fish, Acute Toxicity Test", 1992」に準じて行なった。被験物質の 5 試験濃度区、助剤対照区および無処理対照区を設け、設定水温 23±1℃、照明時間 16 時間の半止水式で行った。曝露期間は 96 時間とし、24 時間毎に試験液の交換を行った。

試験液の調製は、所定量の被験物質及び被験物質の 20 倍量の HCO-40 (助剤；硬化ヒマシ油)をアセトンで溶解させ、アセトンを留去したのち精製水を用いて 1000 mg/L の試験原液を調製した。試験容器に入れた希釈水を攪拌しながら所定量の試験原液を添加して各設定濃度となるように試験液を調製した。さらに全濃度区で助剤濃度が同じになるように、HCO-40 を精製水に溶解した 20000 mg/L 助剤原液を所定量添加した。

試験水温：22.6 ~ 23.2℃

結 果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0.0953, 0.171, 0.309, 0.556, 1.00
	平均測定濃度	0.0895, 0.154, 0.295, 0.534, 0.952
LC50* (mg/L) (95%信頼限界)	24h	> 0.952
	48h	0.834 (-)
	72h	0.794 (-)
	96h	0.713 (0.58 ~ 0.878)
NOEC* (mg/L)	0.0895	

\*：平均測定濃度で算出 -：求められなかった

平均測定濃度の 0.952 mg/L 区で曝露開始 24 時間後から死亡がみられ、96 時間後の累積死亡率は 90%であった。0.534 mg/L 区では曝露開始 96 時間後に死亡がみられ、累積死亡率は 10%であった。それ以下の投与区で死亡例はみられなかった。曝露期間中に観察された症状は、表層集中、平衡喪失、体幹の湾曲、出血、筋肉痙攣および活動の低下であった。

試験液中の被験物質濃度の測定結果は、試験開始時 (0 時間) は 0.0970, 0.164, 0.291, 0.558, 1.00 mg/L (設定濃度の 94.1~102%)、24 時間後の換水前 (24 時間) は 0.0764, 0.135, 0.252, 0.482, 0.796 mg/L (設定濃度の 78.8~86.7%) と設定濃度 0.171 mg/L 区で±20%を超えたため、試験結果の算出・表示には測定濃度の時間加重平均値を用いた。なお、24 時間目の換水前の他に被験物質測定濃度が設定濃度の±20%を超えることはなかった。

(資料 有 1-2)

2) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

試験機関

[GLP 対応]

報告書作成年 2000 年

被験物質：ペンディメタリン原体

供試生物：オオミジンコ (学名 *Daphnia magna*)、一群各 20 頭 (生後 24 時間以内の個体)

方 法：試験は、「農薬のミジンコ類急性遊泳阻害試験法 (案)」(平成 10 年 1 月 9 日付け 9-231 農林水産農産園芸局植物防疫課長通知) 及び「OECD Guidelines for Testing of Chemicals, Section 2: Effects on Biotic System, 202 "*Daphnia* sp., Acute Immobilisation Test and Reproduction Test. Part I -24h EC50 acute immobilization test", 1984"」に準じて行った。被験物質の 5 試験濃度区、助剤対照区および無処理対照区を設け、各区 4 連制とし、設定水温  $20 \pm 1$  °C、照明時間 16 時間の止水式で行った。生後 24 時間以内のミジンコ幼体を用い、48 時間曝露を行った。

試験液の調製は、所定量の被験物質及びその 10 倍量の HCO-40 (助剤；硬化ヒマシ油) をアセトンで溶解させ、アセトンを留去したのち精製水を用いて 1000 mg/L の試験原液を調製した。試験容器に入れた希釈水を攪拌しながら所定量の試験原液を添加して各設定濃度となるように試験液を調製した。さらに全濃度区で助剤濃度が 100 mg/L になるように、HCO-40 を精製水に溶解した 10000 mg/L 助剤原液を所定量添加した。

試験水温：20.2 ~ 20.4 °C

結 果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0.953, 1.71, 3.09, 5.56, 10.0			
	平均測定濃度	0.977, 1.68, 3.08, 5.53, 10.0			
EC50* (mg/L) (95 %信頼限界)	24h	9.01 (-) [8.68 (-)]			
	48h	4.30 (3.76~4.86) [4.14 (3.62~4.68)]			
NOEC* (mg/L)	1.71 [1.65]				

\*：設定濃度で算出 -：算出できなかった

[ ]内は有効成分換算値

曝露期間中に観察された症状は、活動度の低下、遊泳阻害及び嗜眠状態であった。

試験液中の被験物質濃度の測定結果は、試験開始時は 0.987, 1.69, 3.13, 5.58, 10.3 mg/L (設定濃度の 99.0~104 %)、試験終了時は 0.968, 1.66, 3.03, 5.48, 9.80 mg/L (設定濃度の 97.2~102 %) と設定濃度の  $\pm 20$  %未満であったので、結果の算出・表示には設定濃度を用いた。

(資料 有 1-3)

3) 藻類生長阻害試験

試験機関

[GLP 対応]

報告書作成年 2000 年

被験物質：ペンディメタリン原体

供試生物：緑藻 (学名 *Pseudokirchneriella subcapitata*, 株名 ATCC22662)

方 法： 試験は、「農薬の藻類生長阻害試験法(案)」(平成 10 年 1 月 9 日付け 9-231 農林水産省農産園芸局植物防疫課長通知)及び「OECD Guidelines for Testing of Chemicals, Section 2 : Effects on Biotic System, 201 "Alga, Growth Inhibition Test, 1984"」に準じて行った。OECD 培地を用いて被験物資の 5 試験濃度区、および無処理対照区を設け、各区 3 連制とし、旋回振とう培養装置(約 100 回/分)を用いて、設定温度 23±2 °C、照度約 4000 Lux の連続照明で行った。曝露期間は 72 時間とした。

試験液の調製は、被験物質濃度が 4.0 mg/L となるように必要量の被験物質を OECD 培地と混合し、超音波照射しながら攪拌後、0.45 μm メンブランフィルターで濾過滅菌して試験原液を調製した。濾過滅菌後の試験原液の被験物質測定濃度は、0.248 mg/L であった。この原液を必要量の培地と混合して各試験液を調製した。

試験水温：23.3 ~ 24.6 °C

結 果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0.00625, 0.0125, 0.0250, 0.0500, 0.100
	平均測定濃度	0.00497, 0.0108, 0.0204, 0.0365, 0.0738
ErC50 (mg/L) (95 %信頼限界)	(0-72h) 0.0308* (-) (24-48h) 0.0455 <sup>b</sup> (-) (24-72h) 0.0441 <sup>b</sup> (-)	
EbC50 (mg/L) (95 %信頼限界)	(0-72h) 0.0241 <sup>b</sup> (-)	
NOECb (mg/L)	0.00731 <sup>b</sup>	

\* : 平均測定濃度で算出

<sup>b</sup> : 曝露開始時の測定濃度で算出

- : 算出できなかった

外見等の異常としては、設定濃度の 0.100 及び 0.0500 mg/L 区で膨張し変形した細胞が多数認められた。その他の濃度区に異常はみられなかった。

試験液中の被験物質濃度の測定結果は、試験開始時は 0.00731, 0.0155, 0.0299, 0.0476, 0.0976 mg/L (設定濃度の 95.2~124 %)、試験終了時は 0.00319, 0.00722, 0.0132, 0.0273, 0.0543 mg/L (設定濃度の 51.0~57.7 %) 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(株)エス・ディー・エス バイオテックにある。

#### 4) 魚類急性毒性試験

(資料 有 1-7)

コイを用いた急性毒性試験

試験機関

[GLP 対応]

報告書作成年 2006 年

被験物質 : 53.0 %水和剤

供試生物 : コイ (学名 *Cyprinus carpio*)

一群各 7 匹、体長 : 5.61 cm (標準偏差 1.52)、 体重 : 1.97 g (標準偏差 0.25)

方 法 : 試験は、農林水産省農産園芸局長通知 (12 農産第 8147 号) 別添「農薬の登録申請時に提出される試験成績の作成に係る指針 2-7-1-1 魚類急性毒性試験」、OECD テストガイドライン 203 魚類急性毒性試験 (1992)、Annex V EEC C1 魚類急性毒性試験に準じて行った。被験物質の 5 試験濃度区および無処理対照区を設け、設定水温  $22 \pm 2$  °C、照明時間 16 時間の半止水式で行った。

試験液の調製は、まず 10000 mg/L の試験原液を調製し、所定濃度を得るために適量の試験原液に希釈水を加えて 20L とし、混合のため攪拌した。

試験水温 : 22.5 ~ 23.0 °C

結 果 :

試験濃度# (mg/L)	45、100、220、450、1000
LC50 (mg/L) (95 %信頼限界)	24h > 1000
	48h > 1000
	72h > 1000
	96h > 1000
NOEC (mg/L)	-
死亡の認められなかった 最高濃度 (mg/L)	1000

# : 設定濃度

主な症状は、平衡失調、姿勢不安定、呼吸機能異常、体色変化、筋肉痙攣及び行動不活発であった。

(資料 有 1-8)

5) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

試験機関

[GLP 対応]

報告書作成年 2006 年

被験物質 : 53.0 %水和剤

供試生物 : オオミジンコ (学名 *Daphnia magna*)、一群各 20 頭 (生後 24 時間以内の固体)

方 法 : 試験は、農林水産省農産園芸局長通知 (12 農産第 8147 号) 別添「農薬の登録申請時に提出される試験成績の作成に係る指針 2-7-2-1 ミジンコ類急性遊泳阻害試験」、OECD テストガイドライン 202「ミジンコ類急性遊泳阻害試験および繁殖試験 (1984)」及び Annex V EEC C2「ミジンコ類急性遊泳阻害試験」に準じた。被験物質の 5 試験濃度区および無処理対照区を設け、各区 4 連制とし、設定水温  $20 \pm 1.0^\circ\text{C}$ 、照明時間 16 時間の止水式で行った。生後 24 時間以内のミジンコ幼体を用い、48 時間曝露を行った。

試験液の調製は、まず 1000 mg/L の試験原液を調製し、所定濃度を得るために希釈水に適量の試験原液を加えることによって調製した。

試験水温 :  $19.5^\circ\text{C}$

結 果 :

試験濃度# (mg/L)	45、100、220、450、1000	
EC50 (mg/L)	24h	> 1000
(95 %信頼限界)	48h	> 1000
NOEC (mg/L)	450	

# : 設定濃度

認められた症状は遊泳阻害であった。

(資料 有 1-9)

6) 藻類生長阻害試験

試験機関

[GLP 対応]

報告書作成年 2006 年

被験物質 : 53.0 %水和剤

供試生物 : 緑藻 (学名 *Pseudokirchneriella subcapitata*, 株名 CCAP 278/4)

方 法 : 試験は、農林水産省農産園芸局長通知 (12 農産第 8147 号) 別添「農薬の登録申請時に提出される試験成績の作成に係る指針 2-7-7 藻類生長阻害試験」、OECD テストガイドライン 201「藻類生長阻害試験」および Annex V EEC C3「藻類生長阻害試験 (1984)」に準じて行った。OECD 培地を用いて被験物質の 5 試験濃度区および無処理対照区を設け、各区 3 連制とし、振とう培養下、設定温度  $23 \pm 2$  °C、照度約 6000~10000 Lux の連続照明で行った。曝露期間は 72 時間とした。

試験液の調製は、まず被験物質を OECD 液体培地に懸濁させて 100 mg/L の試験原液を調製し、さらにこの保存液から 1 mg/L の 2 次試験原液を調製した。この 2 次試験原液を各設定濃度となるよう滅菌した希釈液に添加、攪拌したものを試験液とした。

試験水温 : 21.5 ~ 22.0 °C

結 果 :

試験濃度* (mg/L)	0.01, 0.022, 0.045, 0.1, 0.22
ErC50 (mg/L) (95 %信頼限界)	(0-72h) 0.06 (-)
NOECr (mg/L)	0.022

\* : 設定濃度      - : 求められなかった

形態異常を示す細胞は観察されなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は(株)エス・ディー・エス バイオテックにある。

7) 魚類急性毒性試験

(資料 有 1-11)

コイを用いた急性毒性試験

試験機関

[GLP 対応]

報告書作成年 2005 年

被験物質： 1.1 %複合肥料

供試生物：コイ (学名 *Cyprinus carpio*)

一群各 7 匹、体長：4.0 cm (標準偏差 0.2)、 体重：2.00 g (標準偏差 0.20)

方 法： 試験は、農林水産省農産園芸局長通知(12 農産第 8147 号)別添「農薬の登録申請時に提出される試験成績の作成に係る指針 2-7-1-1 魚類急性毒性試験」、OECD テストガイドライン 203 魚類急性毒性試験(1992)、Annex V EEC C1 魚類急性毒性試験に準じて行った。被験物質の 5 試験濃度区および無処理対照区を設け、設定水温 21 °C、照明時間 16 時間の半止水式で行った。

試験液の調製は、所定量の被験物質を脱塩素水道水に分散させ、4000 および 3200 mg/L の保存液を調製し、所定濃度を得るために適量の保存液に希釈水を加えて 20L とし、ミキサーで攪拌した。

試験水温：20.4 ~ 21.2 °C

結 果：

試験濃度* (mg/L)	32、56、100、180、320		
LC50 (mg/L) (95 %信頼限界)	24h	240	(180 ~ 320)
	48h	240	(180 ~ 320)
	72h	220	(190 ~ 260)
	96h	110	( 93 ~ 140)
NOEC (mg/L)	56		
死亡の認められなかった 最高濃度 (mg/L)	56		

\*：設定濃度

320 mg/L 区では曝露、開始 6 時間後に全てのコイが瀕死状態であった。180 mg/L 区では 72 時間後に全てのコイが瀕死状態であった。100 mg/L 以上の区では平衡失調と瀕死状態が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は(株)エス・ディー・エス バイオテックにある。

(資料 有 1-12)

8) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

試験機関

[GLP 対応]

報告書作成年 2005 年

被験物質： 1.1 %複合肥料

供試生物：オオミジンコ (学名 *Daphnia magna*)、一群各 20 頭 (生後 24 時間以内の個体)

方 法： 試験は、農林水産省農産園芸局長通知 (12 農産第 8147 号) 別添「農薬の登録申請時に提出される試験成績の作成に係る指針 2-7-2-1 ミジンコ類急性遊泳阻害試験」、OECD テストガイドライン 202「ミジンコ類急性遊泳阻害試験および繁殖試験 (1984)」および Annex V EEC C2「ミジンコ類急性遊泳阻害試験」に準じた。被験物質の 9 試験濃度区および無処理対照区を設け、各区 2 連制とし、設定水温 20 °C、照明時間 16 時間の止水式で行った。生後 24 時間以内のミジンコ幼体を用い、48 時間曝露を行った。

試験液の調製は、所定量の被験物質を希釈水 (人工調製水) に分散させ、1000 mg/L の試験液を調製した。この 1000 mg/L の試験液から所定容量をとり、希釈水に分散させることによって各試験液を調製した。

試験水温：20.1 ~ 21.3 °C

結 果：

試験濃度* (mg/L)	10、18、32、56、100、180、320、560、1000	
EC50 (mg/L) (95 %信頼限界)	24h	> 1000
	48h	65 (53~80)
NOEC (mg/L)	18	

\*：設定濃度

遊泳阻害されたミジンコを顕微鏡で観察したところ、ミジンコの触角および胸脚に被験物質が付着しており、物理的な障害が遊泳阻害の要因と考えられた。



(資料 有 1-13)

9) 藻類生長阻害試験

試験機関

[GLP 対応]

報告書作成年 2005 年

被験物質： 1.1 %複合肥料

供試生物：緑藻(学名 *Pseudokirchneriella subcapitata*、株名 CCAP 278/4)

方 法： 試験は、農林水産省農産園芸局長通知(12 農産第 8147 号)別添「農薬の登録申請時に提出される試験成績の作成に係る指針 2-7-7 藻類生長阻害試験」、OECD テストガイドライン 201「藻類生長阻害試験」および Annex V EEC C3「藻類生長阻害試験(1984)」に準じて行った。OECD 培地を用いて被験物質の 5 試験濃度区および無処理対照区を設け、各区 3 連制とし、振とう培養下、設定温度  $24 \pm 1$  °C、照度約 4000 Lux の連続照明で行った。曝露期間は 72 時間とした。

試験液の調製は、まず被験物質を OECD 液体培地に分散させて 320 mg/L の保存液を調製し、この保存液を各設定濃度の 2 倍の濃度となるよう液体培地に添加、攪拌したものを調製した。これらに同量の藻類懸濁液を混合し、試験液とした。

試験水温：24.7 ~ 24.9 °C

結 果：

試験濃度* (mg/L)	1.0、2.0、4.0、8.0、16.0
ErC50 (mg/L) (95 %信頼限界)	(0-72h) 3.0 (2.6 ~ 3.5)
NOECr (mg/L)	1.0

\*：設定濃度

曝露 72 時間後の培養液を顕微鏡を用いて観察したところ、2.0、4.0、8.0 及び 16.0 mg/L 区において肥大した藻類細胞が観察された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は(株)エス・ディー・エス バイオテックにある。

2. 水産動植物以外の有用生物に対する影響

No.	供試生物	一試験区当たりの供試虫数	供試薬剤	試験方法 投与方法、投与量、 試験条件等	試験結果	試験の実施機関 及び報告年
有 3-1 GLP	セイヨウミツバチ	10頭×6反復	原体	経口毒性：100 μg/Bee	LD50 (48時間)： >100 μg/Bee	(2001)
		10頭×6反復		接触毒性：原体をアセトンに溶解して100 μg/μLとし、1 μLを供試虫の胸背部に滴下。	LD50 (48時間)： >100 μg/Bee	
有 2-1	蚕 4令1日幼虫	25頭×2反復	顆粒水和剤 (53.0%)	残毒性：実使用濃度(0.6 g/200 mL/m <sup>2</sup> )の処理用量で桑に散布。処理桑葉を蚕に給餌。	安全基準日数 21日	(2001)
有 4-1	ウズキコモリグモ	10頭×3反復	顆粒水和剤 (53.0%)	薬剤浸漬法：実使用濃度(0.6 g/200 mL/m <sup>2</sup> )及びその10倍濃度を調製。蓋付きガラス瓶に供試虫1頭と試験液2 mLを入れ、30秒間上下に振った後、供試虫を無処理のガラス瓶に移した。	影響なし (実使用濃度(0.6 g/200 mL/m <sup>2</sup> )で7日後)	(2001)
		10頭×3反復		ろ紙接触法：実使用濃度(0.6 g/200 mL/m <sup>2</sup> )及び10倍濃度を調製。蓋付きガラス瓶に試験液を十分染込ませたろ紙と供試虫1頭を入れた。	影響なし (実使用濃度の10倍(6 g/200 mL/m <sup>2</sup> )で7日後)	
		10頭×3反復	原体	局所施用法：原体をアセトンで希釈し600 μg/μL溶液を調製。供試虫の胸部背面に0.4 μL/頭を滴下。	影響なし (5日後の死亡率0%)	
有 4-2	オンシツツヤコバチ 成虫	10頭×5反復	原体	散布葉接触法：原体をアセトンに懸濁し、トマトの葉に318 mg/200 mL/m <sup>2</sup> 相当量を均一に散布。風乾後、葉をシャーレに入れ、供試虫を放飼。	影響なし (24時間後の補正死亡率0%)	(2001)
	オンシツツヤコバチ マミー	マミーカード 7枚/区		マミーカード浸漬法：原体をアセトンに懸濁(31.8 mg/20 mL)し、マミーカードを10秒間浸漬。風乾後、マミー数を調べた。	害なし (14日間の補正羽化率77.9%)	
有 4-3	チリカブリダニ	10頭×10反復	原体	リフトイ法：原体をアセトンに懸濁し、インゲンの葉に318 mg/200 mL/m <sup>2</sup> 相当量を均一に散布。葉片を切り取り、供試虫を放飼。	影響なし (24時間後の補正死亡率10.1%、IOBCの判定基準で影響なし)	(2001)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は(株)エス・ディー・エス バイオテックにある。

3. 鳥類に対する影響

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 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 又はLC <sub>50</sub> 及び無影響量 (mg/kg)	観察された影響等	試験機関 (報告年)
有 5-1	急性経口毒性試験 原体	コリン ウズラ	雌雄 各5羽	強制経口 投与	500 1000 2000	雌雄とも LD <sub>50</sub> >2000 NOEC 2000	なし	(2001)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は(株)エス・ディー・エス バイオテックにある。

## 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) ペンディメタリン (53.0 %)水和剤 - グリーンケアG 顆粒水和剤

- 1) 本剤は眼に対して弱い刺激性があるので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水洗すること。
- 2) 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。作業後は手足、顔などを石けんでよく洗い、うがいをすること。
- 3) 公園、堤とう等で使用する場合は、散布中及び散布後（少なくとも散布当日）に小児や散布に関係のない者が散布区域に立ち入らないよう縄囲いや立て札を立てるなど配慮し、人畜等に被害を及ぼさないよう注意を払うこと。
- 4) 使用残りの薬剤は必ず安全な場所に保管すること。

#### (2) ペンディメタリン (1.1 %)複合肥料 - クサトレピアン

- 1) 誤食などのないように注意すること。
- 2) 本剤は眼に対して刺激性があるので、眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。
- 3) 散布の際は農薬用マスクなどを着用すること。作業後はうがいをすること。
- 4) 公園等で使用する場合は、散布中及び散布後（少なくとも散布当日）に小児や散布に関係のない者が散布区域に立ち入らないよう縄囲いや立て札を立てるなど配慮し、人畜等に被害を及ぼさないよう注意を払うこと。

### 2. 解毒法及び治療法

特定の解毒法はなく、本剤を体外に排除し対症治療法による治療を行う。

### 3. 製造時、使用時等における事故例

製造時および散布時における中毒症例はない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は(株)エス・ディー・エス バイオテックにある。

Ⅷ. 毒性

<毒性試験一覧表>

1. 原体を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類 期 間	供試動物	1群当り 供 試 数	投与方法	投 与 量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 値又は 無毒性量 (mg/kg)	試 験 機 関 (報告年)	頁
1-1 (GLP)	急性毒性試験 (14日間観察)	ラット	♂♀各5匹	経口	♂♀ 2000	♂♀ >2000	(2000)	38
1-2 (GLP)		ラット	♂♀各5匹	経皮	♂♀ 2000	♂♀ >2000	(2000)	39
1-3-1 (GLP)		ラット	♂♀各5匹	吸入	♂♀ 343 mg/m <sup>3</sup>	♂♀ >343 mg/m <sup>3</sup>	(2000)	40
1-3-2 (GLP)		ラット	♂♀各5匹	吸入	♂♀ 1210 mg/m <sup>3</sup>	♂♀ >1210 mg/m <sup>3</sup>	(2000)	42
2-1 (GLP)	皮膚刺激性 (72時間観察)	ウサギ	3匹	貼布	0.5 g	刺激性なし	(2000)	44
2-2 (GLP)	眼粘膜刺激性 (72時間観察)	ウサギ	非洗眼3匹	点眼	94 mg (0.1 ml)	ごく軽度の刺激性	(2000)	45
3-1 (GLP)	皮膚感作性 maximization法	モルモット	♂ 10匹 (対照5匹)	皮内投与 及び貼布	感作：皮内5%、経皮75% 惹起：75、50%	陰性	(2000)	46
Ex 1-4	急性神経毒性	【除外理由】急性毒性試験等の結果から、神経毒性を有するおそれがないと認められるため。						48
Ex 1-5	急性遅発性 神経毒性	【除外理由】急性毒性試験等他の試験成績から当該有効成分はコリンエステラーゼ阻害性を有さないことが示されている。また、ペンディメタリン原体はリン酸エステル系ではないため。						49
4-1 (GLP)	90日間反復経口 毒性	ラット	♂♀各10匹	混餌	♂♀ 0、100、500、5000 ppm ♂ 0、6.5、32.2、310.8 ♀ 0、7.4、37.4、360.8 mg/kg/日	♂♀ 500 ppm ♂ 32.2 ♀ 37.4	(2001)	50
Ex 4-5	反復経口投与 神経毒性 (90日間)	【除外理由】ラットを用いた90日間反復経口投与毒性試験における詳細な状態観察、機能検査、病理組織検査など各種検査において神経毒性を示唆する所見がなく、かつ、既知神経毒性物質と化学構造に類似性がないため。						57
Ex 4-6	28日間反復投 与遅発性神経毒 性	【除外理由】急性遅発性神経毒性試験成績を提出する必要がないと認められるため。						58
5-1 (GLP)	催奇形性試験	ラット	♀25匹	経口	♀ 0、120、300、750	母体：120 胎児：300 催奇形性なし	(2001)	59
5-2 (GLP)	催奇形性試験	ウサギ	♀20匹	経口	♀ 0、15、30、60	母体：60 胎児：60 催奇形性なし	(2001)	63

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

資料 No.	試験の種類 期 間	供試動物	1群当り 供試数	投与方法	投 与 量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 値又は 無毒性量 (mg/kg)	試 験 機 関 (報告年)	頁
6-1 (GLP)	復帰変異試験	カビ細菌  大腸菌	TA1535, TA1537, TA98, TA100 WP2 <i>uvrA</i>		TA1535, TA1537, WP2 <i>uvrA</i> 0, 156, 313, 625, 1250, 2500, 5000 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ ) TA98, TA100 0, 25, 6, 64, 160, 400, 1000, 2500 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	陽性	(2000)	67
6-2 (GLP)	染色体異常試験	チャイニーズ・ ハムスター 肺由来細胞	CHL/IU		短時間処理法 (S9の有無) 0, 37.5, 53.0, 75.0, 106.1, 150.0 ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) 連続処理法 (24及び48hr) 0, 20.0, 28.3, 40.0, 56.6, 80.0 ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	陰性	(2000)	69
6-3 (GLP)	小核試験	マウス	♂♀各6匹	経口	0, 250, 500, 1000	陰性	(2000)	72
7-1 (GLP)	中枢神経系 (一般状態観察)	マウス	♂♀各3匹	腹腔内	0, 128, 320, 800, 320 2000, 5000		(2000)	74
	中枢神経系 (一般状態観察)	ラット	♂5匹	経口	0, 800, 2000, 5000	5000		74
	中枢神経系 (ハキバールビタル睡眠)	マウス	♂8匹	腹腔内	0, 51.2, 128, 320, 800, 2000, 5000	51.2		75
	中枢神経系 (体温)	ラット	♂5匹	経口	0, 800, 2000, 5000	5000		75
	循環器	ラット	♂5匹	経口	0, 800, 2000, 5000	5000		75
	自律神経系 (瞳孔)	ラット	♂5匹	経口	0, 800, 2000, 5000	5000		75
	消化器系 (炭末輸送能)	マウス	♂8匹	腹腔内	0, 51.2, 128, 320, 800, 2000, 5000	51.2		76
	骨格筋 (握力)	ラット	♂5匹	経口	0, 800, 2000, 5000	5000		76
腎機能 (尿量、電解質、 浸透圧、pH、潜 血、蛋白質、ケ トン体、グルコース)	ラット	♂5匹	経口	0, 800, 2000, 5000	5000	76		

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は(株)エス・ディー・エス バイオテックにある。

2. 製剤を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類 期 間	供試動物	1群当り 供試数	投与方法	投 与 量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 値又は 無毒性量 (mg/kg)	試 験 機 関 (報告年)	頁
10-1 (GLP)	53% 顆粒水和剤 急性毒性試験	ラット	♂♀各5匹	経口	♂♀ 2000	♂♀ >2000	(2006)	79
10-2 (GLP)	(14日間観察)	ラット	♂♀各5匹	経皮	♂♀ 2000	♂♀ >2000		80
10-3 (GLP)	53% 顆粒水和剤 皮膚刺激性 (72時間観察)	ウサギ	3匹	貼布	0.5 g	刺激性なし		81
10-4 (GLP)	53% 顆粒水和剤 眼粘膜刺激性 (72時間観察)	ウサギ	非洗眼3匹 洗眼3匹	点眼	0.1 g	ごく軽度の刺激性	(2006)	82
10-5 (GLP)	53% 顆粒水和剤 皮膚感受性 Buehler法	モルモット	♀ 21匹 (対照10匹)	貼布	感作: 70% 惹起: 70, 35%	陰性	(2006)	84
9-1 (GLP)	1.1% 複合肥料 急性毒性試験	ラット	♂♀各5匹	経口	♂♀ 2000	♂♀ >2000	(2005)	86
9-2 (GLP)	(14日間観察)	ラット	♂♀各5匹	経皮	♂♀ 2000	♂♀ >2000		87
9-3 (GLP)	1.1% 複合肥料 皮膚刺激性 (72時間観察)	ウサギ	3匹	貼布	0.5 g	軽度の刺激性		88
9-4 (GLP)	1.1% 複合肥料 眼粘膜刺激性 (72時間観察)	ウサギ	非洗眼3匹	点眼	97 mg (0.1 ml)	ごく軽度の刺激性		89
9-5 (GLP)	1.1% 複合肥料 皮膚感受性 Buehler法	モルモット	♂♀ 21匹 (対照10匹)	貼布	感作: 80% 惹起: 80%	陰性	(2005)	91

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は(株)エス・ディー・エス バイオテックにある。

1. 原体  
(1) 急性毒性

(資料 1-1)

ラットにおける急性経口毒性試験

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2000 年

検体の純度：

供試動物：SD 系ラット、8 週齢、体重：雄 207～225 g 雌 205～232 g、一群雌雄各 5 匹

観察期間：14 日間

投与方法：検体を落花生油に懸濁して経口投与した(投与容量 1 ml/100 g)。動物は投与前に 1 夜絶食させた。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を 14 日間観察した。体重は 0、7 及び 14 日目(投与当日を 0 日目として)に測定した。試験終了時に全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/kg)	2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雌雄ともに>2000
死亡開始時間及び終了時間	投与後 1 日目にのみ死亡
症状発現時間及び消失時間	投与後 1 日目から発現 投与後 5 日目に消失(被毛の黄色汚れ以外)
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	<2000

中毒症状として、円背位、黄色尿が共通して認められ、この他に嗜眠、呼吸数の減少、呼吸困難、運動失調、眼及び鼻の周囲の汚れが認められた。また、一般に被毛の黄色汚れが認められ、2 例では試験終了時まで認められた。

雌 2 例が投与 1 日後に死亡し、肉眼的病理検査で肺の出血、肝臓及び腎臓の暗色化が認められた。このうち 1 例では胃腸管が黄色に染まり、かつ管内に黄色物質が認められた。

生存動物の体重の推移には検体投与の影響は全く認められなかった。また、肉眼的病理検査では主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。



(資料 1-2)

ラットにおける急性経皮毒性試験

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2000 年

検体の純度：

供試動物：SD 系ラット、8 週齢、体重：雄 216～227 g 雌 202～218 g、一群雌雄各 5 匹

観察期間：14 日間

投与方法：検体を蒸留水に湿らせて、試験開始 1 日前に刈毛した背部及び側腹部の無擦過皮膚に検体を 24 時間半閉塞塗布した。皮膚に残った検体は蒸留水を含ませた脱脂綿で拭き取った。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を投与 30 分、1、2 及び 4 時間後、その後 14 日まで毎日 1 回観察した。また、被覆除去後及びその後 14 日間は 1 日 1 回、適用部位の刺激性の変化(紅斑、痂皮、浮腫)を Draize 法に従って採点した。

体重は投与 0 (投与当日の投与前)、7 及び 14 日目に測定した。

試験終了時に全動物について、外表検査及び組織の肉眼的病理検査を行なった。

結 果：

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

雌 1 例で 1 週目に軽度の体重の減少が認められた以外に、一般状態及び体重の推移に検体投与の影響は全く認められなかった。また、肉眼的病理検査では主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

全動物で、適用 1～4 日後まで被毛の黄色汚れが認められた。この汚れのため、適用部位の皮膚について、適用 1 日目は紅斑の正確な評価ができなかった。評価が可能になったとき、刺激性は全く認められなかった。

(資料 1-3-1)

ラットにおける急性吸入毒性試験

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2001 年

検体の純度：

供試動物：SD 系ラット、約 10～11 週齢、体重：雄 296～369 g 雌 229～266 g、一群雌雄各 5 匹

観察期間：14 日間

暴露方法：アセトンの英国作業暴露基準 (1000 ppm = 2400 mg/m<sup>3</sup>) を超過しないように調製した検体の 56 %w/w アセトン溶液から発生させた粒子状のエアロゾルを含む大気に 4 時間鼻部暴露させた。なお、343mg/m<sup>3</sup>は発生可能な最高濃度であった。対照群には検体を除いて投与群と同様に暴露させた。

設定濃度；2780 mg/m<sup>3</sup> (技術的最高濃度)

実際濃度；343 mg/m<sup>3</sup>

暴露条件；

設定濃度 (mg/m <sup>3</sup> )	2780
実際濃度 (mg/m <sup>3</sup> )	343
粒子径分布 (μm)	(累積%) <sup>1)</sup>
9.80>	95.7
6.00>	85.8
3.50>	73.1
1.55>	33.4
0.93>	10.6
0.52>	2.2
空気力学的質量中位径 (μm)	2.4±2.21
吸収可能な粒子 (<7 μm) の割合 (%)	91
チャンバー容積 (ℓ)	約 30
チャンバー内通気量 (ℓ/分)	15
暴露条件	エアロゾル 4 時間 鼻部暴露

<sup>1)</sup>：Marple cascade impactor による 2 回測定の平均

観察・検査項目：暴露中及び暴露後 14 日間、毎日一般状態及び生死を観察した。体重は暴露前の週に少なくとも 2 回、暴露直前 (0 日目)、観察期間中は週 1 回、全てのラットの体重を測定した。摂水量は毎日、肉眼的に給水瓶の調査を行なった。試験終了時の全動物を対象に、肉眼的病理検査を実施した。肺 (咽頭及び気管を含む) を摘出して剖検し、秤量した。剖検後、組織は廃棄した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は(株)エス・ディー・エス バイオテックにある。

結 果 :

投与方法	吸入
暴露濃度 (mg/m <sup>3</sup> )	343
LC <sub>50</sub> (mg/m <sup>3</sup> )	雌雄ともに>343
死亡開始時間及び終了時間	死亡は認められなかった
症状発現時間及び消失時間	暴露開始 15 分後から発現 暴露終了後 2 日目で消失
死亡例の認められなかった 最高暴露濃度 (mg/m <sup>3</sup> )	343

頻呼吸が全例で暴露期間中及び暴露後 1 日目まで認められた。また、検体による被毛/皮膚の黄色汚れも全例に暴露開始時から認められ、雌ラット 1 匹では観察期間を通して持続した。

死亡は認められなかった。体重、摂水量及び肺重量に投与に関連のある影響は認められなかった。肉眼的病理検査では、全例とも何ら特記すべき変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は(株)エス・ディー・エス バイオテックにある。

(資料 1-3-2)

ラットにおける急性吸入毒性試験

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2002 年

検体の純度：

供試動物：SD 系ラット、約 9～10 週齢、体重：雄 285～323 g 雌 226～248 g、一群雌雄各 5 匹

観察期間：14 日間

暴露方法：アセトンの爆発下限界 13,000 ppm (およそ 31 mg/L 相当) の 50 % を超過しないアセトン量を守り、目標濃度を 1.2-1.3 mg/L とし検体の 56 %w/w アセトン溶液から発生させた粒子状のエアロゾルを含む大気に 4 時間鼻部暴露させた。溶媒対照群は検体を除いて投与群と同濃度のアセトンに暴露させた。

暴露条件：

設定濃度 (mg/m <sup>3</sup> )	6630
実際濃度 (mg/m <sup>3</sup> )	1210
粒子径分布 (μm)	(累積%) <sup>1)</sup>
9.80>	90.1
6.00>	74.5
3.50>	57.8
1.55>	23.8
0.93>	8.2
0.52>	1.8
空気力学的質量中位径 (μm)	3.1±2.41
吸収可能な粒子 (<7 μm) の割合 (%)	81
チャンバー容積 (ℓ)	約 30
チャンバー内通気量 (ℓ/分)	15
暴露条件	エアロゾル 4 時間 鼻部暴露

<sup>1)</sup> : Marple cascade impactor による 2 回測定の平均

観察・検査項目：暴露中及び暴露後 14 日間、毎日一般状態及び生死を観察した。体重は暴露前の週に 2 回、暴露前 (0 日目)、観察期間中は週 1 回および死亡当日に、全てのラットの体重を測定した。摂水量は毎日、目視により給水瓶の調査を行なった。観察期間終了時に、全動物を対象として肉眼的病理検査を実施した。肺 (咽頭及び気管を含む) を摘出して剖検、秤量し、記録した。剖検後、組織は廃棄した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はイー・ディー・エス バイオテックにある。

結 果 :

投与方法	吸入
暴露濃度 (mg/m <sup>3</sup> )	1210
LC <sub>50</sub> (mg/m <sup>3</sup> )	雌雄ともに >1210
死亡開始時間及び終了時間	死亡は認められなかった
症状発現時間及び消失時間	暴露開始後 30 分から発現 暴露後 1 日目に消失
死亡例の認められなかった 最高暴露濃度 (mg/m <sup>3</sup> )	1210

死亡は認められなかった。頻呼吸が全例で暴露開始 1 時間から及び暴露後については当日のみに認められた。また、検体による被毛の黄色汚染が全例で暴露開始 30 分から認められ、観察期間 12 日まで持続した。

体重、摂水量及び肺重量に投与に関連のある影響は認められなかった。肉眼的病理検査においても投与に関連のある変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

(2) 皮膚及び眼に対する刺激性

1) 皮膚刺激性

(資料 2-1)

ウサギを用いた皮膚刺激性試験

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2000 年

検体の純度：

供試動物：ニュージーランド白色種雄ウサギ、約 12～16 週齢、体重 2.97～3.10 kg、一群 3 匹

観察期間：72 時間

投与方法：検体 0.5 g を蒸留水で湿らせて、試験開始 1 日前に刈毛した体幹背部の無擦過皮膚(2.5 × 2.5 cm) に適用し、半閉塞貼付した。暴露時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体は蒸留水を含ませた脱脂綿で拭き取った。

観察項目：パッチ除去約 1、24、48 及び 72 時間後に、適用部位の刺激性変化(紅斑、痂皮、浮腫)の有無を観察し、Draize 法に従って採点した。

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。

動物番号	項目	最高評点	暴露後時間			
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
1	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
2	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
3	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	24	0	0	0	0
	浮腫	24	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0.0	0.0	0.0	0.0
	浮腫	4	0.0	0.0	0.0	0.0

皮膚刺激性は全く認められなかったが、黄色汚れが暴露終了後 72 時間後まで認められた。

以上の結果から、検体はウサギの皮膚に対して刺激性はなく、Draize の分類基準により、“非刺激性物質”(一次刺激性指数 0.0)に分類される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は(株)エス・ディー・エス バイオテックにある。

2) 眼刺激性

(資料 2-2)

ウサギを用いた眼刺激性試験

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2000 年

検体の純度：

供試動物：ニュージーランド白色種雄ウサギ、約 12~16 週齢、体重 3.10~3.36 kg、一群 3 匹

観察期間：3 日間

投与方法：検体 0.1 ml (94mg) を、まず 1 匹の右眼に適用し、左眼は無処置対照とした。この動物の眼の反応を観察した後、さらに 2 匹に同様に投与した。

観察項目：適用後約 1、24、48 及び 72 時間に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、Draize の方法に従って採点した。また、Kay 及び Calandra の方法により各動物の各観察時点における結膜、虹彩及び角膜の評点を合計して、群平均を算出した。反応の持続性と合わせて、群平均の最も高い値 (最高群平均評点) を用いて、検体の潜在的な眼刺激性を評価した。

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		最高 <sup>a</sup> 評点	適用後時間					
			1時間	24時間	48時間	72時間		
非洗眼群	動物番号 1	角膜	80	0	0	0	0	
		虹彩	10	0	0	0	0	
		結膜	発赤	6	4	2	0	0
			浮腫	8	2	0	0	0
			分泌物	6	6	0	0	0
	動物番号 2	角膜	80	0	0	0	0	
		虹彩	10	0	0	0	0	
		結膜	発赤	6	4	2	0	0
			浮腫	8	2	0	0	0
			分泌物	6	4	2	0	0
	動物番号 3	角膜	80	0	0	0	0	
		虹彩	10	5	0	0	0	
		結膜	発赤	6	4	2	0	0
			浮腫	8	2	0	0	0
			分泌物	6	4	0	0	0
合計 <sup>b</sup>		660	37	10	0	0		
平均		110	12.3	3.3	0.0	0.0		

a:判定基準の最高評点、b:Draize法による評価点(最高110点/匹)

黄色汚れが全例の適用眼の周囲被毛に認められた。

虹彩炎が、適用 1 時間後にのみ認められ、結膜刺激が、適用 1 時間後に軽度及び適用 24 時間後に中等度に認められた。適用 48 時間後の観察時には、全ての適用眼が正常であった。

以上の結果から、Kay 及び Calandra の方法により検体の眼粘膜に対する刺激性は、最高平均評点 12.3 を基に「ごく軽度の刺激性物質」(8 段階評価でクラス 3) に分類される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

(3) 皮膚感作性

(資料 3-1)

モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2000 年

検体の純度：

供試動物：ハートレー系雄白色モルモット、約 8～12 週齢、体重 251～347 g、検体処置群 10 匹  
(対照群 5 匹)

観察期間：24 日間観察

試験操作：[Maximization 法] 検体はすべて落花生油を用いて調製した。  
投与量設定根拠：

感 作： 肩部を刈毛し、検体の 5 % 液を 0.1 ml 皮内に注射した。その 1 週間後に、75 % 液を濾紙パッチ (4 x 2 cm) に飽和させ、皮内注射部位と同じ部位に 48 時間閉塞貼布した。対照群には、検体を混合しなかった以外は検体処置群と同様に適用した。

惹 起： 最終感作の 2 週間後に刈毛した両腹側部に検体の 75 % (刺激性のない最高濃度) 及び 50 % 液 (刺激性がない最高濃度を惹起で用いたことを確認する) を濾紙パッチ (2 x 2 cm) に飽和させ、それぞれ右及び左側腹部に 24 時間閉塞貼布した。

試験項目： 惹起部位の被覆除去 24 及び 48 時間後に適用部位の紅斑及び浮腫の程度を以下の基準に基づいて評価した。

紅斑	評点
紅斑なし	0
かろうじて識別できる紅斑	±
孤立又は斑状の紅斑	1
中等度及び融合性の紅斑	2
重度の紅斑及び腫脹	3
浮腫	評点
浮腫なし	0
非常に軽度の浮腫 (かろうじて識別可能)	1
軽度の浮腫 (はっきりした膨隆による明確な縁が識別できる)	2
中等度の浮腫 (約 1mm の膨隆)	3
高度の浮腫 (1mm 以上の膨隆と暴露範囲を超えた広がり)	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(株)エス・ディー・エス バイオテックにある。

結 果 : 惹起処置後の各観察時間における感作変化が認められた動物数を下表に示す。

群	感作濃度 惹起濃度		供試動物数	皮膚反応が認められた動物数										感作陽性率 (%) <sup>1</sup>	
				24 時間					48 時間						
				皮膚反応評点				計	皮膚反応評点				計	24hr	48hr
				0	1-2	3	4		0	1-2	3	4			
検体処置	皮内 5 %	75 %	10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0
	経皮 75 %	50 %	10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0
	皮内 0 %	75 %	5	5	0	0	0	0/ 5	5	0	0	0	0/ 5	0	0
	経皮 0 %	50 %	5	5	0	0	0	0/ 5	5	0	0	0	0/ 5	0	0
陽性対照	皮内 5 %	50 %	9	0	4	4	1	9/ 9	0	6	3	0	9/ 9	100	100
	経皮 50 %	25 %	9	0	5	3	1	9/ 9	2	5	2	1	9/ 9	100	100
	皮内 <sup>2</sup> 0 %	50 %	5	5	0	0	0	0/ 5	5	0	0	0	0/ 5	0	0
	経皮 <sup>3</sup> 0 %	25 %	5	5	0	0	0	0/ 5	5	0	0	0	0/ 5	0	0

<sup>1</sup>感作陽性率 (%) = 皮膚反応が認められた動物数 / 供試動物数 × 100

<sup>2</sup>溶媒として、落花生油

<sup>3</sup>溶媒として、アセトン : ポリエチレングリコール 400 の 70 : 30 の混合液  
陽性対照は本試験の 2ヶ月前に実施した 2-メルカプトベンゾチアゾールの結果

検体処置群及び非処置群において、惹起部位に全く皮膚反応は認められなかった。  
惹起部位に検体による黄色汚れが認められたが、皮膚反応の評価に影響はなかった。  
一方、陽性対照群において、紅斑及び浮腫 (評点 1~4) が全例に認められた。

以上の結果から、検体はモルモットに対して、皮膚感作性はないものと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は(株)エス・ディー・エス バイオテックにある。

(4) 急性神経毒性

急性神経毒性試験の提出除外申し出書

(資料 Ex 1-4)

急性毒性試験等の結果から、神経毒性を有するおそれがないと認められるため。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は(株)エス・ディー・エス バイオテックにある。

(5) 急性遅発性神経毒性

急性遅発性神経毒性試験の提出除外理由書

(資料 Ex 1-5)

急性毒性試験等他の試験成績から当該有効成分はコリンエステラーゼ阻害性を有さないことが示されている。また、ペンディメタリン原体はリン酸エステル系ではないため。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は(株)エス・ディー・エス バイオテックにある。

(6) 90 日間反復経口投与毒性

(資料 4-1)

ラットを用いた混餌投与による 90 日間反復経口投与毒性試験

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2001 年

検体の純度：

供試動物：SD 系ラット、開始時 44 日齢、一群雌雄各 10 匹、体重；雄 206-275 g 雌 147-204 g

投与期間：13 週間(2000 年 7 月 12 日～2000 年 10 月 17 日)

投与方法：検体を 0、100、500 及び 5000 ppm の濃度で飼料に混入し、13 週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：

死亡率；生死を毎日観察した。

試験終了時の死亡率を下表に示す。試験期間中雄の死亡は認められなかった。検体に起因する雌の死亡は認められなかったが、4 例の雌が試験終了時の採血に関連する事故で死亡した。

投与量 (ppm)		0	100	500	5000
死亡率 (%)	雄	0	0	0	0
	雌	0	0	0	0

一般状態；一般状態を毎日 2 回観察した。観察は午前中に毎日 1 回ケージサイドで行い、詳細な状態観察を動物ごとに検体の投与開始 1 週間前から投与終了まで毎週、飼育ケージ内及び飼育ケージ外の標準アリーナの中で行った。以下の状態について観察した。

皮膚、被毛、眼、粘膜、分泌物及び排泄物の有無；自律神経系機能(流涙、立毛、瞳孔径、異常な呼吸状態等)の変化；歩行、姿勢及び取り扱い時の反応；間代性及び強直性の動作、常同行動(過度の身づくろい、繰り返し旋回等)、異常行動(自咬、後ずさり等)の変化

試験期間中に認められた検体と関連のある唯一の所見は、尾の黄色汚れであった。この所見は、5000 ppm 群の雌雄でのみ認められた。尾の黄色汚れは尿中への検体の排泄と関連があると考えられた。

認められた主要な所見

所見	雄 (ppm)				雌 (ppm)			
	0	100	500	5000	0	100	500	5000
尾の黄色汚れ—中等度	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0
軽度～中等度	0	0	0	1 (11)	0	0	0	3 (38)
軽度	0	0	0	6 (62)	0	0	0	7 (66)

( )内の数字は各群 10 例で観察された週の累計

機能検査；種々の刺激に対する感覚反応性(接近、接触、聴覚性、機械的疼痛、瞬膜、立ち直り、後肢置き直し、瞳孔)、握力及び自発運動量(歩行距離、休憩時間、歩行時間、常同行動時間、常同行動の発生数、水平方向の行動量、総行動量、立ち上がり行動量、立ち上がり行動の時間)について、試験第 12 あるいは 13 週時に全動物を対象として検査した。

全ての群の雌雄で機能検査を行った全てのパラメータにおいて、対照群と比較して有意な差は認められなかった。

体重変化；投与開始前、その後は毎週及び最終屠殺時に測定した。

統計学的に有意差の認められた週を下表に示す。

項目	雄 (ppm)			雌 (ppm)		
	100	500	5000	100	500	5000
10 週時平均体重						89↓
11 週時平均体重						89↓
12 週時平均体重						88↓
13 週時平均体重						89↓
13 週間累積体重増加						76↓

Bartlett 検定及び Dunnett の検定により統計解析を実施 ↓:  $P \leq 0.05$  ↓:  $p \leq 0.01$   
 表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

平均体重は、5000 ppm 群雌の第 10～13 週で対照群より有意に低かった。その他の群の雌及び雄とも対照群と比較して有意差は認められなかった。

体重増加は、5000 ppm 群雌で毎週統計学的に有意に低かった。その他の群の雌雄とも対照群と比較して有意差は認められなかった。

摂餌量及び食餌効率；摂餌量は投与開始前 1 週間及びその後は毎週測定した。ラットあたり摂餌量 (g/ラット/週) は毎週動物ごとに給餌量及び残餌量を用いて算出した。又、食餌効率 (摂餌量 g/体重 kg) も算出した。

摂餌量及び食餌効率について、統計学的に有意差の認められた週を次表に示す。

摂餌量	雄 (ppm)			雌 (ppm)		
	100	500	5000	100	500	5000
1 週						90↓
4 週						87◇
5 週						88↓
6 週						85◇
7 週						86◇
8 週	111↑					86◇
9 週						86◇
10 週						88↓
11 週	112↑					86◇
12 週						87◇
13 週						88↓

Bartlett 検定及び Dunnett の検定により統計解析を実施 ↓:  $P \leq 0.05$  ◇:  $p \leq 0.01$   
 表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

食餌効率	雄 (ppm)			雌 (ppm)		
	100	500	5000	100	500	5000
1 週			95◇			92◇
11 週	107↑					

Bartlett 検定及び Dunnett の検定により統計解析を実施 ↓:  $P \leq 0.05$  ◇:  $p \leq 0.01$   
 表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

摂餌量は、雄では 100 ppm 群の第 8 及び 11 週で、対照群より統計学的に有意に多かったが、その他の全ての週及び群で、対照群との差は認められなかったため、これらは偶発的なものと考えられた。雌では、5000 ppm 群は第 2 及び 3 週を除き、全ての週で対照群より統計学的に有意な減少が認められた。

食餌効率は、5000 ppm 群雌雄の第 1 週は対照群より統計学的に有意に低かったが、これは、検体含有飼料の嗜好性が低いことに関連があると思われる。又、100 ppm 群雄の第 11 週は有意に高かったが、生物学的に意義のある所見とは考えられなかった。

検体摂取量；個体別体重、飼料中の検体の設定濃度及び摂餌量のデータから個体別に毎週算出し、週毎の平均値を求めた。

13 週間の平均検体摂取量は次表の通りである。

投与量 (ppm)		100	500	5000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	6.5	32.2	310.8
	雌	7.4	37.4	360.8

尿検査； 投与終了後に全動物を対象として、採血前夜に個体別に収容した動物から採尿した。下記のパラメータについて、検査した。

尿量、pH、蛋白、糖、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノーゲン、硝酸塩、潜血、沈渣、比重、色調、外観

対照群と比較して統計学的に有意差が認められた項目を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は(株)エス・ディー・エス バイオテックにある。

検査項目	雄 (ppm)			雌 (ppm)		
	100	500	5000	100	500	5000
ウロビリノーゲン						260↑

Dunnett の検定により統計解析を実施 ↑:  $P \leq 0.05$

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

5000 ppm 群雌のウロビリノーゲンのみ対照群より有意に高かった。この高値は 4/10 例のウロビリノーゲン値が 1 mg/dl であったためであるが、この所見の生物学的意義及び/又は検体との関連は明らかでない。

眼科学的検査；試験開始前及び試験 13 週時に 5000 ppm 群及び対照群の全動物を対象として検査した。

5000 ppm 群の雄 1 例の左眼にび慢性角膜炎が認められたが、実験用ラットで時々認められる病変であり、投与との関連はないと考えられた。

血液学的検査；投与終了後一晩絶食させた後、全動物を対象として、軽い麻酔下で動物の眼窩静脈叢から採血した血液を用いて、次の項目について検査した。

白血球数 (総白血球数及び血液像)、赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値、血小板数、平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素量濃度、平均赤血球容積、プロトロンビン時間、赤血球形態

対照群と比較して統計学的に有意差の認められた項目を下表に示す。

検査項目	雄 (ppm)			雌 (ppm)		
	100	500	5000	100	500	5000
PT						92↓

Dunnett の検定により統計解析を実施 ↓:  $P \leq 0.05$

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

5000 ppm 群雌においてのみ、対照群と比較して平均プロトロンビン時間 (PT) の有意な短縮が認められた。

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

総蛋白、アルブミン、グロブリン、アルブミン/グロブリン比、ブドウ糖、総ビリルビン、尿素窒素、クレアチニン、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、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ (GGT)、アルカリホスファターゼ、クレアチンキナーゼ、総コレステロール (CHOL)、トリグリセライド、ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム、無機リン、甲状腺ホルモン ( $T_3$ 、 $T_4$ 、TSH)

対照群と比較して統計学的に有意差の認められた項目を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は(株)エス・ディー・エス バイオテックにある。

検査項目	雄 (ppm)			雌 (ppm)		
	100	500	5000	100	500	5000
総蛋白			107↑			
CHOL			164↑			120↑
GGT						415↑
TSH			183↑			

Dunnnett の検定により統計解析を実施 ↑: P≤0.05 ↑↑: p≤0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

雄では、総蛋白及びコレステロール並びに甲状腺機能検査における TSH のみ、対照群と比較して 5000 ppm 群で有意に高かった。

雌では、コレステロール及び GGT のみ 5000 ppm 群で統計学的に有意に高かった。肝臓の損傷を示唆する他の酵素は高くなかったことから、GGT の高値の意義は不明である。

臓器重量；試験終了時に屠殺した動物(対照群雌及び 100 ppm 群雌は各 9 例、5000 ppm 群雌は 8 例、その他の群は各 10 例)を対象として、以下の臓器重量を測定した。又、対体重比及び対脳重比も算出した。

肝臓、腎臓、副腎、精巣、精巣上体、卵巣、子宮、胸腺、脾臓、脳、心臓、上皮小体を含む甲状腺(固定後)

対照群と比較して統計学的に有意差が認められた項目を下表に示す。

臓器		雄 (ppm)			雌 (ppm)		
		100	500	5000	100	500	5000
体重(絶食後)							88↓
脳	重量						
	対体重比						111↑
腎臓	重量			125↑			
	対体重比			122↑			111↑
肝臓	重量			124↑			
	対体重比			123↑			115↑
	対脳重比			126↑			
心臓	重量	108↑					
	対脳重比			104↑			
脾臓	重量				78↓	84↓	
	対体重比				82↓		
	対脳重比				77↓	85↓	
甲状腺/ 上皮小体	対体重比						143↑
	対脳重比						127↑
精巣上体	重量	120↑		118↑			
子宮	重量					74↓	69↓
	対脳重比						70↓

Dunnnett の検定により統計解析を実施 ↑↓: P≤0.05 ↑↑↓: p≤0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの



雄では、5000 ppm 群において、腎臓及び肝臓の重量、対体重比又は対脳重比は対照群より有意に高かったが、病理組織学的検査で対照群と同様の所見しか認められず、検体投与と関連した変化とは考えられなかった。心臓の対脳重比も有意に高かったが、対照群との差は 10%以下であり、生物学的意義は考えられず、検体との関連はないと考えられた。又、精巣上体重量の増加が 100 及び 5000 ppm 群で有意に高かったが、用量相関性もないことから偶発的で検体投与との関連はないと考えられた。

雌では、5000 ppm 群において、脳、腎臓、肝臓及び甲状腺(上皮小体を含む)の対体重比又は対脳重比は対照群と比較して統計学的に有意に高かった。病理組織学的検査で検体投与に起因すると考えられる所見は認められず、これらの差は体重低下のためと考えられる。脾臓の重量、対体重比又は対脳重比は対照群と比較して、100 及び 500 ppm 群で有意に低かったが、用量相関性がないことから検体投与と関連があるとは考えられなかった。子宮の重量又は脳重比は 500 (重量のみ) 及び 5000 ppm 群で対照群と比較して有意に低かったが、これは主として対照群の 2 例の子宮重量が非常に高いためであった。この 2 例を除いたとき、全ての群で有意差は認められなかった。又、100 ppm 群と 500 及び 5000 ppm 群の間には統計学的に有意差は認められなかった。この 2 例のような大きく腫脹した子宮が時々認められることがあり、発情時期の変動のためと考えられた。

肉眼的病理検査；すべての動物について剖検した。

認められた主要な所見を下表に示す。

所見	雄 (ppm)				雌 (ppm)			
	0	100	500	5000	0	100	500	5000
腸間膜-脂肪黄変	0	0	0	3	0	0	0	0
尾-黄変	0	0	0	6	0	0	0	5
胃-腺胃部黄変	0	0	0	0	0	0	0	2

5000 ppm 群において、検体と関連のある所見は上記の表のように検体の色調と関連する黄変のみであり、これに関連した悪影響は認められなかった。

病理組織学的検査；対照群及び 5000 ppm 群の全動物から、又、試験期間中に死亡あるいは屠殺した全動物から採取した以下の組織について病理標本を作製し、検鏡した。又、投与と関連性のある変化が認められた組織については、低用量群も検査した。さらに、全動物の全ての肉眼的異常部位について検査した。

皮膚(雌の乳腺を含む)、リンパ節(頸部及び腸間膜)、胸部大動脈、唾液腺(両側、下顎)、骨(大腿骨全体)、骨髓(胸骨)、胸腺、気管、肺、心臓、甲状腺(両側、上皮小体を含む)、食道、胃、腸(十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸)、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、膀胱、生殖臓器(精巣、精巣上体、凝固線を含む精囊、前立腺、卵巣、子宮(体及び両側角)、頸部、膣)、脳(髄質/橋、小脳及び大脳)、下垂体、末梢神経(坐骨)を含む骨格筋(大腿二頭筋)、脊髓(頸部、中胸部及び腰部)、眼(両側-視神経を含む)、頭部(咽頭、喉頭及び鼻)、全ての肉眼的異常部位。

認められた主要な所見を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は(株)エス・ディー・エス バイオテックにある。

所見	雄 (ppm)				雌 (ppm)			
	0	100	500	5000	0	100	500	5000
副腎：皮質空胞	7	—	—	9	2	0 (1)	—	0
腎：腎症	6	—	—	10	4	0 (1)	—	0
肝：慢性炎症	10	—	—	9	9	1 (1)	—	10
髄外造血	0	—	—	2	8	0 (1)	—	7
脾臓：髄外造血亢進	5	—	—	2	9	0 (1)	—	8
甲状腺：濾胞上皮ごく軽度肥大	6	9	5	6	0	1	3	3

Fisher の直接確率法により統計解析を実施 有意差なし  
 表中の数値は各 10 例中の所見の発生例数。ただし、中間用量群の ( ) 内の数字は検査した例数を示す。

甲状腺の濾胞上皮のごく軽度肥大が高用量群 (特に雄) で認められ、最初の評価で投与との関連の可能性が示唆されたので、全群の全動物を対象として再評価した結果、発生頻度は雌より雄で高かったが、用量との関連性は認められなかった。雌雄の甲状腺重量に統計学的に有意差も認められなかったことから、通常背景所見と考えられた。5000 ppm 群雄における甲状腺刺激ホルモン (TSH) に認められた統計学的な有意差の意義は明らかでない。この他のいずれの所見も偶発的な背景所見と考えられ、投与と関連性のある所見は認められなかった。

以上の結果から、本検体のラットに対する影響として、5000 ppm 群では雄で総蛋白、コレステロールの高値及び TSH の高値、雌では体重増加抑制、コレステロールの高値及びプロトロンビン時間の短縮が認められた。500 ppm 群では全く影響が認められなかったことから、無毒性量は 500 ppm (雄及び雌で、それぞれ 32.2 及び 37.4mg/kg/日) であると判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は(株)エス・ディー・エス バイオテックにある。

(7) 反復経口投与神経毒性

反復投与神経毒性試験の提出除外理由書

(資料 Ex 4-5)

ラットを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験における詳細な状態観察、機能検査、病理組織検査など各種検査において神経毒性を示唆する所見がなく、かつ、既知神経毒性物質と化学構造に類似性がないため。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

(8) 28日間反復投与遅発性神経毒性

28日間反復投与遅発性神経毒性試験の提出除外理由書

(資料 Ex 4-6)

急性遅発性神経毒性試験成績を提出する必要がないと認められるため。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は(株)エス・ディー・エス バイオテックにある。

(9) 催奇形性

(資料 5-1)

ラットにおける催奇形性試験

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2001年

検体の純度：

供試動物：SD系妊娠ラット、約11週齢、体重218～268g、一群各25匹

投与期間：器官形成期14日間(妊娠6～19日)投与

投与方法：所定量の検体をコーンオイルに懸濁させて、0、120、300及び750mg/kgの用量(投与液量：10ml/kg)にて、妊娠6～19日までの14日間、毎日1回強制経口投与した。妊娠0日は膈栓の確認日とした。なお、投与液の調製は毎週行った。

投与量設定根拠：

観察・検査項目：

母動物；生死、皮膚及び被毛、眼、鼻、口腔、腹部及び外部生殖器ならびに呼吸状態の観察を含む一般状態を毎日少なくとも2回観察した。

体重は妊娠0、4、6、9、12、15、18及び20日に、摂餌量は妊娠4、6、9、12、15、18及び20日に測定した。

妊娠20日に帝王切開し、妊娠子宮重量を測定し、生存及び死亡・吸収胎児数、着床数、黄体数を検査した。また、全ての母動物の剖検を行った。

生存胎児；性別(肛門生殖突起間距離の測定)、体重、外表・内臓・骨格の異常及び変異について検査した。

腹ごとに胎児の約半数は骨格標本を作製して骨格異常の、また残りの胎児は内臓異常の検査に供した。

結果：概要を次表に示した。

母動物；一般状態：120mg/kg群では、投与と関連性のある肛門生殖器及び腹部表面における黄色汚れの発生頻度及び程度の増加が一過性に、また、300mg/kg以上の群では、妊娠7～20日まで継続して認められた。この汚れは腎臓経由で排泄された検体の橙黄色によるものと考えられる。750mg/kg群では、この他に脱毛が多く認められ、また消瘦、両側血涙及び流涙、糞量の減少及び/または無便、嗜眠等が1～2例に認められた。体重：750mg/kg群では、妊娠9～20日の平均体重あるいは体重増加に統計学的に有意な抑制が認められた。300mg/kg群では、妊娠6～9日の体重増加の抑制が一過性に認められた。300mg/kg以上の群で、正味の体重変化(正味の体重増加－妊娠子宮

重量)は有意に減少した。

摂餌量：対照群と比較して、300 mg/kg 群で、統計学的に有意な減少が妊娠 6～9 日に一過性に、また 750 mg/kg 群では、試験期間を通じて認められた。

肉眼的所見：全ての投与群で、投与と関連性のある脂肪組織の黄変の増加が認められたが、これは検体の橙黄色によるものと考えられた。その他に 750 mg/kg 群では、肝臓及び副腎の肥大が数例に認められ、これは投与との関連が考えられた。

子宮の着床データ：着床率、着床前及び後の胚死亡率、生存胎児数及び吸収率に投与の影響は認められなかった。

胎児；体重：対照群と比較して、750 mg/kg 群では、統計学的に有意な平均胎児体重の減少が認められた。

胎児の観察：外表、内臓及び骨格の奇形/変異ともに、検体投与による影響は認められなかった。750 mg/kg 群では、第 14 肋骨痕跡の発生腹数(発生頻度 54.5%)は統計学的に有意であり、当試験機関の歴史的背景データ(最大 71.4%)の範囲内であったが、この群で認められた発生変異は、母動物毒性及び胚-胎児毒性(即ち、母動物の体重、摂餌量の減少及び胎児体重の減少)の結果として僅かに増加しているようであった。

以上の結果より、本検体を 750 mg/kg までの用量で妊娠 6～19 日に強制経口投与し、妊娠 20 日に帝王切開して催奇形性について検査したところ、投与に関連性があり、統計学的に有意な変動が認められた。すなわち 750 mg/kg 群において、母動物の平均妊娠時体重、正味の体重及び摂餌量、胎児の体重の減少が認められ、300 mg/kg 群では母動物の正味の体重及び一過性ではあるが摂餌量の減少が認められた。したがって、母動物及び胎児に対する無毒性量(NOEL)は、それぞれ 120 及び 300 mg/kg/日である。催奇形性作用は、本試験の条件下では試験した最高用量(750 mg/kg)でも認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は(株)エス・ディー・エス バイオテックにある。

ラットにおける催奇形性

投与群 (mg/kg/日)		0	120	300	750	
群当たり動物数		25	25	25	25	
死亡数(率) <sup>b</sup>		0	0	0	0	
不妊雌数 <sup>b</sup>		2	4	0	3	
妊娠雌数 <sup>b</sup>		23	21	25	22	
親動物	一般状態 (発生頻度/ 発生腹数)	削瘦			4/1	
		脱毛-全身		9/1	3/2	86/16
		脱毛-四肢/鼻	16/2		14/2	12/2
		肛門生殖器黄色汚れ	3/2	32/10	241/25	325/25
		鼻の赤色/褐色汚れ				11/3
		腹部表面黄色汚れ		14/4	34/9	75/17
		血涙-両側				3/2
		流涙-両側				1/1
		糞量の減少				5/1
		無便				2/1
	嗜眠			1/1	2/2	
	体重(g) <sup>a</sup>	妊娠 6 日	269	276	269	272
		妊娠 9 日	277	283	268	258 $\downarrow$
妊娠 20 日		387	394	375	333 $\downarrow$	
体重の変化 (g) <sup>a</sup>	妊娠 6-20 日	118	118	106	61 $\downarrow$	
	妊娠 0-20 日	149	154	137	96 $\downarrow$	
	正味の体重変化*	71	75	56 $\downarrow$	24 $\downarrow$	
摂餌量 <sup>a</sup> (g/kg/日)	妊娠 6~ 9 日	61	59	43 $\downarrow$	26 $\downarrow$	
	妊娠 6~20 日	61	59	56 $\downarrow$	46 $\downarrow$	
剖検所見 <sup>c</sup> (25 例当り)	脂肪組織の黄変		15 $\uparrow$	23 $\uparrow$	22 $\uparrow$	
	肝臓肥大			1	3	
	副腎肥大				2	
着床所見	検査動物数		23	21	25	22
	妊娠子宮重量/腹		79	79	81	72
	生存胎児を有する雌数		23	21	25	22
	黄体数/腹 <sup>a</sup>		15.7	15.3	15.8	16.8
	着床数/腹 <sup>a</sup>		13.7	13.5	14.0	13.7
	生存胎児数/腹 <sup>a</sup>		13.2	12.8	13.5	12.8
	着床前胚死亡数/腹 <sup>a</sup> (率 % <sup>c</sup> )		2.0 (12.4)	1.8 (10.9)	1.8 (10.8)	3.0 (17.4)
	吸収胚数/腹 <sup>a</sup> - 早期		0.4	0.7	0.6	0.8
	- 後期		0.0	0.0	0.0	0.1
着床後胚死亡数/腹 <sup>a</sup> (率 % <sup>c</sup> )		0.4 (3.4)	0.7 (5.6)	0.6 (4.0)	0.9 (6.3)	

空欄は発生なし。 \*正味の体重増加-妊娠子宮重量

統計学的方法: <sup>a</sup>Dunnett 多重比較検定 <sup>b</sup>Bonferonni 補正を加えた Fisher 直接確率検定

<sup>c</sup>2x2 Kruskal-Wallis 検定  $\downarrow \uparrow$ : p<0.05  $\downarrow \uparrow$ : p<0.01

ラットにおける催奇形性(続き)

投与群 (mg/kg/日)		0	120	300	750		
群当たり動物数		25	25	25	25		
妊娠雌数		23	21	25	22		
総生存胎児数		304	269	337	282		
児動物	平均胎児(雌雄)体重(g) <sup>a</sup>		3.9	4.0	4.0	3.6 $\phi$	
	性比(%) <sup>a</sup> 雄		47.9	45.0	45.0	48.7	
	雌		52.1	55.0	55.0	51.3	
	外表検査胎児数		304	269	337	282	
	内臓検査胎児数		153	134	167	141	
	骨格検査胎児数		151	135	170	141	
	奇形 <sup>b</sup> (胎児数/腹数)	外表	胎児浮腫				1/1
			鎖肛/尾の浮腫				1/1
			疎性皮膚				1/1
			口蓋裂/唇裂			1/1	
			外表奇形合計			1/1	3/3
	内臓	無気肺		1/1			
		肺葉無発生	1/1	4/3	10/3	3/3	
		肝葉無発生			2/2		
		内臓奇形合計	1/1	5/4	11/3	3/3	
骨格	脊椎奇形				1/1		
	骨格奇形合計				1/1		
奇形随伴胎児合計		1/1	5/4	12/4	6/6		
変異 <sup>b</sup> (胎児数/腹数)	外表	外表変異合計					
		内臓	脳室軽度拡張		1/1		
	心室拡大				1/1		
	余剰鎖骨下動脈		2/2	1/1	1/1	2/2	
	余剰頸動脈			1/1	1/1		
	無名動脈欠損		1/1		1/1		
	腎乳頭無発生		2/1	1/1		2/2	
	肝退色巣					1/1	
	骨格	胸椎体二分	6/5	12/7	3/3	10/9	
		13肋骨痕跡				1/1	
14肋骨痕跡		9/4	15/9	17/8	21/12 $\uparrow$		
完全14肋骨		1/1		1/1			
化骨遅延 <sup>b</sup> (胎児数/腹数)	骨格	頸椎弓骨化遅延				1/1	
		仙骨弓未骨化				2/1	
		5/6胸骨分節未骨化	19/9	12/6	11/6	14/8	
		1/2/3/4胸骨分節未骨化		2/2	1/1	3/2	

空欄は発生なし。

統計学的方法：<sup>a</sup>Dunnett 多重比較検定 <sup>b</sup>Bonferonni 補正を加えた Fisher 直接確率検定

<sup>c</sup>2x2 Kruskal-Wallis 検定  $\downarrow \uparrow$  : p<0.05  $\phi$  : p<0.01



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は(株)エス・ディー・エス バイオテックにある。

(資料 5-2)

ウサギにおける催奇形性試験

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2001 年

検体の純度:

供試動物 : ニュージーランド白色種ウサギ、約 5~6 ヶ月齢、体重 3.054~4.011 kg、一群 20 匹

投与期間 : 器官形成期 23 日間 (妊娠 6~28 日) 投与

投与方法 : 所定量の検体をコーンオイルに懸濁させて、0、15、30 及び 60 mg/kg の用量 (投与液量: 2 ml/kg) にて、妊娠 6~28 日までの 23 日間、毎日 1 回強制経口投与した。妊娠 0 日は肉眼で 2 回交尾を確認した日とした。なお、投与液の調製は毎週行った。

投与量設定根拠:

試験項目 :

母動物; 生死、皮膚及び被毛、眼、鼻、口腔、腹部及び外部生殖器ならびに呼吸状態の観察を含む一般状態を毎日少なくとも 2 回観察した。

体重は、妊娠 0、4、6、9、12、15、18、21、24、27 及び 29 (安楽死前) 日に、摂餌量は、毎日測定し、妊娠 4~6、6~9、9~12、12~15、15~18、18~21、21~24、24~27、27~29 及び 6~29 日間の摂餌量として報告した。

妊娠 29 日に帝王切開し、妊娠子宮重量の測定、生存及び死亡・吸収胎児数、着床数、黄体数を検査した。また、死亡及び流産のための屠殺例を含め全例を対象として、肉眼的変化について検査した。

生存胎児; 全ての胎児を対象として、体重、頭腎長を測定し、性別を判定し、外表・内臓・骨格の異常及び変異について検査した。

結果 : 概要を次表に示した。

母動物; 一般状態: 全ての群で、投与と関連性のある症状は認められなかった。全ての投与群及び対照群の動物で、全身及び/または四肢/鼻 (60mg/kg 群を除く) の脱毛、肛門生殖器の黄色汚れ、糞量の減少、無形便あるいは無便が認められた。その他に、異なる群あるいは対照群で 1 あるいは 2 例にのみ、肛門生殖器の黒/褐色汚れ、赤色鼻汁、嗜眠/横臥、ケージ下に赤色滲出物、水様便及び体温低下が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は(株)エス・ディー・エス バイオテックにある。

体重：全ての投与群で、母動物の体重あるいは体重増加に、統計学的に有意な変化は認められなかった。

摂餌量：全ての投与群で、母動物の摂餌量に統計学的に有意な変化は認められなかった。

剖検所見：全ての投与群で、投与と関連性のある母動物の肉眼的所見は認められなかった。胸腔に体液の充満、退色巣/肺あるいは結節、肺の腫瘤あるいは分葉異常、退色した肝臓及び腎臓、胆嚢拡張、卵巣嚢胞の散発的な発生が認められたが、これらは散発的な発生であり、投与量との関連もなく、また妊娠ウサギで通常認められることから検体投与に関連はないと考えられた。

子宮の着床データ：対照群と比較して、着床率、着床前及び後の胚死亡率、生存胎児数及び吸収率に投与と関連性のある影響は認められなかった。

胎児 ； 体重：対照群と比較して、胎児体重に統計学的に有意な差は認められなかった。

胎児の観察：検体の投与に関連性のある外表、内臓及び/または骨格の奇形/変異は認められなかった。

以上の結果より、本検体を 60 mg/kg までの用量で妊娠 6～28 日に強制経口投与し、妊娠 29 日に帝王切開して催奇形性について検査したところ、対照群と比較して、投与に関連性があり、統計学的に有意な母動物あるいは胎児への影響は認められなかった。したがって、母動物及び胎児に対する無毒性量 (NOAEL) は、60 mg/kg/日である。催奇形性作用は本試験の条件下では認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は(株)エス・ディー・エス バイオテックにある。

ウサギにおける催奇形性

投与群 (mg/kg/日)		0	15	30	60	
群当たり動物数		20	20	20	20	
死亡数 (率) <sup>b</sup>		0	1	0	1 <sup>(1)</sup>	
妊娠動物数 <sup>b</sup>		20	20	20	19	
流産/屠殺数		1	1	1	0	
最終屠殺数		19	18	19	19	
親動物	一般状態 (発生頻度/腹数)	脱毛-全身	43/5	42/8	10/2	60/7
		脱毛-四肢/鼻	15/4	11/3	15/3	0/0
		肛門生殖器黄色汚れ	1/1	11/3	19/4	24/5
		糞量の減少	112/16	119/19	100/19	141/19
		無便	15/6	23/9	7/4	19/6
		無形便	12/2	9/2	2/1	3/2
		水様便	0/0	2/1	5/1	0/0
	体重 (g) <sup>a</sup>	妊娠 6 日	3634	3631	3646	3591
		妊娠 29 日	3826	3790	3962	3791
	体重の変化 (g) <sup>a</sup>	妊娠 6-29 日	197	173	322	189
		妊娠 0-29 日	270	248	393	243
		正味の体重変化 <sup>(3)</sup>	-183	-248	-32	-221
	摂餌量 <sup>a</sup> (g/kg/日)	妊娠 6~29 日	27	26	29	25
剖検所見 <sup>c</sup> (所見を有する 組織数)	胸腔 (体液充満)		1/20			
	肺 (退色巣、肺、結節、腫 瘍、分葉異常)	7/20	6/20	4/20	7/20	
	肝臓 (退色)	1/20	1/20	2/20		
	腎臓 (退色)			1/20		
	胆嚢 (拡張)	1/20	1/20		1/20	
	卵巣 (嚢胞)	3/20	2/20	2/20		
着床所見	検査動物数		19	18	18 <sup>(2)</sup>	19
	妊娠子宮重量/腹		452	496	453	464
	生存胎児を有する雌数		19	18	18	19
	黄体数/腹 <sup>a</sup>		11.6	12.2	10.5	11.8
	着床数/腹 <sup>a</sup>		8.4	9.6	7.9	8.7
	生存胎児数/腹 <sup>a</sup>		7.9	9.1	7.4	8.5
	着床前胚死亡数/腹 <sup>a</sup> (率 % <sup>c</sup> )		3.2 (26.2)	2.6 (18.8)	2.6 (24.4)	3.1 (23.9)
	吸収胚数/腹 <sup>a</sup> - 早期		0.2	0.2	0.3	0.1
	- 後期		0.3	0.3	0.2	0.2
着床後胚死亡数/腹 <sup>a</sup> (率 % <sup>c</sup> )		0.5 (6.2)	0.5 (4.7)	0.4 (6.1)	0.3 (2.3)	

空欄は発生なし。

(1) 不妊 (2) 最終屠殺直前に出産した 1 例を除く (3) 正味の体重増加 - 妊娠子宮重量

統計学的方法: <sup>a</sup>Dunnnett 多重比較検定 <sup>b</sup>Bonferonni 補正を加えた Fisher 直接確率検定

<sup>c</sup>2x2 Kruskal-Wallis 検定 いずれも統計学的有意差なし。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は(株)エス・ディー・エス バイオテックにある。

ウサギにおける催奇形性(続き)

投与群 (mg/kg/日)		0	15	30	60		
群当たり動物数		20	20	20	20		
検査妊娠雌数		19	18	18 <sup>(2)</sup>	19		
総生存胎児数		150	163	134	161		
児動物	平均胎児(雌雄)体重(g) <sup>a</sup>	38.6	36.9	42.5	37.1		
	性比(%) <sup>a</sup>	雄	52.6	56.1	50.0	50.6	
		雌	47.4	43.9	50.0	49.4	
	外表検査胎児数		150	163	134	161	
	内臓検査胎児数		150	162	134	161	
	骨格検査胎児数		150	163	134	161	
	奇形 <sup>b</sup> (胎児数/腹数)	外表	外表奇形合計				
		内臓	内臓奇形合計				
		骨格	胸骨分節癒合	1/1	1/1	2/2	
			第1胸骨分節隣接部	1/1			
			余剰胸骨分節	1/1			
			胸骨分節異常	1/1			
	骨格奇形合計		3/2	1/1	2/2		
	奇形随伴胎児合計		3/2	2/2	2/2		
変異 <sup>b</sup> (胎児数/腹数)	外表	外表変異合計					
	内臓	虹彩周囲環状出血				2/1	
		余剰鎖骨下動脈	2/2	2/1	7/4	1/1	
		余剰頸動脈			1/1	6/1	
		胆嚢拡張	1/1			2/1	
		腎乳頭無発生		1/1		2/2	
	骨格	舌骨弓彎曲			1/1		
		前仙椎骨27	1/1				
		余剰胸骨分節		1/1	2/2	1/1	
		13肋骨痕跡	25/11	38/17	21/11	27/14	
完全13肋骨		71/17	58/17	37/10	80/17		
化骨遅延 <sup>b</sup> (胎児数/腹数)	骨格	5/6 胸骨分節未骨化	21/8	16/9	27/11	21/11	

空欄は発生なし。

<sup>(2)</sup> 最終屠殺直前に出産した1例を除く

統計学的方法: <sup>a</sup>Dunnnett 多重比較検定

<sup>b</sup>Bonferonni 補正を加えた Fisher 直接確立検定

<sup>c</sup>2x2 Kruskal-Wallis 検定

いずれも統計学的有意差なし。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は(株)エス・ディー・エス バイオテックにある。

(10) 変異原性

1) 遺伝子突然変異原性

(資料 6-1)

細菌を用いた復帰変異試験

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2000 年

検体の純度：(

試験方法：ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* 4 株 (TA1535、TA1537、TA98、TA100 株) 及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2 *uvrA* 株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在下及び非存在下で、Ames の方法で変異原性を検定した。

検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解し、試験濃度は TA98 及び TA100 で 25.6～2500 µg/プレートの範囲で 6 用量、TA1535、TA1537 及び WP2 *uvrA* では 156～5000 µg/プレートの範囲で 6 用量とした。各用量 2 枚のプレートを用いて試験を実施した。

用量設定根拠：

試験結果：結果を次頁に示した。

検体は TA98、TA100、TA1537 及び WP2 *uvrA* に対し、代謝活性化系の有無にかかわらず、陰性対照と比較して 2 倍以上の復帰変異コロニー数の増加が認められた。

陽性対照として用いた *N*-エチル-*N*-ニトロ-*N*-ニトロソグアニジン、9-アミノアクリジン及び 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミドでは S-9 Mix の非存在下で、2-アミノアントラセンでは S-9 Mix の存在下で対照と比較して明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果から、本試験条件下で検体は代謝活性化系の有無にかかわらず、復帰変異誘発性を有するものと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は(株)エス・ディー・エス バイオテックにある。

復帰変異試験成績

第1回目試験(用量設定試験)

(表中の数値は2プレートの平均値)

S-9 Mix の有無	用量 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	復帰変異コロニー数/プレート					
		TA100	TA1535	WP2 <i>uvrA</i>	TA98	TA1537	
-	対照	DMSO	123	15	16	20	9
	検体	5	125	11	20	17	8
		15	138	14	22	22	9
		50	161	12	20	23	7
		150	248	12	24	37	8
		500	536	13	24	44	16
		1500	1111	17	27	78	21
		5000	2012	20	52	180	41
	陽性 対照	名称	AF-2 <sup>a)</sup>	ENNG <sup>b)</sup>	ENNG <sup>b)</sup>	AF-2 <sup>a)</sup>	9 AA <sup>c)</sup>
		$\mu\text{g}/\text{plate}$	0.01	5	2	0.1	80.0
コロニー数/plate		471	439	880	602	418	
+	対照	DMSO	135	13	25	28	12
	検体	5	146	15	26	33	13
		15	139	12	27	35	14
		50	155	12	26	36	13
		150	207	17	22	49	17
		500	385	14	31	82	21
		1500	866	13	27	154	26
		5000	1336	21	59	295	47
	陽性 対照	名称	2AA <sup>d)</sup>	2AA <sup>d)</sup>	2AA <sup>d)</sup>	2AA <sup>d)</sup>	2AA <sup>d)</sup>
		$\mu\text{g}/\text{plate}$	1	2	10	0.5	2
コロニー数/plate		1010	197	357	765	155	

第2回目試験(本試験)

(表中の数値は2プレートの平均値)

S-9 Mix の有無	用量 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	復帰変異コロニー数/プレート					
		TA100	TA1535	WP2 <i>uvrA</i>	TA98	TA1537	
-	対照	DMSO	118	13	22	22	9
	検体	156 [ 25.6 ]	119	12	21	21	7
		313 [ 64 ]	121	16	21	26	10
		625 [ 160 ]	178	14	21	25	12
		1250 [ 400 ]	322	13	27	36	13
		2500 [1000 ]	577	18	33	64	20
		5000 [2500 ]	1072	13	62	99	40
		陽性 対照	名称	AF-2 <sup>a)</sup>	ENNG <sup>b)</sup>	ENNG <sup>b)</sup>	AF-2 <sup>a)</sup>
	$\mu\text{g}/\text{plate}$		0.01	5	2	0.1	80.0
	コロニー数/plate		407	312	937	468	399
+	対照	DMSO	132	13	22	25	10
	検体	156 [ 25.6 ]	130	15	29	31	15
		313 [ 64 ]	140	11	24	38	15
		625 [ 160 ]	182	14	24	41	20
		1250 [ 400 ]	270	13	37	54	31
		2500 [1000 ]	515	13	37	84	36
		5000 [2500 ]	978	21	55	160	47
		陽性 対照	名称	2AA <sup>d)</sup>	2AA <sup>d)</sup>	2AA <sup>d)</sup>	2AA <sup>d)</sup>
	$\mu\text{g}/\text{plate}$		1	2	10	0.5	2
	コロニー数/plate		970	185	280	595	187

a) : 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル) アクリルアミド

b) : N-エチル-N'-ニトロ-N'-ニトロソグアニジン

c) : 9-アミノアクリジン

d) : 2-アミノアントラセン

[ ]内の数値はTA98及びTA100の用量

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は(株)エス・ディー・エス バイオテックにある。

## 2) 染色体異常誘発性

(資料 6-2)

チャイニーズ・ハムスターの肺由来線維芽細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験

試験機関： .....

[GLP 対応]

報告書作成年：2000 年

検体の純度：

試験方法 : チャイニーズ・ハムスターの継代培養した肺由来線維芽細胞株である CHL/IU 細胞を用い、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、染色体異常誘発性を検定した。

検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解して用いた。

観察は各標本 100 個の染色体中期分裂像について行った。

用量設定根拠：

試験結果 : 結果を次頁に示した。

短時間処理法における構造異常細胞の出現頻度は、代謝活性化法によらない場合で 0.5~1.5%、代謝活性化法による場合で 0.5~2.0%であり、陰性対照との有意差は認められなかった。数的異常細胞の出現頻度についても、代謝活性化法によらない場合で 0.5~1.5%、代謝活性化法による場合で 1.0~2.0%であり、陰性対照との有意差は認められなかった。

連続処理法における構造異常細胞の出現頻度は、24 時間処理試験で 0.0~1.0%、48 時間処理試験で 0.0~2.0%であり、陰性対照との有意差は認められなかった。数的異常細胞の出現頻度についても、24 時間処理試験で 0.5~1.5%、48 時間処理試験で 1.0~2.0%であり、陰性対照との有意差は認められなかった。

一方、代謝活性化法によらない場合の陽性対照として用いたマイトマイシン C (MMC) あるいは代謝活性化法による場合の陽性対照として用いたベンゾ (a) ピレン (B (a) P) では、構造異常細胞の出現頻度が顕著に増加した。

以上の結果から、検体は本試験条件下で、代謝活性化系の有無及び処理時間の長短にかかわらず CHL/IU 細胞に対して染色体異常誘発性を有さないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は(株)エス・ディー・エス・バイオテックにある。

染色体異常試験結果 (短時間処理法：6時間処理後18時間培養)

薬物	S-9 Mix の有無	処理 濃度 ( $\mu\text{g}/\text{m}\ell$ )	観察 細胞数	倍数性細胞		ギャップ の出現数 gap	染色体構造異常細胞の出現数と出現頻度 (%)					細胞 増殖率	判 定		
				出現数及び 出現頻度 (%)	判 定		染色体型		その他	合 計					
							Clb	Cte			csb			cse	o
陰性対照 (DMSO)	-	10	200	1 (0.5)	-	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	2 (1.0)	100	-	
	+	10	200	1 (0.5)	-	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	100	-	
検体	-	37.5	200	1 (0.5)	-	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	93.7	-	
		53.0	200	3 (1.5)	-	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1.0)	86.7	-	
		75.0	200	3 (1.5)	-	1 (0.5)	2 (1.0)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (1.5)	67.1	-	
		106.1	TOX*	- (-)	判定せず	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	16.1	判定せず
		150.0	TOX*	- (-)	判定せず	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	2.8	判定せず
	+	37.5	200	2 (1.0)	-	1 (0.5)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	86.1	-	
		53.0	200	3 (1.5)	-	0 (0)	3 (1.5)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	4 (2.0)	77.1	-	
		75.0	200	2 (1.0)	-	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	2 (1.0)	64.2	-	
		106.1	200	4 (2.0)	-	1 (0.5)	0 (0)	3 (1.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (1.5)	49.8	-	
		150.0	200	3 (1.5)	-	0 (0)	3 (1.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	4 (2.0)	39.3	-	
陽性対照 (MMC) (B(a)P)	-	0.15	200	0 (0)	-	0 (0)	5 (2.5)	45 (22.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	46 (23.0)	50.3	+	
	+	20	200	0 (0)	-	0 (0)	7 (3.5)	50 (25.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	51 (25.5)	52.7	+	

備考：ギャップ(gap)には染色体型と染色体型の両方を含め、構造異常に含めなかった。TAにはギャップを除いた総異常細胞数、( )内に頻度%を表示する。

clb；染色体切断、cte；染色体交換、csb；染色体切断、cse；染色体交換、o；多種多様な異常

DMSO；ジメチルスルホキシド、MMC；マイトマイシンC、B(a)P；ベンゾ(a)ピレン

\*：細胞毒性のため中期分裂像が観察されなかった用皿



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は(株)エス・ディー・エス・イオテックにある。

染色体異常試験結果 (連続処理法)

薬物	処理時間 (h)	処理濃度 (μg/ml)	観察細胞数	倍数性細胞		ギャップの出現数 gap	染色体構造異常細胞の出現数と出現頻度 (%)					細胞増殖率	判定	
				出現数及び出現頻度 (%)	判定		染色分体型		染色体型		その他			合計
							ctb	cte	csb	cse	o			TA
陰性対照 (DMSO)	24	10	200	2 (1.0)	-	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	2 (1.0)	100	-
	48	10	200	3 (1.5)	-	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1.0)	100	-
検体	24	20.0	200	1 (0.5)	-	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	93.3	-
		28.3	200	3 (1.5)	-	0 (0)	2 (1.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1.0)	81.6	-
		40.0	200	2 (1.0)	-	1 (0.5)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	64.4	-
		56.6	200	3 (1.5)	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	50.9	-
		80.0	TOX*	- (-)	判定せず	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	13.5
	48	20.0	200	3 (1.5)	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	86.1	-
		28.3	200	2 (1.0)	-	0 (0)	4 (2.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (2.0)	71.1	-
		40.0	200	3 (1.5)	-	1 (0.5)	2 (1.0)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (1.5)	57.2	-
		56.6	200	4 (2.0)	-	1 (0.5)	2 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	4 (2.0)	34.0	-
		80.0	TOX*	- (-)	判定せず	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	3.1	判定せず
陽性対照 (MMC)	24	0.05	200	0 (0)	-	0 (0)	14 (7.0)	47 (23.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	55 (27.5)	58.3	+
	48	0.05	200	0 (0)	-	0 (0)	17 (8.5)	51 (25.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	61 (30.5)	61.3	+

備考：ギャップ (gap) には染色分体型と染色体型の両方を含め、構造異常に含めなかった。TA にはギャップを除いた総異常細胞数、( ) 内に頻度%を表示する。

ctb：染色分体切断、cte：染色分体交換、csb：染色体切断、cse：染色体交換、o：多種多様な異常

DMSO：ジメチルスルホキシド、MMC：マイトマイシンC

\*：細胞毒性のため中期分裂像が観察されなかった用皿

(資料 6-3)

マウスにおける *in vivo* 染色体異常試験 (小核試験)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2000 年

検体の純度：

供試動物：ICR系雄マウス、約8週齢、体重35.0~40.2 g、一群各6匹

試験方法：検体はオリーブ油に懸濁し、0、250、500及び1000 mg/kgの用量で単回経口投与した。投与後24時間に全てのマウス(最高用量においては、生存例の動物番号の若い順に6例)から大腿骨を摘出して、牛胎児血清を用いて骨髓細胞を採取し、常法により骨髓標本作製した。観察は2000個の多染性赤血球数について小核を有する多染性赤血球数を計数し、染色体異常誘発性を検定した。また、骨髓細胞の増殖抑制の指標として、500個の全赤血球(多染性赤血球数+正染性赤血球)を観察し、多染性赤血球数の割合を求めた。陽性対照としてマイトマイシンC(2 mg/kg)を腹腔内投与した。

用量設定根拠：

試験結果：結果を次頁に示した。

全ての検体投与群の小核を有する多染性赤血球の出現頻度は0.08~0.09%であり、溶媒対照群との間に有意な差は認められなかった。250、500及び1000 mg/kg群における全赤血球に対する多染性赤血球の割合は、それぞれ44.57、42.03及び38.57%であり、溶媒対照群の49.50%との間に有意な差が認められた。なお、いずれの群においても死亡は認められなかった。

一方、陽性対照として用いたマイトマイシンC(2 mg/kg)では、小核を有する多染性赤血球が顕著に観察された。

以上の結果、検体投与による小核を有する多染性赤血球の出現頻度は、骨髓細胞に対する増殖抑制が認められる用量においても溶媒対照群と同程度であることから、本試験条件下で、検体はマウス赤芽球に対する染色体異常誘発性を有しないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は(株)エス・ディー・エス バイオテックにある。

小核試験成績

用量 (mg/kg)	動物数 (匹)	PCE (%) <sup>a</sup>		MNPCE (%) <sup>b</sup>		
		平均±標準偏差	最小値-最大値	総数 <sup>c</sup>	平均±標準偏差	最小値-最大値
溶媒対照 <sup>d</sup>	6	49.50±2.47	46.0-52.2	6	0.05±0.03	0.00-0.10
250	6	44.57±2.42*	42.0-48.6	9	0.08±0.05	0.00-0.15
500	6	42.03±3.27*	37.2-46.6	10	0.08±0.03	0.05-0.10
1000	6	38.57±4.86*	32.6-44.2	11	0.09±0.05	0.05-0.15
陽性対照 <sup>e</sup>	6	37.97±2.53*	34.2-41.0	435	3.63±0.31 <sup>#</sup>	3.10-4.05

<sup>a</sup>: PCE (%) = 多染性赤血球数/全赤血球数 (多染性赤血球数 + 正染性赤血球数) × 100

<sup>b</sup>: MNPCE (%) = 小核を有する多染性赤血球数/多染性赤血球数 × 100

<sup>c</sup>: 観察された小核を有する多染性赤血球数の群内総数

<sup>d</sup>: オリーブ油

<sup>e</sup>: マイトマイシンC (2 mg/kg)

\*: t 検定で溶媒対照群と有意差あり (P < 0.05)

<sup>#</sup>: Kastenbaum and Bowman の検定で溶媒対照群と有意差あり (P < 0.05)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は(株)エス・ディー・エス バイオテックにある。

(11) 生体機能への影響に関する試験

(資料 7-1)

生体機能への影響に関する試験

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2000 年

検体の純度：

(1) 中枢神経系に対する作用

① 雌雄マウスの一般状態

供試動物：ICR 系雌雄マウス、6 週齢、体重 雄 29.8～36.6 g 雌 22.3～29.7 g、  
一群雌雄各 3 匹

投与方法：1%ツイーン 80 水溶液に検体を懸濁させ、0、128、320、800、2000 及び 5000 mg/kg の用量で腹腔内投与し、投与前、投与 1、6 時間、1、2、3、7 日後に Irwin 法に従って一般状態を観察した。体重は検体投与前、投与 1、2、3、7 日後に測定した。

結果：雌雄マウスに 800 mg/kg 以上を投与すると、用量に依存して、認知力、運動性、中枢神経興奮、姿勢、運動失調、筋緊張、反射、自律神経系の項目に興奮性症状と抑制性症状を混在した非特異的な症状がみられた。これらの症状は、投与後 1 時間以降に発現した。雌マウスでは 2000 mg/kg と 5000 mg/kg 投与群の全例、雄マウスでは 2000 mg/kg と 5000 mg/kg 投与群の各 2 例が投与後 3 日以内に死亡した。各投与群とも試験終了まで生存した雌雄マウスの症状は投与後 3 日以内に正常に回復した。一方、雌雄マウスとも 320 mg/kg 以下の投与群に明確な異常は認められなかった。また、雌雄マウスとも体重には検体投与によると考えられる明確な変化は認められなかった。

② 雄ラットの一般状態

供試動物：SD 系雄ラット、6 週齢、体重 172～190 g、一群各 5 匹

投与方法：1%ツイーン 80 水溶液に検体を懸濁させ、0、800、2000 及び 5000 mg/kg の用量で経口投与し、投与 1 日前、投与 1、6 時間、1、2、3、7 日後にケージの外から一般状態を観察した。体重は投与前、投与 1、2、3、7 日後に測定した。

結果：5000 mg/kg までの用量を投与したが、明確な毒性症状は認められなかった。体重は、2000 mg/kg 以上の投与群の投与 2 日以降に有意な減少を含む増加抑制を示した。一方、800 mg/kg 投与群には検体投与によると考えられる体重変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は(株)エス・ディー・エス バイオテックにある。

③雄マウスのヘキソバルピタール睡眠に対する作用

供試動物 : ICR系雄マウス、6週齢、体重 27.6~34.6 g、一群各8匹

投与方法 : 1% Tween 80 水溶液に検体を懸濁させ、0、51.2、128、320、800、2000 及び 5000 mg/kg の用量で腹腔内投与し、その1時間後にヘキソバルピタールを皮下投与し睡眠時間を測定した。

結果 : 128 mg/kg 以上の投与群に、用量に依存した有意な睡眠時間の延長がみられた。5000 mg/kg 投与群では対照群に比べて5倍以上の延長が認められた。一方、51.2 mg/kg 投与群には検体投与によると考えられる明確な変化は認められなかった。

④雄ラットの体温に対する作用

供試動物 : SD系雄ラット、6週齢、172~190 g、一群各5匹

投与方法 : 1% Tween 80 水溶液に検体を懸濁させ、0、800、2000 及び 5000 mg/kg の用量で経口投与し、投与1日前、投与後1、6時間、1、2、3、7日後に直腸温を測定した。

結果 : 5000 mg/kg までの用量を投与したが、検体投与によると考えられる明確な変化は認められなかった。

(2) 循環器系に対する作用

①雄ラットの血圧、心拍数に対する作用

供試動物 : SD系雄ラット、6週齢、体重 168~202 g、一群各5匹

投与方法 : 1% Tween 80 水溶液に検体を懸濁させ、0、800、2000 及び 5000 mg/kg の用量で経口投与し、投与1日前、投与1、6時間、1、2、3、7日後に心拍数と最高血圧を測定した。

結果 : 5000 mg/kg までの用量を投与したが、検体投与による考えられる最高血圧、心拍数の変化は認められなかった。

(3) 自律神経系に対する作用

①雄ラットの瞳孔径に対する作用

供試動物 : SD系雄ラット、6週齢、体重 172~190 g、一群各5匹

投与方法 : 1% Tween 80 水溶液に検体を懸濁させ、0、800、2000 及び 5000 mg/kg の用量で経口投与し、投与1日前、投与1、6時間、1、2、3、7日後に瞳孔径を測定した。

結果 : 5000 mg/kg までの用量を投与したが、検体投与による考えら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係る権利及び内容の責任は(株)エス・ディー・エス バイオテックにある。

#### (4) 消化器に対する作用

##### ①雄マウスの炭末輸送能に対する作用

供試動物 : ICR系雄マウス、6週齢、体重 24.2~32.3 g、一群各8匹

投与方法 : 1% Tween 80 水溶液に検体を懸濁させ、0、51.2、128、320、800、2000 及び 5000 mg/kg の用量で約 16 時間絶食させたマウスに腹腔内投与し、その 1 時間後に炭末懸濁液を経口投与し、30 分後に屠殺して炭末の小腸内移動率(全小腸の長さに対する小腸開始部から炭末先端までの長さの百分率)を測定した。

結果 : 128 mg/kg 以上の投与群に、用量に依存した有意な輸送能の抑制がみられた。5000 mg/kg 投与群では対照群の 27 %まで抑制された。一方、51.2 mg/kg 投与群には検体投与によると考えられる明確な変化は認められなかった。

#### (5) 骨格筋に対する作用

##### ①雄ラットの握力に対する作用

供試動物 : SD系雄ラット、6週齢、体重 172~190 g、一群各5匹

投与方法 : 1% Tween 80 水溶液に検体を懸濁させ、0、800、2000 及び 5000 mg/kg の用量で経口投与し、投与 1 日前、投与 1、6 時間、1、2、3、7 日後に握力を測定した。

結果 : 5000 mg/kg までの用量を投与したが、検体投与によると考えられる変化は認められなかった。

#### (6) 腎機能に対する作用

##### ①雄ラットの尿量、尿中電解質排泄量、浸透圧、pH、潜血、蛋白質、ケトン体、グルコースに対する作用

供試動物 : SD系雄ラット、6週齢、体重 180~220 g、一群各5匹

投与方法 : 1% Tween 80 水溶液に検体を懸濁させ、0、800、2000 及び 5000 mg/kg の用量で経口投与し、投与 4 時間後から 7 時間後まで 3 時間の間尿を採取して、尿量、尿中電解質排泄量、浸透圧、pH、潜血、蛋白質、ケトン体、グルコースを調べた。

結果 : 5000 mg/kg までの用量を投与したが、各検査項目に検体投与によると考えられる明確な変化は認められなかった。

以上より、本検体を雌雄マウスに腹腔内投与すると、800 mg/kg 以上の高用量投与群に種々の非特異的な症状が発現し、2000 mg/kg 以上の投与群には死亡も認められた。さらに、雄マウスに本検体を腹腔内投与すると、128 mg/kg 以上の投与群でヘキソバルビタール睡眠時間の有意な延長及び小腸炭末輸送能の有意な抑制が観察された。一方、雄ラットに本検体を経口投与すると、2000 mg/kg 以上の投与群において体重の減少および増加抑制がみられたが、症状、体温、血圧、心拍数、瞳孔

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は(株)エス・ディー・エス バイオテックにある。

径、握力、腎機能に明確な変化はみられず、死亡も観察されなかった。本試験の結果ならびに既に実施された急性毒性試験の結果は、本検体の急性毒性が、急性中毒発症の可能性のある経口、経皮あるいは吸入のいずれの経路においても弱いことを示していた。これらより、本検体を含む製剤に散布作業に伴って暴露された場合や誤って摂取した場合に、本検体によって急性中毒が発現する可能性は低いと推定された。

「生体の機能に及ぼす影響に関する試験」の総括表

試験項目 (試験動物)	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] (雌雄マウス)	腹腔内 (1%74→80 水溶液)	0、128、320、 800、2000、 5000	3 匹	800	320	興奮症状と抑制性症状を混在した非特異的な症状が投与 1 時間以降に観察された。雌マウスは 2000 mg/kg 以上の全例が、雄マウスは 2000 mg/kg と 5000 mg/kg 投与群の各 2 例が投与 3 日以内に死亡した。
一般状態 (雄性ラット)	経口 (1%74→80 水溶液)	0、800、 2000、5000	5 匹	—	5000	明確な異常は観察されなかった。投与 2 日以降に体重減少を含む増加抑制が観察された。
ヘキソバルビ タール睡眠 (雄性マウス)	腹腔内 (1%74→80 水溶液)	0、51.2、 128、320、 800、2000、 5000	8 匹	128	51.2	睡眠時間の延長が観察された。5000 mg/kg では対照群の 5 倍以上の延長が認められた。
体温 (雄性ラット)	経口 (1%74→80 水溶液)	0、800、 2000、5000	5 匹	—	5000	明確な変化は認められなかった。
循環器系 血圧、心拍数 (雄性ラット)	経口 (1%74→80 水溶液)	0、800、 2000、5000	5 匹	—	5000	明確な変化は認められなかった。
自律神経系 瞳孔径 (雄性ラット)	経口 (1%74→80 水溶液)	0、800、 2000、5000	5 匹	—	5000	明確な変化は認められなかった。
消化器 炭末輸送 (雄性マウス)	腹腔内 (1%74→80 水溶液)	0、51.2、 128、320、 800、2000、 5000	8 匹	128	51.2	炭末輸送能の抑制が観察された。5000 mg/kg 投与群では対照群の 27 %まで抑制された。
骨格筋 握力 (雄性ラット)	経口 (1%74→80 水溶液)	0 800 2000 5000	5 匹	—	5000	明確な変化は認められなかった。
腎機能 尿量、電解質排泄 量、浸透圧、pH、 潜血、蛋白質、ケト ン体、グルコース (雄性ラット)	経口 (1%74→80 水溶液)	0、800、 2000、5000	5 匹	—	5000	明確な変化は認められなかった。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は(株)エス・ディー・エス バイオテックにある。

## 2. 製剤

ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 10-1)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2006 年

検体の純度: ペンディメタリン水和剤  
ペンディメタリン

53.0 %

供試動物 : Sprague-Dawley CD 系ラット、8~12 週齢、  
体重: 雌 199~218g、一群雌 3 匹、2 群

観察期間 : 14 日間

投与方法 : 試験開始用量として 2000 mg/kg を選択した。検体を蒸留水に懸濁させ、10 ml/kg の容量で強制経口投与した。投与前 1 夜および投与後約 3~4 時間絶食させた。

観察・検査項目: 中毒症状および生死を投与 1/2、1、2 および 4 時間後、並びにその後は 1 日 1 回 14 日間観察した。観察終了時に全ての動物について剖検を行なった。

結 果 :

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	2000
LD50 (mg/kg)	雌 > 2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡なし
症状発現時間及び消失時間	毒性徴候なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000

中毒症状は認められなかった。

体重では、第 2 週には体重増加を示さなかった動物が 1 例認められたが、その他には異常は全く認められなかった。

剖検に異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は㈱エス・ディー・エス バイオテックにある。

ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 10-2)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2006 年

検体の純度: ペンディメタリン水和剤  
ペンディメタリン 53.0 %

供試動物 : Sprague-Dawley CD 系ラット、8~12 週齢、  
体重: 雄 226~246g、雌 212~230g、 一群雌雄各 5 匹

観察期間 : 14 日間

投与方法 : 検体はそのまま試験に使用した。所定量の検体を蒸留水で湿らせた後、目盛り付きのシリンジで刈毛部位(総体表面積の約 10%)に均一に塗布し、24 時間半閉塞貼布した。24 時間後に貼布を除去し、湿らせた脱脂綿で検体を除去した。

観察・検査項目: 中毒症状及び生死を投与 1/2、1、2 および 4 時間後、並びにその後は 1 日 1 回 14 日間観察した。観察終了時に全ての存動物について剖検を行なった。

結 果 :

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	2000
LD50 (mg/kg)	雌雄 >2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡なし
症状発現時間及び消失時間	毒性徴候なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000

中毒症状は全く認められず、塗布部皮膚に刺激の徴候も認められなかった。すべての動物に貼布部位の緑色汚れが認められたが、皮膚反応の評価に影響を及ぼすものではなかった。

体重および剖検所見に異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は(株)エス・ディー・エス バイオテックにある。

ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 10-3)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2006 年

検体の純度: ペンディメタリン水和剤  
ペンディメタリン

53.0 %

供試動物 : ニュージーランド白色ウサギ、12~20 週齢、体重 2.65~3.17 kg、一群 3 匹

観察期間 : 72 時間

投与方法 : 0.5 mL の蒸留水で湿らせた検体 0.5g を綿ガーゼパッチ (2.5x2.5cm) に均一に塗布し、刈毛した動物の背部皮膚に貼布した。暴露時間は 4 時間とし、暴露終了後皮膚に残った検体は 74% 工業用メチルアルコールを含ませた脱脂綿で拭き取った。

観察項目 : 暴露終了後約 1、24、48 および 72 時間に貼布部位の刺激性変化 (紅斑、痂皮、浮腫) の有無等を観察し、Draize 法に従って採点した。

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。

動物番号	項目	最高評点	暴露後時間			
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
1	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
2	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
3	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	24	0	0	0	0
	浮腫	24	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0.0	0.0	0.0	0.0
	浮腫	4	0.0	0.0	0.0	0.0

皮膚刺激性変化は全く認められなかった。  
体重と一般状態にも異常は認められなかった。

以上の結果から、本検体はウサギの皮膚に対して刺激性なしと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は(株)エス・ディー・エス バイオテックにある。

ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 10-4)

試験機関：.

[GLP 対応]

報告書作成年：2006 年

検体の純度： ペンディメタリン水和剤  
ペンディメタリン 53.0 %

供試動物 : ニュージーランド白色ウサギ、17 週齢、体重 2.26~2.71 kg、  
一群雄 3 匹、2 群 (非洗眼群および洗眼群)

観察期間 : 72 時間

投与方法 : 非洗眼群では、検体 0.1g を右眼瞼の結膜嚢に投与した。その後、被験物質の流失を防ぐため上下の眼瞼を約 1 秒間緩やかに合わせ、保持した。左眼は無処置対照とした。洗眼群では検体投与約 30 秒後に注射用水で約 30 秒間眼に障害を与えない程度の量と流速で洗眼処理を行った。その他は非洗眼群と同様であった。

観察項目 : 投与 1、24、48 および 72 時間後に角膜、虹彩および結膜の刺激性変化を観察し、Draize 法に従って採点し、Kay and Calandra の方法により刺激性を評価した。  
また、毎日一般状態を観察し、試験開始時と終了時に体重を測定した。

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			最高 採点*	適用後時間				
				1時間	24時間	48時間	72時間	
非 洗 眼 群	動物 1	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
			分泌物	3	1	0	0	0
	動物 2	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	0	0	0
			浮腫	4	1	0	0	0
			分泌物	3	1	0	0	0
	動物 3	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
			分泌物	3	1	0	0	0
合計**			330	14	0	0	0	
平均			110	4.7	0.0	0.0	0.0	

\* : 判定基準の最高採点

\*\* : Draize 法による評価点 (最高 110 点/匹)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は(株)エス・ディー・エス バイオテックにある。

項目		最高 評点*	適用後時間				
			1時間	24時間	48時間	72時間	
洗眼群	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0
	虹彩		2	1	0	0	0
	結膜	発赤	3	2	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
		分泌物	3	2	0	0	0
	合計**		330	4	0	0	0
	平均		110	1.3	0.0	0.0	0.0

\* : 判定基準の最高評点

\*\* : Draize 法による評価点 (最高 110 点/匹)

非洗眼群では、ごく軽度の結膜発赤と分泌物が投与 1 時間後に 3 匹すべてに認められ、ごく軽度の結膜浮腫も 1 例に認められたが、投与 24 時間後以降は 3 匹とも正常であり、角膜および虹彩への影響は認められなかった。

洗眼群では、ごく軽度の結膜発赤と分泌物が投与 1 時間後にそれぞれ 1 匹に認められたが、投与 24 時間後以降は 3 匹とも正常であり、角膜および虹彩への影響は認められなかった。

一般状態および体重に異常は認められなかった。

以上の結果から、本検体はウサギの眼粘膜に対してごく軽度の刺激性ありと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は(株)エス・ディー・エス バイオテックにある。

モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 10-5)

試験機関： [GLP 対応]  
報告書作成年：2006 年

検体の純度： ペンディメタリン水和剤  
ペンディメタリン 53.0 %

供試動物：ダンキン-ハートレー系白色モルモット、体重 261~325g、  
試験群；雌 21 匹、対照群；雌 10 匹

観察期間：34 日間

試験方法：[Buehler 法]  
用量設定根拠；

感作；検体の 70 %水溶液をパッチに塗布して閉塞貼布した。6 時間後パッチを除去した。  
この操作を 0 日目（感作開始日）、7 日目および 14 日目の 3 回行なった。

惹起；32 日目に、検体の 70 および 35 %水溶液をパッチに塗布して閉塞貼布した。6 時間  
後パッチを除去した。

観察項目；惹起のパッチ除去後 24 および 48 時間に、貼布部位の紅斑、浮腫等の有無を肉眼的に  
観察した。毎日動物の一般状態を観察し、試験 0、14 および 34 日目に全例の体重を測  
定した。

結果；各観察時間における感作変化が認められた動物数を下記の表に示す。

	群		供試 動物 数	皮膚反応動物数										陽性率	
	感作	惹起		24 時間後皮膚反応評点					48 時間後皮膚反応評点					24 時間	48 時間
				0	1	2	3	計	0	1	2	3	計		
検 体	70% 検体	70%検体	21	21	0	0	0	0/21	21	0	0	0	0/21	0%	0%
	蒸留水	70%検体	10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0%	0%
陽性 対照	100% HCA	100% HCA	10	6	2	2	0	4/10	4	3	3	0	6/10	40%	60%

皮膚反応は紅斑の評点に基づき各評点の皮膚反応動物数を示した。  
陽性対照は定期的実施した試験を用いた（実施：2005 年 8 月）

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は(株)エス・ディー・エス バイオテックにある。

検体感作群では、惹起貼付除去 24 および 48 時間後とも陽性反応は認められず、陽性率はともに 0 %であった。

検体非感作群には皮膚反応は全く認められなかった。

検体感作群の処理部位に緑色の着色が認められたが、皮膚反応評価に影響を及ぼすものではなかった。検体投与の影響と思われる一般状態および体重の異常は認められなかった。

本試験には陽性対照群を設定しなかったが、試験機関が定期的実施している陽性対照物質を用いた皮膚感作性試験では評点 1 または 2 の紅斑が 60%の動物にみられた。

以上の結果から、本検体はモルモットに対して皮膚感作性を有しないと判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は(株)エス・ディー・エス バイオテックにある。

ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 9-1)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2005 年

検体の純度: ペンディメタリン複合肥料  
ペンディメタリ

1.1 %

供試動物 : Sprague-Dawley CD 系ラット、8~12 週齢、体重: 雌 204~228g、一群雌 3 匹、2 群

観察期間 : 14 日間

投与方法 : 試験開始用量として 2000 mg/kg を選択した。検体を蒸留水に懸濁させ、10 ml/kg の容量で強制経口投与した。投与前 1 夜および投与後約 3~4 時間絶食させた。

観察・検査項目: 中毒症状および生死を 14 日間観察した。観察終了時に全生存動物について剖検を行なった。

結 果 :

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	2000
LD50 (mg/kg)	雌 > 2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡なし
症状発現時間及び消失時間	症状発現なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000

中毒症状は全く観察されなかった。  
剖検では、異常は認められなかった。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は(株)エス・ディー・エス バイオテックにある。

ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 9-2)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2005 年

検体の純度: ペンディメタリン複合肥料  
ペンディメタリ

1.1 %

供試動物 : Sprague-Dawley CD 系ラット、8~12 週齢、体重: 雄 240~249g、雌 203~225g、  
一群雌雄各 5 匹

観察期間 : 14 日間

投与方法 : 検体を蒸留水で湿らせて、2000mg/kg の用量で体幹背部から腹側部の刈毛部位に 24 時  
間半閉塞塗布した。

観察・検査項目: 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。観察終了時に全生存動物について塗布部位  
を含む組織の剖検を行なった。

結 果 :

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	2000
LD50 (mg/kg)	雌雄 >2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡なし
症状発現時間及び消失時間	症状発現なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000

中毒症状は全く認められなかった。

剖検所見では、異常は認められなかった。

また、塗布部皮膚に刺激の徴候は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は(株)エス・ディー・エス バイオテックにある。

ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 9-3)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2005 年

検体の純度: ペンディメタリン複合肥料  
ペンディメタリ

1.1 %

供試動物 : ニュージーランド白色ウサギ、12~20 週齢、体重 2.0~3.5 kg、一群 3 匹

観察期間 : 72 時間

投与方法 : 0.5 ml の蒸留水で湿らせた検体 0.5 g を綿ガーゼパッチ (2.5x2.5cm) に均一に塗布し、刈毛した動物の背部皮膚に貼布した。暴露時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体は蒸留水を含ませた脱脂綿で拭き取った。

観察項目 : 暴露終了後約 1、24、48 及び 72 時間に貼布部位の刺激性変化 (紅斑、痂皮、浮腫) の有無等を観察し、Draize 法に従って採点した。

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。

動物番号	項目	最高評点	暴露後時間			
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
1	紅斑・痂皮	4	1	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
2	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
3	紅斑・痂皮	4	1	1	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	24	2	1	0	0
	浮腫	24	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0.7	0.3	0.0	0.0
	浮腫	4	0.0	0.0	0.0	0.0

ごく軽度の紅斑が、パッチ除去 1 時間後に 2 匹に認められ、24 時間目の観察時には 1 匹に認められた。1 匹は 24 時間目の観察時には正常であり、もう 1 匹も 48 時間目の観察時には正常であった。残り 1 匹は試験期間を通じて正常であった。

以上の結果から、本剤はウサギの皮膚に対して軽度の刺激性があると判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は(株)エス・ディー・エス バイオテックにある。

ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 9-4)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2005 年

検体の純度: ペンディメタリン複合肥料  
ペンディメタリ

1.1 %

供試動物 : ニュージーランド白色ウサギ、12~20 週齢、体重 2.0~3.5 kg、3 匹

観察期間 : 72 時間

投与方法 : 3 匹を用いて、検体を約 97 mg (0.1ml 相当量) を右眼瞼の結膜嚢に投与した。左眼を無処置対照とした。

観察項目 : 適用 1、24、48 および 72 時間後に角膜、虹彩および結膜の刺激性変化を観察し、Draize 法に従って採点した。

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。

項目		最高 採点*	適用後時間					
			1時間	24時間	48時間	72時間		
非 洗 眼 群	動物 1	角膜 混濁	4	0	0	0	0	
		面積	4	0	0	0	0	
		虹彩	2	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	2	1	0	0
			浮腫	4	2	1	0	0
			分泌物	3	2	1	0	0
	動物 2	角膜 混濁	4	0	0	0	0	
		面積	4	0	0	0	0	
		虹彩	2	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	1	0	0	0
			浮腫	4	1	0	0	0
			分泌物	3	1	0	0	0
	動物 3	角膜 混濁	4	0	0	0	0	
		面積	4	0	0	0	0	
		虹彩	2	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	2	1	0	0
			浮腫	4	1	0	0	0
			分泌物	3	2	0	0	0
合計**		330	28	8	0	0		
平均		110	9.3	2.7	0.0	0.0		

\*: 判定基準の最高採点

\*\* : Draize 法による評価点 (最高 110 点/匹)

ごく軽度から中等度の結膜刺激が適用 1 時間後に 3 匹すべてに認められ、ごく軽度の結膜刺激が適用 24 時間後に 2 匹に認められた。1 匹は適用 24 時間後には正常であり、他の 2 匹も適用 48 時間後には正常であった。角膜および虹彩への影響は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は(株)エス・ディー・エス バイオテックにある。

以上の結果から本剤はウサギの眼粘膜に対して、ごく軽度の刺激性があると判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は(株)エス・ディー・エス バイオテックにある。

モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 9-5)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2005 年

検体の純度： ペンディメタリン複合肥料  
ペンディメタリ

1.1 %

供試動物：ハートレー系白色モルモット（雌雄混在）、6 週齢、体重 398.8～522.1g、  
試験群 21 匹、対照群 10 匹

観察期間：31 日間

試験方法：(Buehler 法)

用量設定根拠：

感 作：検体の 80 w/v%水懸濁液 0.5ml を 2×2cm のパッチに塗布してから左腹側部の剃毛部  
位に閉塞貼布した。6 時間後被覆を除去し。この操作を感作開始日、8 日目および 15  
日目の 3 回行なった。

惹 起：29 日目に、剃毛した右腹側部に検体の 80 w/v%水懸濁液 0.5ml を 2×2cm のパッチ  
に含ませて閉塞貼付した。6 時間後被覆を除去した。

観察項目：各感作の被覆除去後 24 時間および惹起の被覆除去後 24 および 48 時間に、貼布部位の  
紅斑と浮腫の有無等を肉眼的に観察した。  
なお、紅斑および浮腫の判定は農林水産省の試験指針に基づいて採点した。

結 果：各観察時間における感作変化が認められた動物数を下記の表に示す。

	群		供試 動物 数	皮膚反応動物数										陽性率	
	感作	惹起		24 時間後皮膚反応評点					48 時間後皮膚反応評点					24 時間	48 時間
				0	1	2	3	計	0	1	2	3	計		
検 体	80% 検体	80%検体	21	21	0	0	0	0/21	21	0	0	0	0/21	0%	0%
	蒸留水	80%検体	10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0%	0%
陽 性	100% HCA	100% HCA	10	2	4	4	0	8/10	2	6	2	0	8/10	80%	80%
対 照	オリーブ油/ アセトン	100% HCA	5	4	1	0	0	1/5	4	1	0	0	1/5	20%	20%

皮膚反応は紅斑の評点に基づき皮膚反応動物数を示した。

陽性対照は定期的を実施した試験を用いた（実施日：2004 年 12 月 8 日～2005 年 1 月 7 日）

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は(株)エス・ディー・エス バイオテックにある。

検体感作群では、惹起貼付除去 24 および 48 時間後とも陽性反応は認められず、陽性率はともに 0 %であった。

検体感作群に検体投与の影響と思われる一般状態および体重の異常は認められなかった。

検体非感作群には皮膚反応は全く認められなかった。

本試験には陽性対照群を設定しなかったが、試験機関が定期的に行っている陽性対照物質を用いた皮膚感作性試験では評点 1 または 2 の紅斑が 80%の動物にみられた。

以上の結果から、本検体はモルモットに対して皮膚感作性を有しないと判断した。