

② 生体機能への影響に関する試験

1) 薬理試験

(資料 No. 毒 A38)

試験機関 :

[GLP 非対応]

報告書作成年 : 1984 年

検体の純度 :

マウス、ラット、ウサギの中枢神経系に対する作用

マウスにおける一般状態

供試動物 : ICR 系マウス、体重 28~33 g、一群雄各 3 匹

投与方法 : 検体を 0.5%CMC 生理食塩水溶液に懸濁して 50、100、500 mg/kg を腹腔内に投与し、一般状態を観察した。

結 果 : 全投与群でうずくまり、100 mg/kg 以上の投与群で歩行失調、正向反射の消失、体温低下、500 mg/kg 投与群で脱力が認められた。

ラットにおける一般状態

供試動物 : SD 系ラット、体重 170~220 g、一群雄各 3 匹

投与方法 : 検体を 0.5%CMC 生理食塩水溶液に懸濁して 100、500、750 mg/kg を腹腔内に投与し、一般状態を観察した。

結 果 : 100 mg/kg 投与群で歩行失調、呼吸数の低下及び体温低下、500 mg/kg 以上の投与群で脱力による腹臥、閉眼、尿失禁、呼吸数の低下、体温の低下、正向反射の消失等がみられた。750 mg/kg 投与群では 48 時間後に 3 匹共に死亡した。

マウスにおけるペントバルビタール睡眠延長作用

供試動物 : ICR 系マウス、体重 31~36 g、一群雄各 4~5 匹

投与方法 : ペントバルビタールナトリウムを生理食塩水に溶解して、50 mg/kg を腹腔内に投与し、15 分後に検体を 0.5%CMC 生理食塩水溶液に懸濁して 10、25、50 mg/kg を腹腔内に投与し、睡眠時間を測定した。対照群には検体の替りに生理食塩水を投与した。

結 果 : 25 mg/kg 以上の投与群で睡眠時間の延長がみられた。

マウスにおけるペンテトラゾール誘発痙攣に対する作用

供試動物 : ICR 系マウス、体重 25~32 g、一群雄各 5 匹

投与方法 : 検体を 0.5%CMC 生理食塩水溶液に懸濁して 50、75、100 mg/kg を腹腔内に投与し、30 分後にペンテトラゾール 100 mg/kg を腹腔内に投与し、強直性痙攣の発現するまでの時間及び生死をペンテトラゾール投与後 120 分まで観察した。対照群には検体懸濁液の替りに生理食塩水を投与した。

結 果 : 痙攣発現時間は投与量に応じて延長された。また、対照群では全例が死亡したのに対し、75 mg/kg 投与群では 5 匹中 1 匹のみ死亡、100

mg/kg 投与群では 5 匹全例生存した。

#### ウサギ、ラットの体温に対する作用

供試動物 : 日本白色種ウサギ、体重約 2.5 kg、一群雄各 1~3 匹  
SD 系ラット、体重 230~260 g、一群雄各 5 匹

投与方法 : 検体に少量の Tween 80 を加え、生理食塩水に懸濁してウサギには 50、100 及び 200 mg/kg を静脈内に投与、ラットには 500 mg/kg を腹腔内に投与し、直腸内温度を測定した。

結 果 : [ウサギ]

50 及び 100 mg/kg で体温低下が認められた。100 mg/kg では 2 匹中 1 匹が死亡、200 mg/kg では、投与直後に死亡が認められたため、1 例で試験を中止した。

[ラット]

500 mg/kg で体温低下を認めた。

#### ウサギの自然脳波（皮質脳波及び深部脳波）に対する作用

供試動物 : 日本白色種ウサギ、体重 3~4 kg、雄 5 匹（皮質脳波測定）、雄 6 匹（深部脳波測定）

投与方法 : エーテル麻酔下のウサギを固定し、気管に人工呼吸器を接続した後、頸静脈にガラミン（gallamine triethiodide）6 mg/kg を投与して不動化した。その後、脳を固定して手術して電極を埋め込み、無麻酔下で運動領、知覚領、視覚領において皮質脳波を、また、扁桃核、海馬において深部脳波を測定した。検体は少量の Tween 80 を加え、生理食塩水に懸濁して、皮質脳波の場合 5、10、50 mg/kg、深部脳波の場合 2.5、5、10、50 mg/kg を頸静脈に投与した。1 匹に複数用量投与する場合は、前の投与による影響が消失してから次の投与を行った。

結 果 : [皮質脳波]

検体 5~10 mg/kg 投与により、運動領及び知覚領に高電圧の大徐波がみられ、視覚領でもやや徐波化する傾向にあった。50 mg/kg 投与群でも大徐波は全域にわたって出現した。また、50 mg/kg では、紡錘波が見られ、5 及び 10 mg/kg 投与群でも同様の紡錘波がみられる事があった。

[深部脳波]

検体 2.5 mg/kg では脳波に変化は認められなかったが、5 mg/kg 以上の投与では海馬において規則的な覚醒波が消失し、徐波化する傾向にあった。

#### ウサギの呼吸、循環器系に対する作用

供試動物 : 日本白色種ウサギ、体重 3~3.5 kg、雄 6 匹

投与方法 : 検体に少量の Tween 80 を加え、生理食塩水に懸濁して 1、5、10、25、50 mg/kg をウレタン（1.5 g/kg 皮下投与）麻酔下のウサギの頸静脈内に投与し、血圧、心拍数、呼吸を測定した。1 匹に複数用量を投与し、

前の投与による影響が消失してから次の投与を行った。

結 果 : 検体は 1 mg/kg 及び 5 mg/kg で、血圧、心拍数、呼吸に対してほとんど影響を与えなかったが、10 mg/kg 以上では一過性の降圧、心拍数の減少を引き起こし、呼吸は浅くなった。

#### モルモットの自律神経系に対する作用

##### モルモットの摘出輸精管に対する作用

供試臓器 : ハートレイ系モルモット、体重約 300 g、雄の摘出輸精管 6 標本

方 法 : Tyrode 液を満たして通気したマグヌス装置に摘出輸精管をセットし、エピネフリン (濃度  $10^{-7}$  ~  $3 \times 10^{-5}$  g/mL) 及びアセチルコリン (濃度  $10^{-6}$  ~  $10^{-3}$  g/mL) による輸精管の収縮に対する検体の作用を検討した。検体のマグヌス管内における濃度は  $10^{-4}$ 、 $10^{-5}$  g/mL とした。一つの輸精管片に対して複数の用量の収縮薬を使用する場合は、前の収縮による影響が消失してから次の薬物を投与した。

結 果 : エピネフリン濃度を増加していったところ、対照群ではエピネフリンの  $10^{-7}$  g/mL から  $10^{-5}$  g/mL まで用量相関的に収縮が増強し、 $3 \times 10^{-5}$  g/mL で収縮が減弱した。一方、検体の  $10^{-5}$  g/mL 群では、エピネフリンの  $10^{-7}$  g/mL から  $10^{-5}$  g/mL まで対照群と同等に収縮が増強し、対照群で収縮減弱のみられた  $3 \times 10^{-5}$  g/mL でも収縮増強が認められた。 $10^{-4}$  g/mL では対照群と同等であり、検体の影響はみられなかった。アセチルコリンによる収縮には影響は認められなかった。

##### モルモットの摘出気管に対する作用

供試臓器 : ハートレイ系モルモット、体重約 300 g、雄の摘出気管 7 標本

方 法 : Jamieson の方法によって、アセチルコリン (濃度  $10^{-9}$  ~  $3 \times 10^{-5}$  g/mL) 及びヒスタミン (濃度  $10^{-7}$  ~  $10^{-4}$  g/mL) による気管平滑筋の収縮に対する検体の作用を  $10^{-4}$ 、 $10^{-5}$  g/mL の濃度で検討した。栄養液には Krebs-Henseleit 液を用い、絶えず酸素を通じた。

結 果 : アセチルコリンによる収縮は検体  $10^{-5}$  g/mL 以上でわずかに抑制された。ヒスタミンによる収縮には  $10^{-5}$  g/mL で増強がみられたが、 $10^{-4}$  g/mL では影響はみられなかった。

られない。しかし、モルモットの摘出輸精管に対する作用実験同様、 $10^{-5}$  g/mLでのみ収縮増強がみられた原因は不明である。

#### モルモットの消化器系に対する作用

##### モルモットの摘出回腸に対する作用

供試臓器 : ハートレイ系モルモット、体重約 300 g、雄の摘出回腸 8 標本

方 法 : Tyrode 液を満たして通気したマグヌス装置に摘出回腸をセットし、アセチルコリン (濃度  $10^{-7}$  g/mL)、ヒスタミン (濃度  $10^{-7}$  g/mL) 及び塩化バリウムによる腸管の収縮に対する検体の作用を検討した。検体は Tween 80 を少量加えて、Tyrode 液中に懸濁し、収縮薬を加える 2 分前に  $10^{-3}$ 、 $10^{-4}$ 、 $10^{-5}$  g/mL となるようにマグヌス管に注入した。収縮薬は累積投与法により適用した。一つの腸管片に対しては複数の収縮薬を使用し、前の収縮による影響が消失してから次の薬物を投与した。

結 果 : 検体はアセチルコリン、ヒスタミン、塩化バリウムで引き起こされる管の収縮を  $10^{-5}$  g/mL 以上で抑制した。

#### ウサギの骨格筋に及ぼす作用

供試動物 : ニュージーランド白色種ウサギ、体重約 3 kg、雄 8 匹

投与方法 : ウレタン (1.5 g/kg 皮下投与) 麻酔下、ウサギの腓骨神経と前脛骨筋を露出させ、腓骨神経の電気刺激による前脛骨筋の収縮を測定した。また、同時に血圧、心拍数、呼吸も測定した。検体は少量の Tween 80 を加え、生理食塩水に懸濁して 10、30、50 mg/kg を頸静脈内に投与した。1 匹に複数用量投与する場合は、前の投与による影響が消失してから次の投与を行った。

結 果 : 検体は 30 mg/kg で筋の収縮力を増強した。50 mg/kg でウサギは死亡したが、30 mg/kg の時と同様に筋収縮力は増強した。10 mg/kg では筋収縮力に対して影響を与えない場合と、やや増強する場合があった。

以上の試験結果より、本剤 50~100 mg/kg の腹腔内投与によりマウスまたはラットで歩行失調などがみられ、さらに高用量では脱力、体温低下、呼吸数減少などの症状がみられた。マウスにおいて 25 mg/kg 以上の腹腔内投与でペントバルビタール睡眠時間の延長、50 mg/kg 以上の腹腔内投与でペンテトゾール誘発痙攣の抑制が認められ、さらに、本剤はウサギやラットの体温を低下させた。以上のことから、本剤は中枢神経系に対して抑制的に作用していると考えられる。本剤を投与したウサギ脳波の所見もこれを裏付けるものであった。

また、本剤は麻酔下のウサギにおいて 10 mg/kg の静脈内投与で急性の血圧低下や心拍数減少を引き起こし、30 mg/kg 以上の静脈内投与で骨格筋の収縮力を増強し、アセチルコリン、ヒスタミン、塩化バリウムによるモルモット摘出回腸の収縮を  $10^{-5}$ ~ $10^{-3}$  g/mL で抑制した。モルモット摘出尿管に対しては、アセチルコリンによる収縮を  $10^{-5}$ ~ $10^{-4}$  g/mL で抑制した。モルモット摘出輸精管に対しては、 $10^{-4}$  g/mL で影響がなかった。

トリフルミゾールの「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	動物種	投与経路 (溶媒)	投与量 (mg/kg)	動物数 /群	作用量 (mg/kg)	無作用量 (mg/kg)	結果の概要	
一般状態	マウス	腹腔内 (0.5% CMC生理 食塩水)	50、100、 500	雄 3	50	<50	全投与群でうずく まり、100 mg/kg 以 上で歩行失調、正向 反射の消失、体温低 下、500 mg/kg で脱 力が認められた。	
	ラット	腹腔内 (0.5% CMC生理 食塩水)	100、 500、750	雄 3	100	<100	100 mg/kg で歩行失 調、呼吸数及び体温 の低下、500 mg/kg 以上で脱力による 腹臥、閉眼、尿失禁、 呼吸数低下、体温低 下、正向反射の消失 等がみられた。750 mg/kg では3匹全例 が死亡した。	
中枢 神経 系	睡眠時間延長 (ペンタバルビ タル睡眠)	マウス	腹腔内 (0.5% CMC生理 食塩水)	0、10、 25、50	雄 4~5	25	10	25 mg/kg 以上で睡 眠時間の延長がみ られた。
	ペンテトラゾール 誘発痙攣	マウス	腹腔内 (0.5% CMC生理 食塩水)	0、50、 75、100	雄 5	50	<50	50 mg/kg 以上でペ ンテトラゾール誘 発痙攣を抑制した。 死亡率は0及び50 mg/kg で5/5例、75 mg/kg で1/5例、100 mg/kg で0/5例であ り75 mg/kg 以上で 低下した。
	体温	ウサギ	静脈内 (Tween 80 を含 有する 生理食 塩水)	0、50、 100、200	雄 1~3	50	<50	50 mg/kg 以上で体 温低下が認められ た。100 mg/kg で1/2 例、200 mg/kg で1/1 例が死亡した。
	ラット	腹腔内 (Tween 80 を含 有する 生理食 塩水)	0、500	雄 5	500	<500	500 mg/kg で体温低 下を認めた。また、 1/5例が死亡した。	

トリフルミゾールの「生体の機能に及ぼす影響に関する試験」の総括表（続き）

試験項目	動物種	投与経路 (溶媒)	投与量 (mg/kg)	動物数 /群	作用量 (mg/kg)	無作用量 (mg/kg)	結果の概要	
中枢神経系	自然脳波 (皮質脳波)	ウサギ (ガラミン不 動化)	静脈内 (Tween 80を含有 する生理 食塩水)	5、10、50	雄 5	5	<5	5、10 mg/kg で運動 領及び知覚領に、50 mg/kg では視覚領で も高電圧の大徐波 がみられた。
	自然脳波 (深部脳波)	ウサギ (ガラミン不 動化)	静脈内 (Tween 80を含有 する生理 食塩水)	2.5、5、 10、50	雄 6	5	2.5	5 mg/kg 以上で海馬 において規則的な 覚醒波が消失し、徐 波化する傾向がみ られた。
呼吸器・ 循環器系	血圧、心拍 数、呼吸	ウサギ (麻醉下)	静脈内 (Tween 80を含有 する生理 食塩水)	1、5、10、 25、50	雄 6	10	5	10 mg/kg 以上の投 与で一過性の降圧、 心拍数の減少を引 き起こし、呼吸は浅 くなった。
自律神経系	摘出輸精管	モムット	<i>in vitro</i> (Tyrode 液)	$1 \times 10^{-5}$ 、 $1 \times 10^{-4}$ g/mL	雄 6 標 本/試験	$>1 \times 10^{-4}$ g/mL	$1 \times 10^{-4}$ g/mL	$10^{-4}$ g/mL で影響が なかった。
	摘出気管	モムット	<i>in vitro</i> (Krebs- Henseleit 液)	$1 \times 10^{-5}$ 、 $1 \times 10^{-4}$ g/mL	雄 7 標 本/試験	$1 \times 10^{-5}$ g/mL	$<1 \times 10^{-5}$ g/mL	$10^{-5}$ g/mL 以上でア セチルコリンによる 収縮を抑制した。 $10^{-4}$ g/mL でヒスタ ミンによる収縮に 影響がなかった。
消化器系	摘出回腸	モムット	<i>in vitro</i> (Tween 80を含有 する Tyrode液)	$1 \times 10^{-5}$ 、 $1 \times 10^{-4}$ 、 $1 \times 10^{-3}$ g/mL	雄 8 標 本/試験	$1 \times 10^{-5}$ g/mL	$<1 \times 10^{-5}$ g/mL	$10^{-5}$ g/mL 以上でア セチルコリン、ヒス タミン、塩化バリウ ムによる収縮を抑制 した。
骨格筋	ウサギ (麻醉下)	静脈内 (Tween 80を含有 する生理 食塩水)	10、30、 50	雄 8	30	10	30 mg/kg 以上で筋 の収縮力を増強し た。50 mg/kg では死 亡が認められた。	

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。



本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。



本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

## 2. 原体中混在物及び代謝物を用いた試験成績

### ①急性経口毒性試験

1) 代謝物                      のラットにおける急性経口毒性試験                      (資料 No. 毒 B1)

試験機関 :

[GLP 非対応]

報告書作成年 : 1984 年

検 体 :

検体の純度 :

供試動物 : Slc : SD 系ラット、6 週齢

体重 : 雄 150~192 g、雌 112~133 g、1 群雄 10 匹雌 5 匹

観察期間 : 投与後 14 日間観察

投与方法 : 検体に Tween 80 を少量加えた後、蒸留水に懸濁させ、ラット用胃ゾンデを用いて強制経口投与した。投与前 1 晩は絶食させた。

観察・検査項目 : 中毒症状および生死を 14 日間観察した。投与直前、投与後 1、2、3、7、14 日目に全生存動物の体重を測定した。死亡動物および試験終了時の全生存動物を解剖し、肉眼的病理検査を行った。

結 果 : 雄の LD<sub>50</sub> 値は Probit 法、雌の LD<sub>50</sub> 値は Van der Waerden 法を用いて計算した。

投 与 方 法	経 口
投与量 (mg/kg)	雄 3471, 4167, 5000, 6000, 7200, 8640 雌 2785, 3482, 4352, 5440, 6800, 8500
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 5882 (5729~6132) 雌 3405 (2965~3910)
死亡開始および終了時間	投与開始 3 時間から開始 投与後 3 日に終了
症状発現および消失時間	投与開始 10 以内に発現 投与後 4 日に消失
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	—

中毒症状として、自発運動低下、脱力、腹臥位、歩行失調等がみられ、雌ではその他に呼吸緩徐、反応性低下、正向反射低下等もみられた。

剖検では雌雄の死亡動物に腸管・膀胱の出血が、雌では膀胱膨満も認められた。

高投与群では体重減少がみられた。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

2) 代謝物                      のラットにおける急性経口毒性試験                      (資料 No. 毒 B1)

試験機関 :

[GLP 非対応]

報告書作成年 : 1984 年

検 体 :

検体の純度 :

供試動物 : Slc : SD 系ラット、6 週齢

体重 : 雄 127~140 g、雌 110~127 g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間 : 投与後 14 日間観察

投与方法 : 検体に Tween 80 を少量加えた後、蒸留水に懸濁させ、ラット用胃ゾンデを用いて強制経口投与した。投与前 1 晩は絶食させた。

観察・検査項目 : 中毒症状および生死を 14 日間観察した。投与直前、投与後 1、2、3、7、14 日目に全生存動物の体重を測定した。死亡動物および試験終了時の全生存動物を解剖し、肉眼的病理検査を行った。

結 果 :

投 与 方 法	経 口
投与量 (mg/kg)	雄 500, 1000, 2000 雌 1000, 2000, 3000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雄 >2000 雌 >3000
死亡開始および終了時間	投与開始 1 日に開始 投与後 1 日に終了
症状発現および消失時間	投与開始 10 分から発現 投与後 1 日に消失
死亡例が認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雄 2000 雌 2000

中毒症状として、自発運動低下、脱力、腹臥位、歩行失調等がみられた。雄では反応性低下、正向反射低下もみられた。

剖検では異常は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

3) 代謝物                      のラットにおける急性経口毒性試験                      (資料 No. 毒 B1)

試験機関 :

[GLP 非対応]

報告書作成年 : 1984 年

検 体 :

検体の純度 :

供試動物 : Slc : SD 系ラット、6 週齢

体重 : 雄 150~180 g、雌 113~137 g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間 : 投与後 14 日間観察

投与方法 : 検体に Tween 80 を少量加えた後、蒸留水に懸濁させ、ラット用胃ゾンデを用いて強制経口投与した。投与前 1 晩は絶食させた。

観察・検査項目 : 中毒症状および生死を 14 日間観察した。投与直前、投与後 1、2、3、7、14 日目に全生存動物の体重を測定した。死亡動物および試験終了時の全生存動物を解剖し、肉眼的病理検査を行った。

結 果 :

投 与 方 法	経 口
投与量 (mg/kg)	雄 500, 1000, 2000 雌 1000, 2000, 3000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雄 >2000 雌 2000~3000
死亡開始および終了時間	投与開始 1 日から開始 投与後 2 日に終了
症状発現および消失時間	投与開始 10 分から発現 投与後 2 日に消失
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 2000 雌 2000

中毒症状として、自発運動低下、脱力、腹臥位、歩行失調、反応性低下、正向反射低下等がみられ、雌ではその他に呼吸緩徐および体温低下もみられた。

剖検では雌の死亡動物に腸管の出血が見られた。

雌の高投与群では体重減少が認められた。

4) 代謝物                      のラットにおける急性経口毒性試験                      (資料 No.毒 B1)

試験機関 :

[GLP 非対応]

報告書作成年 : 1984 年

検 体 :

検体の純度 :

供試動物 : Slc : SD 系ラット、6 週齢

体重 : 雄 155~175 g、雌 116~135 g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間 : 投与後 14 日間観察

投与方法 : 検体に Tween 80 を少量加えた後、蒸留水に懸濁させ、ラット用胃ゾンデを用いて強制経口投与した。投与前 1 晩は絶食させた。

観察・検査項目 : 中毒症状および生死を 14 日間観察した。投与直前、投与後 1、2、3、7、14 日目に全生存動物の体重を測定した。死亡動物および試験終了時の全生存動物を解剖し、肉眼的病理検査を行った。

結 果 :

投 与 方 法	経 口
投与量 (mg/kg)	雄 500, 1000, 2000 雌 1000, 2000, 3000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雄 約 1000 雌 約 1000
死亡開始および終了時間	投与開始 30 分から開始 投与後 2 日に終了
症状発現および消失時間	投与開始 10 分から発現 投与後 2 日に消失
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 500 雌 なし

中毒症状として、自発運動低下、脱力、腹臥位、歩行失調、反応性低下、正向反射低下がみられた。

剖検では死亡動物に胃・腸管の出血がみられた。

体重は投与後 1 または 2 日に減少が認められた。



5) 代謝物                      のラットにおける急性経口毒性試験                      (資料 No. 毒 B1)

試験機関 :

[GLP 非対応]

報告書作成年 : 1984 年

検 体 :

検体の純度 :

供試動物 : Slc : SD 系ラット、6 週齢

体重 : 雄 150~165 g、雌 112~134 g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間 : 投与後 14 日間観察

投与方法 : 検体に Tween 80 を少量加えた後、蒸留水に懸濁させ、ラット用胃ゾンデを用いて強制経口投与した。投与前 1 晩は絶食させた。

観察・検査項目 : 中毒症状および生死を 14 日間観察した。投与直前、投与後 1、2、3、7、14 日目に全生存動物の体重を測定した。試験終了時の全生存動物を解剖し、肉眼的病理検査を行った。

結 果 :

投 与 方 法	経 口
投与量 (mg/kg)	雄 500, 1000, 2000 雌 1000, 2000, 3000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雄 >2000 雌 >3000
死亡開始および終了時間	死亡例なし
症状発現および消失時間	投与開始 3 時間から発現 投与後 3 日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 2000 雌 2000
死亡例が認められなかった最 高投与量 (mg/kg)	雄 2000 雌 3000

中毒症状として、自発運動低下、脱力、歩行失調がみられ、雌ではその他に腹臥位、反応性低下、正向反射低下、尿失禁および体温低下もみられた。

剖検では異常は認められなかった。

高投与群では 2 日目に雌雄に体重減少が認められた。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

6) 代謝物                      のラットにおける急性経口毒性試験                      (資料 No. 毒 B1)

試験機関 :

[GLP 非対応]

報告書作成年 : 1984 年

検 体 :

検体の純度 :

供試動物 : Slc : SD 系ラット、6 週齢

体重 : 雄 150~166 g、雌 107~127 g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間 : 投与後 14 日間観察

投与方法 : 検体に Tween 80 を少量加えた後、蒸留水に懸濁させ、ラット用胃ゾンデを用いて強制経口投与した。投与前 1 晩は絶食させた。

観察・検査項目 : 中毒症状および生死を 14 日間観察した。投与直前、投与後 1、2、3、7、14 日目に全生存動物の体重を測定した。死亡動物および試験終了時の全生存動物を解剖し、肉眼的病理検査を行った。

結 果 :

投 与 方 法	経 口
投与量 (mg/kg)	雄 500, 1000, 2000 雌 1000, 2000, 3000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雄 >2000 雌 >3000
死亡開始および終了時間	投与開始 2 日から開始 投与後 2 日に終了
症状発現および消失時間	投与開始 10 分から発現 投与後 2 日に消失
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 2000 雌 2000

中毒症状として、自発運動低下、脱力、腹臥位、歩行失調、反応性低下、正向反射低下等がみられた。

剖検では異常は認められなかった。

高投与群では体重減少が認められた。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

7) 代謝物                      のラットにおける急性経口毒性試験                      (資料 No. 毒 B1)

試験機関 :

[GLP 非対応]

報告書作成年 : 1984 年

検 体 :

検体の純度 :

供試動物 : Slc : SD 系ラット、6 週齢

体重 : 雄 148~175 g、雌 105~128 g、1 群雌雄各 10 匹

観察期間 : 投与後 14 日間観察

投与方法 : 検体に Tween 80 を少量加えた後、蒸留水に懸濁させ、ラット用胃ゾンデを用いて強制経口投与した。投与前 1 晩は絶食させた。

観察・検査項目 : 中毒症状および生死を 14 日間観察した。投与直前、投与後 1、2、3、7、14 日目に全生存動物の体重を測定した。死亡動物および試験終了時の全生存動物を解剖し、肉眼的病理検査を行った。

結 果 : LD<sub>50</sub> 値は Probit 法を用いて計算した。

投 与 方 法	経 口
投与量 (mg/kg)	雄 3471, 4167, 5000, 6000, 7200 雌 1561, 2107, 2845, 3841, 5185, 7000
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 4987 (4887~5087) 雌 2131 (1398~2874)
死亡開始および終了時間	投与開始 1 日から開始 投与後 5 日に終了
症状発現および消失時間	投与開始 10 分以内に発現 投与後 5 日に消失
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 3471 雌 なし

中毒症状として、自発運動低下、脱力、腹臥位、歩行失調がみられ、雌ではその他に反応性低下、正向反射低下、尿失禁、流涙、呼吸緩徐、体温低下等がみられた。

剖検では、死亡動物の胃、腸管に出血がみられ、雌では膀胱膨満も見られた。

高用量群では体重減少がみられた。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

8) 代謝物                      のラットにおける急性経口毒性試験                      (資料 No. 毒 B1)

試験機関 :

[GLP 非対応]

報告書作成年 : 1984 年

検 体 :

検体の純度 :

供試動物 : Slc : SD 系ラット、6 週齢

体重 : 雄 141~166 g、雌 110~132 g、1 群雌雄各 10 匹

観察期間 : 投与後 14 日間観察

投与方法 : 検体に Tween 80 を少量加えた後、蒸留水に懸濁させ、ラット用胃ゾンデを用いて強制経口投与した。投与前 1 晩は絶食させた。

観察・検査項目 : 中毒症状および生死を 14 日間観察した。投与直前、投与後 1、2、3、7、14 日目に全生存動物の体重を測定した。死亡動物および試験終了時の全生存動物を解剖し、肉眼的病理検査を行った。

結 果 : LD<sub>50</sub> 値は Probit 法を用いて計算した。

投 与 方 法	経 口
投与量 (mg/kg)	雄 1077, 1400, 1820, 2367, 3077, 4000 雌 942, 1225, 1593, 2071, 2629, 3500
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 1935 (1651~2261) 雌 2144 (1894~2429)
死亡開始および終了時間	投与開始 3 時間から開始 投与後 3 日に終了
症状発現および消失時間	投与開始 10 分から発現 投与後 4 日に消失
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 1077 雌 1225

中毒症状として、自発運動低下、脱力、腹臥位、歩行失調、反応性低下、正向反射低下、尿失禁、流涙、呼吸緩徐、体温低下等がみられた。

剖検では死亡動物の腸管に出血がみられた。

高投与群では体重減少がみられた。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

9) 代謝物                      のラットにおける急性経口毒性試験                      (資料 No. 毒 B1)

試験機関 :

[GLP 非対応]

報告書作成年 : 1984 年

検 体 :

検体の純度 :

供試動物 : Slc : SD 系ラット、6 週齢

体重 : 雄 142~168 g、雌 110~130 g、1 群雌雄各 10 匹

観察期間 : 投与後 14 日間観察

投与方法 : 検体をプロピレングリコールに溶解させ、ラット用胃ゾンデを用いて強制経口投与した。投与前 1 晩は絶食させた。

観察・検査項目 : 中毒症状および生死を 14 日間観察した。投与直前、投与後 1、2、3、7、14 日目に全生存動物の体重を測定した。死亡動物および試験終了時の全生存動物を解剖し、肉眼的病理検査を行った。

結 果 : LD<sub>50</sub> 値は Probit 法用いて計算した。

投 与 方 法	経 口
投与量 (mg/kg)	雄 655, 819, 1024, 1280, 1600, 2000 雌 402, 482, 579, 694, 833, 1000
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 961 (872~1060) 雌 771 (711~839)
死亡開始および終了時間	投与開始 3 時間から開始 投与後 3 日に終了
症状発現および消失時間	投与開始 10 分から発現 投与後 3 日に消失
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 655 雌 482

中毒症状として、自発運動低下、脱力、腹臥位、歩行失調、反応性低下、正向反射低下、呼吸緩徐等がみられた。

剖検では、死亡動物に腸管内出血がみられ、雄では膀胱膨満、腹水も認められた。

体重では投与後 1 日に減少が認められた。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

10) 代謝物                      のラットにおける急性経口毒性試験                      (資料 No.毒 B1)

試験機関 :

[GLP 非対応]

報告書作成年 : 1984 年

検 体 :

検体の純度 :

供試動物 : Slc : SD 系ラット、6 週齢

体重 : 雄 140~165 g、雌 120~145 g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間 : 投与後 14 日間観察

投与方法 : 検体をオリーブ油に溶解させ、ラット用胃ゾンデを用いて強制経口投与した。投与前 1 晩は絶食させた。

観察・検査項目 : 中毒症状および生死を 14 日間観察した。投与直前、投与後 1、2、3、7、14 日目に全生存動物の体重を測定した。死亡動物および試験終了時の全生存動物を解剖し、肉眼的病理検査を行った。

結 果 :

投 与 方 法	経 口
投与量 (mg/kg)	雄 500, 1000, 2000 雌 1000, 2000, 3000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雄 >2000 雌 >3000
死亡開始および終了時間	投与開始 1 日から開始 投与後 1 日に終了
症状発現および消失時間	投与開始 30 分から発現 投与後 1 日に消失
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 2000 雌 2000

中毒症状として、自発運動低下、反応性低下、脱力、歩行失調がみられた。

剖検では異常は認められなかった。

体重は雄の高投与群で減少がみられた。

11) 原体混在物                      のラットにおける急性経口毒性試験                      (資料 No.毒 B2)

試験機関 :

[GLP 非対応]

報告書作成年 : 1984 年

検 体 :

検体の純度 :

供試動物 : Slc : SD 系ラット、6 週齢

体重 : 雄 162~179 g、雌 118~130 g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間 : 投与後 14 日間観察

投与方法 : 検体に Tween80 を少量添加して蒸留水に懸濁し、ラット用胃ゾンデを用いて強制経口投与した。投与前 1 晩は絶食させた。

観察・検査項目 : 中毒症状および生死を 14 日間観察した。投与直前、投与後 1、2、3、7、14 日目に全生存動物の体重を測定した。死亡動物および試験終了時の全生存動物を解剖し、肉眼的病理検査を行った。

結 果 :

投 与 方 法	経 口
投与量 (mg/kg)	雄 500, 1000, 2000 雌 1000, 2000, 3000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雄 >2000 雌 約 3000
死亡開始および終了時間	死亡は雌のみで、投与開始 2 日後
症状発現および消失時間	投与開始 20 分後から発現 投与後 4 日目に消失
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 2000 雌 2000

中毒症状として、自発運動低下、反応性低下、正向反射低下、脱力、歩行失調、うずくまり、体温低下、尿失禁、下痢、流涙および呼吸緩徐がみられた。

剖検では、死亡動物の腸管と膀胱粘膜に出血が見られた。

体重は、雌の高投与群で投与後 1 日目に低下し、その後は増加に転じた。

12) 原体混在物 のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 No. 毒 B2)

試験機関 :

[GLP 非対応]

報告書作成年 : 1984 年

検 体 :

検体の純度 :

供試動物 : Slc : SD 系ラット、6 週齢

体重 : 雄 139~149 g、雌 116~130 g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間 : 投与後 14 日間観察

投与方法 : 検体に Tween80 を少量添加して蒸留水に懸濁し、ラット用胃ゾンデを用いて強制経口投与した。投与前 1 晩は絶食させた。

観察・検査項目 : 中毒症状および生死を 14 日間観察した。投与直前、投与後 1、2、3、7、14 日目に全生存動物の体重を測定した。死亡動物および試験終了時の全生存動物を解剖し、肉眼的病理検査を行った。

結 果 :

投 与 方 法	経 口
投与量 (mg/kg)	雄 500, 1000, 2000 雌 1000, 2000, 3000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雄 >2000 雌 >3000
死亡開始および終了時間	死亡発生なし
症状発現および消失時間	投与開始 20 分後から発現 投与後 2 日目に消失
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 2000 雌 3000

中毒症状として、自発運動低下、反応性低下、うずくまり、歩行失調がみられた。

剖検では異常は認められなかった。

体重には異常は見られなかった。



本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

② 90日間反復経口投与毒性試験

(1) 植物中代謝物のラットを用いた飼料混入投与による (資料 No. 毒 B3)  
90日間反復経口投与毒性試験

試験機関：

[GLP 非対応]

報告書作成年：1984年

試験目的：

検体の純度：

供試動物：CD (SD) 系ラット (6週齢)、1群雌雄各 15匹  
投与開始時平均体重 雄 180.2 g、雌 146.4 g

投与期間：3カ月 (1983年10月25日～1984年1月31日)

投与方法：FM-6-1を粉砕して、0、50、200、800、3,200 ppmの濃度で飼料に混入し、3カ月間にわたって随時摂食させた。を混入した飼料は月1回調製した。

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態および生死を毎日観察した。

検体投与によると思われる症状の発現は認められなかった。800 ppm 群の雄1匹は11週目に気管支肺炎のため死亡し、さらに対照群、200 ppm 群および800 ppm 群の各雄1匹は過長な切歯による口蓋潰瘍のため屠殺したがいずれも投与とは無関係と考えられる。

体重変化；週1回体重を測定した。

投与と相関のある体重増加の抑制は認められなかった。

摂餌量および食餌効率；週1回ケージ毎に摂餌量を求め、食餌効率を算出した。

摂餌量および食餌効率に特に異常は認められなかった。

摂取量；投与期間中の平均 摂取量は以下のとおりであった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

投与量 (ppm)		50	200	800	3,200
摂取量 (mg/kg/day)	雄	3.1	13.1	53.1	206.5
	雌	3.6	14.4	59.0	232.2

飲水量；5 および 10 週目に 24 時間の飲水量を測定した。

飲水量に異常は認められなかった。

血液学的検査；検査は 1.5 および 3 カ月目に行った。検査は各群雌雄 10 匹ずつを用いた。血液は眼窩静脈叢より採血し、以下の項目について検査した。

赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球色素量(MCH)、平均赤血球色素濃度(MCHC)、血小板数、総白血球数、白血球分画

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	投与量 (ppm)	50		200		800		3,200	
	検査時期 (月)	1.5	3	1.5	3	1.5	3	1.5	3
雄	赤血球			↓95					
	ヘマトクリット値	↓96	↓94	↓94	↓95			↓95	
	ヘモグロビン濃度	↓96		↓95	↓95			↓95	
	MCH								↓97
	総白血球数								↓77
	好中球数							↑154	
	単球数						↓20		
雌	ヘマトクリット値							↓95	
	ヘモグロビン濃度							↓93	
	好中球数						↓67		↓71
	リンパ球数						↑105		

対照群との有意差検定は t 検定を用いて行った (↑↓: P < 0.05, ↑↑: P < 0.01)。

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したものの。

これらの雌雄における変化はいずれも一時的なものであり、投与との関連はないものと考えられる。

血液生化学検査；検査は 1.5 および 3 カ月目に行った。1.5 カ月目の検査は各群雌雄 10 匹を用い、3 カ月目の検査には全生存動物を用いた。血液はラットを 1 晩絶食後頸動脈より採血し、血清 (3 カ月目の LDH は血漿) を用いて以下の項目について測定した。

糖、BUN、クレアチニン、総コレステロール、総蛋白、アルブミン、A/G 比、総ビリルビン、Na、K、Cl、Ca、P、ALP、LDH、GPT、GOT、ChE、γ-グルタミルトランスフェラーゼ

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	投与量 (ppm)	50		200		800		3,200	
	検査時期 (月)	1.5	3	1.5	3	1.5	3	1.5	3
雄	BUN				↓86		↓82	↑121	
	総コレステロール								↑121
	Ca					↓97			
	P		↑111		↑113				
	ALP								
	ChE						↓82		
雌	Na								↓99
	K			↓90					
	P		↑113						
	ALP	↑136	↑129	↑122					
	ChE	↑137		↑143		↑132			

対照群との有意差検定はt検定を用いて行った (↑↓: P<0.05、↑↓: P<0.01)。  
表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

上記のように種々の項目で統計学的な有意差がみられたが、これらの変化はいずれも正常範囲内の値であり、投与量との関連はないものと考えられた。

尿検査；投与終了前に各群雌雄10匹ずつについて（沈渣のみ各群雌雄5匹ずつ）絶食下で24時間尿を集め、以下の項目について検査した。

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

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄				雌				
	投与量 (ppm)	50	200	800	3,200	50	200	800	3,200
尿比重									↑101.2

対照群との有意差検定はt検定を用いて行った (↑: P<0.05)。  
表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

3,200 ppm 群雌で軽度な尿比重の増加が認められた他、特に異常は認められなかった。

眼科学的検査；投与開始直後および1.5カ月目に対照群と3,200 ppm 群雌雄について眼底検査を行ったが、異常は認められなかった。

臓器重量；投与終了時の全屠殺ラットについて以下の臓器重量を測定し、さらに対体重比を算出した。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

脳、下垂体、甲状腺、胸腺、心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、  
精巣または卵巣

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		50	200	800	3,200	50	200	800	3,200
下垂体	重量						111		
	対体重比						↑114		
甲状腺	重量	95		↓87	90				
	対体重比	↓89		89	↓89				
胸腺	重量						↓80		
	対体重比						↓84		
心臓	重量						102		
	対体重比						↑106		
肺	重量					↓88	↓84	↓88	↓87
	対体重比					↓90	↓87	91	↓90
肝臓	重量				104		106	105	↑108
	対体重比				↑107		↑110	↑110	↑112
脾臓	重量			↓85					
	対体重比			92					
右腎臓	重量								106
	対体重比								↑110
左腎臓	重量				104			104	105
	対体重比				↑107			↑109	↑109
右副腎	重量			94					↑115
	対体重比			↑114					↑115
左副腎	重量				110				↑114
	対体重比				↑114				↑115

対照群との有意差検定はt検定を用いて行った (↑↓: P<0.05, ↑↑↓↓: P<0.01)。  
表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

以上のように種々の臓器に有意差がみられたが、肝臓および副腎の重量あるいは対体重比の増加が投与量に依存した変化と考えられる。

肝臓では、3,200 ppm 群雌の重量と対体重比の増加が認められた。800 ppm および 200 ppm 群雌および 3,200 ppm 群雄でも対体重比の増加が認められたが、これらは同群の体重が対照群に比し、低値であることによるものであり、投与による影響とは考えられない。

副腎では 3,200 ppm 群雌において両側性の重量および対体重比増加が認められた。同群雄では対体重比の増加 (片側) がみられたにすぎず、これは投与による影響とは考えられない。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

肉眼的病理検査；投与終了時に全生存動物を屠殺解剖し、剖検した。

眼球（破裂等）、切歯（過長歯）、口蓋（潰瘍）、胸腺（赤色部位）等が対照群を含む全群で散見されたが、投与と関連あると思われる病変は認められず、いずれも偶発的なものと考えられる。

病理組織学的検査；全ラットについて以下の臓器または組織を観察した。

すべての肉眼的異常部位、脳、眼球、ハーダー腺、脳下垂体、甲状腺、胸腺、副腎、心臓、大動脈、肺、気管、唾液腺、肝臓、膵臓、食道、胃、腸管、腎臓、膀胱、前立腺、精巣、精巣上体、卵巣、子宮、脾臓、リンパ節、骨髄、筋肉、皮膚、乳腺、関節

認められた主な所見の発現頻度を下表に示す。

性別	投与量 (ppm)		0	50	200	800	3,200
雄	臓器	所見\検査動物数	15	15	15	15	15
	口蓋	潰瘍	1 (3.0)	0 (0.0)	2 (3.5)	2 (2.5)	2 (2.5)
	肝臓	小肉芽腫	5 (1.0)	4 (1.0)	4 (1.0)	2 (1.0)	6 (1.0)
	腎臓	腎症	8 (1.1)	11 (1.0)	10 (1.0)	9 (1.0)	13 (1.1)
	胸腺	出血	7 (1.4)	6 (1.7)	7 (1.4)	5 (1.6)	4 (1.0)
	ハーダー腺	急性炎症	1 (1.0)	2 (1.0)	3 (1.0)	4 (1.5)	4 (1.5)
雌	臓器	所見\検査動物数	15	15	15	15	15
	肝臓	小肉芽腫	6 (1.2)	4 (1.0)	3 (1.3)	7 (1.0)	4 (1.0)
	腎臓	腎症	1 (1.0)	2 (1.0)	3 (1.0)	5 (1.0)	1 (1.0)
		石灰沈着	1 (1.0)	4 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	3 (1.0)
	胸腺	出血	5 (1.0)	8 (1.1)	6 (1.3)	5 (1.0)	4 (1.3)
	ハーダー腺	急性炎症	3 (1.0)	3 (2.0)	2 (1.0)	2 (2.0)	2 (1.5)

表中の数値は所見発現動物数、( )内は程度。(1 軽度、2 中等度、3 重度、4 極めて重度)の平均を示す。

対照群との有意差検定は実施しなかった。

口蓋（潰瘍）、肝臓（小肉芽腫）、腎臓（腎症、石灰沈着）、胸腺（出血）、ハーダー腺（急性炎症）等の所見が、対照群を含む全群で散見されたが、投与と関連あると思われるは認められず、いずれも偶発的なものと考えられる。

以上の結果から、  
のラットに対する 90 日間飼料混入投与による反復経口投与毒性試験における影響として、3,200 ppm 投与群の雌に肝臓及び副腎重量の増加が認められたので、無毒性量は雄では 3,200 ppm (206.5 mg/kg/day)、雌では 800 ppm (59.0 mg/kg/day) と判断される。また、親化合物影響用量 2,000 ppm 群と比較し、の 3,200 ppm 群に認められた影響は明らかに弱いと考えられる。

③ 催奇形性試験

1) 植物中代謝物 のラットにおける催奇形性試験 (資料 No. 毒 B4)

試験機関 :

報告書作成年 : 1984 年

試験目的 :

検体純度 :

供試動物 : SD 系妊娠ラット (約 13 週齢)、1 群 24 匹

投与期間 : 器官形成期 11 日間 (1983 年 10 月 18 日 ~ 11 月 8 日)

投与方法 : を 5% アラビアゴム水溶液に懸濁させ、40、100 及び 250 mg/kg/day の投与レベルで妊娠 6 日目<sup>\*</sup>から 16 日目まで 11 日間毎日 1 回強制経口投与した。対照群には 5% アラビアゴム水溶液のみを同様に投与した。

<sup>\*</sup> 交尾確認日を妊娠 0 日目として起算した。

観察・検査項目 :

親動物 ; 一般症状及び生死を毎日観察し、体重及び摂餌量を毎日、摂水量を妊娠 1、6、11、16、21 日目に測定した。妊娠 21 日目に屠殺し、剖検後、肝臓、腎臓、脾臓、卵巣及び副腎の重量を測定した。

さらに、子宮を取り出し、重量を測定後、総着床数、妊娠黄体数、生存及び死亡・吸収胎児数を検査した。

生存胎児 ; 体重及び胎盤重量を測定し、性別の判定と外表異常の観察を行った。各同腹児群の約 1/2 の胎児については骨格標本を作成し、骨格異常の有無を検査し、残りの胎児については内臓異常の有無を観察した。

結 果 : 概要を次頁の表に示した。

投与によると思われる影響は、母動物の一般状態、体重、摂餌量及び摂水量において、全く認められず、また死亡も認められなかった。

250 mg/kg 群において妊娠黄体数の有意な増加が認められたが、背景データの範囲内 (資料 No. 毒 A30 の催奇形性試験の対照群値は  $17.7 \pm 2.3$ ) であり検体投与とは関係のない偶発的なものと考えられた。胎児観察では、変異として第 14 肋骨と腎盂拡張が各群に多数みられたが、投与群と対照群との間に統計学的有意差はなかった。

胎児奇形としては、100 mg/kg 群に唇裂を伴った口蓋裂が 1 例 (0.3%)、250 mg/kg 群に内臓破裂、乏指、肋骨の癒合と部分肥大及び胸椎弓の癒

合を伴った異常が1例(0.3%)それぞれ観察された。しかし、いずれも1例ずつであり、統計学的にも有意性がないこと、あるいは、変異の発生数や骨化遅延などがこれに伴って増加していないことから、これらの奇形はすべて自然発生的なものと考えられる。

以上の結果から、親化合物が母動物に対して影響を及ぼす量(35 mg/kg)の7倍程度の量(250 mg/kg)の を妊娠ラットに与えても、母動物だけではなく胎児に対しても催奇形性作用などの影響は何ら与えないものと判断される。

結果の概要

投与群 (mg/kg/day)		対照	40	100	250	
1群あたり動物数		23	24	24	24	
親動物	死亡数	0	0	0	0	
	妊娠率	95.8	100	100	100	
	一般状態	検体投与に起因する異常は認められなかった				
	平均体重	—	有意差なし	有意差なし	有意差なし	
	体重増加量	—	↓:妊娠 10-11日	↑:妊娠 8-9日	↑:妊娠 2-3, 8-9日	
	摂餌量	—	↓:妊娠 11日	↑:妊娠 9日	有意差なし	
	摂水量	—	有意差なし	↓:妊娠 6日	有意差なし	
	臓器重量	—	有意差なし	有意差なし	有意差なし	
	剖検所見	検体投与に起因する異常は認められなかった				
	着床所見	検査母動物数	23	24	24	24
平均黄体数		16.2	17.3	16.8	18.2 ↑	
平均着床数		14.5	14.0	13.8	15.2	
死亡・吸収胚数(率)		23 (6.9)	17 (5.1)	17 (5.1)	14 (3.8)	
初期死		21 (6.3)	15 (4.5)	15 (4.5)	13 (3.6)	
後期死		2 (0.6)	2 (0.6)	2 (0.6)	1 (0.3)	
平均生存胎児数		13.5	13.3	13.1	14.6	
胎児	平均胎児体重 (g)	雄	5.450	5.439	5.358	5.355
		雌	5.112	5.158	5.062	4.997
	性比(雄%)	51.4	48.4	51.3	46.9	
	平均胎盤重量	0.489	0.534	0.489	0.493	

太枠内は検体投与の影響であることを示す。 — : 対照群

対照群との有意差の検定 (↓↑ : p<0.05、↓ ↓ : p<0.01)

t検定 : 母動物体重、摂餌量、摂水量、臓器重量、胎児体重、胎盤重量

Mann-Whitney の U検定 : 生存胎児数、胎児死亡率、着床数、黄体数、骨化状況

χ<sup>2</sup>検定 : 性比、妊娠率

(つづく)

結果の概要 (つづき)

投与量 (mg/kg/day)		対照	40	100	250	
胎児	外表検査：検査胎児数	311	318	314	350	
	外表奇形	口唇裂を伴う口蓋裂	0 (0)	0 (0)	1 (0.3)	0 (0)
		内臓破裂と乏指症の合併	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.3)
		奇形を示した胎児数 (%)	0 (0)	0 (0)	1 (0.3)	1 (0.3)
		奇形を示した腹数 (%)	0 (0)	0 (0)	1 (4.2)	1 (4.2)
	外表変異	皮下出血	0 (0)	1 (0.3)	0 (0)	0 (0)
		未熟胎児	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.3)
		変異を示した胎児数 (%)	0 (0)	1 (0.3)	0 (0)	1 (0.3)
	内臓検査：検査胎児数		155	157	157	175
	内臓奇形 (%)		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	内臓変異	片側腎盂拡張	1 (0.6)	3 (1.9)	3 (1.9)	7 (4.0)
		第4脳室拡張	9 (5.8)	6 (3.8)	3 (1.9)	8 (4.6)
		腎盂拡張	10 (6.5)	25 (15.9)	3 (1.9)	11 (6.3)
		胸腺頸部残留	0 (0)	2 (1.3)	0 (0)	0 (0)
		変異を示した胎児数 (%)	17 (11.0)	33 (21.0)	9 (5.7)	23 (13.1)
	骨格検査：検査胎児数		156	161	157	175
	骨格奇形 (%)					
	肋骨部分肥大・癒合、胸椎弓癒合		0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)
	骨格変異	第14肋骨 (extra)	14 (9.0)	22 (13.7)	16 (10.2)	13 (7.4)
		二葉型胸椎体	4 (2.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)
		胸椎体分離	3 (1.9)	1 (0.6)	0 (0)	2 (1.1)
		第14肋骨	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
胸骨不対称		0 (0)	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	
胸骨分離		0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)	
変異を示した胎児数 (%)		22 (14.1)	24 (14.9)	17 (10.8)	16 (9.1)	
骨化進行度		—	有意差なし	有意差なし	有意差なし	

太枠内は検体投与の影響であることを示す。 —：対照群

対照群との有意差の検定 (↓↑：p<0.05、↓↑：p<0.01)

Mann-Whitney の U 検定：骨化状況、胎児異常発生率

$\chi^2$  検定：異常胎児を有する母動物数



本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

④ 変異原性試験

1) 代謝物                      の細菌を用いる復帰突然変異試験                      (資料No.毒B5)

試験機関 :

[GLP 非対応]

報告書作成年 : 1984 年

検 体        :

検体純度    :

試験方法    : ヒスチジン要求性のネズミチフス菌 *Salmonella typhimurium* (TA100、TA98、TA1535、TA1537、TA1538 株) 及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2 uvrA 株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在下及び非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。

検体は DMSO に溶解し、0.05~5,000 µg/プレートの濃度範囲で実施した。試験は 2 連制とした。

試験結果    : 結果を次表に示した。

検体は代謝活性化法を含め菌株の生育阻止を示す濃度においても、対照群に比して復帰変異コロニー数の有意な増加を示さなかった。

一方、陽性対照として用いた AF-2、ENNG、9AA、4NOPD、2AA 及び B(α)P はすべての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

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

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

試験結果

(表中の数値は2反復の平均値)

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S9 Mix の有無	復帰突然変異コロニー数/プレート					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			TA1535	TA100	WP2uvrA	TA1537	TA1538	TA98
溶媒対照 <sup>1)</sup>	0	—	10	101	22	12	12	22
	0.05	—						
	0.1	—						
	0.5	—						
	1	—						
	5	—						
	10	—						
	25	—						
	50	—						
	75	—						
	100	—						
	200	—						
	500	—						
	1,000	—						
	5,000	—						
溶媒対照	0	+	10	98	18	16	32	42
	0.05	+						
	0.1	+						
	0.5	+						
	1	+						
	5	+						
	10	+						
	25	+						
	50	+						
	75	+						
	100	+						
	200	+						
	500	+						
	1,000	+						
	5,000	+						
陽性 対照	ENNG	10	—	505				
	AF-2	0.01	—	407	234			
	9AA	10	—			65		
	4NOPD	5	—			945		
	AF-2	0.02	—					114
	2-AA	5	+	138				
	B( $\alpha$ )P	5	+	431		72	102	193
	2-AA	80	+		176			

\* : 菌の生育阻害が認められた。

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

ENNG : 1-エチル-2-ニトロ-3-ニトロソグアニジン

9AA : 9-アミノアクリジン

4NOPD : 4-ニトロ-O-フェニレンジアミン

2-AA : 2-アミノアントラセン

B( $\alpha$ )P : ベンゾ( $\alpha$ )ピレン

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

2) 代謝物                      の細菌を用いる復帰突然変異試験                      (資料 No. 毒 B5)

試験機関 :

[GLP 非対応]

報告書作成年 : 1984 年

検 体 :

検体純度 :

試験方法 : ヒスチジン要求性のネズミチフス菌 *Salmonella typhimurium* (TA100、TA98、TA1535、TA1537、TA1538 株) 及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2 uvrA 株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在下及び非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。

検体は DMSO に溶解し、1~50,000 µg/プレート の範囲の 10 濃度で実施した。試験は 2 連制とした。

試験結果 : 結果を次表に示した。

検体は代謝活性化法を含め菌株の生育阻止を示す濃度または溶解限界濃度においても、対照群に比して復帰変異コロニー数の有意な増加を示さなかった。

一方、陽性対照として用いた AF-2、ENNG、9AA、4NOPD、2AA 及び B(α)P はすべての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

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

試験結果

(表中の数値は2反復の平均値)

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S9 Mix の有無	復帰突然変異コロニー数/プレート					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			TA1535	TA100	WP2uvrA	TA1537	TA1538	TA98
溶媒対照	0	-	8	98	20	7	13	27
	1	-						
	5	-						
	10	-						
	50	-						
	100	-						
	500	-						
	1000	-						
	5000	-						
	10000	-						
	50000	-						
溶媒対照	0	+	13	113	12	13	41	56
	1	+						
	5	+						
	10	+						
	50	+						
	100	+						
	500	+						
	1000	+						
	5000	+						
	10000	+						
陽性 対照	ENNG	5	-	1272				
	AF-2	0.01	-	490	183			
	9AA	10	-			71		
	4NOPD	5	-			862		
	AF-2	0.02	-					124
	2-AA	2	+	49				
	B( $\alpha$ )P	5	+	602		74	152	258
2-AA	80	+		127				

\* : 菌の生育阻害が認められた。

# : 薬剤の析出が認められた。

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

ENNG : 1-エチル-2-ニトロ-3-ニトロソグアニジン

9AA : 9-アミノアクリジン

4NOPD : 4-ニトロ-O-フェニレンジアミン

2-AA : 2-アミノアントラセン

B( $\alpha$ )P : ベンゾ( $\alpha$ )ピレン

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

3) 代謝物                      の細菌を用いる復帰突然変異試験                      (資料 No. 毒 B5)

試験機関 :

[GLP 非対応]

報告書作成年 : 1984 年

検 体 :

検体純度 :

試験方法 : ヒスチジン要求性のネズミチフス菌 *Salmonella typhimurium* (TA100、TA98、TA1535、TA1537、TA1538 株) 及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2 uvrA 株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在下及び非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。

検体は DMSO に溶解し、5~10,000 µg/プレートの範囲の 8 濃度で実施した。試験は 2 連制とした。

試験結果 : 結果を次表に示した。

検体は代謝活性化法を含め菌株の生育阻止を示す濃度においても、対照群に比して復帰変異コロニー数の有意な増加を示さなかった。

一方、陽性対照として用いた AF-2、ENNG、9AA、4NOPD、2AA 及び B(α)P はすべての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

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

試験結果

(表中の数値は2反復の平均値)

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S9 Mix の有無	復帰突然変異コロニー数/プレート					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			TA1535	TA100	WP2uvrA	TA1537	TA1538	TA98
溶媒対照	0	-	8	116	27	12	7	31
	5	-						
	10	-						
	50	-						
	100	-						
	500	-						
	1000	-						
	5000	-						
	10000	-						
溶媒対照	0	+	10	134	18	14	34	47
	5	+						
	10	+						
	50	+						
	100	+						
	500	+						
	1000	+						
	5000	+						
	10000	+						
陽性 対照	ENNG	5	-	1060				
	AF-2	0.01	-	419	190			
	9AA	10	-			54		
	4NOPD	5	-			1262		
	AF-2	0.02	-					97
	2-AA	2	+	58				
	B( $\alpha$ )P	5	+	320		57	72	111
	2-AA	80	+		236			

\* : 菌の生育阻害が認められた。

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

ENNG : 1-エチル-2-ニトロ-3-ニトロソグアニジン

9AA : 9-アミノアクリジン

4NOPD : 4-ニトロ-O-フェニレンジアミン

2-AA : 2-アミノアントラセン

B( $\alpha$ )P : ベンゾ( $\alpha$ )ピレン

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

4) 代謝物                      の細菌を用いる復帰突然変異試験                      (資料 No. 毒 B5)

試験機関 :

[GLP 非対応]

報告書作成年 : 1984 年

検 体 :

検体純度 :

試験方法 : ヒスチジン要求性のネズミチフス菌 *Salmonella typhimurium* (TA100、TA98、TA1535、TA1537、TA1538 株) 及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2 uvrA 株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在下及び非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。

検体は DMSO に溶解し、5~50,000 µg/プレート の濃度範囲で実施した。  
試験は 2 連制とした。

試験結果 : 結果を次表に示した。

検体は代謝活性化法を含め菌株の生育阻止を示す濃度においても、対照群に比して復帰変異コロニー数の有意な増加を示さなかった。

一方、陽性対照として用いた AF-2、ENNG、9AA、4NOPD、2AA 及び B(α)P はすべての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

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

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

試験結果

(表中の数値は2反復の平均値)

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S9 Mix の有無	復帰突然変異コロニー数/プレート					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			TA1535	TA100	WP2uvrA	TA1537	TA1538	TA98
溶媒対照	0	—	9	155	21	6	14	23
	10	—						
	50	—						
	100	—						
	500	—						
	1000	—						
	5000	—						
	10000	—						
	50000	—						
溶媒対照	0	+	11	136	22	15	37	36
	5	+						
	10	+						
	50	+						
	100	+						
	500	+						
	1000	+						
	5000	+						
	10000	+						
陽性 対照	ENNG	5	—	1069				
	AF-2	0.01	—	637	195			
	9AA	10	—			56		
	4NOPD	5	—				1248	
	AF-2	0.02	—					192
	2-AA	2	+	107				
	B( $\alpha$ )P	5	+	397		81	94	119
	2-AA	80	+		247			

\* : 菌の生育阻害が認められた。

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

ENNG : 1-エチル-2-ニトロ-3-ニトログアニジン

9AA : 9-アミノアクリジン

4NOPD : 4-ニトロ-O-フェニレンジアミン

2-AA : 2-アミノアントラセン

B( $\alpha$ )P : ベンゾ( $\alpha$ )ピレン



本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

5) 代謝物                      の細菌を用いる復帰突然変異試験                      (資料 No. 毒 B5)

試験機関 :

[GLP 非対応]

報告書作成年 : 1984 年

検 体                      :

検体純度                      :

試験方法                      : ヒスチジン要求性のネズミチフス菌 *Salmonella typhimurium* (TA100、TA98、TA1535、TA1537、TA1538 株) 及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2 uvrA 株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在下及び非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。

検体は DMSO に溶解し、0.5~5,000 µg/プレート の範囲の 9 濃度で実施した。試験は 2 連制とした。

試験結果                      : 結果を次表に示した。

検体は代謝活性化法を含め菌株の生育阻止を示す濃度または溶解限界濃度においても、対照群に比して復帰変異コロニー数の有意な増加を示さなかった。

一方、陽性対照として用いた AF-2、ENNG、9AA、4NOPD、2AA 及び B(α)P はすべての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

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

試験結果

(表中の数値は2反復の平均値)

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S9 Mix の有無	復帰突然変異コロニー数/プレート					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			TA1535	TA100	WP2uvrA	TA1537	TA1538	TA98
溶媒対照	0	—	9	118	14	7	18	23
	0.5	—						
	1	—						
	5	—						
	10	—						
	50	—						
	100	—						
	500	—						
	1000	—						
	5000	—						
溶媒対照	0	+	13	113	13	14	35	42
	0.5	+						
	1	+						
	5	+						
	10	+						
	50	+						
	100	+						
	500	+						
	1000	+						
	5000	+						
陽性 対照	ENNG	10	—	859				
	AF-2	0.01	—	459	108			
	9AA	10	—			79		
	4NOPD	5	—			943		
	AF-2	0.02	—					134
	2-AA	2	+	49				
	B( $\alpha$ )P	5	+	602		61	191	293
2-AA	80	+		258				

\* : 菌の生育阻害が認められた。

# : 薬剤の析出が認められた。

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

ENNG : 1-エチル-2-ニトロ-3-ニトロソグアニジン

9AA : 9-アミノアクリジン

4NOPD : 4-ニトロ-O-フェニレンジアミン

2-AA : 2-アミノアントラセン

B( $\alpha$ )P : ベンゾ( $\alpha$ )ピレン

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

6) 代謝物                      の細菌を用いる復帰突然変異試験                      (資料 No. 毒 B5)

試験機関 :

[GLP 非対応]

報告書作成年 : 1984 年

検 体 :

検体純度 :

試験方法 : ヒスチジン要求性のネズミチフス菌 *Salmonella typhimurium* (TA100、TA98、TA1535、TA1537、TA1538 株) 及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2 uvrA 株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在下及び非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。

検体は DMSO に溶解し、1~5,000  $\mu\text{g}$ /プレートの範囲の 8 濃度で実施した。試験は 2 連制とした。

試験結果 : 結果を次表に示した。

検体は代謝活性化法を含め菌株の生育阻止を示す濃度または溶解限界濃度においても、対照群に比して復帰変異コロニー数の有意な増加を示さなかった。

一方、陽性対照として用いた AF-2、ENNG、9AA、4NOPD、2AA 及び B( $\alpha$ )P はすべての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

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

試験結果

(表中の数値は2反復の平均値)

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S9 Mix の有無	復帰突然変異コロニー数/プレート					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			TA1535	TA100	WP2uvrA	TA1537	TA1538	TA98
溶媒対照	0	—	10	117	26	8	13	26
	1	—						
	5	—						
	10	—						
	50	—						
	100	—						
	500	—						
	1000	—						
	5000	—						
溶媒対照	0	+	8	131	26	7	20	46
	1	+						
	5	+						
	10	+						
	50	+						
	100	+						
	500	+						
	1000	+						
	5000	+						
陽性 対照	ENNG	5	—	779				
	AF-2	0.01	—	395	213			
	9AA	10	—			81		
	4NOPD	5	—			800		
	AF-2	0.02	—					150
	2-AA	2	+	38				
	B( $\alpha$ )P	5	+	435		198	109	231
2-AA	80	+		182				

\* : 菌の生育阻害が認められた。

# : 薬剤の析出が認められた。

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

ENNG : 1-エチル-2-ニトロ-3-ニトロソグアニジン

9AA : 9-アミノアクリジン

4NOPD : 4-ニトロ-O-フェニレンジアミン

2-AA : 2-アミノアントラセン

B( $\alpha$ )P : ベンゾ( $\alpha$ )ピレン

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

7) 代謝物                      の細菌を用いる復帰突然変異試験                      (資料 No. 毒 B5)

試験機関 :

[GLP 非対応]

報告書作成年 : 1984 年

検 体 :

検体純度 :

試験方法 : ヒスチジン要求性のネズミチフス菌 *Salmonella typhimurium* (TA100、TA98、TA1535、TA1537、TA1538 株) 及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2 uvrA 株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在下及び非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。

検体は DMSO に溶解し、0.1~2,400 µg/プレート の濃度範囲で実施した。試験は 2 連制とした。

試験結果 : 結果を次表に示した。

検体は代謝活性化法を含め菌株の生育阻止を示す濃度においても、対照群に比して復帰変異コロニー数の有意な増加を示さなかった。

一方、陽性対照として用いた AF-2、ENNG、9AA、4NOPD、2AA 及び B(α)P はすべての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

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

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

試験結果

(表中の数値は2反復の平均値)

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S9 Mix の有無	復帰突然変異コロニー数/プレート						
			塩基対置換型			フレームシフト型			
			TA1535	TA100	WP2uvrA	TA1537	TA1538	TA98	
溶媒対照	0	—	11	93	19	8	13	26	
	0.1	—							
	0.5	—							
	1	—							
	5	—							
	10	—							
	20	—							
	40	—							
	80	—							
	100	—							
	200	—							
	400	—							
	600	—							
	1200	—							
	2400	—							
溶媒対照	0	+	16	113	17	9	30	47	
	0.1	+							
	0.5	+							
	1	+							
	5	+							
	10	+							
	20	+							
	40	+							
	60	+							
	80	+							
	100	+							
	200	+							
	400	+							
	600	+							
	1200	+							
	2400	+							
陽性 対照	ENNG	10	—	394					
	AF-2	0.01	—		381	267			
	9AA	10	—				57		
	4NOPD	5	—				731		
	AF-2	0.02	—					165	
	2-AA	5	+	139					
	B( $\alpha$ )P	5	+		430		69	129	155
	2-AA	80	+			155			

\* : 菌の生育阻害が認められた。

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

ENNG : 1-エチル-2-ニトロ-3-ニトロソグアニジン

9AA : 9-アミノアクリジン

4NOPD : 4-ニトロ-O-フェニレンジアミン

2-AA : 2-アミノアントラセン

B( $\alpha$ )P : ベンゾ( $\alpha$ )ピレン

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

8) 代謝物                      の細菌を用いる復帰突然変異試験                      (資料 No. 毒 B5)

試験機関 :

[GLP 非対応]

報告書作成年 : 1984 年

検 体 :

検体純度 :

試験方法 : ヒスチジン要求性のネズミチフス菌 *Salmonella typhimurium* (TA100、TA98、TA1535、TA1537、TA1538 株) 及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2 *uvrA* 株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在下及び非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。

検体は DMSO に溶解し、1~50,000  $\mu\text{g}$ /プレート の範囲の 10 濃度で実施した。試験は 2 連制とした。

試験結果 : 結果を次表に示した。

検体は代謝活性化法を含め菌株の生育阻止を示す濃度または溶解限界濃度においても、対照群に比して復帰変異コロニー数の有意な増加を示さなかった。

一方、陽性対照として用いた AF-2、ENNG、9AA、4NOPD、2AA 及び B( $\alpha$ )P はすべての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

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

試験結果

(表中の数値は2反復の平均値)

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S9 Mix の有無	復帰突然変異コロニー数/プレート						
			塩基対置換型			フレームシフト型			
			TA1535	TA100	WP2uvrA	TA1537	TA1538	TA98	
溶媒対照	0	-	9	111	14	9	13	21	
	1	-							
	5	-							
	10	-							
	50	-							
	100	-							
	500	-							
	1000	-							
	5000	-							
	10000	-							
	50000	-							
溶媒対照	0	+	13	91	21	10	33	58	
	1	+							
	5	+							
	10	+							
	50	+							
	100	+							
	500	+							
	1000	+							
	5000	+							
	10000	+							
	50000	+							
陽性 対照	ENNG	5	-	1094					
	AF-2	0.01	-	425	162				
	9AA	10	-			84			
	4NOPD	5	-			808			
	AF-2	0.02	-					161	
	2-AA	2	+	79					
	B( $\alpha$ )P	5	+	435			67	149	264
2-AA	80	+		337					

\* : 菌の生育阻害が認められた。

# : 薬剤の析出が認められた。

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

ENNG : 1-エチル-2-ニトロ-3-ニトロソグアニジン

9AA : 9-アミノアクリジン

4NOPD : 4-ニトロ-O-フェニレンジアミン

2-AA : 2-アミノアントラセン

B( $\alpha$ )P : ベンゾ( $\alpha$ )ピレン



本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

9) 代謝物                      の細菌を用いる復帰突然変異試験                      (資料 No. 毒 B5)

試験機関 :

[GLP 非対応]

報告書作成年 : 1984 年

検 体 :

検体純度 :

- ・ 試験方法 : ヒスチジン要求性のネズミチフス菌 *Salmonella typhimurium* (TA100、TA98、TA1535、TA1537、TA1538 株) 及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2 uvrA 株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在下及び非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。

検体は DMSO に溶解し、0.1~1,000 µg/プレート の濃度範囲で実施した。試験は 2 連制とした。

試験結果 : 結果を次表に示した。

検体は代謝活性化法を含め菌株の生育阻止を示す濃度においても、対照群に比して復帰変異コロニー数の有意な増加を示さなかった。

一方、陽性対照として用いた AF-2、ENNG、9AA、4NOPD、2AA 及び B(α)P はすべての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

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

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

試験結果

(表中の数値は2反復の平均値)

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S9 Mix の有無	復帰突然変異コロニー数/プレート					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			TA1535	TA100	WP2uvrA	TA1537	TA1538	TA98
溶媒対照	0	—	14	116	22	8	10	17
	0.5	—						
	1	—						
	5	—						
	10	—						
	50	—						
	100	—						
	500	—						
	1000	—						
溶媒対照	0	+	10	121	18	13	33	34
	0.1	+						
	0.5	+						
	1	+						
	5	+						
	10	+						
	50	+						
	100	+						
	500	+						
陽性 対照	ENNG	5	—	1119				
	AF-2	0.01	—	542	234			
	9AA	10	—			73		
	4NOPD	5	—			1011		
	AF-2	0.02	—					236
	2-AA	2	+	48				
	B( $\alpha$ )P	5	+	376		71	79	84
	2-AA	80	+		176			

\* : 菌の生育阻害が認められた。

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

ENNG : 1-エチル-2-ニトロ-3-ニトロソグアニジン

9AA : 9-アミノアクリジン

4NOPD : 4-ニトロ-O-フェニレンジアミン

2-AA : 2-アミノアントラセン

B( $\alpha$ )P : ベンゾ( $\alpha$ )ピレン

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

10) 代謝物                      の細菌を用いる復帰突然変異試験                      (資料 No. 毒 B5)

試験機関 :

[GLP 非対応]

報告書作成年 : 1984 年

検 体 :

検体純度 :

試験方法 : ヒスチジン要求性のネズミチフス菌 *Salmonella typhimurium* (TA100、TA98、TA1535、TA1537、TA1538 株) 及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2 uvrA 株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在下及び非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。

検体は DMSO に溶解し、1~5,000 µg/プレートの範囲の 8 濃度で実施した。試験は 2 連制とした。

試験結果 : 結果を次表に示した。

検体は代謝活性化法を含め菌株の生育阻止を示す濃度または溶解限界濃度においても、対照群に比して復帰変異コロニー数の有意な増加を示さなかった。

一方、陽性対照として用いた AF-2、ENNG、9AA、4NOPD、2AA 及び B(α)P はすべての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

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

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

試験結果

(表中の数値は2反復の平均値)

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S9 Mix の有無	復帰突然変異コロニー数/プレート					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			TA1535	TA100	WP2uvrA	TA1537	TA1538	TA98
溶媒対照	0	—	11	93	20	13	15	28
	1	—						
	5	—						
	10	—						
	50	—						
	100	—						
	500	—						
	1000	—						
	5000	—						
溶媒対照	0	+	8	84	16	14	27	31
	1	+						
	5	+						
	10	+						
	50	+						
	100	+						
	500	+						
	1000	+						
	5000	+						
陽性 対照	ENNG	5	—	1333				
	AF-2	0.01	—	418	124			
	9AA	10	—			144		
	4NOPD	5	—			966		
	AF-2	0.02	—					139
	2-AA	2	+	28				
	B( $\alpha$ )P	5	+	565		83	204	341
	2-AA	80	+		251			

\* : 菌の生育阻害が認められた。

# : 薬剤の析出が認められた。

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

ENNG : 1-エチル-2-ニトロ-3-ニトログアニジン

9AA : 9-アミノアクリジン

4NOPD : 4-ニトロ-O-フェニレンジアミン

2-AA : 2-アミノアントラセン

B( $\alpha$ )P : ベンゾ( $\alpha$ )ピレン

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

11) 原体混在物                      の細菌を用いる復帰突然変異試験                      (資料 No.毒 B6)

試験機関 :

[GLP 非対応]

報告書作成年 : 1985 年

検 体 :

検体純度 :

試験方法 : ヒスチジン要求性のネズミチフス菌 *Salmonella typhimurium* (TA100、TA98、TA1535、TA1537、TA1538 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、ラットの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 らの方法を用いて変異原性を検定した。

検体は DMSO に溶解し、1~10000 µg/プレートの範囲の 8 濃度で実施した。試験は 2 連制とした。

試験結果 : 結果を次表に示した。

検体は代謝活性化法を含め 10000µg/プレートにおいても、対照群に比して復帰変異コロニー数の有意な増加を示さなかった。

一方、陽性対照として用いた AF-2、ENNG、9AA、4NOPD、2AA 及び B(α)P はすべての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

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

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

試験結果

(表中の数値は2反復の平均値)

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S9 Mix の有無	復帰突然変異コロニー数/プレート					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			TA1535	TA100	WP2uvrA	TA1537	TA1538	TA98
溶媒対照	0	-	13	96	20	11	10	22
	5	-						
	10	-						
	50	-						
	100	-						
	500	-						
	1000	-						
	5000	-						
	10000	-						
溶媒対照	0	+	9	95	13	16	32	38
	5	+						
	10	+						
	50	+						
	100	+						
	500	+						
	1000	+						
	5000	+						
	10000	+						
陽性 対照	ENNG	5	-	1120				
	AF-2	0.01	-	545	176			
	9AA	10	-			67		
	4NOPD	5	-			1332		
	AF-2	0.02	-					176
	2-AA	2	+	28				
	B( $\alpha$ )P	5	+	346		75	91	116
	2-AA	80	+		175			

# : 薬剤の析出が認められた。

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

ENNG : 1-エチル-2-ニトロ-3-ニトロソグアニジン

9AA : 9-アミノアクリジン

4NOPD : 4-ニトロ-O-フェニレンジアミン

2-AA : 2-アミノアントラセン

B( $\alpha$ )P : ベンゾ( $\alpha$ )ピレン

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

12) 原体混在物                      の細菌を用いる復帰突然変異試験                      (資料 No. 毒 B6)

試験機関 :

[GLP 非対応]

報告書作成年 : 1985 年

検 体 :

検体純度 :

試験方法 : ヒスチジン要求性のネズミチフス菌 *Salmonella typhimurium* (TA100、TA98、TA1535、TA1537、TA1538 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、ラットの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 らの方法を用いて変異原性を検定した。

検体は DMSO に溶解し、10~50000  $\mu\text{g}$ /プレートの範囲の 8 濃度で実施した。試験は 2 連制とした。

試験結果 : 結果を次表に示した。

検体は代謝活性化法を含め 50000 $\mu\text{g}$ /プレートにおいても、対照群に比して復帰変異コロニー数の有意な増加を示さなかった。

一方、陽性対照として用いた AF-2、ENNG、9AA、4NOPD、2AA 及び B( $\alpha$ )P はすべての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

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

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

試験結果

(表中の数値は2反復の平均値)

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S9 Mix の有無	復帰突然変異コロニー数/プレート					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			TA1535	TA100	WP2uvrA	TA1537	TA1538	TA98
溶媒対照	0	-	16	133	21	12	14	18
	10	-						
	50	-						
	100	-						
	500	-						
	1000	-						
	5000	-						
	10000	-						
	50000	-						
溶媒対照	0	+	11	196	17	27	41	25
	10	+						
	50	+						
	100	+						
	500	+						
	1000	+						
	5000	+						
	10000	+						
	50000	+						
陽 性 対 照	ENNG	5	-	1309				
	AF-2	0.01	-	419	197			
	9AA	10	-			157		
	4NOPD	5	-			1351		
	AF-2	0.02	-					152
	2-AA	2	+	63				
	B( $\alpha$ )P	5	+	547		66	104	134
	2-AA	80	+		298			

# : 薬剤の析出が認められた。

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

ENNG : 1-エチル-2-ニトロ-3-ニトロソグアニジン

9AA : 9-アミノアクリジン

4NOPD : 4-ニトロ-O-フェニレンジアミン

2-AA : 2-アミノアントラセン

B( $\alpha$ )P : ベンゾ( $\alpha$ )ピレン



### 3. 製剤を用いた試験成績

#### ① 急性経口毒性試験 (トリフルミン水和剤)

ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No. 毒 C1)

試験実施機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2005 年

検体の純度：トリフルミゾール 30%水和剤

組成	トリフルミゾール原体	31%
	界面活性剤・鋳物質微粉等	69%

供試動物：Wistar 系ラット、8 週齢、雌、体重：133～145 g、1 群 5 匹

観察期間：14 日間

投与方法：検体は乳鉢を用いてよくすりつぶし、注射用水に懸濁し、ラット用金属製胃ゾンデを用いて強制経口投与した。投与前日の夕方から投与後 3～4 時間は、絶食させた。

観察・検査項目：中毒症状および生死を 14 日間観察した。投与日および投与 1, 2, 3, 4, 7, 14 日後に全生存動物の体重を測定した。

試験終了時に全生存動物を解剖し、肉眼的病理検査を行なった。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	♀ 300, 2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	♀ 300 < LD <sub>50</sub> ≤ 2000
死亡開始および終了時間	2000 mg/kg：投与 2 および 6 日後 300 mg/kg：死亡例なし
症状発現および消失時間	2000 mg/kg：投与 20 分後に発現 7 日後に消失 300mg/kg：投与 20 分後に発現 6 時間後に消失
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	300

中毒症状としては、300mg/kg 投与群においてうずくまり、腹臥、歩行異常、自発運動の減少が見られ、2000mg/kg 投与群ではさらに横臥、呼吸減少、体温低下、流涙、眼周囲の汚れ、下痢、半眼が認められた。

死亡動物には体重減少がみられたが、生存動物に異常はみられなかった。

死亡例の剖検では、胃の出血、潰瘍が見られ、一例では胸腺・脾臓の小型化、肝・腎・副腎の大型化が認められたが、生存動物の剖検ではいずれの動物にも異常は認められなかった。

② 急性経皮毒性試験 (トリフミン水和剤)

ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 No. 毒 C2)

試験実施機関 :

[GLP 対応]

報告書作成年 : 2005 年

検体の純度 : トリフルミゾール 30%水和剤

組成    トリフルミゾール原体                    31 %  
          界面活性剤・鉱物質微粉等                69 %

供試動物 : Wistar 系ラット、8 週齢、雌雄 1 群各 5 匹、  
          体重 : 雄 198 ~ 210 g、雌 140 ~ 154 g

観察期間 : 14 日間

投与方法 : 検体を蒸留水で湿らせたリント布に載せ、剃毛した背部に塗布した。密着性を良くするため、粘着性の包帯を巻き、24 時間接触させた。暴露後、皮膚に残った検体は蒸留水により除去した。

観察・検査項目 : 皮膚反応、中毒症状および生死を 14 日間観察した。投与日および投与 1, 2, 3, 4, 7, 14 日後に全生存動物の体重を測定した。試験終了時に全動物を解剖し、肉眼的病理検査を行なった。

結 果 :

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	雌雄共に 0, 2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雌雄共に > 2000
死亡開始および終了時間	死亡例なし
症状発現および消失時間	症状発現なし
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雄 2000 雌 2000
死亡例が認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雄 2000 雌 2000

中毒症状は認められなかった。

投与部位に刺激性反応は認められなかった。

投与 1 日目に対照群と同様の貼付影響による体重減少が見られたが、その後は順調な増加推移を示した。

剖検所見では、いずれの動物にも異常は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

③ 皮膚刺激性試験 (トリフルミン水和剤)

ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 No. 毒 C3)

試験実施機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2005 年

検体の純度：トリフルミゾール 30%水和剤

組成      トリフルミゾール原体                      31 %  
             界面活性剤・鉱物質微粉等                69 %

試験動物   ： 日本白色種ウサギ、12 週齢、雌 (体重： 2.30 ～ 2.42 kg)、1 群 3 匹

試験期間   ： 3 日間観察

試験方法   ： 検体(0.5g)を水で湿らせ、刈毛した動物の背中の皮膚 (25×25 mm) に塗布した。塗布時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体は蒸留水により除去した。

試験項目   ： 塗布終了後 1, 24, 48 および 72 時間後に塗布部分の刺激性変化 (紅斑、痂皮、浮腫) の有無等を観察し、Darize の方法に従って評点した。

結 果      ： 観察した刺激性変化の平均評点は以下の表のとおりである。

動物番号	項目	最高評点	暴露後時間			
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
1	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
2	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
3	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	12	0	0	0	0
	浮腫	12	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0

いずれの動物にもまったく刺激性変化は認められなかった。刺激性の平均評点 (各観察時間の総合平均値) は、紅斑・痂皮、浮腫ともに 0.0 と算出された。

以上の結果から、検体はウサギの皮膚に対して刺激性はないものと判断される。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

④ 眼刺激性試験 (トリフミン水和剤)

ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 No.毒 C4)

試験実施機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2005 年

検体の純度：トリフルミゾール 30%水和剤

組成	トリフルミゾール原体	31 %
	界面活性剤・鉍物質微粉等	69 %

試験動物：日本白色種ウサギ、12 週齢、雌 (体重：2.36 ~ 2.57 kg)、1 群 3 匹

観察期間：7 日間観察

試験方法：検体 0.1 g を片方の眼に投与し、放置した。洗眼群では投与 30 秒後に微温水で洗眼した。

試験項目：投与後 1, 3, 6, 24, 48, 72 時間後および 4, 7 日後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、Kay & Calandra の眼刺激評価基準に従って評点した。

結果：観察した刺激性評点の平均評点は以下の表のとおりである。被験物質の適用により、結膜に発赤、浮腫および分泌物が全例に見られたが、4 日以内に全ての反応が消失した。洗眼群においても同様の反応がみられたが、洗眼処置により刺激反応は 1 日以内に消失し、洗眼効果が認められた。

トリフミン水和剤の急性眼刺激指数の最大値は投与 1 時間後の 11.3 点であり、Kay & Calandra の評価基準により、「軽度の刺激」を有すると評価された。これは洗眼することで、「最小の刺激」に軽減される。

以上の結果から、検体はウサギの眼に対して軽度の刺激性を有すると考えられる。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

項 目			最高 評点	適用後時間									
				時間			日						
				1	3	6	1	2	3	4	7		
非 洗 眼 群	動物 番号 1	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
			虹 彩	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	1	2	2	1	1	0	0	
			浮腫	4	2	2	1	0	0	0	0	0	
			分泌物	3	3	2	2	1	0	0	0	0	
	動物 番号 2	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	1	2	2	1	0	0	0	
			浮腫	4	1	1	0	0	0	0	0	0	
			分泌物	3	3	2	1	1	0	0	0	0	
	動物 番号 3	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	2	2	2	1	0	0	0	
			浮腫	4	2	1	0	0	0	0	0	0	
			分泌物	3	3	2	1	1	0	0	0	0	
	合 計			330	34	28	22	18	6	2	0	0	
	平 均			110	11.3	9.3	7.3	6.0	2.0	0.7	0	0	
	洗 眼 群 (3 匹平均)	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	1.0	0	0	0	0	0	
浮腫			4	1.0	1.0	1.0	0	0	0	0	0		
分泌物			3	1.0	1.0	1.0	0	0	0	0	0		
合 計			110	6.0	6.0	6.0	0	0	0	0	0		

\* Draize 法による評価点 (最高 110 点/匹)

⑤ 皮膚感作性 (トリフミン水和剤)

モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 No. 毒 C5)

試験実施機関 :

[GLP 対応]

報告書作成年 : 2005 年

検体の純度 : トリフルミゾール 30%水和剤

組成	トリフルミゾール原体	31 %
	界面活性剤・鉍物質微粉等	69 %

試験動物 : ハートレー系モルモット (雌)、5 週齢、体重 298~339 g、  
試験群 20 匹、対照群 10 匹、陽性対照群とその対照群 (各 10 匹)

試験期間 : 誘発後 48 時間観察

試験方法 : [Buehler 法]

感作 ; 左腹側部を刈毛し、感作開始 0 日目に検体 0.5g を蒸留水で湿らせたリント布(2×3cm)に載せ、絆創膏を用いて 6 時間閉塞貼付した。この操作を 7 日毎に 1 回、計 3 回行った。対照群には蒸留水、陽性対照物質感作群には DNCB 0.05% エタノール液、その対照群として溶媒に用いたエタノールのみで同操作を行った。

惹起 ; 右腹側部を刈毛し、感作開始 28 日目に検体 0.1g をパッチテスト用絆創膏に含浸させ、さらに絆創膏で固定した。6 時間閉塞貼付を行った。陽性対照群には DNCB 0.05%、0.025%、0.01%(w/v) エタノール溶液を用いた。  
24 および 48 時間後に皮膚反応の判定を行った。

結 果 : 誘発処理後の観察結果を次頁に示す。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

群		感作	惹起	供試動物数	感作反応動物数								陽性率(%)	
					24 時間				48 時間				24 時間	48 時間
					皮膚反応評点				皮膚反応評点					
					0	1	2	3	0	1	2	3		
検体	100% 検体	100% 検体	20	20	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0
	溶媒	100% 検体	10	10	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0
陽性 対照 群	感作群	0.05% DNCB	0.05%	10	0	1	7	2	0	0	4	6	100	100
			0.025%	10	0	6	4	0	0	3	5	2	100	100
			0.01%	10	0	7	3	0	0	5	4	1	100	100
	対照群	溶媒 (エタノール)	0.05%	10	10	0	0	0	10	0	0	0	0	0
			0.025%	10	10	0	0	0	10	0	0	0	0	0
			0.01%	10	10	0	0	0	10	0	0	0	0	0

検体処理の誘発部位には、皮膚反応が認められなかった。一方、陽性対照群においては紅斑、浮腫等の明瞭な陽性反応がみられた。

以上の結果から、検体の皮膚感作性は陰性であると判断される。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

① 急性経口毒性（トリフミン乳剤）

ラットにおける急性経口毒性試験

（資料 No. 毒 C6）

試験機関：

〔GLP 対応〕

報告書作成年：2007 年

- 検体の純度 : トリフミン 15%乳剤（含量：16.3%）
- 試験動物 : SD 系雌性ラット [CrI:CD(SD)]、9 週齢、体重：195～213 g、  
1 群雌 3 匹：3 群
- 観察期間 : 14 日間
- 試験方法 : 毒性等級法
- 投与方法 : 被験物質を精秤し、所定の濃度となるように精製水を用いて懸濁させ、一晚(16～17 時間)絶食させたラットに、胃ゾンデを用いて強制的に 1 回経口投与した。
- 観察・検査項目 : 全例について動物の生死、外観、行動等を、投与前から投与後 1 時間まで連続して観察し、以降は投与後 2、4 および 6 時間に観察した。投与後 1～14 日まで毎日観察した。体重は、投与日、投与後 1、3、5、7、10 および 14 日に測定し、14 日目にエーテル麻酔下で安楽死させ、体外表を観察した後、全身の器官・組織を肉眼的に観察した。

結 果 :

投与方法	経 口
投 与 量 (mg/kg)	300、2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	300 < LD <sub>50</sub> ≤ 2000
死亡開始及び終了時間	2000 mg/kg : 投与後 2 日に 2/3 例が死亡し、 他の 1 例も瀕死と判断し安楽 死させた。
症状発現及び消失時間	2000 mg/kg : 投与後 1 時間から発現 投与後 2 日で消失（死亡）
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	300
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	300



本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

2000 mg/kg では、毒性徴候として自発運動の低下、よろめき歩行、呼吸緩徐、体温低下、流涙、横臥、血尿、外尿道口周囲および肛門周囲の被毛汚れが認められ、投与後 1 日に体重減少あるいは体重増加抑制、投与後 2 日に 2 例死亡した。残る 1 例も瀕死による安楽死を行った。これらの動物の剖検所見では、腺胃粘膜の黒色斑、前胃粘膜の水腫状、空腸あるいは回腸の暗赤色内容物、盲腸粘膜の暗赤色化および胃の境界縁の肥厚が認められた。

300 mg/kg で一般状態、体重推移および剖検所見に被験物質投与に関連した変化は認められなかった。

以上の結果から、検体の急性経口毒性は  $300 < LD_{50} \leq 2000$  mg/kg と結論した。

② 急性経皮毒性

ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 No. 毒 C7)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2007 年

検体の純度：トリフミン 15% 乳剤 (含量：16.3%)

試験動物：SD 系ラット [CrI:CD(SD)]、8 週齢、

体重：雄 261～282 g、雌 200～220 g、1 群雌雄各 5 匹：各 2 群

観察期間：14 日間

投与方法：投与前日に動物の肩甲骨部被毛の 4×5 cm を中心に電気バリカンで剪毛後、電気カミソリで剃毛した。投与日に、リント布 (4×5 cm) に塗布した被験物質を、肩甲骨部に貼付し、ポリエチレンフィルムで覆った後に粘着テープで被覆した。貼付 1 日後に粘着テープ、リント布等を除去し、背部皮膚に残存する被験物質を精製水で清拭した。

試験項目：全例について動物の生死、外観、行動等を、投与直前から投与後 1 時間まで連続して観察し、以降 2 および 4 時間後に観察した。投与後 1 日から 14 日の間毎日 1 回観察した。また、体重を、投与日、投与後 1、3、5、7、10 および 14 日(剖検日)に測定した。動物は、剖検日にエーテル麻酔下で安楽死させ、体外表を観察した後、全身の器官・組織を肉眼的に観察した。

結 果：

投与方法	経皮
投与量(mg/kg)	雌雄共に 0, 2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雄 > 2000 雌 > 2000
死亡開始及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び消失時間	雄：投与後 2 日～ 9 日 雌：投与後 2 日～ 13 日
毒性徴候の認められなかった最高用量 (mg/kg)	雌雄共に 2000
死亡例が認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄共に 2000

2000 mg/kg の経皮投与により、雄雌ともに投与後 2 日以降に投与部位(背部)の紅斑および表皮剥離が認められたが、全身性の毒性徴候は認められず、また体重推移および剖検所見にも被験物質投与に関連した変化は認められなかった。

以上の結果から、検体の急性経皮毒性は雄雌とも LD<sub>50</sub> > 2000 mg/kg と考えられる。

③ 皮膚刺激性

ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 No.毒 C8)

試験機関：

〔GLP 対応〕

報告書作成年：2007 年

検体の純度：トリフミン 15%乳剤 (含量：16.3%)

試験動物：日本白色種ウサギ、19~20 週齢、雄 (体重：3.46~3.73 kg)、1 群 3 匹

試験期間：14 日間観察

試験方法：検体(0.5mL)を剪毛および剃毛した動物の背中の皮膚 (1 インチ四方) に適用し、半閉塞貼付した。暴露時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体は精製水を用いて拭き取った。

試験項目：暴露終了後 1 時間、1、2、3、4、5、7、10 および 14 日に適用部分の刺激性変化 (紅斑、痂皮、浮腫) の有無等を観察し、Draize 法の判定基準に従って採点した。

結果：観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

動物番号	項目	最高評点	暴露後時間								
			1 時間	1 日	2 日	3 日	4 日	5 日	7 日	10 日	14 日
1	紅斑・痂皮	4	3	3	3	4	4	4	4	2	2
	浮腫	4	4	4	4	4	4	4	4	1	1
2	紅斑・痂皮	4	3	3	3	4	4	4	4	4	2
	浮腫	4	4	4	4	4	4	4	4	1	1
3	紅斑・痂皮	4	3	3	3	4	4	4	4	2	1
	浮腫	4	4	4	4	4	4	4	4	1	1
合計	紅斑・痂皮	12	9	9	9	12	12	12	12	8	5
	浮腫	12	12	12	12	12	12	12	12	3	3
平均	紅斑・痂皮	4.0	3.0	3.0	3.0	4.0	4.0	4.0	4.0	2.7	1.7
	浮腫	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	1.0	1.0

検体は、暴露終了後、1 時間~7 日まで「高度の浮腫」および「中等度または重度の紅斑」その後「重度の紅斑または痂皮形成」が全例にみられた。観察終了日 (14 日) では、全例に「非常に軽度の浮腫」を伴う「非常に軽度の紅斑」あるいは「はっきりした紅斑」が認められたが、投与 7 日後までにみられた変化は、いずれも 10 日以降漸次回復する変化であった。

以上の結果から、本試験条件下において検体はウサギの皮膚に対して強い刺激性を有するもの判断した。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

④ 眼刺激性

1) ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 No. 毒 C9)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2007 年

検体の純度：トリフミン 15%乳剤 (含量：16.3%)

試験動物：日本白色種ウサギ、9 週齢、雄 (体重：1.77～2.07 kg)、1 群 3 匹

観察期間：21 日間観察

試験方法：検体 0.1 mL を左眼に投与し、洗眼群では投与 30 秒後に微温湯 (日本薬局方注射用水) で洗眼した。

試験項目：投与後 1 時間および 2、3、4、5、7、10、14、21 日後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、Draize 法に従い採点した。

結果：観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

項 目			最高 評点	投与後の時間											
				時間	1日	2日	3日	4日	5日	7日	10日	14日	17日	21日	
非 洗 眼 群	動物 番号 1	角膜	程度	4	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	1
		混濁	面積	4	4	4	4	4	4	4	4	4	3	3	3
		虹彩		2	1	0	1	1	1	1	1	1	0	0	0
		結膜	発赤	3	2	2	3	3	3	3	2	2	2	1	1
			浮腫	4	2	2	3	3	3	3	1	1	1	1	1
			分泌物	3	3	3	3	3	3	3	1	0	0	0	0
	動物 番号 2	角膜	程度	4	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2
		混濁	面積	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
		虹彩		2	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	2	3	3	3	3	3	2	2	2	2	1
			浮腫	4	3	4	3	3	3	3	1	1	1	1	1
			分泌物	3	3	3	3	3	3	3	1	0	0	0	0
	動物 番号 3	角膜	程度	4	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
		混濁	面積	4	4	4	4	4	4	4	3	3	2	2	1
		虹彩		2	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	2	2	3	3	3	3	2	1	1	1	1
			浮腫	4	2	2	3	2	2	2	1	1	1	0	0
			分泌物	3	3	3	3	3	2	1	1	0	0	0	0
合 計*			330	109	108	124	122	120	113	89	116	96	92	70	
平 均			110	36.3	36.0	41.3	40.7	40.0	37.7	29.7	38.7	32.0	30.7	23.3	
洗眼群 (3匹平均)	角膜	程度	4	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	0.7	0.7	0.7	
	混濁	面積	4	4.0	4.0	3.7	4.0	4.0	4.0	3.0	1.7	1.7	1.7	1.7	
	虹彩		2	0.7	0.3	0.7	0.7	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
	結膜	発赤	3	2.0	2.3	2.7	3.0	3.0	3.0	1.7	1.3	1.3	1.3	1.0	
		浮腫	4	3.7	2.7	2.3	2.7	2.3	2.0	1.0	1.0	1.0	0.3	0.0	
		分泌物	3	3.0	2.7	2.7	3.0	2.0	2.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
	合 計*			110	40.7	37.0	37.0	40.7	38.0	34.0	20.3	19.7	13.0	11.7	10.3

\* : Draize 法による評価点

非洗眼群では、投与後 48 時間までに「角膜の混濁」、「結膜の発赤」、「結膜の浮腫」および「眼脂分泌」が全例(3 匹)に認められ、「虹彩の充血等」についても投与後 7 日までに認められた。これらの変化のうち、角膜の混濁においては、損傷部の修復に伴う変化として血管新生が投与後 5~7 日以降に認められ、投与後 21 日まで消失しなかった。結膜の変化についても、漸次回復がみられたが、全例の「結膜の発赤」および 2 例の「結膜の浮腫」が投与後 21 日までに消失しなかった。虹彩の変化については、全例とも投与後 10 日以降にはみられなかった。

一方、洗眼群では、投与後 72 時間までに「角膜の混濁」、「虹彩の充血等」、「結膜の発赤」、「結膜の浮腫」および「眼脂分泌」が全例に認められた。これらの変化のうち、角膜の混濁においては、2 例について血管新生が認められ、投与後 21 日までに消失しなかった。虹彩の変化については、全例とも投与後 5 日以降にはみられなかった。結膜の変化についても、全例とも漸次回復がみられたが、「結膜の発赤」が投与後 21 日までに消失しなかった。

以上の結果から、トリフミン乳剤はウサギの眼粘膜に対して、強い刺激性を有するが、その変化は洗眼によりわずかに軽減するもの判断した。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

2) ウサギを用いた眼刺激性試験 (5倍希釈液) (資料 No. 毒 C10)

試験機関 :

[GLP 対応]

報告書作成年 : 2008 年

検体の純度 : トリフミン 15% 乳剤 (含量 : 16.3%)

試験動物 : Kbl : NZW ウサギ、11 週齢、雌 (体重 : 2.07~2.50 kg)、1 群 3 匹

観察期間 : 21 日間観察

試験方法 : 5 倍希釈した検体 0.1 mL を右眼に投与し、洗眼群では投与 30 秒後に生理食塩水で洗眼した。

試験項目 : 投与後 1、24、48 および 72 時間後に行い、最長で投与 21 日後まで毎日観察した。角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、農水省ガイドラインに従い採点した。判定の基準は GHS に従った。

結 果 : 観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

項目			最高 評点	投与後の時間										
				1時間	24時間	48時間	72時間	4日	5日	6日	7日	10日	21日	
非 洗 眼 群	動物 番号 1	角膜 混濁	程度	4	0	1	1	1	1	0	-	-	-	-
			面積	4	0	1	1	1	1	0	-	-	-	-
		虹彩		2	0	0	0	0	0	0	-	-	-	-
		結膜	発赤	3	1	2	2	2	1	0	-	-	-	-
			浮腫	4	2	2	2	2	1	0	-	-	-	-
	動物 番号 2	角膜 混濁	程度	4	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
			面積	4	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
		虹彩		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	2	2	2	1	1	0	0	0	0
			浮腫	4	2	2	2	2	1	0	0	0	0	0
	動物 番号 3	角膜 混濁	程度	4	0	1	1	0	0	-	-	-	-	-
			面積	4	0	1	1	0	0	-	-	-	-	-
		虹彩		2	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-
		結膜	発赤	3	1	1	1	1	0	-	-	-	-	-
			浮腫	4	2	1	0	0	0	-	-	-	-	-
合計*			18	35	33	28	18	7	5	5	5	5		
平均			110	6.0	11.7	11.0	9.3	6.0	2.3	1.7	1.7	1.7	1.7	
洗 眼 群 (3匹平均)	角膜混濁		4	0.0	0.3	0.3	0.0	-	-	-	-	-	-	
	虹彩		2	0.0	0.0	0.0	0.0	-	-	-	-	-	-	
	結膜	発赤	3	1.0	1.0	1.0	0.0	-	-	-	-	-	-	
		浮腫	4	1.3	1.0	0.0	0.0	-	-	-	-	-	-	
	合計*		13.0	2.3	2.3	1.3	0.0	-	-	-	-	-	-	

\* 農水省が「ライン」による評価点

- 観察終了のためデータなし

投与1～72時間後の観察において、角膜の混濁、結膜発赤および結膜浮腫が全例に認められ、2例は5日後までに回復したが、残り1例は角膜混濁が観察期間終了まで継続して認められた。なお、これらの眼刺激性反応は洗眼によって軽減できることが確認された。

以上の結果から、トリフミン乳剤の5倍希釈液はウサギの眼に対してGHSの評価区分においてCategory 1分類され、不可逆的な影響があると判断された。



本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

3) ウサギを用いた眼刺激性試験 (30 倍希釈液) (資料 No.毒 C11)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2008 年

検体の純度: トリフミン 15%乳剤 (含量: 16.3%)

試験動物 : Kbl: NZW ウサギ、11 週齢、雌 (体重: 2.12~2.28 kg)、1 群 3 匹

観察期間 : 72 時間観察

試験方法 : 30 倍希釈した検体 0.1 mL を右眼に投与し、洗眼群では投与 30 秒後に生理食塩水で洗眼した。

試験項目 : 投与後 1、24、48 および 72 時間後まで毎日観察した。角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、農水省ガイドラインに従い採点した。判定の基準は GHS に従った。

結 果 : 観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

項 目			最高 評点	投与後の時間				
				1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	
非 洗 眼 群	動物 番号 1	角膜混濁	4	0	1	1	0	
		虹彩	2	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	1	1	1	0
			浮腫	4	1	0	0	0
	動物 番号 2	角膜混濁	4	0	0	0	0	
		虹彩	2	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	1	1	0	0
			浮腫	4	1	0	0	0
	動物 番号 3	角膜混濁	4	0	0	0	0	
		虹彩	2	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	1	1	0	0
			浮腫	4	1	0	0	0
	合 計			39	6	4	2	0
	平 均			13.0	2.0	1.3	0.7	0.0
	洗眼群 (3 匹平均)	角膜混濁	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	0.7	0.7	0.0	0.0	
		浮腫	4	1.0	0.3	0.0	0.0	
合 計			13.0	1.7	1.0	0.0	0.0	

農水省ガイドラインによる評価点

投与 1～72 時間後の観察において、角膜混濁、結膜発赤および結膜浮腫が認められたが、いずれの影響も投与 72 時間後には消失した。

以上の結果から、トリフミン乳剤 30 倍希釈液はウサギの眼に対して GHS の評価区分における刺激物には分類されず、腐食性もないと判断された。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

⑤ 皮膚感作性

モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 No. 毒 C12)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2007 年

検体の純度：トリフミン 15%乳剤 (含量：16.3%)

試験動物：ハートレイ系モルモット (雌)、5 週齢、体重 317~385 g、

試験群 20 匹、対照群 10 匹、陽性対照群 10 匹

試験期間：惹起後 48 時間観察

試験方法：[Buehler 法]

投与量設定根拠；

感作；左腹側部を刈毛し、感作開始 0 日目に検体 0.2 mL をリント布(2.4 cm<sup>2</sup>)に含浸させ、サージカルテープで固定し、6 時間閉塞貼付した。この操作を 7 日毎に 1 回、計 3 回行った。対照群には精製水、陽性対照群には 0.5% DNCB 液で同操作を行った。

惹起；右腹側部を刈毛し、感作開始 28 日目に 12.5% 検体 0.2 mL をリント布(2.4 cm<sup>2</sup>)に含浸させ、サージカルテープで固定し、6 時間閉塞貼付を行った。陽性対照群には 0.1% DNCB 液を用いた。

観察項目：惹起のパッチ除去後 24 および 48 時間に適用部位の皮膚反応の判定を農水省のガイドラインに従って行った。

結果：各観察時間における感作反応が認められた動物数を次頁に示す。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

群			供試動物数	感作反応動物数								陽性率(%)	
				24 時間				48 時間				24 時間	48 時間
				皮膚反応評点				皮膚反応評点					
				感作	惹起	0	1	2	3	0	1	2	3
陰性対照	精製水	100% 検体	10	10	0	0	0	10	0	0	0	0	0
検体	100% 検体	100% 検体	20	0	10	10	0	0	13	7	0	100	100
陽性対照	0.5% DNCB	0.1% DNCB	10	0	0	7	3	0	5	5	0	100	100

検体処理群ではいずれの観察時期においても全例に散在性又は斑状の紅斑および中等度びまん性紅斑が認められた。陽性率はいずれも 100%であった。一方、精製水を用いた陰性対照群では、いずれの動物にも皮膚反応は認められなかった。陽性対照群においては紅斑、浮腫等の明瞭な陽性反応がみられた。

以上の結果から、検体の皮膚感作性は陽性であると判断される。



(2) マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 No. 毒 C14)

試験実施機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1989 年

検体の純度：トリフルミゾール 10%くん煙剤

組成      トリフルミゾール原体                      10 %  
             発熱剤・鉍物質微粉等                      90 %

供試動物： Crj:CD-1(ICR)系マウス、7 週齢、雌雄 1 群各 5 匹、  
             体重：雄 26.7±1.4 g、雌 21.7±1.6 g

観察期間： 14 日間

投与方法： 検体は乳鉢を用いてよくすりつぶし、Tween80 を少量加えて蒸留水  
             に懸濁し、金属製胃ゾンデを用いて体重 10 g あたり 0.1 mL を強制  
             経口投与した。投与前日の夕方から投与後 3 時間まで絶食させた。

観察・検査項目： 中毒症状および生死を 14 日間観察した。投与日および投与 1, 2, 3, 7,  
                         14 日後に全生存動物の体重を測定した。  
                         死亡動物は発見時に、生存動物は試験終了時に解剖し、肉眼的病理  
                         検査を行なった。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄ともに： 2000, 5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雌雄ともに > 5000
死亡開始および終了時間	雄： 投与 3 日後 雌： 死亡例なし
症状発現および消失時間	雄： 投与 30 分後に発現し、 4 日後に消失 雌： 投与 30 分後に発現し、 2 日後に消失
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄： 2000 雌： 5000

中毒症状としては、雌雄に自発運動低下、反応性低下、閉眼、腹臥位が、さらに 5000mg/kg 群の雄では痙攣、挙尾、発声、立毛、脱力、呼吸緩徐、歩行失調も認められた。生存個体では 1 時間から 3 日以内に回復した。

投与 1~3 日後に体重減少あるいは増加抑制がみられたが、いずれもその後増加した。

剖検では、死亡動物の腸と肺に暗赤色化がみられた。最終解剖した動物には異常は認められなかった。

② 急性経皮毒性試験 (トリフミンジェット)

ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 No. 毒 C15)

試験実施機関 :

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1989 年

検体の純度 : トリフルミゾール 10%くん煙剤

組成	トリフルミゾール原体	10 %
	発熱剤・鉱物質微粉等	90 %

供試動物 : Crj: CD(SD)系ラット、雄 7 週齢、雌 9 週齢、雌雄 1 群各 5 匹、  
体重 : 雄 225 ± 12 g、雌 213 ± 5 g

観察期間 : 14 日間

投与方法 : 検体を乳鉢で粉碎後、少量の Tween80 を加えて蒸留水に懸濁させ、6 × cm のリント布に含ませ、剃毛した背部皮膚に塗布した。上から歯科用防湿ゴムを当て、弾性包帯を巻き、サージカルテープで 24 時間固定した。暴露期間終了後、皮膚に残った検体はガーゼにより除去した。

観察・検査項目 : 皮膚反応、中毒症状および生死を 14 日間観察した。投与日および投与 1, 2, 3, 4, 7, 14 日後に全生存動物の体重を測定した。試験終了時に全動物を解剖し、肉眼的病理検査を行なった。

結 果 :

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	雌雄ともに 0, 2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雄雌雄ともに > 2000
死亡開始および終了時間	死亡例なし
症状発現および消失時間	雄 : 症状発現なし 雌 : 投与 1 日後に発現し 5 日後に消失
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄ともに 2000

中毒症状は、雌雄ともに認められなかった。皮膚反応は、雌にのみ塗布 1 日後に発赤が、3 および 4 日後に痂皮が認められた。これらの症状は、5 日後まですべて回復した。

投与 1 日目に対照群と同様のサージカルテープでの固定による体重減少が見られたが、その後は順調な増加推移を示した。

剖検所見では、いずれの動物にも異常は認められなかった。





本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

暴露条件； チャンバー内容積 6200 L

暴露時間 4 時間

暴露部位 全身暴露

チャンバー内で検体 7.9 g を燃焼させて（発煙時間約 30 秒）動物に暴露した。

症状観察： 中毒症状および死亡は、暴露終了後 1 時間と 3 時間、さらに翌日から 14 日後まで、1 日 1 回観察した。体重は、暴露直前、暴露 1、2、3、7 および 14 日後に測定した。剖検は、試験終了時に全動物について肉眼的病理検査を行なった。

結 果：

投与方法	吸入
LC <sub>50</sub> (mg/L) [有効成分濃度]	雌雄ともに > 0.0297
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び消失時期	症状の発現はなかった
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/L)	雌雄ともに 0.0297

中毒症状は、雌雄のいずれにも認められなかった。

体重にはいずれの動物にも異常はみられなかった。

肉眼的病理検査では、いずれの動物にも異常は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

③ 皮膚刺激性試験 (トリフミンジェット)

ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 No. 毒 C17)

試験実施機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1989 年

検体の純度: トリフルミゾール 10%くん煙剤

組成      トリフルミゾール原体      10 %  
            発熱剤・鉱物質微粉等      90 %

試験動物 : ニュージーランド白色種ウサギ、12 週齢、1 群雄 3 匹  
            体重: 3.22±0.146 kg

試験期間 : 3 日間観察

試験方法 : 検体(0.5g)を蒸留水で湿らせ、動物用パッチテスト用絆創膏に貼った 3×2 cm のガーゼに塗布した。塗布時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体は蒸留水により除去した。

試験項目 : 塗布終了後 0.5 および 1 時間後および 1、2 および 3 日目に塗布部分の刺激性変化 (紅斑、痂皮、浮腫) の有無等を観察し、Darize の方法に従って評点した。

結 果 : 観察した刺激性変化の平均評点は以下の表のとおりである。

動物 番号	項 目	最高 評点	暴 露 後 時 間				
			0.5 時間	1 時間	1 日	2 日	3 日
1	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0
2	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0
3	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	12	0	0	0	0	0
	浮腫	12	0	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0

いずれの動物にもまったく刺激性変化は認められなかった。刺激性の平均評点 (各観察時間の総合平均値) は、紅斑・痂皮、浮腫ともに 0.0 と算出された。

以上の結果から、検体はウサギの皮膚に対して刺激性はないものと判断される。

④ 眼刺激性試験 (トリフミンジェット)

ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 No. 毒 C18)

試験実施機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1989 年

検体の純度：トリフルミゾール 10%くん煙剤

組成	トリフルミゾール原体	10%
	発熱剤・鋳物質微粉等	90%

試験動物：ニュージーランド白色種ウサギ、12 週齢、1 群雄 9 匹  
体重：3.145±0.173 kg

観察期間：4 日間観察

試験方法：検体 0.1 g を片方の眼に投与し、1 秒間上下眼瞼を合わせて保持した。6 匹はその後放置し、3 匹は洗眼群では投与 2~3 分後に微温水で 30 秒間洗眼した。

試験項目：投与後 1、24、48、72、96 時間後に角膜、虹彩および結膜の刺激性変化を観察し、Draize 法に従って評点した。

結果：観察した刺激性の平均評点は以下の表のとおりである。

群	項目	最高値	投与後時間					
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	96 時間	
非洗淨群 (6 匹の平均)	角膜	4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
	虹彩	2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
	結膜	発赤	3	1.7	1.5	1.0	0.3	0.0
		浮腫	4	1.8	1.8	0.3	0.2	0.0
洗淨群 (3 匹の平均)	角膜	4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
	虹彩	2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
	結膜	発赤	3	1.0	1.0	0.0	0.0	0.0
		浮腫	4	1.3	0.7	0.0	0.0	0.0

非洗淨群では、適用 1 時間~72 時間後までに結膜充血、腫脹および排泄物が認められた。また、適用 1 時間~24 時間後は、結膜に陽性反応が認められたが、以後、陽性反応は減少していき、さらに 96 時間後には反応はすべて消失していた。

一方、洗淨群では 1 時間~24 時間後まで結膜充血、腫脹および排泄物分泌が認められ、陽性反応例は適用 1 時間後に 1 例のみであった。これらは 48 時間後にはすべて消失した。

以上の結果から、検体はウサギの眼に対して軽度の刺激性を有するが、洗淨により軽減すると考えられる。

⑤ 皮膚感作性 (トリフミンジェット)

モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 No. 毒 C19)

試験実施機関 :

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1989 年

検体の純度 : トリフルミゾール 10%くん煙剤

組成	トリフルミゾール原体	10 %
	発熱剤・鉍物質微粉等	90 %

試験動物 : ハートレー系モルモット、雌 8 週齢、検体群 10 匹、陽性対照群 10 匹、  
体重 328.1~396.9 g、

試験期間 : 誘発後 72 時間観察

試験方法 : [Buehler 法 (Split Adjuvant 法)]

感作 ; 右肩後方を刈毛し、有窓布 (窓穴 2×2 cm) を当て、露出した皮膚にドライ  
アイスを 5 秒間接触させた後、検体の懸濁液あるいは陽性対照物質 0.2 mL  
を閉塞塗布した。48 時間後に同一部位に検体の懸濁液あるいは陽性対照物  
質 0.2 mL を 48 時間閉塞塗布した。その後、フロイントの完全アジュバント  
を感作部位の両端に 0.1 mL ずつ皮内注射し、その上に検体の懸濁液あるい  
は陽性対照物質 0.2 mL を 72 時間閉塞塗布した。その後さらに検体の懸濁液  
あるいは陽性対照物質 0.2 mL を 48 時間閉塞塗布した。

惹起 ; 感作終了後 2 週間目に背部の感作部位に隣接しない部分を 2×2 cm の範囲  
で刈毛し、検体の懸濁液あるいは陽性対照物質 0.2 mL を 24 時間閉塞塗布し  
た。

結 果 : 誘発処理後の観察結果を次頁に示す。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

群		供試動物数	感作反応動物数																		陽性率(%)					
			24 時間						48 時間						72 時間						24 時間	48 時間	72 時間			
			皮膚反応評点																							
感作	惹起	0	±	+	2+	3+	4+	5+	0	±	+	2+	3+	4+	5+	0	±	+	2+	3+	4+	5+				
検体 (45%)	検体 (45%)	10	10	0	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0
DNCB (0.1%)	DNCB (0.1%)	10	0	0	0	1	3	2	4	0	0	2	4	4	0	0	0	5	5	0	0	0	0	100	100	100

検体処理の誘発部位には、皮膚反応が認められなかった。一方、陽性対照群においては紅斑、浮腫等の明瞭な陽性反応がみられた。

以上の結果から、検体の皮膚感作性は陰性であると判断される。

### IX. 動植物およ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	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載ページ															
運命-1	動物体内における代謝	ラット	<p>標識体 低用量単回経口 投与(B群) 約 12mg/kg・48 時間 血中濃度 (投与後 0.25-48 時間)</p> <p>尿、糞排泄率 (投与後 0-2 日)</p> <p>組織内分布</p> <p>尿、糞を用いた代謝物分析</p>	<p>血漿パラメーター</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>雄</th> <th>雌</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Tmax (hr)</td> <td>2.65</td> <td>2.45</td> </tr> <tr> <td>Cmax (μg/g)</td> <td>3.47</td> <td>2.53</td> </tr> <tr> <td>半減期 (hr)</td> <td>9.63</td> <td>11.31</td> </tr> <tr> <td>AUC<sub>∞</sub> (hr・μg/g)</td> <td>58.30</td> <td>47.94</td> </tr> </tbody> </table> <p>尿：雄 77.7%、雌 77.9% 糞：雄 20.3%、雌 20.3% 体内残留：雄 2.0%、雌 1.8% 総回収率：雄 95.3%、雌 96.0% 吸収率：雄&gt;79.7%、雌&gt;79.7% (尿中排泄および体中残存量から推定) 肝：雄 1.22 ppm、雌 0.92 ppm</p> <p>1)尿中主代謝物： 2)糞中主代謝物：</p>		雄	雌	Tmax (hr)	2.65	2.45	Cmax (μg/g)	3.47	2.53	半減期 (hr)	9.63	11.31	AUC <sub>∞</sub> (hr・μg/g)	58.30	47.94	(1984 年)	運命-12
	雄	雌																			
Tmax (hr)	2.65	2.45																			
Cmax (μg/g)	3.47	2.53																			
半減期 (hr)	9.63	11.31																			
AUC <sub>∞</sub> (hr・μg/g)	58.30	47.94																			
運命-2	動物体内における代謝	ラット	<p>標識体 高用量単回経口 投与(D群) 約 300 mg/kg・72 時間 血中濃度 (投与後 0.25-96 時間)</p> <p>尿、糞排泄率 (投与後 0-4 日)</p> <p>組織内分布</p> <p>尿、糞を用いた代謝物分析</p>	<p>血漿パラメーター</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>雄</th> <th>雌</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Tmax (hr)</td> <td>15.45</td> <td>15.12</td> </tr> <tr> <td>Cmax (μg/g)</td> <td>17.55</td> <td>19.95</td> </tr> <tr> <td>半減期 (hr)</td> <td>15.91</td> <td>10.57</td> </tr> <tr> <td>AUC<sub>∞</sub> (hr・μg/g)</td> <td>790.1</td> <td>819.8</td> </tr> </tbody> </table> <p>尿：雄 78.4%、雌 82.6% 糞：雄 20.4%、雌 15.6% 体内残留：雄 1.2%、雌 1.7% 総回収率：雄 100.6%、雌 93.8% 吸収率：雄&gt;79.6%、雌&gt;84.3% (尿中排泄および体中残存量から推定) 肝：雄 14.5ppm、雌 8.48ppm</p> <p>1)尿中主代謝物： 2)糞中主代謝物：</p>		雄	雌	Tmax (hr)	15.45	15.12	Cmax (μg/g)	17.55	19.95	半減期 (hr)	15.91	10.57	AUC <sub>∞</sub> (hr・μg/g)	790.1	819.8	(1984 年)	運命-21
	雄	雌																			
Tmax (hr)	15.45	15.12																			
Cmax (μg/g)	17.55	19.95																			
半減期 (hr)	15.91	10.57																			
AUC <sub>∞</sub> (hr・μg/g)	790.1	819.8																			

<代謝分解試験一覧>

資料 No.	試験の種類	供試動物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載ページ															
運命-3	動物体内における代謝	ラット	<p>標識体 低用量単回+非標識体前投与(14回) 経口投与(C群) 10mg/kg</p> <p>血中濃度 (投与後 0.25-48 時間)</p> <p>尿、糞排泄率 (投与後 0-2 日)</p> <p>組織内分布</p> <p>尿、糞を用いた代謝物分析</p>	<p>血漿パラメーター</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>雄</th> <th>雌</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Tmax (hr)</td> <td>1.63</td> <td>1.66</td> </tr> <tr> <td>Cmax (μg/g)</td> <td>2.14</td> <td>2.10</td> </tr> <tr> <td>半減期 (hr)</td> <td>6.81</td> <td>8.08</td> </tr> <tr> <td>AUC<sub>∞</sub> (hr・μg/g)</td> <td>24.81</td> <td>28.25</td> </tr> </tbody> </table> <p>尿：雄 75.9%、雌 74.1% 糞：雄 22.1%、雌 23.4% 体内残留：雄 2.0%、雌 2.5% 総回収率：雄 98.0%、雌 93.8% 吸収率：雄&gt;77.9%、雌&gt;76.6% (尿中排泄および体中残存量から推定) 肝：雄 1.01ppm、雌 1.14ppm</p> <p>1)尿中主代謝物： 2)糞中主代謝物：</p>		雄	雌	Tmax (hr)	1.63	1.66	Cmax (μg/g)	2.14	2.10	半減期 (hr)	6.81	8.08	AUC <sub>∞</sub> (hr・μg/g)	24.81	28.25	(1988年)	運命-30
	雄	雌																			
Tmax (hr)	1.63	1.66																			
Cmax (μg/g)	2.14	2.10																			
半減期 (hr)	6.81	8.08																			
AUC <sub>∞</sub> (hr・μg/g)	24.81	28.25																			
運命-4	動物体内における代謝	ラット	<p>標識体 低用量単回経口投与(B群) 10mg/kg 雌</p> <p>血中濃度 (投与後 0.25-48 時間)</p> <p>尿、糞排泄率 (投与後 0-2 日)</p> <p>経時的組織分布 2、12、24、48 時間後に採取</p> <p>臓器中代謝物分析 (2、12 時間後の肝臓・腎臓・血漿・脂肪を用いた)</p>	<p>血漿パラメーター</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>雌</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Tmax (hr)</td> <td>1.82</td> </tr> <tr> <td>Cmax (μg/g)</td> <td>2.64</td> </tr> <tr> <td>半減期 (hr)</td> <td>11.92</td> </tr> <tr> <td>AUC<sub>∞</sub> (hr・μg/g)</td> <td>50.42</td> </tr> </tbody> </table> <p>尿：74.7% 糞：22.8%</p> <p>血漿と臓器/組織との半減期(hr)は同等 肝臓：7.1、腎臓：6.9、 脂肪：4.2、卵巣：5.7</p> <p>肝臓、腎臓、血漿の代謝物(尿と同様)： 脂肪の主代謝物：</p>		雌	Tmax (hr)	1.82	Cmax (μg/g)	2.64	半減期 (hr)	11.92	AUC <sub>∞</sub> (hr・μg/g)	50.42	(1987年)	運命-37					
	雌																				
Tmax (hr)	1.82																				
Cmax (μg/g)	2.64																				
半減期 (hr)	11.92																				
AUC <sub>∞</sub> (hr・μg/g)	50.42																				

資料 No.	試験の種類	供試動物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載 ページ
運命-5	植物体内運命	きゅうり	<p>標識体 30%水和剤の 2000 倍水溶液相当</p> <p>葉面処理 0.132 mg/葉 45 日間</p> <p>葉面処理 0.165 mg/葉 14 日間</p> <p>果実処理 0.041 mg/果実 14 日間</p>	<p>吸収移行 (%処理量): 葉面: 4.1、葉内部: 8.5、非処理部位: 1.2 親化合物存在率 (葉): 0.4% 定性・定量された主代謝物: 親、</p> <p>吸収移行 (%処理量): 果実: 0.07</p> <p>吸収移行 (%処理量): 果実表面: 17.4、果皮: 47.4、 果肉: 18.6 親化合物存在率 (果実): 18.9 定性・定量された主代謝物: 親、</p>	日本曹達 生物科学 研究所* (1984)	運命-50
運命-5	植物体内運命	なし	<p>標識体 30%水和剤の 2000 倍水溶液相当</p> <p>葉面処理 0.100 mg/4 葉 90 日間</p> <p>果実処理 0.034 mg/果実 14 日間</p>	<p>吸収移行 (%処理量): 葉面: 2.3、葉内部: 13.7、 非処理葉: 0.5、果実: 0.2 <sup>14</sup>C 回収率半減期: 約 7 日 親化合物存在率(葉): 90 日後で 0% 定性・定量された主代謝物: 親、</p> <p>吸収移行 (%処理量): 果実表面: 9.7、果皮: 30.3、 果肉: 1.6、芯: 0.2 親化合物存在率 (果実): 0.8 定性・定量された主代謝物: 親、</p>	日本曹達 生物科学 研究所* (1984)	運命-58



資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載ページ
運命-5	植物体内運命	りんご	<p>標識 体 30%水和剤の 2000 倍水溶液相 当</p> <p>葉面処理 0.050 mg/4 葉 90 日間</p>	<p>吸収移行 (%処理量) : 葉面 : 1.0、葉内部 : 6.9、 非処理葉 : 1.1</p> <p><sup>14</sup>C 回収率半減期 : 約 4 日</p> <p>親化合物存在率(葉) : 90 日後で 0%</p> <p>定性・定量された主代謝物 : 親、</p>	日本曹達 生物科学 研究所* (1984)	運命-67
運命-6	作物における主代謝物分析	すいか・ りんご・ 茶・ きゅう り・ ぶどう・ とまと・ いちご	<p>30%水和剤の 2000 ~3000 倍水溶液を 実圃場で散布処理 した左記作物を 2 分 析法で分析し、残留 実態を比較</p> <p>分析法 1(トリフルミゾール ) 分析法 2(トリフルミゾール ) 検出限界 : 0.02 ppm</p>	<p>分析法 1/分析法 2 の分析値(ppm) りんご(0.18/0.20) きゅうり(0.28/0.25) ぶどう(0.80/0.84) とまと(0.20/0.18) いちご(0.24/0.24)</p> <p>両分析法による分析値に大きな差 はみられず、その比率は 1~1.3 倍程 度であった。親および 以外の の代謝物量はほとんど無視しうる 量であるためと考えられた。</p>	日本曹達 ファイン ケミカル 研究所* (1984 年)	運命-73

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載ページ
—	土壤中運命 (好氣的湛水土壤)	当該農薬のモミに対する種子処理法は、当該農薬の成分物質等がその使用に係る農地に混入する恐れがないと認められる為、試験成績の提出を除外				運命-78
運命-7	土壤中運命 (好氣的土壤) (1)	小田原土壤 (Clay loam)	標識体 0.75 µg/g 乾土 15°C : 98 日、 25°C : 70 日まで採取	親の半減期 : DT <sub>50</sub> (15°C/25°C)=25 日 /10 日  <sup>14</sup> CO <sub>2</sub> の発生(15°C/25°C) : 1.0%(98 日)/2.7%(70 日)  揮散性物質の発生(15°C/25°C) : 37.6%(98 日)/40.6%(70 日)  主代謝物(処理量%最大値) (15°C/25°C)  非抽出残渣 : 33.0%(98 日)/42.2%(70 日)	日本曹達 ファイン ケミカル 研究所* (1984 年)	運命-79
		大磯土壤 (Light clay)	親の半減期 : DT <sub>50</sub> (15°C/25°C)=10 日 /6 日  <sup>14</sup> CO <sub>2</sub> の発生(15°C/25°C) : 2.5%(98 日)/5.7%(70 日)  揮散性物質の発生(15°C/25°C) : 17.5%(98 日)/28.0%(70 日)  主代謝物(処理量%最大値) (15°C/25°C)  非抽出残渣 : 42.2%(98 日)/48.6%(70 日)			

<代謝分解試験一覧>

資料 No.	試験の種類	供試動物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関(報告年)	記載ページ
運命-7	土壌中運命(好氣的土壌)(2)揮散性試験	小田原土壌(Clay loam)	標識体 1.0 µg/g 乾土 14日まで採取	土壌揮散性(処理量%) : 揮散性物質 6.4 CO <sub>2</sub> 0.1 土壌中 残留の主体は親 その他代謝物 :		運命-83
—	土壌中運命(嫌氣的土壌)	好氣的土壌中における当該農薬の成分物質等の消失が速やかであることに該当することから、試験成績の提出を行わない。				運命-84
運命-7	土壌吸着(1)	小田原・大磯土壌	標識体 土壌吸脱着 0.1, 1, 5, 10 ppm 25°C, 180分振盪	土壌 Koc(吸着) 小田原(Clay loam) 3204 大磯(Light clay) 2050	日本曹達 ファイン ケミカル 研究所* (1984年)	運命-85
運命-8	土壌吸着(2)	土壌 (日本4土壌 福島(CL) 牛久(SiCL) 愛知(SCL) 宮崎(S))	非標識体 振とう濃度 : 0.4, 0.8, 3.0, 6.0 mg/L 16時間振とう	土壌 Koc(吸着) 福島(Clay loam) 2283 茨城(Silty clay loam) 760 愛知(Sandy clay loam) 2871 宮崎(Sand) 739	日本曹達 小田原 研究所 (1989年)	運命-86
運命-7	加水分解運命(1)	pH3, 6, 9 緩衝液	濃度 0.5, 5 ppm 25°C(30~534時間)、 50°C(2.5~120時間)	親の半減期 (25°C、5 ppm) : pH3 : 14.5時間 pH6 : 317時間 pH9 : 57.2時間 主分解物 :	日本曹達 ファイン ケミカル 研究所* (1984年)	運命-88
運命-9	加水分解運命(2)	pH5, 7, 9 緩衝液	標識体 5 ppm (25°C、30日間)	半減期 : pH5 : 8.9日 pH7 : 64.6日 pH9 : 3.9日 主分解物 :	日本曹達 小田原 研究所 (1987年)	運命-90

<代謝分解試験一覧>

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載ページ
運命-10	水中光分解 運命(1)	蒸留水	標識体太陽光による水中光分解：5 ppm、96 時間 照射(43 日間) 光分解物分析	親の半減期 $DT_{50}$ ：約 29 時間 主たる分解物：	日本曹達 ファイン ケミカル 研究所* (1982 年)	運命-95
	水中光分解 運命(2)	蒸留水	標識体人工光による水中光分解： 5 ppm、300 分照射 光分解物分析	親の半減期 $DT_{50}$ ：約 51 分 主たる分解物：		運命-96
運命-11	水中光分解 運命(3)	蒸留水 自然水 (英国)	標識体 1.8 mg/L 溶液 人工光 40.7~44.3 W/m <sup>2</sup> 120 時間、25±2℃	太陽光換算での半減期 滅菌蒸留水：17 日 滅菌自然水：6.4 日 (8.0 日) (暗対照区の分解を補正) 主分解物：	ハンティントン ライフサイエンス 英国 (2002)	運命-97
運命-12	生物濃縮性 (魚類濃縮性)	コイ	標識体 取込期間 60 日、 排泄期間 43 日、 20~25±2℃、 高濃度：6.0 µg/L 低濃度：0.60 µg/L	濃縮係数 $BCF_{SS}$ (暴露最終日 60 日目)/ $BCF_k$ 高濃度区：725 倍/699 倍 (申請者 再計算結果： $BCF_k$ は 697 倍) 低濃度区：955 倍/765~1417 倍 (申 請者再計算結果： $BCF_k$ は 1427 倍) 排泄半減期 高濃度区：7.5 日 低濃度区：5.8~38 日	NOTOX BV オランダ (2006)	運命 -104

\*： 現在、日本曹達小田原研究所

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<標識化合物合成>

<代謝分解試験に用いた標識化合物>

以下の2標識化合物を代謝分解試験および環境化学試験に用いた。

1.                   トリフルミゾール

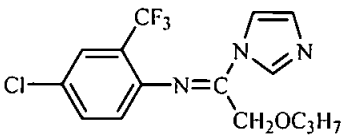
1) 合成法 :

2.                   トリフルミゾール

1) 合成法 :

2) 標識位置の設定理由

<代謝物一覧表>

	由来	略称	化学名	構造式
1	親化合物	トリフル ミゾール (NF-114)	(E)-4-クロロ- $\alpha,\alpha,\alpha$ -トリフルオロ-N-(1-イミ ダゾール-1-イル-2-ブトキシエチレ ン)-o-トルイジン	
2	動物 植物 土壌			
3	動物			
4	動物 植物 土壌 加水分解 水中光分解			
5	動物 植物 水系			
6	動物			
7	動物 植物			
8	動物 植物			
9	動物 土壌			

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<代謝物一覧>

	由来	略称	化学名	構造式
10	土壌 植物 水中光分解			
11	動物 植物 土壌 水中光分解			
12	動物 土壌			
13	動物 植物 水中光分解			
14	水系			
15	動物			
16	動物			
17	動物			
18	動物			

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<代謝物一覧>

	由来	略称	化学名	構造式
19	動物			