

(14) 生体機能に及ぼす影響

1)フルバリネートにおける薬理試験

(資料 33)

試験機関

報告書作成年 1985 年

検体の純度: (半分割体)

1. マウス、ラット及びウサギの中枢神経系に対する作用

i) マウスにおける自発運動

試験動物: ICR 系マウス、体重 22~26g、1 群雄 10 匹

試験方法: 検体をオリーブオイルに溶解し、10、50 mg/kg を 1 回経口投与し、投与後 0.5、1、2、3、4、6 時間後に Automex を用いて、個体別に 3 分間ずつ自発運動量を測定した。

試験結果: 自発運動量(3 分間当りの Automex のカウント数の平均値)

薬物	投与量 (mg/kg)	投与前	投与後時間(hr)					
			0.5	1	2	3	4	6
対照 (オリーブオイル)	—	122	95	76	52	31	17	26
検体 (フルバリネート)	10	119	81	54	39	19	7	20
	50	121	74	46*	7**	5**	3*	5**

*p<0.05、**p<0.01

検体 50 mg/kg 投与群において投与後 1~6 時間に自発運動量の抑制が認められた。

ii) マウス及びウサギの体温

試験動物: ICR 系マウス、体重 23~29g、1 群雄 10 匹

日本白色種ウサギ、体重 2.0~3.1 kg、1 群雄 5 匹

試験方法: 検体をオリーブオイルに溶解し、10、50 mg/kg を 1 回経口投与し、投与後 0.5、1、2、3、4、6、24 時間後に直腸温を測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

試験結果:

マウスの平均体温(°C)

薬物	投与量 (mg/kg)	動物数	投与前	投与後時間(hr)						
				0.5	1	2	3	4	6	24
対照 (オリーブオイル)	—	9	37.8	38.0	38.1	37.3	37.1	36.4	37.3	37.5
検体 (フルバリネート)	10	8	37.6	37.8	37.6	37.4	37.3	36.7	36.9	37.8
	50	9	37.8	37.6	37.6	36.5*	35.6**	35.5**	34.3**	37.6

*p<0.05、**p<0.01

マウスの 50 mg/kg 投与群において投与後 2~6 時間に体温の下降が認められた。

なお、ウサギでは 10、50 mg/kg 投与群とも対照群と体温の変化は同等であった。

iii) マウスにおける懸垂試験(筋弛緩作用)

試験動物: ICR 系マウス、体重 22~26g、1 群雄 10 匹

試験方法: Courvisier の方法に従った。

検体をオリーブオイルに溶解し、10、50 mg/kg を動物に 1 回経口投与し、投与後 0.5、1、2、3、4、6 時間に水平に張られた針金に両前肢を把握懸垂させ、後肢を針金にかけることができない場合に筋弛緩作用ありと判定した。

試験結果: 筋弛緩作用を示した動物数

薬物	投与量 (mg/kg)	動物数	投与前	投与後時間(hr)					
				0.5	1	2	3	4	6
対照 (オリーブオイル)	—	10	0	0	0	0	0	0	0
検体 (フルバリネート)	10	10	0	0	0	0	0	0	0
	50	10	0	0	0	0	4*	8**	7**

*p<0.05、**p<0.01

検体 50 mg/kg 投与群において 3~6 時間に筋弛緩作用が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

iv) マウスにおける回転棒試験(運動協調性)

試験動物: ICR系マウス、体重 22~26g、1 群雄 10 匹

試験方法: 検体をオリーブオイルに溶解し、10、50 mg/kg を 1 回経口投与し、投与後 0.5、1、2、3、4、6 時間に rota-rod を用いて、回転棒より一定時間内に落下する動物数を数えた。

判定は 3 回の試験で 3 回とも 3 分以内に落下した場合を運動協調性なしとした。

試験結果: 運動協調性の欠如が認められた動物数

薬物	投与量 (mg/kg)	動物数	投与前	投与後時間(hr)					
				0.5	1	2	3	4	6
対照 (オリーブオイル)	—	10	0	0	0	0	0	0	0
検体 (フルバリネート)	10	10	0	0	0	0	0	0	0
	50	10	0	1	0	5*	7**	8**	4*

*p<0.05、**p<0.01

検体 50 mg/kg 投与群において投与後 2~6 時間に運動協調性の欠如が認められた。

v) ラットにおけるカタレプシー作用

試験動物: Wistar 系ラット、体重 94~116g、1 群雄 10 匹

試験方法: 検体をオリーブオイルに溶解し、10、50 mg/kg を 1 回経口投与し、投与後 0.5、1、2、3、4、6 時間後に、ラットの四肢を 4 個の小円筒台にのせ、同一姿勢の保持時間を測定した。判定は同一姿勢を 30 秒以上保持した場合、カタレプシー作用あり*とした。

*(受動体姿勢からの回復状態の観察)

試験結果: 対照群も含め、全投与群においてカタレプシー作用は認められなかった。

vi) マウスにおける麻酔強化作用(睡眠時間に及ぼす影響)

試験動物: ICR 系マウス、体重 24~33g、1 群雄 10 匹

試験方法: 検体をオリーブオイルに溶解し、10、50 mg/kg を腹腔内に 1 回投与し、90 分後にヘキソバルピタール 80 mg/kg を腹腔内に投与し、麻酔時間を測定した。麻酔時間は、側臥位から自発的に腹臥位に戻るまでとした。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

試験結果： マウスにおける麻酔強化作用は検体 10、50 mg/kg 投与群ともに認められなかった。

vii) マウスにおける痙攣誘発作用

a) 電撃痙攣

試験動物： ICR 系マウス、体重 25～31g、1 群雄 10～12 匹

試験方法： 検体をオリーブオイルに溶解し、10、50 mg/kg を 1 回経口投与し、90 分後にバ イオ・コンバルシブルユニットを用い、マウスの角膜に電気刺激(0.3 秒及び 0.5 秒通電)を与え、強直性伸展痙攣、間代性痙攣、死亡の有無について観察した。

試験結果： マウスにおける電撃痙攣誘発作用は検体 10、50 mg/kg 投与群とも認められなかった。

b) Pentetrazol 痙攣

試験動物： ICR 系マウス、体重 24～29g、1 群雄 10 匹

試験方法： 検体をオリーブオイルに溶解し、10、50 mg/kg を 1 回経口投与し、90 分後に Pentetrazol 75 mg/kg を皮下投与し、間代性痙攣、強直性伸展痙攣、死亡の有無について観察した。

試験結果： マウスにおける Pentetrazol 痙攣の誘発作用は、検体 10、50 mg/kg 投与群とも認められなかった。

2. ネコの循環器系に対する作用

i) ネコにおけるアドレナリン及びアセチルコリンによる血圧反応

試験動物： ネコ、体重 2.2～3.8kg、1 群 3 匹

試験方法： 動物をペントバルビタール(25 mg/kg 腹腔内注射)とウレタン(1g/kg 皮下注射)麻酔下に背位固定した。血圧反応確認のためアドレナリン(1～2.5 µg/kg)及びアセチルコリン(0.5 µg/kg)を静脈カニューレにより右側大腿静脈に検体投与前に処理した。動脈圧は、右側大腿動脈に挿入した動脈カニューレよりトランスデューサーと歪圧カンプを用い、測定した。

検体は十二指腸内に留置したカニューレより、10、50 mg/kg 1 回投与し、投与後 0.5、1、2、3 時間後に血圧反応を 15 分間記録した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

試験結果： 検体 10、50 mg/kg 投与群ともに、ネコにおけるアドレナリン及びアセチルコリンによる血圧反応に対する作用は認められなかった。

3. ウサギ及びモルモットの自律神経系及び平滑筋に対する作用

i) ウサギの瞳孔径

試験動物： 日本白色種ウサギ、体重 2.5~2.9kg、1 群雄 6 匹

試験方法： 検体をオリーブオイルに溶解し、10、50 mg/kg を 1 回経口投与し、投与後 0.5、1、2、3 時間後に Pulewka の方法に従い、動物の瞳孔径を測定した。

試験結果：

薬物	投与量 (mg/kg)	瞳孔径(mm)					
		投与前 15分	投与後時間(hr)				
			0	0.5	1	2	3
対照 (オリーブオイル)	—	3.8	4.1	4.1	4.0	4.0	4.0
検体 (フルバリネート)	10	3.7	3.8	3.8	4.0	3.8	3.9
	50	3.8	4.0	3.9	4.1	4.0	4.0

検体投与の影響は認められなかった。

ii) ウサギ及びモルモットの摘出回腸に対する作用

a) 自動運動

試験動物： 日本白色種ウサギ、体重 2.1~2.3kg、1 群雄 3 匹

試験方法： 脱血、屠殺後回腸を摘出し、Tyrode 液に懸垂し、検体を DMSO に溶解し、 $1 \times 10^{-7} \sim 10^{-4} \text{g/ml}$ の用量で滴下し、筋の収縮をアイソニックトランスデューサーを介して測定した。

試験結果： 検体 $1 \times 10^{-7} \sim 1 \times 10^{-4} \text{g/ml}$ の処理範囲において顕著な筋の収縮の変化はみられず、自動運動に対する作用は認められなかった。

b) 各 agonist に対する作用

試験動物: Hartley 系モルモット、体重 400~490g、1 群雄 5 匹

試験方法: 脱血、屠殺後回腸を摘出し、Tyrode 液に懸垂し、検体を DMSO に溶解し、 1×10^{-6} ~ 10^{-4} g/ml の用量で投与し、3 分後に agonist であるアセチルコリン 1×10^{-7} g/ml、ヒスタミン 1×10^{-6} g/ml、及び塩化バリウム 1×10^{-4} g/ml をそれぞれ添加し筋収縮の度合を測定した。

試験結果: 検体 1×10^{-6} ~ 10^{-4} g/ml の処理範囲において、agonist に対する作用は認められなかった。

iii) ウサギにおける唾液分泌

試験動物: 日本白色種ウサギ、体重 2.7~3.1 kg、1 群雄 5 匹

試験方法: 検体をオリーブオイルに溶解し、10、50 mg/kg を 1 回経口投与し、投与後 0.5、1、2、4、6 時間後に各 15 分ずつ唾液分泌量を測定した。

試験結果: 対照群も含め、全処理群で唾液分泌に関する作用は認められなかった。

4. ラットの末梢神経系に対する作用

i) ラットにおける坐骨神経腓腹筋標本の収縮作用

試験動物: Wistar 系ラット、体重 165~178 g、1 群雄 3~4 匹

試験方法: 動物をウレタン(1.5 mg/kg 皮下注射)麻酔下に背位固定した。腓腹筋を踵部で剥離切断して遠位端を FD ピックアップに連結した。

検体をオリーブオイルに溶解し、10、50 mg/kg を十二指腸内に導入したカニューレにより投与し、坐骨神経を露呈切断後、末梢側に取りつけた電子管刺激装置により電気刺激を与え、腓腹筋の収縮を検体投与後 4 時間まで測定した。

試験結果: 検体 10 mg/kg 投与群では、投与後 4 時間まで影響はみられなかったが、50 mg/kg 投与群では、対照群の収縮率に比較して、2~4 時間に有意な減少がみられ、軽度な腓腹筋の収縮抑制が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

薬理試験まとめ

検体投与に起因する一般症状としては、50 mg/kg 投与群マウスにおいて、眼瞼下垂、呼吸促迫、後肢立ち姿勢でのひっかき行動、つま先立ち歩行、後肢反転による腹這い歩行が見られ、マウス、ラットともに弓なり姿勢がみられた。これらの症状はマウスで投与後4時間、ラットでは6時間をピークとして観察され、ウサギでは少数例に軽度の流涙が認められたのみであった。

中枢神経系、循環器系、自律神経系、末梢神経系に対する作用は、小動物においては10 mg/kg 投与群では、ほとんど影響が認められず、50 mg/kg 投与群では中枢神経系に対する作用として、体温降下、筋弛緩作用、運動協調性の欠如が認められた。なお、末梢神経系に対する作用を調べる坐骨神経腓腹筋による試験では、軽度の筋収縮抑制作用があり、末梢神経への作用も認められた。

ウサギ、ネコ等の中動物に対しては、50 mg/kg でも作用が認められなかった。

2) ラットを用いたコリンエステラーゼ活性検討試験

(資料 34)

試験機関

報告書作成年 1985 年

検体の純度 : (半分割体)

試験動物 : SD 系ラット(7 週齢)、体重 220~250g、1 群雄 10 匹

試験方法 : 検体をコーンオイルに溶解し、1000 mg/kg の用量で 1 回強制経口投与し、投与後動物の症状を 0~120 分にわたり観察した。

120 分後に鎖骨下静脈より採血及びエーテル麻酔下において脳摘出を行い、血漿 ChE、赤血球 ChE 及び脳 ChE 活性値を測定した。

なお、陽性対照としてカーバメート系殺虫剤カルボフラン(投与量 2.5 mg/kg)を使い、溶媒対照群にはコーンオイルを使用した。

試験結果 :

一般症状: 溶媒対照群では散瞳が 10 例中 5 例に、下痢が 2 例に認められた。検体 1000 mg/kg 投与群では流涎及び散瞳が全例に、舌なめずり、眼球突出、自発運動の低下、流涙が 1~2 例に認められた。

陽性対照カルボフラン 2.5 mg/kg 投与群では、流涎、舌なめずり、振頭、眼球突出、自発運動の低下が全例に、挙尾、うずくまり、横たわり、散瞳が半数例以上に認められた。その他に強直性痙攣、流涙、四肢緊張、貧血が少数例に認められた。

コリンエステラーゼ活性(平均値):

薬物	投与量 (mg/kg)	体重 (g)	脳 (IU/g 組織)	血漿 (IU/ml)		赤血球 (IU/ml)	
				投与前	投与後	投与前	投与後
溶媒対照 (コーンオイル)	—	233.4	15.9	0.62	0.56* (9.7)	1.14	1.13 (0.9)
検体 (フルバリネート)	1000	234.0	16.4 (-3.1)	0.60	0.60 (0.0)	1.19	1.15* (3.4)
陽性対照 (カルボフラン)	2.5	239.3	5.2*** (67.3)	0.59	0.24*** (59.3)	1.22	0.79*** (35.2)
統計学的解析方法		溶媒対照群と薬剤投与群の比較 () 内は抑制率%		全群とも投与前の値と投与後の値との比較、()内は抑制率%			

*p<0.05、***p<0.001

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

脳 ChE 活性値： 検体投与群は溶媒対照群と差が認められなかったが、陽性対照群(カルボフラン)では、67%の阻害率を示した。

血漿 ChE 活性値： 投与前と投与後の値を比較すると溶媒対照群で若干の阻害が認められたが、検体投与群では差が認められず、陽性対照群では 59%の阻害率を示した。

赤血球 ChE 活性値： 投与前と投与後の値を比較すると、検体投与群では統計学的に有意差が認められたが、生物学的変動の範囲にあった。陽性対照群では 35%の阻害率を示した。

以上の結果から、本剤 1000 mg/kg をラットに 1 回強制経口投与した場合には、脳、血漿、赤血球の ChE 活性阻害作用は認められないものと判断される。

「生体の機能に及ぼす影響に関する試験」の総括表

試験項目 (試験動物)	投与経路 (溶媒)	投与量 (mg/kg)	動物数 /群	作用量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg)	結果の概要
中枢神経系	経口 (オリーブ オイル)	0 10 50	雄 10匹	50	10	50 mg/kg で投与後 1~6 時間に自発運動量の抑制
		0 10 50	雄 10匹	50	10	筋弛緩作用: 50 mg/kg; (投与 3 時間)
		0 10 50	雄 10匹(マウス) 5匹(ウサギ)	50 (マウス)	10 (マウス) 50 (ウサギ)	(マウス) 体温低下: 50mg/kg (ウサギ) 異常なし
		0 10 50	雄 10匹	50	10	運動強調性欠如: 50 mg/kg(投与 2 時間~6 時間)
		0 10 50	雄 10匹	(作用 なし)	50	カタレプシー作用なし
		0 10 50	雄 10匹	(作用 なし)	50	睡眠時間への作用なし
		0 10 50	雄 10~12匹	(作用 なし)	50	電撃痙攣誘発性: なし Pentetrazol 誘発痙攣: なし
循環器系に及ぼす影響 (ネコ) (アドレナリン、アセチルコリンによる血圧反応への影響)		0 10 50 (十二指腸内)	3匹	(作用 なし)	50	アドレナリンおよびアセチルコリンによる血圧反応に対する作用なし
自律神経系に及ぼす影響(ウサギ) 瞳孔径の測定		0 10 50	雄 6匹	(作用 なし)	50	自律神経系(瞳孔径)への作用なし
自律神経系に及ぼす影響(ウサギ) 唾液分泌試験		0 10 50	雄 5匹	(作用 なし)	50	自律神経系(唾液分泌)への作用なし
末梢神経系に及ぼす影響(ラット) 坐骨神経・腓腹筋収縮への影響		0 10 50 (十二指腸内)	雄 3~4匹	50	10	軽度な筋収縮抑制: 50 mg/kg (投与 2~4 時間)
平滑筋に及ぼす影響 (ウサギ摘出回腸) 自動運動	Tyrode 液中に添加	10^{-7} ~ 10^{-4} g/ml	—	(作用 なし)	10^{-4} g/ml	平滑筋自動運動に対し作用性なし
平滑筋に及ぼす影響 (モルモット摘出回腸) アゴニストに対する影響		10^{-6} ~ 10^{-4} g/ml	—	(作用 なし)	10^{-4} g/ml	アセチルコリン、ヒスタミン及び塩化バリウムの筋収縮に対し作用性なし

(15) 解毒及び治療

1) 解毒

マウスにおける解毒剤の検討

(資料 35)

試験機関

報告書作成年 1985 年

検体の純度

(半分割体)

試験動物

ICR 系マウス(5 週齢)、体重 21~28g、1 群雄 5 匹

試験方法

検体をオリーブオイルに溶解し、30、100、300 mg/kg を 1 回強制経口投与し、中毒症状及び生死を投与後 7 日目まで観察した。

ついで検体 100、300 mg/kg 投与の 2 用量を用い、検体の投与前及び投与後に解毒剤として硫酸アトロピン(10、50 mg/kg を生理食塩水に溶解し、腹腔内投与)、アミトリプチリン(3、30 mg/kg を生理食塩水に溶解し、腹腔内投与)、カフェイン(10 mg/kg を生理食塩水に溶解し、腹腔内投与)、ネオスチグミン(0.1 mg/kg を生理食塩水に溶解し、腹腔内投与)、硝酸カリウム(10g/kg を蒸留水に溶解し、経口投与)をそれぞれ投与し、投与後 7 日目まで中毒症状及び死亡に関して、解毒作用を有するかどうかについて観察を行った。

試験結果

試験番号	薬物			解毒剤				死亡動物数/試験動物数 (投与後7日)	投与3~4時間目の行動観察(供試動物数5匹)									
	種類	投与方法	投与量 (mg/kg)	種類	投与方法	投与時期	投与量 (mg/kg)		無運動	腹臥姿勢	歩行失調	首振り	呼吸異常	眼瞼下垂	筋弛緩	流涎	立毛	
I	対照 (オリーブオイル)	経口	10 ml	—	—	—	—	0/5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
	検体 (フルバリネート)	経口	30	—	—	—	—	0/5	0	0	0	5	5	5	0	4	0	
			100	—	—	—	—	1/5	0	0	5	5	5	5	0	3	2	
			300	—	—	—	—	3/5	5	3	5	5	5	5	4	5	5	
II	検体 (フルバリネート)	経口	100	対照 (生理食塩水)	腹腔内注射	1時間後	10 ml	0/5	0	0	5	5	5	4	1	4	5	
				アトロピン	腹腔内注射	1時間後	10	0/5	0	1	5	5	5	1	3	4	4	
							50	0/5	0	0	5	5	5	1	0	2	1	
				アミトリプチリン	腹腔内注射	1時間後	3	0/5	1	0	5	5	5	5	5	5	5	5
							30	0/5	5	5	5	2	4	4	3	1	0	
							1時間後	30	1/5	5	3	3	1	3	3	0	1	0
III	検体 (フルバリネート)	経口	300	対照 (生理食塩水)	腹腔内注射	1時間後	10 ml	2/5	2	2	5	5	5	5	5	5	5	
				アトロピン	腹腔内注射	1時間後	10	3/5	0	2	5	5	5	5	5	5	5	
							50	5/5	0	3	5	5	5	4	5	5	3	
				アミトリプチリン	腹腔内注射	1時間後	3	3/5	1	1	4	4	4	3	4	4	4	3
							30	4/5	1	5	5	3	5	4	5	1	0	
							1時間後	30	3/5	0	0	3	5	4	3	0	3	0
IV	検体 (フルバリネート)	経口	300	—	—	—	—	5/5	2	3	5	2	5	4	4	5	3	
				カフェイン	腹腔内注射	1.5時間後	10	3/5	2	2	5	2	5	5	3	3	3	
				ネオスティグミン	腹腔内注射	1.5時間後	0.1	3/5	3	4	5	2	5	5	4	5	5	
						5時間後	0.1	4/5	2	4	4	3	4	4	4	4	2	
				蒸留水	経口	0.5時間後	40	2/5	3	5	5	2	5	5	5	5	4	
				硝酸カリウム	経口	0.5時間後	10000	5/5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

*1匹死亡したため4匹の観察結果

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

検体を経口投与した際の主な症状として、無運動腹臥姿勢、つま先立ち歩行、呼吸の粗大・促迫、よじ登り行動、立ち上がり姿勢、首振り運動、洗顔、眼瞼下垂、流涎、立毛、筋弛緩、群居行動の欠如がみられ、さらにチアノーゼ、体温低下、尾端部壊死・脱落がみられた。

これらの症状は、30 mg/kg よりみられる例もあり、100 mg/kg 以上は死亡も認められる。また発現は投与後約1時間から4時間近くをピークとして3日まで続く例もあった。

これらの症状より、検体は副交感神経興奮作用を有するものと考えられる。

解毒剤としてアトロピンを投与すると、眼瞼下垂、立毛、筋弛緩、流涎に対して抑制作用があり、アミトリプチリンを投与すると流涎、立毛、首振り運動に対して抑制作用が認められた。

いずれも死亡に対しては効果が認められなかった。この他に、カフェイン、ネオスチグミン、硝酸カリウムを投与し、致死を阻止するかどうかを検討したがいずれも特異的に致死を阻止する解毒剤は見出されなかった。

以上の結果から本剤の解毒剤として特異的に致死を阻止するものは認められず、副交感神経症状においてはアトロピン、またはアミトリプチリンが症状の改善をすることが判明した。

(16) その他

1) ラットを用いた 28 日間反復強制経口投与神経毒性試験 (資料 90)*

試験機関:

報告書作成年: 1998 年 [GLP 対応]

検体純度:

供試動物: Hanlbm:WIST アルビノラット、1 群雌雄各 5 匹、投与開始時 7 週齢

投与期間: 29 日間

投与方法: 被験物質をコーンオイルに溶解して 0、0.5、1、2、6 及び 20 mg/kg/day の投与量で 29 日間反復強制経口投与した。検体は投与日毎に用時調製した。

投与量設定根拠:

観察・検査項目及び結果:

死亡率及び一般状態: 生死の確認を毎日 2 回行った。一般状態について、投与期間中は毎日投与約 3、8 及び 24 時間後に観察した。

投与期間中、雌雄とも死亡はなかった。

一般状態において検体投与による変化がみられた項目を次表に示す。

検体投与の影響と思われる一般状態の結果

性別	雄						雌					
	0	0.5	1	2	6	20	0	0.5	1	2	6	20
投与量 (mg/kg/day)	0	0.5	1	2	6	20	0	0.5	1	2	6	20
検査動物数	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
流涎	0	0	0	0	2	5**	0	0	0	0	2	5**
円背位姿勢	0	0	0	0	0	5**	0	0	0	0	0	1
活動低下	0	0	0	0	0	5**	0	0	0	0	0	5**
はいずり行動	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
異常歩行	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4*
筋攣縮	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	4*

Fisher 検定 # p≤0.05、## p≤0.01

* : 本成績の所有者は、アダマ・ジャパン株式会社である。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

6 mg/kg/day 以上の投与群で検体投与による影響がみられた。

20 mg/kg/day 投与群で雌雄に流涎、円背位姿勢、活動低下、はいずり行動、異常歩行あるいは筋攣縮が主として投与 3~4 時間後に観察された。なお、これら症状は投与 24 時間後にはいずれも消失していた。

6 mg/kg/day 投与群でも流涎が雌雄各 2 例に観察されたが、いずれも投与後に 1 回発症しただけだった。

体重変化： 投与開始前、並びに投与期間中は投与開始日、その後は週 2 回測定した。また、体重増加量も算出した。

群別平均体重及び体重増加量を次表に示す。

群別平均体重及び体重増加量

性別	雄						雌					
	0	0.5	1	2	6	20	0	0.5	1	2	6	20
投与量 (mg/kg/day)												
体重(g)												
投与 4 日	200.1	194.7	193.0	194.1	193.2	179.3	152.0	145.3	150.4	145.1	153.7	137.4
投与 8 日	221.3	216.2	213.5	214.2	214.9	191.3**	161.0	155.6	159.8	155.0	167.7	147.9
投与 15 日	256.8	250.1	245.2	245.2	249.6	211.9**	169.0	166.6	178.3	166.2	183.3	160.0
投与 22 日	283.6	278.1	269.7	267.7	277.8	230.0**	187.4	182.5	190.6	182.8	197.6	172.7
投与 29 日	306.6	297.1	290.2	282.6	296.6	247.3**	196.4	189.9	198.7	189.0	207.5	179.3
体重増加量(g)												
投与 1~15 日	71.0	67.9	64.8	64.5	69.2	29.6**	26.2	29.3	37.8*	28.0	38.2*	23.1
投与 1~29 日	120.8	114.8	109.9	102.0	116.3	65.0**	53.6	52.5	58.2	50.8	62.4	42.4

Dunnett 検定 * p<0.05、** p<0.01

20 mg/kg/day 投与群で検体投与による影響がみられた。

体重は、20 mg/kg/day 投与群において雌雄とも投与期間中減少傾向がみられ、特に雄では投与 8 日以降有意な減少がみられた。

投与期間中の体重増加量は、20 mg/kg/day 投与群において、投与 1~15 日及び投与 1~29 日に雄で有意な減少、雌で減少傾向を示した。

[申請者注]なお、雌の 1 及び 6 mg/kg/day 投与群の投与 1~15 日の体重増加量は有意な増加を示したが、用量相関性を欠き、減少では無く増加であることから、偶発性の変化と考えられた。

摂餌量： 投与開始前、並びに投与期間中は週 2 回測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

群別平均摂餌量を次表に示す。

群別平均摂餌量

性別	雄						雌					
	0	0.5	1	2	6	20	0	0.5	1	2	6	20
投与量 (mg/kg/day)												
摂餌量(g)												
投与 1~4 日	18.1	17.6	18.0	17.7	16.6	10.6**	14.2	13.5	14.6	12.6	14.2	9.5**
投与 4~8 日	18.5	18.2	19.0	18.2	18.2	12.4**	14.0	13.7	14.9	13.1	15.7	10.5**
投与 11~15 日	19.1	19.1	19.4	18.5	18.5	14.4**	13.7	13.0	14.0	12.5	14.7	11.4*
投与 18~22 日	19.2	18.6	19.2	18.8	19.5	15.2**	13.9	13.2	13.3	13.0	15.1	12.0
投与 25~29 日	18.6	18.3	19.2	17.8	19.4	15.9*	13.9	13.3	13.8	12.7	15.0	12.2

Dunnett 検定 * p<0.05, ** p<0.01

20 mg/kg/day 投与群で検体投与による影響がみられた。

摂餌量は、20 mg/kg/day 投与群において、雄で投与期間中、雌で投与 1~15 日に有意に減少した。

機能観察総合評価法による検査(FOB)：全ての動物を対象に投与開始前日、投与 1 日(投与約 3 時間後)、並びに投与 8、15、22 及び 29 日に、以下の項目の測定を行った。

- ホームケージ内観察(姿勢、痙攣、異常行動など)
- ハンドリング時の観察(取り出し易さ、被毛・皮膚の状態、眼・鼻の分泌物、眼球突出、眼瞼閉鎖状態、可視粘膜、流涙、立毛、瞳孔径、流涎、呼吸、発声、ハンドリング時の反応など)
- オープンフィールドでの観察(覚醒状態、痙攣、異常行動、常同行動、歩行、姿勢、身繕い、立ち上がり回数、排糞数、排尿など)
- 機能検査(接近反応、接触反応、視覚反応、聴覚反応、痛覚反応、正向反射、瞳孔反射、体温(直腸温)、握力(前肢及び後肢)、着地開脚幅など)

なお、各種観察項目のスコアは機能別に分類(中枢神経活性、中枢神経興奮性、知覚運動性、自立性及び生理性)の上、それぞれ集計することにより評価した。

FOB 検査において変化がみられた項目を次表に示す。

検体投与の影響と思われる FOB の結果

性別	雄						雌					
投与量 (mg/kg/day)	0	0.5	1	2	6	20	0	0.5	1	2	6	20
【各種観察】												
中枢神経活性平均スコア(スコア範囲:-4~7)												
投与 1 日	0	0	0	0	0	-0.2 ^{e)}	0	0	0	0	0	0
中枢神経興奮性平均スコア(スコア範囲:-4~27)												
投与 1 日	0	0	0	0	0	0.6 ^{b)}	0	0	0	0	0	0
投与 15 日	0	0	0	0	0	0.6 ^{c)}	0	0	0	0	0	0.4 ^{c)}
知覚運動性平均スコア(スコア範囲:-3~13)												
投与 1 日	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.2 ^{e)}
投与 8 日	0	0	0	0	0	0.4 ^{d)}	0	0	0	0	0	0.2 ^{e)}
投与 15 日	0	0	0	0	0	0.4 ^{e)}	0	0	0	0	0.2 ^{e)}	0.8 ^{e)}
投与 22 日	0	0	0	0	0.2 ^{e)}	0.6 ^{e)}	0	0	0	0	0	0.4 ^{e)}
投与 29 日	0	0	0	0	0	1.0 ^{e)}	0	0	0	0	0	0.6 ^{e)}
【機能検査】												
相対前肢握力(g/g bw)												
投与 15 日	4.60	4.77	4.68	5.08	4.34	5.97*	6.98	6.61	6.36	6.51	5.10	6.52
体温(直腸温)(°C)												
投与 1 日	38.64	38.72	38.86	39.02	39.00	38.00	38.74	38.76	38.78	38.92	39.02	38.42
投与 8 日	38.36	38.68	38.40	38.64	39.02	38.06	38.70	38.50	38.38	38.50	38.70	38.00
投与 15 日	38.28	38.74	38.42	38.76	39.00	38.40	39.22	39.06	38.70	38.86	38.84	38.44
投与 22 日	38.56	38.72	38.56	38.60	38.66	38.44	39.10	38.96	38.74	38.64	38.84	38.64
投与 29 日	38.54	38.66	38.28	38.64	38.38	38.12	39.04	38.68	38.50	38.64	38.46	38.04

機能検査のみ統計解析を実施 t 検定 * p<0.05

a): 活動低下、b): 円背位姿勢及び異常歩行、c): 筋攣縮、d): 流涎及び排尿、e): 流涎

6 mg/kg/day 以上の投与群で検体投与による影響がみられた。

各種観察において、中枢神経活性では 20 mg/kg/day 投与群雄の投与 1 日に活動低下に起因するスコアの低下がみられた。中枢神経興奮性では、20 mg/kg/day 投与群の雄は投与 1 及び 15 日、雌は投与 15 日にスコアの増加がみられた(投与 1 日: 円背位姿勢及び異常歩行、投与 15 日は筋攣縮にそれぞれ起因)。知覚運動性では、20 mg/kg/day 投与群の雄の投与 1 日を除く雌雄の全ての測定時点で流涎(但し雄の投与 8 日は排尿も観察)に起因するスコアの増加がみられた。6 mg/kg/day 投与群においても、雄は投与 22 日、雌は投与 15 日に流涎に起因するスコアの増加がみられた。

機能検査において、体温(直腸温)の低下傾向が 20 mg/kg/day 投与群雄の投与 1 及び 8 日、雌の全投与期間でみられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

なお、相対前肢握力の有意な増加が 20 mg/kg/day 投与群雄の投与 15 日にみられたが、他の検査時点では変化がみられず、後肢握力にも特に変化はみられなかったことから、偶発性の変化と考えられた。

自発運動量の測定; 全ての動物を対象に FOB 検査終了後、赤外線モニタリング装置を用いて以下に示した項目を 1 区間 3 分間隔で 10 回、合計 30 分間測定した。

- 水平活動(総移動距離、移動回数、移動時間)
- 垂直活動(回数、立ち上がり回数、時間)
- その他(測定装置中央部滞在時間)

自発運動量において変化がみられた項目を次表に示す。

統計学的有意差が認められた自発運動量の結果

性別	雄						雌					
投与量 (mg/kg/day)	0	0.5	1	2	6	20	0	0.5	1	2	6	20
【水平活動】												
総移動距離(cm)												
投与 15 日	2492	3015	2524	1700	2364	1381	4264	3335	3042	2047*	1604*	731*
移動回数												
投与 15 日	184	226	169	117	161	96	263	190	197	161	112*	70*
移動時間(秒)												
投与 15 日	220	251	196	144	192	120	313	246	239	174*	139*	59*
【垂直活動】												
移動回数												
投与 15 日	449	669	454	284	370	183	658	543	537	298	157*	42*
立ち上がり回数												
投与 15 日	67	95	76	47	58	31	95	79	90	54	29*	4*

t 検定 * p≤0.05

2 mg/kg/day 以上の投与群で検体投与による影響がみられた。

水平活動において、投与 15 日に 2 mg/kg/day 以上の投与群の雌で総移動距離及び移動時間の有意な低下がみられ、6 mg/kg/day 以上の投与群の雌で移動回数の有意な低下がみられた。

垂直活動において、投与 15 日に 6 mg/kg/day 以上の投与群の雌で移動回数及び立ち上がり回数の有意な低下みられた。

なお、雄ではいずれの投与群においても投与 15 日に統計学的有意差はみられなかったが、雌と同様の低下傾向を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

また、雌雄とも投与 15 日以外の測定時点においても同様の低下傾向がみられた。

病理組織学的検査：投与期間終了剖検時に全例を屠殺時に麻酔下で全身灌流固定し、その後肉眼的病理検査及び組織採取を行った。対照群及び 20 mg/kg/day 投与群については、以下の器官及び組織の病理標本を作製し、病理組織学的検査を行った。

パラフィン包埋：脳(前脳、大脳、中脳、小脳、橋、延髄)、脊髓(胸部、腰部)、脊髓神経(前根及び後根、腰部)、後根神経節(脊髓神経節、腰部)、ガッセル神経節、腓腹筋、眼球、視神経、脛骨神経(膝下部)

エポキシ樹脂包埋：脊髓(頸部)、坐骨神経(近位)、足底神経

パラフィン包埋した切片は、脛骨神経を除いて全て H&E 染色を行った。なお、脛骨神経についてはボディアン及びルクソールブルー染色を行った。また、エポキシ樹脂包埋した切片は、トルイジンブルー染色を行った。

肉眼的病理検査及び病理組織学的検査とも、検体投与に関連する変化はみられなかった。

以上の結果から、フルバリネート原体のラットを用いた 28 日間反復強制経口投与神経毒性試験において、2 mg/kg/day 以上の投与群で自発運動量の水平活動の低下、6 mg/kg/day 以上の投与群で雌雄各 2 例に一時的に流涎、自発運動量の垂直活動の低下、20 mg/kg/day 投与群の多数例で流涎(投与期間中の投与後に継続して観察)、円背位姿勢、活動低下、はいずり行動、異常歩行、筋攣縮、体重減少、摂餌量減少及び体温低下がみられた。

したがって、本試験条件下における無影響量は、雌雄とも 1 mg/kg/day と判断された。一方、6 mg/kg/day 以下の投与群で観察された変化について、流涎は数例で一過性の変化であること、一般状態及び FOB でその他重篤な変化が観察されなかったことから、神経毒性に関する無毒性量は雌雄とも 6 mg/kg/day であると判断された。なお、20 mg/kg/day 投与群でみられた一般状態の変化はいずれも可逆性変化であり、また病理組織学的検査で神経系組織に異常は認められなかったことから、同投与群でみられた神経毒性影響も重篤な変化では無かった。

[申請者注]神経毒性に関する無毒性量が雌雄とも 6 mg/kg/day であることの根拠として、6 mg/kg/day 以下の投与群で自発運動量の低下の程度が比較的軽度であることもその一要因となると考えられる。

2. 原体混在物及び代謝物

原体中の不純物、動植物及び土壌中における主要代謝物、及び光分解物の毒性を検索するため、ラットを用いた急性毒性試験及び復帰変異試験を行った(表1、表2)。

不純物は原体中 0.5%以上含有されているもの及び微量ではあるが特徴的なものを、また代謝物は主に1次代謝物を選出した。

なお、参考のためラセミ体中の不活性部分である *S-RS* 体についても試験を行った。

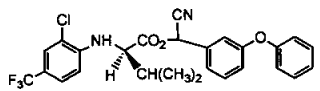
試験の結果、全化合物ともフルバリネートに比べ、急性経口毒性はより低く、変異原性は陰性であることが確認された。

また、本毒性試験に用いた原体における原体中の不純物分析結果を表3に示した。

表1 急性経口毒性及び変異原性試験結果

被験物質	急性経口毒性(ラット) LD ₅₀ (mg/kg)	変異原性 復帰変異試験
[O]	>500	陰性(S-9mix +, -)
	>500	陰性(S-9mix +, -)
	>1500	陰性(S-9mix +, -)
[D]	487(雄)、322(雌)	陰性(S-9mix +, -)
	>500	陰性(S-9mix +, -)
	>500	陰性(S-9mix +, -)
	>500	陰性(S-9mix +, -)
[H]	>500	陰性(S-9mix +, -)
[C]	>500	陰性(S-9mix +, -)
	>500	陰性(S-9mix +, -)
参考資料		
[B]	>500	陰性(S-9mix +, -)
Fluvalinate(<i>S-RS</i> 体)	>500	陰性(S-9mix +, -)
[Q]	>500	陰性(S-9mix +, -)

表2 被験物質一覧表

化学名	略称	構造式	備考
<p>(<i>RS</i>)-α-cyano-3-phenoxybenzyl-(<i>S</i>)-2-(2-chloro-4-trifluoromethylphenylamino)-3-methylbutanoate</p>	[O]		不純物、代謝物(動物、植物、土壌、加水、水中光)
			不純物
			不純物
	[D]		不純物 代謝物(動物、植物、土壌、加水、水中光)
			不純物 アルコール側高分子量化合物
			不純物 酸側高分子量化合物
	[H]	代謝物(動物、植物、土壌、加水、水中光)	
	[C]	代謝物(土壌)	
		光分解物	
	[B]	代謝物(動物、植物)	
		不活性部分	
	[Q]	代謝物(動物、植物、土壌、加水、水中光)	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表3 毒性試験使用原体の分析結果

資料 No.	原体 ロット番号 (分析番号)	半分割体 (HR)またはラ セミ体(R)	製剤(20%WP) ロット番号(含量)	純度 (%)	不純物(%)				
1	8309-35A	HR	-						
2	"	"	-						
3	(1080021)	"	-						
4	8309-35A	"	-						
5	8402-2	"	-						
6	"	"	-						
7	8309-35A	"	90111-1(20.3%)						
8	"	"	"						
9	"	"	"						
10	8402-2	"	-						
11	8309-35C	"	90301-1(20.5%)						
12	8309-35A	"	90111-1(20.3%)						
13	8309-35C	"	90301-1(20.5%)						
14	8309-35A	"	90111-1(20.3%)						
15	"	"	"						
16	8309-35A	"	-						
17	445-95(80g)	"	-						
	468-27(133g)	"	-						
	RUN-23(18g)	"	-						
18	RUN-7	R	-						
19	RUN-23R(37g)	HR	-						
	445-95(100g)	"	-						
20	RUN-23	"	-						
21	RUN-7(2500g)	R	-						
	RUN-7R(31g)	"	-						
22	(0182100)	HR	-						
23	RUN-23	"	-						
24	RUN-7	R	-						
25	8309-35A	HR	-						
26	RUN-7	R	-						
27	RUN-23R	HR	-						

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

(続き)

資料 No.	原体 ロット番号 (分析番号)	半分割体 (HR)またはラ セミ体(R)	製剤(20%WP) ロット番号(含量)	純度 (%)	不純物(%)				
28	8309-35A	HR	-						
29	8306-34B	"	-						
30	8309-35A	"	-						
31	8306-34B	"	-						
32	"	"	-						
33	8309-35A	"	-						
34	"	"	-						
35	"	"	-						
組成範囲(%)									

:

(1) 原体混在物および代謝物の毒性

1) 急性経口毒性

i) [O]のラットにおける急性経口毒性試験

(資料 36)

試験機関

報告書作成年 1984 年 [GLP 対応]

検体及び純度:

純度

試験動物: SD 系ラット(5 週令)1 群雌雄各 5 匹

試験期間: 14 日間観察

方法: 検体をコーンオイルに溶解して投与した。

試験項目: 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与量(mg/kg)	50、500
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄共に 500 以上
死亡開始時間及び終了時間	14 日後まで死亡例なし
症状発現及び消失時期	特に異常は認められなかった
最大無作用量(mg/kg)	(死亡例の認められなかった 最高投与量 500)

解剖所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

ii)

のラットにおける急性経口毒性試験

(資料 37)

試験機関

報告書作成年 1978 年

検体及び純度:

純度

試験動物: SD 系ラット(若令成獣)1 群雌雄各 5 匹
体重(雄 90~119g、雌 87~121g)

試験期間: 14 日間観察

方法: 検体をコーンオイルに溶解して投与した。

試験項目: 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与量 (mg/kg)	100、500、2500
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄共に 500~2500 以上
死亡開始時間及び終了時間	2500mg/kg 群では 22~46 時間以内に死亡
症状発現及び消失時期	100mg/kg 群: 抑うつ、うずくまり、下痢、22~27 時間内に回復 500mg/kg 群: 抑うつ、うずくまり、下痢及び流涎。2~3 日後に回復 2500mg/kg 群: 抑うつ、うずくまり、下痢、流涎及び運動失調。4 日後に回復
最大無作用量 (mg/kg)	(死亡例の認められなかった最高投与量 500)

途中死亡動物の解剖所見では全例に出血肺が、1 例に出血胸腺が認められた。生存動物の解剖所見では 100mg/kg 群の 1 例で肺の気腫、うっ血、小結節が認められた。500 mg/kg 群の半数に肺の出血ないうっ血が認められた。2500mg/kg 群の 1 例では肺の出血およびうっ血が局所性膿瘍を伴って認められた。

なお、試験終了時の 2500mg/kg 群の死亡率は雄 100%、雌 80%であった。

iii) のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 38)

試験機関

報告書作成年 1981年 [GLP 対応]

検体及び純度:

純度

試験動物: SD 系ラット(若令成獣)1 群雌雄各 5 匹
体重(雄 57~93g、雌 60~88g)

試験期間: 14 日間観察

方法: コーンオイルに溶解して投与した。

試験項目: 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物につき適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与量(mg/kg)	300、900、1500
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄共に 1500 以上
死亡開始時間及び終了時間	14 日後まで死亡例なし
症状発現及び消失時期	全群に下痢症状が発現したが、1~2 日以内に消失した。 1500 mg/kg 群の雌雄の全例に投与後、軽度の嗜眠性が認められた。また、同群において背曲げ姿勢、軽度の振せん立毛を示した動物が各 1 例みられた。これらの症状は 2 日以内に消失した。
最大無作用量(mg/kg)	(死亡例の認められなかった 最高投与量 1500)

解剖所見では全例とも肉眼的病変が認められなかった。

iv)

[D]のラットにおける急性経口毒性試験

(資料 39)

試験機関

報告書作成年 1980 年

検体及び純度:

純度

試験動物: SD 系ラット(若令成獣)1 群雌雄各 5 匹

体重(雄 102~128g、雌 94~122g)

試験期間: 14 日間観察

方法: 検体をコーンオイルに溶解して投与した。

試験項目: 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与量(mg/kg)	75、150、300、600、1200、2400
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 487(315~756) 雌 322(229~452)
死亡開始時間及び終了時間	雌雄ともに 2.5~22 時間
症状発現及び消失時期	150mg/kg 群: 軽度の抑うつ、2 日目に回復 300mg/kg 群: 軽度~中等度の抑うつ 軽度の流涎、生存例では 3 日目に回復 600、1200: 軽度~中等度の抑うつ 2400mg/kg 群 軽度の流涎、呼吸困難、へばり、 生存例では 4 日目に回復
最大無作用量(mg/kg)	(死亡例の認められなかった 最高投与量 150)

解剖所見では、雌雄の各 3 匹に軽度から中等度の出血及びまたはうっ血が肺に認められた。75mg/kg 群の雄 1 匹及び 150mg/kg 群の雌 1 匹の腎臓に褪色と斑点が認められた。その他のラットの解剖所見は全て正常であった。

なお、試験終了時の死亡率(%)は下記の通りであった。

性別	投与量(mg/kg)					
	75	150	300	600	1200	2400
雄	0	0	20	60	100	100
雌	0	0	40	100	100	100

v) のラットにおける急性経口毒性試験

(資料 40)

試験機関

報告書作成年 1984 年 [GLP 対応]

検体及び純度:

純度

- 試験動物: SD 系ラット(5 週令)1 群雌雄各 5 匹
試験期間: 14 日間観察
方法: 検体をコーンオイルに溶解して投与した。
試験項目: 中毒症状及び生死を 14 日間観察。死亡動物及び試験終了時の全生存動物につき適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。
結果:

投与量 (mg/kg)	50、500
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄共に 500 以上
死亡開始時間及び終了時間	14 日後まで死亡例なし
症状発現及び消失時期	特に異常は認められなかった。
最大無作用量 (mg/kg)	(死亡例の認められなかった 最高投与量 500)

解剖所見では主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

vi)

のラットにおける急性経口毒性試験

(資料 41)

試験機関

報告書作成年 1984 年 [GLP 対応]

検体及び純度:

純度

試験動物: SD 系ラット(5 週令)1 群雌雄各 5 匹
試験期間: 14 日間観察
方法: 検体をコーンオイルに溶解して投与した。
試験項目: 中毒症状及び生死を 14 日間観察。死亡動物及び試験終了時の全生存動物につき適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与量(mg/kg)	50、500
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄共に 500 以上
死亡開始時間及び終了時間	14 日後まで死亡例なし
症状発現及び消失時期	特に異常は認められなかった。
最大無作用量(mg/kg)	(死亡例の認められなかった 最高投与量 500)

解剖所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

vii) のラットにおける急性経口毒性試験

(資料 42)

試験機関

報告書作成年 1984 年 [GLP 対応]

検体及び純度:

純度

試験動物: SD 系ラット(5 週令)1 群雌雄各 5 匹
試験期間: 14 日間観察
方法: 検体をコーンオイルに溶解して投与した。
試験項目: 中毒症状及び生死を 14 日間観察。死亡動物及び試験終了時の全生存動物につき適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与量(mg/kg)	50、500
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄共に 500 以上
死亡開始時間及び終了時間	14 日後まで死亡例なし
症状発現及び消失時期	特に異常は認められなかった。
最大無作用量(mg/kg)	(死亡例の認められなかった 最高投与量 500)

解剖所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

vii) [H]のラットにおける急性経口毒性試験

(資料 43)

試験機関

報告書作成年 1984 年 [GLP 対応]

検体及び純度:

純度

試験動物: SD 系ラット(5 週令)1 群雌雄各 5 匹

試験期間: 14 日間観察

方法: 検体をコーンオイルに溶解して投与した。

試験項目: 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物につき適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与量(mg/kg)	50、500
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄共に 500 以上
死亡開始時間及び終了時間	14 日後まで死亡例なし
症状発現及び消失時期	特に異常は認められなかった。
最大無作用量(mg/kg)	(死亡例の認められなかった 最高投与量 500)

解剖所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

ix) [C]のラットにおける急性経口毒性試験

(資料 44)

試験機関

報告書作成年 1984 年 [GLP 対応]

検体及び純度:

純度

試験動物: SD 系ラット(5 週令)1 群雌雄各 5 匹
試験期間: 14 日間観察
方法: 検体をコーンオイルに溶解して投与した。
試験項目: 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物につき適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与量 (mg/kg)	50、500
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄共に 500 以上
死亡開始時間及び終了時間	14 日後まで死亡例なし
症状発現及び消失時期	特に異常は認められなかった。
最大無作用量 (mg/kg)	(死亡例の認められなかった 最高投与量 500)

解剖所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

x) のラットにおける急性経口毒性試験

(資料 45)

試験機関

報告書作成年 1984 年 [GLP 対応]

検体及び純度:

純度

試験動物: SD 系ラット(5 週令)1 群雌雄各 5 匹
試験期間: 14 日間観察
方法: 検体をコーンオイルに溶解して投与した。
試験項目: 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物につき適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与量(mg/kg)	50、500
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄共に 500 以上
死亡開始時間及び終了時間	8 日(1 例 50mg/kg、雌)
症状発現及び消失時期	死亡した個体は 7 日に下痢症状を示した。その他の動物では特に異常は認められなかった。
最大無作用量(mg/kg)	(死亡例の認められなかった 最高投与量 500)

途中死亡個体の解剖所見では鼻周囲出血痕及びうっ血肺が認められた。その他の動物では主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。投与後 8 日間に死亡した 50mg/kg 群の雌 1 匹は 500mg/kg 群の雌において死亡が認められないことより、検体投与に起因するものではなく偶発的なものと判断される。

xi)

[B]のラットにおける急性経口毒性試験

(参考資料 1)

試験機関

報告書作成年 1985 年

検体及び純度:

純度

試験動物: SD 系ラット(5 週齢)1 群雌雄各 3 匹
試験期間: 14 日間観察
方法: 検体をコーンオイルに溶解して投与した。
試験項目: 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物につき適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与量(mg/kg)	50、500
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄共に 500 以上
死亡開始時間及び終了時間	14 日後まで死亡例なし
症状発現及び消失時期	特に異常は認められなかった。
最大無作用量(mg/kg)	(死亡例の認められなかった 最高投与量 500)

解剖所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

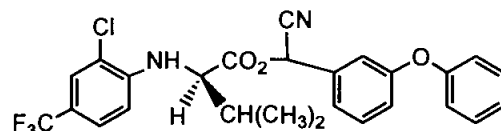
xii) Fluvalinate (S-RS 体) のラットにおける急性経口毒性試験

(参考資料 2)

試験機関

報告書作成年 1985 年

検体及び純度



純度

試験動物:

SD 系ラット(5 週齢)1 群雌雄各 3 匹

試験期間:

14 日間観察

方法:

検体をコーンオイルに溶解して投与した。

試験項目:

中毒症状及び生死を 14 日間観察した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物につき適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与量(mg/kg)	50、500
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄共に 500 以上
死亡開始時間及び終了時間	14 日後まで死亡例なし
症状発現及び消失時期	特に異常は認められなかった。
最大無作用量(mg/kg)	(死亡例の認められなかった 最高投与量 500)

解剖所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

xiii) [Q]のラットにおける急性経口毒性試験 (参考資料3)

試験機関

報告書作成年 1985年

検体及び純度:

純度

試験動物: SD系ラット(5週齢)1群雌雄各3匹

試験期間: 14日間観察

方法: 検体を0.5%トラガントゴム水溶液に溶解して投与した。

試験項目: 中毒症状及び生死を14日間観察。死亡動物及び試験終了時の全生存動物につき適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与量(mg/kg)	50、500
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄共に500以上
死亡開始時間及び終了時間	14日後まで死亡例なし
症状発現及び消失時期	特に異常は認められなかった。
最大無作用量(mg/kg)	(死亡例の認められなかった 最高投与量 500)

解剖所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

2) 変異原性

i) [O]の復帰変異試験

(資料 46)

試験機関

報告書作成年 1984年 [GLP 対応]

検体及び純度:

純度

方法: ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium*(5株)を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系(S-9mix)の存在下及び非存在下で Ames らの方法で変異原性を検定した。検体を溶解させるため、DMSO を用いた。1000 µg/plate では抗菌性が認められたため、500 µg/plate を最高投与量とした。

尚、陽性対照群としては、Sodium azide、9-Aminoacridine、2-Nitrofluorene および 2-Anthramine を用いた。

結果: データは Table 1 及び Table 2 に記載

検体 は代謝活性化を含め投与限界である 500 µg/plate の濃度においても復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。一方陽性対照として用いた各検体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。

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

Table 1

IN VITRO ASSAYS WITH *SALMONELLA TYPHIMURIUM*

Experiment Date:

Compound	Metabolic Activation	Compound Added per Plate	Histidine Revertants per Plate									
			TA1535		TA1537		TA1538		TA98		TA100	
Negative Control												
DMSO	-	50 μ l	14	13	5	4	13	12	16	19	158	124
	+	50	5	11	10	5	21	21	33	30	159	156
Positive Controls												
Sodium Azide	-	1 μ g	206	186							289	286
9-Aminoacridine	-	50			167	147						
2-Nitrofluorene	-	5					948	780	564	521		
2-Anthramine	-	1					18	9	25	25	145	147
	+	1					342	319	190	234	479	457
	-	2.5	16	11	3	7						
	+	2.5	196	192	153	144						
	-	5 μ g	14	14	12	9	4	16	26	16	172	148
	-	10	19	16	9	5	12	13	16	17	173	162
	-	50	12	14	4	4	17	13	10	12	131	147
	-	100	19	9	3	2	12	9	16	16	144	141
	-	500	8*	6*	5*	2*	PP†	PP	6*	4*	92*	63*
	-	1000	PP	PP	10*	11*	PP	PP	PP	PP	PP	PP
	+	5	5	5	14	11	19	15	30	46	196	162
	+	10	8	6	9	9	7	18	29	39	147	169
	+	50	8	10	9	7	27	19	43	29	150	143
	+	100	8	13	8	9	23	12	21	28	139	166
	+	500	8*	6*	7*	12*	PP	PP	22*	28*	99*	109*
	+	1000	PP	PP	PP	PP	PP	PP	PP	PP	64*	53*

* Background lawn thinning.
 † PP = Pinpoint colonies, indicating toxicity.

Table 2

IN VITRO ASSAYS WITH *SALMONELLA* *TYPHIMURIUM*

Experiment Date:

Compound	Metabolic Activation	Compound Added per Plate	Histidine Revertants per Plate									
			TA1535		TA1537		TA1538		TA98		TA100	
Negative Control												
DMSO	-	50 μ l	17	12	5	4	14	5	18	16	100	162
	+	50	5	7	10	4	19	13	17	22	154	109
Positive Controls												
Sodium Azide	-	1 μ g	311	310							450	354
9-Aminoacridine	-	50			183	174						
2-Nitrofluorene	-	5					1148	980	597	623		
2-Anthramine	-	1					17	9	16	13	122	174
	+	1					223	209	122	127	394	408
	-	2.5	9	15	8	5						
	+	2.5	224	184	167	74						
	-	1 μ g	21	24	5	10	8	13	18	28	172	176
	-	5	28	18	5	6	15	4	15	20	146	137
	-	10	30	25	7	4	15	9	21	18	159	144
	-	50	29	17	9	4	9	19	14	17	159	124
	-	100	29	24	7	2	13	13	13*	20*	123	131
	-	500	24	26	12*	15*	1*	3*	17*	12*	63*	60*
	+	1	9	5	7	10	25	27	21	31	170	152
	+	5	9	7	8	7	17	24	32	37	141	182
	+	10	17	8	11	6	25	19	28	34	162	164
	+	50	7	9	11	11	19	11	23	32	162	167
	+	100	3	8	3	7	30	19	28	28	164	152
	+	500	3	9	2*	9*	2*	10*	18*	19*	91*	43*

* Background lawn thinning.

ii)

の復帰変異試験

(資料 47)

試験機関

報告書作成年 1978 年

検体及び純度:

純度

方 法: ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium*(5 株)及び酵母菌 *Saccharomyces cerevisiae*(1 株)を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系(S-9mix)の存在下及び非存在下で Ames らの方法で変異原性を検定した。検体を溶解させるため、DMSO を用いた。僅かな抗菌性の認められた 1000 µg/plate を最高投与量とした。
尚、陽性対照群として Ethylmethane sulfonate、Quinacrine mustard、2-Nitrofluorine および 2-Anthramine を用いた。

結 果: データは Table 1 に記載
検体 は代謝活性化を含め投与限界である 1000 µg/plate の濃度において復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。
一方陽性対照として用いた各検体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。

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

Table 1

A. NAME OR CODE DESIGNATION OF THE TEST COMPOUND: Purity
 B. SOLVENT: DMSO
 C. TEST INITIATION DATE:
 NOTE: CONCENTRATIONS ARE GIVEN IN MICROLITERS (UL) OR MICROGRAMS (UG) PER PLATE.

TEST	SPECIES	TISSUE	REVERTANTS PER PLATE											
			TA-1535		TA-1537		TA-1538		TA-98		TA-100		D4*	
			1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
NONACTIVATION														
SOLVENT CONTROL	---	---	25		25		26		67		120		26	
POSITIVE CONTROL**	---	---	2068		1375		1242		838		1617		786	
TEST COMPOUND														
1.000000 UG	---	---	16		18		22		57		131		19	
10.000000 UG	---	---	14		26		22		59		130		17	
100.000000 UG	---	---	26		24		25		59		130		27	
500.000000 UG	---	---	23		25		20		56		112		18	
1000.000000 UG	---	---	22		18		23		55		128		19	
ACTIVATION														
SOLVENT CONTROL	RAT	LIVER	22		17		15		46		130		20	
POSITIVE CONTROL**	RAT	LIVER	210		701		1341		1587		1292		22+	
TEST COMPOUND														
1.000000 UG	RAT	LIVER	38		21		25		28		172		26	
10.000000 UG	RAT	LIVER	37		21		32		37		156		26	
100.000000 UG	RAT	LIVER	34		22		25		32		167		23	
500.000000 UG	RAT	LIVER	31		10		29		38		158		28	
1000.000000 UG	RAT	LIVER	21		25		27		43		146		29	

* TRY+ CONVERTANTS PER PLATE

** TA-1535	ETHYLMETHANE SULFONATE	10 UL/PLATE		*** TA-1535	2-ANTHRAMINE	2.5 UG/PLATE
TA-1537	QUINACRINE MUSTARD	10 UG/PLATE		TA-1537	2-ANTHRAMINE	2.5 UG/PLATE
TA-1538	2-NITROFLUORINE	10 UG/PLATE		TA-1538	2-ANTHRAMINE	2.5 UG/PLATE
TA-98	2-NITROFLUORINE	10 UG/PLATE		TA-98	2-ANTHRAMINE	2.5 UG/PLATE
TA-100	ETHYLMETHAN SULFONATE	10 UL/PLATE		TA-100	2-ANTHRAMINE	2.5 UG/PLATE
D4	ETHYLMETHAN SULFONATE	10 UL/PLATE		D4	2-ANTHRAMINE	2.5 UG/PLATE
SOLVENT	DMSO	50 UL/PLATE		SOLVENT	DMSO	50 UL/PLATE

+ THERE IS NO KNOWN POSITIVE CONTROL COMPOUND THAT WORKS WITH THIS STRAIN IN THE ACTIVATION PLATE ASSAYS.

iii) の復帰変異試験

(資料 48)

試験機関

報告書作成年 1981 年

検体及び純度:

純度

方 法: ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium*(5 株)を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系(S-9mix)の存在下及び非存在下で Ames らの方法で変異原性を検定した。検体を溶解させるため、DMSO を用いた。5000 µg/plate を最高投与量とした。
尚、陽性対照として、Sodium azide、9-Aminoacridine、2-Nitrofluorene および 2-Anthramine を用いた。

試験結果: データは Table 1 及び Table 2 に記載
検体 は代謝活性化を含め投与限界である 5000 µg/plate の濃度において復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。一方陽性対照として用いた各検体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。

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

Table 1

IN VITRO ASSAYS WITH *SALMONELLA TYPHIMURIUM*
COMPOUND

Date of Experiment:

Compound	Metabolic Activation	Compound Added ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	Histidine Revertants per Plate									
			TA1535	TA1537	TA1538	TA98	TA100					
Negative Control												
DMSO	-		28	24	7	13	9	10	16	10	104	100
	+		19	13	9	10	20	16	17	15	115	101
Positive Controls												
Sodium Azide	-	1	361	372							435	446
9-Aminoacridine	-	50			251	307						
2-Nitrofluorene	-	5					756	892	296	320		
2-Anthramine	-	1					11	14	19	14	121	125
	+	1					151	163	167	152	340	373
	-	2.5	20	25	8	10						
	+	2.5	260	324	96	78						

(Continued)

Table 1 (Concluded)

Compound	Metabolic Activation	Compound Added ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	Histidine Revertants per Plate									
			TA1535		TA1537		TA1538		TA98		TA100	
Compound	-	10*	21	19	7	10	18	12	14	13	100	101
	-	50*	22	24	7	11	13	12	16	12	102	95
	-	100*	25	19	8	9	10	12	15	13	86	88
	-	500*	27	26	9	10	9	13	12	10	96	102
	-	1000*	21	26	9	11	13	12	13	13	103	102
	-	5000*	20	21	8	7	10	11	10	15	100	87
	+	10*	8	11	8	7	17	23	21	19	128	110
	+	50*	10	16	10	6	13	10	19	23	116	109
	+	100*	10	14	8	10	18	17	25	21	101	95
	+	500*	10	13	9	9	16	19	17	26	112	116
	+	1000*	8	11	6	8	14	24	20	18	125	115
	+	5000*	10	11	7	8	18	21	19	19	121	112

* Precipitate at this dose level.

Table 2

IN VITRO ASSAYS WITH *SALMONELLA TYPHIMURIUM*
COMPOUND

Date of Experiment:

Compound	Metabolic Activation	Compound Added (μ g/plate)	Histidine Revertants per Plate									
			TA1535	TA1537	TA1538	TA98	TA100					
Negative Control												
DMSO	-		29	28	8	7	17	14	14	18	100	105
	+		9	13	6	9	23	26	22	21	109	95
Positive Controls												
Sodium Azide	-	1	431	386							469	525
9-Aminoacridine	-	50			206	159						
2-Nitrofluorene	-	5					638	886	415	378		
2-Anthramine	-	1					21	13	17	13	113	121
	+	1					214	215	239	191	519	501
	-	2.5	25	33	6	9						
	+	2.5	258	226	123	86						

(Continued)

Table 2 (Concluded)

Compound	Metabolic Activation	Compound Added ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	Histidine Revertants per Plate				
			TA1535	TA1537	TA1538	TA98	TA100
Compound	-	10*	25	7	13	11	96
	-	50*	26	6	19	19	110
	-	100*	28	6	16	15	95
	-	500*	24	7	14	10	96
	-	1000*	27	9	15	19	85
	-	5000*	29	8	11	17	103
	+	10*	13	10	18	26	90
	+	50*	16	10	15	27	110
	+	100*	11	10	15	27	100
	+	500*	8	7	16	19	95
	+	1000*	12	11	18	21	112
	+	5000*	11	13	16	22	101

* Precipitate at this dose level.

iv)

[D]の復帰変異試験

(資料 49)

試験機関

報告書作成年 1980 年

検体及び純度:

純度

方 法: ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium*(5 株)を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系(S-9mix)の存在下及び非存在下で Ames らの方法で変異原性を検定した。検体を溶解させるため、DMSO を用いた。5000 µg/plate で抗菌性を示したため、1000 µg/plate を最高投与量とした。

尚、陽性対照として、Sodium azide、9-Aminoacridine、2-Nitrofluorene 及び 2-Anthramine を用いた。

試験結果: データは Table 1 及び Table 2 に記載

検体 は代謝活性化を含め投与限界である 1000 µg/plate の濃度において復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

一方陽性対照として用いた各検体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。

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

Table 1

IN VITRO ASSAYS WITH *SALMONELLA TYPHIMURIUM*

PREINCUBATION ASSAY:

Compound	Metabolic Activation	Compound Added (μ g/plate)	Histidine Revertants per Plate									
			TA1535		TA1537		TA1538		TA98		TA100	
Negative Control												
DMSO	-		21	8	5	2	14	6	25	14	88	78
	+		6	2	11	12	8	15	16	26	100	88
Positive Controls												
Sodium Azide	-	1.0	265	280							445	468
9-Aminoacridine	-	50.0			560	304						
2-Nitrofluorene	-	5.0					713	688	408	497		
2-Anthramine	-	2.5	13	14	6	3						
	+	2.5	406	393	85	112						
	-	1.0					5	12	16	20	93	90
	+	1.0					616	610	537	564	1162	1065
	-	10.0	8	7	6	4	12	14	19	20	84	98
	-	50.0	27	9	6	8	6	17	14	20	102	97
	-	100.0	18	13	2	10	7	5	14	7	103	80
	-	500.0	5PP ⁺	7	1	2	12	13	18	13	74	78
	-	1,000.0	3PP	3	3	6	T*	T	15	8	53PP	60
	-	5,000.0	T	T	0	PP	T	T	T	T	T	T
	+	10.0	12	3	3	8	9	18	26	26	101	89
	+	50.0	14	4	7	5	21	12	25	28	101	87
	+	100.0	8	5	4	7	14	12	28	19	81	98
	+	500.0	5	7	7	9	9	7	15	25	90	88
	+	1,000.0	2PP	6	9	4	13PP	2	17	26	105PP	85
	+	5,000.0	T	T	4	4	T	T	18PP	T	T	T

*T=toxic
*PP=pinpoint background

Table 2

IN VITRO ASSAYS WITH *SALMONELLA TYPHIMURIUM*

PREINCUBATION ASSAY:

Compound	Metabolic Activation	Compound Added (μ g/plate)	Histidine Revertants per Plate									
			TA1535		TA1537		TA1538		TA98		TA100	
Negative Control												
DMSO	-		20	19	7	6	8	13	18	12	100	90
	+		8	13	13	16	17	20	21	20	80	101
Positive Controls												
Sodium Azide	-	1.0	662	637							682	632
9-Aminoacridine	-	50.0			509	557						
2-Nitrofluorene	-	5.0					724	810	394	476		
2-Anthramine	-	2.5	28	26	11	12						
	-	1.0					28	25	30	25	104	102
	+	2.5	528	593	732	614						
	+	1.0					771	837	774	732	713	945
	-	10.0	16	21	2	5	13	12	16	24	129	92
	-	50.0	19	14	6	1	16	5	15	15	96	98
	-	100.0	20	22	13	7	16	9	22	17	103	103
	-	500.0	19	13	13	2	9	16	17	12	123	104
	-	750.0	12	17	9	6	8	12	19	18	81	99
	-	1,000.0	T†	17PP	10	4	6	7	8	11	T	68PP
	+	10.0	13	13	14	8	24	27	30	20	116	104
	+	50.0	13	8	14	9	19	16	28	31	115	108
	+	100.0	7	8	12	17	21	14	19	30	124	123
	+	500.0	12	12	8	8	25	21	24	27	109	100
	+	750.0	3	7	14	13	19	13	17	22	80	100
	+	1,000.0	12	7	13	8	18	15	27	30	81	101

*PP=pinpoint colonies

†T=toxic

v) の復帰変異試験

(資料 50)

試験機関

報告書作成年 1984 年 [GLP 対応]

検体及び純度:

純度

方 法: ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium*(5 株)を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系(S-9mix)の存在下及び非存在下で Ames らの方法で変異原性を検定した。検体を溶解させるため、DMSO を用いた。5000 µg/plate を最高投与量とした。

尚、陽性対照として Sodiumazide、9-Aminoacridine、2-Nitrofluorene 及び 2-Anthramine を用いた。

試験結果: データは Table 1 及び Table 2 に記載

検体 は代謝活性化を含め投与限界である 5000 µg/plate の濃度において復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。一方陽性対照として用いた各検体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。

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

Table 1

IN VITRO ASSAYS WITH *SALMONELLA* *TYPHIMURIUM*

Experiment Date:

Compound	Metabolic Activation	Compound Added per Plate	Histidine Revertants per Plate									
			TA1535		TA1537		TA1538		TA98		TA100	
Negative Control												
DMSO	-	50 µl	14	13	5	4	13	12	16	19	158	124
	+	50	5	11	10	5	21	21	33	30	159	156
Positive Controls												
Sodium Azide	-	1 µg	206	186							289	286
9-Aminoacridine	-	50			167	147						
2-Nitrofluorene	-	5					948	780	564	521		
2-Anthramine	-	1					18	9	25	25	145	147
	+	1					342	319	190	234	479	457
	-	2.5	16	11	3	7						
	+	2.5	196	192	153	144						
	-	10 µg	21	14	6	6	19	19	12	14	186	179
	-	50	20	19	7	7	11	8	18	17	173	161
	-	100	15	13	7	5	15	7	27	31	136	150
	-	500*	16	13	7	3	11	13	18	13	120	146
	-	1000*	17	17	4	3	7	9	15	19	135	150
	-	5000†	14	21	6	4	8	15	26	23	122	141
	+	10	13	8	6	5	17	21	33	33	185	185
	+	50	9	10	9	7	24	21	38	29	148	163
	+	100	9	6	7	8	17	27	41	23	188	155
	+	500*	14	9	5	15	23	14	32	36	163	141
	+	1000*	5	6	12	10	14	13	29	23	138	130
	+	5000‡	8	11	11	6	22	19	28	31	‡	166

* Precipitated at this dose level; machine counted.

† Precipitated at this dose level; hand-counted.

‡ An accurate colony count could not be obtained because of excessive moisture on the surface of the agar.

Table 2

IN VITRO ASSAYS WITH *SALMONELLA* *TYPHIMURIUM*

Experiment Date:

Compound	Metabolic Activation	Compound Added per Plate	Histidine Revertants per Plate									
			TA1535		TA1537		TA1538		TA98		TA100	
Negative Control												
DMSO	-	50 μ l	17	12	5	4	14	5	18	16	100	162
	+	50	5	7	10	4	19	13	17	22	154	109
Positive Controls												
Sodium Azide	-	1 μ g	311	310							450	354
9-Aminoacridine	-	50			183	174						
2-Nitrofluorene	-	5					1148	980	597	623		
2-Anthramine	-	1					17	9	16	13	122	174
	+	1					223	209	122	127	394	408
	-	2.5	9	15	8	5						
	+	2.5	224	184	167	74						
	-	10 μ g	24	16	7	3	4	18	21	15	175	166
	-	50	19	26	6	7	9	8	27	16	130	123
	-	100	36	18	6	2	16	15	17	14	125	126
	-	500*	17	22	6	1	13	13	17	18	119	125
	-	1000*	18	15	11	10	16	13	20	21	126	141
	-	5000†	31	25	9	9	10	8	14	20	128	149
	+	10	14	12	5	6	16	14	35	30	162	148
	+	50	12	6	8	8	16	21	19	33	148	159
	+	100	6	7	7	9	28	33	33	32	162	165
	+	500*	9	8	7	4	20	16	29	32	162	130
	+	1000*	10	6	10	7	18	15	28	38	144	147
	+	5000†	13	7	9	5	22	23	39	34	178	157

* Precipitated at this dose level; machine-counted.

† Precipitated at this dose level; hand-counted.

vi) の復帰変異試験

(資料 51)

試験機関

報告書作成年 1984 年 [GLP 対応]

検体及び純度:

純度

方 法: ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium*(5 株)を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系(S-9mix)の存在下及び非存在下で Ames らの方法で変異原性を検定した。検体を溶解させるため、DMSO を用いた。5000 µg/plate を最高投与量とした。

尚、陽性対照として、Sodium azide、9-Aminoacridine、2-Nitrofluorene 及び 2-Anthramine を用いた。

結 果: データは Table 1 及び Table 2 に記載

検体 は代謝活性化を含め投与限界である 5000 µg/plate の濃度において復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。一方陽性対照として用いた各検体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。

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

Table 1

IN VITRO ASSAYS WITH *SALMONELLA TYPHIMURIUM*
COMPOUND

Experiment Date:

Compound	Metabolic Activation	Compound Added per Plate	Histidine Revertants per Plate									
			TA1535		TA1537		TA1538		TA98		TA100	
Negative Control												
DMSO	-	50 μ l	28	27	6	8	17	14	24	24	110	122
	+	50	7	6	12	7	21	29	39	42	114	132
Positive Controls												
Sodium Azide	-	1 μ g	517	601							573	579
9-Aminoacridine	-	50			748	685						
2-Nitrofluorene	-	5					1104	1022	494	526		
2-Anthramine	-	1					13	16	25	13	170	122
	+	1					294	342	175	210	525	629
	-	2.5	26	21	14	12						
	+	2.5	274	220	98	79						
	-	10 μ g	30	25	7	4	17	19	29	26	177	169
	-	50	40	26	8	4	19	16	32	29	162	150
	-	100*	27	36	5	8	19	17	29	26	182	165
	-	500*	25	28	4	8	17	18	37	17	179	158
	-	1000*	25	30	5	4	C†	13	17	28	170	154
	-	5000*	26	22	6	4	23	19	27	26	156	168
	+	10	16	5	16	5	20	25	54	48	177	140
	+	50	12	13	8	6	30	32	39	55	188	185
	+	100*	13	7	12	10	32	30	37	48	186	179
	+	500*	9	17	6	7	25	29	38	41	167	222
	+	1000*	17	13	9	5	37	13	49	30	190	195
	+	5000*	18	17	13	14	26	35	42	45	186	191

* Precipitated at this dose level.

† C = Contaminated.

Table 2
IN VITRO ASSAYS WITH *SALMONELLA TYPHIMURUM*

			Experiment									
Compound	Metabolic Activation	Compound Added per Plate	Histidine Revertants per Plate									
			TA1535		TA1537		TA1538		TA98		TA100	
Negative Control												
DMSO	-	50 μ l	32	24	6	4	15	15	26	17	112	125
	+	50	6	13	6	9	26	39	27	32	141	150
Positive Controls												
Sodium Azide	-	1 μ g	652	688							742	760
9-Aminoacridine	-	50			1230	1919						
2-Nitrofluorene	-	5					1091	1372	434	569		
2-Anthramine	-	1					17	18	39	40	122	158
	+	1					315	397	240	201	630	650
	-	2.5	27	40	8	14						
	+	2.5	331	312	109	105						
	-	10 μ g	32	41	9	8	15	12	27	29	140	213
	-	50	35	42	5	9	19	17	30	20	191	167
	-	100*	40	42	12	7	13	14	19	25	166	180
	-	500*	29	35	3	8	13	10	22	18	163	158
	-	1000*	28	31	7	8	16	11	27	26	161	116
	-	5000*	36	26	7	8	17	15	22	32	121	108
	+	10	15	14	13	13	23	21	48	45	161	176
	+	50	5	8	16	7	32	28	51	36	182	167
	+	100*	10	4	7	10	27	24	51	41	151	187
	+	500*	13	15	16	6	27	24	39	36	155	149
	+	1000*	10	14	3	12	17	24	38	30	123	130
	+	5000*	18	6	8	8	28	17	40	45	145	109

* Precipitated at this dose level.

vii)

の復帰変異試験

(資料 52)

試験機関

報告書作成年 1984 年 [GLP 対応]

検体及び純度:

純度

方 法: ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium*(5 株)を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系(S-9mix)の存在下及び非存在下で Ames らの方法で変異原性を検定した。検体を溶解させるため、DMSO を用いた。5000 µg/plate を最高投与量とした。

尚、陽性対照として Sodium azide、9-Aminoacridene、2-Nitrofluorene 及び 2-Anthramine を用いた。

結 果: データは Table 1 及び Table 2 に記載

検体 は代謝活性化を含め投与限界である 5000 µg/plate の濃度において復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。一方陽性対照として用いた各検体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。

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

Table 1

IN VITRO ASSAYS WITH SALMONELLA TYPHIMURIUM
COMPOUND

Experiment Date:

Compound	Metabolic Activation	Compound Added per Plate	Histidine Revertants per Plate									
			TA1535		TA1537		TA1538		TA98		TA100	
Negative Control												
DMSO	-	50 µl	28	27	6	8	17	14	24	24	110	122
	+	50	7	6	12	7	21	29	39	42	114	132
Positive Controls												
Sodium Azide	-	1 µg	517	601							573	579
9-Aminoacridine	-	50			748	685						
2-Nitrofluorene	-	5					1104	1022	494	526		
2-Anthramine	-	1					13	16	25	13	170	122
	+	1					294	342	175	210	525	629
	-	2.5	26	21	14	12						
	+	2.5	274	220	98	79						
	-	10 µg	36	33	4	8	17	12	38	33	191	170
	-	50	38	41	4	6	18	19	25	18	170	150
	-	100	39	24	5	4	6	16	18	31	161	166
	-	500*	16	28	5	5	19	27	18	26	166	151
	-	1000*	24	28	9	7	19	22	19	19	158	146
	-	5000*	24	26	7	9	16	15	31	29	166	172
	+	10	6	8	8	8	19	21	43	52	174	184
	+	50	7	14	13	13	24	28	28	32	142	163
	+	100	16	8	5	8	29	28	39	36	176	152
	+	500*	16	14	5	8	33	29	36	33	154	155
	+	1000*	14	14	9	4	29	26	50	48	153	146
	+	5000*	20	28	9	15	25	36	29	43	178	174

* Precipitated at this dose level.

Table 2

IN VITRO ASSAYS WITH *SALMONELLA TYPHIMURIUM*

Experiment Date:

Compound	Metabolic Activation	Compound Added per Plate	Histidine Revertants per Plate									
			TA1535		TA1537		TA1538		TA98		TA100	
Negative Control												
DMSO	-	50 μ l	32	24	6	4	15	15	26	17	112	125
	+	50	6	13	6	9	26	39	27	32	141	150
Positive Controls												
Sodium Azide	-	1 μ g	652	688							742	780
9-Aminoacridine	-	50			1230	1919						
2-Nitrofluorene	-	5					1091	1372	434	569		
2-Anthramine	-	1					17	18	39	40	122	158
	+	1					315	397	240	201	630	650
	-	2.5	27	40	8	14						
	+	2.5	331	312	109	105						
	-	10 μ g	29	28	10	7	14	13	33	36	192	158
	-	50	31	37	14	9	12	9	34	19	154	159
	-	100	18	40	7	5	21	17	33	21	139	140
	-	500*	35	34	12	6	15	13	26	20	131	156
	-	1000*	41	35	3	8	14	17	31	21	110	153
	-	5000*	27	17	6	6	12	21	23	19	115	98
	+	10	14	15	8	6	29	32	50	49	180	181
	+	50	8	12	7	5	24	22	40	45	170	183
	+	100	12	6	13	12	24	28	32	39	160	171
	+	500*	10	11	8	4	26	26	30	30	147	180
	+	1000*	10	3	7	6	16	27	31	38	116	132
	+	5000*	8	4	5	3	29	30	27	50	130	116

* Precipitated at this dose level.

viii)

[H]の復帰変異試験

(資料 53)

試験機関

報告書作成年 1984年 [GLP 対応]

検体及び純度:

純度

方 法: ヒステジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium*(5株)を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系(S-9mix)の存在下及び非存在下で Amesらの方法で変異原性を検定した。検体を溶解させるため、DMSOを用いた。1000 µg/plate では抗菌性を示したため 500 µg/plate を最高投与量とした。

尚、陽性対照として、Sodium azide、9-Aminoacridine、2-Nitrofluorene 及び 2-Anthramine を用いた。

結 果: データは Table 1 及び Table 2 に記載

検体 は代謝活性化を含め投与限界である 500 µg/plate の濃度において復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。一方陽性対照として用いた各検体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。

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

Table 1

IN VITRO ASSAYS WITH *SALMONELLA* *TYPHIMURIUM*

Experiment Date:

Compound	Metabolic Activation	Compound Added per Plate	Histidine Revertants per Plate									
			TA1535		TA1537		TA1538		TA98		TA100	
Negative Control												
DMSO	-	50 μ l	14	13	5	4	13	12	16	19	158	124
	+	50	5	11	10	5	21	21	33	30	159	156
Positive Controls												
Sodium Azide	-	1 μ g	206	186							289	286
9-Aminoacridine	-	50			167	147						
2-Nitrofluorene	-	5					948	780	564	521		
2-Anthramine	-	1					18	9	25	25	145	147
	+	1					342	319	190	234	479	457
	-	2.5	16	11	3	7						
	+	2.5	196	192	153	144						
	-	5 μ g	29	30	8	7	14	14	20	20	197	196
	-	10	20	18	7	4	8	15	26	29	133	124
	-	50	31	26	4	8	5	16	18	15	145	158
	-	100	20	27	8	9	17	7	20	19	142	137
	-	500	28	30	5	7	28	17	20	17	127	156
	-	1000	19*	9*	7*	6*	4*	9*	PP†	PP	PP	PP
	+	5	9	12	14	18	33	26	41	37	128	179
	+	10	12	8	13	7	25	26	53	41	171	173
	+	50	14	9	10	4	30	27	42	33	183	188
	+	100	4	10	4	5	27	29	36	51	175	166
	+	500	12	12	8	4	23*	23*	19	23	123	113
	+	1000	12*	15*	PP	PP	15*	30*	T‡	PP	89*	99*

* Background Lawn thinning.

† PP = Pinpoint colonies, indicating toxicity. ‡ T = Toxic.

Table 2

IN VITRO ASSAYS WITH *SALMONELLA* *TYPHIMURIUM*

Experiment Date:

Compound	Metabolic Activation	Compound Added per Plate	Histidine Revertants per Plate									
			TA1535		TA1537		TA1538		TA98		TA100	
Negative Control												
DMSO	-	50 μ l	17	12	5	4	14	5	18	16	100	162
	+	50	5	7	10	4	19	13	17	22	154	109
Positive Controls												
Sodium Azide	-	1 μ g	311	310							450	354
9-Aminoacridine	-	50			183	174						
2-Nitrofluorene	-	5					1148	980	597	623		
2-Anthramine	-	1					17	9	16	13	122	174
	+	1					223	209	122	127	394	408
	-	2.5	9	15	8	5						
	+	2.5	224	184	167	74						
	-	1 μ g	23	25	7	4	19	14	21	18	181	182
	-	5	20	21	5	4	19	15	28	29	142	135
	-	10	27	23	11	10	13	9	18	20	172	171
	-	50	34	25	7	4	9	17	28	21	127	121
	-	100	30	34	5	3	15	8	27	16	122	156
	-	500	30	40	3	6*	9*	22*	15*	17*	154	137
	+	1	12	18	9	8	16	37	40	37	181	152
	+	5	8	9	13	14	20	36	C†	39	159	137
	+	10	10	10	13	12	17	19	46	34	142	191
	+	50	8	10	11	11	24	35	38	34	147	157
	+	100	12	12	10	6	22	23	37	39	146	146
	+	500	13	20	10	8	26*	31*	23*	28*	159	149

* Background lawn thinning.

† C = Contaminated.

ix)

[C]の復帰変異試験

(資料 54)

試験機関

報告書作成年 1984 年 [GLP 対応]

検体及び純度:

純度

方 法: ヒステジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium*(5 株)を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系(S-9mix)の存在下及び非存在下で Ames らの方法で変異原性を検定した。検体を溶解するため、DMSO を用いた。5000 µg/plate を最高投与量とした。
尚、陽性対照として、Sodium azide、9-Aminoacridine、2-Nitrofluorene 及び 2-Anthramine を用いた。

結 果: データは Table 1 及び Table 2 に記載

検体 は代謝活性化を含め投与限界である 5000µg/plate の濃度において復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。一方陽性対照として用いた各検体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。

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

Table 1

IN VITRO ASSAYS WITH *SALMONELLA* *TYPHIMUR*IUM

Experiment Date:

Compound	Metabolic Activation	Compound Added per Plate	Histidine Revertants per Plate									
			TA1535		TA1537		TA1538		TA98		TA100	
Negative Control												
DMSO	-	50 μ l	11	15	9	9	18	15	26	18	152	148
	+	50	12	10	11	8	22	29	51	42	148	144
Positive Controls												
Sodium Azide	-	1 μ g	350	329							404	440
9-Aminoacridine	-	50			763	420						
2-Nitrofluorene	-	5					1160	1170	527	547		
2-Anthramine	-	1					14	12	29	29	152	126
	+	1					250	253	138	171	433	540
	-	2.5	9	24	14	8						
	+	2.5	148	165	77	68						
	-	10 μ g	14	16	7	6	15	18	30	27	154	132
	-	50	15	14	8	7	15	16	21	27	167	152
	-	100	14	25	7	9	15	7	19	27	151	164
	-	500	16	14	8	12	15	19	19	27	139	120
	-	1000	25	19	8	7	13	12	23	26	144	141
	-	5000*	22	14	8	4	17	12	26	27	183	171
	+	10	7	13	7	19	25	25	47	41	174	161
	+	50	3	5	16	5	28	26	40	36	194	150
	+	100	9	10	7	15	27	31	38	43	186	168
	+	500	5	6	11	12	18	28	48	42	178	170
	+	1000	15	4	5	4	12	26	29	40	167	185
	+	5000*	8	9	11	11	30	23	23	40	179	168

* Precipitated at this dose level; hand-counted.

Table 2

IN VITRO ASSAYS WITH *SALMONELLA TYPHIMURIUM*

Experiment Date:

Compound	Metabolic Activation	Compound Added per Plate	Histidine Revertants per Plate									
			TA1535		TA1537		TA1538		TA98		TA100	
Negative Control												
DMSO	-	50 μ l	17	12	5	4	14	5	18	16	100	162
	+	50	5	7	10	4	19	13	17	22	154	109
Positive Controls												
Sodium Azide	-	1 μ g	311	310							450	354
9-Aminoacridine	-	50			183	174						
2-Nitrofluorene	-	5					1148	980	597	623		
2-Anthramine	-	1					17	9	16	13	122	174
	+	1					223	209	122	127	394	408
	-	2.5	9	15	8	5						
	+	2.5	224	184	167	74						
	-	10 μ g	13	13	7	5	3	5	16	18	138	148
	-	50	24	14	3	6	5	7	20	14	157	172
	-	100	19	14	4	4	5	7	21	18	145	122
	-	500	16	20	5	4	8	3	30	21	147	136
	-	1000	16	16	4	5	6	7	21	15	129	108
	-	5000*	17	13	4	5	6	1	21	18	142	132
	+	10	7	9	4	6	29	26	18	28	184	149
	+	50	8	11	8	10	18	21	27	34	137	161
	+	100	10	8	9	8	18	26	43	35	145	188
	+	500	2	5	11	8	28	23	29	31	151	186
	+	1000	10	9	4	5	21	23	19	19	143	161
	+	5000*	8	8	10	3	21	27	25	25	134	161

* Precipitated at this dose level; hand-counted.

x) の復帰変異試験

(資料 55)

試験機関

報告書作成年 1984 年 [GLP 対応]

検体及び純度:

純度

方 法: ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium*(5 株)を用い、ラット肝から調製した薬物代謝酵素系(S-9mix)の存在下及び非存在下で Ames らの方法で変異原性を検定した。検体を溶解するため、DMSO を用いた。僅かな抗菌性を示した 1000 µg/plate を最高投与量とした。
尚、陽性対照として、Sodium azide、9-Aminoacridine、2-Nitrofluorene 及び 2-Anthramine を用いた。

結 果: データは Table 1 及び Table2 に記載。

検体 は TA98 株を除きいずれの変異株においても代謝活性化を含め投与限界である 1000 µg/plate の濃度において復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。TA98 株(S-9mix 存在下)においては極く僅かな復帰変異コロニー数の増加が見られた。しかし、用量相関性がなく偶発性のものであり、変異原活性によるものではないと考えられる。一方陽性対照として用いた各検体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。

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

Table 1

IN VITRO ASSAYS WITH *SALMONELLA* *TYPHIMURIUM*

Experiment Date:

Compound	Metabolic Activation	Compound Added per Plate	Histidine Revertants per Plate									
			TA1535		TA1537		TA1538		TA98*		TA100	
Negative Control												
DMSO	-	50 μ l	14	13	5	4	13	12	16	19	158	124
	+	50	5	11	10	5	21	21	33	30	159	156
Positive Controls												
Sodium Azide	-	1 μ g	206	186							289	286
9-Aminoacridine	-	50			167	147						
2-Nitrofluorene	-	5					948	780	546	521		
2-Anthramine	-	1					18	9	25	25	145	147
	+	1					342	319	190	234	479	457
	-	2.5	16	11	3	7						
	+	2.5	196	192	153	144						
	-	5 μ g	24	9	7	3	15	15	14	28	137	147
	-	10	14	12	8	7	16	14	12	25	127	138
	-	50	15	16	15	3	8	7	32	19	182	160
	-	100	17	19	7	7	14	15	25	25	146	137
	-	500	15	13	12	7	15	13	27	20	148	152
	-	1000	16	6	6	5	12	11	17	19	111	148
	+	5	17	8	6	12	39	50	52	48	174	146
	+	10	5	5	10	8	40	31	40	38	158	186
	+	50	7	13	12	13	26	47	40	52	168	207
	+	100	7	11	7	9	26	23	47	53	177	183
	+	500	4	6	3	7	44	19	20	40	183	159
	+	1000	3	4	7	9	13†	22†	44	26	146	160

* Assay with TA98 with metabolic activation S-9 was conducted on 25 January 1984.

† Background lawn thinning.

Table 2

IN VITRO ASSAYS WITH *SALMONELLA* *TYPHIMURIUM*

Experiment Date:

Compound	Metabolic Activation	Compound Added per Plate	Histidine Revertants per Plate									
			TA1535		TA1537		TA1538		TA98		TA100	
Negative Control												
DMSO	-	50 μ l	17	12	5	4	14	5	18	16	100	162
	+	50	5	7	10	4	19	13	17	22	154	109
Positive Controls												
Sodium Azide	-	1 μ g	311	310							450	354
9-Aminoacridine	-	50			183	174						
2-Nitrofluorene	-	5					1148	980	597	623		
2-Anthramine	-	1					17	9	16	13	122	174
	+	1					223	209	122	127	394	408
	-	2.5	9	15	8	5						
	+	2.5	224	184	167	74						
	-	5 μ g	27	28	4	7	13	9	19	25	167	176
	-	10	27	29	13	8	16	13	20	25	157	132
	-	50	27	19	4	7	17	16	21	24	171	148
	-	100	29	26	4	4	8	22	27	19	139	143
	-	500	27	28	6	9	19	9	25	23	161	163
	-	1000	39	25	3	7	18*	25*	13*	13*	150	103
	+	5	15	18	8	11	26	14	45	38	215	167
	+	10	17	14	13	5	18	28	42	33	176	168
	+	50	12	7	11	11	36	37	34	34	169	199
	+	100	9	16	10	8	31	30	39	25	167	172
	+	500	8	6	12	5	24	22	22	32	166	171
	+	1000	14	11	7	6	30	26	24*	26*	116*	90*

* Background lawn thinning.

xi) [B]の復帰変異性試験 (参考資料 4)

試験機関

報告書作成年 1985 年

検体及び純度

純度

方 法

ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium*(3 株)を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系(S-9mix)の存在下及び非存在下で Amesらの方法で変異原性を検定した。検体を溶解するためDMSOを用いた。5000 μ g/plateを最高投与量とした。

尚、陽性対照として、

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

9-AA:9-Aminoacridine

を用いた。

結 果:

データは表 1 に記載

検 体

は代謝活性化を含め投与限界である

5000 μ g/plateの濃度において復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

一方陽性対照として用いた各検体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。

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

表1. の復帰突然変異試験結果

検体	S9 mixの有無	検体 μg/plate	復帰変異株数/plate		
			TA100	TA98	TA2637
DMSO	—	溶媒対照(a)	112	21	32
	—	50	108	23	26
	—	100	111	21	22
	—	500	108	27	24
	—	1000	127	28C	26
	—	5000	103	19C	20C
陽性対照物質	—	陽性対照(b)	301	260	494
DMSO	+	溶媒対照(a)	101	49	43
	+	50	172	51	43
	+	100	138	45	4B
	+	500	126	38	48
	+	1000	113	18	42
	+	5000	103C	19C	23C
陽性対照物質	+	陽性対照(b)	921	598	890

(a) 溶媒対照: ジメチルスルフォキシド 0.1 ml

(b) 陽性対照:		(-S9 mix)		(+S9 mix)	
(μg/plate)	TA100	AF-2	0.01	BP	5
	TA98	AF-2	0.1	BP	5
	TA2637	9-AA	80	BP	5

C: 結晶の析出を示す

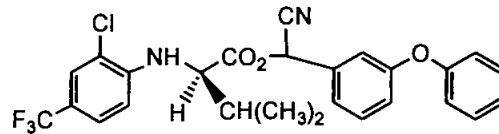
xii) fluvalinate (*S-RS* 体) の復帰変異性試験

(参考資料 5)

試験機関

報告書作成年 1985 年

検体及び純度:



純度

方法:

ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (3 株) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9mix) の存在下及び非存在下で Ames らの方法で変異原性を検定した。検体を溶解するため、DMSO を用いた。5000 µg/plate を最高投与量とした。

尚、陽性対照として

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

9-AA: 9-Aminoacridine

を用いた。

結果:

データは表 1 に記載

検体 fluvalinate (*S-RS* 体) は代謝活性化を含め投与限界である 5000 µg/plate の濃度において復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。一方陽性対照として用いた各検体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。

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

表1. 不活性フルバリネート(S-RS体)の突然変異試験結果

検体	S9 mix の有無	検体 µg/plate	復帰変異株数/plate		
			TA100	TA98	TA2637
DMSO	—	溶媒対照(a)	98	19	44
不活性フルバリネート (S-RS体)	—	50	151	29	40
	—	100	124	31	47
	—	500	133	18	36
	—	1000	149	18	33
	—	5000	132C	22C	25C
陽性対照物質	—	陽性対照(b)	423	433	617
DMSO	+	溶媒対照(a)	113	44	59
不活性フルバリネート (S-RS体)	+	50	140	45	70
	+	100	89	45	70
	+	500	115	43	59
	+	1000	126	42	60
	+	5000	130C	33C	70C
陽性対照物質	+	陽性対照(b)	766	493	1157

(a) 溶媒対照: ジメチルスルフォキシド 0.1 ml

(b) 陽性対照:		(-S9 mix)		(+S9 mix)	
(µg/plate)	TA100	AF-2	0.01	BP	5
	TA98	AF-2	0.1	BP	5
	TA2637	9AA	80	BP	5

C: 結晶の析出を示す

xiii) [Q]の復帰変異性試験

(参考資料 6)

試験機関

報告書作成年 1985 年

検体及び純度:

純度

方 法: ヒステジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium*(3 株)を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系(S-9mix)の存在下及び非存在下で Ames らの方法で変異原性を検定した。検体を溶解するため、DMSO を用いた。5000 µg/plate の濃度では抗菌性を示したため 1000 µg/plate を最高投与量とした。

尚、陽性対照として

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

9-AA: 9-Aminoacridine

を用いた。

結 果: データは表 1 に記載

検体 は代謝活性化を含め投与限界である 1000 µg/plate の濃度において復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。一方陽性対照として用いた各検体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。

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

表1. の突然変異試験結果

検体	S9 mixの有無	検体 μg/plate	復帰変異株数/plate		
			TA100	TA98	TA2637
DMSO	—	溶媒対照(a)	110	21	18
	—	50	96	19	22
	—	100	104	25	18
	—	500	77	26	11
	—	1000	49	21	11
	—	5000	0*	0*	0*
陽性対照物質	—	陽性対照(b)	259	243	281
DMSO	+	溶媒対照(a)	106	38	40
	+	50	93	38	32
	+	100	80	38	30
	+	500	70	30	19
	+	1000	88	30	21
	+	5000	0*	0*	0*
陽性対照物質	+	陽性対照(b)	611	262	757

(a) 溶媒対照: ジメチルスルフォキシド 0.1 ml

(b) 陽性対照:		(-9 mix)		(+S9 mix)	
(μg/plate)	TA100	AF-2	0.01	BP	5
	TA98	AF-2	0.1	BP	5
	TA2637	9AA	80	BP	5

* : 抗菌性を示す

3. 製剤

(1) 20%水和剤

1) ラットにおける急性経口毒性試験(毒性等級法)

(資料 85)

試験機関

[GLP 対応]

報告書作成年 2007 年

検体の純度: 20%水和剤

[組成] フルバリネート原体 : 20.0%

鋳物質微粉・界面活性剤等 : 80.0%

試験動物: SD 系ラット(雌 3 匹 × 2 群、8 週齢、体重 183.0~201.1 g)

試験期間: 14 日間観察

試験方法: 毒性等級法

投与方法: 約 16 時間絶食させたラット 6 匹(3 匹 × 2 群)に、被験物質を注射用水で希釈し、2000 mg/10 mL/kg 体重を強制経口投与した。

用量設定根拠: 旧処方のラットへの急性経口投与による LD₅₀ が 2818 mg/kg であるため。

試験項目: 死亡及び毒性徴候等について、投与後 30 分までは連続して、その後投与 1, 2, 4, 6 時間後に一般状態及び死亡を観察した。その後 14 日間は 1 日 1 回観察した。体重は投与直前、投与 3, 7, 14 日後に測定した。

生存動物は試験終了時に剖検を行い、体外表並びに諸臓器の肉眼的観察を行なった。

結 果:

投与方法	経口
投与量(mg/kg)	雌: 2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌: >2000
毒性徴候開始及び終了時間	投与 1 時間後~投与 2 日後 投与 3 日後には毒性徴候は全例で消失。
死亡開始及び終了時間	死亡例無し
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)	2000
最高投与量(mg/kg)	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

観察期間を通じて、死亡例は見られなかった。

投与 1 時間後から毒性徴候がみられたが、これらは投与 3 日後には消失した。

毒性徴候は、流涎、不規則呼吸、口周囲の汚れ、下腹部の汚れが全例に、軟便、立毛、自発運動低下が 5 例に、呼吸困難、下痢、粘液便が 4 例に、摂餌量減少が 3 例に、薬物混入便、振戦、顔の汚れ、歩行異常が 2 例に見られた。各動物の体重は試験期間を通じて順調な増加を示した。

試験終了時の剖検においても異常は認められなかった。

以上から、本被験物質をラットに急性経口投与させた際の LD₅₀ は 2000 mg/kg を超えるであると考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

2) ラットにおける急性経皮毒性試験(限界試験)

(資料 86)

試験機関

[GLP 対応]

報告書作成年 2007 年

検体の純度: 20%水和剤

[組成] フルバリネート原体 : 20.0%
 鉱物質微粉・界面活性剂等 : 80.0%

試験動物 : SD 系ラット、雌雄各 5 匹/群 (雄 8 週齢、雌 9 週齢)

群構成: 被験物質処理群(雌雄各 5 匹)および溶媒対照群(雌雄各 5 匹)

体重: 雄 252.9~287.6 g、雌 215.4~248.2 g

試験期間 : 14 日間観察

試験方法 : 被験物質を剪毛した部分に塗布し、ガーゼで閉塞貼付した。24 時間後にガーゼを除去し温水で被験物質を除去した。

対照群は剪毛した部位に何も処置せずにガーゼを貼付し、24 時間後に除去した。

用量設定根拠: 2000mg/kg 投与でも死亡および毒性を示さないと予想されたため。

試験項目 : 死亡及び一般状態について、投与後 30 分後までは連続して、その後投与 1, 2, 4, 6 時間後に観察した。その後 14 日間、1日1回観察した。体重は投与直前(試験第 0 日)、投与 3, 7, 14 日後に測定した。生存動物について試験終了時に剖検を行い、体外表並びに諸臓器の肉眼的観察を行なった。変化の見られた臓器のみ保管した。

結 果 :

投与方法	経皮
塗布量(mg/kg)	雌雄: 2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄: >2000
死亡開始及び終了時間	死亡例無し
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雌雄とも 2000

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

死亡例は無かった。

すべての動物に一般状態の異常は見られなかった。被験物質処理群の雌の 1 例で投与 7 日後に体重減少が見られたが、投与 14 日後に回復した。

そのほかの動物では順調な増加が認められた。1 例に見られた体重減少は、一般状態の異常が見られなかったことから、被験物質には関連の無いものと考えられた。

また、剖検においてすべての動物に異常は認められなかった。

以上から、本被験物質をラットへ急性経皮投与させた際の LD₅₀ は、2000 mg/kg を超える値と判断された。

3)ウサギにおける眼刺激性試験

(資料 87)

試験機関

[GLP 対応]

報告書作成年 2007 年

検体の純度: 20%水和剤

[組成] フルバリネート原体 : 20.0%

鉱物質微粉・界面活性剤等 : 80.0%

試験動物 : ニュージーランド白色系ウサギ(雄 6 羽)、17 週齢、体重:2.60~2.90 kg

試験期間 : 72 時間観察

試験方法 : 被験物質 0.1 g を 3 匹のウサギの右眼に投与した。投与直後約 1 秒間瞼を閉じさせてから自由にさせた。左眼は無処理対照とした。洗眼群は投与後 30 秒後に右眼を注射用水で 30 秒間洗い流した。

試験項目 : 投与後 1, 24, 48, 72 時間後に角膜、虹彩、結膜について観察した。各動物の一般状態は毎日観察した。また、投与日、投与 3 日後に体重を測定した。

結果:

項目				最高 評点	投与後時間における評価点				
					1 hr	24 hr	48 hr	72hr	
非 洗 眼 群	動物 番号 1101	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	
			面積	4	0	0	0	0	
		虹彩			2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	1	1	0	
			浮腫	4	3	1	0	0	
			分泌物	3	2	0	0	0	
		動物 番号 1102	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0
				面積	4	0	0	0	0
			虹彩			2	0	0	0
	結膜		発赤	3	1	1	1	0	
			浮腫	4	3	1	0	0	
			分泌物	3	2	1	0	0	
	動物 番号 1103		角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0
				面積	4	0	0	0	0
			虹彩			2	0	0	0
結膜		発赤	3	1	1	1	0		
		浮腫	4	3	2	1	0		
		分泌物	3	2	0	0	0		
合計点*				330	36	16	8	0	
平均点*				110	12.0	5.3	2.7	0.0	

* Kay&Carandra の方法による評点の合計/平均値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

項目			最高 評点	投与後時間における評価点 (カッコ内は最高点)			
				1hr	24hr	48hr	72h
洗眼群 (3例の平均値)	角膜 混濁	程度	4	0.0	0.0	0.0	0.0
		面積	4	0.0	0.0	0.0	0.0
	虹彩		2	0.0	0.0	0.0	0.0
	結膜	発赤	3	1.0(1)	0.0	0.0	0.0
		浮腫	4	3.0(3)	0.0	0.0	0.0
		分泌物	3	2.0(2)	0.0	0.0	0.0
	合計*			110	12.0	0.0	0.0

* Kay&Carandra の方法による評点の合計

非洗眼群の全例に、投与後1時間後に結膜の発赤・浮腫・分泌物が見られたが、24時間後以降回復し、72時間後には全例で消失した。

洗眼群の全例に、投与後1時間後に結膜の発赤・浮腫・分泌物が見られたが、24時間後には全例で消失した。

また、一般状態および体重推移の点でも異常は認められなかった。

以上の結果から、本被験物質は非洗眼群における投与1時間後のスコア12.0が最高評点(MMTS)となり、Kay&Carandraの判定基準から「極く軽度の刺激性あり」となったが、投与48時間後のスコアが2.7であることから(48時間スコアが>0の場合段階上昇)、最終評価としてはウサギの眼に対し「軽度の刺激性あり」と判定された。

なお、洗眼効果は認められた。

4)ウサギにおける皮膚刺激性試験

(資料 88)

試験機関

[GLP 対応]

報告書作成年 2007 年

検体の純度: 20%水和剤

[組成] フルバリネート原体 : 20.0%

鋳物質微粉・界面活性剤等 : 80.0%

試験動物 : ニュージーランド白色系ウサギ(雄 3 羽)、体重:2.44~2.68 kg/動物、週齢 17 週

試験期間 : 72 時間観察

試験方法 : 剪毛した各ウサギの皮膚(2.5 cm 四方)に被験物質 0.5 g を乗せ、0.4 ml の注射用水で湿らせてからガーゼパッチで覆った。4 時間後にガーゼパッチおよび被験物質を除去した。

試験項目 : 一般状態について毎日観察した。投与日及び投与 72 時間後に体重を測定した。皮膚反応について、パッチ除去後 1、24、48、72 時間後に Draize の方法に従い紅斑、痂皮、及び浮腫の程度を評価した。

結 果 :

動物番号	項目	最高値	被験物質除去後の経過時間			
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
1	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
2	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
3	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	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

パッチ除去後 1~72 時間後の期間において、すべての動物に皮膚反応は見られなかった。また、一般状態および体重推移の点でも異常は認められなかった。

以上から、パッチ除去後 72 時間後までの皮膚刺激性の評点は 0 であり、Draize の基準から、本被験物質をウサギ皮膚に貼付した場合、刺激性は無いと判断された。

5) モルモットにおける皮膚感作性試験(ビューラー法)

(資料 89)

試験機関

[GLP 対応]

報告書作成年 2007 年

検体の純度: 20%水和剤

[組成] フルバリネート原体 : 20.0%
鉍物質微粉・界面活性剤等 : 80.0%

試験動物 : ハートレー系モルモット(雄 30 匹)、5 週齢、体重:310~382 g

感作群:20 匹、非感作群:10 匹

試験期間 : 30 日間(惹起後 3 日間観察)

試験方法 : ビューラー法

用量設定 : 3 匹のモルモットを用いて、被験物質 100%及び 50、25、12.5、6.25 及び 3.13%注射用水希釈液を 6 時間貼付し、調製可能最高用量である原液の貼付部位においても皮膚反応がないことから、感作暴露濃度・惹起暴露濃度いずれも 100%とした。

感作暴露 : 30 匹のモルモットを用意し、20 匹を感作群、10 匹を非感作群とした。

剪毛したモルモットの肩部に被験物質希釈液 0.4mlを 2cm 四方のプリント布を用いて貼付した。6 時間後に被験物質を除去した。同様の操作を 7 日後、14 日後にも行った。非感作群には注射用水を 0.4 ml貼付した。

惹起暴露 : 3 回目の感作暴露の 2 週間後に、モルモットの腹部を剪毛し、被験物質と注射用水をそれぞれ貼付した。6 時間後に被験物質及び注射用水を除去し、除去後 24 時間後及び 48 時間後にそれぞれの皮膚の状態を観察した。非感作群も被験物質および注射用水を用いて感作群と同様の操作を行った。

観察項目 : 一般状態を毎日1回観察した。体重は、初回感作日、最終日に測定した。

結果 : 惹起暴露の試験結果は次頁の通り

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

群	処理物質		供試動物数	皮膚反応	24時間				48時間				発生率		
					感作反応動物数				重症度	感作反応動物数				重症度	
	皮膚反応評点				皮膚反応評点										
	感作	惹起			0	1	2	3	0	1	2	3			
感作群	被験物質 100%	被験物質 100%	20	紅斑又は浮腫	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0/20
		注射用水			20	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0/20
非感作群	注射用水	被験物質 100%	10	紅斑又は浮腫	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0/10
		注射用水			10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0/10

感作群、非感作群における惹起暴露後のモルモットに皮膚反応は認められなかった。
各動物の体重推移に異常は認められず、一般状態にも異常はなかった。

で定期的実施している陽性対照試験の直近のデータを以下に示す。

1-クロロ-2,4-ジニトロベンゼン(CDNB)によりモルモットに強い皮膚反応が認められた。

群	処理物質		供試動物数	皮膚反応	24時間				48時間				発生率
					感作反応動物数				重症度	感作反応動物数			
	皮膚反応評点				皮膚反応評点								
	感作	惹起			0	1	2	3	0	1	2	3	
感作群	CDNB 1%	CDNB 0.1%	10	紅斑又は浮腫	0	3	7	2.7	0	3	7	2.7	10/10
		オリーブオイル			10		0	10		0	0/10		
非感作群	オリーブオイル	CDNB 0.1%	10	紅斑又は浮腫	10			0	10			0	0/10
		オリーブオイル			10			0	10		0	0/10	

以上から、本剤は、モルモットに対し皮膚感作性を有しないと考えられた。

(2) 19%乳剤

1) ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 73)

試験機関

[GLP 対応]

報告書作成年 1990 年

検体の純度: 19%乳剤

[組成] フルバリネート原体 : 19.0 %
水・界面活性剤等 : 81.0 %

試験動物: SD 系ラット 1 群雌雄各 5 匹
5~8 週齢(体重 雄 120~155 g、雌 120~140 g)

試験期間: 14 日間観察

試験方法: 検体の比重を測定し、体重から計算した適切な容量をそのまま胃ゾンデを用いて絶食後の動物に強制的に経口投与した。まず、予備試験として 500、1000、3000、5000 mg/kg を雌雄 1 匹ずつ投与して 5 日間観察し、その毒性状況により本試験の用量を設定した。予備試験では 5000mg/kg の雌のみが死亡した。

試験項目: 中毒症状及び生死を投与後 30 分、1、2 及び 4 時間、その後は 14 日間毎日観察した。体重は投与日、投与 7 日および 14 日目あるいは死亡時に測定した。死亡動物及び試験終了時における全生存動物について、肉眼的病理検査を行った。

試験結果:

性別	雄	雌
投与量(mg/kg)	787、1250、1984、3150、5000	
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	1435 (1193~1727)	1435 (1072~1923)
死亡開始時間 死亡終了時間	投与後 2 時間に発現 投与後 1 日に消失	投与後 2 時間に発現 投与後 1 日に消失
症状発現及び 消失時期	投与後 30 分に発現 投与後 3 日に消失	投与後 30 分に発現 投与後 3 日に消失
死亡例の認められなかつた最高投与量(mg/kg)	787	787

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

共通の症状として、腹位、立毛、嗜眠、呼吸緩徐、眼瞼下垂および運動失調が観察された。また、流涎の亢進も散見され、更に開脚、間代性痙攣、正向反射の消失もそれぞれ少数の動物で観察された。生存動物の体重については予想される増加を示した。

死亡動物の剖検では、肺の出血や異常赤色化、腎および肝の暗調化が共通の所見として認められた。また、脾臓の退色や非腺胃部上皮の脱落も一部の動物で観察された。生存動物の屠殺後の剖検では異常は認められなかった。

2) マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 74)

試験機関

[GLP 対応]

報告書作成年 1990 年

検体の純度: 19%乳剤

[組成] フルバリネート原体 : 19.0 %
水・界面活性剤等 : 81.0 %

試験動物: BKW 系白色マウス 1 群雌雄各 5 匹
約 6 週齢(体重 雄 22~30 g、雌 21~27 g)

試験期間: 14 日間観察

試験方法: 検体の比重を測定し、体重から計算した適切な容量をそのまま胃ゾンデを用いて絶食後の動物に強制的に経口投与した。まず、予備試験として 500、1000、3000、5000 mg/kg を雌雄 1 匹ずつ投与して 5 日間観察し、その毒性により本試験の用量を設定した。予備試験では 3000mg/kg 以上で全例が死亡した。

試験項目: 中毒症状及び生死を投与後 30 分、1、2 及び 4 時間、その後は 14 日間毎日観察した。体重は投与日、投与 7 日および 14 日目あるいは死亡時に測定した。死亡動物及び試験終了時における全生存動物について、肉眼的病理検査を行った。

試験結果:

性別	雄	雌
投与量(mg/kg)	500、707、1000、1414、2000	
LD ₅₀ (mg/kg) 95%信頼限界	1569 1366~1803	1464 1236~1735
死亡開始時間 死亡終了時間	投与後 2 時間より発現 投与後 4 時間に消失	投与後 2 時間より発現 投与後 4 時間に消失
症状発現及び 消失時期	投与後 30 分に発現 投与後 3 日目に消失	投与後 30 分に発現 投与後 3 日目に消失
死亡例の認められなかつた最高投与量(mg/kg)	1000	1000

共通の症状として、腹位および立毛が観察された。また、嗜眠、呼吸緩徐、眼瞼下垂、運動失調及び間代性痙攣も一部で観察された。試験期間中の体重では体重増加の抑制や体重減少が示された。

死亡動物の剖検では、肺の出血や異常赤色化、肝のまばらな状の退色あるいは腎の暗調化が認められた。生存動物の屠殺後の剖検では異常は認められなかった。

3) ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 75)

試験機関

[GLP 対応]

報告書作成年 1990 年

検体の純度: 19%乳剤

[組成] フルバリネート原体 : 19.0 %
水・界面活性剤等 : 81.0 %

試験動物: SD 系ラット 1 群雌雄各 5 匹

10~14 週齢(体重 雄 225~256 g、雌 201~233 g)

試験期間: 14 日間観察

試験方法: 検体適用前日の獣医用バリカンで刈毛した皮膚(4 cm×5 cm)に 2000 mg/kg の用量で、バンテージを装着し 24 時間閉鎖貼付した。
バンテージ除去後、皮膚に付着した薬剤は、蒸留水を浸した脱脂綿で清拭し除去した。

試験項目: 中毒症状、皮膚症状及び生死の観察を適用後 30 分、1、2、及び 4 時間目と
その後は毎日 14 日間観察した。試験終了時に全生存動物について、肉眼的
病理検査を行った。

体重測定は投与時、投与後 1 週間目及び試験終了時(14 日目)に行った。

試験結果:

性別	雄	雌
投与量(mg/kg)	2000	2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄とも >2000	
死亡	14 日後まで死亡例なし	
症状発現及び 消失時期	症状の発現なし	
死亡例の認められな かった最高投与量(mg/kg)	雌雄とも 2000	

死亡例もなく、皮膚刺激性変化を含む全身性の毒性徴候および体重への影響は、全ての動物で観察されなかった。

生存動物の剖検において、異常所見は認められなかった。

4) ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 76)

試験機関

[GLP 対応]

報告書作成年 1990 年

検体の純度: 19%乳剤

[組成] フルバリネート : 19.0%

水・界面活性剤等 : 81.0%

試験動物: SD 系ラット 1 群雌雄各 5 匹、8~10 週齢

(体重 雄 202~285 g、雌 202~255 g)

試験期間: 14 日間観察

試験方法: 検体をチャンバー上部に設置したガラス製ネブライザーを用いてエアゾール化し、連続的にチャンバー内に供給した。

暴露条件:

設定濃度(mg/m ³)	3,200	5,100	5,800	27,500	85,500
実測濃度(mg/m ³)	200	390	520	1,070	3,970
粒子径分布(%)					
>10.0	4.12	3.92	2.35	6.09	4.58
6.0~10.0	8.25	10.24	7.78	8.26	9.50
3.5~6.0	21.65	21.38	19.53	16.08	20.62
2.0~3.5	59.28	57.23	61.84	58.70	55.97
1.0~2.0	5.67	5.12	5.97	6.96	7.04
0.6~1.0	1.03	2.11	2.53	3.91	2.29
空気力学的質量中位径(μm)	2.0	2.0	1.8	1.9	1.9
呼吸可能な粒子(<4.0 μm)の割合(%)	89.8	89.1	92.4	87.8	88.7
チャンバー容積(l)	120				
通気量(l/分)	20 ~ 26				
暴露条件	ミスト 4 時間 全身暴露				

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

試験項目： 暴露中は1時間ごとに、また暴露終了後1時間目に更に翌日から暴露後14日目までは1日1回、中毒症状及び生死を観察した。但し、暴露中の詳細な症状観察は視界の問題で不可能であった。

体重については、暴露日と暴露後7日及び14日目に測定した。

死亡動物及び試験終了時の全生存動物につき肉眼的病理検査を実施した。

特に肺については、刺激性変化や局所的病変について詳細な観察を行った。

試験結果：

投与方法	吸入（ミスト；全身暴露）	
暴露濃度(mg/m ³)	200、390、520、1070、3970	
性別	雄	雌
LC ₅₀ (mg/m ³) (95%信頼限界)	720 (580 - 900)	810 (610 - 1070)
死亡*発現及び 終了時間	暴露後3時間に発現 暴露後4時間に消失	暴露後3時間に発現 暴露後4時間に消失
症状発現及び 消失時間	暴露後1時間に発現 暴露後7日目に消失	暴露後1時間に発現 暴露後7日目に消失
死亡例の認められな かった最高投与量(mg/m ³)	200	520

*切迫屠殺動物を含む

中毒症状としては、低濃度の暴露群で、呼吸緩徐やあえぎなどの呼吸異常や流涎の増加が共通に観察された。3,970 mg/m³の全ての動物と1,070 mg/m³の一部の動物にあえぎ呼吸が観察された。生存動物の暴露終了後の症状として、腹位、昏睡、立毛、呼吸緩徐、呼吸困難あるいはあえぎ呼吸、眼瞼下垂、発声、流涎、蒼白化などが観察された。

体重については、390と520 mg/m³群で、観察1週間以内に体重減少や増加抑制が認められた。200 mg/m³群でも軽度の体重増加抑制が認められた。全ての動物は2週間目までには順調な増加を示した。

死亡/切迫屠殺動物の剖検においては、1,070と3,970 mg/m³群で肺の出血、暗調領域、退色および拡張が観察された。1,070 mg/m³群では、肝臓のまだらな状の退色領域及び小腸の出血あるいはうっ血も観察された。生存動物の剖検では、肺の暗調領域と腎臓の退色が1例の動物の認められた以外、その他の異常所見は観察されなかった。

5) ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 77)

試験機関

[GLP 対応]

報告書作成年 1990 年

検体の純度: 19%乳剤

[組成] フルバリネート原体 : 19.0 %

水・界面活性剂等 : 81.0 %

試験動物: ニュージーランド白色種ウサギ 9 匹、3~4 ヲ月齡(体重 2.26~2.77 kg)

試験期間: 3 日間観察

試験方法: 検体 0.1 ml を右眼の下眼瞼結膜嚢内に滴下し、両眼瞼を 1 秒程度静かに合わせて検体の流失を防いだ。左眼は対照として無処置とした。3 匹は適用後 2 分後に 100ml の微温水で洗眼し、6 匹については洗眼しなかった。

観察項目: 投与後 1、24、48 および 72 時間目にライト付標準検眼鏡を用いて眼の刺激性変化について観察し、Draize 法に基づいて評点した。

試験結果: 観察した刺激性変化の採点は以下の表の通りである。

項目			最高 評点	適用後時間(時間)			
				1	24	48	72
非洗浄群 (6 匹平均)	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0
	虹彩		2	1	0.3	0	0
	結膜	発赤	3	2	1.2	0.2	0
		浮腫	4	1.7	0.7	0	0
		分泌	3	1.2	0.2	0	0
	合計*		110	14.7	5.7	0.3	0
洗浄群 (3 匹平均)	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1	0	0	0
		浮腫	4	0.3	0	0	0
		分泌	3	0	0	0	0
	合計*		110	2.7	0	0	0

*Kay and Calandra の計算方法による合計スコア

非洗浄群では、一過性の虹彩の炎症と中程度の結膜への刺激性が認められた。この刺激性変化は 72 時間後には完全に消失した。従って、フルバリネート 19% 乳剤は、Kay and Calandra 法による刺激性の分類は軽度の刺激性であった。

また、洗浄群では、適用後約 2 分に一過性の結膜刺激が見られたが 24 時間後には正常に回復した。従って、軽微な刺激性と分類された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

6) ウサギを用いた眼刺激性試験(2000倍希釈液)

(資料 78)

試験機関

[GLP 対応]

報告書作成年 1991年

検体の純度: 19%乳剤の2000倍希釈液

[19%乳剤の組成]

フルバリネート : 19.0%

水・界面活性剤等 : 81.0%

試験動物: ニュージーランド白色種ウサギ 6匹、3~4ヵ月齢(体重 2.32~2.72 kg)

試験期間: 3日間観察

試験方法: 蒸留水で2000倍に希釈した検体0.1 mlを右眼の下眼瞼結膜嚢内に滴下し、両眼瞼を1秒程度静かに合わせて検体の流失を防いだ。左眼は対照として無処置とした。洗浄群は設けなかった。

観察項目: 投与後1、24、48および72時間目にライト付標準検眼鏡を用いて眼の刺激性変化について観察し、Draize法に基づいて評点した。

試験結果: 観察した刺激性変化の採点は以下の表の通りである。

項目			最高 評点	適用後時間(時間)				
				1	24	48	72	
非洗浄群 (6匹平均)	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	
		面積	4	0	0	0	0	
	虹彩		2	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	0	0	0	0	
		浮腫	4	0	0	0	0	
		分泌	3	0	0	0	0	
	合計*			110	0	0	0	0

*Kay and Calandra の計算方法による合計スコア

2000倍希釈液の検体を適用したいずれの動物にも刺激性変化は認められなかった。

従って、フルバリネート19%乳剤の2000倍希釈液は、ウサギの眼粘膜に対して刺激性はないものと判断される。

7) ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 79)

試験機関

[GLP 対応]

報告書作成年 1990 年

- 検体の純度: 19%乳剤
 [組成] フルバリネート : 19.0 %
 水・界面活性剤等 : 81.0 %
- 試験動物: ニュージーランド白色種ウサギ 6 匹、3~4 ヶ月齢(体重 2.29~2.68 kg)
- 試験期間: 3 日間観察(一部 7 日間観察)
- 試験方法: 検体 0.5 ml を 2.5cm × 2.5cm のガーゼパッチに浸し刈毛した動物の背部皮膚に適用した。適用部位は外科用粘着テープで覆い伸縮性のコルセットを装着し保護した。塗布 4 時間後にガーゼパッチをはずし、皮膚に残った検体は蒸留水を浸した脱脂綿で清拭し除去した。
- 観察項目: 塗布終了後、約 1、24、48 及び 72 時間目に塗布部位の一次刺激性変化(紅斑、浮腫)について観察し、Draize の方法により評点した。尚、一部の動物では回復性確認のため 7 日後まで観察した。
- 試験結果: 観察した刺激性変化の採点は以下の表の通りである。

項目	最高 評点	暴露後時間				
		1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	7 日
紅斑・痂皮	4	1	1	0.8	0.5	0
浮腫	4	0.5	0.3	0	0	0
合計	8	1.5	1.3	0.8	0.5	0
P.I.I.	(24 時間 + 72 時間) / 2 = 0.9					

表の点数は 6 匹の平均値である。

ウサギ皮膚への 4 時間の半閉鎖塗布で、軽度の紅斑と浮腫が認められた。72 時間目には落屑も認められた。検体の皮膚に対する P.I.I. は 0.9 であった。

従って、フルバリネート 19%乳剤は軽度の刺激性物質と分類された。

8) ウサギを用いた皮膚刺激性試験(2000倍希釈液)

(資料 80)

試験機関

[GLP 対応]

報告書作成年 1991年

検体の純度: 19%乳剤の2000倍希釈液

[19%乳剤の組成]

フルバリネート : 19.0%

水・界面活性剤等 : 81.0%

試験動物: ニュージーランド白色種ウサギ 6匹、3~4ヵ月齢(体重 2.32~2.72 kg)

試験期間: 3日間観察

試験方法: 2000倍に希釈した検体 0.5 mlを 2.5cm×2.5cm のガーゼパッチに浸し刈毛した動物の背部皮膚に適用した。適用部位は、外科用粘着テープで覆い伸縮性のコルセットを装着し保護した。塗布 4 時間後にガーゼパッチをはずし、皮膚に残った検体は蒸留水を浸した脱脂綿で清拭し除去した。

観察項目: 塗布終了後、約 1、24、48 及び 72 時間目に塗布部位の一次刺激性変化(紅斑、浮腫)について観察し、Draize の方法により評点した。

試験結果: 観察した刺激性変化の採点は以下の表の通りである。

項目	最高 評点	暴露後時間			
		1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
紅斑・痂皮	4	1	0.3	0.2	0
浮腫	4	0	0	0	0
合計	8	1	0.3	0.2	0
P.I.I.	(24 時間+72 時間)/2= 0.2				

表の点数は 6 匹の平均値である。

検体の 2000 倍希釈液をウサギ皮膚へ 4 時間半閉鎖塗布したところ、ごく軽度の紅斑が認められた。検体の 2000 倍希釈液の皮膚に対する P.I.I. は 0.2 であった。

従って、フルバリネート 19%乳剤の 2000 倍希釈液は軽度の刺激性に分類された。

9) モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 81)

試験機関

[GLP 対応]

報告書作成年 1990 年

検体の純度: 19%乳剤

[組成] フルバリネート原体 : 19.0 %

水・界面活性剤等 : 81.0 %

試験動物: Dunkin-Hartley モルモット(雌)1 群 20 匹(対照群は 10 匹)、
8~12 週齢(体重 320~450 g)

試験期間: 27 日間(感作及び誘発期間:24 日、観察期間:惹起後 2 日間)

試験方法: [Buehler 法]

投与量設定根拠: 予備試験として、感作時および惹起時における検体の濃度設定のため、それぞれ 2 匹の動物を用いて蒸留水に希釈させ(感作時:25、50、75%および原液、惹起時:75%および原液)、6 時間閉鎖塗布し 24 時間と 48 時間後の皮膚反応を調べた。その結果、何れの濃度においても皮膚刺激性は見られなかったため、感作、惹起とも原液を用いることとした。

なお、陽性対照物質として 2,4-ジニトロクロルベンゼン(DNCB)を用い、濃度を、エタノールに希釈し感作で 0.5%、惹起で 0.15%とした。

感作: 刈毛した左側腹部に、検体群および陽性対照物質群では検体液または DNCB 液を吸湿性リント布に塗布し、6 時間閉鎖塗布した(第 1 回感作暴露)。第 1 回感作暴露終了後 7 および 14 日に第 2 回および第 3 回の感作暴露を同様に行った。

惹起: 第 3 回感作暴露終了後 14 日に刈毛した右側腹部に、検体群およびその対照群では検体液を吸湿性リント布に塗布し、6 時間閉鎖塗布した。同様に陽性対照物質群およびその対照群では DNCB 液を閉鎖塗布した。

観察項目: 惹起暴露終了後 24 および 48 時間に適用部位の紅斑および浮腫等の有無を観察した。

惹起後の反応の評価: 検体群対照群で見られた皮膚反応よりも顕著な皮膚反応が検体群で見られた場合、検体は皮膚感作性陽性とした。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

試験結果： 観察された適用部位の変化を次表に示す。

群	供試動物数	試験物質		感作反応動物数					陽性率 (%)	
				観察時間	皮膚反応評点 ¹⁾					
		感作	惹起		0	1	2	3		4
検体群	20	原液	原液	24 時間 48 時間	20 20	0 0	0 0	0 0	0 0	0
検体群 対照群	10	/	原液	24 時間 48 時間	10 10	0 0	0 0	0 0	0 0	
陽性対照物質群	10	0.5% DNCB	0.15% DNCB	24 時間 48 時間	0 0	0 4	10 6	0 0	0 0	100
陽性対照物質対照群	10	溶媒	0.15% DNCB	24 時間 48 時間	1 4	9 6	0 0	0 0	0 0	

¹⁾ 皮膚反応評点 (Buehler 法の基準を一部修正した基準)

- 0 : 紅斑なし
- 1 : 非常に軽度な紅斑
- 2 : はっきりした紅斑
- 3 : 中等度、重度の紅斑
- 4 : 重度の紅斑～わずかな痂皮

検体投与に起因する一般状態および体重への影響は見られなかった。

検体に対する皮膚反応： 惹起暴露では、検体群のいずれの動物にも皮膚反応は見られなかった。

陽性対照に対する皮膚反応： 惹起暴露では、陽性対照群の 0.15% DNCB 液で、対照群で見られた皮膚反応(評点 1)をこえる反応が惹起後 24 時間または 48 時間で認められ、明らかに感作性は陽性であった。

以上の結果から、フルバリネート 19% 乳剤のモルモットの皮膚感作性は陰性と判断された。

IX. 動植物及び土壌等における代謝分解

<代謝分解試験一覧表>

資料 No.	試験 の 種類	供試動 植物等	試験項目・試験方法等 (標識位置、投与方法、 処理量)	試験結果の概要		試験機関 (報告年)	記 載 頁	
				期 間	吸収、排泄、分解、 体内分布			主代謝分解物
56*	動物 体内 にお ける 代謝	ラット 雌雄	[CF ₃ - ¹⁴ C]標識 強制経口 1または218 mg/kg・1回	4日	<p><u>排泄(7週令ラット)</u> 糞中: 66.4~88.6% 尿中: 7.1~25.5%</p> <p><u>体内分布(7週令ラット、1mg/kg投与、1g eq/g)</u> (雄、雌) 肝臓 0.177, 0.243 胃・腸 0.021, 0.125 脂肪 0.107, 0.095 腎臓 0.020, 0.050 皮膚 0.022, 0.044</p> <p><u>体内分布(7週令雌ラット、218mg/kg投与、1g eq/g)</u> 肝臓 24.0 胃・腸 14.4 脂肪 11.5 腎臓 3.5 皮膚 4.5</p>	<p><u>代謝(7週令ラット、1mg/kg投与、1日)</u> 尿中(雌): D 6.4% Dのグリシン抱合体 4.3% F 31.6% H 8.1% Iの硫酸抱合体 19.0% 糞中(雄): A 64.2% B <0.4% D 12.6% Dのグリシン抱合体 1.0% Dのタウロコル酸抱合体 5.0% Dのタウロケテオキシコル酸抱合体 3.2% F 1.0% G 2.9% H 0.8%</p> <p><u>代謝(7週令雌ラット、218mg/kg投与、2日)</u> 尿中: D <1% Dのグリシン抱合体 10.3% F 13.8% H 6.3% Iの硫酸抱合体 21.5% 糞中: A 68.1% B 0.07% D 7.7% Dのグリシン抱合体 1.3% F 0.8% G 0.43% H 0.07%</p>	(1982)	399

*: 資料 58、59 の結果の一部を含む。

資料 No.	試験 の 種類	供試動 植物等	試験項目・試験方法等 (標識位置、投与方法、 処理量)	試験結果の概要		試験機関 (報告年)	記 載 頁	
				期 間	吸収、排泄、分解、 体内分布			主代謝分解物
57	動物 体内 にお ける 代謝	ラット 雌雄	[ベンジル- ¹⁴ C]標識 強制経口 0.7 または 60 mg/kg・1 回	4 日	<p><u>排泄(0.7mg/kg 投与)</u> 尿中(雄, 雌): 56.0%, 48.2% 糞中(雄, 雌): 39.4%, 49.5%</p> <p><u>排泄(60mg/kg 投与、 雌)</u> 尿中: 42.7% 糞中: 55.9%</p> <p><u>体内分布(0.7mg/kg 投与、$\mu\text{g eq./g}$)</u> (雄, 雌) 脂肪 0.098, 0.12 胃・腸 0.012, 0.015 皮膚 0.024, 0.030</p> <p><u>体内分布(60mg/kg 投与、雌、$\mu\text{g eq./g}$)</u> 脂肪 7.83 胃・腸 1.34 皮膚 10.8</p> <p><u>血液中濃度推移 (0.7mg/kg 投与、雌)</u> T_{max}(hr) 2~4 C_{max}($\mu\text{g eq./g}$) 0.58~0.91 T_{1/2}(hr) 5.8 AUC($\mu\text{g eq.hr/g}$) 5.7~8.1</p>	<p>代謝(0.7mg/kg 投 与、1 日) 尿中(雄, 雌): Q 3.9%, 10.5% Q のグリシン抱合体 9.0%, 2.1% S 2.3%, 12.5% S の硫酸抱合体 72.0%, 63.3%</p> <p>糞中(雄, 雌): A 75.9%, 74.9% Q 3.1%, 1.5% P 4.0%, 2.9% S 1.7%, 3.7%</p> <p>代謝(60mg/kg 投 与、1 日) 尿中(雌): Q 8.6% Q のグリシン抱合体 9.9% S 3.0% S の硫酸抱合体 70.4%</p> <p>糞中(雌): A 83.2% Q 7.8% P 3.8% S 1.4%</p>	(1983)	405
58		ラット 雄	[CF ₃ - ¹⁴ C]標識 慢性毒性試験(混餌法、15 mg/kg/day、15 カ月間) ラットに強制経口 1.1 mg/kg・1 回	4 日	<p><u>排泄</u> 糞中: 71.5~86.6% 尿中: 6.6~11.7%</p> <p><u>体内分布($\mu\text{g eq./g}$)</u> 肝臓 0.16~0.49 脂肪 0.25~0.46 胃・腸 0.26~0.69</p>	<p>代謝(1 日) 尿中: D 0.7~1.1% F 44.4~46.8% 極性代謝物 43.5~47.3%</p> <p>糞中: A 63.8~75.4% B 0.5~0.7% D 5.2~12.4% F 3.2~7.6% H 2.6~5.8%</p>	(1982)	411

資料 No.	試験 の 種類	供試動 植物等	試験項目・試験方法等 (標識位置、投与方法、 処理量)	試験結果の概要		試験機関 (報告年)	記 載 頁	
				期 間	吸収、排泄、分解、 体内分布			主代謝分解物
59	動物 体内 にお ける 代謝	ラット 雄	[CF ₃ - ¹⁴ C]標識 経皮 1 mg/cm ² ・1回	4日	排泄 糞中:0.8% 尿中:0.7% 塗布部残留:78.3% 体内残留:2.6%	代謝(4日) 塗布部中: A 74.8% D <1.9% 糞中(4日): A 5.2% D 32.2% 極性代謝物 52.4%	(1982)	415
60		マウス 雌雄	[CF ₃ - ¹⁴ C]標識 混餌経口 2.7~6.6mg/kg/day	4日	排泄 尿中(雄, 雌): 27.1%, 31.7% 糞中(雄, 雌): 58.2%, 59.7% 体内分布(雄, 雌, μ g eq./g) 肝臓 2.4, 1.5 脂肪 1.0, 1.1 皮膚 0.33, 0.20 腎臓 0.28, 0.19	代謝(1日) 尿中(雄, 雌): D 6.8%, 8.4% Dのグリシン抱合体 2.0%, 3.2% 糞中(雄, 雌): A 21.0%, 17.7% D 11.1%, 11.2%	(1984)	417
61		アカゲ ザル 雄	[CF ₃ - ¹⁴ C]標識 強制経口 1 mg/kg・1回	5日	排泄 糞中:55.0% 尿中:36.9%	代謝(1又は2日) 尿中: D 2.5%~5.2% Dのグリシン抱合体 0.3%~0.5% Dのグルクロン抱合体 55%~77% F 7%~29% H <2.3% 糞中: A 67.8%~96.1% D 1.5%~22.8%	(1982)	420

資料 No.	試験 の 種類	供試動 植物等	試験項目・試験方法等 (標識位置、投与方法、 処理量)	試験結果の概要		試験機関 (報告年)	記 載 頁
				期 間	吸収、排泄、分解、 体内分布		
66	動物 体内 にお ける 代謝	ラット 雌雄	[CF ₃ - ¹⁴ C]標識 一回強制経口投与 1.2 又は 50.1 mg/kg	7日	<p>体内分布(1.2mg/kg 投与、8 時間後 μg eq./g)</p> <p>(雄, 雌)</p> <p>脳 0.015, 0.026 心臓 0.146, 0.216 肺 0.161, 0.281 肝臓 0.289, 0.433 脾臓 0.067, 0.103 腎臓 0.215, 0.314 卵巣&卵管 - , 0.32 子宮 - , 0.350 筋肉 0.050, 0.080 骨 0.043, 0.082 脂肪 0.14 , 0.16 皮膚 0.127, 0.207</p> <p>体内分布(50.1mg/kg 投与、8 時間後、μg eq./g)</p> <p>(雄, 雌)</p> <p>脳 0.4, 0.5 心臓 3.8, 4.5 肺 4.3, 6.0 肝臓 7.5, 9.7 脾臓 1.7, 2.4 腎臓 4.7, 6.2 卵巣&卵管 - , 7.2 子宮 - , 6.1 筋肉 1.4, 1.5 骨 1.3, 1.7 脂肪 3 , 3 皮膚 2.7, 3.9</p> <p>血液中濃度推移</p> <p>(雄, 雌)</p> <p>T_{max}(hr) 8, 12 C_{max}(μg eq./g) 0.89, 20.7 T_{1/2}(hr) 31.7, 35.8 AUC(μg eq.hr/g) 27.0, 870.2</p>	(1987)	423

資料 No.	試験 の 種類	供試動 植物等	試験項目・試験方法等 (標識位置、投与方法、 処理量)	試験結果の概要		試験機関 (報告年)	記 載 頁	
				期 間	吸収、排泄、分解、 体内分布			主代謝分解物
62	植物 にお ける 代謝	棉 トマト キャベツ レタス たばこ	[CF ₃ - ¹⁴ C]標識 表面塗布 0.6~1 μg/cm ² ・1回	12 日 ~ 10 週	半減期: 約4週間 (棉, キャベツ, たばこ) ¹⁴ C移行量: 0.004~0.26% (顕著な移行性は認 められない)	代謝(施用量に対 する割合): <u>棉(葉:9週後)</u> A:15% D:2% 抱合体(複数):22% <u>棉(スクエア:10週後)</u> A:27% D:3% 抱合体(複数):10% <u>棉(丸莢:9週後)</u> A:40% D:3% 抱合体(複数):10% <u>たばこ(葉:8週後)</u> A:43% D:3% 抱合体(複数):11% <u>レタス(葉:5週後)</u> A:77% D:3% 抱合体(複数):16% <u>トマト(葉:6週後)</u> A:61% D:2% 抱合体(複数):37% <u>トマト(実:4週後)</u> A:84% D:0.2% 抱合体(複数):3.2%	(1981)	432

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

資料 No.	試験 の 種類	供試動 植物等	試験項目・試験方法等 (標識位置、投与方法、 処理量)	試験結果の概要		試験機関 (報告年)	記 載 頁	
				期 間	吸収、排泄、分解、 体内分布			主代謝分解物
63	植物 にお ける 代謝	棉 いんげ んまめ	[ベンジル- ¹⁴ C]標識 表面塗布 0.9~1.1 µg/cm ² ・1回	25 日 ~ 8週	半減期: 2~>4 週間 ¹⁴ C 移行量: 0~0.297% (顕著な移行性は認 められない)	代謝(施用量に対 する割合): <u>棉(葉:8 週後)</u> A: 18.2% B: 2.2% Q: 2.1% <u>棉(スクエア:47 日後)</u> A: 41.0% B: 2.5% Q: 1.3% <u>棉(丸莢:36 日後)</u> A: 38.3% O: 1.6% S: 1.6% <u>まめ(葉:27 日後)</u> A: 28.3% B: 1.4% O: 2.3% P: 1.6% Q: 6.1% S: 10.0% <u>まめ(莢:25 日後)</u> A: 65.6% B: 1.5% O: 8.6% Q: 1.6%	(1984)	437

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等 (標識位置、投与方法、 処理量)	試験結果の概要		試験機関 (報告年)	記載頁	
				期間	吸収、排泄、分解、 体内分布			主代謝分解物
省略		好氣的 湛水 状態	試験省略				442	
64	土壌 における 運命	砂壤土 埴壤土 埴土	[CF ₃ - ¹⁴ C]標識 1.20 mg/kg・1 回 (0.11kg/ha 相当) 移動性:1 μg/土壌薄層板 吸脱着性:2.2ppb 溶液	8 週	半減期: 6~8 日 (好氣的条件) 15 日 (嫌氣的条件) 移動性: ほとんど無し 吸脱着性: 土壌に速やかに吸 着	代謝(施用量に対 する割合): <u>好氣的条件(8 週 間後)</u> A:4.6~11% D:7.5~21% H:37.3~50.6% (含揮散物) ¹⁴ CO ₂ :3.1~9.1% <u>嫌氣的条件(8 週 間後)</u> A:38.1% D:19.7% H:35.9% (含揮散物) M:4.5% ¹⁴ CO ₂ :1.0%	(1982)	443
65		埴壤土	[ベンジル- ¹⁴ C]標識 1.06 mg/kg・1 回 (0.1kg/ha 相当)	8 週	半減期: 約 3 日(好氣的条件)	代謝(施用量に対 する割合): <u>8 週間後</u> A:2.2% Q:63.1% ¹⁴ CO ₂ :2.8%	(1984)	450
参考-7	土壌 残留物 の輪作 による吸 収	小麦 ラディッ シュ レタス	[CF ₃ - ¹⁴ C]標識 0.1kg/ha 相当施用後 31 日 間置いた砂壤土に播種	6~ 10 週	¹⁴ C 植物体移行量:0.03~0.76%		(1979)	452
68 GLP	加水 分解 運命	緩衝液	[ベンジル- ¹⁴ C]標識 [アニリン- ¹⁴ C]標識 1μg/L	30 日	半減期(25°C): pH 4:22.6~32 日 pH 7:7.3~9.1 日 pH 9:0.5~3.1 日 主要分解生成物は D、L 及び O		(2007)	455

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等 (標識位置、投与方法、 処理量)	試験結果の概要		試験機関 (報告年)	記載頁	
				期間	吸収、排泄、分解、 体内分布			主代謝分解物
67 GLP	水中 光分解運 命	緩衝液 (pH 5)	[ベンジル- ¹⁴ C]標識 [アニリン- ¹⁴ C]標識 9.8~10.3μg/L	72 時 間	半減期(20°C): 36.8 時間 4 日 (北緯 40 度夏季自然 太陽光相当) 7.9 日 (東京 4-6 月換算)	添加放射能に対す る割合 72 時間後 A: 21.7~24.5% D: 9.3% H: 29.8% O: 39.7% Q: 22.8%	(2003)	462
69 GLP	水中 光分解運 命	自然水	[ベンジル- ¹⁴ C]標識 [アニリン- ¹⁴ C]標識 1μg/L	144 時 間	半減期(25°C): 1.0~1.2 日 5.9~7.6 日 (東京 4-6 月換算)	添加放射能に対す る割合 6 日後 A: 1.6~3.4% D: 2.4% H: 14.2% O: 3.2% Q: 36.9% PD-1: 3.2~3.3% Z: 27.2%	(2007)	467
PC-11 /2	土壌 吸着	4 種 土壌	[CF ₃ - ¹⁴ C]標識 0.6~2.2ng/mL	2 時 間	K: 2246~4608 Koc: 135,000~1,580,000		(1989)	472
PC-13	生物 濃縮性	コイ	流水式 低濃度区: 0.0080 μg/L 高濃度区: 0.040 μg/L	35 日	濃縮係数 BCF _{ss} : 47 BCF _k : 45		(2009)	474

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

<代謝分解試験に用いた標識化合物及びそれらの合成法>

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

【標識位置の選択理由】

<代謝分解物一覧表>

記号	由来	名称(略名)	化学名	構造式
A	親化合物	フルバリネート	(RS)- α シアノ-3-フェノキシベンジル =N-(2-クロロ- α , α , α トリフルオロ - <i>p</i> -トリル)- <i>D</i> -バリネート	
B	動物 植物			
C	土壌			
D	動物 植物 土壌 加水 水中光			
F	動物			
G	動物			
H	動物 植物 土壌 加水 水中光			
I	動物			
L	土壌 加水 水中光			
M	土壌			

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

記号	由来	名称(略名)	化学名	構造式
O	動物 植物 土壌 加水 水中光			
P	動物 植物			
Q	動物 植物 土壌 加水 水中光			
S	動物 植物			
V	光分解			
X	光分解			
Y	光分解			
Z	水中光 光分解			
W	光分解			
PD-1	水中光			