

(資料 毒-19)

ピラクロニル原体のラットにおける催奇形性試験

試験機関：化合物安全性研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：2004 年

実施理由：ラットを用いた催奇形性試験（資料 毒-18）では、妊娠 7 日から 16 日までの 10 日間投与しており、妊娠 6 日から 19 日までの投与を要求する現行試験ガイドライン（12 農産第 8147 号）に対し不足していたため、投与期間を補完するため本試験が実施された。

検体純度： % (w/w)

供試動物：Wistar 系 (Br/Han:WIST@Jcl (GALAS)) ラット、13 週齢（交配開始時）  
1 群当り交尾成立雌 24 匹

投与期間：妊娠 6 日から 19 日までの 14 日間  
(2003 年 6 月 25 日～7 月 13 日、交配期間 6 日間)

投与方法：検体を 1%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液に懸濁し、0、3、26 及び 225 mg/kg/日の投与量で、妊娠 6 日から 19 日までの 14 日間毎日 1 回ほぼ同時刻に、5 mL/kg の容量で胃ゾンデを用いて強制経口投与した（膣栓または膣垢中精子の確認日を妊娠 0 日とした）。なお、対照群の動物には媒体の 1%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液を同様に投与した。

投与量設定根拠；

観察・検査項目：

母動物；試験期間（妊娠 0～20 日）中、一般状態及び死亡について毎日少なくとも 1 回（投与期間中は投与の前と後の 2 回）観察して所見を記録した。各動物の体重を妊娠 0、3 日及び妊娠 6 日から 20 日まで毎日測定した。妊娠 20 日の体重から妊娠子宮重量を減じたものを補正体重とした。妊娠 3 日以降の各体重値から妊娠 0 日の体重値を減じて体重増加量を算出した。さらに、妊娠 6 日から 20 日の間の体重増加量を算出した。摂餌量を妊娠 0～3、3～6、6～9、9～12、12～15、15～18 及び 18～20 日の各測定期間について各個体の 1 日当りの量 (g/rat/日) として算出した。

妊娠 20 日に、母動物を安楽死させて剖検し、妊娠の成否と肉眼による病理学的変化について調べた。卵巣と子宮を摘出して、卵巣については妊娠黄体数を、子宮については妊娠子宮重量、着床数、死亡胚・胎児数、生存胎児数及び胎盤

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

重量を記録した。

胎 児；各生存胎児の体重を測定し、性を判定して外表の異常について検査した。各腹約半数の胎児をブアン液で固定した後、内部器官の奇形・変異について調べた。頭部は Wilson の粗大切片法、胸部は西村の顕微解剖法に準じて検査した。各腹の残り約半数の胎児は、70%エタノールで固定した後、アリザリンレッド S とアルシアンブルーで骨・軟骨の二重染色をして骨格の奇形・変異について検査した。

結 果：概要を次頁以降の表に示す。

母動物；

| 投与量 (mg/kg/日)           | 対照 (0)                   | 3     | 26    | 225                                |       |        |
|-------------------------|--------------------------|-------|-------|------------------------------------|-------|--------|
| 1群当り雌動物数                | 24                       | 24    | 24    | 24                                 |       |        |
| 死亡雌動物数                  | 0                        | 0     | 0     | 0                                  |       |        |
| 一般状態                    | —                        | 影響なし  | 影響なし  | 流涎9匹<br>外尿道口周囲被毛<br>汚染12匹<br>脱毛12匹 |       |        |
| 体重                      | —                        | 有意差なし | 有意差なし | ↓妊娠8~20日                           |       |        |
| 体重増加量                   | —                        | 有意差なし | ↓妊娠9日 | ↓妊娠7~20日                           |       |        |
| 摂餌量                     | —                        | 有意差なし | 有意差なし | ↓妊娠6~15日、<br>18~20日<br>↓妊娠15~18日   |       |        |
| 剖検所見                    | —                        | 影響なし  | 影響なし  | 脱毛12匹                              |       |        |
| 妊娠子宮重量 <sup>a</sup> (g) | 56.7                     | 55.8  | 56.2  | 55.9                               |       |        |
| 補正体重 <sup>a</sup>       | 288.6                    | 287.3 | 284.6 | ↓257.3                             |       |        |
| 着床所見                    | 妊娠雌動物数                   | 23    | 23    | 24                                 | 23    |        |
|                         | 全胚吸収の腹数                  | 1     | 0     | 0                                  | 0     |        |
|                         | 生存胎児のある腹数                | 22    | 23    | 24                                 | 23    |        |
|                         | 黄体数 <sup>a</sup>         | 13.0  | 12.8  | 12.7                               | 13.6  |        |
|                         | 着床数 <sup>a</sup>         | 12.3  | 11.6  | 11.6                               | 13.0  |        |
|                         | 着床率 (%) <sup>a</sup>     | 93.2  | 90.1  | 92.2                               | 96.2  |        |
|                         | 早期胚吸収数 <sup>a</sup>      | 1.2   | 0.6   | 0.5                                | 0.8   |        |
|                         | 後期胚吸収数 <sup>a</sup>      | 0.1   | 0.0   | 0.0                                | 0.0   |        |
|                         | 胚・胎児死亡率 (%) <sup>a</sup> | 14.0  | ↓4.8  | ↓4.9                               | 6.3   |        |
|                         | 生存胎児数 <sup>a</sup>       | 10.9  | 11.0  | 11.1                               | 12.2  |        |
|                         | 胎児生存率 (%) <sup>a</sup>   | 86.0  | ↑95.2 | ↑95.1                              | 93.7  |        |
|                         | 胎児性比                     | 0.511 | 0.481 | 0.493                              | 0.510 |        |
|                         | 胎児体重 <sup>a</sup> (g)    | 雄     | 3.475 | 3.459                              | 3.388 | ↓3.017 |
|                         |                          | 雌     | 3.290 | 3.270                              | 3.210 | ↓2.848 |
| 胎盤重量 <sup>a</sup> (g)   | 0.460                    | 0.477 | 0.449 | ↓0.428                             |       |        |

<sup>a</sup> 平均

着床率 (%) = (着床数/妊娠黄体数) × 100

早期胚吸収数 = 着床痕+胎盤遺残、後期胚吸収 = 浸軟胎児+死亡満期胎児

胚・胎児死亡率 (%) = (死亡胚・胎児数/着床数) × 100

胎児生存率 (%) = (生存胎児数/着床数) × 100

胎児性比 = 雄生存胎児数/生存胎児数

Dunnettの多重比較検定：体重、補正体重、体重増加量、摂餌量、妊娠子宮重量、妊娠黄体数、着床数、生存胎児数、胎児体重

Wilcoxonの順位和検定：着床率、胎児生存率、胚・胎児死亡率、胎児性比

Mann-WhitneyのU検定：体重増加量、摂餌量、胎盤重量

↑↓：P ≤ 0.05、↑↓：P ≤ 0.01で対照群と比較して統計学的に有意差あり

結果：(つづき)

胎児：

| 投与量 (mg/kg/日)     | 対照 (0)   | 3        | 26       | 225      |
|-------------------|----------|----------|----------|----------|
| 外表奇形：             |          |          |          |          |
| 検査胎児 (腹) 数        | 251 (22) | 253 (23) | 266 (24) | 281 (23) |
| 外表奇形のある胎児 (腹) 数   | 2 (2)    | 1 (1)    | 1 (1)    | 3 (2)    |
| 矮小体               | 1 (1)    | 1 (1)    | 0 (0)    | 3 (2)    |
| 全身性浮腫             | 0 (0)    | 0 (0)    | 1 (1)    | 0 (0)    |
| 短尾                | 1 (1)    | 0 (0)    | 0 (0)    | 0 (0)    |
| 痕跡尾               | 1 (1)    | 0 (0)    | 0 (0)    | 0 (0)    |
| 内臓奇形：             |          |          |          |          |
| 検査胎児 (腹) 数        | 121 (22) | 121 (23) | 126 (24) | 132 (23) |
| 内臓奇形のある胎児 (腹) 数   | 0 (0)    | 1 (1)    | 1 (1)    | 1 (1)    |
| 脳室拡張              | 0 (0)    | 1 (1)    | 1 (1)    | 0 (0)    |
| 小眼球症              | 0 (0)    | 0 (0)    | 0 (0)    | 1 (1)    |
| 内臓変異：             |          |          |          |          |
| 検査胎児 (腹) 数        | 121 (22) | 121 (23) | 126 (24) | 132 (23) |
| 内臓変異のある胎児 (腹) 数   | 25 (13)  | 19 (13)  | 19 (12)  | 23 (16)  |
| 胸腺頸部残留            | 2 (1)    | 2 (2)    | 3 (3)    | 6 (5)    |
| 腎盂拡張              | 5 (3)    | 1 (1)    | 6 (4)    | 0 (0)    |
| 尿管拡張              | 0 (0)    | 0 (0)    | 1 (1)    | 0 (0)    |
| 左側臍動脈             | 19 (12)  | 16 (12)  | 11 (8)   | 18 (14)  |
| 骨格奇形：             |          |          |          |          |
| 検査胎児 (腹) 数        | 130 (22) | 132 (23) | 140 (23) | 149 (23) |
| 骨格奇形のある胎児 (腹) 数   | 2 (2)    | 1 (1)    | 0 (0)    | 1 (1)    |
| 頬骨と上顎骨頬骨突起の癒合     | 0 (0)    | 0 (0)    | 0 (0)    | 1 (1)    |
| 頸椎の椎体、椎弓または横突起の癒合 | 2 (2)    | 0 (0)    | 0 (0)    | 0 (0)    |
| 頸椎椎体分離            | 1 (1)    | 0 (0)    | 0 (0)    | 0 (0)    |
| 胸椎椎体癒合            | 1 (1)    | 0 (0)    | 0 (0)    | 0 (0)    |
| 胸椎椎体分離            | 0 (0)    | 1 (1)    | 0 (0)    | 0 (0)    |
| 胸骨裂               | 1 (1)    | 0 (0)    | 0 (0)    | 0 (0)    |

Wilcoxon の順位和検定：奇形または変異のある胎児の頻度

Fisher の直接確率検定：奇形または変異のある胎児を持つ腹の頻度

結果：(つづき)

胎児 (つづき)；

| 投与量 (mg/kg/日)      | 対照 (0)   | 3        | 26       | 225      |
|--------------------|----------|----------|----------|----------|
| 骨格変異：              |          |          |          |          |
| 検査胎児 (腹) 数         | 130 (22) | 132 (23) | 140 (23) | 149 (23) |
| 骨格変異のある胎児 (腹) 数    | 67 (21)  | 61 (21)  | 69 (21)  | ↓51 (20) |
| 胸椎椎体化骨核分離          | 0 (0)    | 0 (0)    | 0 (0)    | 2 (2)    |
| 胸椎椎体化骨核歪鈴型         | 3 (3)    | 0 (0)    | 0 (0)    | 2 (2)    |
| 腰椎数 7              | 1 (1)    | 1 (1)    | 0 (0)    | 1 (1)    |
| 頸肋                 | 3 (2)    | 3 (3)    | 3 (3)    | 0 (0)    |
| 腰肋                 | 60 (21)  | 54 (19)  | 64 (20)  | ↓39 (17) |
| 第 14 肋骨            | 2 (2)    | 2 (2)    | 2 (1)    | 7 (4)    |
| 第 13 肋骨短小          | 0 (0)    | 1 (1)    | 0 (0)    | 0 (0)    |
| 仙椎の腰椎化             | 5 (4)    | 4 (4)    | 6 (5)    | 5 (5)    |
| 胸骨分節分離             | 2 (2)    | 2 (2)    | 0 (0)    | 3 (3)    |
| 胸骨分節非対称            | 2 (2)    | 2 (1)    | 2 (2)    | 3 (3)    |
| 化骨数 <sup>*</sup> ： |          |          |          |          |
| 検査胎児 (腹) 数         | 130 (22) | 132 (23) | 140 (23) | 149 (23) |
| 椎骨 (椎体)            |          |          |          |          |
| 頸椎                 | 4.5      | 4.3      | 4.3      | ↓2.1     |
| 胸椎                 | 13.0     | 13.0     | 13.0     | 13.1     |
| 腰椎                 | 6.0      | 6.0      | 6.0      | 6.0      |
| 仙椎+尾椎              | 7.8      | 7.8      | 7.7      | 7.4      |
| 合計                 | 31.2     | 31.1     | 31.0     | ↓28.6    |
| 胸骨分節               | 5.5      | 5.5      | 5.5      | 5.4      |
| 中手骨                |          |          |          |          |
| 右                  | 3.5      | 3.3      | 3.3      | 3.2      |
| 左                  | 3.4      | 3.3      | 3.3      | ↓3.2     |
| 合計                 | 6.9      | 6.6      | 6.6      | 6.3      |
| 中足骨                |          |          |          |          |
| 右                  | 4.0      | 3.9      | 4.0      | 4.0      |
| 左                  | 4.0      | 4.0      | 4.0      | 4.0      |
| 合計                 | 8.0      | 7.9      | 8.0      | 7.9      |

<sup>\*</sup> 平均

Wilcoxon の順位和検定：奇形または変異のある胎児の頻度

Fisher の直接確率検定：奇形または変異のある胎児を持つ腹の頻度

Dunnnett の多重比較検定：化骨数

↑↓：P≤0.05、↑↓↓：P≤0.01 で対照群と比較して統計学的に有意差あり

母動物に対する検体投与に関連する影響は 225 mg/kg/日群でのみ認められた。一般状態の変化として投与開始後、流産、脱毛及び外尿道口周囲被毛汚染が高頻度で観察され、体重、補正体重、体重増加量および摂餌量が統計学的に有意に減少した。また、剖検所見として脱毛が高頻度で観察された。26 mg/kg/日群で妊娠 9 日の体重増加量にのみ統計学的に有意な低値がみられたが、体重と補正体重には対照群と比較して統計学的有意差がみられていないこと、また摂餌量も対照群とほぼ同じであることから、この変化は一時的な変動であり、検体投与との関連性はないと考えられた。

妊娠 20 日の帝王切開時の検査では、妊娠子宮重量、妊娠黄体数、着床数、着床率、死亡胚・胎児数、胚・胎児死亡率、生存胎児数、胎児生存率及び胎児の性比に 225 mg/kg/日群まで影響はみられなかった。26 mg/kg/日群と 3 mg/kg/日群で胚・胎児死亡率に統計学的に有意な低値がみられ、この変化に伴い胎児生存率に統計学的に有意な高値がみられた。胚・胎児死亡率の低下は死亡胚・胎児数に統計学的有意差が認められなかったことから、対照群の値が高かったことによる変動と考えられ、検体投与群ではむしろ低下であることから毒性学的に意味のない変化と考えられた。また、胎児体重と胎盤重量には、26 mg/kg/日群と 3 mg/kg/日群では対照群との間で統計学的有意差はみられなかったが、225 mg/kg/日群においていずれも統計学的に有意に減少した。

胎児の奇形学的検査では、外表、内臓及び骨格に検体投与に関連すると考えられる変化は何も認められなかった。225 mg/kg/日群において腰肋の胎児出現率の低値とこれに伴う骨格変異胎児の出現率に統計学的に有意な低値がみられた。しかし、変異胎児出現率の低下は変異のみられた胎児を持つ腹の頻度に統計学的有意差がみられなかったこと、また検体投与群ではむしろ低下であることから毒性学的に意味のない変化と考えられた。一方、頸椎と総椎骨椎体化骨数に統計学的に有意な低値がみられ、胎児体重の統計学的に有意な減少に関連した変化と考えられた。

以上の結果から、本検体を妊娠ラットに投与した時の母動物及び胎児における無毒性量は、26 mg/kg/日であった。また、最高投与量の 225 mg/kg/日でも胎児に対して催奇形性を及ぼさないと判断された。

(資料 毒-20)

ピラクロニル原体のウサギにおける催奇形性試験

試験機関：Hoechst Marion Roussel Deutschland (独国)  
[GLP 対応]

報告書作成年：1998年

検体純度： % (w/w)

供試動物：ヒマラヤン系 (Chbb:HM (SPF) Kleinrusse) ウサギ  
約 5~10 ヶ月齢 (投与開始時)、1 群当り交配雌 15 匹

投与期間：妊娠 6 日から 18 日までの 13 日間  
(1996 年 10 月 20 日~11 月 8 日、交配期間 7 日間)

投与方法：検体を 1% w/v メチルセルロース水溶液に懸濁し、0、3、24 及び 200 mg/kg/日  
の投与量で、妊娠 6 日から 18 日までの 13 日間、毎日 1 回ほぼ同時刻に 5 mL/kg  
の容量で強制経口投与した (腔垢中精子の確認日を妊娠 0 日とした)。対照群の  
動物には、媒体の 1%メチルセルロース水溶液を同様に投与した。

投与量設定根拠；

観察・検査項目：

母動物；試験期間 (妊娠 0~29 日) 中、一般状態及び死亡について毎日数回 (週末と祝日は毎日 1 回) 観察して所見を記録した。各動物の体重を妊娠 0、3、6、8、10、13、16、19、23、26 及び 29 日に測定した。摂餌量を妊娠 0~3、3~6、6~8、8~10、10~13、13~16、16~19、19~23、23~26 及び 26~29 日の各測定期間について母動物の体重 100 g あたりの摂取量として計算すると共に、その間の体重増加量も計算した。

妊娠 29 日に母動物を安楽死させて、帝王切開によって胎児を摘出した。剖検を

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

行い、妊娠子宮重量を測定し、子宮内の生存胎児と死亡胎児の数、吸収された受胎産物数及び卵巣の黄体数を数え、それらの肉眼的検査も実施した。

胎児；胎児、胎盤及び吸収された受胎産物を子宮から摘出した後、秤量または計測すると共に肉眼的外表異常について調べた。生存率を調べるため、生存胎児を24時間保育器に入れて観察した。さらに頭臀長を測定した。すべての胎児をアルコールで固定し、剖検、性別観察及び内臓の検査を実施した。眼球、脳、心臓及び腎臓について、粗大切片法で異常の有無を検査した。残りのカーカスを水酸化カリウム液に浸漬した後アリザリンレッドSで染色して、骨格の発育段階と異常について検査した。

試験結果：概要を次頁以降の表に示す。



母動物；

| 投与量 (mg/kg/日) | 対照 (0)                   | 3      | 24     | 200                      |        |
|---------------|--------------------------|--------|--------|--------------------------|--------|
| 1群当り雌動物数      | 15                       | 15     | 15     | 15                       |        |
| 死亡雌動物数        | 0                        | 0      | 0      | 0                        |        |
| 途中屠殺雌動物数(早産)  | 0                        | 1      | 0      | 0                        |        |
| 一般状態          | —                        | 影響なし   | 影響なし   | 3匹で妊娠 14-17日に 2-4日間の排便減少 |        |
| 体重            | —                        | 有意差なし  | 有意差なし  | ↓妊娠 8-19日<br>↓妊娠 26-29日  |        |
| 体重増加量*        | —                        | 影響なし   | 影響なし   | 激減(妊娠 6-8日)              |        |
| 摂餌量           | —                        | 有意差なし  | 有意差なし  | ↓妊娠 6-19日<br>↑妊娠 19-26日  |        |
| 剖検所見          | —                        | 有意差なし  | 有意差なし  | 有意差なし                    |        |
| 妊娠子宮重量(g)**   | 389.25                   | 330.54 | 370.01 | 316.30                   |        |
| 着床所見          | 妊娠雌動物数                   | 15     | 15     | 14                       | 15     |
|               | 早産雌動物数                   | 0      | 1      | 0                        | 0      |
|               | 全同腹児死亡の腹数                | 0      | 0      | 1                        | 0      |
|               | 生存胎児を得た腹数                | 15     | 14     | 13                       | 15     |
|               | 黄体数 <sup>a</sup>         | 8.4    | 7.4    | 8.2                      | ↓7.4   |
|               | 着床部位数 <sup>a</sup>       | 7.6    | 6.0    | 7.1                      | 6.7    |
|               | 子宮内初期死亡数**               | 0.27   | 0.43   | 0.46                     | 0.93   |
|               | 子宮内初期死亡率(%) <sup>a</sup> | 4.01   | 8.57   | 6.79                     | ↑15.63 |
|               | 子宮内後期死亡数**               | 0.27   | 0.00   | 0.15                     | 0.13   |
|               | 子宮内後期死亡率(%) <sup>a</sup> | 3.01   | 0.00   | 1.92                     | 1.79   |
|               | 胚・胎児死亡数**                | 0.53   | 0.43   | 0.62                     | 1.07   |
|               | 生存胎児数 <sup>a</sup>       | 7.1    | 5.6    | 6.5                      | ↓5.7   |
|               | 胎児性比(%) <sup>a</sup>     | 50.9   | 53.8   | 50.0                     | 44.7   |
|               | 胎児体重(g) <sup>ab</sup> 雄  | 40.74  | 42.41  | 41.26                    | 40.19  |
|               | 雌                        | 38.65  | ↑42.20 | ↑41.39                   | 39.44  |
|               | 頭臀長(mm) <sup>ab</sup> 雄  | 99.5   | 99.4   | 99.8                     | 98.3   |
|               | 雌                        | 97.8   | ↑100.2 | ↑99.8                    | 96.9   |
|               | 胎盤重量(g) <sup>a</sup>     | 4.95   | 5.45   | 5.16                     | 5.12   |
| 24時間生存率(%)    | 98.4                     | 90.8   | 100.0  | 97.8                     |        |

\*統計検定の実施なし<sup>a</sup> 平均<sup>b</sup> Dunnettの多重比較検定(申請者計算)

胎児性比=100×雄生存胎児数/生存胎児数

子宮内初期(後期)死亡率=子宮内初期(後期)死亡数/着床部位数

t検定と Wilks 統計検定: 体重(当初体重と比較した体重増加量で検定)、子宮内初期死亡率、子宮内後期死亡率、胎盤重量

Wilcoxon の順位和検定: 摂餌量、黄体数、着床数、生存胎児数、24時間生存率

Fisher の直接確率検定: 剖検所見

↑↓: P≤0.05 で対照群と比較して統計学的に有意差あり(5%のみでの検定)

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

胎児；

外表異常と内臓異常

| 投与量 (mg/kg/日)                       | 対照 (0)                | 3       | 24      | 200     |
|-------------------------------------|-----------------------|---------|---------|---------|
| 外表変異：                               |                       |         |         |         |
| 検査胎児 (腹) 数                          | 106 <sup>+</sup> (15) | 78 (14) | 84 (13) | 85 (15) |
| 外表変異のある胎児 (腹) 数 <sup>b</sup>        | 0 (0)                 | 0 (0)   | 0 (0)   | 0 (0)   |
| 外表奇形：                               |                       |         |         |         |
| 検査胎児 (腹) 数                          | 106 <sup>+</sup> (15) | 78 (14) | 84 (13) | 85 (15) |
| 外表奇形のある胎児 (腹) 数 <sup>b</sup>        | 0 (0)                 | 0 (0)   | 0 (0)   | 1 (1)   |
| 矮小体                                 | 0 (0)                 | 0 (0)   | 0 (0)   | 1 (1)   |
| 内臓変異：                               |                       |         |         |         |
| 検査胎児 (腹) 数                          | 106 <sup>+</sup> (15) | 78 (14) | 84 (13) | 85 (15) |
| 内臓変異のある胎児 (腹) 数 <sup>b</sup>        | 7 (7)                 | 2 (2)   | 4 (4)   | 1 (↓1)  |
| 腎臓;変位-頭方向・尾方向-左側、横位-左側 <sup>b</sup> | 7 (7)                 | 2 (2)   | 4 (4)   | 1 (↓1)  |
| 内臓奇形：                               |                       |         |         |         |
| 検査胎児 (腹) 数                          | 106 <sup>+</sup> (15) | 78 (14) | 84 (13) | 85 (15) |
| 内臓奇形のある胎児 (腹) 数 <sup>b</sup>        | 7 (5)                 | 7 (6)   | 5 (5)   | 11 (8)  |
| 眼球/脳; 水晶体無形成-両側、内水頭症                | 1 (1)                 | 0 (0)   | 0 (0)   | 0 (0)   |
| 眼窩腔内血様液-両側                          | 0 (0)                 | 0 (0)   | 0 (0)   | 2 (2)   |
| 心臓; 心嚢内血様液                          | 1 (1)                 | 1 (1)   | 0 (0)   | 2 (1)   |
| 心尖部血腫                               | 0 (0)                 | 0 (0)   | 0 (0)   | 2 (2)   |
| 肺; 左前葉-二分葉                          | 1 (1)                 | 2 (2)   | 3 (3)   | 3 (2)   |
| 腹腔; 腹腔内血様液                          | 2 (1)                 | 1 (1)   | 1 (1)   | 1 (1)   |
| 胃; 拡張、液で充満拡張、横位                     | 2 (2)                 | 3 (3)   | 1 (1)   | 2 (2)   |
| 前肢; 手根骨彎曲-尾方向-左側                    | 0 (0)                 | 0 (0)   | 0 (0)   | 2 (2)   |

<sup>+</sup> 106 匹のうち 1 匹は作業ミスにより所見が得られず、検定から除外した。

Fisher の直接確率検定 ↑ :  $P \leq 0.05$ 、↑↑ :  $P \leq 0.01$

<sup>b</sup> 個体別表より申請者計算及び統計検定は申請者実施：期待値がいずれも 5 以上の場合は  $\chi^2$  検定法、期待値のいずれかが 5 未満の場合には Fisher の直接確率検定を用いた (↑↓ :  $P \leq 0.05$ 、↑↓↑ :  $P \leq 0.01$ )。

胎児；(つづき)

骨格異常

| 投与量 (mg/kg/日)                | 対照 (0)   | 3       | 24        | 200      |
|------------------------------|----------|---------|-----------|----------|
| 化骨遅延：                        |          |         |           |          |
| 検査胎児 (腹) 数                   | 106 (15) | 78 (14) | 84 (13)   | 85 (15)  |
| 化骨遅延のある胎児 (腹) 数 <sup>b</sup> | 42 (13)  | 28 (9)  | 34 (13)   | 29 (12)  |
| 尾椎椎体；骨化数が 13 以下              | 8 (5)    | ↑16 (8) | ↑18 (↑10) | ↑19 (9)  |
| 胸骨分節；骨化遅延・無骨化 <sup>b</sup>   | 36 (11)  | 18 (7)  | 21 (10)   | ↓14 (9)  |
| 骨格変異 <sup>b</sup> ：          |          |         |           |          |
| 検査胎児 (腹) 数                   | 106(15)  | 78(14)  | 84(13)    | 85(15)   |
| 骨格変異のある胎児 (腹) 数              | 4(3)     | 7(6)    | 4(4)      | ↑17(↑11) |
| 頭頂骨穿孔                        | 0(0)     | 0(0)    | 0(0)      | 3(2)     |
| 頭頂骨の裂                        | 0(0)     | 1(1)    | 0(0)      | ↑5(↑5)   |
| 鼻骨頭頂骨間の縫合骨                   | 0(0)     | 1(1)    | 0(0)      | ↑4(↑4)   |
| 過剰肋骨 (第 7 頸椎)                | 4(3)     | 4(4)    | 2(2)      | 3(3)     |
| 過剰肋骨 (第 13 胸椎)               | 0(0)     | 0(0)    | 1(1)      | 2(2)     |
| 胸骨分節形成不全                     | 0(0)     | 0(0)    | 2(2)      | 1(1)     |
| 胸骨分節非対称                      | 0(0)     | 1(1)    | 0(0)      | 1(1)     |
| 骨格奇形 <sup>b</sup> ：          |          |         |           |          |
| 検査胎児 (腹) 数                   | 106(15)  | 78(14)  | 84(13)    | 85(15)   |
| 骨格奇形のある胎児 (腹) 数              | 1(1)     | ↑9(5)   | 5(5)      | ↑16(↑9)  |
| 鼻骨離断                         | 0(0)     | 1(1)    | 0(0)      | 0(0)     |
| 胸骨分節癒合                       | 1(1)     | ↑7(4)   | 5(5)      | ↑16(↑9)  |
| 尾椎椎体転位                       | 0(0)     | 1(1)    | 0(0)      | 0(0)     |

Fisher の直接確率検定 ↑：P≤0.05、↑↑：P≤0.01

<sup>b</sup> 個体別表より申請者計算及び統計検定は申請者実施：期待値がいずれも 5 以上の場合は  $\chi^2$  検定法、期待値のいずれかが 5 未満の場合には Fisher の直接確率検定を用いた (↑↓：P≤0.05、↑↓↓：P≤0.01)。

母動物に対する検体投与の影響は、200 mg/kg/日群でのみ認められた。200 mg/kg/日群では投与初期から持続的に顕著な体重減少が観察され、妊娠 8 日から 19 日及び妊娠 26 日から 29 日には統計学的有意差も認められた。さらに、投与期間を通して明らかな摂餌量減少が観察され、妊娠 6 日から 19 日にかけて統計学的有意差が認められた。同群の 3 例では、投与期間の後半の一時期 (妊娠 14 日から 17 日にかけて 2~4 日間) に排便減少がみられた。この群では、検体投与が終了した後の摂餌量は統計学的に有意に増加した (妊娠 19 日から 26 日)。24 mg/kg/日群及び 3 mg/kg/日群では、体重及び摂餌量に影響は認められなかつ

たが、3 mg/kg/日群の1例が乾草摂取量減少と赤色尿を呈し、妊娠27日に早産（流産）したので、この動物を屠殺した。母動物の剖検では、検体投与に関連付けられる影響はみられなかった。

妊娠29日の帝王切開時における検査では、200 mg/kg/日群で子宮内初期死亡（初期及び後期の吸収された受胎産物）の頻度が増加し、その結果と考えられる腹あたりの生存胎児数減少が認められた。また、対照群、24 mg/kg/日群、200 mg/kg/日群で、それぞれ4、2、2匹の死亡胎児がみられたが、群間に統計学的有意差は認められなかった。妊娠子宮重量、黄体数、着床数、子宮内後期死亡率、胚・胎児死亡数、胎児の性比、胎児体重、頭臀長、胎盤重量及び胎児の24時間生存率には、検体投与に関連する（申請者註）影響はみられなかった。

（申請者註：胎児の奇形学的検査の結果、外表と内臓については検体投与の影響と考えられる変異及び奇形は認められなかった。骨格検査で、変異に分類した頭頂骨の裂と鼻骨頭頂骨間の縫合骨が200 mg/kg/日群で胎児及び腹の発生頻度とも有意に高かった。また、骨格変異のある胎児及び腹の発生頻度もそれぞれ有意に高かった。骨格奇形については、胸骨分節癒合の発生頻度が3 mg/kg/日群の胎児と200 mg/kg/日群の胎児及び腹でそれぞれ有意に高かったが、24 mg/kg/日群では対照群との間で有意差はみられなかった。これらの変化を反映して、骨格奇形のある胎児及び腹の発生頻度も同様な結果であった。24 mg/kg/日群ではいずれも対照群との間で有意差はみられなかったことから、3 mg/kg/日群における胸骨分節癒合のある、また骨格奇形のある胎児の発生頻度の統計学的に有意な高値は、検体投与の影響ではなく、偶発的な変化と考えられた。化骨遅延の指標の一つである尾椎椎体の骨化数13以下の発生頻度が、全投与群の胎児において統計学的に有意に高かった。しかし、腹における発生頻度で見ると、24 mg/kg/日群でのみ有意差がみられ、3及び200 mg/kg/日群では有意差はみられていないこと、背景対照上限値（胎児33.1%、腹72.2%）の範囲内またはそれをやや上回る程度（24 mg/kg/日群の腹における発生頻度76.9%）であることから、検体投与の影響とは考えられなかった。

以上の結果から、本検体を妊娠ウサギに投与した時の母動物及び胎児における無毒性量は24 mg/kg/日であった。最高投与量の200 mg/kg/日は、母動物に体重増加量と摂餌量の顕著な減少を、そのような条件下の胚・胎児に発生初期の死亡の増加と骨格の変異及び奇形（胸骨分節癒合）の発生頻度の増加を引き起こしたが、母動物における無毒性量の24 mg/kg/日では、胎児に対して催奇形性を及ぼさないと判断された。）

(9) 変異原性

(資料 毒-21)

ピラクロニル原体の細菌を用いる復帰突然変異試験

試験機関：Hoechst (独国)

[GLP 対応]

報告書作成年：1996 年

検体純度： % (w/w)

試験方法：ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) 及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2 *uvrA* 株を用い、ラット肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9-mix) の存在下及び非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。

検体は DMSO に溶解し、4~5000 µg/皿の範囲の 6 濃度で実施した。試験は 3 連制とし、2 回行った。

用量設定根拠：

試験結果：結果を次頁以降の表に示した。

2 回の試験において本検体は S9-mix の有無に係わらず、各菌株の生育阻害を起こさない最高用量においても、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数を増加させなかった。

一方、陽性対照として用いた Sodium-azide、9-Aminoacridine、2-Nitrofluorene、MNNG、2-Aminoanthracene では、全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。

結論：以上の結果から、本検体は代謝活性化系を含む本試験条件下で復帰変異誘発性は有しないものと判断された。

1回目試験

| 薬物             | 検体<br>用量<br>( $\mu\text{g}/\text{皿}$ ) | S9-<br>mix | 復帰変異コロニー数/皿 |         |          |          |         |       |  |
|----------------|--|------------|-------------|---------|----------|----------|---------|-------|--|
|                |  |            | 塩基置換型       |         |          | フレームシフト型 |         |       |  |
|                |  |            | TA 100      | TA 1535 | WP2 uvrA | TA 98    | TA 1537 |       |  |
| 溶媒対照<br>(DMSO) | 0                                      | -          | 116.0       | 14.7    | 28.3     | 19.7     | 9.0     |       |  |
| 検体             | 4                                      | -          | 121.0       | 13.0    | 26.7     | 22.0     | 9.7     |       |  |
|                | 20                                     | -          | 115.7       | 11.7    | 39.0     | 20.0     | 9.7     |       |  |
|                | 100                                    | -          | 109.3       | 10.3    | 31.0     | 24.0     | 9.0     |       |  |
|                | 500                                    | -          | 130.0       | 10.3    | 23.0     | 26.7     | 8.3     |       |  |
|                | 2500†                                  | -          | 121.7       | 9.3     | 37.3     | 22.7     | 7.3     |       |  |
|                | 5000†                                  | -          | 130.3       | 12.0    | 35.0     | 19.0     | 9.0*    |       |  |
| 溶媒対照<br>(DMSO) | 0                                      | +          | 126.0       | 12.7    | 36.7     | 22.3     | 10.0    |       |  |
| 検体             | 4                                      | +          | 122.3       | 12.0    | 36.0     | 24.3     | 7.3     |       |  |
|                | 20                                     | +          | 124.0       | 9.7     | 30.7     | 25.0     | 8.7     |       |  |
|                | 100                                    | +          | 124.0       | 15.0    | 38.7     | 25.3     | 9.0     |       |  |
|                | 500                                    | +          | 127.7       | 13.0    | 35.7     | 23.7     | 7.7     |       |  |
|                | 2500†                                  | +          | 131.0       | 13.3    | 39.7     | 27.0     | 8.0     |       |  |
|                | 5000†                                  | +          | 141.3       | 14.3    | 44.7     | 24.3     | 8.3     |       |  |
| 陽性<br>対照       | SA                                     | 1.0        | -           | 715.0   | 406.7    |          |         |       |  |
|                | 9A                                     | 50.0       | -           |         |          |          |         | 187.3 |  |
|                | 2N                                     | 2.5        | -           |         |          |          | 472.3   |       |  |
|                | MNNG                                   | 2.5        | -           |         |          | 229.3    |         |       |  |
|                | 2A                                     | 0.5        | +           | 1144.3  |          |          | 1645.7  |       |  |
|                |  | 1.0        |             |         | 169.7    |          |         | 271.3 |  |
| 10.0           |  |            |             |         | 432.0    |          |         |       |  |

数値は3反復の平均

\* : 菌株の生育阻害を認める

† : 検体の析出を認める

SA : Sodium-azide

9A : 9-Aminoacridine

2N : 2-Nitrofluorene

MNNG : 1-Methyl-3-nitro-1-nitrosoguanidine

2A : 2-Aminoanthracene

2 回目試験

| 薬物             | 検体<br>用量<br>( $\mu\text{g}/\text{皿}$ ) | S9-<br>mix | 復帰変異コロニー数/皿 |         |          |          |         |       |
|----------------|--|------------|-------------|---------|----------|----------|---------|-------|
|                |  |            | 塩基置換型       |         |          | フレームシフト型 |         |       |
|                |  |            | TA 100      | TA 1535 | WP2 uvrA | TA 98    | TA 1537 |       |
| 溶媒対照<br>(DMSO) | 0                                      | -          | 121.0       | 10.3    | 28.7     | 25.0     | 9.3     |       |
| 検体             | 4                                      | -          | 118.0       | 10.7    | 26.3     | 20.7     | 6.3     |       |
|                | 20                                     | -          | 111.7       | 9.3     | 22.7     | 23.0     | 7.3     |       |
|                | 100                                    | -          | 111.3       | 11.0    | 22.7     | 21.7     | 8.3     |       |
|                | 500                                    | -          | 119.3       | 10.7    | 22.3     | 25.7     | 7.7     |       |
|                | 2500†                                  | -          | 120.7       | 10.3    | 29.7     | 24.3     | 8.3     |       |
|                | 5000†                                  | -          | 118.0       | 10.0    | 25.3     | 24.0     | 9.3*    |       |
| 溶媒対照<br>(DMSO) | 0                                      | +          | 137.3       | 14.0    | 26.7     | 28.7     | 9.3     |       |
| 検体             | 4                                      | +          | 125.0       | 13.7    | 34.7     | 28.0     | 7.7     |       |
|                | 20                                     | +          | 118.3       | 8.7     | 27.0     | 19.7     | 6.7     |       |
|                | 100                                    | +          | 132.0       | 13.3    | 30.7     | 32.3     | 8.7     |       |
|                | 500                                    | +          | 137.3       | 13.7    | 29.3     | 25.0     | 8.0     |       |
|                | 2500†                                  | +          | 146.3       | 10.7    | 31.7     | 22.0     | 8.3     |       |
|                | 5000†                                  | +          | 150.0       | 9.0     | 31.3     | 24.7     | 10.0    |       |
| 陽性<br>対照       | SA                                     | 1.0        | -           | 628.3   | 289.0    |          |         |       |
|                | 9A                                     | 50.0       | -           |         |          |          | 163.3   |       |
|                | 2N                                     | 2.5        | -           |         |          | 328.0    |         |       |
|                | MNNG                                   | 2.5        | -           |         | 224.0    |          |         |       |
|                | 2A                                     | 0.5        | +           | 1323.3  |          |          | 774.7   |       |
|                |  | 1.0        |             |         | 90.0     |          |         | 105.0 |
|                |  | 10.0       |             |         |          | 400.3    |         |       |

数値は3反復の平均

\* : 菌株の生育阻害を認める

† : 検体の析出を認める

SA : Sodium-azide

9A : 9-Aminoacridine

2N : 2-Nitrofluorene

MNNG : 1-Methyl-3-nitro-1-nitrosoguanidine

2A : 2-Aminoanthracene

(資料 毒-22)

ピラクロニル原体のチャイニーズハムスターの CHL 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験

試験機関：残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：2003 年

検体純度： % (w/w)

試験方法：チャイニーズハムスターの継代培養した CHL 細胞を用い、代謝活性化及び非活性化によって染色体異常誘発性を検定した。

検体は DMSO に溶解して用いた。試験は各用量当たり 2 枚の皿を用いて行った。

観察は各皿当たり 100 個、1 濃度当たり 200 個の分裂中期像について行った。

用量設定根拠：

試験結果：結果を次表に示した。

短時間処理法において、代謝活性化系の有無に係わらず 333 及び 400  $\mu\text{g}/\text{mL}$  では細胞毒性により標本が作製できなかった。よって残り 3 用量について評価した。その結果、代謝活性化系の有無に係わらず 231  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以上の用量で染色体異常を有する細胞の出現頻度に統計学的に有意な増加と用量相関性（傾向検定で  $p \leq 0.05$ ）が認められた。

連続処理法においては、24 時間及び 48 時間処理における染色体異常を示す細胞の出現頻度に統計学的に有意な増加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 及びベンツ (a) ピレンでは、染色体異常を示す分裂中期細胞数の明らかな増加が認められた。

結論：以上の結果から、本試験条件下において、本検体は代謝活性化系の有無に係わらず染色体異常誘発性を有するものと結論された。



試験結果

| 薬物              | 検体用量<br>( $\mu\text{g/mL}$ ) | 処理時間 | 標本作製時間 | 観察細胞数 | S9<br>Mix | 倍<br>数<br>性<br>細胞<br>数 | 染色体異常を有する細胞数 |        |        |        |        |     | 総合<br>(-g) |        |
|-----------------|------------------------------|------|--------|-------|-----------|------------------------|--------------|--------|--------|--------|--------|-----|------------|--------|
|                 |                              |      |        |       |           |                        | ギャップ         | 染色分体型  |        | 染色体型   |        | 断片化 |            | その他    |
|                 |                              |      |        |       |           |                        |              | 切<br>断 | 交<br>換 | 切<br>断 | 交<br>換 |     |            |        |
| 溶媒対照<br>(DMSO)  | -                            | 6    | 24     | 200   | -         | 2                      | 2            | 2      | 1      | 0      | 0      | 0   | 0          | 3      |
| 検体              | 193                          |      |        |       |           | 2                      | 6            | 5      | 6      | 1      | 0      | 0   | 0          | 10     |
|                 | 231                          |      |        |       |           | 1                      | 1            | 8      | 12     | 1      | 0      | 1   | 0          | 19**   |
|                 | 278                          |      |        |       |           | 0                      | 8            | 18     | 16     | 0      | 0      | 4   | 0          | 32***  |
| 陽性対照<br>(MMC)   | 0.1                          |      |        |       |           | 4                      | 9            | 50     | 74     | 3      | 0      | 0   | 0          | 101*** |
| 溶媒対照<br>(DMSO)  | -                            | 6    | 24     | 200   | +         | 2                      | 2            | 0      | 1      | 0      | 0      | 0   | 0          | 1      |
| 検体              | 193                          |      |        |       |           | 5                      | 0            | 2      | 0      | 2      | 0      | 0   | 0          | 4      |
|                 | 231                          |      |        |       |           | 2                      | 1            | 5      | 6      | 0      | 0      | 0   | 0          | 9*     |
|                 | 278                          |      |        |       |           | 1                      | 6            | 10     | 23     | 0      | 0      | 0   | 2          | 28***  |
| 陽性対照<br>[B(a)P] | 40                           |      |        |       |           | 2                      | 11           | 31     | 106    | 2      | 2      | 0   | 0          | 116*** |
| 溶媒対照<br>(DMSO)  | -                            | 24   | 24     | 200   | -         | 1                      | 2            | 3      | 0      | 1      | 0      | 0   | 0          | 4      |
| 検体              | 12.5                         |      |        |       |           | 4                      | 1            | 4      | 0      | 1      | 0      | 0   | 0          | 5      |
|                 | 25                           |      |        |       |           | 4                      | 1            | 3      | 0      | 0      | 1      | 0   | 0          | 4      |
|                 | 50                           |      |        |       |           | 3                      | 2            | 0      | 2      | 0      | 0      | 0   | 0          | 2      |
|                 | 100                          |      |        |       |           | 1                      | 1            | 4      | 1      | 1      | 0      | 0   | 0          | 6      |
| 陽性対照<br>(MMC)   | 0.1                          |      |        |       |           | 5                      | 11           | 64     | 129    | 9      | 0      | 1   | 2          | 145*** |
| 溶媒対照<br>(DMSO)  | -                            | 48   | 48     | 200   | -         | 0                      | 3            | 2      | 2      | 1      | 0      | 0   | 0          | 4      |
| 検体              | 6.25                         |      |        |       |           | 2                      | 1            | 2      | 2      | 1      | 0      | 0   | 0          | 4      |
|                 | 12.5                         |      |        |       |           | 5                      | 1            | 1      | 0      | 1      | 0      | 0   | 0          | 2      |
|                 | 25                           |      |        |       |           | 5                      | 1            | 1      | 1      | 1      | 0      | 0   | 0          | 3      |
|                 | 50                           |      |        |       |           | 5                      | 2            | 4      | 2      | 0      | 0      | 0   | 0          | 6      |
| 陽性対照<br>(MMC)   | 0.05                         |      |        |       |           | 5                      | 6            | 41     | 98     | 1      | 3      | 0   | 1          | 113*** |

-g : ギャップを含まない異常を有する細胞数

\* :  $p < 0.05$ 、\*\* :  $p < 0.01$ 、\*\*\* :  $p < 0.001$  ( $\chi^2$ 検定)。同時溶媒対照区との統計学的有意差。

陽性対照 MMC : mitomycin C、B(a)P : benzo(a) pyrene

(資料 毒-68)

ピラクロニル原体のヒトリンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験

試験機関：Huntingdon Life Sciences (英国)

[GLP 対応]

報告書作成年：2000 年

検体純度： % (w/w)

試験方法：健康な男性から得られた血液の抹消血リンパ球を用い、代謝活性化および非活性化の条件下で染色体異常誘発能を検定した。

検体は DMSO に溶解して用いた。試験は各用量当たり 2 培養器で行った。観察は各培養器当たり 100 個、1 用量当たり 200 個の分裂中期像について行った。

用量設定根拠：

試験結果：結果を次表に示した。

6 時間処理法において、代謝活性化系存在下では、800 及び 1600 µg/mL の用量で染色体異常を有する細胞（ギャップを含む及び含めない場合）の出現頻度に有意な増加が認められた。また、代謝活性化系非存在下では、400 µg/mL の用量で染色体異常を有する細胞（ギャップを含む及び含めない場合）の出現頻度に有意な増加が認められた。本用量の 1 培養器では、合計 61 個の分裂中期像しか検査できなかった。

24 時間連続処理において、100 µg/mL の用量（ギャップを含む及び含めない場合）及び 200 µg/mL の用量（ギャップを含む）で染色体異常を有する細胞の出現頻度に有意な増加が認められた。また 48 時間連続処理においても 100 µg/mL の用量（ギャップを含む）で染色体異常を有する細胞の出現頻度が有意に増加した。

マイトマイシン C 及びシクロフォスファミドを処理した陽性対照群では、染色体異常を有する細胞の出現頻度が統計学的に有意に増加した。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

結 論：以上の結果から、本試験条件下において、本検体は、代謝活性化系の有無に係わらず、染色体異常誘発性を有するものと結論された。

試験結果

| 薬物                 | 検体用量<br>( $\mu\text{g}$ /<br>mL) | 処理時間 | 標本作製時間 | 観察細胞数             | S9<br>Mix | 各種の染色体異常数 |       |    |     |    |      |    |     |    | 染色体異常を有する細胞の合計 (%) |      |         |         |
|--------------------|----------------------------------|------|--------|-------------------|-----------|-----------|-------|----|-----|----|------|----|-----|----|--------------------|------|---------|---------|
|                    |                                  |      |        |                   |           | 倍数性細胞     | 染色分体型 |    |     |    | 染色体型 |    |     |    | その他                | (-g) | (+g)    |         |
|                    |                                  |      |        |                   |           |           | ギャップ  | 切断 | 断片化 | 交換 | ギャップ | 切断 | 断片化 | 交換 |                    |      |         |         |
| 溶媒対照 <sup>a)</sup> | -                                | 6    | 24     | 200               | +         | 0         | 10    | 3  | 0   | 0  | 0    | 0  | 2   | 0  | 0                  | 2.0  | 5.0     |         |
| 無処理                | -                                |      |        |                   |           | 0         | 6     | 3  | 0   | 1  | 0    | 0  | 1   | 0  | 0                  | 0    | 2.5     | 5.0     |
| 検体                 | 800                              |      |        |                   |           | 0         | 15    | 15 | 0   | 3  | 1    | 0  | 1   | 0  | 0                  | 0    | 9.0**   | 13.5**  |
|                    | 1600                             |      |        |                   |           | 1         | 12    | 14 | 0   | 1  | 1    | 0  | 4   | 0  | 0                  | 0    | 8.5**   | 12.5**  |
|                    | 3148                             |      |        |                   |           | 0         | 17    | 11 | 0   | 2  | 1    | 0  | 0   | 0  | 0                  | 0    | 4.5     | 11.5**  |
| 陽性対照 <sup>b)</sup> | 2.5                              |      |        |                   |           | 0         | 10    | 14 | 0   | 3  | 5    | 0  | 4   | 0  | 0                  | 0    | 10.5*** | 17.0*** |
| 溶媒対照               | -                                | 6    | 24     | 200 <sup>d)</sup> | -         | 1         | 4     | 4  | 0   | 0  | 1    | 0  | 0   | 0  | 0                  | 2.0  | 4.5     |         |
| 無処理                | -                                |      |        |                   |           | 1         | 4     | 4  | 0   | 0  | 0    | 0  | 0   | 0  | 0                  | 0    | 2.0     | 3.5     |
| 検体                 | 100                              |      |        |                   |           | 0         | 2     | 3  | 0   | 0  | 1    | 0  | 0   | 0  | 0                  | 0    | 1.5     | 3.0     |
|                    | 200                              |      |        |                   |           | 4         | 9     | 5  | 0   | 2  | 1    | 0  | 0   | 0  | 0                  | 0    | 3.0     | 6.5     |
|                    | 400                              |      |        |                   |           | 0         | 18    | 59 | 0   | 0  | 0    | 0  | 10  | 0  | 3                  | 0    | 23.0*** | 27.3*** |
| 陽性対照 <sup>c)</sup> | 0.1                              |      |        |                   |           | 1         | 16    | 20 | 0   | 2  | 4    | 1  | 8   | 0  | 0                  | 0    | 14.5*** | 20.5*** |
| 溶媒対照               | -                                | 24   | 24     | 200               | -         | 0         | 1     | 0  | 0   | 0  | 1    | 1  | 1   | 0  | 0                  | 1.0  | 2.0     |         |
| 無処理                | -                                |      |        |                   |           | 0         | 1     | 1  | 0   | 0  | 0    | 0  | 0   | 0  | 0                  | 0    | 0.5     | 1.0     |
| 検体                 | 25                               |      |        |                   |           | 1         | 3     | 1  | 0   | 0  | 0    | 0  | 0   | 0  | 0                  | 0    | 0.5     | 2.0     |
|                    | 100                              |      |        |                   |           | 0         | 20    | 27 | 0   | 0  | 0    | 1  | 1   | 0  | 0                  | 0    | 8.5***  | 11.5*** |
|                    | 200                              |      |        |                   |           | 0         | 10    | 7  | 0   | 0  | 0    | 0  | 0   | 0  | 0                  | 0    | 3.5     | 8.0**   |
| 陽性対照 <sup>c)</sup> | 0.05                             |      |        |                   |           | 0         | 15    | 21 | 0   | 7  | 4    | 2  | 4   | 0  | 0                  | 0    | 14.5*** | 20.5*** |
| 溶媒対照               | -                                | 48   | 48     | 200               | -         | 1         | 1     | 1  | 0   | 0  | 0    | 0  | 0   | 0  | 0                  | 0.5  | 0.5     |         |
| 無処理                | -                                |      |        |                   |           | 0         | 6     | 2  | 0   | 0  | 0    | 0  | 0   | 0  | 0                  | 0    | 1.0     | 4.0     |
| 検体                 | 50                               |      |        |                   |           | 2         | 3     | 2  | 0   | 0  | 0    | 0  | 3   | 0  | 0                  | 0    | 2.0     | 3.5     |
|                    | 100                              |      |        |                   |           | 1         | 6     | 4  | 0   | 0  | 0    | 0  | 0   | 0  | 0                  | 0    | 2.0     | 5.0**   |
|                    | 200                              |      |        |                   |           | 0         | 1     | 2  | 0   | 0  | 0    | 0  | 0   | 0  | 0                  | 0    | 1.0     | 1.5     |
| 陽性対照 <sup>c)</sup> | 0.05                             |      |        |                   |           | 2         | 27    | 28 | 0   | 5  | 4    | 4  | 4   | 1  | 0                  | 0    | 16.5*** | 24.0*** |

a) : 溶媒対照は、ジメチルスルフォキシド。

b) : 陽性対照は、シクロフォスファミド。

c) : 陽性対照は、マイトマイシン C

d) : 検体濃度が 400  $\mu\text{g}/\text{mL}$  の時の観察細胞総数は、161 細胞。

-g : ギャップを含まない場合

+g : ギャップを含む場合

\*\* :  $p < 0.01$ 、\*\*\* :  $p < 0.001$  (Fisher の直接確率検定)。溶媒対照群との統計学的有意差

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

(資料 毒-69)

ピラクロニル純品のヒトリンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常予備試験

試験機関：Huntingdon Life Sciences (英国)

[GLP対応]

報告書作成年：2000年

検体純度： (w/w)

試験方法：健康な男性から得られた血液の末梢血リンパ球を用い、代謝活性化および非活性化の条件下で染色体異常誘発能を検定した。

検体はDMSOに溶解して用いた。試験は各用量当たり2培養器で行った。観察は各培養器当たり100個、1用量当たり200個の分裂中期像について行った。

用量設定根拠；

試験結果：結果を次表に示した。

6時間処理、代謝活性化系共存下の場合、800 µg/mLの用量で染色体異常（ギャップを含む）を有する細胞の出現頻度が溶媒対照群と比較して有意に増加した ( $P < 0.01$ )。

24時間処理、代謝活性化系非共存下の場合、100及び500 µg/mLの用量において染色体異常細胞の出現頻度が有意に増加した（ギャップを含む場合はそれぞれ、 $P < 0.001$ 及び $P < 0.01$ 、ギャップを含まない場合、ともに $P < 0.01$ )。1000 µg/mLではギャップを含まない場合のみ統計学的に有意な増加が認められた ( $P < 0.01$ )。陽性対照化合物であるマイトマイシンCとシクロフォホスファミドはどちらも染色体異常を有する細胞の割合を統計学的に有意かつ著しく増加させた ( $P < 0.001$ )。

結論：以上のヒトリンパ球を用いた *in vitro* 細胞遺伝学的試験の結果より、本検体は代謝活性化系非共存下において染色体異常誘発能を有していると判断された。また、代謝活性化系共存下においても染色体異常誘発活性が疑われた。

試験結果

| 薬物          | 検体用量<br>( $\mu\text{g/mL}$ ) | 処理時間 | 標本作製時間 | 観察細胞数 | S9 Mix | 倍<br>数<br>性<br>細<br>胞<br>数 | 各種の染色体異常数 |    |     |    |      |    |     |    | 染色体異常を有する細胞の合計 (%) |         |         |       |
|-------------|------------------------------|------|--------|-------|--------|----------------------------|-----------|----|-----|----|------|----|-----|----|--------------------|---------|---------|-------|
|             |                              |      |        |       |        |                            | 染色分体型     |    |     |    | 染色体型 |    |     |    | その他                | (-g)    | (+g)    |       |
|             |                              |      |        |       |        |                            | ギャップ      | 切断 | 断片化 | 交換 | ギャップ | 切断 | 断片化 | 交換 |                    |         |         |       |
| 溶媒対照 (DMSO) | 0                            | 6    | 24     | 200   | +      | 2                          | 3         | 3  | 0   | 0  | 0    | 0  | 0   | 0  | 1.5                | 3.0     |         |       |
| 無処理         | 0                            |      |        |       |        | 0                          | 1         | 4  | 0   | 0  | 0    | 0  | 1   | 0  | 0                  | 2.5     | 3.0     |       |
| 検体          | 800                          |      |        |       |        | 0                          | 9         | 9  | 1   | 0  | 0    | 0  | 0   | 2  | 0                  | 0       | 5.0     | 9.5** |
|             | 1600                         |      |        |       |        | 0                          | 9         | 11 | 2   | 0  | 1    | 0  | 1   | 0  | 0                  | 4.5     | 8.0     |       |
|             | 3148                         |      |        |       |        | 1                          | 10        | 8  | 0   | 0  | 0    | 0  | 1   | 0  | 0                  | 4.0     | 8.0     |       |
| 陽性対照 (CPA)  | 10                           |      |        |       |        | 1                          | 39        | 77 | 1   | 14 | 2    | 0  | 8   | 0  | 0                  | 31.0*** | 38.5*** |       |
| 溶媒対照 (DMSO) | 0                            | 24   | 24     | 200   | -      | 3                          | 2         | 2  | 0   | 0  | 0    | 0  | 1   | 0  | 1.5                | 2.5     |         |       |
| 無処理         | 0                            |      |        |       |        | 1                          | 6         | 2  | 0   | 0  | 0    | 0  | 0   | 0  | 0                  | 1.0     | 3.5     |       |
| 検体          | 100                          |      |        |       |        | 0                          | 13        | 21 | 2   | 0  | 0    | 0  | 2   | 0  | 0                  | 8.0**   | 11.5*** |       |
|             | 500                          |      |        |       |        | 1                          | 6         | 13 | 1   | 0  | 0    | 0  | 1   | 0  | 0                  | 7.5**   | 9.5**   |       |
|             | 1000                         |      |        |       |        | 0                          | 3         | 8  | 4   | 0  | 0    | 0  | 2   | 0  | 0                  | 6.5**   | 8.0     |       |
| 陽性対照 (MMC)  | 0.1                          |      |        |       |        | 1                          | 27        | 51 | 6   | 11 | 0    | 0  | 6   | 0  | 0                  | 27.5*** | 34.5*** |       |

\*\* :  $p < 0.01$ 、\*\*\* :  $p < 0.001$  (Fisherの直接確率検定) 溶媒対照群との統計学的有意差

-g : ギャップを含まない場合

+g : ギャップを含む場合

DMSO : ジメチルスルフォキシド

CPA : シクロフォスファミド

MMC : マイトマイシンC

(資料 毒-23)

ピラクロニル原体のマウスを用いた小核試験 (1)

試験機関 : Huntingdon Life Sciences (英国)

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1996 年

検体純度 : % (w/w)

供試動物 : SPF CD-1 系異系交配マウス (約 35 日齢、出荷時体重 22~24 g)

一群雌雄各 5 匹/骨髄採取時期

試験方法 : 検体を 1% w/v メチルセルロース水溶液に懸濁し、900 mg/kg の投与量で、1 回強制経口投与した (投与容量は 20 mL/kg)。なお、溶媒対照群には 1% w/v メチルセルロース水溶液を同様に投与した。

投与 24 及び 48 時間後に動物を屠殺し、各動物から大腿骨の骨髄を採取して骨髄塗沫標本を作製した。メタノール固定後ギムザ染色を施した。

マイトマイシン C を投与した陽性対照群は、24 時間後に骨髄塗沫標本を作製した。

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

投与量設定根拠 :

結 果 : 骨髄塗沫標本の観察結果を次頁の表に示した。

予備動物を含めて 15 匹に投与した 900 mg/kg 群雄 1 例に死亡がみられた。雌雄ともに、軽度の嗜眠及び軽度の立毛がみられた。

雌雄いずれの標本採取時間においても小核を有する多染性赤血球の出現頻度に、溶媒対照群と比較して統計学的に有意な増加は認められなかった。

陽性対照であるマイトマイシン C では、小核を有する多染性赤血球の出現頻度に、溶媒対照群と比較して統計学的に有意な増加が認められた。

結 論 : 以上の結果から、本試験条件下において、本検体はマウス骨髄多染性赤血球に小核を誘発せず、染色体異常誘発性は陰性と判断された。

観察結果

| 採取時間 (hrs) | 薬物           | 投与量 (mg/kg) | 観察動物数      | MNPCE/PCE (%) <sup>a</sup><br>(平均値±SD) |    | PCE/(PCE+NCE) (%) <sup>b</sup><br>(平均値±SD) |    |
|------------|--------------|-------------|------------|--|----|--|----|
| 24         | 溶媒対照 (1% MC) | -           | 雄 5<br>雌 5 | 0.05±0.09                              |    | 54.8±8.1                                   |    |
|            | 検体           | 900         | 雄 5<br>雌 5 | 0.06±0.10                              | ns | 52.1±12.1                                  | ns |
|            | 陽性対照 (MMC)   | 12          | 雄 5<br>雌 5 | 2.22±1.40                              | ** | 54.8±5.6                                   | ns |
| 48         | 溶媒対照 (1% MC) | -           | 雄 5<br>雌 5 | 0.03±0.07                              |    | 58.9±14.6                                  |    |
|            | 検体           | 900         | 雄 5<br>雌 5 | 0.04±0.05                              | ns | 51.3±13.8                                  | ns |

数値は報告書中の生データを基に申請者が計算した平均値である。

ns : P>0.01、\* : P<0.01、\*\* : P<0.001 (Wilcoxon の順位和検定)

MC : Methylcellulose

MMC : Mitomycin C

PCE : 多染性赤血球数

NCE : 正染性赤血球数

MNPCE : 小核を有する多染性赤血球数

a : 個体別値 (原文 20~21 頁) より申請者が計算した。

b : 個体別値 (原文 20~21 頁) より次式により申請者が数値変換した ;

$$\frac{PCE/NCE}{1+PCE/NCE} = \frac{PCE}{PCE+NCE}$$



(資料 毒-24)

ピラクロニル原体のマウスを用いた小核試験 (2)

試験機関 : Huntingdon Life Sciences (英国)

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1997 年

実施理由 : 1 回目の試験では現行試験ガイドライン (12 農産第 8147 号) に対し、用量群が不足していたため 2 回目の試験を実施した。

検体純度 : % (w/w)

供試動物 : SPF CD-1 系異系交配マウス (出荷時体重 雄 28~30 g、雌 22~24 g)  
一群雌雄各 5 匹/骨髄採取時期

試験方法 : 検体を 1% w/v メチルセルロース水溶液に懸濁し、150、300 及び 600 mg/kg の投与量で、1 回強制経口投与した (投与容量は 20 mL/kg)。なお、溶媒対照群には 1% w/v メチルセルロース水溶液を同様に投与した。

投与 24、48、72 時間後に動物を屠殺し、各動物から大腿骨の骨髄を採取して骨髄塗沫標本を作製した。メタノール固定後ギムザ染色を施した。

マイトマイシン C を投与した陽性対照群では、24 時間後に骨髄塗沫標本を作製した。

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

投与量設定根拠 :

結 果 : 骨髄塗沫標本の観察結果を次頁の表に示した。

600 mg/kg 群の雄 1/18 例、雌 1/20 例に死亡がみられた。300 及び 600 mg/kg 群では雌雄ともに軽度の嗜眠が観察された。また 300 及び 600 mg/kg 群の雌では眼瞼下垂がみられた。

雌雄いずれの標本採取時間においても小核を有する多染性赤血球の出現頻度に、溶媒対照群と比較して統計学的に有意な増加は認められなかった。

陽性対照であるマイトマイシン C では、小核を有する多染性赤血球の出現頻度に、溶媒対照群と比較して統計学的に有意な増加が認められた。

結 論 : 以上の結果から、本試験条件下において、本検体はマウス骨髄多染性赤血球に小核を誘発せず、染色体異常誘発性は陰性と判断された。

観察結果

| 採取時間 (hrs) | 薬物           | 投与量 (mg/kg) | 観察動物数      | MNPCE/PCE (%) <sup>a</sup><br>(平均値±SD) |    | PCE/(PCE+NCE) (%) <sup>a</sup><br>(平均値±SD) |    |
|------------|--------------|-------------|------------|--|----|--|----|
| 24         | 溶媒対照 (1% MC) | -           | 雄 5<br>雌 5 | 0.05±0.07                              |    | 47±2                                       |    |
|            | 検体           | 150         | 雄 5<br>雌 5 | 0.13±0.09                              | ns | 47±3                                       | ns |
|            |              | 300         | 雄 5<br>雌 5 | 0.10±0.07                              | ns | 48±3                                       | ns |
|            |              | 600         | 雄 5<br>雌 5 | 0.12±0.09                              | ns | 44±3                                       | ns |
|            | 陽性対照 (MMC)   | 12          | 雄 5<br>雌 5 | 2.53±1.28                              | ** | 43±4                                       | *  |
| 48         | 溶媒対照 (1% MC) | -           | 雄 5<br>雌 5 | 0.07±0.07                              |    | 48±2                                       |    |
|            | 検体           | 150         | 雄 5<br>雌 5 | 0.08±0.08                              | ns | 48±2                                       | ns |
|            |              | 300         | 雄 5<br>雌 5 | 0.06±0.05                              | ns | 47±3                                       | ns |
|            |              | 600         | 雄 5<br>雌 5 | 0.13±0.11                              | ns | 45±3                                       | ns |
| 72         | 溶媒対照 (1% MC) | -           | 雄 5<br>雌 5 | 0.08±0.08                              |    | 46±1                                       |    |
|            | 検体           | 150         | 雄 5<br>雌 5 | 0.10±0.08                              | ns | 45±2                                       | ns |
|            |              | 300         | 雄 5<br>雌 5 | 0.14±0.10                              | ns | 47±3                                       | ns |
|            |              | 600         | 雄 5<br>雌 5 | 0.13±0.11                              | ns | 47±2                                       | ns |

数値は報告書中の生データを基に申請者が計算した平均値である。

ns : P>0.01、\* : P<0.01、\*\* : P<0.001 (片側の順位和検定)

MC : Methylcellulose

MMC : Mitomycin C

PCE : 多染性 (未熟) 赤血球数

NCE : 正染性 (成熟) 赤血球数

MNPCE : 小核を有する多染性赤血球数

a : 個体別値 (原文 21~24 頁) より申請者が計算した。

(資料 毒-25)

ピラクロニル原体のラット肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験

試験機関：Huntingdon Life Sciences (英国)

[GLP 対応]

報告書作成年：1996 年

検体純度： % (w/w)

試験動物：SD 系ラット、雄、約 5 週齢 (入荷時)、出荷時体重 140~149 g  
1 群各 4 匹 (予備として各 1 匹追加投与)  
陽性対照群各 2 匹 (予備として各 1 匹追加)

試験方法：検体を 1%メチルセルロース水溶液に懸濁し、600 及び 2000 mg/kg の投与量で 1 回強制経口投与した。また、陽性対照としてジメチルニトロソアミンを 2 時間目の発現用に、2-アセチルアミノフルオレンを 14 時間目の発現用に使用した。投与後 2 及び 14 時間に、肝細胞を酵素分離法で分離採取した。分離した肝細胞をカバーグラスに付着させ、10  $\mu\text{Ci/mL}$  の [メチル- $^3\text{H}$ ]チミジンを含む培地で 4 時間培養した。その後非標識チミジンで 24 時間培養、固定し、オートラジオグラフを作成し、Mayer's Haemalum 染色をした。1 動物当たり 3 培養を検査した。検査では、1 培養当たり 50 個の核上の粒子と対応する各細胞の細胞質内の粒子を計数し、核上の総粒子数から細胞質内を含む総粒子数を差し引き、これを正味核粒子数とし、対照群、投与群のそれぞれについて比較、評価を行った。

投与量設定根拠：

試験結果：結果の表を次頁に示した。

2 時間及び 14 時間暴露後の各投与群の正味核粒子数は溶媒対照群と同様で増加は認められなかった。14 時間暴露後では 2000 mg/kg 群の総核粒子数及び細胞質粒子数に有意な増加が認められた。しかし、正味核粒子数が増加していないことから、この増加は不定期 DNA 合成を示唆するものではないと考えられた。陽性対照群では、総核粒子数の増加を伴う正味核粒子数の統計学的に有意な増加が認められた。

結論：以上の結果から、本検体はラット肝細胞において不定期 DNA 合成を誘発しないと判断された。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

試験結果

| 暴露時間<br>(hrs) | 薬 剤               | 濃 度<br>(mg/kg) | 総核粒子数<br>[A] | 細胞質粒子数<br>[B] | 正味核粒子数<br>[A] - [B] |
|---------------|-------------------|----------------|--------------|---------------|---------------------|
| 2             | 溶媒対照 <sup>1</sup> | —              | 13.3         | 15.3          | -2.0                |
|               | 検 体               | 600            | 11.4 ns      | 13.9 ns       | -2.4 ns             |
|               |                   | 2000           | 13.4 ns      | 16.1 ns       | -2.7 ns             |
|               | 陽性対照 <sup>2</sup> | 4              | 42.1 **      | 15.6 ns       | 26.6 **             |
| 14            | 溶媒対照 <sup>1</sup> | —              | 12.0         | 14.3          | -2.2                |
|               | 検 体               | 600            | 13.0 ns      | 15.5 ns       | -2.6 ns             |
|               |                   | 2000           | 14.4 *       | 16.7 *        | -2.3 ns             |
|               | 陽性対照 <sup>3</sup> | 50             | 31.4 **      | 15.3 ns       | 16.2 **             |

数値は3反復の平均値

1: 1% methylcellulose solution

2: Dimethylnitrosamine

3: 2-Acetylaminofluorene

\* : P<0.01、\*\* : P<0.001、ns : P>0.01 (Student の t 検定)

(資料 毒-26)

ピラクロニル原体の枯草菌を用いた DNA 修復試験

試験機関：Huntingdon Life Sciences (英国)

[GLP 対応]

報告書作成年：1997 年

検体純度： % (w/w)

試験方法：枯草菌 *Bacillus subtilis* の DNA 組換修復機構保有株 (H17) と欠損株 (M45) を用い、ラット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 DNA 損傷の誘発性を検定した。

検体を DMSO に溶解し、50~5000 µg/mL の 5 用量で、2 菌株の培養皿に添加し、抗菌性比較試験を行った。試験は 2 回行った。

陰性対照として S-9 mix 非存在下ではカナマイシン、存在下ではストレプトマイシン、陽性対照として S-9 mix 非存在下では AF-2、存在下では 2-アミノアントラセン (2-AA) を用いた。

用量設定根拠：

試験結果：抗菌性比較試験の結果を次頁以降の表に示した。

2 回の試験とも S-9 mix の有無にかかわらず、いずれの濃度においても 2 菌株間に致死性の差は認められなかった。

一方、陽性対照の AF-2 (S-9 mix 非存在下) 及び 2-アミノアントラセン (S-9 mix 存在下) では、M45 菌株に毒性が認められ、感受性及び代謝活性化系の有効性が示された。また、陰性対照では両菌株に致死性の差は認められず、従ってこれら菌株の信頼性が示された。

結論：以上の結果から、DMSO を溶媒として 5000 µg/mL までの濃度の代謝活性化を含む本試験条件では、本検体は DNA 損傷を誘発しないものと判断された。

抗菌性比較試験 1

| 薬物                           | 検体用量<br>( $\mu\text{g/mL}$ ) | S-9<br>mix | H17 ( <i>rec</i> <sup>+</sup> ) |          | M45 ( <i>rec</i> <sup>-</sup> ) |          | 生存指標率  |      |
|------------------------------|------------------------------|------------|---------------------------------|----------|---------------------------------|----------|--------|------|
|                              |                              |            | cells/mL<br>$\times 10^8$       | 生存率<br>% | cells/mL<br>$\times 10^8$       | 生存率<br>% |        |      |
| 検体                           | 5000                         | -          | 0.53                            | 86.48    | 0.46                            | 95.29    | 1.10   |      |
|                              | 1500                         | -          | 0.58                            | 93.61    | 0.53                            | 108.25   | 1.16   |      |
|                              | 500                          | -          | 0.54                            | 87.24    | 0.51                            | 104.59   | 1.20   |      |
|                              | 150                          | -          | 0.57                            | 92.90    | 0.56                            | 115.76   | 1.25   |      |
|                              | 50                           | -          | 0.60                            | 97.25    | 0.56                            | 115.06   | 1.18   |      |
| 陰性対照<br>カナマイシン               | 160                          | -          | 0.04                            | 5.62     | 0.03                            | 5.00     | 0.89   |      |
|                              | 80                           | -          | 0.03                            | 3.78     | 0.03                            | 6.26     | 1.66   |      |
|                              | 40                           | -          | 0.08                            | 10.25    | 0.04                            | 8.71     | 0.85   |      |
|                              | 20                           | -          | 0.12                            | 15.42    | 0.08                            | 15.87    | 1.03   |      |
|                              | 10                           | -          | 0.27                            | 35.00    | 0.25                            | 49.64    | 1.42   |      |
| 陽性対照<br>AF-2                 | 0.002                        | -          | 0.56                            | 91.48    | 0.26                            | 53.08    | 0.58   |      |
|                              | 0.001                        | -          | 0.57                            | 92.85    | 0.38                            | 77.45    | 0.83   |      |
|                              | 0.0005                       | -          | 0.57                            | 91.86    | 0.49                            | 100.99   | 1.10   |      |
| 溶媒対照                         | DMSO                         | 0          | -                               | 0.62     | 100.00                          | 0.49     | 100.00 | 1.00 |
|                              | 水                            | 0          | -                               | 0.78     | 100.00                          | 0.51     | 100.00 | 1.00 |
| 検体                           | 5000                         | +          | 0.34                            | 56.07    | 0.47                            | 87.27    | 1.56   |      |
|                              | 1500                         | +          | 0.56                            | 91.71    | 0.53                            | 99.42    | 1.08   |      |
|                              | 500                          | +          | 0.56                            | 90.56    | 0.53                            | 98.81    | 1.09   |      |
|                              | 150                          | +          | 0.56                            | 91.73    | 0.53                            | 97.88    | 1.07   |      |
|                              | 50                           | +          | 0.59                            | 95.39    | 0.55                            | 102.20   | 1.07   |      |
| 陰性対照<br>ストレプトマイシン            | 400                          | +          | 0.08                            | 10.08    | 0.06                            | 9.43     | 0.93   |      |
|                              | 200                          | +          | 0.16                            | 21.28    | 0.10                            | 17.16    | 0.81   |      |
|                              | 100                          | +          | 0.61                            | 82.42    | 0.54                            | 91.30    | 1.11   |      |
|                              | 50                           | +          | 0.60                            | 81.00    | 0.57                            | 95.54    | 1.18   |      |
|                              | 25                           | +          | 0.63                            | 84.25    | 0.62                            | 103.52   | 1.23   |      |
| 陽性対照<br>2-アミノアントラセン<br>(2AA) | 20                           | +          | 0.53                            | 86.96    | 0.23                            | 42.36    | 0.49   |      |
|                              | 10                           | +          | 0.56                            | 90.82    | 0.27                            | 51.09    | 0.56   |      |
|                              | 5                            | +          | 0.58                            | 93.81    | 0.41                            | 77.09    | 0.82   |      |
| 溶媒対照                         | DMSO                         | 0          | +                               | 0.61     | 100.00                          | 0.54     | 100.00 | 1.00 |
|                              | 水                            | 0          | +                               | 0.75     | 100.00                          | 0.59     | 100.00 | 1.00 |

$$\text{生存指標率} = \frac{\text{M45 菌株の生存率}}{\text{H17 菌株の生存率}} \quad (0.75 \text{ 以下は } rec^- \text{ 菌株の選択的抗菌致死を示す})$$

抗菌性比較試験 2

| 薬物                           | 検体用量<br>( $\mu\text{g/mL}$ ) | S-9<br>mix | H17 ( <i>rec</i> <sup>+</sup> ) |          | M45 ( <i>rec</i> <sup>-</sup> ) |          | 生存指標率  |      |
|------------------------------|------------------------------|------------|---------------------------------|----------|---------------------------------|----------|--------|------|
|                              |                              |            | cells/mL<br>$\times 10^8$       | 生存率<br>% | cells/mL<br>$\times 10^8$       | 生存率<br>% |        |      |
| 検体                           | 5000                         | -          | 1.26                            | 96.61    | 11.67                           | 101.80   | 1.05   |      |
|                              | 1500                         | -          | 1.26                            | 96.46    | 11.40                           | 99.45    | 1.03   |      |
|                              | 500                          | -          | 1.33                            | 101.63   | 10.65                           | 92.96    | 0.91   |      |
|                              | 150                          | -          | 1.21                            | 92.38    | 10.37                           | 90.52    | 0.98   |      |
|                              | 50                           | -          | 1.26                            | 96.07    | 11.37                           | 99.19    | 1.03   |      |
| 陰性対照<br>カナマイシン               | 160                          | -          | 0.32                            | 23.85    | 4.97                            | 52.86    | 2.22   |      |
|                              | 80                           | -          | 0.42                            | 31.18    | 5.42                            | 57.68    | 1.85   |      |
|                              | 40                           | -          | 0.44                            | 32.68    | 6.17                            | 65.63    | 2.01   |      |
|                              | 20                           | -          | 0.51                            | 37.39    | 6.97                            | 74.21    | 1.98   |      |
|                              | 10                           | -          | 0.72                            | 52.64    | 8.55                            | 91.03    | 1.73   |      |
| 陽性対照<br>AF-2                 | 0.002                        | -          | 1.37                            | 105.02   | 7.57                            | 66.03    | 0.63   |      |
|                              | 0.001                        | -          | 1.20                            | 91.94    | 7.52                            | 65.62    | 0.71   |      |
|                              | 0.0005                       | -          | 1.27                            | 97.20    | 7.66                            | 66.87    | 0.69   |      |
| 溶媒対照                         | DMSO                         | 0          | -                               | 1.31     | 100.00                          | 11.46    | 100.00 | 1.00 |
|                              | 水                            | 0          | -                               | 1.36     | 100.00                          | 9.40     | 100.00 | 1.00 |
| 検体                           | 5000                         | +          | 1.52                            | 100.98   | 9.71                            | 95.54    | 0.95   |      |
|                              | 1500                         | +          | 1.38                            | 91.91    | 10.26                           | 100.95   | 1.10   |      |
|                              | 500                          | +          | 1.40                            | 92.91    | 11.25                           | 110.76   | 1.19   |      |
|                              | 150                          | +          | 1.38                            | 91.91    | 10.19                           | 100.26   | 1.09   |      |
|                              | 50                           | +          | 1.32                            | 87.99    | 10.02                           | 98.59    | 1.12   |      |
| 陰性対照<br>ストレプトマイシン            | 400                          | +          | 1.26                            | 93.87    | 12.01                           | 125.36   | 1.34   |      |
|                              | 200                          | +          | 1.47                            | 109.60   | 11.64                           | 121.46   | 1.11   |      |
|                              | 100                          | +          | 1.34                            | 99.40    | 11.29                           | 117.81   | 1.19   |      |
|                              | 50                           | +          | 1.39                            | 103.57   | 10.28                           | 107.27   | 1.04   |      |
|                              | 25                           | +          | 1.39                            | 103.57   | 11.13                           | 116.17   | 1.12   |      |
| 陽性対照<br>2-アミノアントラセン<br>(2AA) | 20                           | +          | 1.42                            | 94.24    | 6.48                            | 63.75    | 0.68   |      |
|                              | 10                           | +          | 1.44                            | 95.66    | 7.28                            | 71.62    | 0.75   |      |
|                              | 5                            | +          | 1.37                            | 90.78    | 6.49                            | 63.91    | 0.70   |      |
| 溶媒対照                         | DMSO                         | 0          | +                               | 1.50     | 100.00                          | 10.16    | 100.00 | 1.00 |
|                              | 水                            | 0          | +                               | 1.34     | 100.00                          | 9.58     | 100.00 | 1.00 |

$$\text{生存指標率} = \frac{\text{M45 菌株の生存率}}{\text{H17 菌株の生存率}} \quad (0.75 \text{ 以下は } rec \text{ 菌株の選択的抗菌致死を示す})$$

(10) 生体機能影響

(資料 毒-27-1、毒-27-2)

ピラクロニル原体の生体機能への影響に関する試験

毒-27-1：げっ歯類、毒-27-2：イヌ

試験機関：Covance Laboratories (英国)

[GLP 対応]

報告書作成年：2000 年

検体純度： % (w/w)

1 マウス及びラットの中枢神経系に対する作用

1) ラットの一般症状に及ぼす影響

供試動物：SD 系ラット、投与時 7 週齢、投与時体重；157～190 g、1 群雌 6 匹

投与方法：検体を 1%メチルセルロース水溶液に懸濁し、0、1、10 及び 100 mg/kg の投与量で経口投与し、投与 30、90、150 及び 300 分後に Irwin の方法に従って一般症状を観察した。さらに 7 日間飼育し 1 日 1 回毒性徴候と死亡について観察した。

結果：試験中死亡例はなかった。いずれの投与量においても、溶媒群との差は認められなかった。7 日間の観察期間中、目立った変化は認められなかった。100 mg/kg で 6 例中 1 例の動物に軽度な変化 (30 及び 90 分後に軽度な眼球突出) が認められたが検体による作用とは考え難かった。

2) ラット自発運動に対する作用

供試動物：SD 系ラット、投与時 7 週齢、投与時体重；154～209 g、1 群雌 6 匹

投与方法：検体を 1%メチルセルロース水溶液に懸濁し、0、1、10 及び 100 mg/kg の投与量で経口投与し、光ビーム測定ケージ内で 15 分毎に 120 分後までビームを横切った回数を測定することにより自発運動量を求めた。

結果：

| 投与量<br>(mg/kg) | 15 分毎のビームカウント数 |       |       |       |       |       |        |         | 合計<br>0-120 |
|----------------|----------------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|---------|-------------|
|                | 0-15           | 15-30 | 30-45 | 45-60 | 60-75 | 75-90 | 90-105 | 105-120 |             |
| 0              | 289            | 139   | 18    | 11    | 9     | 11    | 30     | 29      | 536         |
| 1              | 304            | 155   | 23    | 18    | 35    | 13    | 5      | 17      | 569         |
| 10             | 329            | 116   | 14    | 43    | 45    | 24    | 36     | 11      | 617         |
| 100            | 294            | 164   | ↑105  | 33    | 9     | 24    | 47     | 46      | 721         |

Dunnett の多重比較検定 ↑：P<0.001

1 及び 10 mg/kg の投与量では影響が認められなかった。100 mg/kg では投与後 30～45 分にかけて自発運動量が統計学的に有意に増加したが、それ



本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

以外の時間帯では統計学的有意差がなかった。

### 3) ラットにおけるペントバルビタール睡眠時間

供試動物：SD系ラット、投与時約7週齢、投与時体重；158～179g、1群雌6匹

投与方法：検体を1%メチルセルロース水溶液に懸濁し、0、1、10及び100 mg/kgの投与量で経口投与し、その1時間後にペントバルビタール25 mg/kgを尾静脈より投与して睡眠時間（正向反射の消失から回復までの時間）を測定した。

結 果：

| 投与量<br>(mg/kg) | 睡眠時間 (分) |     |
|----------------|----------|-----|
|                | 平均値±SD   | 中央値 |
| 0              | 114±43.7 | 104 |
| 1              | 133±76.5 | 110 |
| 10             | 100±31.6 | 89  |
| 100            | 126±59.1 | 114 |

SD：標準偏差

Kruskal-Wallis、Terpstra-Jonkheere 及び Wilcoxon 検定を実施

溶媒群との間に用量相関性もみられず、いずれの群においても溶媒群との間に統計学的有意差がなかった。

### 4) マウスの抗痙攣作用

供試動物：Cri：CD-1 (ICR) BR マウス、投与時5週齢

投与時体重；20～32g、1群雄6匹

投与方法：検体を1%メチルセルロース水溶液に懸濁し、0、1、10及び100 mg/kgの投与量で経口投与し、その1時間後にペンチレンテトラゾール45 mg/kgを腹腔内投与してから直ちに30分にわたり痙攣症状などを観察した。

結 果：

| 投与量<br>(mg/kg) | 発 現 数 |     |     |     |     |
|----------------|-------|-----|-----|-----|-----|
|                | 振戦    | 攣縮  | 間代性 | 強直性 | 死   |
| 0              | 6/6   | 4/6 | 0/6 | 0/6 | 0/6 |
| 1              | 6/6   | 5/6 | 1/6 | 0/6 | 0/6 |
| 10             | 6/6   | 4/6 | 1/6 | 0/6 | 0/6 |
| 100            | 6/6   | 4/6 | 1/6 | 0/6 | 0/6 |

振戦、攣縮、間代性及び強直性痙攣ならびに死亡に関して投与の影響は認められなかった。

5) ラットの正常体温に対する作用

供試動物：SD系ラット、投与時7週齢、投与時体重；160～191g、1群雌6匹

投与方法：検体を1%メチルセルロース水溶液に懸濁し、0、1、10及び100mg/kgの投与量で経口投与し、その60、120、180及び300分後に直腸温を測定した。

結果：1mg/kg投与群では5時間後に軽度な体温低下があり、統計学的有意差も認められた。しかし、更に高い10及び100mg/kg投与群では、いずれの測定時点においても統計学的有意差は認められなかった。従って、総合的に判断すれば検体は体温に影響を及ぼさないものと考えられる。

| 投与量<br>(mg/kg) | 正常体温 (°C、n=6) |      |      |       |       |       |
|----------------|---------------|------|------|-------|-------|-------|
|                | -15分          | -0分  | +60分 | +120分 | +180分 | +300分 |
| 0              | 37.0          | 37.6 | 37.1 | 37.4  | 36.9  | 36.9  |
| 1              | 36.5          | 37.1 | 37.1 | 36.8  | 36.7  | ↓36.5 |
| 10             | 37.1          | 37.7 | 37.0 | 37.3  | 37.3  | 36.7  |
| 100            | 37.0          | 37.7 | 37.2 | 36.8  | 36.9  | 36.7  |

-: 投与前測定 +: 投与後測定

Dunnettの多重比較検定 ↓: P<0.05

2) ラットの腎機能に対する作用

供試動物：SD系ラット、投与時7週齢、投与時体重；152～179g、1群雌6匹

投与方法：検体を1%メチルセルロース水溶液に懸濁し、0、1、10及び100mg/kgの投与量で経口投与し、直ちに生理食塩液25mL/kgを経口投与した。個別代謝ケージにて尿量を1、2、3、4及び5時間後に測定した。5時間尿を集め全尿量、浸透圧、全蛋白量、尿中電解質濃度（[Na<sup>+</sup>] u、[K<sup>+</sup>] u及び[Cl<sup>-</sup>] u）を測定した。

結果：

| 投与量<br>(mg/kg) | 全尿量<br>(mL) | 平均濃度 (n=6、但し、#:n=5)              |                                 |                                  |               | 全蛋白<br>(g/L) |
|----------------|-------------|----------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|---------------|--------------|
|                |             | [Na <sup>+</sup> ] u<br>(mmol/L) | [K <sup>+</sup> ] u<br>(mmol/L) | [Cl <sup>-</sup> ] u<br>(mmol/L) | 浸透圧<br>(mOsm) |              |
| 0              | 3.25        | 101                              | 52                              | 116                              | 532           | 0.12         |
| 1              | 3.58        | 109#                             | 51#                             | 116#                             | 587           | 0.09         |
| 10             | 3.17        | 121                              | 59                              | 120                              | 623           | 0.15         |
| 100            | 2.75        | 123                              | ↑77                             | 138                              | 717           | 0.14         |

Dunnettの多重比較検定 ↑: P<0.05

# 6匹中1匹は全尿量が不十分だったため5匹からの結果

1、10及び100 mg/kg 経口投与群における尿量、尿中蛋白量及び浸透圧は溶媒群と変わらなかった。電解質濃度に関しては100 mg/kg 群のカリウムに関してのみ軽度であるが統計学的に有意な ( $p < 0.05$ ) 増加が認められた。ナトリウム及び塩素には100 mg/kg 群でも影響が認められなかった。

### 3 ラットの消化器系に対する作用

供試動物：SD系ラット、投与時7週齢、投与時体重；153～180 g、1群雌6匹

投与方法：検体を1%メチルセルロース水溶液に懸濁し、0、1、10及び100 mg/kgの投与量で経口投与し、投与1時間後に炭末懸濁液を経口投与した。炭末液投与25分後に安楽死させ、小腸を摘出して腸管の全長に対する炭末の移動率を算出した。

結 果：

| 投与量 (mg/kg) | %炭末移動率 (平均±SD) | 対照群に対する% |
|-------------|----------------|----------|
| 0           | 55.8±6.55      | 100      |
| 1           | 54.8±10.53     | 98       |
| 10          | 48.2±4.71      | 86       |
| 100         | 46.8±8.01      | 84       |

SD：標準偏差

Dunnnettの多重比較検定（対照群との比較）

いずれの投与群でも溶媒群と統計学的有意差は認められなかった。

### 4 イヌの循環器系及び呼吸器系に対する作用

供試動物：純系ビーグル犬、入荷時4～9月齢、入荷時体重：8.70～13.60 kg

検体及び溶媒の2群、1群雌雄各2匹

実験方法：麻酔導入後、大腿動脈より血圧を、大腿動脈より血流量を、カテーテル先端チップ圧トランスジューサーを左心室へ挿入し、左心室圧及びその微分波形を記録した。第二誘導による心電図波形を記録し、検体投与用にカテーテルを頸静脈へ挿入した。気管カテーテルを呼吸流量計及び差圧トランスジューサーに接続することにより、各種呼吸パラメーター（最大吸気速度、最大呼気速度、換気量、呼吸数）を測定した。

投与方法：検体に20%ポリエチレングリコール溶液を加えて投与液を調製し、0、0.25、1及び10 mg/kgを頸静脈内に投与した。

結 果：いずれの投与量においても、血圧、心拍数、左心室圧最大変化率、大腿動脈血流量及び血管抵抗、心電図波形、呼吸器系各種パラメーター（最大吸気速度、最大呼気速度、換気量、呼吸数）に対して影響を及ぼさず、いずれも対照群との間に統計学的有意差は認められなかった。

以上のように、本検体の生体機能に及ぼす試験に関して、ラットを中心に、呼吸・循環

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

器系試験ではイヌを、痙攣試験ではマウスを用いて検討した結果、100 mg/kg ではラットの自発運動量が統計学的に有意に増加し、尿中カリウム濃度は軽度であるが統計学的に有意に上昇した。

一般症状観察、ペントバルビタール睡眠時間、正常体温及び炭末輸送能に対しては明らかな作用を示さなかった。イヌの呼吸・循環器系試験では、検体を静脈内投与したことから最高用量は10 mg/kgであったが、呼吸器系各種パラメーター、血圧、血流量及び心電図などに影響を及ぼさなかった。マウスでは痙攣作用に影響を及ぼさなかった。

本検体の単回経口投与による無影響量は10 mg/kgであった。

以上の結果から、本検体によって急性中毒が発現する可能性は低いものと推定された。

生体機能に及ぼす影響一覧表

| 試験項目  | 動物種 | 投与経路<br>(溶媒)                      | 投与量<br>(mg/kg)    | 動物数<br>/群 | 作用量<br>(mg/kg) | 無作用量<br>(mg/kg) | 結果<br>概要                          |
|---|-----|-----------------------------------|-------------------|-----------|----------------|-----------------|-----------------------------------|
| 中枢神経<br>一般状態<br>[Irwin 法]   | ラット | 経口<br>(1%メチルセル<br>ローズ水溶液)         | 0, 1, 10,<br>100  | ♀6        | -              | 100             | 影響<br>なし                          |
| 中枢神経<br>自発運動  | ラット | 経口<br>(1%メチルセル<br>ローズ水溶液)         | 0, 1, 10,<br>100  | ♀6        | 100            | 10              | 100<br>mg/kg<br>群で自<br>発運動<br>量増加 |
| 中枢神経<br>睡眠時間  | ラット | 経口<br>(1%メチルセル<br>ローズ水溶液)         | 0, 1, 10,<br>100  | ♀6        | -              | 100             | 影響<br>なし                          |
| 中枢神経<br>抗痙攣作用   | マウス | 経口<br>(1%メチルセル<br>ローズ水溶液)         | 0, 1, 10,<br>100  | ♂6        | -              | 100             | 影響<br>なし                          |
| 中枢神経<br>正常体温  | ラット | 経口<br>(1%メチルセル<br>ローズ水溶液)         | 0, 1, 10,<br>100  | ♀6        | -              | 100             | 影響<br>なし                          |
| 腎機能<br>尿量、浸透圧、全蛋<br>白量、電解質濃度  | ラット | 経口<br>(1%メチルセル<br>ローズ水溶液)         | 0, 1, 10,<br>100  | ♀6        | 100            | 10              | 100<br>mg/kg<br>群でカ<br>リウム<br>増加  |
| 消化器系<br>腸管輸送能   | ラット | 経口<br>(1%メチルセル<br>ローズ水溶液)         | 0, 1, 10,<br>100  | ♀6        | -              | 100             | 影響<br>なし                          |
| 循環器系<br>血圧、心拍数、左心<br>室圧最大変化率、大<br>腿動脈血流量及び血<br>管抵抗、心電図波形<br>呼吸器系<br>最大吸気速度、最大<br>呼気速度、換気量、<br>呼吸数 | イヌ  | 頸静脈<br>(20%ポリエチレ<br>ングリコール溶<br>液) | 0, 0.25,<br>1, 10 | ♂2<br>♀2  | -              | 10              | 影響<br>なし                          |

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

(11) その他の毒性

(資料 毒-28)

ピラクロニル原体のラットを用いた飼料混入投与による 14 日間反復経口投与毒性試験  
(肝薬物代謝酵素誘導メカニズム試験)

試験機関: 残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年: 2004 年

実施理由: 本検体のラットを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験 (資料 毒-10) において、1 群雌雄各 10 匹ずつの Sprague-Dawley CD CRL: CD BR 系ラットに、検体を 0、40、2000、4000 ppm の濃度で 90 日間混餌投与した。その結果、肝臓及び甲状腺の変化として以下のものがみられた。4000 ppm 群では雄の肝臓の相対重量及び雌の肝臓の絶対重量と相対重量が増加し、雄の甲状腺の絶対重量と相対重量、雌の甲状腺の相対重量が増加した。小葉周辺性肝細胞肥大が雄の 8/10 匹、雌の 4/10 匹でみられた。雌雄とも甲状腺濾胞上皮細胞の肥大及びコロイド枯渇の増加が認められた。2000 ppm では雌雄ともに肝臓及び甲状腺の重量が増加した。雌で甲状腺コロイド枯渇及び濾胞上皮細胞肥大がみられた。本試験では、この肝臓及び甲状腺への検体の影響をさらに詳しく調べるために実施した。

検体純度: % (w/w)

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

|  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |

|  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |

|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

|  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |



本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

|  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

|  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

以上の結果から、本検体をラットに反復投与した際に観察される肝臓のびまん性肝細胞肥大は検体による薬物代謝酵素の誘導によるものであることが示唆された。第一相酸化酵素及び第

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

二相抱合酵素がともに誘導を受け、誘導された抱合酵素である UDPGT により血中の甲状腺ホルモンが過剰代謝されて減少した結果、二次的に甲状腺濾胞上皮細胞の肥大ならびにコロイドの減少がもたらされたものと推察された。

## 2. 原体中混在物及び代謝物

(資料 毒-29)

ピラクロニル原体中混在物 のラットにおける急性経口毒性試験

試験機関:ボゾリサーチセンター

[GLP 対応]

報告書作成年:2004年

検体純度: % (w/w)

供試動物: Sprague-Dawley系 SPFラット [Crj:CD (SD) IGS]、8週齢 (投与時)  
投与時体重; 191~201g、1群雌3匹

観察期間: 14日間

投与方法: 検体を0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し、一晚絶食させたラットに10 mL/kg体重を1回強制経口投与した。

観察項目: 一般状態及び死亡の有無を14日間毎日観察した。体重は投与直前、投与1、3、7及び14日後に測定した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物を屠殺・剖検した。

結果: 以下の表に示した。

| 試験方法                       | 毒性等級法                         |
|----------------------------|-------------------------------|
| 投与方法                       | 経口                            |
| 投与量 (mg/kg)                | 300、300、2000 (投与順)            |
| LD <sub>50</sub> (mg/kg)   | 300 < LD <sub>50</sub> ≤ 2000 |
| 死亡開始及び終了時間                 | 投与約4時間後から開始<br>投与翌日に終了        |
| 症状発現及び消失時間                 | 投与約30分後から開始<br>投与翌日に消失        |
| 毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg) | —                             |
| 死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)  | —                             |

一般状態の変化としては、自発運動の減少、異常歩行、振戦、間代性及び強直性けいれんが観察された。体重では、死亡例で減少がみられたほか、生存例でも投与翌日に減少が認められた。剖検においては、特記すべき変化は認められなかった。

(資料 毒-30)

ピラクロニル原体中混在物

のラットにおける急性経口毒性試験

試験機関：ボゾリサーチセンター

[GLP 対応]

報告書作成年：2004 年

検体純度： % (w/w)

供試動物：Sprague-Dawley 系 SPF ラット [Crj:CD (SD) IGS]、8 週齢 (投与時)

投与時体重：188～197 g、1 群雌 3 匹

観察期間：14 日間

投与方法：検体を 0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し、一晚絶食させたラットに 10 mL/kg 体重を 1 回強制経口投与した。

観察項目：一般状態及び死亡の有無を 14 日間毎日観察した。体重は投与直前、投与 1、3、7 及び 14 日後に測定した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物を屠殺・剖検した。

結 果：以下の表に示した。

| 試験方法                       | 毒性等級法                         |
|----------------------------|-------------------------------|
| 投与方法                       | 経 口                           |
| 投与量 (mg/kg)                | 2000、300、300 (投与順)            |
| LD <sub>50</sub> (mg/kg)   | 300 < LD <sub>50</sub> ≤ 2000 |
| 死亡開始及び終了時間                 | 投与約 4 時間後から開始<br>投与約 4 時間後に終了 |
| 症状発現及び消失時間                 | 投与約 2 時間後から開始<br>投与翌日に消失      |
| 毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg) | —                             |
| 死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)  | —                             |

一般状態の変化としては、自発運動の減少、振戦、間代性及び強直性けいれんが観察された。体重では、生存例で投与翌日に減少が認められた。剖検においては、特記すべき変化は認められなかった。

(資料 毒-31)

ピラクロニル代謝物 のラットにおける急性経口毒性試験

試験機関：ボゾリサーチセンター

[GLP 対応]

報告書作成年：2000 年

検体純度： % (w/w)

供試動物：Sprague-Dawley 系 SPF ラット [Crj:CD (SD) IGS]、7 週齢 (投与時)

投与時体重 雄:200~220 g、雌:139~159 g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間：14 日間

投与方法：検体を 0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し、一晚絶食させたラットに 20 mL/kg 体重の投与量で 1 回強制経口投与した。

観察項目：一般状態及び死亡の有無を 14 日間毎日観察した。体重は受領時、無作為化時、投与直前、投与 1、2、3、7、10 及び 14 日後に測定した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物を屠殺・剖検した。

結 果：以下の表に示した。

| 投与方法                                  | 経 口                         |                             |
|---------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
|                                       | 雄                           | 雌                           |
| 性 別                                   | 雄                           | 雌                           |
| 投与量 (mg/kg)                           | 0、80、130、200、320、500        |                             |
| LD <sub>50</sub> (mg/kg)<br>(95%信頼限界) | 161<br>(116~224)            | 136<br>(94~190)             |
| 死亡開始及び終了時間                            | 投与後 30 分から開始<br>投与後 2 時間に終了 | 投与後 30 分から開始<br>投与後 2 時間に終了 |
| 症状発現及び消失時間                            | 投与後 15 分から<br>投与後 6 時間まで    | 投与後 15 分から<br>投与後 6 時間まで    |
| 毒性徴候の認められなかった<br>最高投与量 (mg/kg)        | 0                           | 0                           |
| 死亡例の認められなかった<br>最高投与量 (mg/kg)         | 80                          | 80                          |

一般状態の変化としては、雌雄に関係なく、自発運動の減少、間代性あるいは強直性けいれんがみられた。対照群と各検体投与群の雌雄の平均体重に統計学的有意差はなかったが、各検体投与群の雌雄で投与 1 日後に体重の増加抑制が認められた。剖検においては全動物で肉眼的異常は認められなかった。



(資料 毒-32)

ピラクロニル代謝物 のマウスにおける急性経口毒性試験

試験機関：化合物安全性研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：2004 年

検体純度： % (w/w)

供試動物：ICR 系雌マウス [Cj;CD-1 (ICR)]、9 週齢 (投与時)

投与時体重；25.5～28.8 g、1 群雌 3 匹

観察期間：14 日間

投与方法：検体を精秤し、所定の濃度となるように精製水を用いて溶解させ、3～4 時間絶食させたマウスに、胃ゾンデを用いて 10 mL/kg 体重を 1 回強制経口投与した。

観察項目：一般状態及び死亡の有無を 14 日間毎日観察した。また、体重を、0 (投与日の投与前)、投与後 1、3、5、7、10 及び 14 日 (剖検日) に測定し、投与後 14 日にエーテル麻酔下で安楽死させ、体外表を観察した後、全身の器官・組織を肉眼的に観察した。

結 果：以下の表に示した。

| 試験方法                           | 毒性等級法                   |
|--------------------------------|-------------------------|
| 投与方法                           | 経 口                     |
| 投与量 (mg/kg)                    | 300、300、2000、2000 (投与順) |
| LD <sub>50</sub> (mg/kg)       | >2000                   |
| 死亡開始及び終了時間                     | 死亡例なし                   |
| 症状発現及び消失時間                     | 症状発現なし                  |
| 毒性徴候の認められなかった<br>最高投与量 (mg/kg) | 2000                    |
| 死亡例の認められなかった<br>最高投与量 (mg/kg)  | 2000                    |

300 及び 2000 mg/kg 投与群の全例 (2 回繰り返しの合計各投与量につき 6 例ずつ) で、投与後に一般状態の変化はまったく認められず、死亡例も認められなかった。また、体重推移及び剖検所見にも異常は認められなかった。

(資料 毒-33)

ピラクロニル代謝物

のラットにおける急性経口毒性試験

試験機関：ボゾリサーチセンター

[GLP 対応]

報告書作成年：2004 年

検体純度： % (w/w)

供試動物：Sprague-Dawley 系 SPF ラット [Cj:CD (SD) IGS]、8 週齢 (投与時)  
投与時体重；184~197 g、1 群雌 3 匹

観察期間：14 日間

投与方法：検体を 0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し、一晚絶食させたラットに 10 mL/kg 体重を 1 回強制経口投与した。

観察項目：一般状態及び死亡の有無を 14 日間毎日観察した。体重は投与直前、投与 1、3、7 及び 14 日後に測定した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物を屠殺・剖検した。

結 果：以下の表に示した。

| 試験方法                       | 毒性等級法                         |
|----------------------------|-------------------------------|
| 投与方法                       | 経 口                           |
| 投与量 (mg/kg)                | 300、300、2000 (投与順)            |
| LD <sub>50</sub> (mg/kg)   | 300 < LD <sub>50</sub> ≤ 2000 |
| 死亡開始及び終了時間                 | 投与約 6 時間後から開始<br>投与翌日に終了      |
| 症状発現及び消失時間 <sup>註)</sup>   | 投与約 2 時間後から開始                 |
| 毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg) | 300                           |
| 死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)  | 300                           |

註)：症状発現動物は全例死亡のため、消失時間は記載しなかった。

一般状態の変化としては、自発運動の減少、間代性及び強直性けいれんが観察された。体重では、死亡例で減少がみられたほか、生存例でも投与 1 日後に減少が認められた。剖検においては、特記すべき変化は認められなかった。

(資料 毒-34)

ピラクロニル代謝物 のラットにおける急性経口毒性試験

試験機関：ボゾリサーチセンター

[GLP 対応]

報告書作成年：2004 年

検体純度： % (w/w)

供試動物：Sprague-Dawley 系 SPF ラット [Crj:CD (SD) IGS]、8 週齢 (投与時)

投与時体重；187～195 g、1 群雌 3 匹

観察期間：14 日間

投与方法：検体を 0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し、一晚絶食させたラットに 10 mL/kg 体重を 1 回強制経口投与した。

観察項目：一般状態及び死亡の有無を 14 日間毎日観察した。体重は投与直前、投与 1、3、7 及び 14 日後に測定した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物を屠殺・剖検した。

結果：以下の表に示した。

| 試験方法                       | 毒性等級法                         |
|----------------------------|-------------------------------|
| 投与方法                       | 経口                            |
| 投与量 (mg/kg)                | 300、300、2000 (投与順)            |
| LD <sub>50</sub> (mg/kg)   | 300 < LD <sub>50</sub> ≤ 2000 |
| 死亡開始及び終了時間                 | 投与約 4 時間後から開始<br>投与翌日に終了      |
| 症状発現及び消失時間 <sup>註)</sup>   | 投与約 2 時間後から開始                 |
| 毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg) | —                             |
| 死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)  | —                             |

註)：症状発現動物は全例死亡のため、消失時間は記載しなかった。

—：最低投与量の 300 mg/kg で毒性徴候及び死亡が認められたため、記載不可。

一般状態の変化としては、自発運動の減少、間代性及び強直性けいれんが観察された。体重では、死亡例で減少がみられたほか、生存例でも投与 1 日後に減少が認められた。剖検においては、特記すべき変化は認められなかった。

(資料 毒-70)

ピラクロニル代謝物

のラットにおける急性経口毒性試験

試験機関：ボゾリサーチセンター

[GLP 対応]

報告書作成年：2004 年

検体純度： % (w/w)

供試動物：Sprague-Dawley 系 SPF ラット [Crj:CD (SD) IGS]、8 週齢 (投与時)

投与時体重；184~192 g、1 群雌 3 匹

観察期間：14 日間

試験方法：毒性等級法

投与方法：検体を 0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し、一晚絶食させたラットに 10 mL/kg 体重を 1 回強制経口投与した。

観察項目：一般状態及び死亡の有無を 14 日間毎日観察した。体重は投与直前、投与 1、3、7 及び 14 日後に測定した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物を屠殺・剖検した。

結 果：以下の表に示した。

| 試験方法                       | 毒性等級法                       |
|----------------------------|-----------------------------|
| 投与方法                       | 経 口                         |
| 投与量 (mg/kg)                | 300、50、50 (投与順)             |
| LD <sub>50</sub> (mg/kg)   | 50 < LD <sub>50</sub> ≤ 300 |
| 死亡開始及び<br>終了時間             | 投与 1 日後から開始<br>投与 1 日後に終了   |
| 症状発現及び<br>消失時間             | 投与約 30 分後から開始<br>投与翌日に消失    |
| 毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg) | 50                          |
| 死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)  | 50                          |

一般状態の変化としては、300 mg/kg 群で自発運動の減少、腹臥・横臥及び間代性けいれんが観察された。50 mg/kg 群では、一般状態に異常は認められなかった。

体重については、300 mg/kg 群の死亡例で減少がみられたほか、生存例で 300

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

mg/kg 群の 1 例で投与 1 日後に減少が認められた。その他はほぼ順調な体重増加を示した。

剖検においては、特記すべき変化は認められなかった。

(資料 毒-35)

ピラクロニル代謝物 のラットにおける急性経口毒性試験

試験機関：ボゾリサーチセンター

[GLP 対応]

報告書作成年：2004 年

検体純度： % (w/w)

供試動物：Sprague-Dawley 系 SPF ラット [Crj:CD (SD) IGS]、8 週齢 (投与時)

投与時体重；181~192 g、1 群雌 3 匹

観察期間：14 日間

投与方法：検体を 0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し、一晚絶食させたラットに 10 mL/kg 体重を 1 回強制経口投与した。

観察項目：一般状態及び死亡の有無を 14 日間毎日観察した。体重は投与直前、投与 1、3、7 及び 14 日後に測定した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物を屠殺・剖検した。

結果：以下の表に示した。

| 試験方法                       | 毒性等級法                         |
|----------------------------|-------------------------------|
| 投与方法                       | 経口                            |
| 投与量 (mg/kg)                | 300、300、2000 (投与順)            |
| LD <sub>50</sub> (mg/kg)   | 300 < LD <sub>50</sub> ≤ 2000 |
| 死亡開始及び終了時間                 | 投与翌日から開始<br>投与翌日に終了           |
| 症状発現及び消失時間 <sup>註)</sup>   | 投与約 2 時間後から開始                 |
| 毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg) | 300                           |
| 死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)  | 300                           |

註)：症状発現動物は全例死亡のため、消失時間は記載しなかった。

一般状態の変化としては、自発運動の減少が観察された。体重では、死亡例で減少がみられたほか、生存例でも投与 1 日後に減少が認められた。剖検においては、特記すべき変化は認められなかった。

(資料 毒-36)

ピラクロニル原体中混在物の細菌を用いる復帰突然変異試験

試験機関：ボゾリサーチセンター

[GLP 対応]

報告書作成年：2004年

検体純度： % (w/w)

試験方法：ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) 及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2 *uvrA* 株を用い、ラット肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9 mix) の存在下及び非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。

検体は DMSO に溶解し、濃度設定試験では 0.305～5000 µg/皿の範囲の 8 用量、本試験では 156～5000 µg/皿の範囲の 6 用量で試験を実施した。

用量設定：

試験結果：結果を次頁以降の表に示した。

使用した全ての検定菌株において、代謝活性化系の有無に係わらず、濃度設定試験及び本試験の全検体処理群で、溶媒対照と比較して 2 倍以上となる復帰突然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変異原物質 2-Aminoanthracene (2AA)、Benzo[a]pyrene (B[a]P)、2-(2-Furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide (AF-2)、Sodium azide (SAZ)、2-Methoxy-6-chloro-9-[3-(2-chloroethyl)-aminopropylamino]acridine·2HCl (ICR-191) では、全ての検定菌株で明らかな復帰突然変異コロニー数の増加を示したことから、検定菌株の復帰突然変異誘発物質に対する反応は適切であったことが確認された。

結論：以上の結果から、本試験条件下において、本検体は細菌を用いる復帰突然変異試験において変異原性を有さないものと判断された。

1回目試験

| 薬物             | 検体<br>用量<br>( $\mu\text{g}/\text{皿}$ ) | S9<br>mix | 復帰変異コロニー数/皿    |                |                |                |                 |                |
|----------------|--|-----------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|----------------|
|                |  |           | 塩基置換型          |                |                | フレームシフト型       |                 |                |
|                |  |           | TA 100         | TA 1535        | WP2 uvrA       | TA 98          | TA 1537         |                |
| 溶媒対照<br>(DMSO) | 0                                      | -         | 86 $\pm$ 4.7   | 10 $\pm$ 1.2   | 25 $\pm$ 1.5   | 18 $\pm$ 2.1   | 13 $\pm$ 2.3    |                |
| 検体             | 0.305                                  | -         | 83 $\pm$ 8.3   | 8 $\pm$ 0.6    | 24 $\pm$ 4.0   | 15 $\pm$ 3.5   | 10 $\pm$ 2.5    |                |
|                | 1.22                                   | -         | 93 $\pm$ 17.7  | 10 $\pm$ 2.5   | 21 $\pm$ 2.6   | 14 $\pm$ 3.5   | 12 $\pm$ 1.5    |                |
|                | 4.88                                   | -         | 89 $\pm$ 11.1  | 9 $\pm$ 2.1    | 28 $\pm$ 3.5   | 16 $\pm$ 2.0   | 12 $\pm$ 1.5    |                |
|                | 19.5                                   | -         | 82 $\pm$ 4.5   | 7 $\pm$ 0.6    | 20 $\pm$ 4.6   | 18 $\pm$ 2.0   | 13 $\pm$ 1.2    |                |
|                | 78.1                                   | -         | 67 $\pm$ 11.8  | 9 $\pm$ 3.8    | 25 $\pm$ 4.6   | 14 $\pm$ 2.1   | 10 $\pm$ 1.5    |                |
|                | 313                                    | -         | 83 $\pm$ 2.6   | 9 $\pm$ 2.9    | 27 $\pm$ 3.1   | 12 $\pm$ 2.0   | 10 $\pm$ 1.5    |                |
|                | 1250                                   | -         | 80 $\pm$ 9.1   | 8 $\pm$ 1.5    | 23 $\pm$ 3.8   | 12 $\pm$ 3.0   | 9 $\pm$ 1.2     |                |
|                | 5000                                   | -         | 73 $\pm$ 3.5 † | 8 $\pm$ 1.2 †  | 16 $\pm$ 2.1 † | 10 $\pm$ 2.1 † | 9 $\pm$ 2.1 †   |                |
| 溶媒対照<br>(DMSO) | 0                                      | +         | 95 $\pm$ 3.6   | 9 $\pm$ 0.0    | 26 $\pm$ 3.5   | 18 $\pm$ 0.6   | 15 $\pm$ 1.5    |                |
| 検体             | 0.305                                  | +         | 92 $\pm$ 1.2   | 8 $\pm$ 2.6    | 24 $\pm$ 4.9   | 20 $\pm$ 3.1   | 13 $\pm$ 3.1    |                |
|                | 1.22                                   | +         | 107 $\pm$ 5.5  | 8 $\pm$ 2.1    | 25 $\pm$ 3.6   | 20 $\pm$ 1.0   | 14 $\pm$ 1.2    |                |
|                | 4.88                                   | +         | 103 $\pm$ 6.5  | 6 $\pm$ 1.0    | 26 $\pm$ 3.8   | 20 $\pm$ 2.5   | 15 $\pm$ 4.7    |                |
|                | 19.5                                   | +         | 108 $\pm$ 3.5  | 9 $\pm$ 1.7    | 24 $\pm$ 2.1   | 23 $\pm$ 2.1   | 15 $\pm$ 3.1    |                |
|                | 78.1                                   | +         | 93 $\pm$ 7.0   | 9 $\pm$ 3.6    | 27 $\pm$ 4.5   | 24 $\pm$ 1.5   | 14 $\pm$ 2.6    |                |
|                | 313                                    | +         | 96 $\pm$ 2.0   | 8 $\pm$ 1.5    | 21 $\pm$ 1.0   | 18 $\pm$ 2.5   | 17 $\pm$ 1.2    |                |
|                | 1250                                   | +         | 86 $\pm$ 4.7   | 6 $\pm$ 1.0    | 23 $\pm$ 3.5   | 18 $\pm$ 4.9   | 19 $\pm$ 4.2    |                |
|                | 5000                                   | +         | 82 $\pm$ 7.0 † | 7 $\pm$ 2.3 †  | 23 $\pm$ 4.5 † | 19 $\pm$ 4.9 † | 12 $\pm$ 2.3 †  |                |
| 陽性<br>対照       | AF-2                                   | 0.01      | -              | 479 $\pm$ 10.5 | /              | 345 $\pm$ 21.6 | /               |                |
|                |  | 0.1       | -              | /              | /              | 353 $\pm$ 7.5  | /               |                |
|                | SAZ                                    | 0.5       | -              | /              | 324 $\pm$ 14.7 | /              | /               |                |
|                | ICR-191                                | 1.0       | -              | /              | /              | /              | 1098 $\pm$ 29.7 |                |
|                | 2AA                                    | B[a]P     | 5.0            | +              | 510 $\pm$ 10.8 | /              | 338 $\pm$ 14.8  | 114 $\pm$ 11.1 |
|                |  | 2.0       | +              | /              | 114 $\pm$ 7.1  | /              | /               | /              |
|                | 10.0                                   | +         | /              | /              | 460 $\pm$ 10.5 | /              | /               |                |

数値は3反復の平均値 $\pm$ 標準偏差

AF-2 : 2-(2-Furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide

SAZ : Sodium azide

ICR-191 : 2-Methoxy-6-chloro-9-[3-(2-chloroethyl)-aminopropylamino]acridine · 2HCl

B[a]P : Benzo[a]pyrene

2AA : 2-Aminoanthracene

† : 白色の析出物が確認された。なお、生育阻害は全検体処理群で認められなかった。



2 回目試験

| 薬物             | 検体<br>用量<br>( $\mu\text{g}/\text{皿}$ ) | S9<br>mix | 復帰変異コロニー数/皿    |                |                |                |                 |
|----------------|--|-----------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|
|                |  |           | 塩基置換型          |                |                | フレームシフト型       |                 |
|                |  |           | TA 100         | TA 1535        | WP2 uvrA       | TA 98          | TA 1537         |
| 溶媒対照<br>(DMSO) | 0                                      | -         | 93 $\pm$ 4.9   | 12 $\pm$ 2.5   | 26 $\pm$ 2.6   | 17 $\pm$ 1.5   | 11 $\pm$ 1.5    |
| 検体             | 156                                    | -         | 81 $\pm$ 4.0   | 10 $\pm$ 1.0   | 23 $\pm$ 2.1   | 20 $\pm$ 2.1   | 13 $\pm$ 3.8    |
|                | 313                                    | -         | 89 $\pm$ 9.6   | 10 $\pm$ 2.6   | 20 $\pm$ 3.1   | 15 $\pm$ 0.6   | 10 $\pm$ 3.2    |
|                | 625                                    | -         | 94 $\pm$ 8.3   | 12 $\pm$ 2.5   | 22 $\pm$ 2.5   | 17 $\pm$ 2.6   | 15 $\pm$ 3.5    |
|                | 1250                                   | -         | 87 $\pm$ 6.4   | 11 $\pm$ 1.7   | 22 $\pm$ 3.6   | 20 $\pm$ 3.2   | 12 $\pm$ 3.2    |
|                | 2500                                   | -         | 78 $\pm$ 4.5 † | 10 $\pm$ 1.0 † | 16 $\pm$ 1.5 † | 11 $\pm$ 0.6 † | 8 $\pm$ 0.6 †   |
|                | 5000                                   | -         | 69 $\pm$ 3.8 † | 9 $\pm$ 1.2 †  | 20 $\pm$ 2.9 † | 10 $\pm$ 1.0 † | 8 $\pm$ 2.1 †   |
| 溶媒対照<br>(DMSO) | 0                                      | +         | 96 $\pm$ 4.2   | 12 $\pm$ 2.3   | 26 $\pm$ 3.2   | 24 $\pm$ 1.7   | 16 $\pm$ 2.6    |
| 検体             | 156                                    | +         | 98 $\pm$ 2.6   | 11 $\pm$ 2.5   | 24 $\pm$ 0.6   | 27 $\pm$ 2.1   | 12 $\pm$ 2.3    |
|                | 313                                    | +         | 107 $\pm$ 3.6  | 10 $\pm$ 2.0   | 24 $\pm$ 1.0   | 25 $\pm$ 3.0   | 9 $\pm$ 1.5     |
|                | 625                                    | +         | 101 $\pm$ 4.5  | 11 $\pm$ 1.5   | 23 $\pm$ 5.3   | 20 $\pm$ 1.0   | 16 $\pm$ 2.5    |
|                | 1250                                   | +         | 101 $\pm$ 7.0  | 9 $\pm$ 2.3    | 28 $\pm$ 3.1   | 20 $\pm$ 2.9   | 17 $\pm$ 1.2    |
|                | 2500                                   | +         | 93 $\pm$ 4.0 † | 11 $\pm$ 3.0 † | 26 $\pm$ 3.5 † | 21 $\pm$ 2.1 † | 11 $\pm$ 3.0 †  |
|                | 5000                                   | +         | 95 $\pm$ 5.3 † | 6 $\pm$ 1.0 †  | 20 $\pm$ 2.5 † | 15 $\pm$ 3.8 † | 15 $\pm$ 2.3 †  |
| 陽性<br>対照       | AF-2                                   | 0.01      | -              | 471 $\pm$ 17.8 |                | 372 $\pm$ 27.5 |                 |
|                |  | 0.1       | -              |                |                | 364 $\pm$ 15.6 |                 |
|                | SAZ                                    | 0.5       | -              |                | 344 $\pm$ 31.6 |                |                 |
|                | ICR-191                                | 1.0       | -              |                |                |                | 1156 $\pm$ 56.3 |
|                | B[a]P                                  | 5.0       | +              | 503 $\pm$ 14.5 |                | 325 $\pm$ 15.6 | 113 $\pm$ 7.8   |
|                | 2AA                                    | 2.0       | +              |                | 111 $\pm$ 8.5  |                |                 |
|                |  | 10.0      | +              |                |                | 417 $\pm$ 4.0  |                 |

数値は 3 反復の平均値 $\pm$ 標準偏差

AF-2 : 2-(2-Furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide

SAZ : Sodium azide

ICR-191 : 2-Methoxy-6-chloro-9-[3-(2-chloroethyl)-aminopropylamino]acridine $\cdot$ 2HCl

B[a]P : Benzo[a]pyrene

2AA : 2-Aminoanthracene

† : 白色の析出物が確認された。なお、生育阻害は全検体処理群で認められなかった。

(資料 毒-37)

ピラクロニル原体中混在物

の細菌を用いる復帰突然変異試験

試験機関: Safepharm Laboratories (英国)

[GLP 対応]

報告書作成年: 1997 年

検体純度: % (w/w)

試験方法: ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) 及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2 *uvrA* 株を用い、ラット肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9-mix) の存在下及び非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。

検体は DMSO に溶解し、50~5000 µg/皿の範囲の 5 濃度で試験を実施した。試験は 3 連制とし、2 回行った。

用量設定:

試験結果: 結果を次頁以降の表に示した。

5000 µg/皿区で検体の沈殿が認められた。

試験した細菌株では毒性は認められなかった。

2 回の試験において本検体は S9-mix の有無に係わらず、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数を増加させなかった。

一方、陽性対照として用いた N-Ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine (ENNG)、4-Nitroquinoline-1-oxide (4NQO)、9-Aminoacridine (9AA)、2-Aminoanthracene (2AA) では、全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。S9-mix の活性及び菌株の感受性が確認された。

結論: 以上の結果から、本試験条件下において、本検体は代謝活性化系の存在下又は非存在下での細菌を用いた復帰突然変異試験において変異原性はないと判断された。

1 回目

| 薬物             | 検体用量<br>( $\mu\text{g}/\text{皿}$ ) | S9-<br>mix | 復帰変異コロニー数/皿     |                 |                       |                |                |
|----------------|------------------------------------|------------|-----------------|-----------------|-----------------------|----------------|----------------|
|                |                                    |            | 塩基置換型           |                 |                       | フレームシフト型       |                |
|                |                                    |            | TA 100          | TA 1535         | WP2 uvrA <sup>-</sup> | TA 98          | TA 1537        |
| 溶媒対照<br>(DMSO) | 0                                  | -          | 110 $\pm$ 8.6   | 15 $\pm$ 3.6    | 16 $\pm$ 3.5          | 15 $\pm$ 4.6   | 9 $\pm$ 3.6    |
| 検体             | 50                                 |            | 112 $\pm$ 8.6   | 16 $\pm$ 3.2    | 13 $\pm$ 2.1          | 16 $\pm$ 3.1   | 9 $\pm$ 5.1    |
|                | 150                                |            | 102 $\pm$ 7.6   | 18 $\pm$ 3.1    | 12 $\pm$ 1.0          | 17 $\pm$ 3.5   | 8 $\pm$ 2.5    |
|                | 500                                |            | 104 $\pm$ 8.7   | 19 $\pm$ 3.5    | 13 $\pm$ 1.2          | 16 $\pm$ 4.0   | 7 $\pm$ 2.5    |
|                | 1500                               |            | 109 $\pm$ 4.9   | 13 $\pm$ 3.0    | 11 $\pm$ 2.3          | 16 $\pm$ 1.5   | 8 $\pm$ 2.1    |
|                | 5000                               |            | 104 $\pm$ 6.8   | 16 $\pm$ 4.0    | 17 $\pm$ 4.0          | 18 $\pm$ 3.5   | 11 $\pm$ 2.1   |
| 溶媒対照<br>(DMSO) | 0                                  | +          | 102 $\pm$ 6.0   | 14 $\pm$ 4.5    | 13 $\pm$ 2.6          | 15 $\pm$ 3.5   | 10 $\pm$ 2.5   |
| 検体             | 50                                 |            | 102 $\pm$ 10.5  | 15 $\pm$ 3.5    | 11 $\pm$ 1.0          | 15 $\pm$ 2.1   | 10 $\pm$ 2.3   |
|                | 150                                |            | 99 $\pm$ 4.6    | 14 $\pm$ 2.6    | 12 $\pm$ 2.6          | 17 $\pm$ 2.0   | 10 $\pm$ 2.6   |
|                | 500                                |            | 102 $\pm$ 5.3   | 20 $\pm$ 4.0    | 13 $\pm$ 0.6          | 21 $\pm$ 4.5   | 10 $\pm$ 2.5   |
|                | 1500                               |            | 109 $\pm$ 2.5   | 17 $\pm$ 3.6    | 12 $\pm$ 1.5          | 18 $\pm$ 2.3   | 8 $\pm$ 4.7    |
|                | 5000                               |            | 99 $\pm$ 4.6    | 18 $\pm$ 3.6    | 11 $\pm$ 1.5          | 19 $\pm$ 3.8   | 10 $\pm$ 2.0   |
| 陽性<br>対照       | ENNG                               | 3          | 1017 $\pm$ 64.0 |                 |                       |                |                |
|                |                                    | 5          |                 | 954 $\pm$ 114.6 |                       |                |                |
|                |                                    | 2          |                 |                 | 1007 $\pm$ 76.0       |                |                |
|                | 4NQO                               | 0.2        |                 |                 |                       | 272 $\pm$ 28.6 |                |
|                | 9AA                                | 80         |                 |                 |                       |                | 689 $\pm$ 83.5 |
|                | 2AA                                | 0.5        |                 |                 |                       | 469 $\pm$ 71.0 |                |
|                |                                    | 1          | 1049 $\pm$ 38.6 |                 |                       |                |                |
|                |                                    | 2          |                 | 229 $\pm$ 22.5  |                       |                | 610 $\pm$ 69.0 |
| 10             |                                    |            |                 | 250 $\pm$ 15.3  |                       |                |                |

数値は3反復の平均値 $\pm$ 標準偏差

ENNG : N-Ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine

4NQO : 4-Nitroquinoline-1-oxide

9AA : 9-Aminoacridine

2AA : 2-Aminoanthracene

2回目

| 薬物             | 検体用量<br>( $\mu\text{g}/\text{皿}$ ) | S9-<br>mix | 復帰変異コロニー数/皿     |                |                       |                |                |
|----------------|------------------------------------|------------|-----------------|----------------|-----------------------|----------------|----------------|
|                |                                    |            | 塩基置換型           |                |                       | フレームシフト型       |                |
|                |                                    |            | TA 100          | TA 1535        | WP2 uvrA <sup>-</sup> | TA 98          | TA 1537        |
| 溶媒対照<br>(DMSO) | 0                                  | -          | 102 $\pm$ 15.7  | 17 $\pm$ 5.1   | 13 $\pm$ 4.9          | 18 $\pm$ 3.0   | 7 $\pm$ 4.2    |
| 検体             | 50                                 |            | 107 $\pm$ 10.5  | 18 $\pm$ 1.5   | 12 $\pm$ 3.5          | 17 $\pm$ 5.3   | 7 $\pm$ 2.6    |
|                | 150                                |            | 98 $\pm$ 3.6    | 18 $\pm$ 1.5   | 12 $\pm$ 2.5          | 23 $\pm$ 4.6   | 6 $\pm$ 2.1    |
|                | 500                                |            | 99 $\pm$ 9.1    | 20 $\pm$ 3.1   | 13 $\pm$ 3.1          | 18 $\pm$ 8.0   | 9 $\pm$ 1.5    |
|                | 1500                               |            | 88 $\pm$ 2.3    | 16 $\pm$ 3.5   | 10 $\pm$ 0.6          | 14 $\pm$ 6.4   | 5 $\pm$ 1.0    |
|                | 5000                               |            | 88 $\pm$ 4.0    | 16 $\pm$ 6.7   | 10 $\pm$ 1.5          | 14 $\pm$ 3.2   | 6 $\pm$ 2.3    |
| 溶媒対照<br>(DMSO) | 0                                  | +          | 108 $\pm$ 7.8   | 12 $\pm$ 2.1   | 21 $\pm$ 7.4          | 28 $\pm$ 2.9   | 8 $\pm$ 4.6    |
| 検体             | 50                                 |            | 115 $\pm$ 14.0  | 12 $\pm$ 1.5   | 21 $\pm$ 2.0          | 25 $\pm$ 4.5   | 8 $\pm$ 1.0    |
|                | 150                                |            | 127 $\pm$ 17.0  | 17 $\pm$ 4.6   | 19 $\pm$ 7.0          | 31 $\pm$ 9.2   | 9 $\pm$ 2.1    |
|                | 500                                |            | 124 $\pm$ 9.0   | 17 $\pm$ 4.5   | 18 $\pm$ 2.9          | 23 $\pm$ 5.0   | 9 $\pm$ 3.2    |
|                | 1500                               |            | 111 $\pm$ 2.5   | 18 $\pm$ 2.0   | 25 $\pm$ 2.0          | 31 $\pm$ 2.6   | 7 $\pm$ 0.6    |
|                | 5000                               |            | 80 $\pm$ 6.4    | 13 $\pm$ 1.5   | 18 $\pm$ 0.6          | 26 $\pm$ 3.2   | 6 $\pm$ 1.7    |
| 陽性対照           | ENNG                               | 3          | 518 $\pm$ 39.2  |                |                       |                |                |
|                |                                    | 5          |                 | 560 $\pm$ 61.6 |                       |                |                |
|                |                                    | 2          |                 |                | 881 $\pm$ 100.0       |                |                |
|                | 4NQO                               | 0.2        |                 |                |                       | 240 $\pm$ 24.5 |                |
|                | 9AA                                | 80         |                 |                |                       |                | 613 $\pm$ 51.3 |
|                | 2AA                                | 0.5        |                 |                |                       | 378 $\pm$ 33.4 |                |
|                |                                    | 1          | 1110 $\pm$ 73.1 |                |                       |                |                |
|                |                                    | 2          |                 | 237 $\pm$ 7.5  |                       |                | 216 $\pm$ 10.3 |
| 10             |                                    |            |                 | 376 $\pm$ 38.6 |                       |                |                |

数値は3反復の平均値 $\pm$ 標準偏差

ENNG : N-Ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine

4NQO : 4-Nitroquinoline-1-oxide

9AA : 9-Aminoacridine

2AA : 2-Aminoanthracene

(資料 毒-38)

ピラクロニル代謝物 の細菌を用いた復帰突然変異試験

試験機関: Hoechst Marion Roussel Deutschland (独国)

[GLP 対応]

報告書作成年: 1999 年

検体純度: % (w/w)

試験方法: ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) 及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2 *uvrA* 株を用い、ラット肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9-mix) の存在下及び非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。

検体は DMSO に溶解し、50~5000 µg/皿の範囲の 5 濃度で試験を実施した。試験は 3 連制とし、2 回 (プレート法及びプレインキュベーション法) 行った。

用量設定:

試験結果: 結果を次頁以降の表に示した。

5000 µg/皿区まで細菌株に対し毒性を示さなかった。

2 回の試験において本検体は S9-mix の有無に係わらず、試験最高用量区まで、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数を増加させなかった。2 回目の試験において TA 100 の溶媒対照のデータがばらついたためこの菌株について 2 回目の試験と同じ方法の試験を行った。

一方、陽性対照として用いた Sodium-azide、9-Aminoacridine、2-Nitrofluorene、4-Nitroquinoline-N-oxide、2-Aminoanthracene では、全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。従って、本試験の感度及び代謝活性系の有効性が実証された。

結論: 以上の結果から、本試験条件下において、本検体は代謝活性化系の存在下又は非存在下での細菌を用いた復帰突然変異試験において変異原性はないと判断された。

1回目試験（プレート法）

| 薬物             | 検体用量<br>( $\mu\text{g}/\text{皿}$ ) | S9-<br>mix | 復帰変異コロニー数/皿      |                    |                  |                  |                    |
|----------------|------------------------------------|------------|------------------|--------------------|------------------|------------------|--------------------|
|                |                                    |            | 塩基置換型            |                    |                  | フレームシフト型         |                    |
|                |                                    |            | TA 100           | TA 1535            | WP2 uvrA         | TA 98            | TA 1537            |
| 溶媒対照<br>(DMSO) | 0                                  | -          | 99.7 $\pm$ 15.9  | 7.3 $\pm$ 1.5      | 21.7 $\pm$ 6.8   | 19.3 $\pm$ 5.8   | 7.0 $\pm$ 2.0      |
| 検体             | 50                                 |            | 80.7 $\pm$ 0.6   | 8.0 $\pm$ 1.7      | 18.7 $\pm$ 3.1   | 14.7 $\pm$ 5.0   | 7.3 $\pm$ 0.6      |
|                | 160                                |            | 84.3 $\pm$ 10.4  | 7.0 $\pm$ 1.0      | 19.7 $\pm$ 3.2   | 13.7 $\pm$ 2.1   | 6.3 $\pm$ 0.6      |
|                | 500                                |            | 77.3 $\pm$ 12.3  | 9.7 $\pm$ 2.1      | 18.3 $\pm$ 7.5   | 17.7 $\pm$ 3.5   | 4.0 $\pm$ 1.7      |
|                | 1600                               |            | 86.0 $\pm$ 7.9   | 7.7 $\pm$ 3.5      | 21.7 $\pm$ 9.0   | 18.7 $\pm$ 2.1   | 5.0 $\pm$ 1.7      |
|                | 5000                               |            | 71.3 $\pm$ 14.0  | 5.0 $\pm$ 1.0      | 17.7 $\pm$ 4.5   | 16.0 $\pm$ 1.0   | 5.3 $\pm$ 1.2      |
| 溶媒対照<br>(DMSO) | 0                                  | +          | 95.7 $\pm$ 11.7  | 10.3 $\pm$ 2.9     | 22.3 $\pm$ 8.6   | 20.7 $\pm$ 2.1   | 3.3 $\pm$ 1.5      |
| 検体             | 50                                 |            | 74.3 $\pm$ 3.8   | 8.0 $\pm$ 1.0      | 21.3 $\pm$ 2.3   | 25.0 $\pm$ 7.0   | 6.0 $\pm$ 3.6      |
|                | 160                                |            | 80.7 $\pm$ 9.1   | 6.3 $\pm$ 2.1      | 26.0 $\pm$ 1.0   | 21.0 $\pm$ 2.6   | 5.3 $\pm$ 2.3      |
|                | 500                                |            | 106.0 $\pm$ 20.4 | 7.0 $\pm$ 2.6      | 21.7 $\pm$ 3.8   | 23.3 $\pm$ 2.1   | 5.7 $\pm$ 3.8      |
|                | 1600                               |            | 75.7 $\pm$ 6.0   | 7.3 $\pm$ 0.6      | 28.7 $\pm$ 9.2   | 23.7 $\pm$ 3.1   | 5.7 $\pm$ 0.6      |
|                | 5000                               |            | 80.0 $\pm$ 11.4  | 8.3 $\pm$ 0.6      | 20.3 $\pm$ 2.1   | 18.3 $\pm$ 2.5   | 5.0 $\pm$ 1.7      |
| 陽性対照           | SA                                 | 1.0        | -                | 340.0 $\pm$ 8.5    | 196.7 $\pm$ 26.5 |                  |                    |
|                | 9A                                 | 50.0       |                  |                    |                  |                  | 76.0 $\pm$ 30.3    |
|                | 2N                                 | 2.5        |                  |                    |                  | 316.7 $\pm$ 14.6 |                    |
|                | 4N                                 | 2.0        |                  |                    | 385.3 $\pm$ 56.2 |                  |                    |
|                | 2A                                 | 0.5        | +                | 1120.3 $\pm$ 106.7 |                  |                  | 1403.0 $\pm$ 128.3 |
|                |                                    | 1.0        |                  |                    | 109.7 $\pm$ 19.7 |                  | 168.3 $\pm$ 14.2   |
| 30.0           |                                    |            |                  |                    | 88.0 $\pm$ 7.8   |                  |                    |

数値は3反復の平均値 $\pm$ 標準偏差

SA : Sodium-azide

9A : 9-Aminoacridine

2N : 2-Nitrofluorene

4N : 4-Nitroquinoline-N-oxide

2A : 2-Aminoanthracene

2回目試験 (1回目のプレインキュベーション法)

| 薬物             | 検体用量<br>( $\mu\text{g}/\text{皿}$ ) | S9-<br>mix | 復帰変異コロニー数/皿      |                  |                  |                  |                   |                 |
|----------------|------------------------------------|------------|------------------|------------------|------------------|------------------|-------------------|-----------------|
|                |                                    |            | 塩基置換型            |                  |                  | フレームシフト型         |                   |                 |
|                |                                    |            | TA 100           | TA 1535          | WP2 uvrA         | TA 98            | TA 1537           |                 |
| 溶媒対照<br>(DMSO) | 0                                  | -          | 100.7 $\pm$ 11.6 | 5.3 $\pm$ 1.5    | 28.0 $\pm$ 4.4   | 17.7 $\pm$ 2.5   | 5.7 $\pm$ 1.2     |                 |
| 検体             | 50                                 |            | 115.7 $\pm$ 23.7 | 6.0 $\pm$ 1.0    | 23.3 $\pm$ 2.1   | 18.3 $\pm$ 3.8   | 4.7 $\pm$ 1.5     |                 |
|                | 160                                |            | 107.0 $\pm$ 2.6  | 5.0 $\pm$ 1.0    | 21.7 $\pm$ 4.5   | 21.7 $\pm$ 5.5   | 3.3 $\pm$ 0.6     |                 |
|                | 500                                |            | 111.3 $\pm$ 3.2  | 7.3 $\pm$ 2.1    | 28.0 $\pm$ 6.9   | 19.0 $\pm$ 6.1   | 6.3 $\pm$ 2.1     |                 |
|                | 1600                               |            | 123.0 $\pm$ 7.2  | 4.3 $\pm$ 2.3    | 22.3 $\pm$ 4.2   | 17.7 $\pm$ 3.8   | 6.0 $\pm$ 1.7     |                 |
|                | 5000                               |            | 121.0 $\pm$ 13.5 | 6.7 $\pm$ 1.5    | 26.0 $\pm$ 4.4   | 22.0 $\pm$ 1.7   | 5.7 $\pm$ 0.6     |                 |
| 溶媒対照<br>(DMSO) | 0                                  | +          | 114.7 $\pm$ 14.5 | 6.3 $\pm$ 1.5    | 25.0 $\pm$ 3.6   | 27.0 $\pm$ 1.0   | 8.0 $\pm$ 1.7     |                 |
| 検体             | 50                                 |            | 129.0 $\pm$ 12.0 | 6.7 $\pm$ 2.1    | 25.0 $\pm$ 2.0   | 23.0 $\pm$ 1.7   | 4.3 $\pm$ 1.5     |                 |
|                | 160                                |            | 146.3 $\pm$ 12.9 | 8.3 $\pm$ 2.5    | 27.7 $\pm$ 10.7  | 25.3 $\pm$ 3.2   | 7.0 $\pm$ 3.6     |                 |
|                | 500                                |            | 131.7 $\pm$ 3.5  | 9.3 $\pm$ 1.2    | 29.3 $\pm$ 4.9   | 18.3 $\pm$ 2.1   | 6.3 $\pm$ 1.5     |                 |
|                | 1600                               |            | 140.0 $\pm$ 9.2  | 6.7 $\pm$ 0.6    | 24.7 $\pm$ 7.0   | 23.0 $\pm$ 2.6   | 6.7 $\pm$ 1.2     |                 |
|                | 5000                               |            | 157.0 $\pm$ 23.3 | 5.3 $\pm$ 1.2    | 25.7 $\pm$ 5.1   | 19.3 $\pm$ 3.1   | 7.7 $\pm$ 2.1     |                 |
| 陽性対照           | SA                                 | 1.0        | 232.7 $\pm$ 40.5 | 297.3 $\pm$ 15.5 |                  |                  |                   |                 |
|                | 9A                                 | 50.0       |                  |                  |                  |                  | 169.7 $\pm$ 122.2 |                 |
|                | 2N                                 | 2.5        |                  |                  |                  | 375.7 $\pm$ 81.3 |                   |                 |
|                | 4N                                 | 0.5        |                  |                  | 203.3 $\pm$ 6.8  |                  |                   |                 |
|                | 2A                                 | 0.5        | +                | 335.3 $\pm$ 54.5 |                  |                  | 724.7 $\pm$ 60.1  |                 |
|                |                                    | 1.0        |                  |                  | 618.0 $\pm$ 49.5 |                  |                   | 147.7 $\pm$ 4.0 |
| 30.0           |                                    |            |                  |                  | 103.0 $\pm$ 24.1 |                  |                   |                 |

数値は3反復の平均値 $\pm$ 標準偏差

SA : Sodium-azide

9A : 9-Aminoacridine

2N : 2-Nitrofluorene

4N : 4-Nitroquinoline-N-oxide

2A : 2-Aminoanthracene

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

3 回目試験 (2 回目のプレインキュベーション法)

| 薬物             | 検体用量<br>( $\mu\text{g}/\text{皿}$ ) | 復帰変異コロニー数/皿      |                   |
|----------------|------------------------------------|------------------|-------------------|
|                |                                    | TA 100           |                   |
|                |                                    | S9-mix -         | S9-mix +          |
| 溶媒対照<br>(DMSO) | 0                                  | 109.0 $\pm$ 8.5  | 134.0 $\pm$ 3.5   |
| 検体             | 50                                 | 103.3 $\pm$ 13.1 | 124.0 $\pm$ 8.5   |
|                | 160                                | 100.7 $\pm$ 14.2 | 124.7 $\pm$ 8.1   |
|                | 500                                | 95.0 $\pm$ 1.0   | 125.7 $\pm$ 7.4   |
|                | 1600                               | 101.7 $\pm$ 7.4  | 114.7 $\pm$ 9.1   |
|                | 5000                               | 105.7 $\pm$ 12.7 | 125.0 $\pm$ 2.6   |
| 陽性<br>対照       | SA                                 | 1.0              | 371.7 $\pm$ 42.3  |
|                | 2A                                 | 0.5              | 919.7 $\pm$ 160.1 |

数値は 3 反復の平均値 $\pm$ 標準偏差

SA : Sodium-azide

2A : 2-Aminoanthracene



(資料 毒-39)

ピラクロニル代謝物の細菌を用いる復帰突然変異試験

試験機関：ボゾリサーチセンター

[GLP 対応]

報告書作成年：2004 年

検体純度： % (w/w)

試験方法：ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) 及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2 uvrA 株を用い、ラット肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9 mix) の存在下及び非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。

検体は注射用水に溶解し、濃度設定試験では 0.305～5000 µg/皿の範囲の 8 用量区、本試験では 156～5000 µg/皿の範囲の 6 用量区で試験を実施した。

用量設定：

試験結果：結果を次頁以降の表に示した。

使用した全ての検定菌株において、代謝活性化系の有無に係わらず、濃度設定試験及び本試験の全検体処理群で、溶媒対照と比較して 2 倍以上となる復帰突然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変異原物質 2-Aminoanthracene (2AA)、Benzo[a]pyrene (B[a]P)、2-(2-Furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide (AF-2)、Sodium azide (SAZ)、2-Methoxy-6-chloro-9-[3-(2-chloroethyl)-aminopropylamino]acridine·2HCl (ICR-191) では、全ての検定菌株で明らかな復帰突然変異コロニー数の増加を示したことから、検定菌株の復帰突然変異誘発物質に対する反応は適切であったことが確認された。

結論：以上の結果から、本試験条件下において、本検体は細菌を用いる復帰突然変異試験において変異原性を有さないものと判断された。

1 回目試験

| 薬物             | 検体用量<br>( $\mu\text{g}/\text{皿}$ ) | S9<br>mix | 復帰変異コロニー数/皿    |                |                 |               |                 |
|----------------|------------------------------------|-----------|----------------|----------------|-----------------|---------------|-----------------|
|                |                                    |           | 塩基置換型          |                |                 | フレームシフト型      |                 |
|                |                                    |           | TA 100         | TA 1535        | WP2 <i>uvrA</i> | TA 98         | TA 1537         |
| 溶媒対照<br>(注射用水) | 0                                  | -         | 105 $\pm$ 6.5  | 11 $\pm$ 1.5   | 30 $\pm$ 3.2    | 20 $\pm$ 1.2  | 14 $\pm$ 2.6    |
| 検体             | 0.305                              | -         | 115 $\pm$ 6.4  | 14 $\pm$ 2.3   | 31 $\pm$ 3.5    | 21 $\pm$ 0.6  | 16 $\pm$ 2.6    |
|                | 1.22                               | -         | 106 $\pm$ 9.9  | 13 $\pm$ 2.5   | 32 $\pm$ 1.5    | 21 $\pm$ 3.1  | 14 $\pm$ 1.7    |
|                | 4.88                               | -         | 101 $\pm$ 9.8  | 16 $\pm$ 2.1   | 32 $\pm$ 4.6    | 20 $\pm$ 1.2  | 12 $\pm$ 3.0    |
|                | 19.5                               | -         | 97 $\pm$ 5.0   | 12 $\pm$ 2.6   | 26 $\pm$ 3.8    | 18 $\pm$ 2.3  | 12 $\pm$ 1.7    |
|                | 78.1                               | -         | 93 $\pm$ 4.0   | 10 $\pm$ 1.2   | 25 $\pm$ 3.5    | 20 $\pm$ 3.1  | 11 $\pm$ 2.1    |
|                | 313                                | -         | 88 $\pm$ 3.6   | 13 $\pm$ 0.6   | 31 $\pm$ 3.0    | 17 $\pm$ 2.1  | 10 $\pm$ 2.1    |
|                | 1250                               | -         | 94 $\pm$ 6.4   | 9 $\pm$ 1.5    | 26 $\pm$ 5.1    | 18 $\pm$ 2.5  | 12 $\pm$ 2.5    |
|                | 5000                               | -         | 88 $\pm$ 6.6   | 8 $\pm$ 2.0    | 22 $\pm$ 1.2    | 15 $\pm$ 2.1  | 11 $\pm$ 0.6    |
| 溶媒対照<br>(注射用水) | 0                                  | +         | 109 $\pm$ 8.5  | 11 $\pm$ 1.5   | 31 $\pm$ 4.0    | 22 $\pm$ 1.5  | 14 $\pm$ 1.2    |
| 検体             | 0.305                              | +         | 122 $\pm$ 3.8  | 13 $\pm$ 2.5   | 31 $\pm$ 0.6    | 20 $\pm$ 3.5  | 15 $\pm$ 2.0    |
|                | 1.22                               | +         | 114 $\pm$ 6.0  | 12 $\pm$ 0.6   | 29 $\pm$ 2.0    | 23 $\pm$ 3.5  | 14 $\pm$ 1.2    |
|                | 4.88                               | +         | 118 $\pm$ 4.5  | 9 $\pm$ 0.0    | 29 $\pm$ 3.6    | 22 $\pm$ 0.6  | 11 $\pm$ 2.0    |
|                | 19.5                               | +         | 114 $\pm$ 5.5  | 13 $\pm$ 2.6   | 28 $\pm$ 1.7    | 22 $\pm$ 3.1  | 10 $\pm$ 2.5    |
|                | 78.1                               | +         | 102 $\pm$ 5.9  | 11 $\pm$ 1.5   | 25 $\pm$ 4.0    | 18 $\pm$ 1.5  | 13 $\pm$ 2.6    |
|                | 313                                | +         | 91 $\pm$ 8.5   | 9 $\pm$ 2.1    | 31 $\pm$ 1.2    | 17 $\pm$ 2.3  | 11 $\pm$ 3.5    |
|                | 1250                               | +         | 82 $\pm$ 4.6   | 9 $\pm$ 2.5    | 24 $\pm$ 3.0    | 18 $\pm$ 1.7  | 8 $\pm$ 1.2     |
|                | 5000                               | +         | 80 $\pm$ 0.6   | 7 $\pm$ 2.1    | 26 $\pm$ 3.2    | 19 $\pm$ 2.3  | 11 $\pm$ 2.0    |
| 陽性対照           | AF-2                               | -         | 462 $\pm$ 15.0 | /              | 337 $\pm$ 8.0   | /             | /               |
|                |                                    | -         | /              | /              | 356 $\pm$ 8.6   | /             | /               |
|                | SAZ                                | -         | /              | 329 $\pm$ 12.5 | /               | /             | /               |
|                | ICR-191                            | -         | /              | /              | /               | /             | 1092 $\pm$ 16.0 |
|                | B[a]P                              | +         | 524 $\pm$ 12.3 | /              | /               | 346 $\pm$ 5.0 | 108 $\pm$ 3.1   |
|                | 2AA                                | +         | /              | 115 $\pm$ 5.6  | /               | /             | /               |
| +              |                                    | /         | /              | 456 $\pm$ 10.7 | /               | /             |                 |

数値は3反復の平均値 $\pm$ 標準偏差

AF-2 : 2-(2-Furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide

SAZ : Sodium azide

ICR-191 : 2-Methoxy-6-chloro-9-[3-(2-chloroethyl)-aminopropylamino]acridine · 2HCl

B[a]P : Benzo[a]pyrene

2AA : 2-Aminoanthracene

沈殿又は結晶の析出及び生育阻害は全検体処理群で認められなかった。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

2回目試験

| 薬物             | 検体用量<br>( $\mu\text{g}/\text{皿}$ ) | S9-<br>mix | 復帰変異コロニー数/皿    |                |                |                |                 |
|----------------|------------------------------------|------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|
|                |                                    |            | 塩基置換型          |                |                | フレームシフト型       |                 |
|                |                                    |            | TA 100         | TA 1535        | WP2 uvrA       | TA 98          | TA 1537         |
| 溶媒対照<br>(注射用水) | 0                                  | -          | 100 $\pm$ 6.0  | 13 $\pm$ 2.3   | 30 $\pm$ 2.6   | 22 $\pm$ 3.6   | 14 $\pm$ 2.5    |
| 検体             | 156                                | -          | 108 $\pm$ 7.2  | 15 $\pm$ 2.6   | 32 $\pm$ 3.6   | 20 $\pm$ 2.5   | 14 $\pm$ 2.1    |
|                | 313                                | -          | 102 $\pm$ 9.9  | 14 $\pm$ 3.1   | 25 $\pm$ 1.2   | 19 $\pm$ 2.1   | 15 $\pm$ 2.5    |
|                | 625                                | -          | 97 $\pm$ 7.5   | 11 $\pm$ 1.2   | 28 $\pm$ 3.6   | 19 $\pm$ 2.6   | 12 $\pm$ 2.1    |
|                | 1250                               | -          | 90 $\pm$ 4.5   | 10 $\pm$ 2.1   | 22 $\pm$ 2.6   | 20 $\pm$ 0.6   | 12 $\pm$ 0.6    |
|                | 2500                               | -          | 97 $\pm$ 7.0   | 9 $\pm$ 2.0    | 22 $\pm$ 2.6   | 19 $\pm$ 2.0   | 10 $\pm$ 2.9    |
|                | 5000                               | -          | 84 $\pm$ 2.0   | 6 $\pm$ 0.6    | 22 $\pm$ 1.2   | 18 $\pm$ 0.6   | 10 $\pm$ 2.3    |
| 溶媒対照<br>(注射用水) | 0                                  | +          | 110 $\pm$ 11.0 | 11 $\pm$ 1.5   | 29 $\pm$ 3.5   | 20 $\pm$ 3.0   | 14 $\pm$ 1.5    |
| 検体             | 156                                | +          | 118 $\pm$ 7.9  | 12 $\pm$ 1.7   | 31 $\pm$ 4.0   | 23 $\pm$ 2.1   | 13 $\pm$ 0.6    |
|                | 313                                | +          | 116 $\pm$ 5.3  | 13 $\pm$ 3.1   | 28 $\pm$ 4.0   | 22 $\pm$ 2.6   | 14 $\pm$ 2.0    |
|                | 625                                | +          | 117 $\pm$ 8.0  | 11 $\pm$ 2.6   | 27 $\pm$ 3.2   | 22 $\pm$ 1.2   | 12 $\pm$ 3.0    |
|                | 1250                               | +          | 115 $\pm$ 4.5  | 10 $\pm$ 1.7   | 26 $\pm$ 2.6   | 19 $\pm$ 4.0   | 11 $\pm$ 2.5    |
|                | 2500                               | +          | 100 $\pm$ 6.6  | 8 $\pm$ 2.1    | 23 $\pm$ 3.8   | 18 $\pm$ 1.0   | 11 $\pm$ 2.3    |
|                | 5000                               | +          | 85 $\pm$ 5.5   | 6 $\pm$ 1.2    | 23 $\pm$ 2.6   | 15 $\pm$ 1.5   | 7 $\pm$ 1.2     |
| 陽性<br>対照       | AF-2                               | 0.01       | -              | 474 $\pm$ 14.6 |                | 365 $\pm$ 14.2 |                 |
|                |                                    | 0.1        | -              |                |                | 347 $\pm$ 9.3  |                 |
|                | SAZ                                | 0.5        | -              |                | 325 $\pm$ 7.8  |                |                 |
|                | ICR-191                            | 1.0        | -              |                |                |                | 1170 $\pm$ 68.8 |
|                | B[a]P                              | 5.0        | +              | 522 $\pm$ 22.5 |                | 329 $\pm$ 10.3 | 107 $\pm$ 7.1   |
|                | 2AA                                | 2.0        | +              |                | 108 $\pm$ 10.6 |                |                 |
|                |                                    | 10.0       | +              |                |                | 449 $\pm$ 11.0 |                 |

数値は3反復の平均値 $\pm$ 標準偏差

AF-2 : 2-(2-Furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide

SAZ : Sodium azide

ICR-191 : 2-Methoxy-6-chloro-9-[3-(2-chloroethyl)-aminopropylamino]acridine $\cdot$ 2HCl

B[a]P : Benzo[a]pyrene

2AA : 2-Aminoanthracene

沈殿又は結晶の析出及び生育阻害は全検体処理群で認められなかった。

(資料 毒-40)

ピラクロニル代謝物

の細菌を用いる復帰突然変異試験

試験機関：ビー・エム・エル

[GLP 対応]

報告書作成年：2004 年

検体純度： % (w/w)

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

検体は DMSO に溶解し、濃度設定のための予備試験では 1.2~5000 µg/皿の範囲の 7 用量区、本試験では 313~5000 µg/皿の範囲の 5 用量区で実施した。なお、本試験は 2 回実施した。

用量設定：

試験結果：結果を次頁以降の表に示した。

使用した全ての検定菌株において、代謝活性化系の有無に係わらず、濃度設定試験及び本試験の全検体処理群で、溶媒対照と比較して 2 倍以上となる復帰突然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変異原物質 2-(2-Furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide (AF-2)、Sodium azide (NaN<sub>3</sub>)、2-Aminoanthracene (2AA)、Benzo[a]pyrene (B[a]P)、2-Methoxy-6-chloro-9-[3-(2-chloroethyl)-aminopropylamino]acridine · 2HCl (ICR-191) では、全ての検定菌株で明らかな復帰突然変異コロニー数の増加を示したことから、検定菌株の復帰突然変異誘発物質に対する反応は適切であったことが確認された。

結論：以上の結果から、本試験条件下において、本検体は細菌を用いる復帰突然変異試験において変異原性を有さないものと判断された。

本試験 1 回目

| 薬物             | 検体用量<br>( $\mu\text{g}/\text{皿}$ ) | S9<br>Mix | 復帰変異コロニー数/皿      |                |                |                |                 |
|----------------|------------------------------------|-----------|------------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|
|                |                                    |           | 塩基置換型            |                |                | フレームシフト型       |                 |
|                |                                    |           | TA 100           | TA 1535        | WP2 uvrA       | TA 98          | TA 1537         |
| 溶媒対照<br>(DMSO) | 0                                  | -         | 119 $\pm$ 14.2   | 16 $\pm$ 3.2   | 21 $\pm$ 4.7   | 17 $\pm$ 1.5   | 8 $\pm$ 2.3     |
| 検体             | 313                                | -         | 119 $\pm$ 7.8    | 19 $\pm$ 6.2   | 17 $\pm$ 5.5   | 17 $\pm$ 5.3   | 7 $\pm$ 3.8     |
|                | 625                                | -         | 112 $\pm$ 10.4   | 18 $\pm$ 6.4   | 16 $\pm$ 1.7   | 19 $\pm$ 2.6   | 8 $\pm$ 2.9     |
|                | 1250                               | -         | 114 $\pm$ 17.8   | 21 $\pm$ 1.7   | 15 $\pm$ 1.7   | 17 $\pm$ 3.0   | 5 $\pm$ 1.2     |
|                | 2500                               | -         | 110 $\pm$ 8.5    | 16 $\pm$ 4.5   | 21 $\pm$ 0.6   | 19 $\pm$ 1.2   | 6 $\pm$ 2.1     |
|                | 5000                               | -         | 117 $\pm$ 18.9 † | 20 $\pm$ 1.0 † | 19 $\pm$ 2.9 † | 15 $\pm$ 3.2 † | 8 $\pm$ 3.1 †   |
| 溶媒対照<br>(DMSO) | 0                                  | +         | 126 $\pm$ 7.5    | 17 $\pm$ 1.7   | 28 $\pm$ 6.4   | 24 $\pm$ 0.6   | 14 $\pm$ 4.4    |
| 検体             | 313                                | +         | 138 $\pm$ 6.4    | 18 $\pm$ 1.2   | 28 $\pm$ 3.1   | 27 $\pm$ 1.2   | 19 $\pm$ 2.0    |
|                | 625                                | +         | 146 $\pm$ 7.8    | 23 $\pm$ 2.3   | 25 $\pm$ 5.7   | 26 $\pm$ 4.6   | 18 $\pm$ 4.5    |
|                | 1250                               | +         | 152 $\pm$ 21.4   | 20 $\pm$ 3.6   | 19 $\pm$ 0.6   | 26 $\pm$ 5.5   | 18 $\pm$ 4.0    |
|                | 2500                               | +         | 154 $\pm$ 3.5    | 23 $\pm$ 4.0   | 23 $\pm$ 4.0   | 31 $\pm$ 1.2   | 17 $\pm$ 4.5    |
|                | 5000                               | +         | 148 $\pm$ 12.5 † | 20 $\pm$ 3.0 † | 24 $\pm$ 2.3 † | 24 $\pm$ 4.6 † | 11 $\pm$ 2.1 †  |
| 陽性<br>対照       | AF-2                               | 0.01      | -                | 626 $\pm$ 12.5 |                | 141 $\pm$ 6.2  |                 |
|                |                                    | 0.1       | -                |                |                |                | 517 $\pm$ 11.3  |
|                | NaN <sub>3</sub>                   | 0.5       | -                |                | 445 $\pm$ 10.8 |                |                 |
|                | ICR-191                            | 1.0       | -                |                |                |                | 2130 $\pm$ 59.5 |
|                | B[a]P                              | 5.0       | +                | 699 $\pm$ 32.5 |                |                | 179 $\pm$ 13.6  |
|                | 2AA                                | 2.0       | +                |                | 379 $\pm$ 8.0  |                |                 |
|                |                                    | 10.0      | +                |                |                | 490 $\pm$ 35.9 |                 |

数値は 3 反復の平均値 $\pm$ 標準偏差

AF-2 : 2-(2-Furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide

NaN<sub>3</sub> : Sodium azide

ICR-191 : 2-Methoxy-6-chloro-9-[3-(2-chloroethyl)-aminopropylamino]acridine $\cdot$ 2HCl

B[a]P : Benzo[a]pyrene

2AA : 2-Aminoanthracene

† : 白色の析出物が確認された。なお、生育阻害は全検体処理群で認められなかった。

本試験 2 回目

| 薬物             | 検体用量<br>( $\mu\text{g}/\text{皿}$ ) | S9<br>Mix | 復帰変異コロニー数/皿      |                |                 |                |                 |
|----------------|------------------------------------|-----------|------------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
|                |                                    |           | 塩基置換型            |                |                 | フレームシフト型       |                 |
|                |                                    |           | TA 100           | TA 1535        | WP2 <i>uvrA</i> | TA 98          | TA 1537         |
| 溶媒対照<br>(DMSO) | 0                                  | -         | 100 $\pm$ 18.7   | 15 $\pm$ 4.7   | 25 $\pm$ 2.6    | 22 $\pm$ 3.5   | 10 $\pm$ 2.1    |
| 検体             | 313                                | -         | 118 $\pm$ 19.5   | 18 $\pm$ 4.5   | 28 $\pm$ 4.0    | 19 $\pm$ 2.6   | 10 $\pm$ 1.7    |
|                | 625                                | -         | 114 $\pm$ 17.1   | 18 $\pm$ 0.6   | 21 $\pm$ 1.0    | 16 $\pm$ 4.4   | 9 $\pm$ 1.5     |
|                | 1250                               | -         | 101 $\pm$ 1.5    | 15 $\pm$ 1.5   | 21 $\pm$ 4.0    | 17 $\pm$ 3.1   | 11 $\pm$ 2.1    |
|                | 2500                               | -         | 115 $\pm$ 23.2   | 18 $\pm$ 3.2   | 29 $\pm$ 4.7    | 15 $\pm$ 1.0   | 6 $\pm$ 0.6     |
|                | 5000                               | -         | 106 $\pm$ 15.0 † | 14 $\pm$ 1.0 † | 19 $\pm$ 5.5 †  | 18 $\pm$ 1.2 † | 8 $\pm$ 2.1 †   |
| 溶媒対照<br>(DMSO) | 0                                  | +         | 109 $\pm$ 10.4   | 13 $\pm$ 1.7   | 27 $\pm$ 4.6    | 26 $\pm$ 4.9   | 15 $\pm$ 2.1    |
| 検体             | 313                                | +         | 110 $\pm$ 4.0    | 14 $\pm$ 2.5   | 28 $\pm$ 1.0    | 30 $\pm$ 3.1   | 19 $\pm$ 0.6    |
|                | 625                                | +         | 135 $\pm$ 4.6    | 16 $\pm$ 1.5   | 29 $\pm$ 2.9    | 34 $\pm$ 6.9   | 19 $\pm$ 2.9    |
|                | 1250                               | +         | 151 $\pm$ 3.5    | 16 $\pm$ 6.0   | 27 $\pm$ 4.9    | 28 $\pm$ 4.5   | 15 $\pm$ 5.5    |
|                | 2500                               | +         | 146 $\pm$ 4.7    | 17 $\pm$ 2.5   | 29 $\pm$ 0.6    | 26 $\pm$ 7.2   | 17 $\pm$ 5.5    |
|                | 5000                               | +         | 150 $\pm$ 10.1 † | 13 $\pm$ 0.6 † | 24 $\pm$ 7.6 †  | 30 $\pm$ 5.5 † | 16 $\pm$ 3.2 †  |
| 陽性対照           | AF-2                               | 0.01      | -                | 535 $\pm$ 18.2 |                 | 146 $\pm$ 1.5  |                 |
|                |                                    | 0.1       | -                |                |                 |                | 528 $\pm$ 16.2  |
|                | NaN <sub>3</sub>                   | 0.5       | -                |                | 460 $\pm$ 30.2  |                |                 |
|                | ICR-191                            | 1.0       | -                |                |                 |                | 2068 $\pm$ 85.1 |
|                | B[a]P                              | 5.0       | +                | 729 $\pm$ 11.6 |                 |                | 202 $\pm$ 1.7   |
|                | 2AA                                | 2.0       | +                |                | 353 $\pm$ 27.0  |                |                 |
|                |                                    | 10.0      | +                |                |                 | 534 $\pm$ 22.9 |                 |

数値は 3 反復の平均値 $\pm$ 標準偏差

AF-2 : 2-(2-Furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide

NaN<sub>3</sub> : Sodium azide

ICR-191 : 2-Methoxy-6-chloro-9-[3-(2-chloroethyl)-aminopropylamino]acridine · 2HCl

B[a]P : Benzo[a]pyrene

2AA : 2-Aminoanthracene

† : 白色の析出物が確認された。なお、生育阻害は全検体処理群で認められなかった。

(資料 毒-41)

ピラクロニル代謝物の細菌を用いる復帰突然変異試験

試験機関：ボゾリサーチセンター

[GLP 対応]

報告書作成年：2004 年

検体純度： % (w/w)

試験方法：ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) 及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2 *uvrA* 株を用い、ラット肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9-mix) の存在下及び非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。

検体は DMSO に溶解し、濃度設定試験では 0.305～5000 µg/皿の範囲の 8 用量区、本試験では 156～5000 µg/皿の範囲の 6 用量区で実施した。

用量設定：

試験結果：結果を次頁以降の表に示した。

使用した全ての検定菌株において、代謝活性化系の有無に係わらず、濃度設定試験及び本試験の全検体処理群で、溶媒対照と比較して 2 倍以上となる復帰突然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変異原物質 2-Aminoanthracene (2AA)、Benzo[a]pyrene (B[a]P)、2-(2-Furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide (AF-2)、Sodium azide (SAZ)、2-Methoxy-6-chloro-9-[3-(2-chloroethyl)-aminopropylamino]acridine·2HCl (ICR-191) では、全ての検定菌株で明らかな復帰突然変異コロニー数の増加を示したことから、検定菌株の復帰突然変異誘発物質に対する反応は適切であったことが確認された。

結論：以上の結果から、本試験条件下において、本検体は細菌を用いる復帰突然変異試験において変異原性を有さないものと判断された。

1回目試験

| 薬物             | 検体用量<br>( $\mu\text{g}/\text{皿}$ ) | S9<br>mix | 復帰変異コロニー数/皿    |                |                |                |                 |
|----------------|------------------------------------|-----------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|
|                |                                    |           | 塩基置換型          |                |                | フレームシフト型       |                 |
|                |                                    |           | TA 100         | TA 1535        | WP2 uvrA       | TA 98          | TA 1537         |
| 溶媒対照<br>(DMSO) | 0                                  | -         | 95 $\pm$ 13.0  | 10 $\pm$ 0.6   | 28 $\pm$ 2.5   | 15 $\pm$ 3.2   | 11 $\pm$ 1.5    |
| 検体             | 0.305                              | -         | 90 $\pm$ 15.4  | 11 $\pm$ 2.1   | 27 $\pm$ 3.1   | 16 $\pm$ 1.2   | 14 $\pm$ 3.5    |
|                | 1.22                               | -         | 78 $\pm$ 3.1   | 9 $\pm$ 2.1    | 28 $\pm$ 5.9   | 15 $\pm$ 2.6   | 12 $\pm$ 2.6    |
|                | 4.88                               | -         | 84 $\pm$ 5.3   | 10 $\pm$ 1.7   | 31 $\pm$ 2.9   | 12 $\pm$ 1.0   | 13 $\pm$ 1.5    |
|                | 19.5                               | -         | 79 $\pm$ 5.0   | 9 $\pm$ 2.6    | 29 $\pm$ 4.6   | 13 $\pm$ 1.0   | 10 $\pm$ 1.0    |
|                | 78.1                               | -         | 80 $\pm$ 9.5   | 9 $\pm$ 1.7    | 26 $\pm$ 2.0   | 13 $\pm$ 1.2   | 11 $\pm$ 1.2    |
|                | 313                                | -         | 92 $\pm$ 7.0   | 8 $\pm$ 2.0    | 26 $\pm$ 4.0   | 13 $\pm$ 1.0   | 11 $\pm$ 2.0    |
|                | 1250                               | -         | 90 $\pm$ 4.6 † | 9 $\pm$ 1.5 †  | 28 $\pm$ 1.5 † | 14 $\pm$ 2.6 † | 7 $\pm$ 1.0 †   |
|                | 5000                               | -         | 76 $\pm$ 9.5 † | 7 $\pm$ 1.2 †  | 24 $\pm$ 3.2 † | 9 $\pm$ 0.6 †  | 8 $\pm$ 1.2 †   |
| 溶媒対照<br>(DMSO) | 0                                  | +         | 96 $\pm$ 3.1   | 9 $\pm$ 0.6    | 28 $\pm$ 3.2   | 21 $\pm$ 3.5   | 14 $\pm$ 1.7    |
| 検体             | 0.305                              | +         | 96 $\pm$ 5.1   | 8 $\pm$ 0.6    | 27 $\pm$ 3.1   | 20 $\pm$ 5.7   | 12 $\pm$ 1.2    |
|                | 1.22                               | +         | 100 $\pm$ 16.4 | 7 $\pm$ 1.5    | 31 $\pm$ 6.5   | 21 $\pm$ 3.2   | 12 $\pm$ 1.2    |
|                | 4.88                               | +         | 90 $\pm$ 7.5   | 10 $\pm$ 1.5   | 30 $\pm$ 5.2   | 15 $\pm$ 4.5   | 14 $\pm$ 2.6    |
|                | 19.5                               | +         | 85 $\pm$ 2.1   | 10 $\pm$ 1.0   | 24 $\pm$ 2.1   | 15 $\pm$ 4.0   | 13 $\pm$ 1.2    |
|                | 78.1                               | +         | 89 $\pm$ 5.6   | 11 $\pm$ 1.0   | 27 $\pm$ 2.0   | 18 $\pm$ 4.0   | 13 $\pm$ 2.5    |
|                | 313                                | +         | 82 $\pm$ 5.5   | 10 $\pm$ 1.2   | 30 $\pm$ 3.6   | 16 $\pm$ 2.3   | 11 $\pm$ 3.1    |
|                | 1250                               | +         | 83 $\pm$ 0.6 † | 6 $\pm$ 0.6 †  | 26 $\pm$ 2.9 † | 17 $\pm$ 2.1 † | 7 $\pm$ 2.1 †   |
|                | 5000                               | +         | 87 $\pm$ 6.6 † | 9 $\pm$ 1.2 †  | 30 $\pm$ 1.0 † | 12 $\pm$ 3.5 † | 7 $\pm$ 1.7 †   |
| 陽性対照           | AF-2                               | 0.01      | -              | 475 $\pm$ 20.0 |                | 334 $\pm$ 18.2 |                 |
|                |                                    | 0.1       | -              |                |                | 363 $\pm$ 10.7 |                 |
|                | SAZ                                | 0.5       | -              |                | 319 $\pm$ 10.7 |                |                 |
|                | ICR-191                            | 1.0       | -              |                |                |                | 1147 $\pm$ 60.2 |
|                | B[a]P                              | 5.0       | +              | 527 $\pm$ 12.8 |                | 355 $\pm$ 14.0 | 107 $\pm$ 4.4   |
|                | 2AA                                | 2.0       | +              |                | 111 $\pm$ 8.4  |                |                 |
|                |                                    | 10.0      | +              |                |                | 457 $\pm$ 15.9 |                 |

数値は3反復の平均値 $\pm$ 標準偏差

AF-2 : 2-(2-Furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide

SAZ : Sodium azide

ICR-191 : 2-Methoxy-6-chloro-9-[3-(2-chloroethyl)-aminopropylamino]acridine $\cdot$ 2HCl

B[a]P : Benzo[a]pyrene

2AA : 2-Aminoanthracene

† : 白色の析出物が確認された。なお、生育阻害は全検体処理群で認められなかった。



2回目試験

| 薬物             | 検体用量<br>( $\mu\text{g}/\text{皿}$ ) | S9-<br>mix | 復帰変異コロニー数/皿     |                |                |                |                 |
|----------------|------------------------------------|------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|
|                |                                    |            | 塩基置換型           |                |                | フレームシフト型       |                 |
|                |                                    |            | TA 100          | TA 1535        | WP2 uvrA       | TA 98          | TA 1537         |
| 溶媒対照<br>(DMSO) | 0                                  | -          | 89 $\pm$ 7.5    | 11 $\pm$ 1.5   | 29 $\pm$ 2.1   | 20 $\pm$ 1.5   | 15 $\pm$ 2.0    |
| 検体             | 156                                | -          | 86 $\pm$ 6.4    | 11 $\pm$ 1.0   | 30 $\pm$ 5.5   | 17 $\pm$ 4.2   | 13 $\pm$ 2.1    |
|                | 313                                | -          | 91 $\pm$ 8.9    | 9 $\pm$ 3.2    | 24 $\pm$ 1.5   | 15 $\pm$ 3.5   | 12 $\pm$ 2.6    |
|                | 625                                | -          | 100 $\pm$ 3.2 † | 11 $\pm$ 1.0 † | 23 $\pm$ 1.7 † | 14 $\pm$ 1.5 † | 9 $\pm$ 0.6 †   |
|                | 1250                               | -          | 85 $\pm$ 11.0 † | 12 $\pm$ 0.6 † | 22 $\pm$ 4.4 † | 12 $\pm$ 1.5 † | 12 $\pm$ 1.7 †  |
|                | 2500                               | -          | 82 $\pm$ 5.1 †  | 9 $\pm$ 2.1 †  | 24 $\pm$ 1.2 † | 12 $\pm$ 2.9 † | 10 $\pm$ 1.7 †  |
|                | 5000                               | -          | 81 $\pm$ 16.0 † | 8 $\pm$ 1.5 †  | 18 $\pm$ 1.5 † | 12 $\pm$ 0.6 † | 9 $\pm$ 0.6 †   |
| 溶媒対照<br>(DMSO) | 0                                  | +          | 102 $\pm$ 5.7   | 11 $\pm$ 1.2   | 28 $\pm$ 2.0   | 24 $\pm$ 2.0   | 15 $\pm$ 2.6    |
| 検体             | 156                                | +          | 88 $\pm$ 10.2   | 11 $\pm$ 2.5   | 35 $\pm$ 2.9   | 18 $\pm$ 3.1   | 16 $\pm$ 2.5    |
|                | 313                                | +          | 81 $\pm$ 9.3    | 10 $\pm$ 1.7   | 26 $\pm$ 1.5   | 20 $\pm$ 3.5   | 13 $\pm$ 4.6    |
|                | 625                                | +          | 92 $\pm$ 14.2 † | 9 $\pm$ 1.2 †  | 30 $\pm$ 4.0 † | 17 $\pm$ 3.6 † | 12 $\pm$ 1.5 †  |
|                | 1250                               | +          | 99 $\pm$ 4.2 †  | 9 $\pm$ 2.6 †  | 26 $\pm$ 4.0 † | 14 $\pm$ 2.6 † | 10 $\pm$ 2.6 †  |
|                | 2500                               | +          | 92 $\pm$ 8.6 †  | 13 $\pm$ 0.6 † | 28 $\pm$ 1.2 † | 11 $\pm$ 1.5 † | 9 $\pm$ 1.2 †   |
|                | 5000                               | +          | 90 $\pm$ 7.1 †  | 8 $\pm$ 1.2 †  | 32 $\pm$ 3.5 † | 13 $\pm$ 3.1 † | 9 $\pm$ 1.0 †   |
| 陽性<br>対照       | AF-2                               | 0.01       | -               | 473 $\pm$ 8.0  |                | 364 $\pm$ 17.1 |                 |
|                |                                    | 0.1        | -               |                |                |                | 355 $\pm$ 10.6  |
|                | SAZ                                | 0.5        | -               |                | 342 $\pm$ 14.6 |                |                 |
|                | ICR-191                            | 1.0        | -               |                |                |                | 1206 $\pm$ 41.0 |
|                | B[a]P                              | 5.0        | +               | 486 $\pm$ 8.5  |                |                | 337 $\pm$ 9.3   |
|                | 2AA                                | 2.0        | +               |                | 104 $\pm$ 8.0  |                |                 |
|                |                                    | 10.0       | +               |                |                | 411 $\pm$ 8.7  |                 |

数値は3反復の平均値 $\pm$ 標準偏差

AF-2 : 2-(2-Furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide

SAZ : Sodium azide

ICR-191 : 2-Methoxy-6-chloro-9-[3-(2-chloroethyl)-aminopropylamino]acridine $\cdot$ 2HCl

B[a]P : Benzo[a]pyrene

2AA : 2-Aminoanthracene

† : 白色の析出物が確認された。なお、生育阻害は全検体処理群で認められなかった。

(資料 毒-71)

ピラクロニル代謝物

の細菌を用いる復帰突然変異試験

試験機関：ビー・エム・エル

[GLP 対応]

報告書作成年：2004 年

検体純度： % (w/w)

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

検体は DMSO に溶解し、濃度設定のための予備試験では 1.2~5000 µg/皿の範囲の 7 用量区、本試験では 156~5000 µg/皿の範囲の 6 用量区で実施した。なお、本試験は 2 回実施した。

用量設定：

試験結果：結果を次頁以降の表に示した。

使用した全ての検定菌株において、代謝活性化系の有無に係わらず、濃度設定試験及び本試験の全検体処理群で、溶媒対照と比較して 2 倍以上となる復帰突然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変異原物質 2-(2-Furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide (AF-2)、Sodium azide (NaN<sub>3</sub>)、2-Aminoanthracene (2AA)、Benzo[a]pyrene (B[a]P)、2-Methoxy-6-chloro-9-[3-(2-chloroethyl)-aminopropylamino]acridine · 2HCl (ICR-191) では、全ての検定菌株で明らかな復帰突然変異コロニー数の増加を示したことから、検定菌株の復帰突然変異誘発物質に対する反応は適切であったことが確認された。

結論：以上の結果から、本試験条件下において、本検体は細菌を用いる復帰突然変異試験において変異原性を有さないものと判断された。

本試験 1 回目

| 薬物             | 検体用量<br>( $\mu\text{g}/\text{皿}$ ) | S9<br>Mix | 復帰変異コロニー数/皿     |                |                |                |                  |
|----------------|------------------------------------|-----------|-----------------|----------------|----------------|----------------|------------------|
|                |                                    |           | 塩基置換型           |                |                | フレームシフト型       |                  |
|                |                                    |           | TA 100          | TA 1535        | WP2 uvrA       | TA 98          | TA 1537          |
| 溶媒対照<br>(DMSO) | 0                                  | -         | 106 $\pm$ 8.5   | 20 $\pm$ 1.5   | 29 $\pm$ 2.1   | 16 $\pm$ 1.2   | 11 $\pm$ 2.3     |
| 検体             | 156                                | -         | 114 $\pm$ 26.1  | /              | /              | 19 $\pm$ 1.7   | 8 $\pm$ 2.0      |
|                | 313                                | -         | 107 $\pm$ 13.4  | 19 $\pm$ 7.8   | 21 $\pm$ 4.0   | 24 $\pm$ 5.0   | 6 $\pm$ 2.6      |
|                | 625                                | -         | 113 $\pm$ 9.0   | 17 $\pm$ 0.6   | 23 $\pm$ 2.0   | 15 $\pm$ 2.5   | 8 $\pm$ 2.5      |
|                | 1250                               | -         | 115 $\pm$ 8.8   | 22 $\pm$ 3.5   | 20 $\pm$ 3.2   | 14 $\pm$ 2.6   | 6 $\pm$ 1.5      |
|                | 2500                               | -         | 102 $\pm$ 816.5 | 23 $\pm$ 4.2   | 21 $\pm$ 5.5   | 14 $\pm$ 2.0   | 7 $\pm$ 1.0*     |
|                | 5000 †                             | -         | 112 $\pm$ 21.5* | 16 $\pm$ 6.4   | 19 $\pm$ 5.1   | 13 $\pm$ 2.5*  | 8 $\pm$ 1.5*     |
| 溶媒対照<br>(DMSO) | 0                                  | +         | 111 $\pm$ 6.1   | 14 $\pm$ 6.1   | 33 $\pm$ 2.0   | 25 $\pm$ 4.2   | 17 $\pm$ 0.6     |
| 検体             | 156                                | +         | /               | /              | /              | /              | 14 $\pm$ 3.5     |
|                | 313                                | +         | 103 $\pm$ 14.6  | 8 $\pm$ 2.9    | 24 $\pm$ 5.5   | 24 $\pm$ 3.2   | 17 $\pm$ 2.5     |
|                | 625                                | +         | 119 $\pm$ 12.7  | 13 $\pm$ 2.9   | 29 $\pm$ 2.1   | 23 $\pm$ 3.8   | 17 $\pm$ 2.1     |
|                | 1250                               | +         | 118 $\pm$ 9.5   | 12 $\pm$ 2.1   | 24 $\pm$ 3.2   | 26 $\pm$ 3.5   | 13 $\pm$ 3.1     |
|                | 2500                               | +         | 108 $\pm$ 8.1   | 9 $\pm$ 1.2    | 25 $\pm$ 6.1   | 23 $\pm$ 1.2   | 8 $\pm$ 2.1*     |
|                | 5000                               | +         | 104 $\pm$ 10.1  | 10 $\pm$ 3.1   | 25 $\pm$ 4.0   | 22 $\pm$ 2.6   | 11 $\pm$ 1.2*    |
| 陽性対照           | AF-2                               | 0.01      | -               | 559 $\pm$ 34.5 | /              | 157 $\pm$ 16.7 | /                |
|                |                                    | 0.1       | -               | /              | /              | 548 $\pm$ 28.1 | /                |
|                | NaN <sub>3</sub>                   | 0.5       | -               | /              | 463 $\pm$ 46.9 | /              | /                |
|                | ICR-191                            | 1.0       | -               | /              | /              | /              | 2041 $\pm$ 163.8 |
|                | B[a]P                              | 5.0       | +               | 745 $\pm$ 16.3 | /              | /              | 214 $\pm$ 13.2   |
|                | 2AA                                | 2.0       | +               | /              | 357 $\pm$ 12.4 | /              | /                |
|                |                                    | 10.0      | +               | /              | /              | 479 $\pm$ 50.9 | /                |

数値は 3 反復の平均値 $\pm$ 標準偏差

AF-2 : 2-(2-Furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide

NaN<sub>3</sub> : Sodium azide

ICR-191 : 2-Methoxy-6-chloro-9-[3-(2-chloroethyl)-aminopropylamino]acridine $\cdot$ 2HCl

B[a]P : Benzo[a]pyrene

2AA : 2-Aminoanthracene

† : 白色の沈殿が確認された。

\* : 検体による生育阻害が認められた。

本試験 2 回目

| 薬物             | 検体用量<br>( $\mu\text{g}/\text{皿}$ ) | S9<br>Mix | 復帰変異コロニー数/皿    |                |                |                |                 |
|----------------|------------------------------------|-----------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|
|                |                                    |           | 塩基置換型          |                |                | フレームシフト型       |                 |
|                |                                    |           | TA 100         | TA 1535        | WP2 uvrA       | TA 98          | TA 1537         |
| 溶媒対照<br>(DMSO) | 0                                  | -         | 122 $\pm$ 7.8  | 17 $\pm$ 3.8   | 27 $\pm$ 6.0   | 17 $\pm$ 3.8   | 18 $\pm$ 3.8    |
| 検体             | 156                                |           | 104 $\pm$ 6.7  | /              | /              | 15 $\pm$ 2.6   | 15 $\pm$ 2.9    |
|                | 313                                | -         | 94 $\pm$ 7.8   | 15 $\pm$ 3.6   | 17 $\pm$ 2.1   | 18 $\pm$ 5.0   | 13 $\pm$ 2.6    |
|                | 625                                | -         | 105 $\pm$ 6.7  | 20 $\pm$ 3.1   | 18 $\pm$ 5.1   | 15 $\pm$ 1.0   | 13 $\pm$ 0.6    |
|                | 1250                               | -         | 95 $\pm$ 10.4  | 22 $\pm$ 0.0   | 21 $\pm$ 2.6   | 18 $\pm$ 1.2   | 16 $\pm$ 1.5    |
|                | 2500                               | -         | 100 $\pm$ 4.6  | 18 $\pm$ 3.6   | 20 $\pm$ 5.3   | 14 $\pm$ 3.6   | 10 $\pm$ 1.0*   |
|                | 5000 $\uparrow$                    | -         | 92 $\pm$ 6.0*  | 15 $\pm$ 2.6   | 22 $\pm$ 4.0   | 17 $\pm$ 3.8*  | 6 $\pm$ 1.7*    |
| 溶媒対照<br>(DMSO) | 0                                  | +         | 123 $\pm$ 8.9  | 12 $\pm$ 1.0   | 23 $\pm$ 3.6   | 31 $\pm$ 1.5   | 23 $\pm$ 0.6    |
| 検体             | 156                                |           | /              | /              | /              | /              | 18 $\pm$ 1.0    |
|                | 313                                | +         | 108 $\pm$ 3.8  | 9 $\pm$ 1.0    | 25 $\pm$ 4.5   | 22 $\pm$ 6.1   | 24 $\pm$ 1.0    |
|                | 625                                | +         | 96 $\pm$ 9.5   | 10 $\pm$ 2.1   | 22 $\pm$ 2.0   | 21 $\pm$ 2.9   | 22 $\pm$ 4.5    |
|                | 1250                               | +         | 100 $\pm$ 16.2 | 8 $\pm$ 2.5    | 22 $\pm$ 3.1   | 26 $\pm$ 2.1   | 19 $\pm$ 5.0    |
|                | 2500                               | +         | 103 $\pm$ 7.0  | 7 $\pm$ 2.6    | 25 $\pm$ 2.0   | 22 $\pm$ 0.6   | 13 $\pm$ 5.1*   |
|                | 5000                               | +         | 94 $\pm$ 8.5   | 8 $\pm$ 2.6    | 25 $\pm$ 2.1   | 21 $\pm$ 3.6   | 11 $\pm$ 4.0*   |
| 陽性対照           | AF-2                               | 0.01      | -              | 613 $\pm$ 12.1 | /              | 169 $\pm$ 6.5  | /               |
|                |                                    | 0.1       | -              | /              | /              | 592 $\pm$ 34.3 | /               |
|                | NaN <sub>3</sub>                   | 0.5       | -              | /              | 449 $\pm$ 8.0  | /              | /               |
|                | ICR-191                            | 1.0       | -              | /              | /              | /              | 2160 $\pm$ 33.2 |
|                | B[a]P                              | 5.0       | +              | 685 $\pm$ 39.7 | /              | /              | 200 $\pm$ 14.2  |
|                | 2AA                                | 2.0       | +              | /              | 322 $\pm$ 21.5 | /              | /               |
| 10.0           |                                    | +         | /              | /              | 530 $\pm$ 25.2 | /              |                 |

数値は 3 反復の平均値 $\pm$ 標準偏差

AF-2 : 2-(2-Furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide

NaN<sub>3</sub> : Sodium azide

ICR-191 : 2-Methoxy-6-chloro-9-[3-(2-chloroethyl)-aminopropylamino]acridine $\cdot$ 2HCl

B[a]P : Benzo[a]pyrene

2AA : 2-Aminoanthracene

$\uparrow$  : 白色の沈殿が確認された。

\* : 検体による生育阻害が認められた。

(資料 毒-42)

ピラクロニル代謝物の細菌を用いる復帰突然変異試験

試験機関：ビー・エム・エル

[GLP 対応]

報告書作成年：2004 年

検体純度： % (w/w)

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

検体は DMSO に溶解し、濃度設定のための予備試験では 1.2~5000 µg/皿の範囲の 7 用量区、本試験では 156~5000 µg/皿の範囲の 5 用量区で実施した。なお、本試験は 2 回実施した。

用量設定：

試験結果：結果を次頁以降の表に示した。

使用した全ての検定菌株において、代謝活性化系の有無に係わらず、濃度設定試験及び本試験の全検体処理群で、溶媒対照と比較して 2 倍以上となる復帰突然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変異原物質 2-(2-Furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide (AF-2)、Sodium azide (NaN<sub>3</sub>)、2-Aminoanthracene (2AA)、Benzo[a]pyrene (B[a]P)、2-Methoxy-6-chloro-9-[3-(2-chloroethyl)-aminopropylamino]acridine·2HCl (ICR-191) では、全ての検定菌株で明らかな復帰突然変異コロニー数の増加を示したことから、検定菌株の復帰突然変異誘発物質に対する反応は適切であったことが確認された。

結論：以上の結果から、本試験条件下において、本検体は細菌を用いる復帰突然変異試験において変異原性を有さないものと判断された。

本試験 1 回目

| 薬物             | 検体用量<br>( $\mu\text{g}/\text{皿}$ ) | S9<br>Mix | 復帰変異コロニー数/皿        |                |                |                |                  |
|----------------|------------------------------------|-----------|--------------------|----------------|----------------|----------------|------------------|
|                |                                    |           | 塩基置換型              |                |                | フレームシフト型       |                  |
|                |                                    |           | TA 100             | TA 1535        | WP2 uvrA       | TA 98          | TA 1537          |
| 溶媒対照<br>(DMSO) | 0                                  | -         | 111 $\pm$ 9.8      | 22 $\pm$ 1.5   | 24 $\pm$ 4.4   | 15 $\pm$ 1.5   | 17 $\pm$ 2.3     |
| 検体             | 156                                | -         | 108 $\pm$ 13.1     | /              | /              | /              | 18 $\pm$ 1.5     |
|                | 313                                | -         | 102 $\pm$ 8.7      | 20 $\pm$ 8.5   | 26 $\pm$ 2.6   | 14 $\pm$ 2.1   | 19 $\pm$ 1.2     |
|                | 625                                | -         | 119 $\pm$ 13.3     | 14 $\pm$ 1.2   | 25 $\pm$ 3.5   | 17 $\pm$ 1.7   | 12 $\pm$ 2.6     |
|                | 1250                               | -         | 119 $\pm$ 3.5 †    | 14 $\pm$ 2.6 † | 20 $\pm$ 1.0 † | 18 $\pm$ 1.5 † | 13 $\pm$ 3.2 †   |
|                | 2500                               | -         | 114 $\pm$ 10.4 †   | 20 $\pm$ 3.0 † | 24 $\pm$ 1.2 † | 17 $\pm$ 3.1 † | 16 $\pm$ 4.0 †   |
|                | 5000                               | -         | 124 $\pm$ 16.2 † * | 20 $\pm$ 5.0 † | 23 $\pm$ 2.6 † | 18 $\pm$ 5.1 † | 18 $\pm$ 2.1 † * |
| 溶媒対照<br>(DMSO) | 0                                  | +         | 109 $\pm$ 7.2      | 8 $\pm$ 1.5    | 27 $\pm$ 2.1   | 23 $\pm$ 2.6   | 29 $\pm$ 3.2     |
| 検体             | 313                                | +         | 126 $\pm$ 13.6     | 11 $\pm$ 2.1   | 23 $\pm$ 2.3   | 22 $\pm$ 1.2   | 24 $\pm$ 3.5     |
|                | 625                                | +         | 140 $\pm$ 5.0      | 8 $\pm$ 2.1    | 29 $\pm$ 3.2   | 25 $\pm$ 3.2   | 23 $\pm$ 4.5     |
|                | 1250                               | +         | 127 $\pm$ 5.9 †    | 8 $\pm$ 1.5 †  | 21 $\pm$ 5.5 † | 22 $\pm$ 4.6 † | 20 $\pm$ 7.8 †   |
|                | 2500                               | +         | 131 $\pm$ 12.0 †   | 8 $\pm$ 2.5 †  | 26 $\pm$ 1.2 † | 29 $\pm$ 1.5 † | 19 $\pm$ 3.1 †   |
|                | 5000                               | +         | 151 $\pm$ 5.6 †    | 9 $\pm$ 2.6 †  | 34 $\pm$ 3.2 † | 27 $\pm$ 1.5 † | 17 $\pm$ 5.2 †   |
| 陽性対照           | AF-2                               | 0.01      | -                  | 629 $\pm$ 25.1 | /              | 132 $\pm$ 14.6 | /                |
|                |                                    | 0.1       | -                  | /              | /              | 603 $\pm$ 5.6  | /                |
|                | NaN <sub>3</sub>                   | 0.5       | -                  | /              | 432 $\pm$ 13.6 | /              | /                |
|                | ICR-191                            | 1.0       | -                  | /              | /              | /              | 2124 $\pm$ 50.1  |
|                | B[a]P                              | 5.0       | +                  | 692 $\pm$ 23.5 | /              | /              | 189 $\pm$ 16.8   |
|                | 2AA                                | 2.0       | +                  | /              | 318 $\pm$ 10.8 | /              | /                |
| 10.0           |                                    | +         | /                  | /              | 470 $\pm$ 45.0 | /              |                  |

数値は 3 反復の平均値 $\pm$ 標準偏差

AF-2:2-(2-Furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide

NaN<sub>3</sub>:Sodium azide

ICR-191:2-Methoxy-6-chloro-9-[3-(2-chloroethyl)-aminopropylamino]acridine·2HCl

B[a]P:Benzo[a]pyrene (B[a]P)

2AA:2-Aminoanthracene

† : 白色の析出物が確認された。

\* : 生育阻害が認められた。

本試験 2 回目

| 薬物             | 検体用量<br>( $\mu\text{g}/\text{皿}$ ) | S9<br>Mix | 復帰変異コロニー数/皿        |                |                |                |                  |
|----------------|------------------------------------|-----------|--------------------|----------------|----------------|----------------|------------------|
|                |                                    |           | 塩基置換型              |                |                | フレームシフト型       |                  |
|                |                                    |           | TA 100             | TA 1535        | WP2 uvrA       | TA 98          | TA 1537          |
| 溶媒対照<br>(DMSO) | 0                                  | -         | 100 $\pm$ 10.3     | 14 $\pm$ 3.1   | 23 $\pm$ 5.8   | 16 $\pm$ 1.7   | 10 $\pm$ 1.5     |
| 検体             | 156                                | -         | 119 $\pm$ 8.1      | /              | /              | /              | 11 $\pm$ 1.0     |
|                | 313                                | -         | 108 $\pm$ 13.2     | 12 $\pm$ 2.5   | 26 $\pm$ 8.1   | 10 $\pm$ 1.5   | 15 $\pm$ 3.8     |
|                | 625                                | -         | 99 $\pm$ 7.8       | 10 $\pm$ 0.6   | 21 $\pm$ 2.5   | 19 $\pm$ 1.0   | 13 $\pm$ 2.0     |
|                | 1250                               | -         | 107 $\pm$ 7.0 †    | 15 $\pm$ 2.1 † | 23 $\pm$ 2.9 † | 14 $\pm$ 2.3 † | 7 $\pm$ 1.2 †    |
|                | 2500                               | -         | 124 $\pm$ 7.5 †    | 14 $\pm$ 3.2 † | 25 $\pm$ 4.0 † | 21 $\pm$ 3.1 † | 8 $\pm$ 3.2 †    |
|                | 5000                               | -         | 126 $\pm$ 10.6 † * | 14 $\pm$ 3.5 † | 28 $\pm$ 2.1 † | 16 $\pm$ 2.5 † | 9 $\pm$ 2.6 † *  |
| 溶媒対照<br>(DMSO) | 0                                  | +         | 103 $\pm$ 4.9      | 9 $\pm$ 1.5    | 28 $\pm$ 2.1   | 29 $\pm$ 2.1   | 23 $\pm$ 5.5     |
| 検体             | 313                                | +         | 113 $\pm$ 16.7     | 9 $\pm$ 2.1    | 27 $\pm$ 4.6   | 25 $\pm$ 2.1   | 17 $\pm$ 2.5     |
|                | 625                                | +         | 124 $\pm$ 4.0      | 7 $\pm$ 1.2    | 25 $\pm$ 4.7   | 20 $\pm$ 3.0   | 19 $\pm$ 1.5     |
|                | 1250                               | +         | 127 $\pm$ 10.4 †   | 9 $\pm$ 1.0 †  | 28 $\pm$ 4.7 † | 24 $\pm$ 2.1 † | 17 $\pm$ 5.3 †   |
|                | 2500                               | +         | 142 $\pm$ 13.0 †   | 11 $\pm$ 2.1 † | 29 $\pm$ 5.1 † | 25 $\pm$ 3.8 † | 16 $\pm$ 3.8 †   |
|                | 5000                               | +         | 155 $\pm$ 7.8 †    | 12 $\pm$ 4.0 † | 29 $\pm$ 3.1 † | 21 $\pm$ 2.1 † | 15 $\pm$ 3.6 †   |
| 陽性<br>対照       | AF-2                               | 0.01      | -                  | 614 $\pm$ 37.4 | /              | 145 $\pm$ 7.0  | /                |
|                |                                    | 0.1       | -                  | /              | /              | 546 $\pm$ 12.1 | /                |
|                | NaN <sub>3</sub>                   | 0.5       | -                  | /              | 426 $\pm$ 10.8 | /              | /                |
|                | ICR-191                            | 1.0       | -                  | /              | /              | /              | 2025 $\pm$ 155.4 |
|                | B[a]P                              | 5.0       | +                  | 765 $\pm$ 32.5 | /              | /              | 198 $\pm$ 7.0    |
|                | 2AA                                | 2.0       | +                  | /              | 376 $\pm$ 7.0  | /              | /                |
|                |                                    | 10.0      | +                  | /              | /              | 486 $\pm$ 45.2 | /                |

数値は 3 反復の平均値 $\pm$ 標準偏差

AF-2 : 2-(2-Furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide

NaN<sub>3</sub> : Sodium azide

ICR-191 : 2-Methoxy-6-chloro-9-[3-(2-chloroethyl)-aminopropylamino]acridine $\cdot$ 2HCl

B[a]P : Benzo[a]pyrene (B[a]P)

2AA : 2-Aminoanthracene

† : 白色の析出物が確認された。

\* : 生育阻害が認められた。

### 3. 製剤

(資料 毒-43)

ピラクロンフロアブル (ピラクロニル 3.6%水和剤) のラットにおける急性経口毒性試験

試験機関：化合物安全性研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：2004 年

検 体：ピラクロンフロアブル (ロット番号 UM16018)

|      |          |        |
|------|----------|--------|
| [組成] | ピラクロニル   | 3.6%   |
|      | 水・界面活性剤等 | 96.4%  |
|      |          | 100.0% |

供試動物：Sprague-Dawley 系 SPF ラット [Crj:CD (SD) IGS]、8 週齢 (入荷時)

投与時体重；201~218 g、1 群雌 3 匹

観察期間：14 日間

投与方法：検体を精秤し、所定の濃度となるように精製水を用いて懸濁させ、一晚絶食させたラットに、胃ゾンデを用いて 10 mL/kg 体重を 1 回強制経口投与した。

観察項目：一般状態及び死亡の有無を 14 日間毎日観察した。また体重を、0 (投与日の投与前)、投与後 1、3、5、7、10 及び 14 日 (剖検日) に測定し、投与後 14 日にエーテル麻酔下で安楽死させ、体外表を観察した後、全身の器官・組織を肉眼的に観察した。

結 果：以下の表に示した。

| 試験方法                       | 毒性等級法           |
|----------------------------|-----------------|
| 投与方法                       | 経 口             |
| 投与量 (mg/kg)                | 2000、2000 (投与順) |
| LD <sub>50</sub> (mg/kg)   | >2000           |
| 死亡開始及び終了時間                 | 死亡例なし           |
| 症状発現及び消失時間                 | 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            |

2000 mg/kg 投与群の全例 (2 回繰り返しの合計 6 例) で、投与後に一般状態の変化はまったく認められず、死亡例もなかった。また、体重推移及び剖検所見にも異常は認められなかった。



(資料 毒-44)

ピラクロフロアブル (ピラクロニル 3.6%水和剤) のラットにおける急性経皮毒性試験

試験機関：化合物安全性研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：2004 年

検 体：ピラクロフロアブル (ロット番号 UM16018)

|      |          |        |
|------|----------|--------|
| [組成] | ピラクロニル   | 3.6%   |
|      | 水・界面活性剤等 | 96.4%  |
|      |          | 100.0% |

供試動物：Sprague-Dawley 系 SPF ラット [Crj:CD (SD) IGS]、8 週齢 (投与時)

投与時体重；雄 239～263 g、雌 201～215 g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間：14 日間

投与方法：投与前日に動物の肩甲骨部被毛の 4×5 cm を剪毛及び剃毛し、投与日の 9:00 から 10:00 の間に、リント布 (4×5 cm) に塗布した検体または対照物質 (精製水) を、肩甲骨部に貼付し、ポリエチレンフィルムで覆った後に粘着テープで被覆した。貼付後約 24 時間 (投与後 1 日) に粘着テープ、リント布等を除去し、背部皮膚に残存する検体または対照物質を精製水により清拭した。

観察項目：全例について動物の生死、外観、行動等を、貼付開始日 (投与 0 日) の貼付前、貼付直後から貼付後 1 時間まで連続して観察し、以降は貼付後 2 及び 4 時間に観察した。投与後 1 日から 13 日までは毎日午前及び午後の少なくとも 2 回、投与後 14 日は午前中に 1 回、皮膚反応を含めて観察した。また、体重を、0 (投与日の投与前)、投与後 1、3、5、7、10 及び 14 日 (剖検日) に測定し、投与後 14 日に体外表を観察した後、エーテル麻酔下で安楽死させ、全身の器官・組織を肉眼的に観察した。

結 果：以下の表に示した。

| 投与方法                       | 経皮     |   |
|----------------------------|--------|---|
|                            | 雄      | 雌 |
| 性別                         |        |   |
| 投与量 (mg/kg)                | 0、2000 |   |
| LD <sub>50</sub> (mg/kg)   | >2000  |   |
| 死亡開始及び終了時間                 | 死亡例なし  |   |
| 症状発現及び消失時間                 | 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   |   |

2000 mg/kg 投与群では、投与後に一般状態の変化はまったく認められず、死亡例も認められなかった。また、体重推移及び剖検所見にも異常は認められなかった。

(資料 毒-45)

ピラクロフロアブル (ピラクロニル 3.6%水和剤) のウサギを用いた皮膚刺激性試験

試験機関：化合物安全性研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：2004 年

検 体：ピラクロフロアブル (ロット番号 UM16018)

|      |          |        |
|------|----------|--------|
| [組成] | ピラクロニル   | 3.6%   |
|      | 水・界面活性剤等 | 96.4%  |
|      |          | <hr/>  |
|      |          | 100.0% |

供試動物：日本白色種ウサギ (Kbs: JW)、16～18 週齢 (入荷時)、1 群雌 3 匹  
投与時体重；4.08～4.34 kg

観察期間：3 日間

投与方法：検体 0.5 mL を塗布した 2.54×2.54 cm のリント布を、剪毛及び剃毛した動物の背部左側皮膚に 4 時間、半閉塞貼付した。皮膚に残った検体は微温湯 (精製水) を浸した脱脂綿を用いて拭き取った。なお、右側皮膚には対照として精製水 0.5 mL を検体と同様に投与した。

観察項目：貼付終了後 1、24、48 及び 72 時間に投与部分の刺激性変化 (紅斑、痂皮、浮腫) の有無等を観察した。皮膚の変化は農水省ガイドラインに従って採点して刺激性を評価した。また、投与日から皮膚観察終了日まで一般状態を 1 日 1 回観察し、体重を 2 回 (投与日と観察終了日に) 測定した。

結 果：観察した刺激性変化の採点は次表に示した。

全例 (3 匹) とも、いずれの観察時点においても皮膚反応は認められなかった。  
なお、いずれの動物にも一般状態及び体重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協友アグリ株式会社にある。

| 動物番号 | 項目    | 最高評点 | 観察時間 (時間) |     |     |     |
|------|-------|------|-----------|-----|-----|-----|
|      |       |      | 1         | 24  | 48  | 72  |
| 101  | 紅斑・痂皮 | 4    | 0         | 0   | 0   | 0   |
|      | 浮腫    | 4    | 0         | 0   | 0   | 0   |
| 102  | 紅斑・痂皮 | 4    | 0         | 0   | 0   | 0   |
|      | 浮腫    | 4    | 0         | 0   | 0   | 0   |
| 103  | 紅斑・痂皮 | 4    | 0         | 0   | 0   | 0   |
|      | 浮腫    | 4    | 0         | 0   | 0   | 0   |
| 合計   | 紅斑・痂皮 | 12   | 0         | 0   | 0   | 0   |
|      | 浮腫    | 12   | 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 |

結論：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。

(資料 毒-46)

ピラクロフロアブル (ピラクロニル 3.6%水和剤) のウサギを用いた眼刺激性試験

試験機関：化合物安全性研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：2004 年

検 体：ピラクロフロアブル (ロット番号 UM16018)

|      |          |        |
|------|----------|--------|
| [組成] | ピラクロニル   | 3.6%   |
|      | 水・界面活性剤等 | 96.4%  |
|      |          | <hr/>  |
|      |          | 100.0% |

供試動物：日本白色種ウサギ (Kbs: JW)、8~9 週齢 (入荷時)、1 群雄 3 匹  
投与時体重；1.90~2.10 kg

観察期間：4 日間

投与方法：検体 0.1 mL を左眼に投与し、3 匹は投与 30 秒後に微温湯 (日本薬局方注射用水) で洗眼した。他の 3 匹については洗眼しなかった。右眼は無処置対照とした。

観察項目：検体投与後 1、24、48、72 及び 96 時間後に前眼部 (角膜、虹彩及び結膜) を肉眼的及び検眼鏡的に観察した。眼の変化は Draize 法に従って採点し、刺激性の程度は Kay and Calandra の眼粘膜刺激性分類法 (1962 年) で区分した。また、投与日から眼観察終了日までの期間中に一般状態を 1 日 1 回観察し、体重を 2 回 (投与日と観察終了日に) 測定した。

結 果：観察された刺激性変化の採点を次頁の表に示した。

非洗眼群；投与後 1 時間の観察で結膜の発赤が 3 例中 1 例に認められたが、投与後 24 時間までに回復した。刺激性の程度は「實際上刺激性なし」と判定された。

洗眼群；投与後 1 時間の観察で結膜の発赤が 3 例中 2 例に認められ、うち 1 例には結膜の浮腫も認められたが、いずれも投与後 24 時間までに回復した。刺激性の程度は「實際上刺激性なし」と判定された。

対照眼においては、いずれの動物にも変化は認められなかった。なお、いずれの動物にも一般状態及び体重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わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

| 観察項目            |          |     | 最高<br>評点 | 適用後時間 |     |     |    |
|-----------------|----------|-----|----------|-------|-----|-----|----|
|                 |          |     |          | 1     | 24  | 48  | 72 |
| 動物<br>番号<br>101 | 角膜<br>混濁 | 程度  | 4        | 0     | 0   | 0   | 0  |
|                 |          | 広さ  | 4        | 0     | 0   | 0   | 0  |
|                 | 点数 I     |     | 80       | 0     | 0   | 0   | 0  |
|                 | 虹彩       |     | 2        | 0     | 0   | 0   | 0  |
|                 | 点数 II    |     | 10       | 0     | 0   | 0   | 0  |
|                 | 結膜       | 発赤  | 3        | 0     | 0   | 0   | 0  |
|                 |          | 浮腫  | 4        | 0     | 0   | 0   | 0  |
|                 |          | 分泌物 | 3        | 0     | 0   | 0   | 0  |
|                 | 点数 III   |     | 20       | 0     | 0   | 0   | 0  |
|                 | 合計評点     |     | 110      | 0     | 0   | 0   | 0  |
| 動物<br>番号<br>102 | 角膜<br>混濁 | 程度  | 4        | 0     | 0   | 0   | 0  |
|                 |          | 広さ  | 4        | 0     | 0   | 0   | 0  |
|                 | 点数 I     |     | 80       | 0     | 0   | 0   | 0  |
|                 | 虹彩       |     | 2        | 0     | 0   | 0   | 0  |
|                 | 点数 II    |     | 10       | 0     | 0   | 0   | 0  |
|                 | 結膜       | 発赤  | 3        | 0     | 0   | 0   | 0  |
|                 |          | 浮腫  | 4        | 0     | 0   | 0   | 0  |
|                 |          | 分泌物 | 3        | 0     | 0   | 0   | 0  |
|                 | 点数 III   |     | 20       | 0     | 0   | 0   | 0  |
|                 | 合計評点     |     | 110      | 0     | 0   | 0   | 0  |
| 動物<br>番号<br>103 | 角膜<br>混濁 | 程度  | 4        | 0     | 0   | 0   | 0  |
|                 |          | 広さ  | 4        | 0     | 0   | 0   | 0  |
|                 | 点数 I     |     | 80       | 0     | 0   | 0   | 0  |
|                 | 虹彩       |     | 2        | 0     | 0   | 0   | 0  |
|                 | 点数 II    |     | 10       | 0     | 0   | 0   | 0  |
|                 | 結膜       | 発赤  | 3        | 1     | 0   | 0   | 0  |
|                 |          | 浮腫  | 4        | 0     | 0   | 0   | 0  |
|                 |          | 分泌物 | 3        | 0     | 0   | 0   | 0  |
|                 | 点数 III   |     | 20       | 2     | 0   | 0   | 0  |
|                 | 合計評点     |     | 110      | 2     | 0   | 0   | 0  |
| 合計評点の 3 匹計      |          | 330 | 2        | 0     | 0   | 0   |    |
| 合計評点の 3 匹平均     |          | 110 | 0.7      | 0.0   | 0.0 | 0.0 |    |

点数 I：程度×広さ×5

点数 II：虹彩×5

点数 III：（発赤＋浮腫＋分泌物）×2

合計評点：点数 I＋点数 II＋点数 III

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

| 観 察 項 目     |          |     | 最高評点 | 投与後時間 (h) |     |     |     |     |
|-------------|----------|-----|------|-----------|-----|-----|-----|-----|
|             |          |     |      | 1         | 24  | 48  | 72  | 96  |
| 洗<br>眼<br>群 | 角膜<br>混濁 | 程度  | 4    | 0.0       | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
|             |          | 広さ  | 4    | 0.0       | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
|             | 点数 I     |     | 80   | 0.0       | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
|             | 虹彩       |     | 2    | 0.0       | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
|             | 点数 II    |     | 10   | 0.0       | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
|             | 結膜       | 発赤  | 3    | 0.7       | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
|             |          | 浮腫  | 4    | 0.3       | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
|             |          | 分泌物 | 3    | 0.0       | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
|             | 点数 III   |     | 20   | 2.0       | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
|             | 合計       |     | 110  | 2.0       | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |

数値は 3 匹の平均

点数 I : 程度×広さ×5

点数 II : 虹彩×5

点数 III : (発赤+浮腫+分泌物) ×2

合計評点 : 点数 I+点数 II+点数 III

結 論 : 以上の結果から、本検体はウサギの眼粘膜に対して、「刺激性なし」と判断された。

(資料 毒-47)

ピラクロフロアブル (ピラクロニル 3.6%水和剤) のモルモットを用いた皮膚感作性試験

試験機関：化合物安全性研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：2004 年

検 体：ピラクロフロアブル (ロット番号 UM16018)

|      |          |        |
|------|----------|--------|
| [組成] | ピラクロニル   | 3.6%   |
|      | 水・界面活性剤等 | 96.4%  |
|      |          | 100.0% |

供試動物：ハートレー系モルモット (Jla:Hartley)、4 週齢 (入荷時)

感作開始時体重；326～384 g

検体感作群雄 20 匹、非感作群雄 10 匹、陽性対照群雄 10 匹

観察期間：惹起適用終了後 48 時間

試験操作：Buehler 法

投与量設定根拠；100%、50%、25%及び 12.5%濃度 (媒体:日本薬局方精製水) の検体を 6 時間閉塞貼付した予備試験を行い、感作に用いる濃度は、軽度から中等度の皮膚刺激性を示す最高濃度 (農水省ガイドラインの評価基準で評点 2 を超えない最高濃度) の 100%とし、惹起に用いる濃度は皮膚刺激性を示さない最高濃度の 100%とした。

感 作；検体感作群には検体を 0.2 mL、非感作群には精製水を 0.2 mL、陽性対照群には 0.5%DNCB 溶液 0.2 mL を左側腹部皮膚 (2.4×2.4 cm) に 6 時間閉塞貼付した。この処理は感作開始日、感作開始後 7 日及び 14 日の計 3 回行った。

惹 起；最終感作後 14 日に、検体感作群及び非感作群には検体 0.2 mL、陽性対照群には 0.1%DNCB 溶液 0.2 mL をリント布 (2.4×2.4 cm) に塗布し剪毛及び剃毛した右側腹部皮膚に 6 時間閉塞貼付した。

観察項目：惹起のパッチ除去後 24 及び 48 時間に投与部位の紅斑及び浮腫等の皮膚反応を肉眼的に観察し、農水省ガイドラインに従って採点した。また、感作開始から惹起後の皮膚反応観察終了まで一般状態を 1 日 1 回観察し、体重を 1 週間に 1 回の頻度で測定した。

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次頁の表に示した。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

検体感作群及び非感作群では、いずれの観察時点においても皮膚反応は認められなかった。

一方、陽性対照群においては、惹起のパッチ除去後 24 時間の観察で評点 1~3、惹起のパッチ除去後 48 時間の観察で平均評点 1~2 の皮膚反応がみられ、陽性率は 100%であった。

また、観察期間中、いずれの動物にも一般状態及び体重に異常は認められなかった。

| 群    | 感作濃度 (%) | 惹起濃度 (%) | 供試動物数 | 皮膚反応動物数 |   |   |   |       |        |   |   |   |       | 陽性率 (%) |       |
|------|----------|----------|-------|---------|---|---|---|-------|--------|---|---|---|-------|---------|-------|
|      |          |          |       | 24 時間後  |   |   |   |       | 48 時間後 |   |   |   |       |         |       |
|      |          |          |       | 皮膚反応評点  |   |   |   | 計     | 皮膚反応評点 |   |   |   | 計     | 24 時間   | 48 時間 |
|      |          |          |       | 0       | 1 | 2 | 3 |       | 0      | 1 | 2 | 3 |       |         |       |
| 検体   | 100      | 100      | 20    | 20      | 0 | 0 | 0 | 0/20  | 20     | 0 | 0 | 0 | 0/20  | 0       | 0     |
|      | 0        | 100      | 10    | 10      | 0 | 0 | 0 | 0/10  | 10     | 0 | 0 | 0 | 0/10  | 0       | 0     |
| 陽性対照 | 0.5      | 0.1      | 10    | 0       | 3 | 3 | 4 | 10/10 | 0      | 3 | 7 | 0 | 10/10 | 100     | 100   |

陽性対照：DNCB (2,4-Dinitrochlorobenzene)

結論：以上の結果から、本検体はモルモットに対して「皮膚感作性なし」と判断された。



(資料 毒-48)

ピラクロン 1 キロ粒剤 (ピラクロニル 1.8%粒剤) のラットにおける急性経口毒性試験

試験機関：化合物安全性研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：2004 年

検 体：ピラクロン 1 キロ粒剤 (ロット番号 UM16019)

|      |              |        |
|------|--------------|--------|
| [組成] | ピラクロニル       | 1.8%   |
|      | 界面活性剤・鉱物質微粉等 | 98.2%  |
|      |              | 100.0% |

供試動物：Sprague-Dawley 系 SPF ラット [Crj:CD (SD) IGS]、8 週齢 (入荷時)

投与時体重；192～205 g、1 群雌 3 匹

観察期間：14 日間

投与方法：検体を精秤し、所定の濃度となるように精製水を用いて懸濁させ、一晚絶食させたラットに、胃ゾンデを用いて 10 mL/kg 体重を 1 回強制経口投与した。

観察項目：一般状態及び死亡の有無を 14 日間毎日観察した。また、体重を、0 (投与日の投与前)、投与後 1、3、5、7、10 及び 14 日 (剖検日) に測定し、投与後 14 日にエーテル麻酔下で安楽死させ、体外表を観察した後、全身の器官・組織を肉眼的に観察した。

結 果：以下の表に示した。

| 試験方法                       | 毒性等級法           |
|----------------------------|-----------------|
| 投与方法                       | 経 口             |
| 投与量 (mg/kg)                | 2000、2000 (投与順) |
| LD <sub>50</sub> (mg/kg)   | >2000           |
| 死亡開始及び終了時間                 | 死亡例なし           |
| 症状発現及び消失時間                 | 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            |

2000 mg/kg 投与群の全例 (2 回繰り返しの合計 6 例) で、投与後に一般状態の変化はまったく認められず、死亡例もなかった。また、体重推移及び剖検所見にも異常は認められなかった。

(資料 毒-49)

ピラクロン1キロ粒剤 (ピラクロニル 1.8%粒剤) のラットにおける急性経皮毒性試験

試験機関：化合物安全性研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：2004年

検 体：ピラクロン1キロ粒剤 (ロット番号 UM16019)

|      |              |        |
|------|--------------|--------|
| [組成] | ピラクロニル       | 1.8%   |
|      | 界面活性剤・鋳物質微粉等 | 98.2%  |
|      |              | 100.0% |

供試動物：Sprague-Dawley系 SPF ラット [Crj:CD (SD) IGS]、8週齢 (投与時)

投与時体重；雄 249～269 g、雌 206～215 g、1群雌雄各5匹

観察期間：14日間

投与方法：投与前日に動物の肩甲骨部被毛の4×5 cmを剪毛及び剃毛し、投与日の9:30から11:00の間に、リント布 (4×5 cm) に塗布した検体または対照物質 (精製水) を、肩甲骨部に貼付し、ポリエチレンフィルムで覆った後に粘着テープで被覆した。貼付後約24時間 (投与後1日) に粘着テープ、リント布等を除去し、背部皮膚に残存する検体または対照物質を精製水により清拭した。

観察項目：全例について動物の生死、外観、行動等を、貼付開始日 (投与0日) の貼付前、貼付直後から貼付後1時間まで連続して観察し、以降は貼付後2及び4時間に観察した。投与後1日から13日までは毎日午前及び午後の少なくとも2回、投与後14日は午前中に1回、皮膚反応を含めて観察した。また、体重を、0 (投与日の投与前)、投与後1、3、5、7、10及び14日 (剖検日) に測定し、投与後14日に体外表を観察した後、エーテル麻酔下で安楽死させ、全身の器官・組織を肉眼的に観察した。

結 果：以下の表に示した。

| 投与方法                       | 経皮                      |   |
|----------------------------|-------------------------|---|
|                            | 雄                       | 雌 |
| 性別                         |                         |   |
| 投与量 (mg/kg)                | 0、2000                  |   |
| LD <sub>50</sub> (mg/kg)   | >2000                   |   |
| 死亡開始及び終了時間                 | 死亡例なし                   |   |
| 症状発現及び消失時間                 | 貼付除去直後*から<br>投与開始後2日目まで |   |
| 毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg) | 2000                    |   |
| 死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)  | 2000                    |   |

\*：投与開始後1日

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

2000 mg/kg 投与群の雌雄いずれも全身状態に異常はみられなかったが、投与後 1 日に雌雄全例で投与部位に紅斑が認められた。しかし、この紅斑に継続性はなく、投与後 2 日には消失した。なお、体重推移及び剖検所見に異常は認められなかった。

(資料 毒-50)

ピラクロン 1 キロ粒剤 (ピラクロニル 1.8%粒剤) のウサギを用いた皮膚刺激性試験

試験機関：化合物安全性研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：2004 年

検 体：ピラクロン 1 キロ粒剤 (ロット番号 UM16019)

|      |              |        |
|------|--------------|--------|
| [組成] | ピラクロニル       | 1.8%   |
|      | 界面活性剤・鉱物質微粉等 | 98.2%  |
|      |              | 100.0% |

供試動物：日本白色種ウサギ (Kbs: JW)、18~20 週齢 (投与時)、1 群雌 3 匹  
投与時体重；4.38~4.44 kg

観察期間：3 日間

投与方法：検体 0.5 g (微粉末にして精製水 0.25 g にて湿潤) を 2.54×2.54 cm のリント布に均一に塗付し、剪毛及び剃毛した動物の背部左側皮膚に 4 時間、半閉塞貼付した。その後残存する検体は微温湯 (精製水) を浸した脱脂綿を用いて拭き取った。なお、右側皮膚には対照として精製水 0.75 mL を検体と同様に投与した。

観察項目：貼付終了後 1、24、48 及び 72 時間に投与部分の刺激性変化 (紅斑、痂皮、浮腫) を観察した。皮膚の変化は農林水産省ガイドラインに従って採点して刺激性を評価した。また、投与日から皮膚観察終了日まで一般状態を 1 日 1 回観察し、体重を 2 回 (投与日と観察終了日に) 測定した。

結 果：検体適用後の刺激性変化の採点を次表に示した。  
観察期間中、検体を適用したいずれの皮膚にも異常は認められなかった。また、対照部位においても異常は認められなかった。なお、いずれの動物にも一般状態及び体重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わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

| 動物番号 | 項目    | 最高評点 | 観察時間 (時間) |     |     |     |
|------|-------|------|-----------|-----|-----|-----|
|      |       |      | 1         | 24  | 48  | 72  |
| 101  | 紅斑・痂皮 | 4    | 0         | 0   | 0   | 0   |
|      | 浮腫    | 4    | 0         | 0   | 0   | 0   |
| 102  | 紅斑・痂皮 | 4    | 0         | 0   | 0   | 0   |
|      | 浮腫    | 4    | 0         | 0   | 0   | 0   |
| 103  | 紅斑・痂皮 | 4    | 0         | 0   | 0   | 0   |
|      | 浮腫    | 4    | 0         | 0   | 0   | 0   |
| 合計   | 紅斑・痂皮 | 12   | 0         | 0   | 0   | 0   |
|      | 浮腫    | 12   | 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 |

結論：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。

(資料 毒-51)

ピラクロン 1 キロ粒剤 (ピラクロニル 1.8%粒剤) のウサギを用いた眼刺激性試験

試験機関：化合物安全性研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：2004 年

検 体：ピラクロン 1 キロ粒剤 (ロット番号 UM16019)

|      |              |        |
|------|--------------|--------|
| [組成] | ピラクロニル       | 1.8%   |
|      | 界面活性剤・鉱物質微粉等 | 98.2%  |
|      |              | 100.0% |

供試動物：日本白色種ウサギ (Kbs: JW)、8~9 週齢 (入荷時)、1 群雄 3 匹  
投与時体重；1.99~2.20 kg

観察期間：4 日間

投与方法：検体 0.1 g を左眼に投与し、3 匹は 30 秒後に微温湯 (日本薬局方注射用水) で洗眼した。他の 3 匹については洗眼しなかった。右眼は無処置対照とした。

観察項目：検体投与後 1、24、48、72 及び 96 時間に前眼部 (角膜、虹彩及び結膜) を肉眼的及び検眼鏡的に観察した。眼の変化は Draize 法に従って採点し、刺激性の程度は Kay and Calandra の眼粘膜刺激性分類法 (1962 年) で区分した。また、投与日から眼観察終了日までの期間中に一般状態を 1 日 1 回観察し、体重を 2 回 (投与日と観察終了日に) 測定した。

結 果：観察された刺激性変化の採点を次頁の表に示した。

非洗眼群；投与後 1 時間の観察で結膜の発赤、結膜の浮腫及び眼脂分泌が全例 (3 匹) に認められ、さらに 3 例中 1 例においては投与後 24 時間に角膜の混濁も認められたが、いずれも投与後 72 時間までに回復した。刺激性の程度は「軽度の刺激性あり」であった。

洗眼群；投与後 1 時間の観察で結膜の発赤、結膜の浮腫及び眼脂分泌が全例 (3 匹) に認められ、さらに 3 例中 1 例においては投与後 1 時間に角膜の混濁も認められたが、いずれも投与後 72 時間までに回復した。刺激性の程度は「軽度の刺激性あり」であった。

対照眼においては、いずれの動物にも変化は認められなかった。なお、いずれの動物にも一般状態及び体重に異常は認められなかった。

観察された刺激性変化の評価を以下の表に示した。

| 観察項目            |          |     | 最高<br>評点 | 適用後時間 |     |     |     |    |
|-----------------|----------|-----|----------|-------|-----|-----|-----|----|
|                 |          |     |          | 1     | 24  | 48  | 72  | 96 |
| 動物<br>番号<br>101 | 角膜<br>混濁 | 程度  | 4        | 0     | 0   | 0   | 0   | 0  |
|                 |          | 広さ  | 4        | 0     | 0   | 0   | 0   | 0  |
|                 | 点数 I     |     | 80       | 0     | 0   | 0   | 0   | 0  |
|                 | 虹彩       |     | 2        | 0     | 0   | 0   | 0   | 0  |
|                 | 点数 II    |     | 10       | 0     | 0   | 0   | 0   | 0  |
|                 | 結膜       | 発赤  | 3        | 1     | 1   | 0   | 0   | 0  |
|                 |          | 浮腫  | 4        | 1     | 0   | 0   | 0   | 0  |
|                 |          | 分泌物 | 3        | 2     | 0   | 0   | 0   | 0  |
|                 | 点数 III   |     | 20       | 8     | 2   | 0   | 0   | 0  |
|                 | 合計評点     |     | 110      | 8     | 2   | 0   | 0   | 0  |
| 動物<br>番号<br>102 | 角膜<br>混濁 | 程度  | 4        | 0     | 1   | 1   | 0   | 0  |
|                 |          | 広さ  | 4        | 0     | 1   | 1   | 0   | 0  |
|                 | 点数 I     |     | 80       | 0     | 5   | 5   | 0   | 0  |
|                 | 虹彩       |     | 2        | 0     | 0   | 0   | 0   | 0  |
|                 | 点数 II    |     | 10       | 0     | 0   | 0   | 0   | 0  |
|                 | 結膜       | 発赤  | 3        | 2     | 2   | 0   | 0   | 0  |
|                 |          | 浮腫  | 4        | 3     | 1   | 0   | 0   | 0  |
|                 |          | 分泌物 | 3        | 3     | 1   | 0   | 0   | 0  |
|                 | 点数 III   |     | 20       | 16    | 8   | 0   | 0   | 0  |
|                 | 合計評点     |     | 110      | 16    | 13  | 5   | 0   | 0  |
| 動物<br>番号<br>103 | 角膜<br>混濁 | 程度  | 4        | 0     | 0   | 0   | 0   | 0  |
|                 |          | 広さ  | 4        | 0     | 0   | 0   | 0   | 0  |
|                 | 点数 I     |     | 80       | 0     | 0   | 0   | 0   | 0  |
|                 | 虹彩       |     | 2        | 0     | 0   | 0   | 0   | 0  |
|                 | 点数 II    |     | 10       | 0     | 0   | 0   | 0   | 0  |
|                 | 結膜       | 発赤  | 3        | 1     | 0   | 0   | 0   | 0  |
|                 |          | 浮腫  | 4        | 2     | 0   | 0   | 0   | 0  |
|                 |          | 分泌物 | 3        | 2     | 0   | 0   | 0   | 0  |
|                 | 点数 III   |     | 20       | 10    | 0   | 0   | 0   | 0  |
|                 | 合計評点     |     | 110      | 10    | 0   | 0   | 0   | 0  |
| 合計評点の3匹計        |          | 330 | 34       | 15    | 5   | 0   | 0   |    |
| 合計評点の3匹平均       |          | 110 | 11.3     | 5.0   | 1.7 | 0.0 | 0.0 |    |

点数 I : 程度×広さ×5

点数 II : 虹彩×5

点数 III : (発赤+浮腫+分泌物) ×2

合計評点 : 点数 I+点数 II+点数 III

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

| 観 察 項 目     |          |     | 最高評点 | 投与後時間 (h) |     |     |     |     |
|-------------|----------|-----|------|-----------|-----|-----|-----|-----|
|             |          |     |      | 1         | 24  | 48  | 72  | 96  |
| 洗<br>眼<br>群 | 角膜<br>混濁 | 程度  | 4    | 0.3       | 0.3 | 0.3 | 0.0 | 0.0 |
|             |          | 広さ  | 4    | 1.3       | 0.3 | 0.3 | 0.0 | 0.0 |
|             | 点数 I     |     | 80   | 6.7       | 1.7 | 1.7 | 0.0 | 0.0 |
|             | 虹彩       |     | 2    | 0.0       | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
|             | 点数 II    |     | 10   | 0.0       | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
|             | 結膜       | 発赤  | 3    | 2.0       | 0.7 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
|             |          | 浮腫  | 4    | 2.0       | 0.3 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
|             |          | 分泌物 | 3    | 1.7       | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
|             | 点数 III   |     | 20   | 11.3      | 2.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
|             | 合計       |     | 110  | 18.0      | 3.7 | 1.7 | 0.0 | 0.0 |

数値は3匹の平均

点数 I : 程度 × 広さ × 5

点数 II : 虹彩 × 5

点数 III : (発赤 + 浮腫 + 分泌物) × 2

合計評点 : 点数 I + 点数 II + 点数 III

結 論 : 以上の結果から、本検体はウサギの眼粘膜に対して「軽度の刺激性あり」と判断された。



(資料 毒-52)

ピラクロン 1 キロ粒剤 (ピラクロニル 1.8%粒剤) のモルモットを用いた皮膚感作性試験

試験機関：化合物安全性研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：2004 年

検 体：ピラクロン 1 キロ粒剤 (ロット番号 UM16019)

|      |              |        |
|------|--------------|--------|
| [組成] | ピラクロニル       | 1.8%   |
|      | 界面活性剤・鉱物質微粉等 | 98.2%  |
|      |              | 100.0% |

供試動物：ハートレー系モルモット (Jla:Hartley)、4 週齢 (入荷時)

感作開始時体重；338～393 g

検体感作群雄 20 匹、非感作群雄 10 匹、陽性対照群雄 10 匹

観察期間：惹起適用終了後 48 時間

試験操作：Buehler 法

投与量設定根拠；3 匹のモルモットに精製水 (日本薬局方) を媒体とした 50、25、12.5 及び 6.25%濃度の検体を 6 時間閉塞貼付したところ皮膚反応は認められなかった。この結果から軽度から中等度の皮膚刺激性を示す最高濃度 (感作濃度) は 50%以上の濃度、刺激を示さない最高濃度 (惹起濃度) も 50%以上の濃度であることが推測されたことより、感作及び惹起投与の濃度としてともに 50%を設定した。

感 作；剪毛及び剃毛した左側腹部に、検体感作群には 50%検体 0.2 g、非感作群には精製水 0.2 mL、陽性対照群には 0.5%DNCB 0.2 mL をそれぞれ 2.4×2.4 cm のリント布に塗布して 6 時間閉塞貼付した。この閉塞貼付操作は 7 日ごとに計 3 回行った。

惹 起；最終感作 14 日後に、検体感作及び非感作群には 50%検体 0.2 g、陽性対照群には 0.1%DNCB 0.2 mL をそれぞれ 2.4×2.4 cm のリント布に塗布して 6 時間閉塞貼付した。

観察項目：惹起のパッチ除去後 24 及び 48 時間に投与部位の紅斑及び浮腫等の皮膚反応を肉眼的に観察し、農林水産省ガイドラインに従って採点した。また、感作開始から惹起後の皮膚反応観察終了まで一般状態を 1 日 1 回観察し、体重を 1 週間に 1 回の頻度で測定した。

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次表に示した。

検体感作群及び非感作群では、惹起のパッチ除去後 24 及び 48 時間の観察で惹起部位に皮膚反応を示す例はなかった。

一方、陽性対照群では、惹起のパッチ除去後 24 及び 48 時間の観察で評点 1～3 の皮膚反応がみられ、陽性率は 100%であった。

また、観察期間中、いずれの動物にも一般状態及び体重に異常は認められなかった。

| 群    | 感作濃度 (%) | 惹起濃度 (%) | 供試動物数 | 皮膚反応動物数 |   |   |   |       |        |   |   |   | 陽性率 (%) |       |       |
|------|----------|----------|-------|---------|---|---|---|-------|--------|---|---|---|---------|-------|-------|
|      |          |          |       | 24 時間後  |   |   |   |       | 48 時間後 |   |   |   |         |       |       |
|      |          |          |       | 皮膚反応評点  |   |   |   | 計     | 皮膚反応評点 |   |   |   | 計       | 24 時間 | 48 時間 |
|      |          |          |       | 0       | 1 | 2 | 3 |       | 0      | 1 | 2 | 3 |         |       |       |
| 検体   | 50       | 50       | 20    | 20      | 0 | 0 | 0 | 0/20  | 20     | 0 | 0 | 0 | 0/20    | 0     | 0     |
|      | 0        | 50       | 10    | 10      | 0 | 0 | 0 | 0/10  | 10     | 0 | 0 | 0 | 0/10    | 0     | 0     |
| 陽性対照 | 0.5      | 0.1      | 10    | 0       | 3 | 5 | 2 | 10/10 | 0      | 7 | 3 | 0 | 10/10   | 100   | 100   |

陽性対照：DNCB (2,4-Dinitrochlorobenzene)

結論：以上の結果から、本検体はモルモットに対して「皮膚感作性なし」と判断された。

(資料 毒-53)

ピラクロエース 1 キロ粒剤 (ピラクロニル 2.0%・ベンゾピシクロン 2.0%・ベンゾフェナップ 8.0%粒剤) のラットにおける急性経口毒性試験

試験機関：化合物安全性研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：2004 年

検 体：ピラクロエース 1 キロ粒剤 (ロット番号 UM16020)

|      |              |        |
|------|--------------|--------|
| [組成] | ピラクロニル       | 2.0%   |
|      | ベンゾピシクロン     | 2.0%   |
|      | ベンゾフェナップ     | 8.0%   |
|      | 界面活性剤・鉱物質微粉等 | 88.0%  |
|      |              | 100.0% |

供試動物：Sprague-Dawley 系 SPF ラット [Crj:CD (SD) IGS]、9 週齢 (投与時)

投与時体重；201～213 g、1 群雌 3 匹

観察期間：14 日間

投与方法：検体を精秤し、所定の濃度となるように精製水を用いて懸濁させ、一晚絶食させたラットに、胃ゾンデを用いて 10 mL/kg 体重を強制的に 1 回経口投与した。

観察項目：一般状態及び死亡の有無を 14 日間毎日観察した。また、体重を、0 (投与日の投与前)、投与後 1、3、5、7、10 及び 14 日 (剖検日) に測定し、投与後 14 日にエーテル麻酔下で安楽死させ、体外表を観察した後、全身の器官・組織を肉眼的に観察した。

結 果：以下の表に示した。

| 試験方法                       | 毒性等級法  |
|----------------------------|--------|
| 投与方法                       | 経口     |
| 投与量 (mg/kg)                | 2000   |
| LD <sub>50</sub> (mg/kg)   | >2000  |
| 死亡開始及び終了時間                 | 死亡例なし  |
| 症状発現及び消失時間                 | 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   |

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

2000 mg/kg 投与群の全例（2回繰り返しの合計6例）で、投与後に一般状態の変化はまったく認められず、死亡例もなかった。また、体重推移および剖検所見にも異常は認められなかった。

(資料 毒-54)

ピラクロエース 1 キロ粒剤 (ピラクロニル 2.0%・ベンゾビシクロン 2.0%・ベンゾフェナップ 8.0%粒剤) のラットにおける急性経皮毒性試験

試験機関：化合物安全性研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：2004 年

検 体：ピラクロエース 1 キロ粒剤 (ロット番号 UM16020)

|      |              |        |
|------|--------------|--------|
| [組成] | ピラクロニル       | 2.0%   |
|      | ベンゾビシクロン     | 2.0%   |
|      | ベンゾフェナップ     | 8.0%   |
|      | 界面活性剤・鉱物質微粉等 | 88.0%  |
|      |              | 100.0% |

供試動物：Sprague-Dawley 系 SPF ラット [Crj:CD (SD) IGS]、8 週齢 (投与時)、

投与時体重：雄 258～274 g、雌 200～209 g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間：14 日間

投与方法：投与前日に動物の肩甲骨部被毛の 4×5 cm を剪毛・剃毛し、投与日の 10:00 から 11:00 の間に、リント布 (4×5 cm) に塗布した検体または対照物質 (精製水) を、肩甲骨部に貼付し、ポリエチレンフィルムで覆った後に粘着テープで被覆した。貼付後約 24 時間 (投与後 1 日) に粘着テープ、リント布等を除去し、背部皮膚に残存する検体または対照物質を精製水により清拭した。

観察項目：全例について動物の生死、外観、行動等を、貼付開始日 (投与 0 日) の貼付前、貼付直後から貼付後 1 時間まで連続して観察し、以降は貼付後 2 および 4 時間に観察した。投与後 1 日から 13 日までは毎日午前および午後の少なくとも 2 回、投与後 14 日は午前中に 1 回、皮膚反応を含めて観察した。また、体重を、0 (投与日の投与前)、投与後 1、3、5、7、10 および 14 日 (剖検日) に測定し、投与後 14 日にエーテル麻酔下で安楽死させ、体外表を観察した後、全身の器官・組織を肉眼的に観察した。

結 果：以下の表に示した。

| 投与方法                       | 経皮                            |   |
|----------------------------|-------------------------------|---|
|                            | 雄                             | 雌 |
| 性                          |                               |   |
| 投与量 (mg/kg)                | 0, 2000                       |   |
| LD <sub>50</sub> (mg/kg)   | 雌雄ともに >2000                   |   |
| 死亡開始及び終了時間                 | 死亡例なし                         |   |
| 症状発現及び消失時間                 | 投与開始後 1 日から発現<br>投与開始後 6 日に消失 |   |
| 毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg) | 0                             |   |
| 死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)  | 2000                          |   |

2000 mg/kg 投与群では、投与後に全身状態の変化はまったく認められなかったが、投与後 1 日に雌雄全例の投与部位で紅斑および表皮剥離が、雌雄各 4 例で浮腫がみられ、投与後 2～5 日には痂皮形成が認められた。しかし、これらの変化は投与後 6 日には全例で消失した。また、0 と 2000 mg/kg 群ともに死亡例は認められず、投与後 1 日に粘着テープによる拘束のためと思われる軽度の体重減少がみられたのみで、その後の体重推移および剖検所見にも異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

(資料 毒-55)

ピラクロエース 1 キロ粒剤 (ピラクロニル 2.0%・ベンゾピシクロン 2.0%・ベンゾフェナップ 8.0%粒剤) のウサギを用いた皮膚刺激性試験

試験機関：化合物安全性研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：2004 年

検 体：ピラクロエース 1 キロ粒剤 (ロット番号 UM16020)

|      |              |        |
|------|--------------|--------|
| [組成] | ピラクロニル       | 2.0%   |
|      | ベンゾピシクロン     | 2.0%   |
|      | ベンゾフェナップ     | 8.0%   |
|      | 界面活性剤・鉱物質微粉等 | 88.0%  |
|      |              | 100.0% |

供試動物：日本白色種ウサギ (Kbs: JW)、16~17 週齢 (入荷時)、1 群雄 3 匹  
投与時体重；3.58~3.69 kg

観察期間：3 日間

投与方法：検体 0.5 g (微粉末にして精製水 0.25 g にて湿潤) を 2.54×2.54 cm のリント布に均一に塗付し、剪毛及び剃毛した動物の背部左側皮膚に 4 時間閉塞貼付した。その後残存する検体は微温湯 (精製水) を浸した脱脂綿を用いて拭き取った。なお、右側皮膚には対照として精製水 0.75 mL を検体と同様に投与した。

観察項目：貼付終了後 1、24、48 及び 72 時間に投与部分の刺激性変化 (紅斑、痂皮、浮腫) 等を観察した。皮膚の変化は農林水産省ガイドラインに従って採点して刺激性を評価した。また、投与日から皮膚観察終了日まで一般状態を 1 日 1 回観察し、体重を 2 回 (投与日と観察終了日) 測定した。

結 果：検体投与後の刺激性変化の採点を以下の表に示した。  
全例 (3 例) とも、いずれの観察時点においても皮膚反応は認められなかった。  
なお、いずれの動物にも一般状態及び体重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協友アグリ株式会社にある。

| 動物番号 | 項目    | 最高評点 | 観察時間（時間） |     |     |     |
|------|-------|------|----------|-----|-----|-----|
|      |       |      | 1        | 24  | 48  | 72  |
| 101  | 紅斑・痂皮 | 4    | 0        | 0   | 0   | 0   |
|      | 浮腫    | 4    | 0        | 0   | 0   | 0   |
| 102  | 紅斑・痂皮 | 4    | 0        | 0   | 0   | 0   |
|      | 浮腫    | 4    | 0        | 0   | 0   | 0   |
| 103  | 紅斑・痂皮 | 4    | 0        | 0   | 0   | 0   |
|      | 浮腫    | 4    | 0        | 0   | 0   | 0   |
| 合計   | 紅斑・痂皮 | 12   | 0        | 0   | 0   | 0   |
|      | 浮腫    | 12   | 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 |

結論：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。



(資料 毒-56)

ピラクロエース 1 キロ粒剤 (ピラクロニル 2.0%・ベンゾピシクロン 2.0%・ベンゾフェナップ 8.0%粒剤) のウサギにおける眼刺激性試験

試験機関：化合物安全性研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：2004 年

検 体：ピラクロエース 1 キロ粒剤 (ロット番号 UM16020)

|      |              |        |
|------|--------------|--------|
| [組成] | ピラクロニル       | 2.0%   |
|      | ベンゾピシクロン     | 2.0%   |
|      | ベンゾフェナップ     | 8.0%   |
|      | 界面活性剤・鉱物質微粉等 | 88.0%  |
|      |              | 100.0% |

供試動物：日本白色種ウサギ (Kbs: JW)、8~9 週齢 (入荷時)、1 群雄 3 匹、  
投与時体重；2.09~2.40 kg

観察期間：非洗眼群は 5 日間、洗眼群は 4 日間

投与方法：検体 0.1 g を左眼に投与し、3 匹は 30 秒後に微温湯 (日本薬局方注射用水) で洗眼した。他の 3 匹については洗眼しなかった。右眼は無処置対照とした。

観察項目：検体投与後 1、24、48、72 及び 96 時間に前眼部 (角膜、虹彩及び結膜) を肉眼及び検眼鏡的に観察し、さらに非洗眼群については投与後 5 日にも同検査を実施した。眼の変化は Draize 法に従って採点し、刺激性の程度は Kay and Calandra の眼粘膜刺激性分類法 (1962 年) で区分した。また、投与日から眼観察終了日までの期間中に一般状態を 1 日 1 回観察し、体重を 2 回 (投与日及び観察終了日に) 測定した。

結 果：観察された刺激性変化の採点を次々頁の表に示した。

非洗眼群；投与後 24 時間までに角膜の混濁、結膜の発赤、結膜の浮腫および眼脂分泌が全例 (3 匹) に認められ、うち 1 例には虹彩の充血等も認められたが、いずれも投与後 5 日までには回復した。刺激性の程度は「中等度の刺激性あり」であった。

洗眼群；投与後 1 時間の観察で結膜の発赤、結膜の浮腫および眼脂分泌が全例 (3 匹) に認められ、うち 3 例中 2 例には角膜の混濁もみられたが、いずれも投与後 48 時間までには回復した。刺激性の程度は「極く軽度の刺激性あり」であった。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

対照眼においては、いずれの動物にも変化は認められなかった。なお、いずれの動物にも一般状態及び体重に異常は認められなかった。

| 観察項目 |                 |          | 最高<br>評点 | 適用後時間 |      |      |      |     |     |     |
|------|-----------------|----------|----------|-------|------|------|------|-----|-----|-----|
|      |                 |          |          | 1     | 24   | 48   | 72   | 96  | 5日  |     |
| 非洗眼群 | 動物<br>番号<br>101 | 角膜<br>混濁 | 程度       | 4     | 1    | 1    | 1    | 0   | 0   | 0   |
|      |                 |          | 広さ       | 4     | 4    | 2    | 1    | 0   | 0   | 0   |
|      |                 | 点数 I     |          | 80    | 20   | 10   | 5    | 0   | 0   | 0   |
|      |                 | 虹彩       |          | 2     | 0    | 0    | 0    | 0   | 0   | 0   |
|      |                 | 点数 II    |          | 10    | 0    | 0    | 0    | 0   | 0   | 0   |
|      |                 | 結膜       | 発赤       | 3     | 1    | 2    | 1    | 0   | 0   | 0   |
|      |                 |          | 浮腫       | 4     | 2    | 1    | 0    | 0   | 0   | 0   |
|      |                 |          | 分泌物      | 3     | 3    | 0    | 0    | 0   | 0   | 0   |
|      |                 | 点数 III   |          | 20    | 12   | 6    | 2    | 0   | 0   | 0   |
|      |                 | 合計評点     |          | 110   | 32   | 16   | 7    | 0   | 0   | 0   |
|      | 動物<br>番号<br>102 | 角膜<br>混濁 | 程度       | 4     | 1    | 1    | 1    | 1   | 1   | 0   |
|      |                 |          | 広さ       | 4     | 4    | 2    | 2    | 1   | 1   | 0   |
|      |                 | 点数 I     |          | 80    | 20   | 10   | 10   | 5   | 5   | 0   |
|      |                 | 虹彩       |          | 2     | 0    | 1    | 1    | 0   | 0   | 0   |
|      |                 | 点数 II    |          | 10    | 0    | 5    | 5    | 0   | 0   | 0   |
|      |                 | 結膜       | 発赤       | 3     | 1    | 3    | 2    | 1   | 1   | 0   |
|      |                 |          | 浮腫       | 4     | 2    | 2    | 1    | 0   | 0   | 0   |
|      |                 |          | 分泌物      | 3     | 3    | 0    | 0    | 0   | 0   | 0   |
|      |                 | 点数 III   |          | 20    | 12   | 10   | 6    | 2   | 2   | 0   |
|      |                 | 合計評点     |          | 110   | 32   | 25   | 21   | 7   | 7   | 0   |
|      | 動物<br>番号<br>103 | 角膜<br>混濁 | 程度       | 4     | 1    | 1    | 1    | 1   | 1   | 0   |
|      |                 |          | 広さ       | 4     | 3    | 1    | 1    | 1   | 1   | 0   |
|      |                 | 点数 I     |          | 80    | 15   | 5    | 5    | 5   | 5   | 0   |
|      |                 | 虹彩       |          | 2     | 0    | 0    | 0    | 0   | 0   | 0   |
|      |                 | 点数 II    |          | 10    | 0    | 0    | 0    | 0   | 0   | 0   |
|      |                 | 結膜       | 発赤       | 3     | 1    | 2    | 1    | 0   | 0   | 0   |
|      |                 |          | 浮腫       | 4     | 3    | 1    | 0    | 0   | 0   | 0   |
|      |                 |          | 分泌物      | 3     | 3    | 0    | 0    | 0   | 0   | 0   |
|      |                 | 点数 III   |          | 20    | 14   | 6    | 2    | 0   | 0   | 0   |
|      |                 | 合計評点     |          | 110   | 29   | 11   | 7    | 5   | 5   | 0   |
|      | 合計評点の3匹計        |          |          | 330   | 93   | 52   | 35   | 12  | 12  | 0   |
|      | 合計評点の3匹平均       |          |          | 110   | 31.0 | 17.3 | 11.7 | 4.0 | 4.0 | 0.0 |

点数 I : 程度×広さ×5

点数 II : 虹彩×5

点数 III : (発赤+浮腫+分泌物) ×2

合計評点 : 点数 I+点数 II+点数 III

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

| 観 察 項 目     |          |     | 最高評<br>点 | 投与後時間 (h) |     |     |     |     |    |
|-------------|----------|-----|----------|-----------|-----|-----|-----|-----|----|
|             |          |     |          | 1         | 24  | 48  | 72  | 96  | 5日 |
| 洗<br>眼<br>群 | 角膜<br>混濁 | 程度  | 4        | 0.7       | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | -  |
|             |          | 広さ  | 4        | 0.7       | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | -  |
|             | 点数 I     |     | 80       | 3.3       | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | -  |
|             | 虹彩       |     | 2        | 0.0       | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | -  |
|             | 点数 II    |     | 10       | 0.0       | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | -  |
|             | 結膜       | 発赤  | 3        | 1.7       | 0.7 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | -  |
|             |          | 浮腫  | 4        | 1.3       | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | -  |
|             |          | 分泌物 | 3        | 1.7       | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | -  |
|             | 点数 III   |     | 20       | 9.3       | 1.3 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | -  |
|             | 合計       |     | 110      | 12.7      | 1.3 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | -  |

注) 各群 3 匹の平均値

点数 I : 程度 × 広さ × 5

点数 II : 虹彩 × 5

点数 III : (発赤 + 浮腫 + 分泌物) × 2

合計評点 : 点数 I + 点数 II + 点数 III

結 論 : 以上の結果から、本検体ウサギの眼粘膜に対して「中等度の刺激性あり」と判断され、その刺激性は洗眼により軽減するものと考えられた。

(資料 毒-57)

ピラクロエース 1 キロ粒剤 (ピラクロニル 2.0%・ベンゾピシクロン 2.0%・ベンゾフェナップ 8.0%粒剤) のモルモットにおける皮膚感作性試験

試験機関：化合物安全性研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：2004 年

検 体：ピラクロエース 1 キロ粒剤 (ロット番号 UM16020)

|      |              |        |
|------|--------------|--------|
| [組成] | ピラクロニル       | 2.0%   |
|      | ベンゾピシクロン     | 2.0%   |
|      | ベンゾフェナップ     | 8.0%   |
|      | 界面活性剤・鉱物質微粉等 | 88.0%  |
|      |              | 100.0% |

供試動物：ハートレー系モルモット (Jla:Hartley)、4 週齢 (入荷時)

感作開始時体重；347~407 g

検体感作群雄 20 匹、非感作群雄 10 匹、陽性対照群雄 10 匹

観察期間：惹起投与終了後 48 時間

試験操作：Buehler 法

投与濃度設定根拠；100%、50%、25%及び 12.5%濃度 (媒体：日本薬局方精製水) の検体を 6 時間閉塞貼付した予備試験を行い、感作に用いる濃度は、軽度から中等度の皮膚刺激性を示す最高濃度 (農水省ガイドラインの評価基準で評点 2 を超えない最高濃度) の 50%とし、惹起に用いる濃度は皮膚刺激性を示さない最高濃度の 50%とした。

感 作；剪毛及び剃毛した左側腹部に、検体感作群には 50%検体 0.2 g、非感作群には精製水 0.2 mL、陽性対照群には 0.5%DNCB 0.2 mL を 2.4×2.4 cm のリント布に塗布して 6 時間閉塞貼付した。この閉塞貼付操作は 7 日ごとに計 3 回行った。

惹 起；最終感作 14 日後に検体感作及び非感作群には 50%検体 0.2 g、陽性対照群には 0.1%DNCB 0.2 mL をそれぞれ 2.4×2.4 cm のリント布に塗布して 6 時間閉塞貼付した。

観察項目：惹起のパッチ除去後 24 及び 48 時間に投与部位の紅斑及び浮腫等の皮膚反応を肉眼的に観察し、農林水産省ガイドラインに従って採点した。また、感作開始から惹起後の皮膚反応観察終了まで一般状態を 1 日 1 回観察し、体重を 1 週間に 1 回の頻度で測定した。

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以下の表に示した。  
 検体感作群及び非感作群では、惹起のパッチ除去後 24 及び 48 時間の観察で惹起部位に皮膚反応を示す例はなかった。  
 一方、陽性対照群では、惹起のパッチ除去後 24 及び 48 時間の観察で評点 1～3 の皮膚反応がみられ、陽性率は 100%であった。  
 また、観察期間中、いずれの動物にも一般状態の異常は認められなかった。

| 群    | 感作濃度 (%) | 惹起濃度 (%) | 供試動物数 | 皮膚反応動物数 |   |   |   |       |        |   |   |   |       | 陽性率 (%) |       |
|------|----------|----------|-------|---------|---|---|---|-------|--------|---|---|---|-------|---------|-------|
|      |          |          |       | 24 時間後  |   |   |   |       | 48 時間後 |   |   |   |       |         |       |
|      |          |          |       | 皮膚反応評点  |   |   |   | 計     | 皮膚反応評点 |   |   |   | 計     | 24 時間   | 48 時間 |
|      |          |          |       | 0       | 1 | 2 | 3 |       | 0      | 1 | 2 | 3 |       |         |       |
| 検体   | 50       | 50       | 20    | 20      | 0 | 0 | 0 | 0/20  | 20     | 0 | 0 | 0 | 0/20  | 0       | 0     |
|      | 0        | 50       | 10    | 10      | 0 | 0 | 0 | 0/10  | 10     | 0 | 0 | 0 | 0/10  | 0       | 0     |
| 陽性対照 | 0.5      | 0.1      | 10    | 0       | 0 | 7 | 3 | 10/10 | 0      | 2 | 8 | 0 | 10/10 | 100     | 100   |

陽性対照：DNCB (2,4-Dinitrochlorobenzene)

結論：以上の結果から、本検体はモルモットに対して「皮膚感作性なし」と判断された。

(資料 毒-58)

ピラクロエースジャンボ (ピラクロニル 3.6%・ベンゾピシクロン 4.0%・ベンゾフェナップ 14.5%粒剤) のラットにおける急性経口毒性試験

試験機関 : Biototech (韓国)

[GLP 対応]

報告書作成年 : 2007 年

検 体 : ピラクロエースジャンボ (ロット番号 HY19010)

|      |              |       |
|------|--------------|-------|
| [組成] | ピラクロニル       | 3.6%  |
|      | ベンゾピシクロン     | 4.0%  |
|      | ベンゾフェナップ     | 14.5% |
|      | 界面活性剤・鉱物質微粉等 | 77.9% |
|      |              | 100%  |

供試動物 : Sprague Dawley 系ラット (Cri: CD (SD))、8~9 週齢 (投与時)

投与時体重 ; 186.2~205.4 g、1 群雌 3 匹

観察期間 : 14 日間

投与方法 : 検体を注射用水に懸濁し、一晚絶食させたラットに胃ゾンデを用いて 5 mL/kg 体重を 1 回強制経口投与した。

観察項目 : 投与開始日を投与 1 日と起算し、一般状態及び死亡の有無を 14 日間毎日観察した。体重は投与直前、投与 4、8 及び 15 日 (剖検日) に測定した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物を屠殺・剖検し、体表及び内臓器官について観察した。

結 果 : 以下の表に示した。

| 試験方法                       | 毒性等級法             |
|----------------------------|-------------------|
| 投与方法                       | 経 口               |
| 投与量 (mg/kg、投与順)            | 300、300、2000、2000 |
| LD <sub>50</sub> (mg/kg)   | >2000             |
| 死亡開始及び終了時間                 | 死亡例なし             |
| 症状発現及び消失時間                 | 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              |

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

300 及び 2000 mg/kg 投与群の全例で、投与後に一般状態の変化はまったく認められず、死亡例もなかった。また、体重推移及び肉眼的剖検所見にも異常は認められなかった。



本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

(資料 毒-59)

ピラクロエースジャンボ (ピラクロニル 3.6%・ベンゾビシクロン 4.0%・ベンゾフェナップ 14.5%粒剤) のラットにおける急性経皮毒性試験

試験機関 : Biototech (韓国)

[GLP 対応]

報告書作成年 : 2007 年

検 体 : ピラクロエースジャンボ (ロット番号 HY19010)

|      |              |       |
|------|--------------|-------|
| [組成] | ピラクロニル       | 3.6%  |
|      | ベンゾビシクロン     | 4.0%  |
|      | ベンゾフェナップ     | 14.5% |
|      | 界面活性剤・鉱物質微粉等 | 77.9% |
|      |              | 100%  |

供試動物 : Sprague-Dawley 系ラット、投与時雄 8 週齢、雌 9 週齢

開始時体重 ; 雄 275.2~301.2 g, 雌 225.5~237.7 g

一群雌雄各 5 匹

観察期間 : 14 日間

方 法 : ラット頸背部の皮膚 5×6 cm を刈毛し、翌日 4×5 cm の投与部位に検体を塗布し、ガーゼとビニールフィルムで覆い、24 時間閉塞貼付した。ガーゼ除去後微温湯で残存する検体を除去した。対照群の動物には検体の塗布を除き同様に処置した。投与当日を投与 1 日と起算した。

観察項目 : 一般状態及び死亡の有無を投与 15 日まで観察した。体重は投与直前、投与 4、8 及び 15 日に測定した。試験終了時にすべての生存動物を屠殺・剖検した。

結 果 : 以下の表に示した。

| 投与方法                                  | 経 皮     |         |
|---------------------------------------|---------|---------|
|                                       | 雄       | 雌       |
| 性 別                                   |         |         |
| 投与量 (mg/kg)                           | 0, 2000 | 0, 2000 |
| LD <sub>50</sub> (mg/kg)<br>(95%信頼限界) | >2000   | >2000   |
| 死亡開始及び終了時間                            | 死亡例なし   | 死亡例なし   |
| 症状発現及び消失時間                            | 症状発現例なし | 症状発現例なし |
| 死亡例の認められなかった<br>最高投与値 (mg/Kg)         | 2000    | 2000    |

試験期間中、全動物において一般状態の変化及び死亡は認められなかった。投与部位の投与後の皮膚状態では、投与2日に検体投与群の雌雄全例で投与部位に紅斑がみられた。投与3日から投与6日までは雌の検体投与群の1例で紅斑が見られたが投与7日以降からはみられなかった。体重では、雌の対照群の1例及び検体投与群の3例において、投与4日に体重減少がみられたが、投与8日からは順調な増加がみられた。剖検においては全動物に検索した器官、組織に異常は認められなかった。