

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。

(13) 変異原性

1) 遺伝子突然変異原性

① 細菌を用いた復帰変異性試験

(資料 T-39)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1990 年

検体の純度:

試験方法: ヒスチジン要求性サルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA102、TA1535 および TA1537 株) およ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 (S-9mix) の存在下および非存在下で Ames らの方法で復帰変異性を検定した。

検体を溶解させるため DMSO を用いた。

なお、陽性対照として以下の化合物を用いた。

略号	化学名
B(a)P	Benzo[a]pyrene
2-NF	2-Nitrofluorene
2-AA	2-Aminoanthracene
9-AA	9-Aminoacridine
ENNG	N-Ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine
SA	Sodium azide
-	Danthron
CH	Cumene hydroperoxide

用量設定根拠:

試験結果: 試験結果を次表に示した。

検体は代謝活性化を含め最高濃度である 5000  $\mu\text{g}$ /プレートにおいても、復帰変異コロニー数の増加はみられなかった。

一方、陽性対照として用いた B(a)P、2-NF、SA、2-AA、9-AA、Danthron、CH および ENNG では該当するすべての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、本検体は代謝活性化を含む本試験条件下で復帰変異誘発性を有さないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

第1回目検査

	濃度 ( $\mu\text{g}/$ プレート)	S-9 mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート										
			塩基対置換型						フレームシフト型				
			WP2 uvrA		TA1535		TA100		TA102		TA1537		TA98
対照 (DMSO)	-	-	22 20 19 (20)	14 18 18 (17)	117 114 116 (116)	218 247 231 (232)	8 7 8 (8)	44 46 42 (44)					
検体	50	-	22 20 21 (21)	12 12 13 (12)	112 114 112 (113)	199 164 195 (186)	8 6 7 (7)	43 46 45 (45)					
	158	-	20 20 20 (20)	14 11 13 (13)	112 113 113 (113)	213 221 185 (206)	7 6 6 (6)	44 44 44 (44)					
	500	-	19 21 21 (20)	11 11 12 (11)	115 116 115 (115)	167 184 172 (174)	8 8 8 (8)	43 45 43 (44)					
	1580	-	20 21 23 (21)	9 11 10 (10)	111 115 112 (113)	192 180 166 (179)	7 8 7 (7)	45 45 44 (45)					
	5000	-	18 a 18 a 20 a (19)	3 a 4 a 4 a (4)	111 a 112 a 115 a (113)	102 a 101 a 95 a (99)	6 a 7 a 8 a (7)	46 a 43 a 44 a (44)					
陽性対照	B(a)P: 5	-			105 110 103 (106)		6 6 8 (7)	43 43 41 (42)					
	2-NF: 1	-						367 350 357 (358)					
	SA: 0.5	-		496 488 475 (486)	805 820 817 (814)								
	2-AA	: 2	-		16 17 16 (16)								
		: 5	-	18 19 20 (19)									
	9-AA: 50	-					383 375 313 (357)						
	Danthron: 30	-				280 280 220 (260)							
	CH: 100	-				1204 1162 1085 (1150)							
ENNG: 2	-	191 203 200 (198)											

空欄は非実施、( ): 平均値、a: 抗菌性あり

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。

第1回目検査

	濃度 ( $\mu\text{g}/$ プレート)	S-9 mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート									
			塩基対置換型						フレームシフト型			
			WP2 uvrA		TA1535		TA100		TA102		TA1537	
対照 (DMSO)	-	+	21 21 23 (22)	18 16 14 (16)	113 108 113 (111)	236 244 217 (232)	7 7 7 (7)	48 46 46 (47)				
検体	50	+	18 21 19 (19)	11 11 9 (10)	117 116 115 (116)	217 220 195 (211)	6 5 8 (6)	43 43 43 (43)				
	158	+	20 20 19 (20)	12 11 10 (11)	118 118 114 (117)	216 227 205 (216)	7 7 7 (7)	44 46 46 (45)				
	500	+	21 20 20 (20)	14 13 13 (13)	113 113 114 (113)	168 199 213 (193)	7 6 7 (7)	43 45 43 (44)				
	1580	+	19 18 18 (18)	13 12 11 (12)	102 109 101 (104)	222 184 196 (201)	8 8 7 (8)	44 46 46 (45)				
	5000	+	17 a 16 a 14 a (16)	9 a 8 a 8 a (8)	69 a 70a 72 a (70)	134 a 114 a 124 a (124)	6 a 6 a 7 a (6)	37 a 36 a 36 a (36)				
陽性対照	B(a)P: 5	+			1206 1188 1029 (1141)		181 201 192 (191)	755 794 805 (785)				
	2-AA	: 2	+		477 482 460 (473)							
		: 5	+	167 160 179 (169)								
	Danthron: 30	+				809 727 773 (770)						

空欄は非実施、( ): 平均値、a: 抗菌性あり

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業株式会社にある。

第 2 回目検査

	濃度 ( $\mu\text{g}/$ プレート)	S-9 mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート										
			塩基対置換型						フレームシフト型				
			WP2 uvrA		TA1535		TA100		TA102		TA1537		TA98
対照 (DMSO)	-	-	21 19 21 (20)	15 17 17 (16)	120 124 118 (121)	183 236 218 (212)	6 8 8 (7)	37 34 38 (36)					
検体	50	-	20 25 20 (22)	16 19 18 (18)	120 118 118 (119)	175 206 184 (188)	5 7 6 (6)	45 41 36 (41)					
	158	-	18 17 17 (17)	14 16 16 (15)	115 120 116 (117)	212 164 184 (187)	8 9 7 (8)	41 43 39 (41)					
	500	-	20 16 19 (18)	15 17 16 (16)	110 116 121 (116)	194 221 172 (196)	6 7 7 (7)	35 38 36 (36)					
	1580	-	22 17 19 (19)	15 15 17 (16)	110 112 107 (110)	180 179 192 (184)	7 6 6 (6)	33 35 40 (36)					
	5000	-	14 a 19 a 17 a (17)	5 a 9 a 8 a (7)	99 a 86 a 104 a (96)	115 a 112 a 110 a (112)	5 a 6 a 4 a (5)	41 a 30 a 33 a (35)					
陽性対照	B(a)P: 5	-			113 105 121 (113)		7 9 6 (7)	41 45 36 (41)					
	2-NF: 1	-						402 418 384 (401)					
	SA: 0.5	-		509 524 533 (522)	717 716 734 (722)								
	2-AA	: 2	-		18 16 15 (16)								
		: 5	-	25 19 19 (21)									
	9-AA: 50	-					414 407 478 (433)						
	Danthron: 30	-				286 267 246 (266)							
	CH: 100	-				1188 1060 1156 (1135)							
ENNG: 2	-	217 240 245 (234)											

空欄は非実施、( ) ; 平均値、a: 抗菌性あり

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。

第2回目検査

	濃度 ( $\mu\text{g}/$ プレート)	S-9 mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート									
			塩基対置換型						フレームシフト型			
			WP2 uvrA		TA1535		TA100		TA102		TA1537	
対照 (DMSO)	-	+	25 21 25 (24)	17 20 16 (18)	121 119 125 (122)	223 223 191 (212)	5 7 7 (6)	39 40 36 (38)				
検体	50	+	26 19 21 (22)	19 20 18 (19)	124 117 120 (120)	218 234 212 (221)	8 6 6 (7)	45 32 39 (39)				
	158	+	24 20 18 (21)	14 17 16 (16)	124 111 112 (116)	194 169 196 (186)	6 6 9 (7)	38 32 37 (36)				
	500	+	23 22 18 (21)	12 16 18 (15)	103 121 116 (113)	215 202 189 (202)	7 8 6 (7)	41 36 33 (37)				
	1580	+	24 17 19 (20)	15 15 12 (14)	113 127 112 (117)	166 205 218 (196)	7 7 7 (7)	31 38 34 (34)				
	5000	+	15 a 14 a 14 a (14)	8 a 10 a 8 a (9)	82 a 66 a 89 a (79)	145 a 134 a 130 a (136)	4 a 5 a 4 a (4)	30 a 31 a 34 a (32)				
陽性対照	B(a)P: 5	+			818 913 909 (880)		123 138 162 (141)	613 622 653 (629)				
	2-AA	: 2	+		507 432 471 (470)							
		: 5	+	202 165 162 (176)								
	Danthron: 30	+				800 715 735 (750)						

空欄は非実施、( ): 平均値、a: 抗菌性あり

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。

② 哺乳動物培養細胞(V79 細胞)を用いた前進変異性試験 (資料 T-40)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1990 年

検体の純度:

試験方法: 継代培養したチャイニーズハムスター細胞株 V79 を用い、HGPRT 遺伝子座の前進突然変異性を検索した。

検体を溶解させるため DMSO を用いた。

V79 細胞を所定濃度の検体溶液中で 3 時間培養した。その後、V79 細胞を洗浄し、再び培養後 7 日目に 6-チオグアニンを含む選択培地に移した。選択培地中、培養 6 日目にコロニー(6-チオグアニン耐性コロニー=突然変異コロニー)を計数した。

突然変異誘発頻度および突然変異コロニー数が溶媒対照群の値に比べて生物学的に有意であり、再現性のある上昇がみられ、用量相関性の明らかな場合、陽性と判断した。

なお、陽性対照として Ethylmethanesulphonate (EMS) および 7,12-dimethylbenz[a]anthracene (DMBA)を用いた。

用量設定根拠:

試験結果: 試験結果を次表に示した。

検体は、代謝活性化を含め細胞毒性がみられる濃度においても前進突然変異コロニー数の増加がみられなかった。

一方、陽性対照として用いた EMS および DMBA では明らかな前進突然変異コロニー数の増加がみられた。

第 2 回目の試験においては、DMBA 処理群の培養フラスコに混入物があったため、プレートに播種しなかった。後日、同一の凍結保存細胞、同一バッチの DMBA および S-9 肝ホモジネートを用いて試験を実施した結果、生存細胞  $10^5$  個あたりの平均突然変異誘発頻度は溶媒対照群の 6.0 に対して 29.2 であった。

以上の結果より、本検体は代謝活性化を含む本試験条件下で前進変異誘発性を有さないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

第1回目試験：各濃度で計6回(3プレート×2連)実施した。

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	S-9mix の有無	(a)平均接種 効率		(b)平均接種 効率		(c)選択培地 での平均コロ ニー数		(d)10 <sup>5</sup> 細胞当りの変異コ ロニー数*		
DMSO (溶媒対照)	—	—	100		121.2	84.9	7.3	5.0	6.0	5.9	(6.0)
検体	1.25	—	121.8	85.3	88.2	103.7	7.0	3.7	7.9	3.6	(5.8)
	2.5	—	127.4	129.8	109.2	115.2	16.3	6.7	14.9	5.8	(10.4)
	5	—	55.1	78.2	92.4	115.0	8.0	4.7	8.7	4.1	(6.4)
	10	—	100.7	94.7	112.5	122.5	6.3	8.7	5.6	7.1	(6.4)
	20	—	70.2	62.1	166.5	101.0	12.3	7.3	10.6	7.2	(8.9)
	30	—	44.6	52.6	103.7	93.4	10.0	2.0	9.6	2.1	(5.9)
陽性 対照	EMS	1000	—	49.1	25.6	83.4	a	55.0	a	66.0	a (66.0)
	DMBA	10	—	30.5	31.6	88.9	96.5	8.3	20.7	9.3	21.5 (15.4)
DMSO (溶媒対照)	—	+	100		80.9	87.0	9.0	2.7	11.1	3.1	(7.1)
検体	10	+	65.8	91.2	79.9	97.2	2.7	4.7	3.4	4.8	(4.1)
	20	+	204.7	233.7	74.7	70.9	11.3	7.7	15.1	10.0	(12.6)
	40	+	210.1	223.8	86.2	84.7	0.0	0.0	0.0	0.0	(0)
	60	+	161.6	131.5	84.7	102.5	11.3	5.7	13.3	5.6	(9.5)
	100	+	124.1	138.9	110.5	73.0	9.7	10.0	8.8	13.7	(11.3)
	150	+	158.1	122.5	80.7	118.4	0.0	2.7	0.0	2.3	(1.2)
陽性対照 DMBA	10	+	12.9	12.9	98.4	98.9	35.0	37.7	35.6	38.1	(36.9)

\* ( )内数値は、平均を表わす。申請者が算出した。

a: 培養期間中に、細胞が死滅した(培養フラスコにヒビが入ったため)。

- (a) 平均接種効率: 細胞毒性を調べる目的で、検体処理直後処理細胞の一部を別に培養し、コロニー数を計数した。表中の数値は溶媒対照値に対する変動率(%)で示した。
- (b) 平均接種効率: 6-チオグアニン選択培地に処理細胞を播種すると同時に、処理細胞の一部を6-チオグアニンを含まない培地に播種し、選択培地と同様に6日間培養後コロニー数を計数した。

$$(b) \text{平均接種効率} = \frac{\text{コロニー数(個/プレート)}}{\text{播種細胞数(200個/プレート)}} \times 100$$

$$(d) 10^5 \text{細胞当りの変異コロニー数} = (c) \text{選択培地での平均コロニー数} \times \frac{100}{(b) \text{平均接種効率}}$$

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。

第2回目試験：各濃度で計6回(3プレート×2連)実施した。

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	S-9mix の有無	(a)平均接種 効率		(b)平均接種 効率		(c)選択培地 での平均コロ ニー数		(d)10 <sup>5</sup> 細胞当りの変異コ ロニー数*			
DMSO (溶媒対照)	—	—	100		62.5	89.2	1.0	3.7	1.6	4.2	(10.1)	
検体	2.5	—	94.1	118.0	78.0	76.5	8.3	8.0	10.6	10.5	(10.6)	
	5	—	92.6	136.4	81.5	89.0	8.7	23.7	10.7	26.6	(18.7)	
	10	—	94.1	109.0	92.9	83.5	5.7	8.0	6.1	9.6	(7.9)	
	20	—	38.2	15.7	76.9	82.2	1.7	6.3	2.2	7.7	(5.0)	
	30	—	2.7	0.0	78.5	92.0	0.0	0.0	0.0	0.0	(0)	
	40	—	0.6	0.0	104.0	108.5	0.0	0.7	0.0	0.6	(0.3)	
陽性 対照	EMS	1000	—	69.5	85.3	64.2	72.7	69.0	56.3	107.6	77.5	(92.6)
	DMBA	10	—	45.6	60.7	87.9	70.0	12.3	2.3	14.0	3.3	(8.7)
DMSO (溶媒対照)	—	+	100		70.5	87.0	1.7	6.7	2.4	7.7	(5.1)	
検体	40	+	106.9	132.7	88.2	98.4	6.7	0.7	7.6	0.7	(4.2)	
	60	+	155.6	147.0	93.0	95.2	5.0	3.3	5.4	3.5	(4.5)	
	100	+	174.8	130.9	91.9	90.5	1.7	0.0	1.9	0.0	(1.0)	
	150	+	8.6	0.9	91.2	86.4	6.7	0.0	7.4	0.0	(3.7)	
	175	+	0.0	0.0	82.3	101.7	0.0	0.0	0.0	0.0	(0)	
	200	+	0.0	0.0	100.4	85.2	10.7	0.0	10.7	0.0	(5.4)	
陽性対照 DMBA	10	+	28.7	39.3	a		a		a			

\* ( )内数値は、平均を表わす。申請者が算出した。

a: フラスコに混入物があったため、プレートに播種しなかった。

(a) 平均接種効率： 細胞毒性を調べる目的で、検体処理直後処理細胞の一部を別に培養し、コロニー数を計数した。表中の数値は溶媒対照値に対する変動率(%)で示した。

(b) 平均接種効率： 6-チオグアニン選択培地に処理細胞を播種すると同時に、処理細胞の一部を6-チオグアニンを含まない培地に播種し、選択培地と同様に6日間培養後コロニー数を計数した。

$$(b) \text{平均接種効率} = \frac{\text{コロニー数(個/プレート)}}{\text{播種細胞数(200個/プレート)}} \times 100$$

(d) 10<sup>5</sup>細胞当りの変異コロニー数 = (c)選択培地での平均コロニー数  $\times$   $\frac{100}{(b) \text{平均接種効率}}$



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

## 2) 染色体異常誘発性

### ① 培養ヒトリンパ球を用いた *in vitro* 細胞遺伝学的試験

(資料 T-41)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1990 年

検体の純度:

試験方法:

ヒト末梢血より採取したリンパ球を細胞分裂刺激のためフィトヘモアグルチニンにて処理し、培養した後に用いた。検体を溶解させるため DMSO を用いた。

本試験では、各濃度について 100 個の分裂中期像を観察した。染色体の異常をギャップ、切断、断片化、交換、核内倍加、細粉状分裂中期像、倍数体に分類し、計測した。

Fisher の直接確率法を用い、検体群と溶媒対照群の値を比較した。検体群の異常の出現頻度が溶媒対照群に比べて統計学的に有意に増加した場合、陽性と判断した。但し、統計学的に有意な増加が一濃度のみでみられた場合は次の点を考慮し判断した。

- ・出現頻度の増加が再現性を有するか否か。
- ・出現頻度の増加が背景データを越えているか否か。
- ・出現頻度の増加の程度および生物学的有意性の有無。

なお、陽性対照として Cyclophosphamide (CP)、Chlorambucil (CBC) を用いた。

用量設定根拠:

試験結果: 試験結果を次表に示した。

ギャップを含む異常を有する細胞又はギャップを除く異常を有する細胞の出現頻度について溶媒対照の値と検体群の値を統計学的に比較した結果、検体群は非活性化法において 25 µg/mL 群のギャップを含む異常を除いて、有意な増加がみられた。一方、活性化法ではギャップを含む異常で比較した時に 50 µg/mL でのみ有意な増加がみられたが\*、ギャップを除いた異常で比較するといずれの濃度においても有意差はみられず、本質的な異常の出現の増加とは考えられない。

一方、陽性対照として用いた CP および CBC では染色体異常の有意な増加がみられた。

以上の結果より、培養ヒトリンパ球を用いた *in vitro* 細胞遺伝学的試験における本検体の変異原性は非活性化法で陽性、代謝活性化法では陰性と判断される。

[申請者注] 原法では、活性化法の 50 µg/mL においてギャップを含む異常の平均値が 3.6、ギャップを除いた異常の平均値を 0.9 とし、前者で有意な増加がみられたとしている(次表)。申請者の再計算では、前者が 2.7、後者が 0.7 となり、前者での有意差はなくなり、有意な増加はみられなくなる。

薬物	S-9mixの有無	濃度 μg/mL	細胞分裂 指数 <sup>1)</sup> (%)	異常を有する細胞数(100×3回観察の計) <sup>2)</sup>									ギャップを有する 異常を有する細胞の 頻度(%)	ギャップ以外の 異常を有する細胞の 頻度(%)
				SSG	DSG	SSB	DSB	SSF	DSF	e	End	P		
溶媒対照 (DMSO)	-	-	8.6、10.2 12.9 (10.6)	7	1	0	0	0	1	0	0	0	3、3、3 (3.0)	1、0、0 (0.3)
検体	-	6.25	7.0、6.4 7.7 (7.0)	33	0	19	1	0	0	0	0	0	18、16、14 (↑16.0)	8、6、6 (↑6.7)
	-	12.5	4.7、5.4 3.2 (4.4)	22	0	19	2	1	2	0	1	2	17、12、10.1 (↑13.0)	9、7、5.1 (↑7.0)
	-	25.0	1.6、1.8 1.6 (1.7)	12	0	3	4	0	1	0	0	1	3、8、7 (6.0)	1、4、3 (↑2.7)
CP	-	6.0	12.3、10.1 10.3 (10.9)	5	0	1	0	0	1	0	1	3	2、2、3 (2.3)	1、0、1 (0.7)
CBC	-	1.0	7.6、5.7 7.5 (6.9)	45	1	33	12	1	7	1	0	3	35、27、26 (↑29.3)	20、16、12 (↑16.0)
溶媒対照 (DMSO)	+	-	10.2、10.2 9.8 (10.1)	3	0	0	0	-	0	0	0	0	1、1、1 (1.0)	0、0、0 (0)
検体	+	12.5	8.3、9.3 9.1 (8.9)	3	0	0	1	-	0	0	1	4	2、2、0 (1.3)	1、0、0 (0.3)
	+	25.0	8.9、10.1 5.7 (8.2)	5	0	0	0	-	4	0	0	0	3、4、2 (3.0)	1、2、1 (1.3)
	+	50.0	8.7、6.2 a (7.5)	6	0	0	1	-	1	0	0	0	3、0、5 (↑3.6)	2、0、0 (0.9)
CP	+	6.0	5.7、5.2 3.6 (4.8)	22	4	17	8	-	8	9	0	2	23、17、17 (↑19.0)	15、12、10 (↑12.3)

( ): 平均値

1): 細胞分裂指数(%) =  $\frac{\text{分裂中期の細胞数}}{\text{全細胞数}} \times 100$

2): SSG: 染色分体型ギャップ、DSG: 染色体型ギャップ、SSB: 染色分体型切断、DSB: 染色体型 SSF: 染

色分体型断片化、DSF: 染色体型断片化、e: 染色分体型交換、P: 倍数体、End: 核内倍化

Fisher 直接確率法; ↑ ↓: P<0.05、↑↓: P<0.01、↑↓: P<0.001

a: 培養過程で細胞が喪失したため、分析可能な分裂中期像が得られなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

② 培養ヒトリンパ球を用いた *in vitro* 細胞遺伝学的試験

(資料 T-48)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1994 年

検体の純度:

試験方法: ヒト末梢血より採取したリンパ球を細胞分裂刺激のためフィトヘモアグルチニンにて処理し、培養した後に用いた。検体を溶解させるため DMSO を用いた。本試験では、代謝活性化系の非存在下及び存在下で各濃度について 200 個の分裂中期像を観察した。染色体の異常をギャップ、切断、二重断片化、三放射化、四放射化、二動原体、環状化、その他の複雑再配列に分類し、計測した。Cochran-Armitage の傾向検定とともに Fisher の直接確率法を用い、検体処理群と溶媒対照群の値を比較した。以下の条件を満足する場合に陽性とした。

- ・ 異常の出現頻度に用量相関的に増加がみられる場合
- ・ 溶媒対照群と比較して有意な増加がみられる場合

なお、陽性対照として代謝非活性化系では Mitomycin C(MMC)、代謝活性化系では Cyclophosphamide(CP)を用いた。

用量設定根拠:

試験結果: 試験結果を次表に示した。

第 1 回目の試験では代謝活性化系の存在下及び非存在下のいずれにおいても染色体異常の有意な増加は認められなかった。確認試験では、20 時間曝露した場合の代謝活性化系の非存在下において用量依存性のない散発的に統計学的に有意な増加がみられた。曝露時間を 44 時間に延長した場合、代謝活性化系の存在下及び非存在下のいずれにおいても対照群と比較して有意差はみられなかったが、代謝活性化系の存在下では用量依存性の増加がみられた。

一方、陽性対照として用いた CP および MMC では染色体異常の有意な増加がみられた。

以上の結果より、第 1 回目の試験及び確認試験との間に再現性がないこと、確認試験での異常細胞の増加に生物学的意義がないことが示された。従って、培養ヒトリンパ球を用いた *in vitro* 細胞遺伝学的試験における本検体の変異原性は陰性と判断される。

第1回目試験(21時間曝露)

薬物	S-9mix の有無	濃度 μg/mL	細胞分裂 指数 <sup>1)</sup> (%)	異常を有する細胞数(100×4回観察の計) <sup>2)</sup>										CA/Cell		%DC		
				G	G <sup>+</sup>	B	B <sup>+</sup>	DM	TR	QR	Dic	Rg	CR	+gaps	-gaps	+gaps	-gaps	
溶媒対照 (DMSO)	—	—	6.00、6.40、6.60 7.20 (6.55)	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0.015	0.005	1.50	0.50
検体	—	20.0	4.40、4.40、4.00 3.80 (4.15↓)	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0.010	0.005	1.00	0.50
	—	40.0	3.80、2.60、4.40 4.60 (3.85↓)	3	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0.020	0.005	2.00	0.50
	—	80.0	3.20、3.00、2.40 3.00 (2.90↓)	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.025	0.000	2.50	0.00
MMC	—	0.05	5.20、5.00、6.00 7.20 (5.85)	12	0	5	1	0	1	1	0	0	0	0	0.100	0.040	10.00	4.00↑
溶媒対照 (DMSO)	+	—	7.00、8.40、6.80 9.40 (7.90)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.010	0.000	1.00	0.00
検体	+	27.5	4.80、4.40、5.20 5.20 (4.90↓)	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.015	0.000	1.50	0.00
	+	55.0	5.40、5.60、4.20 4.60 (4.95↓)	4	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0.035	0.015	3.50	1.50
	+	110.0	3.80、4.20、4.20 3.20 (3.85↓)	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.020	0.000	2.00	0.00
CP	+	20.0	6.40、7.80、5.60 5.20 (6.25↓)	6	0	9	0	0	2	1	0	0	0	0	0.090	0.060	7.50	5.50↑

( ): 平均値

1): 細胞分裂指数(%) =  $\frac{\text{分裂中期の細胞数}}{\text{全細胞数}} \times 100$

2): G: 染色分体型ギャップ、G<sup>+</sup>: 染色体型ギャップ、B: 染色分体型切断、B<sup>+</sup>: 染色体型切断 DM: 二重断

片化、TR: 三放射化、QR: 四放射化、Dic: 二動原体、Rg: 環状化、CR: 他の複雑再配列 CA/Cell: 細胞当たりの異常数、%DC: 1つ以上の異常を有する分裂中期細胞の割合 Fisher 直接確率法; ↑ ↓: P<0.05 Cochran-Armitage 傾向検定: 代謝非活性化系 p=0.811、代謝活性化系 p=0.385

確認試験(20時間曝露)

薬物	S-9mix の有無	濃度 μg/mL	細胞分裂 指数 <sup>1)</sup> (%)	異常を有する細胞数(100×4回観察の計) <sup>2)</sup>										CA/Cell		%DC		
				G	G <sup>+</sup>	B	B <sup>+</sup>	DM	TR	QR	Dic	Rg	CR	+gaps	-gaps	+gaps	-gaps	
溶媒対照 (DMSO)	-	-	3.56、4.23、3.73 5.23 (4.19)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.005	0.000	0.50	0.00
検体	-	20.0	2.65、2.90、3.24 3.52 (3.07↓)	7	1	6	1	0	0	0	0	0	0	0	0.075	0.035	6.00	3.50↑
	-	40.0	3.04、2.72、2.13 1.70 (2.40↓)	4	4	5	1	0	0	0	0	0	0	0	0.070	0.030	5.50	3.00↑
	-	80.0	1.27、2.26、1.19 1.74 (1.62↓)	7	3	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0.065	0.015	6.00	1.50
MMC	-	0.05	5.07、2.94、3.82 3.57 (3.85)	12	3	14	3	0	0	4	0	0	0	0.180	0.105	15.50	10.00↑	
溶媒対照 (DMSO)	+	-	3.92、6.31、5.88 5.75 (5.47)	6	1	1	2	0	1	0	0	0	0	0.055	0.020	4.00	2.00	
検体	+	27.5	3.32、4.16、3.35 2.97 (3.45↓)	11	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0.075	0.010	7.00	1.00	
	+	55.0	3.33、3.10、4.03 5.16 (3.91↓)	6	0	5	0	0	0	0	0	0	0	0.055	0.025	5.00	2.00	
	+	110.0	3.58、2.61、3.58 3.04 (3.20↓)	13	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0.085	0.020	8.50	2.00	
CP	+	20.0	1.80、4.48、3.66 3.87 (3.45↓)	14	2	15	5	0	0	0	0	0	0	0.180	0.100	16.00	9.50↑	

( ): 平均値

1): 細胞分裂指数(%) =  $\frac{\text{分裂中期の細胞数}}{\text{全細胞数}} \times 100$

2): G: 染色分体型ギャップ、G<sup>+</sup>: 染色体型ギャップ、B: 染色分体型切断、B<sup>+</sup>: 染色体型切断 DM: 二重断

片化、TR: 三放射化、QR: 四放射化、Dic: 二動原体、Rg: 環状化、CR: 他の複雑再配列 CA/Cell: 細胞当たりの異常数、%DC: 1つ以上の異常を有する分裂中期細胞の割合 Fisher 直接確率法; ↑ ↓: P<0.05 Cochran-Armitage 傾向検定: 代謝非活性化系 p=0.304、代謝活性化系 p=0.392

確認試験(44時間曝露)

薬物	S-9mix の有無	濃度 μg/mL	細胞分裂 指数 <sup>1)</sup> (%)	異常を有する細胞数(100×4回観察の計) <sup>2)</sup>										CA/Cell		%DC		
				G	G <sup>+</sup>	B	B <sup>+</sup>	DM	TR	QR	Dic	Rg	CR	+gaps	-gaps	+gaps	-gaps	
溶媒対照 (DMSO)	—	—	6.00、4.20、6.40 5.20 (5.45)	1	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0.020	0.010	2.00	1.00
検体	—	20.0	3.60、4.00、4.20 5.60 (4.35)	1	0	2	3	0	0	0	0	0	0	0.030	0.025	3.50	3.00	
	—	40.0	3.00、3.20、4.00 4.20 (3.60↓)	7	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0.045	0.010	4.50	1.00	
	—	80.0	3.80、4.60、3.60 3.00 (3.75↓)	5	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0.030	0.005	3.00	0.50	
MMC	—	0.05	5.00、6.40、4.80 3.80 (5.00)	12	2	10	4	0	3	5	1	0	2	0.195	0.125	16.50	11.00↑	
溶媒対照 (DMSO)	+	—	6.60、6.40、5.60 4.20 (5.70)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.000	0.000	0.00	0.00	
検体	+	27.5	5.00、2.80、4.20 4.00 (4.00↓)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0.010	0.000	1.00	0.00	
	+	55.0	4.20、5.00、5.60 5.40 (5.05)	9	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0.055	0.005	5.00	0.50	
	+	110.0	3.40、3.40、3.20 5.40 (3.85↓)	4	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0.040	0.020	3.50	1.50	
CP	+	20.0	5.00、4.60、5.20 3.40 (4.55↓)	4	1	4	1	0	0	0	0	0	0	0.050	0.025	5.00	2.50↑	

( ): 平均値

1): 細胞分裂指数(%) =  $\frac{\text{分裂中期の細胞数}}{\text{全細胞数}} \times 100$

2): G: 染色分体型ギャップ、G<sup>+</sup>: 染色体型ギャップ、B: 染色分体型切断、B<sup>+</sup>: 染色体型切断 DM: 二重断

片化、TR: 三放射化、QR: 四放射化、Dic: 二動原体、Rg: 環状化、CR: 他の複雑再配列 CA/Cell : 細胞当たりの異常数、%DC: 1つ以上の異常を有する分裂中期細胞の割合 Fisher 直接確率法; ↑ ↓: P<0.05 Cochran-Armitage 傾向検定: 代謝非活性化系 p=0.859、代謝活性化系 p=0.009

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

3) マウスにおける小核試験

(資料 T-42)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1990 年

検体の純度:

試験動物: CD-1 系マウス、1 群雌雄各 5 匹  
5 週齢(体重 雄 23.3~29.6 g、雌 18.6~24.1 g)

試験方法: 検体を 0.5%CMC 溶液に懸濁し、動物に強制経口投与し、小核試験を実施した。  
適切な投与後の骨髄標本作製時期を決定するため予備小核試験を実施した。その結果、多染性赤血球に小核が出現する頻度は、投与後 24、48 および 72 時間のいずれの時期に標本作製してもほぼ同じであった。また、骨髄細胞に対する毒性もみられなかった。したがって、小核試験の本試験の骨髄標本作製時期を投与後 24 時間とした。  
本試験での投与量は 0、75、150、300 mg/kg とし、各動物当たり約 1000 個の多染性赤血球を観察し、その中で小核を有する細胞数を計数した。また、骨髄細胞に対する毒性の指標として、多染性赤血球と正染性赤血球の比を用いた。  
小核の出現頻度について、溶媒対照の値に対して検体群の値が統計学的に有意に高く、生物学的にも意味があり、かつ用量相関性がみられる場合、染色体異常誘発性を陽性と判断した。  
なお、陽性対照として Chlorambucil を用いた。

用量設定根拠:

試験結果: 試験結果を次表に示した。  
いずれの検体投与群においても多染性赤血球中の小核の出現頻度は溶媒対照群の値と同程度であった。  
一方、Chlorambucil を投与した陽性対照群では、小核の出現頻度が明らかに上昇し、統計学的に有意であった。

以上の結果より、本検体はマウスにおける小核試験において小核を誘発せず、*in vivo* 染色体異常誘発性を有さないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

群/性 (投与量:mg/kg)		多染性赤血球 1000個当りの小核数 (平均値、n=5)	多染性赤血球数 正染性赤血球数 (平均値、n=5)
溶媒対照 (一)	雄	1.6	1.0
	雌	0.8	0.9
検体 (75)	雄	0.6	0.9
	雌	0.2	0.8
検体 (150)	雄	0.4	0.8
	雌	0.8	0.8
検体 (300)	雄	0.8	0.8
	雌	0.3	0.8
陽性対照 Chlorambucil(30)	雄	↑84.5	0.6
	雌	↑70.8	0.7

Mann-Whitney U 検定; ↑↓: P<0.01



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

5) DNA 損傷誘発性

① 細菌を用いた DNA 修復試験

(資料 T-43)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1991 年

検体の純度:

試験方法: 枯草菌 *Bacillus subtilis* の組換修復機構保持株(H-17)と欠損株(M-45)を用い、代謝活性化および非活性化法によって DNA 損傷の誘発性を検定した。検体を溶解させるため DMSO を用いた。H-17 株にわずかな生育阻止帯を示す濃度群において H-17 株および M-45 株の生育阻止帯の直径の差が 5 mm 以上で、かつ再現性がみられる場合を陽性と判定した。なお、陽性対照として Mitomycin C(MC)および 2-Aminoanthracene(2-AA)を、陰性対照として Kanamycin(KM)を用いた。

用量設定根拠:

試験結果: 結果を次表に示した。検体処置群では代謝活性化を含め、溶解限度である 10000  $\mu\text{g}$ /ディスクにおいても両株に生育阻止がみられなかった。一方、陽性対照の MC および 2-AA では両株の間に明らかな生育阻止帯の差がみられた。

以上の結果より、本検体は細菌に対する DNA 損傷の誘発性を有さないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

代謝活性化の有無	薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{ディスク}$ )	阻止帯の径(mm)		差(mm)
			M-45	H-17	
S-9 (-)	溶媒対照 (DMSO)	0	0	0	0
	検体	200	0	0	0
		500	3	1	2
		1000	1	0	1
		2000	2	2	0
		5000	1	0	1
		10000	0	0	0
	陰性対照 (KM)	0.2	10	8	2
陽性対照 (MC)	0.01	22	2	20	
S-9 (+)	溶媒対照 (DMSO)	0	0	0	0
	検体	200	0	0	0
		500	0	0	0
		1000	0	0	0
		2000	0	0	0
		5000	0	0	0
		10000	0	0	0
	陽性対照 (2-AA)	20	9	0	9

各濃度で計2回実施した。表中の数値は、2回実施分の平均を表わす。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

- ② ラットの初代培養肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験 (資料 T-44)  
試験期間:

[GLP 対応]  
報告書作成年 1988 年

検体の純度:

試験動物: 性成熟に達した若齢雄ラットから調製した初代培養肝細胞を用いた。検体を溶解させるため DMSO を用いた。  
本試験では、培養肝細胞について DNA 複製を抑えるためヒドロキシウレアで処理した後、トリチウム標識チミジン共存下で検体、溶媒および陽性対照を 17 時間±30 分間処理した。その後、核の DNA を抽出し、液体シンチレーションカウンターで放射能の取り込み量を測定した。また、DNA 含量も算出した。  
DNA 重量当りのトリチウム標識チミジンの取り込み量について、検体群の値が溶媒対照群の値の 1.5 倍以上に増加を示し、用量相関性および再現性がある場合に陽性と判断した。  
なお、陽性対照として 2-Acetylaminofluorene (2-AAF) を用いた。

用量設定根拠:

試験結果: 試験結果では上段に実験 1、下段に実験 2 の成績を次表に示した。  
いずれの検体処置群においても DNA 1 $\mu$ g 当りの DPM は溶媒対照群の値と同程度かそれ以下であった。  
一方、2-AAF を処置した陽性対照群では溶媒対照群の値に比べて明らかな増加がみられた。

以上の結果より、本検体はラット初代培養肝細胞において不定期 DNA 合成を誘発せず、DNA 損傷誘発性がないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

試験結果： 各濃度で計4回(2プレート×2連)実施した。

薬物	濃度(μg/mL)	DPM*/μgDNA (平均値±SD) n=2	溶媒対照群との比	
溶媒対照 (DMSO)	—	106.1±9.29	—	
		154.3±4.11	—	
検体	0.0977	106.7±6.40	1.01	
		139.5±6.49	0.90	
	0.309	104.2±2.91	0.98	
		140.2±3.98	0.91	
	0.977	111.7±1.16	1.05	
		146.4±3.26	0.95	
	3.09	109.1±4.89	1.03	
		138.8±11.35	0.90	
	9.77	52.2±7.33	0.49	
		46.2±14.42	0.30	
	陽性対照 (2-AAF)	40.0	429.9±30.49	4.05
			305.7±26.65	1.98
80.0		718.6±5.84	6.77	
		1287.7±186.61	8.35	

\*DPM: 1分間当りの崩壊量

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(14) 生体機能影響

(資料 T-45)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1992 年

検体の純度:

1) マウスに対する影響

試験動物: ICR 系マウス、雌雄

8 週齢(体重 雄 30.2~41.8 g、雌 26.3~32.3 g)

試験方法および結果:

① 一般症状

方法: 1 群 3 匹ずつの雌雄マウスに 0、25、50、100、200、400、800 mg/kg の用量で検体を経口投与し、マウスの行動を多元観察した。

結果: 雌雄とも 100 mg/kg 以上の用量で、異常症状および死亡がみられた。生存例では異常症状は投与 1 日以内に消失した。

用量(mg/kg, p.o.)		25	50	100	200	400	800	
一般症状	雄	死亡率	0/3	0/3	1/3	2/3	3/3	3/3
		異常症状	—	±	++	++	+++	+++
	雌	死亡率	0/3	0/3	1/3	2/3	3/3	3/3
		異常症状	—	±	+	++	+++	+++

—;異常なし、±;疑作用、+;軽度作用、++;中等度作用、+++;高度作用

主な異常症状: 認知力の異常、運動性の減少、姿勢の異常、運動失調、筋緊張の低下、反射の低下、自律神経系の異常

② ヘキソバルピタール睡眠に対する作用

方法: 1 群 10 匹の雄マウスに 0、12.5、25、50、100、200 mg/kg の用量で検体を経口投与し、1 時間後に皮下投与した 100 mg/kg のヘキソバルピタールの睡眠時間に対する影響を調べた。

結果: 50 mg/kg 以上の投与群において有意な睡眠時間の延長がみられた。

用量(mg/kg, p.o.)		12.5	25	50	100	200
ヘキソバルピタール 睡眠時間	死亡率	0/10	0/10	1/10	3/10	9/10
	延長	—	—	++	++	++

—;異常なし、++;中等度作用

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

③ 炭末輸送能に対する作用

方法： 一晩絶食した 1 群 10 匹の雄マウスに 0、12.5、25、50、100、200 mg/kg の用量で検体を経口投与し、1 時間後に炭末懸濁液を 10 mL/kg の容量で経口投与した。炭末投与 30 分後にマウスをエーテルで屠殺し、小腸起始部から炭末先端までの距離を測り、全小腸の長さに対する炭末移動距離の比率を求めた。

結果： 50 mg/kg 以上の投与群において炭末輸送の抑制がみられた。

用量(mg/kg, p.o.)		12.5	25	50	100	200
炭末輸送 距離	死亡率	0/10	2/10	2/10	8/10	10/10
	抑制	—	—	++	++	a

—;異常なし、++;中等度作用

a;観察前に全動物死亡

2) ウサギに対する影響

試験動物： 日本白色種ウサギ、雄  
11 週齢(体重 2.06~3.43 kg)

試験方法および結果：

① 一般症状

方法： 1 群 3 匹の雄ウサギに 0、12.5、25、50、100 mg/kg の用量で検体を経口投与し、ウサギの行動を多元観察した。

結果： 25 mg/kg 以上の用量で異常症状および死亡がみられた。生存例では異常症状は投与後 1 日以内に回復した。

用量(mg/kg, p.o.)		12.5	25	50	100
一般症状	死亡率	0/3	1/3	2/3	3/3
	異常症状	—	++	+++	+++

—;異常なし、++;中等度作用、+++;高度作用

主な異常症状： 行動、体性神経系、自律神経系の異常

② 脳波に対する作用

方法： 1 群 3 匹の雄ウサギに 0、6.25、12.5、25、50 mg/kg の用量で検体を経口投与し、脳波に対する影響を調べた。

結果： 25 mg/kg 以上の投与群で速波の周期的発現が観察された。50 mg/kg の 2 例では電気活性の低下がみられ、投与後 3 時間以内に死亡した。

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。

用量 (mg/kg, p.o.)		6.25	12.5	25	50
脳波	死亡率	0/3	0/3	0/3	2/3
	脳波の変化	—	±	+b	++b

—; 異常なし、±; 擬作用、+; 軽度作用、++; 中等度作用

b; 速波の周期的発現

### ③ 体温に対する作用

方法: 1群3匹の雄ウサギに0、12.5、25、50 mg/kgの用量で検体を経口投与し、体温に対する影響を調べた。

結果: 体温に影響はみられなかった。25 および 50 mg/kg の用量で、それぞれ 2 および 3 例が死亡した。

### ④ 呼吸、血圧、心電図および心拍数に対する作用

方法: 1群3匹の雄ウサギに0、6.25、12.5、25、100 mg/kgの用量で検体を経口投与し、呼吸、血圧、心電図および心拍数に対する影響を、ポリグラフを用いて無麻酔下で調べた。

結果: 12.5 mg/kg 以上の群で呼吸数の減少が、100 mg/kg 群であえぎ呼吸が観察された。25 mg/kg 以上の群で、死亡がみられた。血圧、心電図および心拍数に対する影響はみられなかった。

用量 (mg/kg, p.o.)		6.25	12.5	25	100
呼吸、血圧、 心拍数、 心電図	死亡率	0/3	0/3	2/3	3/3
	呼吸数	—	+	++	+++
	血圧・心拍数・ 心電図	—	—	—	—

—; 異常なし、+; 軽度作用、++; 中等度作用、+++; 高度作用

### ⑤ 血液(溶血と凝固)に対する作用

方法: 1群3匹の雄ウサギに0、50 mg/kgの用量で検体を経口投与し、溶血の指標として血漿ヘモグロビン濃度(Hb)を凝固の指標としてプロトロンビン時間および活性化部分トロンボプラスチン時間を測定した。

結果: 検体の血液に対する作用およびその他の異常はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

### 3) 試験管内試験

#### ① 雄モルモットの摘出輸精管に対する作用

試験材料: ハートレー系モルモット、雄、8週齢(体重 576~735 g)

試験方法: モルモットから摘出した4例の輸精管標本を用い、検体単独の影響およびアゴニストで惹起した収縮に対する検体の影響を調べた。検体はマグヌス管での終濃度が、0、 $10^{-8}$ 、 $10^{-7}$ 、 $10^{-6}$ 、 $10^{-5}$ g/mLとなるように適用した。

試験結果: すべての濃度で輸精管に対する直接作用およびノルアドレナリン収縮作用はみられなかった。一方、High K<sup>+</sup>収縮は $10^{-5}$ g/mLのみで抑制された。

濃度 (g/mL)		$10^{-8}$	$10^{-7}$	$10^{-6}$	$10^{-5}$
モルモット 輸精管標本	直接作用	—	—	—	—
	ノルアドレナリン収縮	—	—	—	—
	High K <sup>+</sup> 収縮	—	—	—	+

—;異常なし、+;軽度作用

#### ② 雄モルモットの摘出回腸に対する作用

試験材料: ハートレー系モルモット、雄、8週齢(体重 594~735 g)

試験方法: モルモットから摘出した4例の回腸標本を用い、検体単独の影響およびアゴニストで惹起した収縮に対する検体の影響を調べた。検体はマグヌス管での終濃度が、0、 $10^{-8}$ 、 $10^{-7}$ 、 $10^{-6}$ 、 $10^{-5}$ g/mLとなるように適用した。

試験結果: すべての濃度で回腸に対する直接作用はみられなかった。一方、アセチルコリン収縮とHigh K<sup>+</sup>収縮は $10^{-6}$ g/mL以上で、ヒスタミン収縮は $10^{-5}$ g/mLで抑制された。

濃度 (g/mL)		$10^{-8}$	$10^{-7}$	$10^{-6}$	$10^{-5}$
モルモット 回腸標本	直接作用	—	—	—	—
	アセチルコリン収縮	—	±	++	+++
	ヒスタミン収縮	—	±	±	+++
	High K <sup>+</sup> 収縮	—	—	+	+++

—;異常なし、±;疑作用、+;軽度作用、++;中等度作用、+++;高度作用

#### ③ 雄ラットの横隔膜神経筋標本に対する作用

試験材料: F-344系ラット、雄、8週齢(体重 238~246 g)

試験方法: ラットから作製した4例の横隔膜神経筋標本を用い、神経刺激と筋刺激によって惹起した筋収縮に対する検体の影響を調べた。検体はマグヌス管での終濃度が、0、



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

$10^{-8}$ 、 $10^{-7}$ 、 $10^{-6}$ 、 $10^{-5}$ g/mLとなるように漸増適用した。

試験結果:  $10^{-5}$ g/mL適用時のみに、筋刺激および神経刺激による収縮の抑制がみられた。

濃度 (g/mL)		$10^{-8}$	$10^{-7}$	$10^{-6}$	$10^{-5}$
ラット 横隔膜神経筋 標本	直接作用	—	±	±	+
	間接作用	—	±	±	+

—;異常なし、±;疑作用、+;軽度作用。

考察および結論: 本試験において、検体の影響として、中枢、末梢および自律神経系、呼吸器系、消化器系および骨格筋への作用がみられた。すなわち、マウスおよびウサギの一般症状観察における種々の全身性の異常症状に加えて、ウサギにおける呼吸数の減少と脳波の異常、マウスにおけるヘキソバルビタール睡眠時間の延長と消化管の炭末輸送の抑制、摘出臓器を用いた試験管内試験における各種アゴニストや電気刺激で惹起した筋収縮の抑制が観察された。

これらのことから、検体の急性中毒の発現には中枢、末梢および自律神経系の異常および筋収縮の抑制が関与し、急性死の原因として呼吸抑制作用が重要と考えられた。一般症状観察において呼吸数の減少およびあえぎ呼吸が、又、骨格筋(横隔膜)を用いた検討において筋直接刺激に対する抑制作用がみられたことから、この呼吸抑制作用には種々の神経系に対する作用と共に、呼吸筋に対する作用も関与している可能性が推測された。輸精管および回腸を用いた検討においても、神経刺激のみならず筋直接刺激による収縮も抑制する結果が得られ、検体が筋直接作用により収縮を抑制する可能性を示していた。一方、ウサギの症状観察において軽微な間代性痙攣が観察された。脳波で1~2秒続く周期的な速波がみられたことから、痙攣発現には本剤の中枢神経系に対する作用が関与している可能性が考えられた。

また、マウスにおいてヘキソバルビタール睡眠時間の延長と消化管の炭末輸送の抑制がみられた。前者の作用の発現には、検体の中枢に対する作用と共に、検体の肝薬物代謝酵素活性への影響の関与も考えられた。一方、後者は、本剤の末梢および自律神経系に対する作用および筋直接作用による収縮抑制作用の関与が考えられた。

以上の結果から、検体の生体の機能に及ぼす影響のうち重要な作用として、中枢、末梢および自律神経系への影響と呼吸抑制作用が挙げられ、急性暴露時には、生体に対し種々の神経系の異常および死亡を発現させる可能性が示唆された。死亡発現の機序としては、中枢性および末梢性(骨格筋)由来の呼吸運動麻痺が関与していると考えられた。

テブフェンピラドの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	無作用量* (mg/kg)	作用量* (mg/kg)	結果の概要
一般症状 (雌雄マウス)  Irwin 法による観察	経口 投与 (1% Tween 80 懸濁)	0、 25、 50、 100、 200、 400、 800	3 匹	50	100	主な症状： 認知力の低下、運動性の減少、姿勢の異常、運動失調、筋緊張および反射の低下、自律神経系の異常 死亡率： 50 mg/kg $\geq$ :0/3 100 mg/kg:1/3 200 mg/kg:2/3 400 mg/kg $\leq$ :3/3
ヘキソバルピタール 睡眠に対する作用 (雄マウス)		0、 12.5、 25、 50、 100、 200	10 匹	25	50	睡眠時間の延長： 50 mg/kg $\leq$ 死亡率： 25 mg/kg $\geq$ :0/10 50 mg/kg:1/10 100 mg/kg:3/10 200 mg/kg:9/10
炭末輸送能に対する 作用 (雄マウス)		0、 12.5、 25、 50、 100、 200	10 匹	25	50	炭末輸送の抑制： 50 mg/kg $\leq$ 死亡率： 25 mg/kg $\geq$ :2/10 50 mg/kg:2/10 100 mg/kg:8/10 200 mg/kg:10/10
一般症状 (雄ウサギ)  多元観察	経口 投与 (プロピ)	0、 12.5、 25、 50、 100	3 匹	12.5	25	主な症状： 行動異常、体性および自律神経系の異常 死亡率： 12.5 mg/kg:0/3 25 mg/kg:1/3 50 mg/kg:2/3 100 mg/kg:3/3
脳波に対する作用 (雄ウサギ)	レングリ コールと 10%ブド ウ糖水 溶液によ る乳化)	0、 6.25、 12.5、 25、 50	3 匹	12.5	25	速波の周期的発現： 25 mg/kg $\leq$ 電気活性の低下： 50 mg/kg 死亡率： 25 mg/kg $\geq$ :0/3 50 mg/kg:2/3
体温に対する作用 (雄ウサギ)		0、 12.5、 25、 50	3 匹	50	なし	体温への影響： なし。 死亡率： 12.5 mg/kg:0/3 25 mg/kg:2/3 50 mg/kg:3/3

\* : 無作用量及び作用量については生存時の検査結果から判断した。

テブフェンピラドの生体の機能に及ぼす影響に関する試験の総括表 (つづき)

試験項目 (試験動物)	投与 経路 (溶媒)	投与量 (mg/kg)	動物数 /群	無作用量 (mg/kg)	作用量 (mg/kg)	結果の概要
呼吸、血圧、心電図 および心拍数に対する 作用 (雄ウサギ)  (無麻酔下)	経口 投与 (プロピ レングリ コールと 10%ブド	0、 6.25、 12.5、 25、 100	3匹	6.25	12.5	呼吸数の減少: 12.5 mg/kg $\leq$ 血圧、心電図 および心拍数への影響: なし。 死亡率: 6.25 mg/kg:0/3 12.5 mg/kg:0/3 25 mg/kg:2/3 50 mg/kg:3/3
血液(溶血および凝固) に対する作用 (雄ウサギ)	ウ糖水 溶液によ る乳化)	0、 50	3匹	50	なし	血漿ヘモグロビン濃度: 変化なし。 プロトロンビン時間および活性化 部分トロンボプラスチン時間: 変化なし 死亡率: 50 mg/kg:0/3
摘出輸精管に対する 作用 (雄モルモット) <i>in vitro</i> で直接作用およ びアゴニストによる収縮 に対する作用を検索。	栄養液 中に適 用 (DMSO で溶解 後 Tween 80 含クレ ブス-リ ンゲル液 で 100 倍 希釈)	0、 10 <sup>-8</sup> 、 10 <sup>-7</sup> 、 10 <sup>-6</sup> 、 10 <sup>-5</sup> g/mL	4例	10 <sup>-6</sup> g/mL	10 <sup>-5</sup> g/mL	検体の直接作用: なし ノルアドレナリン収縮 に対する作用: なし High K <sup>+</sup> 収縮 に対する作用: 10 <sup>-5</sup> g/mLで抑制
摘出回腸に対する作用 (雄モルモット) <i>in vitro</i> で直接作用およ びアゴニストによる収縮 に対する作用を検索。		0、 10 <sup>-8</sup> 、 10 <sup>-7</sup> 、 10 <sup>-6</sup> 、 10 <sup>-5</sup> g/mL	4例	10 <sup>-7</sup> g/mL	10 <sup>-6</sup> g/mL	検体の直接作用: なし。 アセチルコリンおよび High K <sup>+</sup> 収縮 に対する作用: 10 <sup>-6</sup> g/mL $\leq$ で抑制 ヒスタミン収縮 に対する作用: 10 <sup>-5</sup> g/mLで抑制
横隔膜神経筋標本に 対する作用 (雄ラット) <i>in vitro</i> で神経刺激と筋 刺激による筋収縮に対 する作用を検索。		0、 10 <sup>-8</sup> 、 10 <sup>-7</sup> 、 10 <sup>-6</sup> 、 10 <sup>-5</sup> g/mL	4例	10 <sup>-6</sup> g/mL	10 <sup>-5</sup> g/mL	神経刺激 に対する作用: 10 <sup>-5</sup> g/mLで抑制 筋刺激 に対する作用: 10 <sup>-5</sup> g/mLで抑制

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。

(15) 解毒および治療

- 1) 雄ウサギにおけるテブフェンピラドの呼吸抑制作用に対するジモルホラミン、ドキサプラムの呼吸興奮効果の検討 (資料 T-46)

試験機関:

報告書作成年: 1992 年

検体の純度:

試験実施の背景: 「生体の機能に及ぼす影響に関する試験」(資料 T-45)において検体による死亡発現の機序として呼吸抑制作用(呼吸運動麻痺)の関与が示唆された。本試験は、この呼吸抑制作用に対する既存の呼吸興奮薬(ジモルホラミンおよびドキサプラム)の効果を検討する目的で、ウサギに検体を投与し呼吸抑制作用が発現した時点で呼吸興奮薬を投与し、呼吸および循環系パラメーターの変化を検討した。

試験動物: 日本白色種ウサギ、雄、1 群 3 匹  
11 週齢(体重 2.38~2.81 kg)

使用した呼吸興奮薬:

① ジモルホラミン

化学名: N, N'-ethylenebis[N-butyl-4-morpholinecarboxamide]

薬効: 呼吸興奮作用、循環賦活作用

入手先: エーザイ株式会社

② 塩酸ドキサプラム

化学名: 1-ethyl-4-(2-morpholinoethyl)-3, 3-diphenyl-2-pyrrolidinone hydrochloride monohydrate

薬効: 呼吸促進作用、覚醒促進作用、麻薬性鎮痛剤による呼吸抑制の改善作用

入手先: キッセイ薬品工業株式会社

試験方法: 雄ウサギ 100%致死量である 100 mg/kg の検体を経口投与後、呼吸数が 50%に減少した時点でジモルホラミン(3 および 6 mg/kg)またはドキサプラムを(5 および 10 mg/kg)を静脈内投与した。さらに、再び呼吸数が 50%に減少した時点(1 回目投与後 10 分)に薬剤を投与した。呼吸、血圧、心拍数は、検体投与前から連続的に測定した。また、検体投与後の死亡発現時間を測定した。検体のみを 100 mg/kg 経口投与する群を設け、検体の呼吸抑制作用を再確認し、死亡発現時間について上記の呼吸興奮薬投与群と比較した。

試験結果: 検体のみを投与した群では、投与後 30 分から著明な呼吸数の減少がみられ、同 60 分前後に全例が死亡した。検体の血圧および心拍数に影響はみられなかった。ジモルホラミンを投与した場合、両用量とも投与直後に一過性の著明な呼吸数の増加と軽度な血圧上昇が、3 mg/kg で死亡発現時間の延長傾向がみられた。心拍数に影響はみられなかった。一方、ドキサプラムの場合には呼吸数の明確な増加、血圧、心拍数に対する影響はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

### 呼吸興奮薬投与後の呼吸数の変化と死亡発現時間

呼吸興奮薬 (mg/kg i.v.)	1回目呼吸興奮薬投与				2回目呼吸興奮薬投与			死亡発現 時間	
	投与前	直後	5分後	10分後	直後	5分後	10分後		
なし	-	-	-	-	-	-	-	56分	
ジモルホラミン	3	33	↑95	41	32	39	25	23	76分
	6	25	106	48	33	41	28	13	42分
ドキサプラム	5	43	53	35	31	29	23	22	58分
	10	39	65	72	39	59	39	36	55分

表中の数値は、テブフェンピラド投与前の呼吸数に対する変動率(%)を表す。

Paired t-test ; ↑ ↓ : P<0.05(テブフェンピラド投与前の数値と比較)

### 呼吸興奮薬投与後の平均血圧の変化と死亡発現時間

呼吸興奮薬 (mg/kg i.v.)	1回目呼吸興奮薬投与				2回目呼吸興奮薬投与			死亡発現 時間	
	投与前	直後	5分後	10分後	直後	5分後	10分後		
なし	-	-	-	-	-	-	-	56分	
ジモルホラミン	3	104	120	102	99	108	100	83	76分
	6	113	116	96	77	71	50	42	42分
ドキサプラム	5	104	109	111	94	↓66	80	95	58分
	10	106	98	118	105	81	81	67	55分

表中の数値は、テブフェンピラド投与前の平均血圧に対する変動率(%)を表す。

Paired t-test ; ↑ ↓ : P<0.05(テブフェンピラド投与前の数値と比較)

### 呼吸興奮薬投与後の心拍数の変化と死亡発現時間

呼吸興奮薬 (mg/kg i.v.)	1回目呼吸興奮薬投与				2回目呼吸興奮薬投与			死亡発現 時間	
	投与前	直後	5分後	10分後	直後	5分後	10分後		
なし	-	-	-	-	-	-	-	56分	
ジモルホラミン	3	103	104	94	82	76	82	89	76分
	6	77	99	107	103	↓82	65	76	42分
ドキサプラム	5	107	85	105	108	91	97	104	58分
	10	88	90	126	87	103	108	99	55分

表中の数値は、テブフェンピラド投与前の心拍数に対する変動率(%)を表す。

Paired t-test ; ↑ ↓ : P<0.05(テブフェンピラド投与前の数値と比較)

以上の結果より、雄ウサギにおいて致死量の本検体を経口投与し、呼吸機能が抑制された状態において、ジモルホラミンは呼吸興奮作用により一時的に呼吸機能の改善効果を示すことが明らかになった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

2) マウスを用いたテブフェンピラドに対する解毒薬の検討

(資料 T-47)

試験機関:

報告書作成年: 1992 年

検体の純度:

試験実施の背景: 検体の急性中毒に対する解毒薬を検討する目的で、検体の消化管からの吸収阻害効果を検討する「吸収阻害試験」と、検体の中毒作用への拮抗効果を検討する「拮抗試験」を実施した。

試験動物: CD-1 系マウス、雄、1 群 10 匹  
5 週齢(体重 21.2~27.8 g)

使用した解毒薬:

吸収阻害試験:

- ・活性炭素(吸収抑制剤)
- ・コーンオイル(吸収抑制剤)

拮抗試験:

- ・ジモルホラミン(呼吸循環賦活剤)
- ・硫酸アトロピン(副交感神経遮断剤)
- ・カフェイン(中枢興奮剤)
- ・グルタチオン(肝臓機能増強剤)
- ・ジアゼパム(精神安定、抗痙攣剤)
- ・フェノバルビタール(催眠、抗てんかん剤)

試験方法: 検体を経口投与した後、各解毒薬を投与し、死亡状況および一般状態を処置後 7 日後まで観察した。同時に、検体のみを投与する群を設け、解毒薬投与の効果を比較した。

吸収阻害試験では、検体 250 mg/kg の投与直後に活性炭 2 g/kg およびコーンオイル 20 mL/kg を経口投与した。なお、活性炭の投与溶媒の影響を把握するため、検体投与後にトラガント水溶液を投与する群を設けた。

拮抗試験では、検体 500 mg/kg の投与 1 分後にジモルホラミン 5 mg/kg、硫酸アトロピン 10 mg/kg、カフェイン 10 mg/kg、グルタチオン 200 mg/kg、ジアゼパム 3 mg/kg またはフェノバルビタール 10 mg/kg を腹腔内投与した。なお、検体のみを投与群には解毒薬の投与溶媒である生理食塩水を投与した。

試験結果: 検体のみを投与した群では、自発運動量の減少、うずくまり、腹ばい、横たわり、よろめき歩行、間代性痙攣、呼吸緩徐がみられた。

死亡状況は次表のように推移し、7 日後では吸収阻害試験で 9/10 例、拮抗試験で全例が死亡した。

吸収阻害試験のコーンオイル群では、投与 6 時間および 1 日後に死亡率の有意な低下、自発運動量の減少の軽減傾向がみられた。しかし、投与 7 日後の死亡率の軽減はみられなかった。一方、活性炭素投与群では、いずれの観察時点においても死亡率の低下および症状の軽減はみられなかった。

拮抗試験では、いずれの解毒薬投与群においても、死亡率の低下ならびに症状の軽減はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

経時的累積死亡動物数

処置	(分)						(時)						(日)					
	5	15	30	45	60	90	2	3	4	5	6	1	2	3	4	~7		
<b>吸収阻害試験</b>																		
検体のみ	0	→				2	3	→			5	9	→				9	
検体+トラガント水溶液 (溶媒対照)	0	→			1	2	3	4	→			7	→				7	
検体+活性炭素	0	→			1	2	→			3	8	→				8		
検体+コーンオイル	0	→									↓0	↓2	7	→				7
<b>拮抗試験</b>																		
検体+生理食塩水 (溶媒対照)	0	→	1	3	5	7	→	8	→			9	10	→			10	
検体+ジモルホラミン	0	→	3	5	7	→						8	10	→			10	
検体+硫酸アトロピン	0	1	→			3	4	6	→	7	→	9	→	10	→		10	
検体+カフェイン	0	→		2	6	→	7	→			9	→				10		
検体+グルタチオン	0	→		2	5	7	8	→			10	→				10		
検体+ジアゼパム	0	→		1	3	5	7	→			9	10	→			10		
検体+フェノバルビタール	0	→		3	5	7	8	→			9	10	→			10		

表中の数値は累積死亡動物数を示す。

χ検定; ↑ ↓ : P<0.05

以上の結果より、本試験においてコーンオイルの大量投与では、検体の急性中毒作用が軽減されることが示されたが、その他の解毒薬では解毒作用はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(16) その他

1) ラットにおける肝発癌プロモーション試験

(資料 T-34)



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

本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。

以上の2回の検索結果から総合的に判断すると、本検体は、本試験の条件下で、弱い肝発癌プロモーション作用を有すると考えられる。

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薬株式会社にある。

2) ラットの肝薬物代謝酵素活性及びペルオキシゾーム増殖活性に及ぼす影響 (資料 T-49)

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。

以上の結果より、検体をラットに 7 日間投与することで、雌雄ともに肝肥大及び肝臓重量増加を認め、肝薬物代謝酵素活性及びペルオキシゾーム増殖活性が増加した。

肝薬物代謝酵素活性の増加について、CYP1A の指標である EROD 活性及び CYP2B の指標である PROD 活性ともに上昇し、EROD より PROD 活性の上昇が顕著であったことから、CYP2B を誘導する核内受容体である CAR 及び CYP1A を誘導する核内転写因子である AhR が、ラットの肝肥大及び肝細胞腺腫の発生メカニズムに関与している可能性が示唆された。更に、ペルオキシゾーム増殖活性の増加が認められたことから、核内受容体である PPAR $\alpha$  の活性化についても、ラットの肝肥大及び肝細胞腺腫の発生メカニズムに関与している可能性が示唆された。

## 2. 原体混在物及び代謝物

原体中の混在物、動物および植物中における主要代謝物の毒性を検索するため、表 1 に示した検体についてマウスにおける急性経口毒性試験および復帰変異性試験を実施した。また、毒性試験に用いた原体中の混在物の分析結果を表 2 に示した。

テブフェンピラド(親化合物)のマウス急性経口 LD<sub>50</sub> 値(雄 224 mg/kg、雌 210 mg/kg)に比較して、原体中の混在物 の急性毒性はやや強く、復帰変異性は陰性であった。 は毒性試験用原体中に %含有されており、工業用原体 5 ロットで

は植物体中の主要代謝物であり、動物中での代謝物でもある。したがって、動物を用いた毒性試験の過程で充分評価されている のマウス急性経口 LD<sub>50</sub> 値は、テブフェンピラドと同程度であり、復帰変異性も陰性であった。作物残留試験の結果、

は検出されなかった。

植物中の代謝物 の急性毒性はテブフェンピラドに比べてやや強かったが、復帰変異性は陰性であった。 は動物体中にも認められていることから、動物を用いた毒性試験で充分評価されている。

表 1 検体一覧表

化学名	略号	構造式	備考
-----	----	-----	----

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 2 毒性試験用原体の分析結果

分析日	テブフェンピラド		
	混在物		
テブフェンピラド			

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。

(1) 急性経口毒性

1) のマウスにおける急性経口毒性試験

(資料 TI-1)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1991 年

検体の純度:

試験動物: CD-1 系マウス、1 群雌雄各 5 匹  
6~8 週齢(体重 雄 22~29 g、雌 20~25 g)

試験期間: 14 日間観察  
検体をピーナッツ油に懸濁し、投与前 3~4 時間絶食させた動物に金属製カニューレを用いて強制経口投与した。

試験項目: 中毒症状および生死を 14 日間観察した。死亡動物および試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。  
また、体重を投与当日(0 日)、投与後 7 および 14 日に測定した。

試験結果:

	雄	雌
投与量 (mg/kg)	74、100、136、184、250	
LD <sub>50</sub>	153	156
95%信頼限界 (mg/kg)	127~184	122~200
死亡開始時間	投与後 1 時間	投与後 1 時間
死亡終了時間	投与後 5 日	投与後 3 日
症状発現時間	投与後 30 分	投与後 30 分
症状消失時間	投与後 4 日	投与後 3 日
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	<74	
死亡例のみられなかった最高投与量 (mg/kg)	100	

中毒症状としては、雌雄に関係なく後弯姿勢、嗜眠、眼瞼下垂、呼吸数の減少、運動失調、呼吸困難および正向反射の消失がみられた。また、少数例で立毛、あえぎおよび昏睡がみられた。また、雄の少数例でつま先立ち歩行、四肢の蒼白および振せんが、雌の 1 例で低体温がみられた。

体重変化について、雌雄とも投与後一時的に減少又は増加抑制がみられたが、投与後 14 日までに回復した。

解剖所見では、死亡例で肺の出血ないし赤色化、肝臓および腎臓の暗色化、胃粘膜および小腸の出血、前胃部上皮の壊死および潰瘍がみられた。生存例では、雌雄とも主要な組織器官に特記すべき変化はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

2) のマウスにおける急性経口毒性試験

(資料 TI-3)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1992 年

検体の純度:

試験動物: CD-1 系マウス、1 群雌雄各 5 匹  
5 週齢(体重 雄 25.9~30.5 g、雌 20.6~25.0 g)

試験期間: 14 日間観察  
検体を 0.5%CMC-Na 水溶液に懸濁し、投与前約 5 時間絶食させた動物に金属製胃  
ゾンデを用いて強制経口投与した。

試験項目: 中毒症状および生死を毎日観察した。死亡動物および試験終了時の全生存動物に  
ついて肉眼的病理検査を行った。  
また、体重を投与当日(0 日)、投与後 3、7 および 14 日に測定した。

試験結果:

	雄	雌
投与量 (mg/kg)	60、90、135、200、300、450	
LD <sub>50</sub>	>450	196
95%信頼限界 (mg/kg)	——	139~322
死亡開始時間	投与後 15 分	投与後 30 分
死亡終了時間	投与後 6 時間	投与後 6 時間
症状発現時間	投与後 15 分	投与後 15 分
症状消失時間	投与後 6 時間	投与後 1 日
毒性徴候の認められなかった最高投与量(mg/kg)	<60	
死亡例のみられなかった最高投与量 (mg/kg)	60	90

中毒症状としては、雌雄に関係なく自発運動量の減少、横たわりまたはうずくまりが  
みられた。また、雌の 1 例で流涎がみられた。

体重変化について、雌で投与後一時的に減少又は増加抑制がみられたが、投与後  
14 日までに回復した。

解剖所見では、雌雄とも主要な組織器官に特記すべき変化はみられなかった。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

3) のマウスにおける急性経口毒性試験

(資料 TI-2)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1992 年

検体の純度:

試験動物: CD-1 系マウス、1 群雌雄各 5 匹  
5 週齢(体重 雄 26.1~29.9 g、雌 20.8~24.5 g)

試験期間: 14 日間観察  
検体を 0.5%CMC-Na 水溶液に懸濁し、投与前約 5 時間絶食させた動物に金属製胃  
ゾンデを用いて強制経口投与した。

試験項目: 中毒症状および生死を毎日観察した。死亡動物および試験終了時の全生存動物に  
ついて肉眼的病理検査を行った。  
また、体重を投与当日(0 日)、投与後 3、7 および 14 日に測定した。

試験結果:

	雄	雌
投与量 (mg/kg)	60、90、135、200、300、450	
LD <sub>50</sub>	215	210
95%信頼限界 (mg/kg)	97~708	148~303
死亡開始時間	投与後 15 分	投与後 30 分
死亡終了時間	投与後 1 日	投与後 2 日
症状発現時間	投与後 15 分	投与後 15 分
症状消失時間	投与後 2 日	投与後 1 日
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	<60	
死亡例のみられなかった最高投与量 (mg/kg)	90	

中毒症状としては、雌雄に関係なく自発運動量の減少、横たわりまたはうずくまりが  
みられた。

体重変化について、雌雄とも投与後一時的に減少又は増加抑制がみられたが、投  
与後 14 日までに回復した。

解剖所見では、雌雄とも主要な組織器官に特記すべき変化はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

4) のマウスにおける急性経口毒性試験 (資料 TI-4)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1992 年

検体の純度:

試験動物: CD-1 系マウス、1 群雌雄各 5 匹  
5 週齢(体重 雄 26.0~30.4 g、雌 20.7~24.4 g)

試験期間: 14 日間観察  
検体を 0.5%CMC-Na 水溶液に懸濁し、投与前約 5 時間絶食させた動物に金属製胃ゾンデを用いて強制経口投与した。

試験項目: 中毒症状および生死を毎日観察した。死亡動物および試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。  
また、体重を投与当日(0 日)、投与後 3、7 および 14 日に測定した。

試験結果:

	雄	雌
投与量 (mg/kg)	27、40、60、90、135、200、300	
LD <sub>50</sub>	76	81
95%信頼限界 (mg/kg)	51~110	58~111
死亡開始時間	投与後 15 分	投与後 15 分
死亡終了時間	投与後 6 時間	投与後 1 日
症状発現時間	投与後 15 分	
症状消失時間	投与後 1 日	
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	<27	
死亡例のみられなかった最高投与量 (mg/kg)	40	

中毒症状としては、雌雄に関係なく自発運動量の減少、横たわりまたはうずくまりがみられた。また、雄では間代性痙攣、雌ではあえぎが 1 例でみられた。  
体重変化について、投与後 3 日に雄で減少がみられたが、その後順調に増加した。  
その他の生存動物では、雌雄とも検体投与による影響はみられなかった。  
解剖所見について、雌雄とも主要な組織器官に特記すべき変化はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(2) 復帰変異性

1) の細菌における復帰変異性試験

(資料 TI-5)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1991 年

検体の純度:

試験方法: ヒスチジン要求性サルモネラ菌 *Salmonella typhimurium*(TA98、TA100、TA1535 および TA1537 株)およ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(S-9 mix)の存在下および非存在下で Ames らの方法で復帰変異性を検定した。  
検体を溶解させるため DMSO を用いた。  
なお、陽性対照として以下の化合物を用いた。

略号	化学名
ENNG	N-Ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine
4-NQO	4-Nitroquinoline N-oxide
9-AA	9-Aminoacridine
2-AA	2-Aminoanthracene
B(a)P	Benzo[a]pyrene

用量設定根拠: 予備試験において 5000  $\mu\text{g}$ /プレート の最高濃度でも菌株に対する毒性がみられなかったため、5000  $\mu\text{g}$ /プレートを最高濃度とした。

試験結果: 結果を次表に示す。  
検体は代謝活性を含め最高濃度である 5000  $\mu\text{g}$ /プレートにおいても復帰変異コロニー数の増加はみられなかった。  
一方、陽性対照として用いた ENNG、4-NQO、9-AA、2-AA および B(a)P では該当するすべての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

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

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

第1回目検査

	濃度 ( $\mu\text{g}$ /プレート)	S-9 mixの 有無	復帰変異コロニー数/プレート									
			塩基対置換型						フレームシフト型			
			WP2 <i>uvrA</i>		TA1535		TA100		TA98		TA1537	
対照 (DMSO)	—	—	23	15	14	9	120	120	19	19	7	5
			16	(18)	16	(13)	120	(120)	19	(19)	9	(7)
検体	8.0	—	10	15	11	10	124	98	15	20	13	5
			15	(13)	16	(12)	124	(115)	19	(18)	2	(7)
	40	—	7	20	12	13	84	101	17	15	6	10
			17	(15)	13	(13)	123	(103)	14	(15)	3	(6)
	200	—	6	18	8	15	88	115	26	13	5	3
			31	(18)	14	(12)	114	(106)	15	(18)	8	(5)
	1000	—	26	27	11	9	98	118	15	14	3	10
			16	(23)	14	(11)	104	(107)	18	(16)	8	(7)
	5000	—	13P	17P	12P	12P	136P	107P	21P	19P	11P	6P
			11P	(14)	9P	(11)	108P	(117)	16P	(19)	8P	(8)
陽性 対照	ENNG:2.0	—	274	223								
			199	(232)								
	ENNG:3.0	—					444	439				
							439	(441)				
	ENNG:5.0	—			176	168						
				120	(155)							
4-NQO:0.2	—							169	163			
								132	(155)			
9-AA:80.0	—										319	471
											452	(414)

空欄は非実施、( ): 平均値、P: 沈澱有り、C: 汚染有り

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。

第1回目検査(つづき)

	濃度 ( $\mu\text{g}$ /プレート)	S-9 mixの 有無	復帰変異コロニー数/プレート									
			塩基対置換型				フレームシフト型					
			WP2 uvrA		TA1535		TA100		TA98		TA1537	
対照 (DMSO)	—	+	20	14	16	9	130	113	24	20	10	9
			16	(17)	11	(12)	131	(125)	23	(22)	9	(9)
検体	8.0	+	19	13	14	11	124	135	16	19	9	7
			18	(17)	16	(14)	100	(120)	18	(18)	10	(9)
	40	+	15	16	6	14	118	117	18	13	9	10
			18	(16)	9	(10)	126	(120)	24	(18)	11	(10)
	200	+	7	10	9	10	111	126	15	20	15	11
			7	(8)	10	(10)	106	(114)	15	(17)	9	(12)
	1000	+	9	9	11	9	124	114	16	19	16	6
			18	(12)	13	(11)	137	(125)	15	(17)	11	(11)
	5000	+	22P	14P	11P	14P	139P	135P	20P	19P	9P	9P
			15P	(17)	11P	(12)	127P	(134)	20P	(20)	9P	(9)
陽性 対照	B(a)P:5.0	+					412	416	162	146	166	105
							455	(428)	205	(171)	93	(121)
	2-AA:2.0	+			362	183						
				270	(272)							
2-AA:20.0	+			375	344							
				336	(352)							

空欄は非実施、( ): 平均値、P: 沈澱有り

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。

第 2 回目検査

	濃度 ( $\mu\text{g}$ /プレート)	S-9 mix の 有無	復帰変異コロニー数/プレート									
			塩基対置換型				フレームシフト型					
			WP2 uvrA		TA1535		TA100		TA98		TA1537	
対照 (DMSO)	—	—	16	13	16	19	119	88	15	19	18	12
			18	(16)	16	(17)	107	(105)	22	(19)	9	(13)
検体	312.5	—	14	13	9	13	115	109	20	20	12	6
			16	(14)	15	(12)	106	(110)	22	(21)	13	(10)
	625	—	20	15	9	19	106	107	15	17	13	7
			10	(15)	19	(16)	110	(108)	25	(19)	11	(10)
	1250	—	16	9	18	18	102	124	15	16	14	9
			14	(13)	19	(18)	83	(103)	19	(17)	15	(13)
	2500	—	15	14	11	11	104	85	15	19	10	13
			15	(15)	11	(11)	115	(101)	16	(17)	10	(11)
	5000	—	17P	15P	16P	11P	124P	100P	18P	16P	10P	11P
			15P	(16)	9P	(12)	123P	(116)	15P	(16)	8P	(10)
陽性 対照	ENNG:2.0	—	150	190								
			182	(174)								
	ENNG:3.0	—					522	499				
							492	(504)				
	ENNG:5.0	—			332	231						
				382	(315)							
4-NQO:0.2	—							196	191			
								172	(186)			
9-AA:80.0	—									438	526	
										434	(466)	

空欄は非実施、( ): 平均値、P: 沈澱有り

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。

第 2 回目検査(つづき)

	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S-9 mix の 有無	復帰変異コロニー数/プレート									
			塩基対置換型						フレームシフト型			
			WP2 uvrA		TA1535		TA100		TA98		TA1537	
対照 (DMSO)	—	+	19	36	13	16	105	93	26	20	18	9
			15	(23)	15	(15)	84	(94)	20	(22)	11	(13)
検体	312.5	+	20	9	9	13	101	89	18	11	15	5
			22	(17)	13	(12)	85	(92)	15	(15)	9	(10)
	625	+	16	13	11	10	87	98	16	16	16	16
			15	(15)	19	(13)	106	(97)	16	(16)	8	(13)
	1250	+	16	19	11	14	70	85	16	20	16	11
			15	(17)	C	(13)	87	(81)	15	(17)	9	(12)
	2500	+	22	18	15	9	107	78	23	19	16	14
			16	(19)	16	(13)	96	(94)	13	(18)	9	(13)
	5000	+	35P	19P	12P	16P	98P	100P	18P	22P	9P	12P
			25P	(26)	13P	(14)	100P	(99)	15P	(18)	7P	(9)
陽性 対照	B(a)P:5.0	+					442	427	189	141	117	160
							482	(450)	157	(162)	131	(136)
	2-AA:2.0	+			412	393						
				423	(409)							
2-AA:10.0	+			365	499							
				444	(436)							

空欄は非実施、( ): 平均値、C: 汚染有り、P: 沈澱有り

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。

2) の細菌における復帰変異性試験

(資料 TI-7)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1991 年

検体の純度:

試験方法: ヒスチジン要求性サルモネラ菌 *Salmonella typhimurium*(TA98、TA100、TA1535 および TA1537 株)およ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(S-9mix)の存在下および非存在下で Ames らの方法で復帰変異性を検定した。検体を溶解させるため DMSO を用いた。なお、陽性対照として以下の化合物を用いた。

略号	化学名
ENNG	N-Ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine
4-NQO	4-Nitroquinoline N-oxide
9-AA	9-Aminoacridine
2-AA	2-Aminoanthracene
B(a)P	Benzo[a]pyrene

用量設定根拠:

試験結果: 結果を次表に示す。

検体は代謝活性化を含め、最高濃度である 5000 $\mu$ g/プレートの濃度においても復帰変異コロニー数の増加はみられなかった。

一方、陽性対照として用いた ENNG、4-NQO、9-AA、2-AA および B(a)P では該当するすべての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

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



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

第1回目検査

	濃度 ( $\mu\text{g}$ /プレート)	S-9 mix の 有無	復帰変異コロニー数/プレート									
			塩基対置換型						フレームシフト型			
			WP2 uvrA		TA1535		TA100		TA98		TA1537	
対照 (DMSO)	—	—	20	11	14	9	115	107	16	18	10	9
			5	(12)	16	(13)	117	(113)	18	(17)	10	(10)
検体	8.0	—	11	6	10	9	101	97	19	13	11	9
			11	(9)	10	(10)	131	(110)	14	(15)	9	(10)
	40	—	9	13	15	6	135	118	19	13	13	11
			14	(12)	9	(10)	123	(125)	15	(16)	13	(12)
	200	—	10	6	13	11	113	123	20	15	14	14
			9	(8)	10	(11)	110	(115)	19	(18)	11	(13)
	1000	—	14	20	7	18	104	117	16	20	11	13
			13	(16)	22	(16)	122	(114)	15	(17)	9	(11)
	5000	—	16	11	2*	2*	128	132	17	16	6	6
			5	(11)	2*	(2)	117	(126)	23	(19)	7	(6)
陽性 対照	ENNG:2.0	—	148	126								
			128	(134)								
	ENNG:3.0	—					431	469				
							439	(446)				
	ENNG:5.0	—			322	341						
				358	(340)							
4-NQO:0.2	—							213	195			
								222	(210)			
9-AA:80.0	—									631	549	
										475	(552)	

空欄は非実施、( ): 平均値、\*: 抗菌性を認める

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。

第 1 回目検査(つづき)

	濃度 (µg/プレート)	S-9 mix の 有無	復帰変異コロニー数/プレート									
			塩基対置換型				フレームシフト型					
			WP2 uvrA		TA1535		TA100		TA98		TA1537	
対照 (DMSO)	—	+	10	14	9	10	133	114	24	13	15	7
			10	(11)	15	(11)	110	(119)	21	(19)	20	(14)
検体	8.0	+	19	15	9	15	126	137	20	24	15	11
			16	(17)	11	(12)	123	(129)	23	(22)	19	(15)
	40	+	3	11	16	13	101	117	20	19	14	10
			6	(7)	9	(13)	114	(111)	22	(20)	9	(11)
	200	+	15	15	7	9	118	123	24	16	9	11
			11	(14)	15	(10)	114	(118)	29	(23)	6	(9)
	1000	+	13	9	16	6	122	123	20	20	18	7
			16	(13)	12	(11)	136	(127)	15	(18)	10	(12)
	5000	+	5	7	1*	0*	114	111	14	18	3	7
			7	(6)	1*	(1)	135	(120)	16	(16)	10	(7)
陽性 対照	B(a)P:5.0	+					436	465	159	204	110	100
							445	(449)	205	(189)	99	(103)
	2-AA:2.0	+			366	401						
				533	(433)							
2-AA:10.0	+			295	371							
				457	(374)							

空欄は非実施、( ): 平均値、\*: 抗菌性を認める

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。

第2回目検査

	濃度 ( $\mu\text{g}$ /プレート)	S-9 mix の 有無	復帰変異コロニー数/プレート									
			塩基対置換型						フレームシフト型			
			WP2 <i>uvrA</i>		TA1535		TA100		TA98		TA1537	
対照 (DMSO)	—	—	26	14	13	14	113	110	17	22	7	15
			14	(18)	13	(13)	88	(104)	14	(18)	7	(10)
検体	156.25	—			13	13						
					13	(13)						
	312.50	—	13	10	14	14	84	111	16	14	10	9
			11	(11)	13	(14)	81	(92)	18	(16)	5	(8)
	625.0	—	18	13	16	15	89	104	23	11	11	10
			11	(14)	13	(15)	118	(104)	17	(17)	10	(10)
1250	—	14	11	10	10	122	123	17	18	11	15	
		16	(14)	18	(13)	107	(117)	12	(16)	7	(11)	
2500	—	22	7	10	9	101	101	19	16	13	10	
		19	(16)	13	(11)	104	(102)	14	(16)	10	(11)	
5000	—	11	14	2*	3*	118	111	19	19	6	1	
		14	(13)	0*	(2)	106	(112)	18	(19)	6	(4)	
陽性 対照	ENNG:2.0	—	150	190								
			182	(174)								
	ENNG:3.0	—					522	499				
							492	(504)				
	ENNG:5.0	—			332	231						
				382	(315)							
4-NQO:0.2	—							196	191			
								172	(186)			
9-AA:80.0	—									438	526	
										434	(466)	

空欄は非実施、( ): 平均値、\*: 抗菌性を認める

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。

第2回目検査(つづき)

	濃度 ( $\mu\text{g}$ /プレート)	S-9 mix の 有無	復帰変異コロニー数/プレート									
			塩基対置換型						フレームシフト型			
			WP2 <i>uvrA</i>		TA1535		TA100		TA98		TA1537	
対照 (DMSO)	—	+	18	26	11	18	98	89	17	22	16	16
			15	(20)	18	(16)	98	(95)	22	(20)	9	(14)
検体	156.25	+			19	18						
					18	(18)						
	312.50	+	20	18	13	11	106	93	26	29	14	15
			9	(16)	10	(11)	89	(96)	15	(23)	7	(12)
	625.0	+	13	18	14	6	98	101	16	16	14	6
			18	(16)	13	(11)	94	(98)	22	(18)	13	(11)
1250	+	22	16	9	11	87	96	17	19	16	9	
		13	(17)	18	(13)	106	(96)	17	(18)	15	(13)	
2500	+	19	23	10	11	96	109	16	23	9	11	
		18	(20)	11	(11)	79	(95)	15	(18)	16	(12)	
5000	+	18	15	1*	2*	115	88	15	14	2	10	
		9	(14)	3*	(2)	93	(99)	12	(14)	8	(7)	
陽性 対照	B(a)P: 5.0	+					442	427	189	141	117	160
							482	(450)	157	(162)	131	(136)
	2-AA: 2.0	+			412	393						
				423	(409)							
2-AA: 10.0	+	365	499									
		444	(436)									

空欄は非実施、( ): 平均値、\*: 抗菌性を認める

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。

3) の細菌における復帰変異性試験

(資料 TI-6)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1991 年

検体の純度:

試験方法: ヒスチジン要求性サルモネラ菌 *Salmonella typhimurium*(TA98、TA100、TA1535 および TA1537 株)およ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(S-9mix)の存在下および非存在下で Amesらの方法で復帰変異性を検定した。  
なお、陽性対照として以下の化合物を用いた。

用量設定根拠:

試験結果: 結果を次表に示す。  
検体は代謝活性化を含め、最高濃度である 5000  $\mu\text{g}$ /プレートにおいても復帰変異コロニー数の増加はみられなかった。  
一方、陽性対照として用いた ENNG、4-NQO、9-AA、2-AA および B(a)P では該当するすべての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

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

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

第1回目検査

	濃度 ( $\mu\text{g}$ /プレート)	S-9 mix の 有無	復帰変異コロニー数/プレート									
			塩基対置換型						フレームシフト型			
			WP2 uvrA		TA1535		TA100		TA98		TA1537	
対照 (DMSO)	—	—	11	16	14	9	128	126	23	20	10	10
			10	(12)	9	(11)	133	(129)	23	(22)	6	(9)
検体	8.0	—	16	16	6	15	124	100	18	18	3	10
			7	(13)	14	(12)	120	(115)	19	(18)	11	(8)
	40	—	15	10	14	13	115	118	15	19	10	13
			13	(13)	7	(11)	113	(115)	16	(17)	7	(10)
	200	—	13	18	11	16	91	119	15	21	7	5
			14	(15)	10	(12)	115	(108)	19	(18)	6	(6)
	1000	—	13	14	13	14	114	119	19	15	6	7
			16	(14)	15	(14)	102	(112)	20	(18)	11	(8)
	5000	—	1*	2*	1*	3*	102	96	2*	1*	1*	1*
			0*	(1)	1*	(2)	111	(103)	1*	(1)	0*	(1)
陽性 対照	ENNG:2.0	—	148	126								
			128	(134)								
	ENNG:3.0	—					431	469				
							439	(446)				
	ENNG:5.0	—			322	341						
				358	(340)							
4-NQO:0.2	—							213	195			
								222	(210)			
9-AA:80.0	—									631	549	
										475	(552)	

空欄は非実施、( ): 平均値、\*: 抗菌性を認める

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。

第1回目検査(つづき)

	濃度 (µg/プレート)	S-9 mixの 有無	復帰変異コロニー数/プレート									
			塩基対置換型				フレームシフト型					
			WP2 uvrA		TA1535		TA100		TA98		TA1537	
対照 (DMSO)	—	+	15	11	9	16	136	117	27	22	7	11
			10	(12)	15	(13)	146	(133)	26	(25)	13	(10)
検体	8.0	+	18	16	13	10	118	123	15	10	13	13
			10	(15)	13	(12)	128	(123)	24	(16)	7	(11)
	40	+	11	7	18	16	137	132	19	24	20	8
			16	(11)	20	(18)	107	(125)	13	(19)	9	(12)
	200	+	15	16	9	9	136	119	13	31	10	6
			11	(14)	12	(10)	132	(129)	22	(22)	13	(10)
	1000	+	10	13	9	11	127	145	24	19	16	11
			14	(12)	13	(11)	135	(136)	33	(25)	5	(11)
	5000	+	1*	0*	3*	3*	102	107	3*	0*	2*	0*
			1*	(1)	0*	(2)	107	(105)	2*	(2)	1*	(1)
陽性 対照	B(a)P:5.0	+					436	465	159	204	110	100
							445	(449)	205	(189)	99	(103)
	2-AA:2.0	+			366	401						
				533	(433)							
2-AA:10.0	+			295	371							
				457	(374)							

空欄は非実施、( ): 平均値、\*: 抗菌性を認める

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。

第2回目検査

	濃度 ( $\mu\text{g}$ /プレート)	S-9 mix の 有無	復帰変異コロニー数/プレート									
			塩基対置換型						フレームシフト型			
			WP2 uvrA		TA1535		TA100		TA98		TA1537	
対照 (DMSO)	—	—	20	11	20	24	107	115	21	19	7	15
			24	(18)	24	(23)	6	(106)	16	(19)	15	(12)
検体	156.25	—	13	13	29	17	105	109	19	15	11	13
			14	(13)	18	(21)	120	(111)	19	(18)	15	(13)
	312.5	—	19	15	15	19	110	102	22	21	15	11
			11	(15)	19	(18)	91	(101)	15	(19)	11	(12)
	625	—	18	19	18	23	109	123	19	16	5	16
			7	(15)	19	(20)	123	(118)	16	(17)	7	(9)
	1250	—	14	10	19	18	98	100	17	15	10	13
			14	(13)	19	(19)	93	(97)	19	(17)	5	(9)
	2500	—	14	14	10	5	89	102	13	14	6	5
			9	(12)	1	(5)	102	(98)	9	(12)	5	(5)
	5000	—	1*	2*	1*	1*	88	111	5*	3*	0*	2*
			0*	(1)	1*	(1)	132	(110)	0*	(3)	1*	(1)
陽性 対照	ENNG:2.0	—	150	190								
			182	(174)								
	ENNG:3.0	—					522	499				
							492	(504)				
	ENNG:5.0	—			332	231						
				382	(315)							
4-NQO:0.2	—								196	191		
									172	(186)		
9-AA:80.0	—										438	526
											434	(466)

空欄は非実施、( ): 平均値、\*: 抗菌性を認める



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。

第2回目検査(つづき)

	濃度 ( $\mu\text{g}$ /プレート)	S-9 mix の 有無	復帰変異コロニー数/プレート									
			塩基対置換型						フレームシフト型			
			WP2 <i>uvrA</i>		TA1535		TA100		TA98		TA1537	
対照 (DMSO)	—	+	33	22	15	9	93	93	26	22	9	16
			16	(24)	13	(12)	94	(93)	27	(25)	10	(12)
検体	156.25	+	28	23	14	14	96	102	20	29	15	14
			20	(24)	14	(14)	94	(97)	20	(23)	15	(15)
	312.5	+	23	14	14	9	78	84	20	22	9	10
			18	(18)	11	(11)	74	(79)	24	(22)	14	(11)
	625	+	20	20	9	17	81	91	29	16	9	9
			14	(18)	11	(12)	87	(86)	20	(22)	11	(10)
	1250	+	15	18	16	11	94	107	26	14	16	9
			23	(19)	8	(12)	98	(100)	16	(19)	11	(12)
	2500	+	13	19	3	1	84	85	10	23	8	5
			15	(16)	1	(2)	71	(80)	16	(16)	2	(5)
	5000	+	0*	1*	1*	0*	75	61	2*	2*	0*	0*
			0*	(0)	0*	(0)	96	(77)	1*	(2)	1*	(0)
陽性 対照	B(a)P: 5.0	+					442	427	189	141	117	160
							482	(450)	157	(162)	131	(136)
	2-AA: 2.0	+			412	393						
				423	(409)							
2-AA: 10.0	+			365	499							
				444	(436)							

空欄は非実施、( ): 平均値、\*: 抗菌性を認める

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。

4) の細菌における復帰変異性試験

(資料 TI-8)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1991 年

検体の純度:

試験方法: ヒスチジン要求性サルモネラ菌 *Salmonella typhimurium*(TA98、TA100、TA1535 および TA1537 株)およ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(S-9mix)の存在下および非存在下で Amesらの方法で復帰変異性を検定した。  
検体を溶解させるため DMSO を用いた。  
なお、陽性対照として以下の化合物を用いた。

用量設定根拠:

試験結果: 結果を次表に示す。

検体は代謝活性化を含め、最高濃度である 5000 $\mu$ g/プレートの濃度においても復帰変異コロニー数の増加はみられなかった。

一方、陽性対照として用いた ENNG、4-NQO、9-AA、2-AA および B(a)P では該当するすべての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、  
断される。

は代謝活性化を含む本試験条件下で、復帰変異誘発性を有しないと判

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。

第1回目検査

	濃度 ( $\mu\text{g}$ /プレート)	S-9 mixの 有無	復帰変異コロニー数/プレート									
			塩基対置換型				フレームシフト型					
			WP2 uvrA		TA1535		TA100		TA98		TA1537	
対照 (DMSO)	—	—	14	6	14	6	122	107	18	23	13	7
			20	(13)	13	(11)	109	(113)	22	(21)	6	(9)
検体	8.0	—	13	6	10	11	132	127	15	16	9	13
			15	(11)	9	(10)	115	(125)	16	(16)	9	(10)
	40	—	9	16	11	11	101	114	19	14	13	9
			13	(13)	11	(11)	101	(105)	18	(17)	9	(10)
	200	—	9	9	9	11	119	118	17	23	5	5
			10	(9)	10	(10)	119	(119)	16	(19)	9	(6)
	1000	—	15	18	15	7	122	101	19	22	11	10
			14	(16)	9	(10)	123	(115)	23	(21)	7	(9)
	5000	—	19	14	11	7	140	124	23	19	13	10
			9	(14)	15	(11)	126	(130)	15	(19)	10	(11)
陽性 対照	ENNG:2.0	—	148	126								
			128	(134)								
	ENNG:3.0	—					431	469				
							439	(446)				
	ENNG:5.0	—			322	341						
				358	(340)							
4-NQO:0.2	—							213	195			
								222	(210)			
9-AA:80.0	—									631	549	
										475	(552)	

空欄は非実施、( ): 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。

第1回目検査(つづき)

	濃度 ( $\mu\text{g}$ /プレート)	S-9 mixの 有無	復帰変異コロニー数/プレート									
			塩基対置換型				フレームシフト型					
			WP2 uvrA		TA1535		TA100		TA98		TA1537	
対照 (DMSO)	—	+	23	16	7	13	148	124	29	21	18	3
			23	(21)	12	(11)	140	(137)	24	(25)	9	(10)
検体	8.0	+	15	22	14	10	110	117	16	26	18	11
			22	(20)	11	(12)	126	(118)	24	(22)	7	(12)
	40	+	23	13	11	7	111	120	24	18	13	7
			19	(18)	11	(10)	94	(108)	29	(24)	18	(13)
	200	+	7	14	13	6	110	117	28	18	10	11
			18	(13)	13	(11)	106	(111)	29	(25)	13	(11)
	1000	+	9	14	9	14	120	96	28	19	11	15
			20	(14)	13	(12)	120	(112)	23	(23)	14	(13)
	5000	+	9	11	9	10	107	111	24	18	10	10
			7	(9)	8	(9)	120	(113)	29	(24)	14	(11)
陽性 対照	B(a)P:5.0	+					436	465	159	204	110	100
							445	(449)	205	(189)	99	(103)
	2-AA:2.0	+			366	401						
				533	(433)							
2-AA:10.0	+			295	371							
				457	(374)							

空欄は非実施、( ): 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。

第 2 回目検査

	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S-9 mix の 有無	復帰変異コロニー数/プレート									
			塩基対置換型				フレームシフト型					
			WP2 uvrA		TA1535		TA100		TA98		TA1537	
対照 (DMSO)	—	—	18	11	15	23	96	101	26	19	10	11
			16	(15)	13	(17)	85	(94)	19	(21)	10	(10)
検体	312.5	—	19	7	9	14	97	114	14	19	10	9
			14	(13)	19	(14)	98	(103)	22	(18)	9	(9)
	625	—	14	16	16	11	124	102	17	21	11	13
			14	(15)	13	(13)	100	(109)	13	(17)	11	(12)
	1250	—	13	19	14	15	79	101	18	21	10	9
			9	(14)	15	(15)	107	(96)	15	(18)	11	(10)
	2500	—	13	15	C	20	87	92	14	15	15	9
			6	(11)	8	(14)	88	(89)	21	(17)	11	(12)
	5000	—	11	23	19	13	101	109	15	18	11	9
			14	(16)	22	(18)	105	(105)	20	(18)	11	(10)
陽性 対照	ENNG:2.0	—	150	190								
			182	(174)								
	ENNG:3.0	—					522	499				
							492	(504)				
	ENNG:5.0	—			332	231						
				382	(315)							
4-NQO:0.2	—							196	191			
								172	(186)			
9-AA:80.0	—									438	526	
										434	(466)	

空欄は非実施、( ): 平均値、C: 汚染有り

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。

第2回目検査(つづき)

	濃度 ( $\mu\text{g}$ /プレート)	S-9 mixの 有無	復帰変異コロニー数/プレート									
			塩基対置換型						フレームシフト型			
			WP2 uvrA		TA1535		TA100		TA98		TA1537	
対照 (DMSO)	—	+	22	9	10	11	101	93	14	14	11	10
			18	(16)	18	(13)	98	(97)	26	(20)	14	(12)
検体	312.5	+	14	16	9	13	87	79	18	15	15	11
			27	(19)	10	(11)	98	(88)	15	(16)	14	(13)
	625.0	+	26	20	16	11	91	80	21	22	10	14
			19	(22)	18	(15)	98	(90)	19	(21)	14	(13)
	1250	+	18	23	10	11	88	85	14	17	7	11
			18	(20)	15	(12)	85	(86)	19	(17)	10	(9)
	2500	+	14	24	14	13	93	89	18	13	16	11
			20	(19)	11	(13)	101	(94)	16	(16)	11	(13)
	5000	+	11	16	11	9	97	97	17	18	12	9
			18	(15)	11	(10)	92	(95)	21	(19)	15	(12)
陽性 対照	B(a)P:5.0	+					442	427	189	141	117	160
							482	(450)	157	(162)	131	(136)
	2-AA:2.0	+			412	393						
				423	(409)							
2-AA:10.0	+	365	499									
			444	(436)								

空欄は非実施、( ): 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。

### 3. 製剤

#### (1) 急性毒性

##### 1) 10%水和剤

##### ① ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 T-7)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1990 年

検体の純度: 10%水和剤  
〔組成(仕込み値)、W/W〕  
テブフェンピラド原体: 10.3%  
鋳物質微粉等: 89.7%

試験動物: Wistar 系ラット、1 群雌雄各 5 匹  
雄 8 週齢(体重 190~211 g)、雌 10 週齢(体重 162~186 g)

試験期間: 14 日間観察

試験方法: 検体を蒸留水に懸濁し、投与前 16~18 時間絶食させた動物に強制経口投与した。

試験項目: 中毒症状および生死を 14 日間観察した。死亡動物および試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。また、体重を投与当日(0 日)、投与後 7 および 14 日に測定した。

試験結果:

	雄	雌
投与量 (mg/kg)	800、1200、2000、5000	
LD <sub>50</sub>	940	1705
95%信頼限界 (mg/kg)	74~1612	1064~2731
死亡開始時間	投与後 1 時間	
死亡終了時間	投与後 2 時間	
症状発現時間	投与直後	投与直後
症状消失時間	投与後 5 日	投与後 6 日
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	<800	
死亡例のみられなかった最高投与量 (mg/kg)	——	800

中毒症状は雌雄に関係なく鎮静、立毛、歩行失調、呼吸困難、腹臥、後弯姿勢および痙攣がみられた。

体重変化について、雌雄とも検体投与による影響はみられなかった。

解剖所見では、死亡例に肺の退色および暗赤色化がみられた。生存例では、雌雄とも主要な組織器官に特記すべき変化はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

② マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 T-8)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1990 年

検体の純度: 10%水和剤  
 [組成(仕込み値)、W/W]  
 テブフェンピラド原体: 10.3%  
 鋳物質微粉等: 89.7%

試験動物: NMRI 系マウス、1 匹雌雄各 5 匹  
 雄 6 週齢(体重 25~34 g)、雌 7 週齢(体重 22~28 g)

試験期間: 14 日間観察

試験方法: 検体を蒸留水に懸濁し、投与前 2~3 時間絶食させた動物に強制経口投与した。

試験項目: 中毒症状および生死を 14 日間観察した。死亡動物および試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。また、体重を投与当日(0 日)、投与後 7 および 14 日に測定した。

試験結果:

	雄	雌
投与量 (mg/kg)	600、1000、2000、3000、5000	
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	2893	2109
信頼限界	90%信頼限界: 1539 —44822	95%信頼限界: 1196 —4963
死亡開始時間	投与後 1 時間	投与後 1 時間
死亡終了時間	投与後 2 日	投与後 3 時間
症状発現時間	投与後 1 時間	投与後 1 時間
症状消失時間	投与後 6 日	投与後 3 日
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	<600	600
死亡例のみられなかった最高投与量 (mg/kg)	600	

中毒症状として雌雄に関係なく、鎮静、腹臥、呼吸困難、立毛、後弯姿勢、歩行失調および痙攣がみられた。

体重変化について、雌雄とも検体投与による影響はみられなかった。

解剖所見では、肺の退色および蒼白化が雌雄とも少数の生存例でみられた。



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。

③ ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 T-9)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1990 年

検体の純度: 10%水和剤  
〔組成(仕込み値)、W/W〕  
テブフェンピラド原体: 10.3%  
鋳物質微粉等: 89.7%

試験動物: Wistar 系ラット、1 群雌雄各 5 匹  
雄 9 週齢(体重 224~237 g)、雌 11 週齢(体重 197~209 g)

試験期間: 14 日間観察

試験方法: 剃毛した背部皮膚に検体の水懸濁液を 24 時間半閉塞貼布した。貼布除去後、皮膚に付着した検体を微温湯で除去した。

試験項目: 中毒症状および生死を 14 日間観察した。試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。体重を投与当日(投与後 0 日)、投与後 7 および 14 日に測定した。

試験結果:

	雄	雌
投与量 (mg/kg)	2000	
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	>2000	
死亡開始時間 死亡終了時間	(死亡例なし)	
症状発現時間 症状消失時間	投与後 1 日 投与後 3 日	
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	2000	
死亡例のみられなかった最高投与量 (mg/kg)	2000	

中毒症状は雌雄ともみられなかった。投与部位について、雌雄とも皮膚の黄色化、紅斑(軽度)および鱗屑がみられた。

体重変化について、雌の 1 例で投与後 14 日にわずかな減少がみられたが、偶発的変化と考えられた。その他の生存動物では、雌雄とも検体投与による影響はみられなかった。

解剖所見については、雌雄とも主要な組織器官に特記すべき変化はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

④ ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 T-12)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1990 年

検体の純度: 10%水和剤  
 [組成(仕込み値)、W/W]  
 テブフェンピラド原体: 10.3%  
 鉱物質微粉等: 89.7%

試験動物: Wistar 系ラット、1 群雌雄各 5 匹  
 雄 10~12 週齢(体重 218.0~272.2g)  
 雌 12~14 週齢(体重 198.0~231.0g)

試験期間: 14 日間観察

試験方法: 微粉化ジェットミルを装着したピストン/ブラッシュフィードエアロゾル発生器を用いて検体のダストを発生させた。ジェットミルから出た微粒子エアロゾルは電化中和器を通して暴露室へ導入した。  
 暴露空気をガラスフィルターを用いて捕集し、重量測定法により実際濃度を求めた。

粒子径分布:

暴露濃度 (mg/m <sup>3</sup> )		2940	5070	9860	10220	
粒子径分布 (重量%、 累積)*	粒     径 μm	<0.325	6.5	5.5	4.8	3.5
		0.325~0.715	9.7	6.2	8.0	5.4
		0.715~1.06	18.1	9.9	16.0	13.1
		1.06~1.6	28.2	19.6	24.5	20.4
		1.6~2.13	40.5	29.1	36.7	30.4
		2.13~3.0	59.4	46.3	53.7	44.2
		3.0~4.6	81.5	74.9	75.9	66.0
		>4.6	100.0	100.0	100.0	100.0
呼吸可能な粒子(<4.6 μm)の割合 (重量%)		81.5	74.9	75.9	66.0	
チャンバー内容積		20 L				
チャンバー内通気量(L/分)		43.0~43.5 L/分				
暴露条件		ダスト、4 時間、全身暴露				

\* 重量測定法により 4~5 回測定した平均値

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。

試験項目： 中毒症状および生死を暴露中(暴露日を0日とする)および暴露後14日間観察した体重を暴露開始直前、暴露終了後7および14日に測定した。死亡動物および試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

試験結果：

	雄	雌
暴露濃度 (mg/m <sup>3</sup> )	2940、5070、9860	2940、5070、10220
LC <sub>50</sub> (mg/m <sup>3</sup> )	5310	12110
95%信頼限界	5040~5580	9380~15630
死亡開始時間	暴露開始後3時間	暴露開始後4時間
死亡終了時間	暴露終了後4日	暴露終了後7日
症状発現時間	暴露開始後1時間	暴露開始後1時間
症状消失時間	—	暴露終了後14日
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/m <sup>3</sup> )	<2940	
死亡例のみられなかった最高投与量 (mg/m <sup>3</sup> )	2940	

中毒症状として、暴露中には雌雄に関係なく呼吸困難がみられた。また、少数例で立毛がみられた。暴露後には雌雄に関係なく呼吸困難、立毛、後弯姿勢、腹臥、アパシーおよびラッセル音がみられた。また、雄のごく少数例で強直歩行および沈静が、雌のごく少数例で攻撃性がみられた。

体重変化について、雄では2940および5070 mg/kg群において暴露終了後7日にわずかな減少がみられたが、暴露終了後14日では増加がみられた。雌では全ての群において、観察期間を通じて体重増加の停滞がみられた。

解剖所見として、雌雄とも死亡例の肺に種々の変化(変色、赤色ないし暗赤色化)、肺葉の一部又は肺全体の虚脱がみられたが、これらの変化は死戦期に伴う変化であり、検体投与に起因した変化ではないと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

2) 10%乳剤

① ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 T-4)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1991 年

検体の純度: 10%EW

[組成(仕込み値)、W/W]

テブフェンピラド原体: 10.3%

水・界面活性剤等: 89.7%

試験動物: CD 系ラット、1 群雌雄各 5 匹

4~6 週齢(体重 雄 97~116 g、雌 98~117 g)

試験期間: 14 日間観察

試験方法: 検体をそのまま一晩絶食させた動物にカテーテルを用いて強制経口投与した。

試験項目: 中毒症状および生死を 14 日間観察した。死亡動物および試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。また、体重を投与当日(0 日)、投与後 7 および 14 日に測定した。

試験結果:

	雄	雌
投与量 (mg/kg)	400、640、1000、1600、2500	
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	1054	1169
95%信頼限界	691~1627	789~1784
死亡開始時間	投与後 1 時間	投与後 1 時間
死亡終了時間	投与後 1 日	投与後 6 時間
症状発現時間	投与後 30 分以内	
症状消失時間	投与後 2 日	
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	<400	
死亡例のみられなかった最高投与量 (mg/kg)	400	

中毒症状として、雌雄に関係なく立毛、後弯姿勢、歩行失調、嗜眠、呼吸数の減少、眼瞼下垂および四肢の蒼白がみられた。また、少数例で運動失調および疲弊がみられた。

体重変化について、1600 mg/kg 群の雄 1 例で投与後 7 日に増加抑制がみられたが、投与後 14 日には回復した。その他の生存動物では、雌雄とも検体投与による影響はみられなかった。

解剖所見では雌雄とも主要な組織器官に特記すべき変化はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

② マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 T-5)

試験機関 :

[GLP 対応]

報告書作成年: 1991 年

検体の純度: 10%EW  
 [組成(仕込み値)、W/W]  
 テブフェンピラド原体: 10.3%  
 水・界面活性剤等: 89.7%

試験動物: CD-1 系マウス、1 群雌雄各 5 匹  
 4~6 週齢(体重 雄 22~25 g、雌 19~23 g)

試験期間: 14 日間観察

試験方法: 検体をそのまま投与前 4 時間絶食させた動物に金属製カニューレを用いて強制経口投与した。

試験項目: 中毒症状および生死を 14 日間観察した。死亡動物および試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。また、体重を投与当日(0 日)、投与後 7 および 14 日に測定した。

試験結果:

	雄	雌
投与量 (mg/kg)	1260、2000、3200、5000、8000	
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	2719	1649
95%信頼限界	1873~3917	1002~2407
死亡開始時間	投与後 1 時間	
死亡終了時間	投与後 2 日	
症状発現時間	投与後 30 分以内	
症状消失時間	投与後 2 日	
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	<1260	
死亡例のみられなかった最高投与量 (mg/kg)	———	

中毒症状としては、雌雄に関係なく立毛、後弯姿勢、歩行失調、嗜眠、呼吸数の減少、眼瞼下垂、四肢蒼白および運動失調がみられた。また、少数例で振せん、疲弊およびあえぎがみられた。

体重変化について、雌雄とも検体投与による影響はみられなかった。

解剖所見では、雌雄とも主要な組織器官に特記すべき変化はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

③ ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 T-6)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1990 年

検体の純度: 10%EW  
〔組成(仕込み値)、W/W〕  
テブフェンピラド原体: 10.3%  
水・界面活性剤等: 89.7%

試験動物: CD 系ラット、1 群雌雄各 5 匹  
7~10 週齢(体重 雄 222~250 g、雌 200~223 g)

試験期間: 14 日間観察

試験方法: 剃毛した背部皮膚に検体を 24 時間閉塞貼布した。貼布除去後、皮膚に付着した検体を微温湯で除去した。

試験項目: 中毒症状および生死を 14 日間観察した。試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。また、体重を投与当日(0 日)、投与後 7 および 14 日に測定した。

試験結果:

	雄	雌
投与量 (mg/kg)	2000	
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	>2000	
死亡開始時間 死亡終了時間	(死亡例なし)	
症状発現時間 症状消失時間	(中毒症状なし)	
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	2000	
死亡例のみられなかった最高投与量 (mg/kg)	2000	

中毒症状および投与部位の変化は雌雄ともみられなかった。  
体重変化について、雌雄とも検体投与による影響はみられなかった。  
解剖所見についても、雌雄とも主要な組織器官に特記すべき変化はみられなかった。

④ ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 T-11)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1991 年

検体の純度: 10%EW  
 [組成(仕込み値)、W/W]  
 テブフェンピラド原体: 10.3%  
 水・界面活性剤等: 89.7%

試験動物: SD 系ラット、1 群雌雄各 5 匹  
 若齢成獣(体重 雄 197~230 g、雌 188~216 g)

試験期間: 14 日間観察

試験方法: 被験物質はシリンジからミスト発生装置に一定速度で導入し、動力源としてシリンジポンプを使用した。ミスト発生装置に供給する圧縮空気はフィルターを濾過させた。対照群には空気のみを暴露した。暴露空気をガラスフィルターを用いて捕集し、ガスクロマトグラフ法により有効成分を定量した。検体中の有効成分分析値(10.3%)に基づき、検体の暴露濃度を算定した。

粒子径分布:

暴露濃度(mg/ m <sup>3</sup> )		1440	2480	3310	
粒子径分布 (重量%、 累積)*	粒	0.52~0.93	0	0	0
		0.93~1.55	15.0	9.6	8.8
	径	1.55~3.5	80.8	68.1	66.7
		3.5~6.0	97.4	90.7	90.2
		6.0~9.8	100.0	99.9	100.0
空気力学的質量中位径(μm)		2.4	2.9	3.0	
呼吸可能な粒子(<3.5 μm)の割合(重量%)		80.8	68.1	66.7	
チャンパー内容積		120 L			
チャンパー内通気量(L/分)		25 L/分			
暴露条件		ミスト、4 時間、全身暴露			

\* ガスクロマトグラフ法により 5 回測定した平均値

試験項目: 中毒症状および生死を暴露中(暴露日を 0 日とする)および暴露終了後 14 日間観察した。  
 体重、摂餌量および摂水量を毎日測定した。死亡動物および試験終了時の全生存

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

動物について肉眼的病理検査を行った。

また、全動物の肺について重量を測定し、肺、肝臓および腎臓について病理組織学的検査を行った。

試験結果:

	雄	雌
暴露濃度 (mg/m <sup>3</sup> )	0、1440、2480、3310	
LC <sub>50</sub> (mg/m <sup>3</sup> )	2600	2800
95%信頼限界	1820~3380	1920~3680
死亡開始時間	暴露終了直後	暴露開始後 4 時間
死亡終了時間	暴露終了後 3 日	暴露終了後 2 日
症状発現時間	暴露開始直後	
症状消失時間	暴露終了後 4 日	
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/m <sup>3</sup> )	<1440	
死亡例のみられなかった最高投与量 (mg/m <sup>3</sup> )	1440	

中毒症状として、暴露中には雌雄に関係なく眼周囲、鼻部および口唇部の被毛の濡れ、部分閉眼、立毛、呼吸数の減少、あえぎがみられた。また、雄の少数例で落ち着きのない行動、雌の 1 例で流涎がみられた。

暴露後には、雌雄に関係なく、呼吸困難、呼吸数の減少、鼻部および尾部の褐色化、腹部被毛の濡れ、嗜眠、不動がみられた。また、雄の 2 例で背部の褐色化、雌の 1 例で閉眼がみられた。尾部の褐色化が投与後 14 日までみられたが、この変化は毒性学的意義がないと考えられた。

体重変化について、雌雄とも対照群に比べて投与群で暴露終了後 1 日に一過性の減少ないし増加抑制がみられた。その後、投与群の変化は対照群と同程度であった。

摂餌量および摂水量については、雌雄とも対照群に比べて投与群で暴露終了後 2 日まで減少がみられたが、その後は対照群と同程度であった。

肺重量の対体重比について、雌雄とも投与群の死亡例で対照群に比べてわずかな増加がみられたが、生存例の肺の対体重比は正常範囲内と考えられた。解剖所見として、1 死亡例の肺に軽度のうっ血がみられた以外、主要な組織器官に特記すべき変化はみられなかった。

肺、肝臓および腎臓の病理組織学的検査の結果、検体投与に起因した変化はみられなかった。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(2) 皮膚および眼に対する刺激性

1) 10%水和剤

① ウサギにおける皮膚一次刺激性試験

(資料 T-20)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1990 年

検体の純度: 10%水和剤  
 [組成(仕込み値)、W/W]  
 テブフェンピラド原体: 10.3%  
 鉱物質微粉等: 89.7%

試験動物: ニュージーランドホワイト種ウサギ、雌 6 匹  
 12 週齢(体重 2682~3030 g)

試験期間: 3 日間観察

試験方法: 剃毛した動物の背部皮膚(2×3 cm)に 0.5 g の検体を精製水で湿らせたものを塗布後、閉塞貼布した。塗布時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体は、水にぬらした紙で除去した。

観察項目: 塗布終了後 1、24、48 および 72 時間に塗布部位の刺激性変化(紅斑、痂皮、浮腫)の有無等を日本農林水産省の試験指針(59 農蚕第 4200 号)に従い観察した。  
 なお、評価の最高点は紅斑および痂皮形成:4、浮腫形成:4 である。

試験結果:

動物番号	項目	最高 評点	暴露後時間			
			1日	2日	3日	4日
3147	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
3148	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
3149	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
3150	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
3151	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
3152	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	24	0	0	0	0
	浮腫	24	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0.0	0.0	0.0	0.0
	浮腫	4	0.0	0.0	0.0	0.0

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。

いずれの観察時間においても皮膚の刺激性変化はみられなかった。

以上の結果から、テブフェンピラド 10%水和剤のウサギの皮膚に対する刺激性はないと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

② ウサギにおける眼粘膜一次刺激性試験

(資料 T-16)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1990 年

検体の純度: 10%水和剤  
〔組成(仕込み値)、W/W〕  
テブフェンピラド原体: 10.3%  
鋳物質微粉等: 89.7%

試験動物: ニュージーランドホワイト種ウサギ、雌 9 匹  
12 又は 15 週齢(体重 2055~2984 g)

試験期間: 14 日間観察

試験方法: 43 mg(0.1 mL)の検体を左眼の下眼瞼結膜のう内へ投与した。3 匹は 3 分後に洗眼した(洗眼群)。6 匹については洗眼しなかった(非洗眼群)。

観察項目: 投与後 1、24、48 および 72 時間、ならびに 7 および 14 日に角膜、虹彩および結膜の刺激性変化を Draize 法に従って観察した。また、適宜 2%フルオレセイン液を点眼し、角膜損傷部を定量的に測定した。なお、各観察結果は以下の Draize 法によりスコアを算出し評価した。

部位	算出法	最高スコア
角膜	混濁グレード(4)×障害部面積グレード(4)×5	80
虹彩	虹彩の炎症グレード(2)×5	10
結膜	〔発赤グレード(3)+浮腫グレード(4)+分泌物グレード(3)〕×2	20
		計 110

( )内の数値は、グレードの各最高点を表わす。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

試験結果： 観察された刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

項 目		最高 評点	適 用 後 時 間								
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	7 日	14 日			
非 洗 眼 群	動物 番号 3162	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	0	
			面積	4	0	0	0	0	0	0	
		虹彩		2	0	0	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	1	2	3	2	0	0	
			浮腫	4	1	2	1	1	0	0	
			分泌物	3	0	1	1	1	0	0	
		動物 番号 3163	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	0
				面積	4	0	0	0	0	0	0
			虹彩		2	0	0	0	0	0	0
	結膜		発赤	3	2	2	2	2	0	0	
			浮腫	4	2	2	2	0	0	0	
			分泌物	3	0	1	1	1	0	0	
	動物 番号 3164		角膜 混濁	程度	4	0	0	1	1	0	0
				面積	4	0	2	2	3	0	0
			虹彩		2	0	1	1	1	0	0
		結膜	発赤	3	1	3	3	3	1	0	
			浮腫	4	1	2	1	2	0	0	
			分泌物	3	0	1	2	3	1	0	
		動物 番号 3165	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	0
				面積	4	0	1	1	1	0	0
			虹彩		2	0	0	0	0	0	0
	結膜		発赤	3	1	3	3	3	1	0	
			浮腫	4	2	2	1	1	0	0	
			分泌物	3	0	1	1	2	0	0	
動物 番号 3166	角膜 混濁		程度	4	0	0	0	0	0	0	
			面積	4	0	0	0	0	0	0	
	虹彩		2	0	0	0	0	0	0		
	結膜	発赤	3	1	2	2	2	0	0		
		浮腫	4	1	2	1	0	0	0		
		分泌物	3	0	1	1	1	0	0		
	動物 番号 3167	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	0	
			面積	4	0	1	0	0	0	0	
		虹彩		2	0	0	0	0	0	0	
結膜		発赤	3	1	2	3	2	0	0		
		浮腫	4	1	2	1	1	0	0		
		分泌物	3	0	1	1	1	0	0		
合 計*			660	30	69	73	76	6	0		
平 均			110	5.0	11.5	12.2	12.7	1.0	0.0		

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

項 目			最高 評点	適 用 後 時 間					
				1 時間	1 日	2 日	3 日	4 日	7 日
洗 眼 群 (3 匹平均)	角膜 混濁	程度	4	0.0	0.3	0.3	0.0	0.0	0.0
		面積	4	0.0	0.3	0.3	0.0	0.0	0.0
	虹彩		2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	結膜	発赤	3	2	1.7	1.3	1.3	1.0	0.0
		浮腫	4	2	1.0	1.0	0.7	0.3	0.0
		分泌物	3	2	1.0	1.0	1.0	0.6	0.0
	合 計*			110	6.0	15.3	11.3	5.7	0.7

\*: 各部位における評点に基づいて、各ウサギの評価点を次式に基づいて算出した:

角膜=程度×面積×5(最高80点);虹彩=虹彩評点×5(最高10点);

結膜=(発赤+浮腫+分泌物)×2(最高20点)

角膜混濁が非洗眼群および洗眼群ともに投与後48時間よりみられ、非洗眼群では投与後7日、洗眼群では投与後72時間に消失した。虹彩の刺激性変化が非洗眼群および洗眼群ともに投与後24時間よりみられ、非洗眼群で投与後7日、洗眼群で投与後48時間に消失した。

結膜の刺激性変化は投与後1時間より、非洗眼群および洗眼群の全例でみられた。刺激性変化としては発赤、浮腫および分泌物であった。これらの結膜の刺激性変化は非洗眼群および洗眼群ともに投与後14日に消失した。

なお、眼の腐食性変化はみられなかった。

以上の結果から、テブフェンピラド10%水和剤のウサギの眼粘膜に対する刺激性は軽度であると判断される\*。また、投与後に洗眼処置を実施しても、洗眼効果はみられなかった。

\* Kay and Calandra の分類法に基づく“Mildly irritant”を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

③ ウサギにおける眼粘膜一次刺激性試験

(資料 T-17)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1991 年

検体の純度: 10%水和剤の 1000 倍水希釈液  
[10%水和剤の組成(仕込み値)、W/W]  
テブフェンピラド原体: 10.3%  
鋳物質微粉等: 89.7%

試験動物: ニュージーランドホワイト種ウサギ、雌 6 匹  
14 週齢(体重 2540~2990 g)

試験期間: 3 日間観察

試験方法: 精製水で 1000 倍に希釈した検体液 0.1 mL を左眼の下眼瞼結膜のう内へ投与した。

観察項目: 投与後 1、24、48 および 72 時間に角膜、虹彩および結膜の刺激性変化を Draize 法に従って観察した。また、適宜 2%フルオレセイン液を点眼し、角膜損傷部を定量的に測定した。なお、各観察結果は以下の Draize 法によりスコアを算出し評価した。

部位	算出法	最高スコア
角膜	混濁グレード(4)×障害部面積グレード(4)×5	80
虹彩	虹彩の炎症グレード(2)×5	10
結膜	[発赤グレード(3)+浮腫グレード(4)+分泌物グレード(3)]×2	20
		計 110

( )内の数値は、グレードの各最高点を表わす。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

試験結果： 観察された刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

項 目		最高 評点	適 用 後 時 間						
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間			
非 洗 眼 群	動物 番号 303	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	
			分泌物	3	0	0	0	0	
	動物 番号 304	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	0	0	0	0	
			浮腫	4	0	0	0	0	
			分泌物	3	0	0	0	0	
	動物 番号 305	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	0	0	0	0		
		浮腫	4	0	0	0	0		
		分泌物	3	0	0	0	0		
動物 番号 3165	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	0	0	0	0		
		浮腫	4	0	0	0	0		
		分泌物	3	0	0	0	0		
動物 番号 306	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	0	0	0	0		
		浮腫	4	0	0	0	0		
		分泌物	3	0	0	0	0		
動物 番号 307	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	0	0	0	0		
		浮腫	4	0	0	0	0		
		分泌物	3	0	0	0	0		
合 計*			660	0	0	0	0		
平 均			110	0.0	0.0	0.0	0.0		

角膜、虹彩および結膜の刺激性変化はいずれの観察時間においてもみられなかつ

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。

た。

以上の結果から、テブフェンピラド 10%水和剤の 1000 倍水希釈液のウサギの眼粘膜に対する刺激性はないと判断される。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

1) 10%乳剤

① ウサギにおける皮膚一次刺激性試験

(資料 T-19)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1990 年

検体の純度: 10%EW

[組成(仕込み値)、W/W]

テブフェンピラド原体: 10.3%

水・界面活性剂等: 89.7%

試験動物: ニュージーランドホワイト種ウサギ、雌 6 匹

11~14 週齢(体重 2.5~3.3 kg)

試験期間: 4 日間観察

試験方法: 剃毛した動物の背部皮膚(6.25 cm<sup>2</sup>)に 0.5 mL の検体を塗布後、閉塞貼布した。塗布時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体は水で除去した。

観察項目: 塗布終了後 30 分、1(塗布終了日の翌日)、2 および 3 日に塗布部位の刺激性変化(紅斑、痂皮、浮腫)の有無等を日本農林水産省の試験指針(59 農蚕第 4200 号)に従い観察した。

なお、評価の最高点は紅斑および痂皮形成:4、浮腫形成:4 である。

試験結果:

動物番号	項目	最高 評点	暴露後時間			
			1 日	2 日	3 日	4 日
1860	紅斑・痂皮	4	1	1	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
1861	紅斑・痂皮	4	1	1	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
1862	紅斑・痂皮	4	1	1	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
1863	紅斑・痂皮	4	1	1	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
1864	紅斑・痂皮	4	1	1	1	0
	浮腫	4	0	0	0	0
1865	紅斑・痂皮	4	1	1	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	24	6	6	1	0
	浮腫	24	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	1.0	1.0	0.2	0.0
	浮腫	4	0.0	0.0	0.0	0.0

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

ごくわずかな紅斑が塗布終了後 30 分よりみられたが、4 日には消失した。他に皮膚の刺激性変化はみられなかった。

以上の結果から、テブフェンピラド 10%EW のウサギの皮膚に対する刺激性はないと判断される\*。

---

\* Campbell らの分類法に基づく“Non irritant”を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

② ウサギにおける眼粘膜一次刺激性試験

(資料 T-14)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1990 年

検体の純度: 10%EW

[組成(仕込み値)、W/W]

テブフェンピラド原体: 10.3%

水・界面活性剤等: 89.7%

試験動物: ニュージーランドホワイト種ウサギ、9 匹(雄 8 匹、雌 1 匹)

11~15 週齢(体重 2.6~3.2 kg)

試験期間: 7 日間観察

試験方法: 0.1 mL の検体を片眼の下部眼瞼結膜の内へ投与した。3 匹は 2 分後に洗眼した(洗眼群)。6 匹については洗眼しなかった(非洗眼群)。

観察項目: 投与後 1 時間、1、2、3、4 および 7 日に角膜、虹彩および結膜の刺激性変化を Draize 法に従って観察した。

なお、各観察結果は以下の Draize 法によりスコアを算出し評価した。

部位	算出法	最高スコア
角膜	混濁グレード(4)×障害部面積グレード(4)×5	80
虹彩	虹彩の炎症グレード(2)×5	10
結膜	[発赤グレード(3)+浮腫グレード(4)+分泌物グレード(3)]×2	20
		計 110

( )内の数値は、グレードの各最高点を表わす。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

試験結果： 観察された刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

項 目		最高 評点	適 用 後 時 間							
			1時間	1日	2日	3日	4日	7日		
非 洗 眼 群	動物 番号 1825	角膜 混濁	程度	4	0	1	1	1	0	0
			面積	4	0	4	2	1	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	2	1	0	0	0
			浮腫	4	1	1	0	0	0	0
			分泌物	3	1	1	1	1	1	0
	動物 番号 1873	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	1	1	0	0	0
			浮腫	4	1	0	0	0	0	0
			分泌物	3	1	1	0	0	0	0
	動物 番号 1874	角膜 混濁	程度	4	0	1	1	0	0	0
			面積	4	0	1	1	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	2	1	1	0	0	0
			浮腫	4	1	0	0	0	0	0
			分泌物	3	1	1	0	0	0	0
	動物 番号 1875	角膜 混濁	程度	4	0	1	1	1	0	0
			面積	4	0	1	1	1	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	2	1	1	1	1	0
			浮腫	4	1	1	1	0	0	0
			分泌物	3	1	1	1	1	0	0
動物 番号 1876	角膜 混濁	程度	4	0	1	1	0	0	0	
		面積	4	0	1	1	0	0	0	
	虹彩		2	0	0	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	1	2	1	1	0	0	
		浮腫	4	1	1	1	0	0	0	
		分泌物	3	1	1	1	0	0	0	
動物 番号 1877	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	0	
		面積	4	0	0	0	0	0	0	
	虹彩		2	0	0	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	2	2	1	0	0	0	
		浮腫	4	1	1	0	0	0	0	
		分泌物	3	1	1	0	0	0	0	
合 計*			660	42	73	47	18	4	0	
平 均			110	7	12.2	7.8	3.0	0.7	0.0	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

項 目			最高 評点	適 用 後 時 間					
				1 時間	1 日	2 日	3 日	4 日	7 日
洗 眼 群 (3 匹平均)	角膜 混濁	程度	4	0.0	0.3	0.3	0.0	0.0	0.0
		面積	4	0.0	0.3	0.3	0.0	0.0	0.0
	虹彩		2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	結膜	発赤	3	2.0	1.7	1.3	1.3	1.0	0.0
		浮腫	4	2.0	1.0	1.0	0.7	0.3	0.0
		分泌物	3	2.0	1.0	1.0	1.0	0.7	0.0
	合 計*			110	12.0	9.0	8.3	6.0	4.0

\*: 各部位における評点に基づいて、各ウサギの評価点を次式に基づいて算出した:

角膜=程度×面積×5(最高80点);虹彩=虹彩評点×5(最高10点);

結膜=(発赤+浮腫+分泌物)×2(最高20点)

角膜混濁が非洗眼群および洗眼群とも投与後1日よりみられたが、非洗眼群では投与後4日、洗眼群では投与後3日には消失した。

虹彩の刺激性変化はみられなかった。

び漫性の深紅色を呈した結膜が非洗眼群および洗眼群とも投与後1時間よりみられ、洗眼群では更に眼瞼の一部の外反を伴った浮腫がみられた。これらの結膜の刺激性変化は非洗眼群および洗眼群とも投与後7日に消失した。

以上の結果から、テブフェンピラド10%EWのウサギの眼粘膜に対する刺激性は軽度であると判断される\*。また、投与後に洗眼処置を実施しても、洗眼効果はみられなかった。

\* Kay and Calandra の分類法に基づく“Mildly irritant”を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

③ ウサギにおける眼粘膜一次刺激性試験

(資料 T-15)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1990 年

検体の純度: 10%EW の 1000 倍水希釈液  
[10%EW の組成(仕込み値)、W/W]  
テブフェンピラド原体: 10.3%  
水・界面活性剤等: 89.7%

試験動物: ニュージーランドホワイト種ウサギ、6 匹(雄 1 匹、雌 5 匹)  
11~14 週齢(体重 2.4~3.5 kg)

試験期間: 7 日間観察

試験方法: 10%EW を蒸留水で 1000 倍に希釈した液 0.1 mL を片眼の下部眼瞼結膜のう内へ投与した。

観察項目: 投与後 1 時間、1、2、3、4 および 7 日に角膜、虹彩および結膜の刺激性変化を Draize 法に従って観察した。

なお、各観察結果は以下の Draize 法によりスコアを算出し評価した。

部位	算出法	最高スコア
角膜	混濁グレード(4)×障害部面積グレード(4)×5	80
虹彩	虹彩の炎症グレード(2)×5	10
結膜	[発赤グレード(3)+浮腫グレード(4)+分泌物グレード(3)]×2	20
		計 110

( )内の数値は、グレードの各最高点を表わす。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

試験結果： 観察された刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

項目	最高 評点	適用後時間								
		1時間	1日	2日	3日	4日	7日			
非洗 眼群	動物 番号 2143	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	1	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0	0	0
	分泌物		3	1	0	0	0	0	0	
	動物 番号 2193	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	1	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0	0	0
	分泌物		3	0	0	0	0	0	0	
	動物 番号 2194	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0	0	0
結膜		発赤	3	0	0	0	0	0	0	
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0	
	分泌物	3	0	0	0	0	0	0		
動物 番号 2195	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	0	
		面積	4	0	0	0	0	0	0	
	虹彩		2	0	0	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	0	0	0	0	0	0	
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0	
分泌物		3	1	1	0	0	0	0		
動物 番号 2196	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	0	
		面積	4	0	0	0	0	0	0	
	虹彩		2	0	0	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	0	0	0	0	0	0	
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0	
分泌物		3	1	0	0	0	0	0		
動物 番号 2197	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	0	
		面積	4	0	0	0	0	0	0	
	虹彩		2	0	0	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	0	0	0	0	0	0	
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0	
分泌物		3	0	0	0	0	0	0		
合計*			660	8	6	0	0	0	0	
平均			110	1.3	1.0	0	0	0	0	

\*:各部位における評点に基づいて、各ウサギの評価点を次式に基づいて算出した:

角膜=程度×面積×5(最高80点);虹彩=虹彩評点×5(最高10点);

結膜=(発赤+浮腫+分泌物)×2(最高20点)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

角膜および虹彩の刺激性変化はみられなかった。

軽度の結膜の発赤又は分泌物が投与後 1 時間よりみられたが、投与後 2 日には消失した。結膜にみられた変化は、農林水産省の試験指針の基準によらずとも陰性であった。

以上の結果から、テブフェンピラド 10%EW の 1000 倍水希釈液のウサギの眼粘膜に対する刺激性は、Kay and Calandra の分類によるとごく軽度であるが\*、農林水産省の試験指針では刺激性なしと判定される\*\*。

---

\* Kay and Calandra の分類法に基づく“Minimally irritant”を示す。

\*\* 申請者注:テブフェンピラド 10%EW の 1000 倍水希釈液のウサギの眼粘膜に対する刺激性はないと申請者は判断した。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(3) 皮膚感作性

1) 10%水和剤

① モルモットにおける皮膚感作性試験

(資料 T-25)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1990 年

検体の純度: 10%水和剤  
[組成(仕込み値)、W/W]  
テブフェンピラド原体: 10.3%  
鉍物質微粉等: 89.7%

試験動物: Ibm: GOHI 系モルモット、1 群雌雄各 5 匹、又は雄 2 匹雌 3 匹  
雄 8 週齢(体重 346.7~434.6 g)、雌 9 週齢(体重 305.7~379.2 g)

試験期間: 惹起暴露終了後 48 時間

試験方法: Buehler 法

検体群: 感作、惹起ともに検体を雌雄各 5 匹に投与。

検体に対する対照群: 感作時には無処理で、惹起で検体を雌雄各 5 匹に投与。

陽性対照物質群: 感作、惹起ともにホルマリンを雌雄各 5 匹に投与。

陽性対照物質に対する対照群: 感作時には無処理で、惹起でホルマリンを雄 2 匹雌 3 匹に投与。

投与液濃度およびその設定根拠:

感作: 検体群および陽性対照物質群では剃毛した左腹側部の頭側(前部)に検体液又はホルマリン液を 6 時間閉塞貼布した(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 日に検体群およびその対照群では剃毛した左腹側部の尾側(後部)に検体液を 6 時間閉塞貼布した。同様に陽性対照物質群およびその対照群ではホルマリン液を閉塞貼布した。

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の有無を観察した。

陽性動物の判定: グレード 1 以上の有意な皮膚反応がみられた場合、皮膚感作性を陽性と判定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

試験結果： 観察された適用部位の変化は以下の表のとおりである。

群	惹起濃度	動物数	惹起後時間	紅斑の程度					陽性率
				0	0 <sup>-</sup>	1	2	3	
検体	25%	10	24時間	10	0	0	0	0	0%
			48時間	10	0	0	0	0	0%
検体への 対照群	25%	10	24時間	10	0	0	0	0	-
			48時間	10	0	0	0	0	-
陽性対照群	15%	10	24時間	1	2	6	1	0	90%
			48時間	2	0	7	1	0	80%
陽性対照群 への対照群	15%	5	24時間	5	0	0	0	0	-
			48時間	5	0	0	0	0	-

\*: 紅斑の程度は、以下の4段階のスケールで判定した。

グレード 皮膚反応

- 0 反応なし
- 0<sup>-</sup> グレード「1」に満たない極く軽度の紅斑
- 1 び漫性で軽度の紅斑または散在性で中程度の紅斑
- 2 び漫性で中程度の紅斑
- 3 高度の紅斑または浮腫を伴う紅斑

検体群およびその対照群、陽性対照物質に対する対照群では、いずれの観察時間においても有意な皮膚反応はみられなかった。一方、陽性対照物質群では10例中9例(陽性率90%)に有意な皮膚反応(グレード1および2)がみられた。

以上の結果から、テブフェンピラド水和剤のモルモットにおける皮膚感作性は陰性と判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

2) 10%乳剤

① モルモットにおける皮膚感作性試験

(資料 T-23)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1990 年

検体の純度: 10%EW

[組成(仕込み値)、W/W]

テブフェンピラド原体: 10.3%

水・界面活性剤等: 89.7%

試験動物: ダンキンハートレー系モルモット、1 群 雌 20 匹又は 10 匹  
8~9 週齢(体重 333~492 g)

試験期間: 惹起暴露終了後 72 時間観察

試験方法: Maximization 法

検体群: 感作、惹起ともに検体を 20 匹に投与

検体に対する対照群: 感作では溶媒を、惹起では検体を 20 匹に投与。

陽性対照物質群: 感作、惹起ともにホルマリンを 10 匹に投与。

陽性対照物質に対する対照群: 感作では溶媒を、惹起ではホルマリンを 10 匹に投与。

投与濃度およびその設定根拠:

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。

感作： 剃毛した肩部に各々次の3種類の液を皮内投与した。

群	投与液
検体群	FCA*(水溶液) — 0.1 mL
	0.25%検体液 — 0.1 mL
	0.25%検体液+FCA — 0.1 mL
検体に対する対照群	FCA(水溶液) — 0.1 mL
	水 — 0.1 mL
	FCA(水溶液) — 0.1 mL
陽性対照物質群	FCA(水溶液) — 0.1 mL
	0.1%ホルマリン液 — 0.1 mL
	0.1%ホルマリン液+FCA — 0.1 mL
陽性対照物質に対する対照群	FCA(水溶液) — 0.1 mL
	水 — 0.1 mL
	FCA(水溶液) — 0.1 mL

皮内投与後 7 日に検体群および陽性対照物質群では皮内投与部に検体液又はホルマリン液を 48 時間閉鎖貼布した。各対照群には検体又はホルマリンを含まない同様の閉塞貼布を行った。

惹起： 塗布による感作暴露終了後 14 日に、検体群およびその対照群では剃毛した左腹側部に検体液を 24 時間閉塞貼布した。同様に陽性対照物質群およびその対照群ではホルマリン液を閉塞貼布した。

観察項目： 惹起暴露終了後 24、48 および 72 時間に適用部位の紅斑および浮腫の有無を観察した。

陽性動物の判定： 検体群の各動物でみられた皮膚反応がその対照群でみられた最高の皮膚反応より明らかに上回っていた場合、皮膚感作性を陽性と判定した。

\* FCA: フロインドの完全アジュバント

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は以下の表のとおりである。

群	惹起濃度	動物数	惹起後時間	感作反応動物数*											陽性率
				紅斑／痂皮						浮腫					
				0	1	2	3	4	N	0	1	2	3	4	
検体	40%	20	24 時間	8	7	5	0	0	0	14	1	5	0	0	35%
			48 時間	7	7	4	1	0	1	11	3	3	3	0	
			72 時間	5	9	1	0	0	5	13	1	2	4	0	
	80%		24 時間	11	6	1	2	0	0	17	1	0	3	0	
			48 時間	9	7	2	0	0	2	15	1	2	3	0	
			72 時間	7	8	2	0	0	3	13	2	2	2	1	
検体への対照群	40%	20	24 時間	14	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-
			48 時間	15	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
			72 時間	14	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	80%		24 時間	15	2	3	0	0	0	16	2	2	0	0	
			48 時間	12	5	3	0	0	0	16	1	3	0	0	
			72 時間	14	3	3	0	0	0	16	1	3	0	0	
陽性対照群	1%	10	24 時間	0	3	6	0	0	1	1	3	5	1	0	100%
			48 時間	0	1	7	0	0	2	0	1	7	2	0	
			72 時間	0	5	3	0	0	2	0	6	2	2	0	
	5%		24 時間	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
			48 時間	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
			72 時間	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
陽性対照群への対照群	1%	10	24 時間	9	1	0	0	0	0	10	0	0	0	0	-
			48 時間	9	1	0	0	0	0	10	0	0	0	0	
			72 時間	9	1	0	0	0	0	10	0	0	0	0	
	5%		24 時間	9	1	0	0	0	0	10	0	0	0	0	
			48 時間	8	2	0	0	0	0	9	1	0	0	0	
			72 時間	9	1	0	0	0	0	9	1	0	0	0	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

\*:皮膚反応の程度は、以下の基準で判定した。

〈紅斑／痂皮形成〉

グレード	皮膚反応
0:	紅斑なし
1:	極く軽度の紅斑
2:	輪郭明瞭な紅斑
3:	中程度の紅斑
4:	高度の紅斑(真紅) ないし軽度の痂皮形成
N:	壊死

〈浮腫形成〉

グレード	皮膚反応
0:	浮腫なし
1:	極く軽度の浮腫 (辛うじて認知)
2:	輪郭明瞭な浮腫 (明瞭な隆起により周縁部位が識別)
3:	中程度の浮腫(約 1mm 膨隆)
4:	高度の浮腫 (膨隆が 1mm をこえ暴露範囲外に拡大)

検体群において、検体に対する対照群でみられた皮膚反応と比較した結果、20 例中 7 例を陽性と判定した。従って、陽性率(陽性動物／群の動物数×100)は 35%であった。一方、陽性対照物質群では、その対照群でみられた刺激性変化を上回る反応が 10 例中 10 例(陽性率 100%)にみられた。

以上の結果から、テブフェンピラド 10%EW のモルモットにおける皮膚感作性は陽性と判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

② モルモットにおける皮膚感作性試験

(資料 T-24)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1991 年

検体の純度: 10%EW

[組成(仕込み値)、W/W]

テブフェンピラド原体: 10.3%

鉱物質微粉等: 89.7%

試験動物: ダンキンハートレー系雌モルモット、1 群 19 匹又は 10 匹  
8~12 週齢(体重 341~460 g)

試験期間: 惹起暴露終了後 48 時間

試験方法: Buehler 法

検体群; 感作、惹起ともに検体を 19 匹に投与。

検体に対する対照群; 感作では検体を投与せず、惹起で検体を 10 匹に投与。

陽性対照物質群; 感作、惹起ともに DNCB\*を 10 匹に投与。

陽性対照物質に対する対照群; 感作では DNCB を投与せず、惹起で DNCB を 10 匹に投与。

投与液濃度およびその設定根拠;

感作; 検体群および陽性対照物質群では剃毛した左腹側部に検体液又は DNCB 液を 6 時間閉鎖貼布した(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 回感作暴露を同様に行った。各対照群には検体又は DNCB を含まない同様の閉塞貼付を行った。

惹起; 第 3 回感作暴露終了後 14 日に検体群およびその対照群では剃毛した右腹側部に、検体液を 6 時間閉塞貼布した。同様に陽性対照物質群およびその対照群では DNCB 液を閉塞貼布した。

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の有無を観察した。

陽性動物の判定: 検体群の各動物でみられた皮膚反応がその対照群でみられた最高の皮膚反応より明らかに上回っていた場合、皮膚感作性を陽性と判定した。

試験結果: 観察された適用部位の変化は以下の表のとおりである。

\* DNCB: 2, 4-ジニトロクロロベンゼン

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	惹起濃度	動物数	惹起後時間	感作反応動物数*				陽性率
				0	1	2	3	
検体	100%	19	24 時間	14	5	0	0	26%
			48 時間	19	0	0	0	
検体への 対照群	100%	10	24 時間	10	0	0	0	-
			48 時間	10	0	0	0	
陽性対照群	0.15%	10	24 時間	0	0	10	0	100%
			48 時間	0	2	8	0	
陽性対照群 への対照群	0.15%	10	24 時間	2	8	0	0	-
			48 時間	7	3	0	0	

\*: 皮膚反応の程度は、以下の 4 段階のスケールで判定した。

グレード	皮膚反応
0	反応なし
1	散発性の軽度紅斑
2	び漫性の中程度紅斑
3	高度の紅斑および浮腫

検体に対する対照群ではいずれの動物においても刺激性変化はみられなかった。検体群では 19 例中 5 例で軽度の紅斑がみられた。従って、陽性率(陽性動物/検査動物×100)は 26%であった。一方、陽性対照物質群では、その対照群でみられた刺激性変化を上回る反応が 10 例中 10 例(陽性率 100%)にみられた。

以上の結果から、テブフェンピラド 10%EW のモルモットにおける皮膚感作性は陽性と判断される。