

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。
 マウスにおける飼料混入投与による慢性毒性／発がん性試験

(資料No. 21)

試験機関： リリー研究所

報告書作成年： 1980年

本試験は、平行して同時に実施された2つの同投与量試験(試験番号M-9067とM-9077)からなっているが、両試験の結果を総合して報告書が作成された。

検体の純度： 2ロット

試験動物： B6C3F₁系マウス(各試験につき1群雌雄各40匹または60匹)

(M-9067;63~79日齢, 平均体重; 雄 26.9g, 雌 20.4g)

(M-9077;50~64日齢, 平均体重; 雄 24.2g, 雌 19.4g)

投与群; 1群雌雄各80匹, 対照群; 雌雄各120匹,

中間屠殺は行わず, 試験終了時に全生存動物を屠殺した。

試験期間: 24カ月間 (M-9067;1977年2月23日~1979年3月2日)

(M-9077;1977年3月1日~1979年3月9日)

投与方法: 検体を0, 563, 2250および4500ppmの濃度で含有する飼料を24カ月間毎日摂取させた。検体を混入した飼料は2カ月に1回調製した。

試験項目および結果:

一般状態および死亡率; 一般状態および生死を毎日観察した。

対照群を含む全群雌雄の50%以上の動物に脱毛が認められた。その他全群雄の多数例に、闘争による皮膚と生殖器の傷が認められたが、いずれも検体投与との関連はないと考えられた。

死亡率は次頁のとおりであり、投与群と対照群の間に差は認められなかった。

| 性別・ 投与群(ppm) 試験時期 | ♂ | | | | ♀ | | | |
|-------------------------|----------------|---------------|---------------|---------------|----------------|---------------|---------------|---------------|
| | 0 | 563 | 2250 | 4500 | 0 | 563 | 2250 | 4500 |
| 12カ月 | 10/120 (8) | 3/80 (4) | 10/80 (13) | 8/80 (10) | 0/120 (0) | 1/80 (1) | 0/80 (0) | 2/80 (3) |
| 24カ月* | 40/120 (33) | 22/80 (28) | 25/80 (31) | 21/80 (26) | 28/120 (23) | 22/80 (28) | 16/80 (20) | 25/80 (31) |

(注) () は%を示す。

* : 試験M-9067は試験開始後721日目まで, M-9077は715日目までの死亡・切迫殺動物数を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

体重変化；全生存動物の体重を最初の3カ月間は週1回、その後は2週間に1回測定した。

2250および4500ppm群の体重は、雌雄を合わせると試験期間を通して対照群の体重より、各々約15%および30%低値で推移した。

摂餌量；本試験では飼料をペレットの形態で投与したこと、および本系統マウスは飼料をこぼす性癖があることから摂餌量は測定できなかった。

検体摂取量；当研究所におけるICR系マウスを用いた他の試験で測定した摂餌量から、本系統マウスの摂餌量を3g/日/匹と仮定し、これと飼料中濃度から、本試験での1日当たり平均検体摂取量を概算すると、563、2250および4500ppm群の雌雄は、少なくとも40、180、および420mg/kg/日の検体を摂取したと推定された。

血液学的検査；試験終了時に、全生存動物を対象として心穿刺により採血し、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、MCV、MCH、MCHC、白血球数および分画、赤血球形態を検査した。

試験M-9067とM-9077に共通して、対照群に比し統計学的有意差の認められた検査項目を以下の表に示す。

| 性別・投与量 (ppm) 検査項目 | ♂ | | | ♀ | | |
|-------------------------|-----|------|-------|-----|-------|-------|
| | 563 | 2250 | 4500 | 563 | 2250 | 4500 |
| 赤血球数 | | | ↓81 | | | ↓68 |
| ヘモグロビン量 | | | ↓84 | | | ↓69 |
| ヘマトクリット値 | | | ↓79 | | ↓* 91 | ↓65 |
| M C V | | | ↓96 | | | ↓95 |
| M C H C | | | ↑ 107 | | | ↑ 106 |
| 白血球数 | | | ↓* 56 | | | ↓45 |

(注) ↑↓：P<0.01 (Dunnettのt検定)

*：一方の試験はP<0.05

表の数値は対照群の値に対する両試験の平均変動率(%)を示す。

4500ppm群雌雄の赤血球数および白血球数の減少は、病理組織学的検査で認められた進行性糸球体腎炎に関連するものと考えられた。

血液生化学的検査；血液学的検査と同一の検査時期および対象動物で、同じ血液の血清を用いて、血糖、BUN、クレアチニン、総ビリルビン、ALP、ALTを検査した。試験M-9067とM-9077に共通して、対照群に比し統計学的有意差の認められた検査項目を下表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

| 性別・投与量 (ppm) 検査項目 | ♂ | | | ♀ | | |
|-------------------------|-----|-------|-------|-----|-------|-------|
| | 563 | 2250 | 4500 | 563 | 2250 | 4500 |
| 血 糖 | | | | | | ↓68 |
| B U N | | ↑ 164 | ↑ 252 | | ↑ 205 | ↑ 596 |
| クレアチニ | | | ↑ 144 | | | ↑ 148 |
| A L P | | ↑ 161 | ↑ 266 | | ↑ 169 | ↑ 485 |
| A L T | | ↑ 257 | ↑ 171 | | | |

(注) ↑↓: P < 0.01 (Dunnett の t 検定)

表の数値は対照群の値に対する両試験の平均変動率 (%) を示す。

2250および4500ppm群雌雄のBUNおよびALPの増加は、病理組織学的検査で認められた進行性糸球腎炎に関連し、またALPの増加は肝重量の増加にも関連するものと考えられた。

臓器重量；試験終了時に、全生存動物を対象として、心、肝、脾、腎（副腎を含む）、精巣、子宮（卵巣を含む）の重量を測定し、対体重比を算出した。

試験M-9067とM-9077に共通して、対照群に比し統計学的有意差の認められた臓器を下表に示す。

| 性別・投与量 (ppm) 臓器 | ♂ | | | ♀ | | |
|----------------------------------|-----|-----------------|-----------------|-----|-------|-------|
| | 563 | 2250 | 4500 | 563 | 2250 | 4500 |
| 体 重 | | ↓88 | ↓82 | | ↓* 83 | ↓62 |
| 心対体重比 | | | ↑ 112 | | | ↑ 150 |
| 肝重 量 対体重比 | | ↑* 135 ↑ 151 | ↑* 108 ↑ 131 | | ↑ 142 | ↑ 155 |
| 脾重 量 | | | ↓49 | | | ↓57 |
| 腎（副腎を含む） 重 量 対体重比 | | ↓77 ↓87 | ↓66 ↓80 | | ↓82 | ↓62 |
| 精巣又は子宮 （卵巣を含む） 重 量 対体重比 | | ↑ 115 | ↑ 124 | | | ↓48 |

(注) ↑↓: P < 0.01 (Dunnettの t 検定)

* : 一方の試験は P < 0.05

表の数値は対照群の値に対する両試験の平均変動率 (%) 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ダウ・ケミカル日本株式会社にある。

2250および4500ppm群雌雄で腎(副腎を含む)および肝の絶対重量および/または対体重比に変動が認められた。腎重量減少は病理組織学的検査で認められた進行性糸球体腎炎に関連しており、肝重量増加は病理組織学的検査で対応する所見は認められなかったが、検体投与に関連している可能性が考えられた。その他の変動は、主にこれら2高投与量群の試験終了時の体重が低値であったことによるものと考えられた。

病 理 学 的 検 査 ; 試験終了時の全生存動物, 途中死亡・切迫殺動物を対象として肉眼的病理検査を行った後, 次の臓器・組織の病理組織学的検査を行った。

重量測定臓器, 脳, 下垂体(肉眼的に異常の認められた動物のみ) 甲状腺(上皮小体を含む), 胸腺, 肺, 唾液腺, 脾, 前立腺, 精囊, 乳腺, 骨格筋, 胃, 十二指腸, 空腸, 回腸, 結腸, 膀胱, リンパ節, 骨髄, 眼, 皮膚。

主要な非腫瘍性病変の発生数を表-1に, 全腫瘍性病変を表-2に示す。

<非腫瘍性病変>

4500ppm群雌に進行性糸球体腎炎の発生率の上昇および重篤化が認められた。その他, 肝細胞過形成および肝細胞肥大の発生率が投与群で一見上昇しているように思われたが, 発生率は低く, 用量相関性も認められなかったことから, 検体投与との関連はないと考えられた。

<腫瘍性病変>

4500ppm群雌雄で良性および悪性腫瘍の発生率が低下し, 個々の腫瘍では雌雄の肺腺腫, 雄の皮膚線維腫および肝細胞癌, 雌の下垂体腺腫およびリンパ肉腫の発生率が低かった。いずれの腫瘍にも発生率の上昇や潜伏期間の短縮を示す形跡は認められなかった。

各群における良性および悪性腫瘍数と腫瘍動物数, 腫瘍総数および腫瘍動物総数を下表に示す。腫瘍動物の発生率は, 良性腫瘍については雌雄で, 悪性腫瘍については雌で, 統計学的に有意な用量相関性をもって低下した。(これらの数値は正規分布理論を用いてZ値による検定を行った。その結果, 腫瘍発生率に関しては, 良性腫瘍については雌雄で, 悪性腫瘍については雌で, 用量相関性が有意である、という結果が得られた。)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

| 性 別 | | ♂ | | | | ♀ | | | |
|-----------------|----|------------|-------------|-------------|-----------|------------|-------------|-------------|-------------|
| 投与量 (ppm) | | 0 | 563 | 2250 | 4500 | 0 | 563 | 2250 | 4500 |
| 検査動物数 | | 120 | 80 | 80 | 78* | 120 | 80 | 80 | 80 |
| 腫瘍数 | 良性 | 40 | 16 | 18 | 4 | 36 | 17 | 19 | 4 |
| | 悪性 | 26 | 14 | 22 | 6 | 43 | 28 | 17 | 11 |
| 腫瘍総数 | | 66 | 30 | 40 | 10 | 79 | 45 | 36 | 15 |
| 腫瘍動物数 (発生率%) | 良性 | 32 (27) | 15 (19↓) | 18 (23↓) | 4 (5↓) | 29 (24) | 16 (20↓) | 19 (24↓) | 4 (5↓) |
| | 悪性 | 24 (20) | 14 (18) | 21 (26) | 6 (8) | 39 (33) | 27 (34↓) | 16 (20↓) | 10 (13↓) |
| 腫瘍動物総数 | | 52 | 28 | 34 | 10 | 59 | 39 | 29 | 12 |

(注) * : 1例は自己融解が進行していたため、もう1例は最終屠殺時に紛失したため検査できず。

以上の結果、トリフルラリンをマウスに24カ月間飼料混入投与した場合、2250および4500ppm群雌雄に体重増加の抑制、4500ppm群雌に進行性糸球体腎炎の発生率の上昇および重篤化がみられ、腎毒性に関連して血液学的検査値、血液生化学的検査値および臓器重量の変動が認められた。563ppm群にはトリフルラリン投与による影響は認められなかったことから、最大無作用量は雌雄とも563ppm (雌雄合わせた概算で40mg/kg/日) であると判断される。また、催腫瘍性はないものと考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

<表-1> 主要な非腫瘍性病変の発生数

| 臓器・組織 | 性別・投与量(ppm) 検査動物数 所見 | ♂ | | | | ♀ | | | | |
|--------|----------------------------|----------------|-----|------|------|-----|-----|------|------|----|
| | | 0 | 563 | 2250 | 4500 | 0 | 563 | 2250 | 4500 | |
| | | 120 | 80 | 80 | 78* | 120 | 80 | 80 | 80 | |
| 肝 | 検査動物数 | 120 | 80 | 80 | 77 | 120 | 80 | 80 | 80 | |
| | 肝細胞肥大 | 1 | | 2 | 4 | 8 | 5 | 9 | 13 | |
| | 肝細胞過形成 | 15 | 19 | 20 | 18 | 11 | 14 | 14 | 10 | |
| | 脂肪管増生 | 1 | | | 1 | 5 | 1 | | | |
| 腎 | 検査動物数 | 120 | 80 | 80 | 78 | 120 | 80 | 80 | 80 | |
| | 進行性糸球体腎炎 | | | | | | | | | |
| | 腎炎 | 軽度 中等 高度 | 1 | | 1 | 3 | 2 | | 6 | 21 |
| | | | 1 | | 1 | 3 | 2 | | | 10 |
| 7 | | | 4 | 6 | 2 | | 1 | | 1 | |
| 化間質性腎炎 | 2 | | 3 | 1 | | | | | | |
| 脾 | 検査動物数 | 116 | 77 | 80 | 78 | 118 | 79 | 79 | 78 | |
| | 過形成 | 2 | 2 | 1 | 1 | 11 | 4 | 2 | 4 | |
| 肺 | 検査動物数 | 119 | 80 | 80 | 78 | 118 | 80 | 80 | 80 | |
| | 肺血管炎 | 1 | 1 | 3 | 10 | 5 | 2 | 2 | 5 | |
| 膀胱 | 検査動物数 | 112 | 69 | 72 | 70 | 106 | 71 | 65 | 73 | |
| | 膀胱炎 | 9 | 2 | 6 | 2 | | | 1 | | |
| 精巣 | 検査動物数 | 116 | 76 | 79 | 77 | — | — | — | — | |
| | 萎縮 | 5 | 3 | 2 | 2 | | | | | |
| 子宮 | 検査動物数 | — | — | — | — | 114 | 72 | 75 | 75 | |
| | 嚢胞状過形成 | | | | | 19 | 8 | 9 | 3 | |

(注) * : 1例は自己融解が進行していたため、もう1例は最終屠殺時に紛失したため検査できず。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

<表-2>全腫瘍性病変の発生数

| 臓器・組織 | 性別・投与量 (ppm)・検査動物数 所見 | ♂ | | | | ♀ | | | |
|-------|--------------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|------------------------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| | | 0 | 563 | 2250 | 4500 | 0 | 563 | 2250 | 4500 |
| | | 120(44 ^a) | 80(23 ^a) | 80(28 ^a) | 78 ^b (21 ^a) | 120(38 ^a) | 80(24 ^a) | 80(18 ^a) | 80(29 ^a) |
| 乳腺 | 検査動物数 | 4 | 0 | 1 | 1 | 96 | 60 | 62 | 57 |
| | 線維腺腫 線維腺腫 癌 (M) | | | | | 1(1) 2 | 1 1 | 4(3) | 1 |
| 皮膚 | 検査動物数 | 117 | 76 | 75 | 76 | 114 | 77 | 77 | 72 |
| | 良性リンパ腫 | 1 | | | | | | | |
| | 線維腺腫 | 11(6) | 3(1) | 4(2) | 1 | | | 1 | |
| | 血管腫 | | | | | | 1 | | |
| | 脂肪腫 | | | | | | 1 | | |
| | 黒色頭腫 | | | 1 | | 3(1) | 1 | | |
| 脾 | 検査動物数 | 116 | 77 | 80 | 78 | 118 | 79 | 79 | 78 |
| | 血管腫 細網肉腫 (M) | 2 | | | | 1 | | | 1 |
| 肺/気管支 | 検査動物数 | 119 | 80 | 80 | 78 | 118 | 80 | 80 | 80 |
| | 腺管支腫 気管支癌 (M) | 16(3) | 7(2) | 8(2) 1(1) | 1 | 7(1) | 4 | 3 | |
| 胃 | 検査動物数 | 115 | 77 | 77 | 72 | 113 | 73 | 79 | 78 |
| 肝 | 検査動物数 | 120 | 80 | 80 | 77 | 120 | 80 | 80 | 80 |
| | 肝細胞腫 | 6(2) | 3(1) | 5 | 1 | 1 | 2 | 2 | 1 |
| | 線維肉腫 (M) | | | 1 | | | | | |
| | 肝細胞癌 (M) | 6(2) | 7(2) | 7(2) | | | 1 | | |
| 膵 | 検査動物数 | 112 | 75 | 75 | 72 | 112 | 72 | 72 | 74 |
| | 島細胞腺腫 | 2 | | | | 2(2) | | | |
| 精巣 | 検査動物数 | 116 | 76 | 79 | 77 | - | - | - | - |
| 卵巣 | 検査動物数 | - | - | - | - | 89 | 60 | 60 | 71 |
| | 黄体腫 顆粒膜細胞腫瘍 | | | | | | | 1(1) | 1 |
| 子宮 | 検査動物数 | | | | | 114 | 72 | 75 | 75 |
| | 平滑筋腫 | | | | | | | 1(1) | |
| | 子宮頸癌 (M) | | | | | 1(1) | | | |
| 下垂体 | 検査動物数 | 15 | 11 | 6 | 0 | 28 | 21 | 11 | 2 |
| | 腺腫 | | | | | 14(1) | 3 | 3 | |
| 副腎 | 検査動物数 | 113 | 77 | 78 | 76 | 102 | 72 | 74 | 73 |
| | 褐色細胞腫 | | | | | 3 | 1 | 1 | 1 |
| | 皮質細胞腫 悪性褐色細胞腫 (M) | | | | | | | 1(1) 1(1) | |
| 眼 | 検査動物数 | 117 | 76 | 77 | 76 | 113 | 78 | 77 | 75 |
| | ハーダー腺腫 | 2 | 1 | | 1 | 2 | 2 | 1 | 1(1) |
| | ハーダー腺癌 (M) | 1(1) | 1 | | | | | | |
| | 線維肉腫 (M) 脂肪肉腫 (M) | | | | | 1(1) 1 | | | |
| 甲状腺 | 検査動物数 | 99 | 74 | 71 | 67 | 105 | 70 | 66 | 74 |
| その他 | ろ胞状腺腫 | | 1 | | | | | | |
| | リンパ肉腫 (M) | 7(4) | 2(1) | 3(1) | | 32(19) | 21(12) | 11(4) | 9(4) |
| | 骨髄性白血病 (M) | 1(1) | | 1(1) | | | | 1(1) | |
| | 未分化肉腫 (M) | | | | | | 1(1) | | |
| | 平滑筋肉腫 (M) 腸間膜脂肪肉腫 (M) | | | | | 1(1) | | | |

(注) () なしは総発生数, () は途中死亡・切迫殺動物の発生数を示す。途中死亡・切迫殺動物の各臓器・組織の検査数は不明。

a : 試験M-9067は試験開始後722日目以降, M-9077は716日目以降の死亡・切迫殺動物を含む。

b : 1例は自己融解が進行していたため, もう1例は最終屠殺時に紛失したため検査できず。

(M) : 悪性腫瘍, 無印 : 良性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

イヌにおけるカプセルを用いた経口投与慢性毒性試験（試験番号D31-61）（資料No. 19）

試験機関： リリー研究所

報告書作成年： 1966年

検体の純度：

試験動物： 雑種犬（体重；雄8.2～8.8kg，雌7.0～15.3kg）

1群雌雄各1匹（ただし10mg/kg群は雌2匹のみ）

中間屠殺は行わず，試験終了時に全生存動物を屠殺した。

試験期間： 24カ月間（1961年7月～1963年7月）

投与方法： 検体を2.5，5，10および25mg/kg/日の投与量で，カプセルに入れて24カ月間毎日経口投与した。

試験項目および結果：

一般状態および死亡率； 一般状態および生死を毎日観察した。

5および10mg/kg群の雌各1例に，嘔吐が1回観察され，25mg/kg群の雌1例に眼の感染症がみられたが，いずれも検体投与との関連はないと考えられた。また10mg/kg群の嘔吐のみられた雌は，25mg/kg群の雄と交尾し，6匹の児を分娩した。これらの児に肉眼的奇形は認められなかった。

試験期間中，死亡例は認められなかった。

体重変化； 全動物の体重を月1回測定した。

眼の感染症がみられた25mg/kg群の雌1例は，感染症の期間中著しく体重が減少したが，試験終了時にはほぼ回復していた。その他の動物の体重は正常値の範囲内の変動を示した。

血液学的検査； 試験開始前および試験開始後は月1回，全動物を対象として採血し，赤血球数，ヘモグロビン量，ヘマトクリット値，白血球数および分画，血液凝固時間，血餅収縮時間*，赤血球形態を検査した。

いずれの検査項目にも検体投与による影響は認められなかった。

*：血餅収縮時間ともいう。血餅が、血小板中のトロンボプラスチンの作用によって収縮するまでの時間で血小板の総合機能を調べる検査として用いられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

血液生化学的検査； 血液学的検査と同一の検査時期および対象動物で、同じ血液を用いて、血糖，BUN（試験開始後3カ月目までは非蛋白性窒素を測定），ALPを検査した。

いずれの検査項目にも検体投与による影響は認められなかった。

尿 検 査； 血液学的検査と同一の検査時期に雌の全動物を対象として、また試験の最後の6カ月間は雄の全動物についても、カテーテルを用いて採尿し、糖および蛋白を検査した。

カテーテル挿入による膀胱炎に伴い、雌に血尿と蛋白尿が認められた。

臓 器 重 量； 試験終了時に全動物を対象として、肝，腎，心，脾，副腎，精巣または卵巣の重量を測定し、対体重比を算出した。

いずれの臓器重量にも検体投与による影響は認められなかった。

骨 髄 像； 試験終了時に全動物を対象として骨髓を採取し、白血球系と赤血球系の比を求めた。

全例とも白血球系／赤血球系の比は正常値の範囲内であった。

病 理 学 的 検 査； 試験終了時に全動物を対象として肉眼的病理検査を行った後、次の臓器・組織の病理組織学的検査を行った。

重量測定臓器，肺，骨格筋，胆嚢，腸間膜リンパ節，脾，唾液腺，甲状腺，膀胱，骨髓，胃，空腸，回腸，結腸，前立腺または子宮。25mg/kgの雌1例に軽度の膀胱炎がみられたが、これは明らかに採尿のためのカテーテル挿入が原因であった。また同一例の腎，心，肺，回腸に小肉芽腫が認められたが、検体投与との関連はないと考えられた。

以上の結果，トリフルラリンをイヌに24カ月間カプセルを用いて経口投与した場合，最高投与量の25mg/kg/日群にもトリフルラリン投与による影響は認められなかったことから，最大無作用量は雌雄とも25mg/kg/日以上であると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

イヌにおけるカプセルを用いた経口投与慢性毒性試験（試験番号D19-62）（資料No. 19）

試験機関： リリー研究所

報告書作成年： 1966年

検体の純度：

試験動物： ビーグル犬（体重；雄 6.4～12.1kg，雌 6.3～9.8kg）

対照群および2.5mg/kg群；雌雄各1匹，1mg/kg群；雌雄各2匹，
5および10mg/kg群；雄2匹

中間屠殺は行わず，試験終了時に全生存動物を屠殺した。

試験期間： 24カ月間（1962年3月～1964年3月）

投与方法： 検体を0，1，2.5，5および10mg/kg/日の投与量で，カプセルに
入れて24カ月間毎日経口投与した。

試験項目および結果：

一般状態および死亡率； 一般状態および生死を毎日観察した。

全群で嘔吐が観察されたが散発的なものであった。

1mg/kg群の雌2例は試験期間中交尾し，1例は7匹，もう1例
は1匹の児を分娩した（後者は死産児）。これらの児に肉眼的奇
形は認められなかった。

1mg/kg群の雄1例はケージから落下して負傷したため切迫殺し
たが，その他の動物はすべて生存した。

体重変化； 全生存動物の体重を月1回測定した。

検体投与による影響は認められなかった。

血液学的検査； 試験開始前および試験開始後は月1回，全生存動物を対象として
採血し，赤血球数，ヘモグロビン量，ヘマトクリット値，白血球
数および分画，血液凝固時間，血餅退縮時間，赤血球形態を検査
した。また試験の最後の2カ月間はプロトロンビン時間も検査し
た。

いずれの検査項目にも検体投与による影響は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

血液生化学的検査； 血液学的検査と同一の検査時期および対象動物で、同じ血液を用いて、血糖，BUN，ALPを検査した。また試験の最後の2か月間はGPTも検査した。

いずれの検査項目にも検体投与による影響は認められなかった。

尿検査； 血液学的検査と同一の検査時期に雌の全動物を対象として、また試験の最後の12か月間は雄の全生存動物についても、カテーテルを用いて採尿し、糖および蛋白を検査した。試験の最後の2か月間はpHおよび潜血も検査した。

いずれの検査項目にも検体投与による影響は認められなかった。

臓器重量； 試験終了時に全生存動物を対象として、肝，腎，心，脾，副腎，甲状腺，精巣または卵巣の重量を測定し，対体重比を算出した。

いずれの臓器重量にも検体投与による影響は認められなかった。

病理組織学的検査； 試験終了時の全生存動物，切迫殺動物を対象として，重量測定臓器を含む主要臓器・組織の病理組織学的検査を行った。

切迫殺動物では胸腔の出血および肺浮腫が認められた。

生存動物では1mg/kg群の1例に輸精管の軽度萎縮，10mg/kg群の1例に限局的精子形成減少がみられ検体投与との関連が疑われたが，これらは同腹児であり，もう1例の同腹児である上記の切迫殺動物も精巣の下降が不完全で部分的に萎縮していたことから，これらの生殖器不全は遺伝的要因によるものであると考えられた。その他に膀胱炎，肺水腫，肝の脂肪化，門脈周囲炎等が散見されたが，いずれも検体投与との関連はないと考えられた。

以上の結果，トリフルラリンをイヌに24か月間カプセルを用いて経口投与した場合，最高投与量の10mg/kg/日群にもトリフルラリン投与による影響は認められなかったことから，最大無作用量は雌雄とも10mg/kg/日以上であると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

イヌにおけるカプセルを用いた経口投与慢性毒性試験（試験番号D24-63）（資料No. 19）

試験機関： リリー研究所

報告書作成年： 1966年

検体の純度：

試験動物： ビーグル犬（体重；雄 8.7～12.6kg，雌 7.9～10.5kg）

対照群および25mg/kg群；雌雄各3匹，10mg/kg群；雌雄各2匹

試験の3年目に雌全例を同一群内の雄と交配した。この繁殖試験の結果は資料No. 22に示す。試験終了時に全生存動物を屠殺した。

試験期間： 36カ月間（1963年6月～1966年6月）

投与方法： 検体を0，10および25mg/kg/日の投与量で，カプセルに入れて36カ月間毎日経口投与した。

試験項目および結果：

一般状態および死亡率； 一般状態および生死を毎日観察した。

25mg/kg群に嘔吐が時々観察され，また糞中に検体が検出された。これら以外に検体投与に関連した一般状態の異常は認められなかった。

試験期間中，死亡例は認められなかった。

体重変化； 全動物の体重を月1回測定した。

検体投与による影響は認められなかった。

血液学的検査； 試験開始前および試験開始後は月1回，全動物を対象として採血し，赤血球数，ヘモグロビン量，ヘマトクリット値，白血球数および分画，血液凝固時間，血餅退縮時間，赤血球形態を検査した。また試験開始後8，13，19，24，29～36カ月目については，プロトロンビン時間も検査した。

いずれの検査項目にも検体投与による影響は認められなかった。

血液生化学的検査； 血液学的検査と同一の検査時期および対象動物で，同じ血液を用いて，血糖，BUN，ALPを検査した。またプロトロンビン時間測定と同一時期および試験開始後27カ月目には，GPTも検査した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

いずれの検査項目にも検体投与による影響は認められなかった。

尿 検 査 ; 血液学的検査と同一の検査時期および対象動物で採尿し、糖および蛋白を検査した。また試験開始後7~36カ月目は潜血およびpH、15~36カ月目は比重も検査した。

いずれの検査項目にも検体投与による影響は認められなかった。

臓 器 重 量 ; 試験終了時に全動物を対象として、肝、腎、心、脾、副腎、甲状腺、精巣または卵巣の重量を測定し、対体重比を算出した。

25mg/kg群雌雄に肝の対体重比の増加が認められ、対照群の値に対する変動率は雄が172%、雌が160%であった。

骨 髄 像 ; 試験終了時に全動物を対象として骨髓を採取し、白血球系と赤血球系の比を求めた。

検体投与による影響は認められなかった。

病理組織学的検査 ; 試験終了時の全動物を対象として、重量測定臓器を含む主要臓器・組織の病理組織学的検査を行った。

投与群の全例の肝細胞にリポクロム色素沈着が認められた。検体投与との関連性を否定はできないが、その他に所見が認められていないため、毒性学的に重要な所見ではないと考えられた。その他、投与群に腎の乳頭炎、前立腺炎、甲状腺の萎縮および線維化、腎尿細管細胞の色素顆粒等が認められたが、これらは一般によくみられる所見であり、検体投与との関連はないと考えられた。

また対照群の雄1例に頸部の混合型基底細胞-扁平上皮癌、対照群を含む全群雄の各1~2例に腎の曲尿細管の細胞および核の肥大が認められた。

以上の結果、トリフルラリンをイヌに36カ月間カプセルを用いて経口投与した場合、25mg/kg/日群雌雄に肝の対体重比の増加が認められたことから、最大無作用量は雌雄とも10mg/kg/日であると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

イヌにおけるカプセルを用いた経口投与慢性毒性試験（試験番号D07190）

（資料No. 36）

試験機関： リリー研究所

[GLP対応]

報告書作成年： 1992年

検体の純度：

試験動物： ビーグル犬（4ヵ月齢，平均体重；雄6.3kg，雌5.3kg）1群雌雄各4匹

投与期間： 1年間（1990年10月10日～1991年10月10日）

投与方法： 検体を0，0.75，2.4および40mg/kg/日の投与量で，カプセルに入れて1年間クリスマスを除く毎日経口投与した。

試験項目および結果：

一般状態および死亡率；一般状態および生死を毎日観察した。

試験期間中，死亡例は認められなかった。40mg/kg群では異常便が高率に発生した。

以下に異常便の発生状況を示す。

| 性別 | | ♂ | | | | ♀ | | | |
|--------------|----------|----|------|-----|----|---|------|-----|----|
| 用量 (mg/kg/日) | | 0 | 0.75 | 2.4 | 40 | 0 | 0.75 | 2.4 | 40 |
| 異常便のみられた動物数 | | 4 | 4 | 4 | 4 | 3 | 4 | 4 | 4 |
| 異常便の総観察回数 | 軟便 | 11 | 3 | 21 | 69 | 5 | 5 | 22 | 32 |
| | 粘液便 | 27 | 4 | 8 | 33 | 3 | 4 | 16 | 30 |
| | 水様便 | 0 | 1 | 2 | 23 | 1 | 9 | 1 | 11 |
| | 糞中の白色の薄片 | 0 | 2 | 0 | 0 | 2 | 0 | 1 | 0 |
| | 血性粘液便 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |

糞中の白色の薄片は動物室およびケージの清掃中，動物をおりの中へ移した時に金属製のおりの表面のエポキシ塗料を少量摂食したためであると考えられたが，この塗料の毒性は非常に低いため試験への影響はないと判断された。血性粘液便は単発的に発生したことから毒性学的意義はないと考えられた。その他に嘔吐が全投与群とも雌雄合わせて3～4例に認められたが，どの動物も4回以上観察されることはなく，毒性学的意義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ダウ・ケミカル日本株式会社にある。

眼 検 査；試験開始前，試験開始後6ヵ月目および試験終了時付近に全動物の両眼を
検眼鏡を用いて検査した。

検体投与による影響は認められなかった。

身 体 検 査；試験開始前，試験開始後6ヵ月目及び試験終了時付近に身体検査を実施した。
検体投与による影響は認められなかった。

上記の定期的な検査以外に対照群の雌1例の瞬膜腺の脱出，0.75mg/kg群の雌2例の脱毛および紅斑，40mg/kgの雄1例の眼分泌物および結膜炎等の症状が認められ治療および追跡検査を要したが，これらは実験用ビーグル犬に時々観察されるものであり，毒性学的意義はないと考えられた。

体 重 変 化；全動物の体重を週1回測定した。

40mg/kg群の雌では試験の後半の6ヵ月間の体重および体重変化率(%)が対照群に比し，それぞれ7~18%および0~22%底値であった。2.4 mg/kg群の雌にも同様の傾向が認められたが経度であり，毒性学的意義はないと考えられた。全投与群の雄および0.75mg/kg群の雌の体重は対照群と差がなかった。

摂 餌 量；全動物の摂餌量を肉眼で毎日推定し，食欲の変化を記録した。

試験期間中，摂餌量の減少が下表のとおり観察され，試験の後半の6ヵ月間は発生頻度が高かった。摂餌量の減少は各投与群に散発的に発生し，試験期間を通して正常な食欲を示した例もあったことから検体投与による影響ではないと考えられた。

| 用 量 (mg/kg/日) | 0 | 0.75 | 2.4 | 40 |
|---------------|------|------|------|------|
| 摂餌量減少動物数(雌雄計) | 2 | 6 | 5 | 4 |
| 各動物の観察回数の範囲 | 1~25 | 1~27 | 1~23 | 1~61 |

血液学的検査；試験開始前，試験開始後1，3及び6ヵ月目並びに試験終了時付近に全動物を対象として採血し，赤血球数，ヘモグロビン濃度，ヘマトクリット値，平均赤血球容積(MCV)，平均赤血球血色素量(MCH)，平均赤血球血色素濃度(MCHC)，赤血球の形態，有核赤血球/白血球の比，白血球数及び分画，血小板数，活性化部分トロンボプラスチン時間及びプロトロンビン時間(PT)を検査した。また，ヘマトクリット値が基準値以下の試料については，網状赤血球数も検査した。試験終了時には全動物について白血球系/赤血球系の推定比(M/E比)を含む骨髓塗沫標本の細胞学的検査も行った。対照群に比し統計学的有意差の認められた検査項目を次頁の表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

| 用量 (mg/kg /日) | 性別 | ♂ | | | | | ♀ | | | | | |
|---------------------|-------------|-----------|------|------|------|------|----|------|-----|-----|-----|----|
| | | 検査時期 (カ月) | 0* | 1 | 3 | 6 | 12 | 0* | 1 | 3 | 6 | 12 |
| 0.75 | 桿状核好中球 | | | ↑500 | | | | | | | | |
| | 好酸球 | | | | | | | | ↓31 | | | |
| 2.4 | 有核赤血球/白血球の比 | | | | | | | ↑400 | | | | |
| | PT | ↑107 | ↑108 | ↑107 | ↑108 | ↑108 | | | | | | |
| 40 | 赤血球数 | | | ↓91 | | ↓88 | | ↓84 | ↓87 | ↓83 | | |
| | ヘモグロビン濃度 | | ↓92 | ↓93 | | ↓89 | | | | ↓86 | | |
| | MCV | | | | | ↑105 | | | | | | |
| | MCHC | | ↓96 | | | ↓96 | | | | | | |
| | ヘマトクリット値 | | | | | | | | | | ↓88 | |
| | 白血球数 | | | | ↑145 | | | | | | | |
| | 好中球 | | | | ↑182 | | | | | | | |
| | 好酸球 | | | | | | | | ↓23 | | | |
| | 血小板数 | | | ↑146 | ↑142 | ↑153 | | | | | | |

(注) * : 試験開始前 ↑ ↓ : P < 0.05 (Dunnettのt検定)
表の数値は対照群の値に対する変動率 (%) を示。

40mg/kg群雌雄に何回かの検査時期に赤血球系に関する検査項目(赤血球数, ヘモグロビン濃度およびヘマトクリット値)の軽度減少および/またはMCVの軽度増加が認められ, 検体投与による影響であると考えられた。

また, 40mg/kg群雄に試験開始後3ヵ月目以降, 血小板数の増加が認められたが, これは対照群の値が試験の進行につれて減少したためであると考えられた。骨髄の細胞学的検査では正常な骨髄であることが示され, 推定M/E比も正常であった。

血液生化学的検査; 試験開始前, 試験開始後1, 3及び6ヵ月目並びに試験終了時付近に全動物を対象として採血し, 血糖, 血中尿素窒素, クレアチニン, 総ビリルビン, アルカリホスファターゼ(ALP), アラニントランスアミナーゼ(ALT), γグルタミン酸トランスフェラーゼ(GGT), アスパラギン酸トランスアミナーゼ(AST), クレアチンホスホキナーゼ(CPK), カルシウム, 無機リン, ナトリウム, カリウム, 塩素, コレステロール, トリグリセライド, 総蛋白, アルブミン, グロブリン, アルブミン/グロブリン比(A/G比)及びメトヘモグロビンを検査した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

対照群に比し統計学的有意差の認められた検査項目を下表に示す。

| 用量 (mg/kg /日) | 性 別 | ♂ | | | | | ♀ | | | | |
|---------------------|----------|-----------|------|------|------|------|----|----|-----|------|------|
| | | 検査時期 (カ月) | 0* | 1 | 3 | 6 | 12 | 0* | 1 | 3 | 6 |
| 0.75 | 総ビリルビン | | | | | | | | ↓56 | | |
| | GGT | | | ↓74 | ↓74 | | | | | | ↓69 |
| | ナトリウム | ↑102 | | | | | | | | | |
| | カリウム | | | | | | | | ↓89 | | |
| | 塩素 | | | | | | | | | ↓97 | |
| | 総蛋白質 | | | ↓90 | | | | | ↓56 | | |
| | グロブリン | | | ↓73 | | | | | ↓89 | | |
| | A/G比 | | | ↑138 | ↑123 | | | | | | |
| 2.4 | 総ビリルビン | | | ↓50 | | | | | ↓60 | | |
| | ALT | | | | | | | | | | ↓59 |
| | GGT | | | ↓70 | ↓65 | ↓75 | | | | | ↓56 |
| | ナトリウム | | | | | | | | ↓97 | | |
| | 総蛋白質 | | | ↓88 | | | | | ↓97 | | |
| 40 | ALT | | | | | ↓56 | | | | | ↓44 |
| | GGT | | | | ↓77 | | | | | | ↓53 |
| | AST | | | | | ↓69 | | | | | |
| | カルシウム | | | ↓89 | | | | | ↓94 | ↓94 | |
| | 無機リン | | | ↓82 | | | | | | | |
| | ナトリウム | | | ↓95 | | | | | | | |
| | 塩素 | | | ↓95 | | | | | | ↓98 | |
| | コレステロール | | | | ↑165 | ↑151 | | | | | |
| | トリグリセライド | | ↑142 | | ↑171 | | | | | | |
| | アルブミン | | | ↓88 | | | | | | | |
| | メトヘモグロビン | | | | ↑430 | | | | | ↑490 | ↑700 |

(注) * : 試験開始前 ↑ ↓ : P < 0.05 (Dunnettのt検定)
表の数値は対照群の値に対する変動率(%)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ダウ・ケミカル日本株式会社にある。

40mg/kg群では雌雄ともコレステロールが試験期間を通して増加し、雄の6ヵ月目および試験終了時の値は対照群に比し統計学的に有意であった。同群では、また平均値が統計学的有意差はなかったが、雌雄各1例にALPの上昇が認められた。これらは軽度ながら検体投与による影響であると考えられた。

さらに、雄では、試験終了時の対照群と高用量40mg/kg群のMetHb値はそれぞれ0.0~1.1%及び0.0~1.2%であり、同じレベルであったのに対して、雌では6ヵ月及び試験終了時に対照群と高用量40mg/kg群のMetHb値がそれぞれ0.0~0.3%及び0.7~1.7%であったことから、40mg/kg群で血液中のMetHbが1%程度増加した。しかしながら、投与開始前においてこの40mg/kg群雌のMetHb値を超える動物が数例認められた(0.75mg/kg群雄:3.1%及び3.2%、2.4mg/kg群雄:3.5%、2.4mg/kg群雌:4.1%)ことから、この40mg/kg群雌で見られたMetHbの軽度な増加は、正常範囲内の変動であり、毒性学的意義はないと申請者は判断する。

その他の変動は検体投与との関連はないと考えられた。

尿 検 査 ; 試験開始前, 試験開始後1, 3および6ヵ月目および試験終了時付近に全動物を対象として採尿し, 色調, 透明度, 比重, pH, 蛋白, 糖, 潜血, ケトン体, ビリルビンおよびウロビリノーゲンを検査した。また外観が異常な試料および蛋白, 潜血またはビリルビンの検査結果が基準値から外れている試料については, 沈渣の鏡検も実施した。

検体投与による影響は認められなかった。

臓 器 重 量 ; 試験終了時に全動物を対象として, 腎, 肝, 心, 精巣または卵巣, 副腎, 甲状腺 (副甲状腺を含む) および脳の重量を測定し, 対体重比および対脳重量比を算出した。

対照群に比し統計学的有意差の認められた臓器重量を下表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

| 性 別 | ♂ | | | ♀ | | |
|-------|------|-----|-------------------------|-------------------------|----------------------|-------------------------|
| | 0.75 | 2.4 | 40 | 0.75 | 2.4 | 40 |
| 体 重 | | | * 97 | | * 94 | * 87 |
| 脳 重 量 | | | * 108 | | * 116 | * 107 |
| 肝 臓 | | | ↑ 140 ↑ 145 * 128 | | | * 141 ↑ 162 * 133 |
| 心 | | | | * 85 * 94 ↓ 74 | ↓ 77 * 89 ↓ 73 | |
| 卵 巢 | | | | ↑ 165 ↑ 168 * 144 | * 84 * 92 * 77 | |
| 副 腎 | | | | | ↓ 74 * 84 ↓ 70 | |

(注) ↑ ↓ : P < 0.05 (Dunnettのt検定)

表の数値は対照群の値に対する変動率 (%) を示す。

* : 統計学的有意差は認められないが参考までに変動率を示した。

40mg/kg群では雌雄ともに肝臓の重量および対体重比が増加し、病理組織学的検査で対応する所見は認められなかったけれども検体投与による影響であると考えられた。また雌では40mg/kg群に心および副腎の重量および対脳重量比の減少が認められ、心の対脳重量比は2.4 mg/kg群でも減少したが、対応する病理組織学的変化を伴わず対体重比には統計学的有意差はなく、雄には同様の変動は認められなかったことから、毒性学的意義はないと考えられた。

また、2.4 mg/kg群の卵巣重量の増加は発情周期段階の正常な変動によるもので、検体投与による影響ではないと考えられた。

肉眼的病理検査 ; 試験終了時に全動物を対象として肉眼的病理検査を実施した。

40mg/kg群の雌雄各1例に脂肪組織の黄変が認められ、これは黄橙色の検体およびその代謝物の残留を示すものと考えられた。

病 理 学 的 検 査 ; 試験終了時に全動物を対象として重量測定臓器を含め次の臓器および組織の病理組織学的検査を実施した。

膀胱, 胆嚢, 大動脈, 気管, 肺, 脾, 膵, リンパ節, 胸腺, 唾液腺, 食道, 胃, 十二指腸, 空腸, 回腸, 盲腸, 結腸, 直腸, 卵管, 子宮, 子宮頸部, 膣, 精巣上部, 前立腺, 皮膚, 乳腺, 骨格筋, 骨, 骨髄, 下垂体, 脳幹, 脊髄, 坐骨神経, 眼, 耳および肉眼的病変。

主要な所見の発生数を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

| 性 別 | ♂ | | | | ♀ | | | |
|--------------|---|------|-----|----|---|------|-----|----|
| | 0 | 0.75 | 2.4 | 40 | 0 | 0.75 | 2.4 | 40 |
| 用量 (mg/kg/日) | 0 | 0.75 | 2.4 | 40 | 0 | 0.75 | 2.4 | 40 |
| 検 査 動 物 数 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 |
| 腎 金褐色色素の沈着 | | | 1 | 1 | | | 1 | 1 |
| 肝 金褐色色素の沈着 | | | | 1 | | | | 2 |
| 下垂体 の う 胞 | 1 | | 1 | | 2 | 1 | | 2 |

腎および肝における金褐色色素の沈着はヘムの代謝産物によるものか、あるいは検体またはその代謝物の残留を示すものである可能性があるが、他の形態学的変化を伴っていないことから毒性学的意義はないと考えられた。

その他種々の臓器に軽度の変性性および炎症性病変が散見されたが、下垂体のう胞を含め発生頻度、程度ともに投与群と対照群とで同等であるため検体投与との関連はないと考えられた。

以上の結果、トリフルラリンをイヌに1年間カプセルを用いて経口投与した場合、最高用量の40mg/kg/日において雌雄に異常便、赤血球系に関する検査値の減少、コレステロールの増加、ALPの上昇および肝臓重量の増加が認められ、雌に体重増加の抑制が認められた。2.4mg/kg/日ではトリフルラリン投与による影響は認められなかったことから、最大無作用量は雌雄とも2.4mg/kg/日であると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

繁殖性に及ぼす影響および催奇形性

ラットにおける3世代繁殖試験

(資料No. 22)

試験機関： リリー研究所

報告書作成年： 1966年

検体の純度：

試験動物： SD系ラット（離乳児）

1群雄6匹，雌12匹

（ただしF₁世代の対照群雌は8匹，F₁世代の2000ppm群雌は9匹，

F₃世代の2000ppm群は雄3匹，雌1匹）

投与期間： F₀世代；投与開始時から540日間

（試験期間） F₁世代；離乳時から211日間

F₂世代；離乳時から255日間

F₃世代；離乳時から192日間

（1961年8月～1963年11月）

投与方法： 検体を0，200および2000ppmの濃度で含有する飼料を毎日摂取させた。

育成期間中の検体摂取量は試験結果の表に示す。

作業手順および試験項目：概要を表-1に示す。

死亡率； 全動物の生死を観察した。

交配； 雌雄2：1で適当な期間，同居交配した。

繁殖性に関する指標； 各交配試験ごとに次の指標を算出した。

妊娠率＝妊娠雌数／交配に用いた雌数

出産率＝生存児出産雌数／妊娠雌数

出産児生存率＝総生存出産児数／総出産児数

腹当たり生存出産児数＝総生存出産児数／出産雌数*

腹当たり死産児数＝総死産児数／出産雌数*

（注）*：出産雌数には死産児のみを出産した例を含む。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

哺育4または12日の哺育児生存率＝哺育4または12日の総生存
児数／総生存出産児数

離乳率＝哺育21日の総生存児数／哺育4日の総生存児数

性 比＝哺育21日の（総雄生存児数／総雌生存児数）

血液学的検査 ; 投与期間終了時に、全生存F₀～F₃親動物を対象として採血し、
赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、白血球数およ
び分画、赤血球形態を検査した。

臓器重量; 血液学的検査と同一の対象動物で、採血の直後に屠殺し、肝、
腎、甲状腺、副腎、精巣または卵巣、前立腺または子宮の重量
を測定し、対体重比を算出した。

病理学的検査 ; 投与期間終了時の全生存F₀～F₃親動物および途中死亡または
切迫殺した親動物を対象として、肉眼的病理検査の後、次の臓
器・組織の病理組織学的検査を行った。

重量測定臓器、骨格筋、心、肺、脾、膵、唾液腺、胸腺、腸間
膜リンパ節、胃、空腸、回腸、結腸、膀胱、精囊。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

<表-1>

| 世代 | 段階(期間) | 作業手順 | 試験項目 |
|------------------|----------------------------------|---|----------------------------------|
| F ₀ * | 育成(84日) 第1回交配 妊娠(3週) 出産 | 雌雄2:1で同居交配 | 体重および摂餌量を週1回測定し、食餌効率を算出 |
| | 哺育(3週) | | |
| F _{1a} | 離乳 | 全F _{1a} 離乳児を屠殺 F _{1a} 児離乳後1週間目に第1回交配と相手を換えて同様に交配 | (第1回交配試験に準ずる) |
| | 第2回交配 | | |
| F _{1b} | 妊娠(3週) 出産 | F ₁ 親動物を選抜し、残りを屠殺 | (F ₀ 世代に準ずる) |
| | 哺育(3週) | | |
| F _{2a} | 離乳 | (F ₀ 世代に準ずる) | (F ₀ 世代に準ずる) |
| | 育成(85日) 第1回交配 | | |
| F _{2b} | 妊娠(3週) 出産 | F ₂ 親動物を選抜し、残りを屠殺 育成開始後211日目に全生存F ₁ 親動物を屠殺 | 屠殺に先立ち、血液学的検査、臓器重量測定、病理組織学的検査を実施 |
| | 哺育(3週) | | |
| F _{3a} | 離乳 | (F ₁ 世代に準ずる) | (F ₁ 世代に準ずる) |
| | 第2回交配 | | |
| F _{3b} | 妊娠(3週) 出産 | F ₃ 親動物を選抜し、残りを屠殺 育成開始後255日目に全生存F ₂ 親動物を屠殺 | (F ₂ 世代に準ずる) |
| | 哺育(3週) | | |
| F _{4a} | 離乳 | (F ₂ 世代に準ずる) | (F ₂ 世代に準ずる) |
| | 第2回交配 | | |
| F _{4b} | 妊娠(3週) 出産 | 全F _{4b} 離乳児を屠殺 育成開始後192日目に全生存F ₃ 親動物を屠殺 | (F ₃ 世代に準ずる) |
| | 哺育(3週) | | |
| | 離乳 | | |

(注)*: F₀世代は可能な限り交配を繰り返し、育成開始後540日目に屠殺した。屠殺に先立ち、血液学的検査、臓器重量測定、病理組織学的検査を実施した。

試験結果:

| 世代 | 親: F0, 児: F1a, F1b | | | 親: F1, 児: F2a, F2b | | | 親: F2, 児: F3a, F3b | | | 親: F3, 児: F4a, F4b | | |
|-----------------------|-------------------------------|-----------------------------|-------------|--------------------|-------------|-----------|--------------------|-----------|------------|--------------------|-------------|-----------|
| | 0 | 200 | 2000 | 0 | 200 | 2000 | 0 | 200 | 2000 | 0 | 200 | 2000 |
| 投与量 (ppm) | 0 | 200 | 2000 | 0 | 200 | 2000 | 0 | 200 | 2000 | 0 | 200 | 2000 |
| 動物数 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 死亡動物数 (%) | 2 (33) | 1 (17) | 1 (17) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 育成期間中の体重増加量 (g) | 344 | 388 | 335 | 396 | 395 | 365 | 402 | 445 | 381 | 329 | 310 | 265 |
| 育成期間中の平均摂餌量 (g/日) | 18.8 | 20.6 | 19.3 | 22.7 | 22.1 | 20.6 | 26.7 | 31.8 | 29.9 | 22.6 | 21.7 | 21.9 |
| 育成期間中の平均食餌効率 | 21.8 | 22.4 | 20.7 | 20.5 | 21.0 | 20.9 | 17.5 | 16.3 | 14.8 | 25.6 | 25.1 | 28.8 |
| 育成期間中の平均摂餌量 (mg/kg/日) | 0 | 10.6 | 115.2 | 0 | 11.1 | 112.9 | 0 | 14.4 | 157.0 | 0 | 13.9 | 165.3 |
| 血液学的検査 | — | 影響なし | 影響なし | — | 影響なし | 影響なし | — | 影響なし | 影響なし | — | 影響なし | 影響なし |
| 臓器重量 | — | 影響なし | 影響なし | — | 影響なし | 影響なし | — | 影響なし | 影響なし | — | 影響なし | 影響なし |
| 検査動物数 | 5 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 病理組織学的検査 | 9 | 11 | 7 | 7 | 11 | 9 | 12 | 12 | 10 | 12 | 12 | 1 |
| 肝の脂肪化 | 3 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 4 | 2 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 腎の脂肪変性 | 3 | 3 | 0 | 1 | 2 | 0 | 3 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 腎の脂肪変性 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 腎の脂肪変性 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| その他の所見 | 脾の島細胞腫1例 褐色細胞腫1例 腎盂腎炎1例 | 精巣 前立腺 精嚢の萎縮1例 空腸腸結1例 | 子宮平滑筋腫1例 | 腎盂腎炎1例 | 肝の寄生囊胞1例 | 腎盂腎炎1例 | 腎盂腎炎1例 | 腎盂腎炎1例 | 腎盂腎炎1例 | 腎盂腎炎1例 | 腎盂腎炎1例 | 腎盂腎炎1例 |
| 妊娠率 (%) | 10/12 (83) | 9/12 (75) | 10/12 (83) | 4/8 (50) | 11/12 (92) | 9/9 (100) | 10/12 (83) | 9/12 (75) | 0/11** (0) | 7/12 (58) | 12/12 (100) | 1/1 (100) |
| 出産率 (%) | 12/12 (100) | 12/12 (100) | 11/12 (92) | 4/8 (50) | 11/12 (92) | 7/9 (78) | 12/12 (100) | 9/12 (75) | 2/10 (20) | 11/12 (92) | 10/12 (83) | 1/1 (100) |
| 全* | 51/89 (57) | 62/95 (65) | 54/78 (69) | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 出産率 (%) | 10/10 (100) | 9/9 (100) | 10/10 (100) | 3/4 (75) | 11/11 (100) | 9/9 (100) | 10/10 (100) | 9/9 (100) | 2/2 (100) | 7/7 (100) | 12/12 (100) | 1/1 (100) |
| 全* | 12/12 (100) | 12/12 (100) | 11/11 (100) | 4/4 (100) | 11/11 (100) | 7/7 (100) | 12/12 (100) | 9/9 (100) | 2/2 (100) | 11/11 (100) | 10/10 (100) | 1/1 (100) |
| 出産児 | 94 | 98 | 100 | 60 | 98 | 100 | 88 | 91 | — | 100 | 96 | 100 |
| 生存率 (%) | 83 | 92 | 97 | 95 | 97 | 100 | 93 | 100 | 54 | 100 | 97 | 100 |
| 全* | 86 | 94 | 93 | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 生存出産児数/腹 | 9.6 | 9.2 | 8.1 | 4.5 | 11.3 | 11.6 | 7.8 | 10.2 | 6.5 | 10.0 | 13.0 | 15 |
| 全* | 7.5 | 11.3 | 8.8 | 9.3 | 11.0 | 11.3 | 4.3 | 10.8 | — | 8.7 | 12.7 | 12 |

(注) * : すべての交配試験を合わせた結果を示す。妊娠率は延べ妊娠雌数/延べ交配回数 ** : 1例は育成期間中に死亡した。

試験結果 (続き) :

| 世代 | 親 ; F ₀ , 児 ; F _{1a} , F _{1b} | | | 親 ; F ₁ , 児 ; F _{2a} , F _{2b} | | | 親 ; F ₂ , 児 ; F _{3a} , F _{3b} | | | 親 ; F ₃ , 児 ; F _{4a} , F _{4b} | | |
|----------------------|--|------|------|--|------|------|--|------|------|--|------|------|
| | 0 | 200 | 2000 | 0 | 200 | 2000 | 0 | 200 | 2000 | 0 | 200 | 2000 |
| 投与量 (ppm) | 0.6 | 0.2 | 0.0 | 3.0 | 0.2 | 0.0 | 1.1 | 0.9 | — | 0.0 | 0.6 | 0 |
| 死産児数 / 腹 | 1.5 | 0.9 | 0.3 | 0.4 | 0.4 | 0.0 | 0.3 | 0.0 | 5.5 | 0.0 | 0.0 | 0 |
| 生存率 (%) | 66 | 73 | 65 | 100 | 91 | 91 | 35 | 60 | — | 89 | 87 | 100 |
| | 64 | 70 | 68 | 24 | 89 | 86 | 77 | 96 | 31 | 67 | 95 | 100 |
| | 78 | 81 | 79 | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 哺育12日 | 64 | 73 | 62 | 100 | 91 | 87 | 9 | 47 | — | 87 | 83 | 93 |
| | 58 | 60 | 51 | 14 | 84 | 82 | 73 | 93 | 31 | 45 | 84 | 100 |
| 離乳率 (%) | 94 | 100 | 94 | 100 | 96 | 95 | 15 | 75 | — | 98 | 93 | 93 |
| | 85 | 85 | 68 | 56 | 93 | 90 | 90 | 96 | 100 | 67 | 88 | 92 |
| | 89 | 88 | 84 | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 哺育児平均体重 (g) | 10.7 | 10.2 | 9.9 | 10.2 | 9.7 | 9.4 | 6.5 | 8.6 | — | 8.9 | 8.5 | 8.5 |
| | 10.2 | 9.6 | 8.7 | 6.2 | 8.7 | 9.2 | 11.0 | 10.0 | 10.0 | 8.1 | 8.0 | 8.6 |
| | 10.4 | 9.5 | 9.2 | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 哺育12日 | 26.2 | 25.2 | 23.1 | 23.6 | 20.5 | 20.7 | 16.0 | 18.3 | — | 20.6 | 19.3 | 18.6 |
| | 25.4 | 21.4 | 20.0 | 13.0 | 19.5 | 17.6 | 25.8 | 23.3 | 26.0 | 20.0 | 19.0 | 20.0 |
| 哺育21日 | 45.1 | 41.8 | 40.2 | 35.1 | 36.9 | 34.8 | 39.8 | 34.2 | — | 34.1 | 32.1 | 25.4 |
| | 38.4 | 34.5 | 38.5 | 30.2 | 35.3 | 32.5 | 48.8 | 39.5 | 58.5 | 33.8 | 31.3 | 34.3 |
| | 42.5 | 37.4 | 35.3 | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 哺育21日 性比 (♂/♀) | 0.9 | 0.6 | 1.2 | 1.6 | 1.1 | 1.0 | 1.0 | 0.5 | — | 1.0 | 1.1 | 0.6 |
| | 1.1 | 1.6 | 0.7 | 0.3 | 0.8 | 1.5 | 1.6 | 1.0 | 0.8 | 0.9 | 0.9 | 1.8 |
| | 1.2 | 1.2 | 1.1 | — | — | — | — | — | — | — | — | — |

(注) * : すべての交配試験を合わせた結果を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

親動物に関しては、死亡率、育成期間中の体重増加量、摂餌量、食餌効率、血液学的検査値、臓器重量、病理組織学的所見のいずれにおいても検体投与による影響は認められなかった。

繁殖性に関しては、対照群および2000ppm群のF₃。またはF₃。児動物に生存率および離乳率の低下が認められた。これは、F₁世代の雌が第2腹の児を妊娠中に全群の動物を別の建物とケージに移しており、ケージの故障や暖房系機能の不調などによってストレスが加わったためであると考えられた。2000ppm群ではF₂世代親動物の妊娠率が著しく低く、F₃世代親動物として用いる雌は1匹しか得ることができなかった。

いずれの世代の児動物にも肉眼的奇形は認められなかった。

以上の結果、トリフルラリンをラットに3世代にわたり飼料混入投与した場合、2000ppm群においてF₂世代の妊娠率が低下したが、200ppm群にはトリフルラリン投与による影響は認められなかったことから、一般毒性の無毒性量は親動物では雌雄ともに2000ppm（雄—112.9～165.3mg/kg/日、雌—156.6～204.5mg/kg/日）、児動物では200ppm、繁殖性に関する無毒性量は、雌雄ともに200ppm（雄—10.6～14.4mg/kg/日、雌—14.9～19.8mg/kg/日）であると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

ラットにおける1世代繁殖性／催奇形性併合試験（変法）

（資料No. 23）

試験機関： リリー研究所

報告書作成年： 1977年

検体の純度：

試験動物：Wistar系ラット（体重；196～290g）交尾確認済雌1群30匹

交尾は膣栓の有無により確認し、膣栓の認められた日を妊娠0日とした。

投与期間：親動物；各群20匹は妊娠0日～妊娠20日、残りは妊娠0日～児動物離

（試験期間） 乳時までの42日間

児動物；離乳時から3～4カ月齢時までの91～107日間

（1975年10月6日～1976年2月26日）

投与方法：検体を0，500，1000および2000ppmの濃度で含有する飼料を毎日摂取させた。

作業手順および試験項目：概要を表-1に示す。

一般状態および死亡率；全動物の一般状態および生死を毎日観察した。

着床所見；妊娠20日に屠殺した雌について肉眼的病理検査を行い、黄体数、着床数、生存および死亡胎児数、早期・後期死亡吸収胚数を記録し、吸収率（総死亡吸収胚数／総着床数）、着床率（総着床数／総黄体数）および胎児生存率（総生存胎児数／総胎児数）を算出した。

胎児検査；全生存胎児の外表異常の有無および性別を調べ、体重を測定した後、各腹の約 $1/3$ の生存胎児について内臓異常の有無を、残りの生存胎児について骨格異常の有無を検査した。

繁殖性に関する指標；自然分娩させた雌について、次の指標を算出した。

妊娠率＝妊娠雌数／交尾を認めた雌数

出産率＝生存児出産雌数／妊娠雌数

妊娠期間＝交尾を認めた日から出産日までの日数

出産児生存率＝総生存出産児数／総出産児数

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

腹当たり生存出産児数 = 総生存出産児数 / 出産雌数 (出産雌数には死産児のみを出産した例を含む。)

哺育 1, 7, 14 または 21 日の哺育児生存率 = 哺育 1, 7, 14 または 21 日の総生存児数 / 総生存出産児数

性比 = 哺育 21 日の (総雄生存児数 / 総生存児数)

血液生化学的検査 ; 試験終了時に、全生存児動物を対象として心穿刺により採血し、血清を用いて、血糖、BUN、クレアチニン、総ビリルビン、ALP、GOT、GPT を検査した。

甲状腺機能検査 ; 血液生化学的検査と同一の検査時期および対象動物で、同じ血清を用いて Roche T₃, T₄ 分析を行った。

臓器重量 ; 試験終了時に全生存児動物を対象として、肝および甲状腺の重量を測定し、対体重比を算出した。

病理組織学的検査 ; 試験終了時に全生存児動物を対象として、肝および甲状腺について検査した。

< 表 - 1 >

| 世代 | 段階 (期間) | 作業手順 | 試験項目 |
|-----|-------------------------------------|---|---|
| 親動物 | 妊娠 20 日 | 交尾の確認 (妊娠 0 日) | 体重および摂餌量を週 1 回測定 |
| | 出産 | 各群雌 20 匹を屠殺 | 着床所見を調べ、生存胎児の体重および性比測定と奇形検査 |
| | 哺育 (3 週) | 投与群雌の半数とその児に对照飼料を与え、残りの雌とその児には当初の飼料を継続して試験終了まで与える。* | 出産状況の観察 妊娠期間を測定 生存および死亡出産児数、哺育 1, 7, 14 および 21 日の生存児数および生存児体重測定 哺育 21 日の生存児の性比測定と外表検査 出産後の親動物の体重および摂餌量を週 1 回測定 死亡哺育児の肉眼的病理検査 |
| 児動物 | 離乳 | 全生存親動物を屠殺 | |
| | 34~37 日齢 育成 | 育成開始 | 全生存児動物の体重および摂餌量を週 1 回測定 死亡児動物の肉眼的病理検査 |
| | [75~76 または] 88~89 日 3~4 カ月齢 | 育成開始後 75~76 日目に各群雌雄 10 匹ずつ、88~89 日目に残りの全生存児動物を屠殺 | 血液生化学的検査、甲状腺機能検査、臓器重量測定、病理組織学的検査 |

(注) * 全群とも妊娠雌は 9 匹であったため、各群 4 匹について検体混入飼料を对照飼料に切り替えた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

試験結果：

親動物；

| 投与量 (ppm) | | 0 | 500 | 1000 | 2000 |
|-----------------------|---------------------|------------|------------|-------------|--------------------------|
| 動物数 | | 30 | 30 | 30 | 30 |
| 一般状態 | | 異常なし | 異常なし | 異常なし | 異常なし |
| 死亡動物数 | | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 妊娠率 (%) | a | 19/20 (95) | 17/20 (85) | 20/20 (100) | 20/20 (100) |
| | b | 9/10 (90) | 9/10 (90) | 9/10 (90) | 9/10 (90) |
| 妊娠期間中の 体重増加量 (g) | a | 155 | 138 | 139 | 128 |
| | b | 142 | 129 | 153 | 132 |
| 摂餌量 | a | — | 影響なし | 影響なし | 妊娠第1週に軽度減少 妊娠第1週に軽度減少 |
| | b | — | 影響なし | 影響なし | |
| a 着 床 所 見 | 検査動物数 | 19 | 17 | 20 | 20 |
| | 黄体数 | 12.6 | 12.8 | 13.6 | 12.2 |
| | 着床数 | 11.7 | 11.5 | 11.9 | 11.5 |
| | 生存胎仔数/腹 | 10.7 | 10.6 | 11.4 | 10.8 |
| | 死亡胎仔数/腹 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| | 死亡吸収胚数/腹 | 1.0 | 0.9 | 0.5 | 0.7 |
| | 死亡吸収胚 早期 総数 後期 | 18 1 | 16 0 | 10 0 | 13 0 |
| | 死亡胎児, 死亡吸収胚を有する親動物数 | 11 | 8 | 7 | 8 |
| | 着床率 (%) | 93 | 90 | 88 | 94 |
| | 胎児生存率 (%) | 100 | 100 | 100 | 100 |
| 吸収率 (%) | 9 | 8 | 4 | 6 | |
| 出産率 (%) | b | 8/9 (89) | 9/9 (100) | 9/9 (100) | 9/9 (100) |
| 妊娠期間 (日) | b | 22.1 | 21.6 | 21.7 | 21.4 |

(注) a : 妊娠20日に屠殺した動物
b : 自然分娩させた動物

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

児動物；

| 投与量 (ppm) | | 0 | 500 | 1000 | 2000 |
|---|---|--------------------------|--|-------------------------------|-------------------------|
| 胎 児 | 総生存胎児数 (腹数) | 204 (19) | 180 (17) | 228 (20) | 216 (20) |
| | 性 比 (♂%) | 52 | 46 | 50 | 53 |
| | 平均体重 (g) | 3.83 | 4.02 | 3.95 | 3.94 |
| | 外表異常 検査胎児数 異常胎児数 (%) | 204 0 | 180 1 (0.6) (外脳症, 兔唇, 舌 突出の合 併) | 228 0 | 216 0 |
| | 内臓異常 検査胎児数 異常胎児数 変異胎児数 (%) 〔水腎症 大脳組織の変位〕 | 74 0 8 (10.8) 0 | 66 0 6 (9.1) 0 | 82 0 5 (6.1) 1 (1.2) | 77 0 4 (5.2) 0 |
| 骨格異常 検査胎児数 異常胎児数 (%) 変異胎児数 (%) 〔14肋骨 痕跡肋骨〕 | 130 0 0 0 | 114 0 0 0 | 146 0 0 2 (1.4) | 139 0 1 (0.7) 0 | |
| 哺 育 | 一般状態・外表検査 | 異常なし | 異常なし | 異常なし | 異常なし |
| | 生存出産児数/腹 c d | 9.3 — | 9.8 9.3 | 10.0 13.0 | 10.8 9.8 |
| 児 生 存 率 (%) | 出産児生存率 (%) c d | 93 — | 98 100 | 100 96 | 96 100 |
| | 哺育 1 日 c d | 98 — | 98 97 | 94 100 | 100 97 |
| | 哺育 7 日 c d | 98 — | 76 97 | 90 94 | 96 97 |
| | 哺育 14 日 c d | 98 — | 76 97 | 88 85 | 93 97 |
| 児 | 哺育 21 日 c d | 90 — | 76 95 | 86 69 | 89 97 |

(注) c : 当初の飼料を継続して与えた群
d : 親動物の飼料を出産時に対照飼料に切り替えた群

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

児動物（続き）；

| 投与量 (ppm) | | 0 | 500 | 1000 | 2000 | | |
|-------------|--------------------------|-----------------------|--------------|-----------------------------|--|--|------------------------|
| 哺 育 仔 | 平均体重 (g) | 哺育 1 日 c d | 7.1 — | 6.4 6.9 | 6.6 6.8 | 7.1 6.5 | |
| | | 哺育 7 日 c d | 13.6 — | 12.4 14.1 | 11.8 13.7 | 14.2 13.2 | |
| | | 哺育 14 日 c d | 24.0 — | 22.6 25.8 | 22.0 21.6 | 21.8 24.5 | |
| | | 哺育 21 日 c d | 35.7 — | 32.4 38.6 | 30.6 31.0 | 31.3 35.7 | |
| | 哺育 21 日 性比 (♂%) | c d | 51 — | 57 54 | 51 64 | 67 45 | |
| 離 乳 | 育成開始時 動物数 | c ♂ ♀ | 39 37 | 22 14 | 22 21 | 32 16 | |
| | | d ♂ ♀ | — — | 19 16 | 22 12 | 17 21 | |
| 後 の | 死亡動物数 (%) | c ♂ ♀ | 1 (2.6) 0 | 2 (9.1) 1 (7.1) | 0 1 (4.8) | 0 0 | |
| | | d ♂ ♀ | — — | 0 2 (12.5) | 0 0 | 0 0 | |
| 仔 動 物 | 平均体重 (g) | 育成期間 75~76日 終了時 | c ♂ ♀ | 462 292 | 463 284 | 441 262 | 420 ↓ (1) 253 ↓ (3) |
| | | d ♂ ♀ | — — | 473 300 | 454 253 ↓ (3) | 439 272 | |
| 動 物 | 血液生化学的 検査・甲状腺 機能検査 | 育成期間 75~76日 終了時 | c ♂ ♀ | — — | クレアチニン↑(1) ALP↓(2) 影響なし | 総ビリルビン↓(1) T ₄ ↓(1) 影響なし | GPT↓(1) 影響なし |
| | | d ♂ ♀ | — — | 影響なし 影響なし | 影響なし T ₄ ↑(1) | 影響なし 影響なし | |
| 動 物 | 育成期間 88~89日 終了時 | c ♂ ♀ | — — | 総ビリルビン↓(4) GPT↑(1) | 総ビリルビン↓(3) T ₄ ↓(4) | 総ビリルビン↓(1) クレアチニン↑(1) T ₄ ↓(1) | |
| | | d ♂ ♀ | — — | 影響なし T ₃ ↑(2) | 影響なし 総ビリルビン↓(4) ALP↑(1) GPT↑(1) | 総ビリルビン↓(4) T ₄ ↑(4) T ₄ ↓(1) | |
| 動 物 | 育成期間 88~89日 終了時 | c ♂ ♀ | — — | 影響なし | 影響なし | 総ビリルビン↓(4) T ₄ ↑(4) | |
| | | d ♂ ♀ | — — | 影響なし | 影響なし | T ₄ ↓(1) ALP↑(1) | |

(注) c : 当初の飼料を継続して与えた群

d : 親動物の飼料を出産時に対照飼料に切り替え、離乳児にも対照飼料を与えた群

↑ ↓ (1) : P < 0.05, ↓ (2) : P < 0.025, ↓ (3) : P < 0.01, ↑ ↓ (4) : P < 0.005 で対照群に比し統計学有意差あり (Dunnettの t 検定)。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

児動物（続き）；

| 投与量 (ppm) | | 0 | 500 | 1000 | 2000 | | |
|-----------|-----------|---------------------|---------------|------|------|----------------|----|
| 離乳後の仔動物 | 臓器重量 | 育成期間 75~76日 終了時 c ♂ | — | 影響なし | 影響なし | 影響なし | |
| | | ♀ | — | 影響なし | 影響なし | 肝↑(4)↑(4) | |
| | | d ♂♀ | — | 影響なし | 影響なし | 影響なし | |
| | *病理組織学的検査 | 肝の軽度脂肪化発生数 | c ♂ | 26 | 19 | 21 | 30 |
| | | | ♀ | 18 | 11 | 6 | 10 |
| | | | d ♂ | — | 18 | 14 (1例は中等度) | 17 |
| | ♀ | — | 8 (1例は中等度) | 8 | 14 | | |

(注) c : 当初の飼料を継続して与えた群

d : 親動物の飼料を出産時に対照飼料に切り替え、離乳児にも対照飼料を与えた群

↑(1) : P < 0.05, ↑↓(2) : P < 0.025, ↑↓(4) : P < 0.005で対照群に比し統計学的有意差あり (Dunnnettの t 検定)。

↑↓ : 対体重比

* : 両育成期間の動物計

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

親動物に関しては、2000ppm 群に妊娠第1週の摂餌量の減少および妊娠期間中の体重増加抑制が認められた。しかし、着床所見、繁殖性に関する指標、胎児および哺育児の生存率、平均体重、胎児の奇形の発生には、検体投与による影響は認められなかった。

離乳後の児動物に関しては、当初の飼料を継続して与えた群において、2000ppm 群雌雄に育成期間中の体重増加抑制、1000および2000ppm 群雌雄に肝の対体重比の増加が認められた。甲状腺の対体重比、血液生化学的検査および甲状腺機能検査でみられた変動には用量相関性がなく、偶発的なものであると考えられた。病理組織学的検査では肝の脂肪化が対照群を含む全群で高頻度に認められたが、検体投与との関連はないと考えられた。

以上の結果、トリフルラリンをラットの親動物および児動物に飼料混入投与した場合、親動物に関しては2000ppm群に妊娠期間中、体重増加の抑制および摂餌量の減少が認められたが、繁殖性に対する影響および催奇形性は認められなかった。また、児動物についてはトリフルラリンを3～4カ月齢時まで飼料混入投与した場合、1000および2000ppm群雌雄に体重増加の抑制および／または肝の対体重比の増加が認められた。

従って、一般毒性の無毒性量は親動物に関しては雌雄ともに1000ppm、児動物に関しては500ppm、繁殖毒性および催奇形性の無毒性量は2000ppm以上であると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

ラットにおける2世代繁殖試験

(資料No. 24)

試験機関： リリー研究所

報告書作成年： 1986年

検体の純度：

試験動物： Cr1:CD SD系ラット (5週齢, 平均体重; 雄162.6g, 雌131.7g)
1群雌雄各25匹

投与期間： F₀世代; 投与開始時から約36週齢時まで
(試験期間) F₁世代; 34~54日齢時から約35週齢時まで
(1984年5月30日~1985年5月30日)

投与方法： 検体を0, 200, 630および2000ppmの濃度で含有する飼料を毎日摂取させた。

作業手順および試験項目： 概要を表-1に示す。

一般状態および死亡率： 全動物の一般状態および生死を毎日観察した。

検体摂取量(親動物)： 親動物の平均検体摂取量は以下のものであった。

| 世代 | 性別 | 投与群(ppm) | | |
|----------------|----|----------|-----|------|
| | | 200 | 630 | 2000 |
| F ₀ | 雄 | 14 | 44 | 146 |
| | 雌 | 17 | 53 | 168 |
| F ₁ | 雄 | 13 | 40 | 126 |
| | 雌 | 15 | 49 | 159 |

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

交配および妊娠の確認； 交配は雌雄 1 : 1 で 3 週間同居させ行った。交尾は膣栓の有無により確認し、膣栓が認められた日を妊娠 0 日とした。妊娠は出産の有無および出産しなかった雌の子宮内着床痕の有無により確認した。

繁殖性に関する指標；(1) 各交配試験ごとに次の指標を算出した。

交尾率 = 交尾を認めた交配ペア数 / 交配ペア数

交尾前期間 = 同居開始日から交尾を認めた日までの日数

妊娠率 = 妊娠雌数 / 交尾を認めた交配ペア数

出産率 = 生存児出産雌数 / 妊娠雌数

妊娠期間 = 交尾を認めた日から出産日までの日数

腹当たり出産児数 = 総出産児数 / 生存児出産雌数

出産児生存率 = 腹ごとの (生存出産児数 / 出産児数) の群平均

性比 = 腹ごとの (哺育 4 または 21 日の雄生存児数 / 哺育 4 または 21 日の生存児数) の群平均

哺育 1 または 4 日の哺育児生存率 = 腹ごとの (哺育 1 または 4 日の生存児数 / 生存出産児数) の群平均

哺育 7, 14 または 21 日の哺育児生存率 = 腹ごとの (哺育 7, 14 または 21 日の生存児数 / 哺育 4 日に選抜した児数) の群平均

(2) 2 回の交配試験を合わせて次の指標を算出した。

雄の妊娠率 = 少なくとも 1 回は雌を妊娠させた雄数 / 少なくとも 1 回は交尾を認めた雄数

雌の妊娠率 = 少なくとも 1 回は妊娠した雌数 / 少なくとも 1 回は交尾を認めた雌数

病理組織学的検査； 投与期間終了時に、0 および 2000ppm 群の全生存 F₀ および F₁ 親動物について、腎、生殖器（精巣、精囊、精巣上体、前立腺、卵巣、子宮、膣、雌の乳腺）および肉眼的異常部位の病理組織学的検査を行った。

<表-1>

| 世代 | 段階 (期間) | 作業手順 | 試験項目 |
|-----------------|--------------------------|---|--|
| F ₀ | 育成 (70日) | | 体重および摂餌量を週1回測定し、食餌効率を算出 交配状況の観察 交尾前期間を測定 雄の体重を屠殺まで月1回測定 雌の体重を交尾が確認されるまでは週1回、以降は妊娠0, 7, 14および21日に測定 交尾を確認できなかった雌の体重を、同居期間終了後最初の3週間、週1回測定 |
| | 第1回交配 (3週) | 約15週齢時に雌雄1:1で同居交配 | |
| | 妊娠 (3週) | 交尾の確認 (妊娠0日) | |
| | 出産 | | |
| F _{1a} | 哺育 (3週) | 哺育4日に哺育児数を各腹雌雄各4匹 (不可能な場合は雌雄計8匹) に調製 | 出産状況の観察 生存および死亡出産児数、妊娠期間を測定 母動物の出産後7, 14および21日の体重および出産後0, 7および14日の摂餌量を測定 哺育1, 4, 7, 14および21日の生存児数および生存児体重を測定 哺育4および21日の生存児性比を測定 哺育4日に淘汰した児動物の外表および内臓の肉眼的検査 死産児および死亡哺育児の外表および内臓の肉眼的検査 死亡親動物の肉眼的病理検査 選ばれなかったF _{1a} 離乳児のうち各腹雌雄1匹ずつの外表および内臓を肉眼的に検査し、残りは外表のみ検査 |
| | 離乳 | F ₁ 親動物として各群雌雄各25匹を選抜し、残りを屠殺 | |
| | 第2回交配 (3週) | 約25週齢時に雌雄1:1で同居交配 | |
| | 妊娠 (3週) | | |
| F _{1b} | 出産 | | (初産に準ずる) 2回の交配試験とも出産しなかった雌の子宮検査 全F _{1b} 離乳児の外表および内臓の肉眼的検査 全F ₀ 生存親動物の肉眼的病理検査および0, 2000ppm群の表裏組織学的検査 |
| | 哺育 (3週) | (初産に準ずる) | |
| | 離乳 | F _{1b} 離乳児を屠殺 | |
| | | F ₀ 親動物は約36週齢時に屠殺 | |
| F _{2a} | F _{1a} 育成 (69日) | (F ₀ 世代に準ずる) (ただし交配開始は約17週) | (F ₀ 世代に準ずる) |
| | 第1回交配 (3週) | | |
| | 妊娠 (3週) | | |
| | 出産 | | |
| F _{2b} | 哺育 (3週) | (F ₀ 世代に準ずる) | F _{2a} 離乳児のうち各腹雌雄1匹ずつの外表および内臓を肉眼的に検査し、残りは外表のみ検査 (F ₀ 世代に準ずる) |
| | 離乳 | F _{2a} 離乳児を屠殺 | |
| | 第2回交配 (3週) | 約28週齢時に雌雄1:1で同居交配 | |
| | 妊娠 (3週) | | |
| F _{2b} | 出産 | | (F ₀ 世代に準ずる) |
| | 哺育 (3週) | (F ₀ 世代に準ずる) | |
| F _{2b} | 離乳 | F _{2b} 離乳児を屠殺 | (F ₁ 世代に準ずる) |
| | | F ₁ 親動物は約35週齢時に屠殺 | (F ₀ 世代に準ずる) |

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

試験結果:

親動物;

| 世代 | | Fo | | | | Fi | | | |
|---------------------|--------------|--------------------|------------------|-------------|-------------------|----------------|-------------|-------------|-----------------|
| 投与量 (ppm) | | 0 | 200 | 630 | 2000 | 0 | 200 | 630 | 2000 |
| 動物数 | ♂ | 25 | 25 | 25 | 25 | 25 | 25 | 25 | 25 |
| | ♀ | 25 | 25 | 25 | 25 | 25 | 25 | 25 | 25 |
| 一般状態 | | 尿の色調の変化なし | 全例に淡黄色尿 | 全例に中間黄色尿 | 全例に濃黄色尿 | 尿の色調の変化なし | 全例に淡黄色尿 | 全例に中間黄色尿 | 全例に濃黄色尿 |
| 切歯の過伸長 | ♂ | 14 | 17 | 8 | 16 | 17 | 17 | 14 | 11 |
| 発生数 | ♀ | 12 | 9 | 16 | 16 | 23 | 25 | 25 | 24 |
| 死亡動物数 (%) | ♂ | 0 | 1(4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | ♀ | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 育成期間中の体重増加量 (g) | ♂ | 354.2 | 344.9 | 346.7 | 323.7 ↓ | 299.0 | 295.2 | 281.4 | 268.6 ↓ |
| | ♀ | 165.7 | 158.6 | 154.8 | 128.6 ↓ | 123.2 | 125.9 | 118.5 | 100.6 ↓ |
| 妊娠期間中の体重 | a | — | 影響なし | 影響なし | 0~21日に ↓ | — | 影響なし | 影響なし | 0~21日に ↓ |
| | b | — | 影響なし | 0~14日に ↓ | 0~21日に ↓ | — | 影響なし | 影響なし | 0~21日に ↓ |
| 出産後の体重 | a | — | 影響なし | 影響なし | 7~14日に ↓ | — | 影響なし | 影響なし | 7~21日に ↓ |
| | b | — | 影響なし | 影響なし | 7~14日に ↓ | — | 影響なし | 影響なし | 14日に ↓ |
| 育成期間終了後の雄の体重 | | — | 影響なし | 影響なし | 屠殺時まで ↓ | — | 影響なし | 影響なし | 育成期間終了後2カ月目まで ↓ |
| 摂餌量および食餌効率 | ♂ | — | 影響なし | 影響なし | 育成期間中の摂餌量 ↓ | — | 影響なし | 育成期間中の摂餌量 ↓ | 育成期間中の摂餌量 ↓ |
| | ♀ | — | 影響なし | 影響なし | 育成期間中の摂餌量, 食餌効率 ↓ | — | 影響なし | 影響なし | 育成期間中の摂餌量 ↓ |
| 肉眼的病理検査 | 死亡動物 | — | 尿石症および急性上行性尿路感染症 | — | — | — | — | — | — |
| | 生存動物 | | | | | | | | |
| | 水腎症発生数 | ♂ 1(1)* ♀ 2(2)* | 0 3 | 2 4 | 1(1)* 5(5)* | 0(1)* 0(0)* | 0 0 | 1 0 | 1(1)* 0(0)* |
| 病理組織学的検査 | 淡黄色脂肪組織発生数 | ♂ 0 ♀ 0 | 0 0 | 0 2 | 25 25 | 0 0 | 0 0 | 0 0 | 25 25 |
| | 検査動物数 | ♂ 25 ♀ 25 | 0 0 | 0 0 | 25 25 | 25 25 | 0 0 | 0 0 | 25 25 |
| | 局所性尿細管拡張発生数 | ♂ 6 ♀ 1 | — — | — — | 1 0 | 4 0 | — — | — — | 5 0 |
| 子宮腔水腫発生数 | ♂ 0 ♀ 0 | — — | — — | — — | 1 0 | 3 0 | — — | — — | 4 0 |
| | 子宮内残存着床部位発生数 | ♀ 3 | — | — | 6 | 2 | — | — | 3 |
| | 精巣萎縮発生数 | ♂ 0 | — | — | 2 | 0 | — | — | 2 |
| 交尾前期間 (日) | a | 3.4 | 3.3 | 3.5 | 3.3 | 3.5 | 3.3 | 4.5 | 3.0 |
| | b | 4.0 | 4.5 | 4.4 | 3.3 | 3.4 | 2.9 | 5.3 | 2.3 |
| 交尾率 (%) | a | 22/25 (88) | 23/25 (92) | 25/25 (100) | 24/25 (96) | 24/25 (96) | 24/25 (96) | 22/25 (88) | 24/25 (96) |
| | b | 21/25 (84) | 25/25 (100) | 25/25 (100) | 23/25 (92) | 21/25 (84) | 22/25 (88) | 25/25 (100) | 24/25 (96) |
| 各交配試験ごとの妊娠率 (%) | a | 19/22 (86) | 23/23 (100) | 23/25 (92) | 23/24 (96) | 21/24 (88) | 23/24 (96) | 20/22 (91) | 24/24 (100) |
| | b | 17/21 (81) | 23/25 (92) | 23/25 (92) | 21/23 (91) | 20/21 (95) | 21/22 (95) | 22/25 (88) | 24/24 (100) |
| 2回の交配試験を合わせた妊娠率 (%) | a | 23/24 (96) | 24/25 (96) | 25/25 (100) | 24/25 (96) | 22/25 (88) | 25/25 (100) | 25/25 (100) | 24/24 (100) |
| | b | 21/24 (88) | 25/25 (100) | 24/25 (96) | 24/25 (96) | 23/24 (96) | 23/24 (96) | 24/25 (96) | 25/25 (100) |
| 出産率 (%) | a | 19/19 (100) | 23/23 (100) | 23/23 (100) | 23/23 (100) | 21/21 (100) | 23/23 (100) | 20/20 (100) | 24/24 (100) |
| | b | 17/17 (100) | 23/23 (100) | 23/23 (100) | 21/21 (100) | 19/20 (95) | 21/21 (100) | 22/22 (100) | 24/24 (100) |
| 妊娠期間 (日) | a | 22.0 | 22.0 | 22.0 | 22.1 | 21.7 | 22.0 | 22.0 | 21.8 |
| | b | 22.3 | 21.8 | 22.2 | 22.1 | 22.1 | 21.9 | 22.3 | 21.9 |

(注) ↑ ↓ : P < 0.05 で対照群に比し統計学的有意差あり (Dunnnett の t 検定)。

* : () は病理組織学的検査での発生数を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

児動物；

| 世 代 | | F1a, F1b | | | | F2a, F2b | | | | | |
|---------------|--------------------|----------|---------|---------|--------------------|-----------|---------|---------|---------|-----------|-----|
| 投与量 (ppm) | | 0 | 200 | 630 | 2000 | 0 | 200 | 630 | 2000 | | |
| 一般状態 | 矮小児*を有する腹数 | a | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | |
| | | b | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| | 脱毛児を有する腹数 | a | 0 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | 2 | 0 | |
| | | b | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 2 | 3 | 0 | |
| 生存出産児数/腹 | | a | 12.5 | 11.9 | 11.7 | 11.7 | 12.3 | 11.9 | 13.1 | 13.2 | |
| | | b | 12.2 | 13.0 | 12.1 | 11.0 | 12.5 | 12.1 | 10.5 | 13.0 | |
| 出産仔生存率 (%) | | a | 100.0 | 96.7 | 98.4 | 98.8 | 98.1 | 98.6 | 99.0 | 97.6 | |
| | | b | 98.2 | 99.6 | 94.2 | 94.3 | 98.9 | 99.7 | 98.3 | 97.8 | |
| 生存率 (%) | 哺育1日 | a | 99.6 | 99.5 | 94.6 | 100.0 | 98.7 | 98.3 | 98.8 | 99.7 | |
| | | b | 99.4 | 96.6 | 95.4 | 95.2 | 100.0 | 100.0 | 99.7 | 100.0 | |
| | 哺育4日 | a | 99.6 | 95.5 | 93.9 | 99.0 | 92.4 | 98.3 | 97.0 | 98.7 | |
| | | b | 99.4 | 93.9 | 90.7 | 95.2 | 97.4 | 99.4 | 99.4 | 99.3 | |
| | 哺育7日 | a | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 99.4 | 99.5 | |
| | | b | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 94.7 | 98.2 | 99.5 | 100.0 | |
| | 哺育14日 | a | 99.4 | 95.7 | 100.0 | 99.5 | 100.0 | 99.5 | 99.4 | 99.5 | |
| | | b | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 94.7 | 98.2 | 97.2 | 100.0 | |
| | 哺育21日 | a | 98.7 | 95.7 | 100.0 | 99.5 | 100.0 | 99.5 | 99.4 | 99.5 | |
| | | b | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 94.7 | 98.2 | 97.2 | 100.0 | |
| | 平均体重 (%) | 哺育1日 | a | 6.4 | 6.7 | 6.7 | 6.5 | 6.3 | 6.7 | 6.4 | 6.1 |
| | | | b | 6.9 | 6.6 | 6.8 | 6.8 | 6.7 | 6.7 | 6.7 | 6.2 |
| 哺育4日 | | a | 10.0 | 10.0 | 10.1 | 9.4 | 9.8 | 10.2 | 9.7 | 8.8↓ | |
| | | b | 10.9 | 9.9 | 10.2 | 10.1 | 10.2 | 9.9 | 10.1 | 9.4 | |
| 哺育7日 | | a | 15.8 | 15.7 | 15.6 | 14.4 | 15.3 | 15.7 | 15.0 | 13.7↓ | |
| | | b | 17.5 | 15.8 | 16.4 | 15.6↓ | 16.6 | 15.3 | 15.3 | 14.9 | |
| 哺育14日 | | a | 32.1 | 33.0 | 31.5 | 28.9↓ | 30.8 | 31.7 | 30.1 | 27.5↓ | |
| | | b | 34.6 | 31.7 | 32.3 | 30.9↓ | 33.3 | 30.6 | 30.3 | 29.7↓ | |
| 哺育21日 | | a | 52.3 | 54.3 | 51.4 | 47.9↓ | 49.6 | 51.2 | 48.1 | 43.7↓ | |
| | | b | 56.7 | 52.3 | 52.9 | 50.0↓ | 54.6 | 51.8 | 50.3 | 48.2↓ | |
| 性比** (%) | 哺育4日 | a | 48.1 | 52.8 | 48.3 | 53.3 | 42.6 | 48.1 | 54.7↑ | 48.6 | |
| | | b | 53.6 | 50.0 | 48.2 | 55.5 | 44.3 | 50.5 | 47.4 | 47.1 | |
| | 哺育21日 | a | 50.7 | 51.9 | 48.7 | 52.0 | 46.0 | 50.1 | 52.8 | 49.8 | |
| | | b | 54.7 | 50.0 | 50.0 | 54.4 | 45.6 | 51.9 | 47.3 | 49.1 | |
| 外表および内臓の肉眼的検査 | 死産児および死亡哺育児 (検査児数) | a | 異常なし(2) | 異常なし(6) | 異常なし(8) | 異常なし(3) | 異常なし(8) | 異常なし(2) | 異常なし(6) | 異常なし(6) | |
| | | b | 異常なし(4) | 異常なし(6) | 水腎症及び/又は水尿管症2例(22) | 水腎症2例(20) | 異常なし(8) | 異常なし(4) | 異常なし(6) | 小眼球症1例(6) | |
| | 哺育4日に淘汰した児動物 | | | | | | | | | | |
| | 検査児数 | a | 84 | 94 | 85 | 98 | 84 | 98 | 94 | 122 | |
| | | b | 78 | 105 | 98 | 84 | 86 | 95 | 79 | 120 | |
| | 水腎症及び/又は水尿管症発生数 | a | 4 | 3 | 1 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | |
| | | b | 2 | 4 | 0 | 0 | 7 | 2 | 1 | 0 | |
| | 小眼球症発生数 | a | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| | | b | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| | 離乳児 | | | | | | | | | | |
| | 検査児数 | a | 38 | 44 | 42 | 42 | 40 | 46 | 40 | 48 | |
| | | b | 129 | 178 | 168 | 145 | 136 | 154 | 145 | 191 | |
| | 水腎症及び/又は水尿管症発生数 | a | 6 | 0 | 1 | 0 | 6 | 1 | 0 | 1 | |
| | | b | 8 | 8 | 0 | 0 | 26 | 6 | 5 | 0 | |
| 黄色脂肪組織発生数 | a | 0 | 0 | 0 | 22 | 0 | 0 | 0 | 4 | | |
| | b | 0 | 0 | 0 | 60 | 0 | 0 | 0 | 76 | | |
| 小眼球症発生数 | a | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |
| | b | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | | |

(注) ↑ ↓ : P < 0.05 で対照群に比し統計学的有意差あり (Dunnnett の t 検定)。

* : 同腹児の約 1/2 の大きさの児動物

** : 哺育 1 ~ 4 日は児数調整前の値, 哺育 7 ~ 21 日は児数調整後の値を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

親動物に関しては、両世代とも 2000ppm群雌雄の体重が全試験期間を通して対照群に比し低値で推移し、育成期間中の摂餌量の減少および／または食餌効率の低下も認められた。これらの影響は630ppm群の雌雄にも軽度に認められた。また両世代とも、すべての投与群の雌雄全例に淡黄色～濃黄色尿、2000ppm群雌雄全例に淡黄色脂肪組織がみられたが、脂肪組織の病理組織学的検査では異常は認められなかった。これらの変化は検体およびその代謝物の色に起因するものと考えられ、検体が体内に吸収されたことを示していた。腎および生殖器の病理組織学的検査では検体投与に関連した所見は認められなかった。

児動物に関しては、両世代とも 2000ppm群の哺育児平均体重が低値であり、630および2000ppm群で矮小児を有する腹数の軽度増加が認められた。これは親動物に対する毒性に付随した発生毒性の表れであると考えられた。また 2000ppm群のF_{2a}、F_{2b}児動物の計4例に小眼球症が認められたが、3例は同腹児であり、偶発的な所見であると考えられた。両世代の2000ppm群の離乳児の多数例にみられた黄色脂肪組織は、親動物同様、検体およびその代謝物の色に起因するものと考えられた。

繁殖性に関する指標、哺育児の生存率および性比には検体投与による影響は認められなかった。

以上の結果、トリフルラリンをラットに2世代にわたり飼料混入投与した場合、630および2000ppm群の親動物に体重の低値、摂餌量の減少および／または食餌効率の低下がみられ、これに付随して2000ppm群の哺育児に発育遅延が認められたが、繁殖性に対する影響は認められなかった。従って、一般毒性の無毒性量は親動物では、雌雄ともに200ppm(雄-13~14, 雌-15~17mg/kg/日)、児動物では200ppm、繁殖毒性の無毒性量は 2000ppm(雄-126~146, 雌-159~168mg/kg/日)以上であると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

イヌにおける1世代繁殖試験

(資料No. 22)

試験機関： リリー研究所

報告書作成年： 1966年

検体の純度：

試験動物： ビーグル犬〔慢性毒性試験(資料No. 19)で試験開始後2年経過したイヌ〕 対照群および25mg/kg群；雄雌各3匹 10mg/kg群；雄雌各2匹

投与期間： 親動物に慢性毒性試験開始後3年間

(試験期間) (繁殖試験期間1965年6月～1966年6月)

投与方法： 検体を0, 10 および25mg/kg/日の投与量で、カプセルに入れて毎日経口投与した。

作業手順および試験項目：

一般状態および生死； 全動物の生死を観察した。

交配； 慢性毒性試験開始後3年目に、同一群内の雌雄1：1で数日間同居交配した。

繁殖性に関する指標； 交尾率，妊娠率，出産率（生存児を出産した雌の割合），妊娠期間，腹当たり出産児数，出産児生存率，出産児性比，離乳率（6週齢時の哺育児生存率）を算出した。

試験結果；

| 投与量 (mg/kg/日) | 0 | 10 | 25 |
|---------------|-----------|-----------|-----------|
| 動物数 ♂ ♀ | 3 3 | 2 2 | 3 3 |
| 死亡動物数 ♂♀ | 0 | 0 | 0 |
| 交尾率 (%) | 3/3 (100) | 2/2 (100) | 3/3 (100) |
| 妊娠率 (%) | 3/3 (100) | 2/2 (100) | 3/3 (100) |
| 出産率 (%) | 3/3 (100) | 2/2 (100) | 3/3 (100) |
| 妊娠期間(日) | 61~67 | 60~67 | 57~65 |
| 出産児数 / 腹 | 6.3 | 5.5 | 6.3 |
| 出産児生存率 (%) | 100 | 100 | 100 |
| 出産児性比 (♂%) | 37 | 55 | 37 |
| 離乳率 (%) | 100 | 55 | 84 |

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

10mg/kg群の雌1例は、自動洗浄装置付きケージ内で分娩したため、5匹の同腹児すべてが溺死あるいは、衰弱死した。また25mg/kg群の2匹の同腹児は窒息死し、同群の別の雌の児動物1匹は矮小児で生後数時間以内に死亡した。これらは不慮の事故による死亡あるいは偶発的に生じた死亡であり、発生頻度も少ないことから検体投与による影響ではないと考えられた。その他児動物はすべて外観上正常であり、離乳した。その他の試験項目には検体投与による影響は認められなかった。

以上の結果、トリフルラリンをカプセルに入れて継続経口投与中のイヌを用いて、投与開始後3年目に交配を行った場合、一般毒性及び繁殖性に対する影響は最高投与量の25mg/kg/日群にも認められなかったことから、無毒性量は一般毒性・繁殖毒性ともに親動物で25mg/kg/日以上、児動物の無毒性量は25mg/kg/日以上であると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

ウサギにおける催奇形性試験

(資料No. 25)

試験機関： リリー研究所

報告書作成年： 1966年

検体の純度：

試験動物： New Zealand 白色種妊娠ウサギ（体重；3.57～4.55kg）1群8匹

試験期間： 報告書に記載がなく不明

投与方法： 検体を20%アラビアゴム水溶液に懸濁し，0，225，450 および
1000mg/kg/日の投与量で妊娠8～16日の9日間，毎日強制経口投与し
た。

試験項目：

親動物； 生死を観察し，妊娠0，7～8日，15～17日，24～動物屠殺日に
体重を測定した。妊娠25日に屠殺し，生存および死亡胎児数，死亡吸
収胚数を記録した。

胎児； 全生存胎児の体重を測定し，外表異常の有無を検査した。2/3の生存
胎児について内臓異常の有無を，残りの生存胎児について骨格異常の
有無を検査した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

試験結果：

| 投与量(mg/kg/日) | | 0 | 225 | 450 | 1000 | |
|--------------|----------------------|--------------|----------------------------------|-----------|-----------|-----------|
| 親動物 | 動物数 | 8 | 8 | 8 | 8 | |
| | 死亡動物数 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| | 体重 ^a (kg) | 妊娠 7 ~ 8 日 | 4.07 | 3.98 | 4.09 | 4.12 |
| | | 妊娠 15 ~ 17 日 | 3.94 | 3.84 | 3.89 | 3.85 |
| 妊娠 24 ~ 26 日 | | 4.09 | 3.91 | 3.98 | 3.71 | |
| 動物 | 妊娠動物数(%) | 7(87.5) | 7(87.5) | 6(75.0) | 8(100.0) | |
| | 着床 ^b 所見 | 検査動物数 | 7 | 7 | 6 | 8 |
| | | 生存胎児数/腹(%) | 7.0(74.2) | 6.7(81.0) | 7.5(86.5) | 5.0(50.7) |
| | | 死亡胎児数/腹(%) | 0.3(3.0) | 1.3(15.5) | 1.0(11.5) | 1.4(14.5) |
| 死亡吸収胚数/腹(%) | | 2.1(22.7) | 0.3(3.4) | 0.1(1.9) | 3.0(34.8) | |
| 胎児 | 平均体重(g) | 17.7 | 15.8 | 17.6 | 23.1 | |
| | 総生存胎児数(腹数) | 49(7) | 47(7) | 45(6) | 35(7) | |
| | 外表異常 | なし | 妊娠24日に生まれた同腹の6児中2児に後肢および後半身の発育不全 | なし | なし | |
| | 内臓異常 | なし | なし | なし | なし | |
| | 骨格異常 | なし | なし ^c | なし | なし | |

(注) a : 非妊娠動物を含む。

b : (生存胎児+死亡胎児+死亡吸収胚)の総数に対する%を示す。

c : 外表異常のみられた2児は、組織澄化のために用いたKOH溶液が高濃度すぎたため、組織が溶解して検査できなかった。

親動物に関しては、1000mg/kg群に軽度の体重増加抑制がみられたが、着床所見には検体投与による影響は認められなかった。225mg/kgの出産児2例に外表異常がみられたが、これらは同腹児であること、同腹の他の4児および450、1000mg/kg群の胎児には同様の異常が認められなかったことから、検体投与との関連はないと考えられた。内臓および骨格異常は認められず、生存胎児の平均体重にも検体投与による影響は認められなかった。

以上の結果、トリフルラリンを妊娠ウサギに経口投与した場合、1000/kg/日群の親動物に軽度の体重増加抑制がみられたが、胎児には影響は認められなかった。従って最大無作用量は親動物に関しては450mg/kg/日、胎児に関しては1000mg/kg/日以上であると判断される。また催奇形性は最高投与量の1000mg/kg/日でもないものと考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

ラットにおける催奇形性試験

(資料No. 26)

試験機関： リリー研究所

報告書作成年： 1984年

検体の純度：

試験動物： Cr1:CD SD系妊娠ラット（平均体重；220.8g） 1群25匹

なお膈栓が認められた日を妊娠0日とした。

試験期間： 26日間(1984年7月16日～8月10日)

投与方法： 検体を10%アラビアゴム水溶液に懸濁し，0，100，225，475および1000mg/kg/日の投与量で妊娠6～15日の10日間，毎日強制経口投与した。

試験項目：

親動物； 一般状態および生死を毎日観察した。妊娠0，6，11，16および20日に体重および摂餌量を測定した。

妊娠20日に屠殺し，肉眼的病理検査を行い，妊娠子宮の重量を測定した後，黄体数，着床数，生存および死亡胎児数，死亡吸収胚数を記録した。

また妊娠0～20日の体重増加量から妊娠子宮の重量を減じて正味の体重増加量を算出した。

胎児； 全生存胎児の外表を検査し，異常の有無および性別を調べた。全生存胎児の体重を測定し，対照群の平均体重より1/3以上軽い胎児を矮小胎児とし，その数を記録した。

さらに各腹の約半数の生存胎児について内臓異常の有無を，残りの生存胎児について骨格異常の有無を検査した。

試験結果：
親動物；

| 投与量 (mg/kg/日) | 0 | 100 | 225 | 475 | 1000 |
|-----------------------|----------------|------------------------------|-----------------------------|------------------------------|------------------------------|
| 動物数 | 25 | 25 | 25 | 25 | 25 |
| 一般状態 | | | | | |
| 黄色尿発生数 | 0 | 9 | 25 | 25 | 25 |
| 脱毛発生数 | 0 | 0 | 1 | 2 | 7 |
| 死亡動物数 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肉眼的病理検査 | | | | | |
| 水腎症発生数 | 2 | 2 | 2 | 4 | 3 |
| 黄色脂肪組織発生数 | 0 | 5 | 16 | 21 | 21 |
| 妊娠0～20日の 体重増加量 (g) | 136 | 122↓ 〔妊娠6～10日の 体重増加量↓〕 | 130 〔妊娠6～10日の 体重増加量↓〕 | 117↓ 〔妊娠6～15日の 体重増加量↓〕 | 113↓ 〔妊娠6～15日の 体重増加量↓〕 |
| 正味の体重増加量 (g) | 68.2 | 56.7↓ | 60.8↓ | 48.9↓ | 45.7↓ |
| 摂餌量 | — | 妊娠6～10日に↓ | 妊娠6～10日に↓ | 妊娠6～15日に↓ | 妊娠6～15日に↓ |
| 妊娠動物数 (%) | 23 (92.0) | 25 (100.0) | 23 (92.0) | 21 (84.0) | 24 (96.0) |
| 検査動物数 | 23 | 25 | 23 | 21 | 24 |
| 黄体数 | 14.5 | 14.5 | 15.3 | 14.6 | 15.5 |
| 着床数 | 13.9 | 13.6 | 14.1 | 13.5 | 14.1 |
| 生存胎児数／腹 (%) a | 12.7 (91.3) | 12.4 (91.9) | 13.0 (92.2) | 12.8 (93.9) | 13.1 (92.5) |
| 死亡胎児数／腹 (%) b | 0.0 | 0.0 | 0.04 (0.3) | 0.0 | 0.0 |
| 死亡吸収胚数／腹 (%) c | 1.2 (8.8) | 1.2 (8.1) | 1.0 (7.5) | 0.8 (6.1) | 1.0 (7.5) |

(注) ↓ : P < 0.05 で対照群に比し統計学的有意差あり (共分散分析)。

a : 生存胎児数／着床数, b : 死亡胎児数／着床数, c : 死亡吸収胚数／着床数の腹ごとの%の群平均を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

胎 児；

| 投与量 (mg/kg/日) | 0 | 100 | 225 | 475 | 1000 |
|---------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 総生存胎児数 (腹数) | 291 (23) | 311 (25) | 300 (23) | 268 (21) | 314 (24) |
| 性 比 (♂%) | 50.0 | 46.5 | 54.2 | 52.7 | 51.7 |
| 平均体重 | | | | | |
| 雄 | 3.54 | 3.42 | 3.49 | 3.48 | 3.28 ↓ |
| 雌 | 3.36 | 3.27 | 3.29 | 3.35 | 3.15 ↓ |
| 矮小胎児 a | | | | | |
| 発生率 (%) | | | | | |
| 雄 | 0.0 | 0.5 | 0.0 | 1.6 | 3.2 |
| 雌 | 0.9 | 0.0 | 0.9 | 0.0 | 4.3 |
| 雄雌合計 | 0.4 | 0.4 | 0.3 | 1.0 | 3.8 |
| 異常胎児 a | | | | | |
| 発生率 (%) | | | | | |
| 雄 | 0.0 | 0.5 | 0.5 | 1.1 | 0.0 |
| 雌 | 0.0 | 0.0 | 1.5 | 1.0 | 0.0 |
| 雄雌合計 | 0.0 | 0.4 | 0.6 | 1.0 | 0.0 |
| 変異胎児 a | | | | | |
| 発生率 (%) | | | | | |
| 雄 | 25.4 | 23.8 | 19.1 | 21.5 | 22.4 |
| 雌 | 24.2 | 36.3 | 22.2 | 18.5 | 22.4 |
| 雄雌合計 | 25.8 | 29.3 | 19.9 | 20.6 | 23.1 |
| 外表異常発生数 (%) b | | | | | |
| 検査胎児数 | 291 | 311 | 300 | 268 | 314 |
| 短下顎症 A | | 1 (0.3) c | | | |
| 小下顎症 A | | | 1 (0.3) d | | |
| 舌突出 A | | | 1 (0.3) d | | |
| 唇裂 A | | | 1 (0.3) d | | |
| 小口症 A | | 1 (0.3) c | | | |
| 血腫 V | | | 1 (0.3) d | 1 (0.4) | |
| 浮腫 A | | | | 1 (0.4) e | |
| 永続性総排出腔 A | | | | 1 (0.4) e | |
| 内臓異常発生数 (%) b | | | | | |
| 検査胎児数 | 152 | 162 | 155 | 140 | 163 |
| 口蓋裂 A | | 1 (0.6) c | 1 (0.6) d | 1 (0.7) f | |
| 小咽頭症 A | | 1 (0.6) c | | | |
| 小舌症 A | | 1 (0.6) c | 1 (0.6) d | | |
| 水頭症 A | | 1 (0.6) c | 1 (0.6) | 1 (0.7) | |
| 小眼球症 A | | 1 (0.6) c | | | |
| 腎無発生 A | | | | 1 (0.7) f | |
| 水腎症 V | 54 (35.5) | 57 (35.2) | 41 (26.5) | 35 (25.0) | 54 (33.1) |
| 水尿管症 V | 5 (3.3) | 11 (6.8) | 7 (4.5) | 2 (1.4) | 8 (4.9) |
| 骨格異常発生数 (%) b | | | | | |
| 検査胎児数 | 139 | 149 | 145 | 128 | 150 |
| 短肋骨 V | 5 (3.6) | 15 (10.1) | 6 (4.1) | 4 (3.1) | 3 (2.0) |
| 無肋骨 V | | 1 (0.7) | 3 (2.1) | | |
| 頸肋骨 V | 1 (0.7) | 1 (0.7) | 3 (2.1) | | 3 (2.0) |
| 14 肋骨 V | 1 (0.7) | | | | 1 (0.7) |
| 骨化不全 V | | | | | |
| 頭蓋冠 | 9 (6.5) | 21 (14.1) | 10 (6.9) | 16 (12.5) | 7 (4.7) |
| 胸骨稜 | | 3 (2.0) | | | 6 (4.0) g |
| 骨盤帯 | | | | | 2 (1.3) g |
| 中手骨/中足骨 | | | | | 2 (1.3) g |
| 矮小胎児以外の異常胎児数 | 0 | 0 | 2 | 2 | 0 |

(注) ↓ : $p < 0.05$ で対照群に比し統計学的有意差あり (共分散分析)。

a : 外表、内臓、骨格を合わせた異常又は変異胎児の腹ごとの発生率の群平均を示す。

[統計手法名 : Dunnett の t 検定 ($p < 0.05$)]

b : 外表及び内臓についてはすべて、骨格については主要な異常の発生数を示す (A ; 異常、V ; 変異)。

c・f : 同一胎児 (矮小胎児)、d・e : 同一胎児、g : すべて同腹児 (矮小胎児)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

親動物に関しては、全投与群で体重増加量の減少、摂餌量の減少が観察されたが、475及び1000mg/kg群は投与期間を通して認められた。

一方、225mg/kg以下の群では妊娠6～10日に統計学的有意差が観察されたのみで、その後有意差は認められなかった。

従って、225mg/kg以下の群の変化は一時的なもので検体投与に起因するものではないと考えられた。

また、全投与群に黄色尿及び黄色脂肪組織がみられたが、検体及びその代謝物の色に起因するものと考えられた。

着床所見には、検体投与による影響は認められなかった。

胎児に関しては、1000mg/kg群に平均体重の低値が認められたが、矮小胎児の発生率及び性比は投与群と対照群の間に差がなかった。

奇形検査では、100、225及び475mg/kg群にいくつかの異常が認められたが、これらの異常は散発的で発生率に用量相関性がないことから、検体投与との関連はないと考えられた。

異常胎児、変異胎児の発生率には投与群と対照群の間に差は認められなかった。

以上の結果、トリフルラリンを妊娠ラットに経口投与した場合、475及び1000mg/kg/日群の親動物に体重増加の抑制及び摂餌量の減少がみられ、1000mg/kg/日群の胎児に平均体重の低値がみられた。従って、最大無作用量は親動物に関しては225mg/kg/日、胎児に関しては475mg/kg/日であると判断される。

また、催奇形性は最高投与量の1000mg/kg/日でもないものと考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

ウサギにおける催奇形性試験

(資料No. 27-1)

試験機関： リリー研究所

報告書作成年： 1984年

検体の純度：

試験動物： Dutch Belted系妊娠ウサギ（平均体重；2.68kg）1群20匹

なお人工授精を行った日を妊娠0日とした。

試験期間： 32日間(1983年4月25日～5月26日)

投与方法： 検体を10%アラビアゴム水溶液に懸濁し，0，100，225，500および800mg/kg/日の投与量で妊娠6～18日の13日間，毎日強制経口投与した。

試験項目：

親動物； 一般状態および生死を毎日観察した。妊娠0，6，13，19，24，28日，あるいは死亡または流産した日に体重を，また摂餌量を毎日測定した。妊娠28日に屠殺し，肉眼的病理検査を行い，妊娠子宮の重量を測定した後，黄体数，着床数，生存および死亡胎児数，死亡吸収胚数を記録した。また妊娠0～28日の体重増加量から妊娠子宮の重量を減じて正味の体重増加量を算出した。

胎児； 全生存胎児の体重を測定し，対照群の平均体重より1/3以上軽い胎児を矮小胎児とし，その数を記録した。
また全生存胎児について外表・内臓・骨格異常の有無を検査し，内臓検査により性別を調べた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

試験結果：

親動物；

| 投与量(mg/kg/日) | 0 | 100 | 225 | 500 | 800 | |
|---|------------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|---------------|
| 動物数 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | |
| 一般状態 流産発生数 橙色尿および/ または尿による体毛 汚染* | 0 なし | 0 なし | 0 あり | 6 あり | 6 あり | |
| 死亡動物数 | 1 | 0 | 0 | 1 | 4 | |
| 肉眼的病理検査 胃内の毛/胃毛球 発生数 空の消化管発生数 黄色脂肪組織発生数 肝の斑状/白色化/ 肝葉構築の亢進/脂 肪化/肥大発生数 | 1 1 0 0 | 0 0 0 0 | 0 0 0 0 | 6 5 7 8 | 7 7 5 7 | |
| 妊娠0～28日の 体重増加量(kg) | 0.31 | 0.24 | 0.22 | 0.04↓ | 0.17 | |
| 正味の体重増加量(kg) | 0.02 | -0.06 | -0.07 | -0.16↓ | 0.03 | |
| 摂餌量 | — | 影響なし | 妊娠13～18日 に↓ | 妊娠13～18日 に↓ | 妊娠6～12日 に↓ | |
| 妊娠動物数(%) | 11(55.0) | 17(85.0) | 14(70.0) | 18(90.0) | 15(75.0) | |
| 妊娠28日の生存 妊娠動物数 | 10 | 17 | 14 | 11 | 5 | |
| 着床 所 見 | 検査動物数 | 10 | 17 | 14 | 11 | 5 |
| | 黄体数 | 9.4 | 9.5 | 9.7 | 8.7 | 9.7 |
| | 着床数 | 6.6 | 7.1 | 7.0 | 6.7 | 6.2 |
| | 生存胎児数/腹 (%) ^a | 5.8 (89.0) | 6.3 (90.8) | 6.2 (89.1) | 3.9 (51.3) | 3.0 (51.1) |
| | 死亡胎児数/腹 (%) ^b | 0.1 (1.3) | 0.2 (1.7) | 0.0 | 0.0 | 0.2 (2.2) |
| | 死亡吸収胚数/腹 (%) ^c | 0.7 (9.8) | 0.6 (7.5) | 0.8 (10.9) | 2.8 (48.7) | 3.0 (46.7) |

(注) ↓ : P<0.05で対照群に比し統計学的有意差あり(共分散分析)。

* : 群ごとに観察した。

a : 生存胎児数/着床数, b : 死亡胎児数/着床数, c : 死亡吸収胚数/着床数の腹ごとの%の群平均を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

胎 児；

| 投 与 量 (m g / k g / 日) | 0 | 100 | 225 | 500 | 800 |
|--|--|---|--------|---|---------------------|
| 総生存胎児数 (腹数) | 58(10) | 107(17) | 87(14) | 43(7) | 15(3) |
| 性 比 (♂%) | 43.7 | 57.8 | 43.9 | 41.6 | 34.2 |
| 平均体重(g) ♂ | 35.62 | 32.66 | 33.09 | 32.31 | 27.46 ↓* |
| ♀ | 33.82 | 32.11 | 34.10 | 33.72 | 35.16 |
| 矮小胎児発生率 (%) ♂ | 0.0 | 3.5 | 3.8 | 0.0 | 35.0 ↑** |
| ♀ | 0.0 | 2.3 | 0.0 | 2.9 | 0.0 |
| 異常胎児発生率 (%) ♂ | 0.0 | 3.1 | 0.0 | 10.7 | 0.0 |
| ♀ | 10.0 | 2.1 | 1.8 | 2.9 | 0.0 |
| 変異胎児発生率 (%) ♂ | 13.3 | 7.6 | 15.0 | 21.4 | 0.0 |
| ♀ | 2.0 | 20.2 | 17.3 | 12.4 | 0.0 |
| 外表・内臓・骨格 検査実施胎児数 | 58 | 107 | 87 | 43 | 15 |
| 外表異常発生数 (%) ^b 短縮鼻 A 単一鼻孔 A 上唇溝欠損 A 切歯癒合 A 切歯欠損 A 不整口蓋皸 V 内反足 V | | 1(0.9) ^c 1(0.9) ^c 1(0.9) ^c 1(0.9) ^c 1(0.9) ^c 1(0.9) | | 1(1.1) | |
| 内臓異常発生数 (%) ^b 水頭症 A 脾腫 A 心肥大症 A | 1(1.7) ^d 1(1.7) ^d | 1(0.9) | | 3(7.0) ^e | |
| 骨格異常発生数 (%) ^b 狭頭 A 脊椎癒合 A 13胸肋骨 V 波状肋骨 V 骨化不全 V 〔頭蓋冠節体 胸骨分椎〕 | 3(5.2) 1(1.7) | 13(12.1) 3(2.8) 2(1.9) | 8(9.2) | 1(2.3) ^f 4(9.3) 4(9.3) | 1(2.3) ^f |
| 矮小胎児以外の異常胎児数 | 1 | 2 | 1 | 3 | 0 |

(注) ↓↑ : P < 0.05で対照群に比し統計学的有意差あり (*は共分散分析, **は Dunnett の t 検定)。

a : 外表, 内臓, 骨格を合わせた異常または変異胎児の腹ごとの発生率の群平均を示す。

b : 外表および内臓についてはすべて, 骨格については主要な異常の発生数を示す (A ; 異常, V ; 変異)。

c, d : 同一胎児

e : 同腹胎児

f : 同一胎児 (矮小胎児)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

親動物に関しては、500 および800mg/kg群に流産および死亡が認められた。

これらは検体投与による食欲不振および悪液質が原因で二次的に発生したものと考えられた。また、両群では生存妊娠動物にも体重増加の抑制および摂餌量の減少が認められた。225mg/kg以上の投与群にみられた橙色尿および黄色脂肪組織は、検体およびその代謝物の色に起因するものと考えられた。

着床所見では黄体数、着床数、死亡胎児の比率は投与群と対照群の間に差がなかったが、500 および800mg/kg群では生存胎児の比率の低下および死亡吸収胚の比率の上昇が認められ、母獣毒性に付随するものと考えられた。

胎児に関しては800mg/kg群に母獣毒性に付随して平均体重の低値および矮小胎児発生率の上昇がみられた。性比には検体投与による影響は認められなかった。

奇形検査では、500mg/kg群の同腹胎児3例に心肥大症が認められたが、その他の異常および変異の発生は偶発的で検体投与との関連はなく、異常胎児および変異胎児の発生率も投与群と対照群の間に差がなかった。しかし、本試験では対照群の妊娠率が低く、生存胎児数が少なかったことから、検体による催奇形性の評価が困難であったため、再試験を実施した（資料No. 27-2）。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

ウサギにおける催奇形性試験（再試験）

（資料No. 27-2）

試験機関： リリー研究所

報告書作成年： 1984年

先に行った催奇形性試験（資料No. 27-1）では、対照群の妊娠率が低く、十分な数の胎児の検査を行うことができなかったため、再試験を行った。

検体の純度：

試験動物： Dutch Belted系妊娠ウサギ（平均体重；3.04kg）1群25匹

なお人工授精を行った日を妊娠0日とした。

試験期間： 33日間（1984年6月25日～7月27日）

投与方法： 検体を10%アラビアゴム水溶液に懸濁し、0、100、225 および500mg/kg/日の投与量で妊娠6～18日の13日間、毎日強制経口投与した。

試験項目：

親動物； 一般状態および生死を毎日観察した。妊娠0、6、13、19、24、28日、あるいは死亡または流産した日に体重を、また摂餌量を毎日測定した。

妊娠28日に屠殺し、肉眼的病理検査を行い、妊娠子宮の重量を測定した後、黄体数、着床数、生存および死亡胎児数、死亡吸収胚数を記録した。

また、妊娠0～28日の体重増加量から妊娠子宮の重量を減じて正味の体重増加量を算出した。

胎児； 全生存胎児の体重を測定し、対照群の平均体重より1/3以上軽い胎児を矮小胎児とし、その数を記録した。

また、全生存胎児について外表・内臓・骨格異常の有無を検査し、内臓検査により性別を調べた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

試験結果：

親動物；

| 投与量(mg/kg/日) | 0 | 100 | 225 | 500 | |
|-------------------|--------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| 動物数 | 25 | 25 | 25 | 25 | |
| 一般状態 | | | | | |
| 流産発生数 | 0 | 1 | 4 | 5 | |
| 橙色尿発生数 | 0 | 0 | 15 | 25 | |
| 尿による体毛汚染発生数 | 0 | 0 | 0 | 6 | |
| 死亡動物数 | 0 | 0 | 0 | 2 | |
| 肉眼的病理検査 | | | | | |
| 胃内の毛/胃毛球発生数 | 0 | 1 | 5 | 11 | |
| 空の腸管発生数 | 0 | 1 | 5 | 12 | |
| 黄色脂肪組織発生数 | 0 | 0 | 0 | 7 | |
| 肝の斑状/白色化/脂肪化発生数 | 0 | 0 | 4 | 4 | |
| 妊娠0～28日の体重増加量(kg) | 0.13 | 0.16 | 0.07 | -0.57 ↓ | |
| 正味の体重増加量(kg) | -0.16 | -0.08 | -0.19 | -0.69 ↓ | |
| 摂餌量 | | 影響なし | 妊娠6～18日に↓ | 妊娠6～27日に↓ | |
| 妊娠動物数(%) | 16(64.0) | 19(76.0) | 18(72.0) | 17(68.0) | |
| 妊娠28日の生存妊娠動物数 | 16 | 18 | 14 | 10 | |
| 着床所見 | 検査動物数 | 16 | 18 | 14 | 10 |
| | 黄体数 | 8.5 | 8.9 | 9.3 | 11.2 |
| | 着床数 | 6.0 | 6.2 | 6.8 | 6.9 |
| | 生存胎児数/腹(%) ^a | 5.3 (84.5) | 4.6 (72.0) | 5.0 (71.3) | 2.1 (35.2) |
| | 死亡胎児数/腹 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| | 死亡吸収胚数/腹(%) ^b | 0.7 (15.5) | 1.6 (28.0) | 1.8 (28.7) | 4.8 (64.8) |

(注) ↓ : P < 0.05で対照群に比し統計的有意差あり(共分散分析)。

a : 生存胎児数/着床数, b : 死亡吸収胚数/着床数の腹ごとの%の群平均を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

胎 児；

| 投 与 量(mg/kg/日) | 0 | 100 | 225 | 500 |
|---|----------------------|-----------|--|--|
| 総生存胎児数 (腹数) | 85 (15) | 83 (14) | 70 (12) | 21 (5) |
| 性 比 (♂%) | 52.7 | 58.8 | 53.9 | 44.7 |
| 平 均 体 重(g) ♂ | 36.84 | 33.71 | 34.57 | 31.91 ↓* |
| ♀ | 36.01 | 35.37 | 33.15 | 29.51 ↓* |
| 矮小胎児 ♂ | 0.0 | 3.0 | 10.6 | 37.5 ↑** |
| 発生率 (%) ♀ | 3.3 | 2.6 | 7.9 | 40.0 |
| 異常胎児 ♂ | 13.3 | 0.0 | 1.1 | 0.0 |
| 発生率 (%) ♀ | 1.7 | 0.0 | 4.8 | 20.0 |
| 変異胎児 ♂ | 20.0 | 45.0 | 29.1 | 35.0 |
| 発生率 (%) ♀ | 17.8 | 38.2 | 28.8 | 33.3 |
| 外表・内臓・骨格 検査実施胎児数 | 85 | 83 | 70 | 21 |
| 外表異常発生数 (%) ^b 臍帯ヘルニア A 無色素皮膚 V 浮腫 A 出血部位 V 無指症/短指症 A | 1 (1.2) | | 1 (1.4) 5 (7.1) 1 (1.4) ^d 1 (1.4) ^d | 2 (9.5) ^c 2 (9.5) ^c 2 (4.8) ^e |
| 内臓異常発生数 (%) ^b 水頭症 A 胸腺低形成 A 心肥大症 A 肺低形成 A | | | 1 (1.4) | 2 (9.5) ^c 2 (9.5) ^c 2 (9.5) ^c |
| 骨格異常発生数 (%) ^b 鋤状肋骨 V 13胸肋骨 V 骨化不全 V 頭蓋冠 椎体 指節 中手骨/中足骨 | 18 (21.2) | 27 (32.5) | 10 (14.3) | 2 (9.5) ^c 4 (19.0) |
| | 1 (1.2) ^f | | 3 (4.3) | 4 (4.8) ^e 3 (14.3) |
| | 2 (2.4) ^f | | | 1 (4.8) ^e |
| | 2 (2.4) ^f | | | |
| 矮小胎児以外の 異常胎児数 | 3 | 0 | 3 | 0 |

(注) ↑ ↓ : P < 0.05で対照群に比し統計学的有意差あり (*は共分散分析, **はDunnett の t 検定)。

a : 外表, 内臓, 骨格を合わせた異常または変異胎児の腹ごとの発生率の群平均を示す。

b : 外表および内臓についてはすべて, 骨格については主要な異常の発生数を示す (A ; 異常, V ; 変異)。

c : 同腹胎児 (矮小胎児), 1例は13胸肋骨の合併あり。

d : 同一胎児, 無色素皮膚および頭蓋冠の骨化不全の合併あり。

e : 同一胎児, 椎体の骨化不全の合併あり。

f : 同腹胎児

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

親動物に関しては、225および500mg/kg/群に、食欲不振と悪液質に続いて死亡および/または流産が認められた。これらの群では生存妊娠動物にも体重増加の抑制および/または摂餌量の減少がみられ、500 mg/kg/群では投与期間終了後も持続した。また両群にみられた橙色尿および黄色脂肪組織は検体およびその代謝物の色に起因するものと考えられた。着床所見では黄体数および着床数は投与群と対照群との間に差がなく、死亡胎児は全群とも認められなかったが、500mg/kg/群に生存胎児の比率の低下および死亡吸収胚の比率の上昇が認められた。これらは母獣毒性に付随するものと考えられた。

胎児に関しては500 g/kg/群に、母獣毒性に付随して、平均体重の低値および矮小胎児発生率の上昇がみられた。性比には検体投与による影響は認められなかった。

奇形検査では、500 mg/kg/群の同腹の矮小胎児2例に、心室肥大を特徴とする心肥大症が認められた。しかし母獣毒性の弱い、あるいは認められなかった225mg/kg以下の投与群の胎児には心肥大症がみられなかったことから、この異常は母獣毒性に付随して二次的に発生したものであると考えられた。また、前回の試験でも同投与量群に同じ異常が発生したが、いずれも同腹児であり、遺伝的要因も大きいであろうと考えられた。その他の異常および変異の発生は偶発的で検体投与との関連はなく、異常胎児および変異胎児の発生率は、投与群と対照群の間に差はなかった。

以上の結果、トリフルラリンを妊娠ウサギに経口投与した2つの試験では、225, 500 および800mg/kg群の親動物に流産、死亡、体重増加の抑制および摂餌量の減少が認められた。これらの母獣毒性に付随して500および800mg/kg群に胎児の発育遅延、出生前の胚胎児死亡の増加が認められ、500 mg/kg群の胎児に心肥大症が発生した。従って、最大無作用量は2つの試験を総合して、親動物に関しては100mg/kg/日、胎児および催奇形性に関しては225mg/kg/日であると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

変異原性

細菌を用いた復帰変異試験

(資料No. 28)

試験機関： 残留農薬研究所

報告書作成年： 1977年

検体の純度：

試験方法： ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 Salmonella typhimurium (5株) およびトリプトファン要求性の大腸菌 Escherichia coli (1株) を用い、ラット肝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 らの方法で変異原性を検定した。検体を溶解するためジメチルスルホキシド (DMSO) を用いた。

試験結果： 次頁に示す。

検体では代謝活性を含め、溶媒対照に比し復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

一方、陽性対照として用いた AF-2 [2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル) アクリルアミド]、 β -プロピオラクトン、9-AA (9-アミノアクリジン)、2-NF (2-ニトロフルオレン) および代謝活性化を受けた 2-AA (2-アミノアントラセン) では、溶媒対照に比し顕著な復帰変異コロニー数の増加が認められた。

以上の結果、トリフルラリン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ダウ・ケミカル日本株式会社にある。

< 復帰変異試験結果 >

| 薬物 | 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 <u>uvrA</u> | TA1535 | TA100 | TA1537 | TA1538 | TA98 |
| 溶媒対照 (DMSO) | 0 | - | 17 21 | 3 4 | 136 145 | 4 5 | 8 4 | 22 26 |
| 検体 | 10 | - | 17 25 | 4 3 | 122 151 | 2 5 | 12 8 | 29 27 |
| | 50 | - | 16 22 | 3 5 | 157 177 | 4 1 | 10 13 | 15 21 |
| | 100 | - | 26 15 | 6 7 | 120 125 | 5 2 | 11 9 | 21 16 |
| | 500 | - | 15 20 | 8 7 | 158 150 | 4 4 | 8 10 | 21 30 |
| | 1000 | - | 18 14 | 4 4 | 118 147 | 1 6 | 9 9 | 18 17 |
| | 3000 | - | 14 20 | 13 4 | 125 150 | 4 8 | 5 5 | 29 23 |
| 溶媒対照 (DMSO) | 0 | + | 13 16 | 8 3 | 123 151 | 3 10 | 18 20 | 27 26 |
| 検体 | 10 | + | 8 20 | 6 8 | 155 132 | 4 5 | 11 13 | 31 27 |
| | 50 | + | 15 19 | 5 6 | 122 128 | 5 4 | 9 4 | 35 28 |
| | 100 | + | 15 17 | 9 11 | 169 170 | 4 10 | 9 13 | 21 26 |
| | 500 | + | 24 18 | 5 4 | 146 127 | 4 8 | 9 6 | 10 23 |
| | 1000 | + | 25 29 | 5 6 | 136 158 | 2 8 | 12 18 | 27 13 |
| | 3000 | + | 22 16 | 11 8 | 118 149 | 5 3 | 16 15 | 20 19 |
| 陽性対照 (2-AA) | 10 | - | | 7 8 | 173 153 | 7 9 | 24 26 | 37 35 |
| | 10 | + | | 280 274 | >3000 >3000 | 272 290 | >3000 >3000 | >3000 >3000 |
| 陽性対照 | | - | 1094 ^a 934 | 1062 ^b 954 | 1148 ^c 1272 | >10000 ^d >10000 | >3000 ^e >3000 | 249 ^f 229 |

(注) a : 0.25 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ AF-2 b : 50 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ β -プロピオラクトン
 c : 0.05 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ AF-2 d : 200 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ 9-AA
 e : 50 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ 2-NF f : 0.1 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ AF-2

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

細菌を用いた復帰変異試験

(資料No. 29)

試験機関： リリー研究所

報告書作成年： 1983年

検体の純度：

試験方法： ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 Salmonella typhimurium

(5株)を用い、ラット肝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らの方法で変異原性を検定した。検体を溶解するため、DMSOを用いた。

試験結果： 次頁に示す。

検体では代謝活性化を含め、溶媒対照に比し復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

一方、陽性対照として用いたMNNG (N-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン)、9-AA、2-NFおよび代謝活性化を受けた2-AAでは溶媒対照に比し顕著な復帰変異コロニー数の濃度に相関した増加が認められた。

以上の結果、トリフルラリン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ダウ・ケミカル日本株式会社にある。

< 復帰変異試験結果 >

| 薬物 | 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 (3枚のプレートの平均 \pm S. D.) | | | | | |
|----------------|-------------------------------------|-------------------|---|---------------|----------------|---------------|---------------|---------------|
| | | | TA1535 | TA1537 | TA1538 | TA98 | TA100 | |
| 溶媒対照 (DMSO) | 0 ^a | — | 26 \pm 8 | 13 \pm 4 | 17 \pm 1 | 20 \pm 5 | 170 \pm 5 | |
| | 0 ^b | — | 33 \pm 7 | 12 \pm 3 | 19 \pm 3 | 20 \pm 2 | 186 \pm 7 | |
| 検体 | 25 | — | 31 \pm 7 | 6 \pm 1 | 17 \pm 4 | 22 \pm 1 | 124 \pm 103 | |
| | 50 | — | 26 \pm 6 | 6 \pm 1 | 19 \pm 4 | 20 \pm 5 | 188 \pm 34 | |
| | 100 | — | 32 \pm 8 | 8 \pm 2 | 25 \pm 7 | 19 \pm 5 | 188 \pm 17 | |
| | 200 | — | 32 \pm 6 | 12 \pm 6 | 27 \pm 4 | 18 \pm 2 | 181 \pm 14 | |
| | 400 | — | 37 \pm 1 | 8 \pm 2 | 23 \pm 3 | 25 \pm 9 | 195 \pm 6 | |
| 陽性対照 | MNNG | 1 | — | 1318 \pm 73 | c | c | c | 1316 \pm 20 |
| | | 2 | — | 2073 \pm 89 | c | c | c | 1734 \pm 98 |
| | 9-AA | 50 | — | c | 67 \pm 11 | c | c | c |
| | | 100 | — | c | 801 \pm 33 | c | c | c |
| | 2-NF | 0.5 | — | c | c | 198 \pm 3 | 121 \pm 30 | c |
| | | 5 | — | c | c | 1353 \pm 10 | 800 \pm 57 | c |
| 溶媒対照 (DMSO) | 0 ^a | + | 16 \pm 3 | 9 \pm 2 | 30 \pm 0 | 25 \pm 6 | 169 \pm 7 | |
| | 0 ^b | + | 19 \pm 1 | 6 \pm 1 | 38 \pm 4 | 30 \pm 11 | 167 \pm 18 | |
| 検体 | 50 | + | 19 \pm 1 | 4 \pm 2 | 25 \pm 3 | 29 \pm 7 | 178 \pm 16 | |
| | 100 | + | 18 \pm 3 | 5 \pm 3 | 28 \pm 9 | 21 \pm 9 | 198 \pm 12 | |
| | 200 | + | 12 \pm 3 | 6 \pm 3 | 26 \pm 4 | 24 \pm 8 | 213 \pm 6 | |
| | 400 | + | 19 \pm 8 | 4 \pm 1 | 28 \pm 3 | 28 \pm 6 | 195 \pm 6 | |
| | 800 | + | 26 \pm 6 | 4 \pm 2 | 38 \pm 6 | 38 \pm 8 | 174 \pm 14 | |
| 陽性対照 (2-AA) | 2.5 | + | 143 \pm 23 | 109 \pm 15 | 1056 \pm 120 | 747 \pm 22 | 1197 \pm 6 | |
| | 5 | + | 243 \pm 27 | 350 \pm 11 | 1725 \pm 57 | 1139 \pm 25 | 1504 \pm 72 | |

(注) a : 軟寒天に最初に加えた場合
 b : 軟寒天に最後に加えた場合
 c : 試験せず。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

前進突然変異試験

(資料 No. 30)

試験機関： リリー研究所

報告書作成年： 1983年

検体の純度：

試験方法： マウス・リンパ腫細胞 (L5178Y TK^{+/−}) を用いて、突然変異頻度をラット肝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検定した。検体を溶解するため、DMSO を用いた。

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

突然変異頻度が溶媒対照の2倍以上であり、かつ濃度との相関性のみられる場合を陽性とした。ただし細胞生存率が10%以上のプレートのみを評価の対象とした。

試験結果： 次頁に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

<前進突然変異試験結果>

| 薬物 | 濃度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$) | S-9 Mix の有無 | 細胞増殖率 (%) | コロニー形 成率 (%) | 総細胞生存 率 (%) ^a | 突然変異 頻度 (%) ^b | 突然変異 指数 ^c |
|----------------|-----------------------------------|-------------------|--------------|-----------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------------------|
| 溶媒対照 (DMSO) | 0 | — | 100 | 100 | 100 | 2.3 | 1.0 |
| | 0 | — | 100 | 100 | 100 | 2.4(2.35) ^d | |
| 検体 | 0.5 | — | 104 | 99 | 103 | 2.4 | 1.0 |
| | 1.0 | — | 101 | 109 | 110 | 2.1 | 0.9 |
| | 2.5 | — | 43 | 116 | 50 | 2.1 | 0.9 |
| | 5.0 | — | 47 | 101 | 47 | 2.0 | 0.9 |
| | 7.5 | — | 37 | 102 | 38 | 2.0 | 0.9 |
| | 10 | — | 25 | 95 | 24 | 1.8 | 0.8 |
| | 15 | — | 18 | 94 | 17 | 2.6 | 1.1 |
| | 20 | — | 17 | 106 | 18 | 2.4 | 1.0 |
| 陽性対照 (EMS) | 620 | — | 43 | 47 | 20 | 54.9 | 23.4 |
| 溶媒対照 (DMSO) | 0 | + | 100 | 100 | 100 | 3.4 | 1.0 |
| | 0 | + | 100 | 100 | 100 | 3.0(3.2) ^d | |
| 検体 | 0.5 | + | 81 | 128 | 104 | 2.8 | 0.9 |
| | 1.0 | + | 115 | 127 | 146 | 2.5 | 0.8 |
| | 2.5 | + | 71 | 95 | 67 | 3.3 | 1.0 |
| | 5.0 | + | 44 | 95 | 42 | 4.2 | 1.3 |
| | 7.5 | + | 29 | 97 | 28 | 3.9 | 1.2 |
| | 10 | + | 20 | 94 | 19 | 4.2 | 1.3 |
| | 15 | + | 6 | 87 | 5 | 7.3 | 2.3 |
| | 20 | + | 3 | 92 | 3 | 6.0 | 1.9 |
| 陽性対照 (3-MC) | 5 | + | 7 | 51 | 4 | 31.2 | 9.8 |

- (注) a : 細胞増殖率×コロニー形成率
 b : コロニー形成細胞 1×10^5 個当たりの TK^{-/-}変異細胞数
 c : 検体または陽性対照の突然変異頻度/溶媒対照の突然変異頻度
 d : 溶媒対照の平均値

検体では直接法と代謝活性化法のいずれの場合も濃度に相関して総細胞生存率の低下が認められたが、突然変異頻度の上昇は認められなかった。代謝活性化法の検体濃度 $15 \mu\text{g}/\text{ml}$ の場合のみ、突然変異頻度が溶媒対照の2倍以上であったが、総細胞生存率が5%であったため評価の対象外とした。

一方、陽性対照として用いたEMSおよび代謝活性化を受けた3-MCでは顕著な突然変異頻度の上昇が認められた。

以上の結果、トリフルリンは代謝活性化を含む本試験条件下で、前進突然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ダウ・ケミカル日本株式会社にある。

マウスにおける宿主経路試験

(資料No. 28)

試験機関： 残留農薬研究所

報告書作成年： 1977年

検体の純度：

試験動物： Jc1:ICR系マウス（7週齢，平均体重；33.3g） 1群雄6匹

試験方法： 検体を5%アラビアゴム水溶液に懸濁し，0，200および500mg/kg/回の投与量で，24時間間隔で2回強制経口投与した。

陽性対照としてジメ

チルニトロソアミン（DMN）を用い，1回強制経口投与した。

最終投与直後，ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* G46株（ 9.0×10^8 個/ml）2mlを腹腔内投与した。腹腔内投与後3時間目に動物を屠殺し，腹腔内菌液を回収し，37℃で2日間培養後，復帰変異菌数および生存菌数を測定した。

また，G46株を用いてS-9 Mixの非存在下で，*in vitro*における復帰変異試験を行った。

試験結果： 下表に示す。

<復帰変異試験結果>

| 薬物 | 検体 | | | | | | | 陽性対照 (β-プロピオラクトン) | |
|--------------------|--------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|----------------------|-----------|
| | 濃度 (μg/プレート) | 0 | 10 | 50 | 100 | 500 | 1000 | | 3000 |
| 復帰変異コロニー数/ プレート | | 2 5 | 3 7 | 7 4 | 1 3 | 3 4 | 5 5 | 5 6 | 102 84 |

<宿主経路試験結果>

| 項目 薬物 | 投与量(mg/kg/回)・ 投与回数 | 突然変異頻度復帰変異菌数/ 生存菌数 $\times 10^8$ |
|---------------------|-----------------------|-------------------------------------|
| 溶媒対照5% アラビアゴム水溶液 | 0 × 2回 | 0.29 |
| 検体 | 200 × 2回 | 0.35 |
| | 500 × 2回 | 0.25 |
| 陽性対照(DMN) | 50 × 1回 | 142 ↑ |

(注) ↑ : P < 0.001 で溶媒対照に比し統計学的有意差あり。

G46株を用いた検体の復帰変異試験の結果は陰性であった。

宿主経路試験では，検体では溶媒対照に比し突然変異頻度の上昇は認められなかった。一方，陽性対照として用いたDMNでは溶媒対照に比し統計学的に有意な突然変異頻度の上昇が認められた。

以上の結果、トリフルラリンのマウスにおける宿主経路試験での変異原性は陰性であると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

チャイニーズハムスター卵巣由来培養細胞 (CHO) を用いた *in vitro* 染色体異常試験

(資料No. 31)

試験機関： リリー研究所

(GLP対応)

報告書作成年： 1989年

検体の純度：

試験方法：チャイニーズハムスター卵巣由来培養細胞 (CHO) に対する染色体異常誘発性について検索した。検体を溶解するため、DMSOを用いた。

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

従って本試験における最高濃度は、直接法では細胞増殖率が約50%であり、かつ検体の析出が少なかった30 $\mu\text{g}/\text{ml}$ とし、代謝活性化法では溶解限度である100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ とした。

薬物処理後約21時間目に細胞を採取して標本を作製した。

検体および溶媒対照は各濃度につき100個、陽性対照は25個の良好な中期分裂細胞を観察し、染色体異常を分類・計数した。

染色体異常細胞頻度について、ポアソン分布に関するトレンドテストを行い、検体処理群の値が溶媒対照に比し統計学的に有意に上昇し、用量相関が認められる場合を陽性とした。

試験結果：次頁に示す。

検体では直接法、代謝活性化法とも溶解限度の濃度においても、溶媒対照に比し染色体異常細胞頻度の上昇は認められなかった。一方、陽性対照として用いたマイトマイシンC (直接法) およびシクロホスファミド (代謝活性化法) では、溶媒対照に比し統計学的に有意な染色体異常細胞頻度の上昇が認められた。

以上の結果、トリフルラリンは代謝活性化を含む本試験条件下で、チャイニーズハムスター卵巣由来培養細胞において染色体異常を誘発しないものと判断される。

< In vitro 染色体異常試験結果 >

| 薬物および濃度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$) | 観察細胞数 (培養数) | 染色体異常数 ^a | | | | | | | | | | | | 染色体異常数/ 細胞 ^b | 染色体異常細胞 頻度 (%) | | 複数の染色体異常を有する細胞 の頻度 (%) | 倍数的異常を有する細胞の 頻度 (%) | | | | |
|--|----------------|---------------------|--------|----|----|----|----|----|----|---|---|----|----|----------------------------|-------------------|----|---------------------------|------------------------|----|----|-----|---|
| | | TG | SG | TB | TR | QR | CR | ID | SB | D | R | CI | DM | | PU | GT | | | -G | +G | | |
| | | 溶媒対照 (DMSO) | 100(2) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 直接法 | 検 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 3 | 100(2) | 6 | | | | | | | | | | | | | | | | 0 | 5 | 0 | 4 |
| | 15 | 100(2) | | | | | | | | | | | | | | | | | 0 | 0 | 0 | 4 |
| 30 ^d | 100(2) | | | | | | | | | | | | 4 | | | | | 0.04 | 3 | 1 | 12 | |
| 陽性対照 (マイトマイシンC) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 0.5 | 25(1) | 2 | 1 | 8 | 2 | 1 | 2 | 2 | | | | | | | | | | 0.6 | 40 | 12 | 3 | |
| 溶媒対照 (DMSO) | 100(2) | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | 0 | 1 | 0 | 1 | |
| 代謝活性化法 | 検 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 25 | 100(2) | | | | | | | | | | | | | | | | 0.05 | 4 | 1 | 3.5 | |
| | 50 | 100(2) | | | | | | | | | | | | | | | | 0.01 | 1 | 0 | 2.5 | |
| 100 ^d | 100(2) | | | | | | | | | | | | | | | | 0.01 | 1 | 0 | 2 | | |
| 陽性対照 (シクロホスファミド) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 10 | 25(1) | 1 | 9 | 2 | 6 | 1 | 1 | 9 | | | | | | | | | 1.12 | 60 | 28 | 7 | | |

(注) a : 以下の染色体異常の数を示す。

TG ; 染色分体型ギャップ, SG ; 染色分体型ギャップ, TB ; 染色分体型切断, TR ; 三放射型, QR ; 四放射型, CR ; 複合型交換,
 ID ; 腕内欠失, SB ; 染色分体型切断, D ; 二動原体, R ; 環状染色体, CI ; 染色体内交換, DM ; 二重微小染色体,
 PU ; 細粉化染色体, GT ; 10以上の染色体異常を有する細胞

b : ギャップを除く。

c : -Gはギャップを含めない場合, +Gはギャップを含めた場合の頻度を示す。

d : 検体の析出が認められない。

↑ : P < 0.01 で溶媒対照に比し統計学的有意差あり。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

チャイニーズハムスター骨髄細胞における *in vivo* 姉妹染色分体交換試験 (資料No. 32)

試験機関: リリー研究所

報告書作成年: 1983年

検体の純度:

試験動物: チャイニーズハムスター (体重; 26~38g)

投与群; 1群雌3匹, 溶媒対照群; 雌2匹, 陽性対照群; 雌1匹

試験方法: Kingらによる姉妹染色分体交換 (SCE) の生体内検索法を用いた。

すなわち, プロモデオキシウリジン1錠 (20~30mg) を皮下に挿入し, 挿入後5時間目にDMSOに溶解した検体を10%アラビアゴム水溶液で希釈して, 0, 20, 300, 400および500mg/kgの投与量で強制経口投与した。検体投与後19時間目にVelban® を1mg/kgの投与量で腹腔内投与し, その2時間後に動物を屠殺した。大腿骨を摘出して骨髄細胞を採取し, 染色して, 各動物について25個の良好な正常核型を有する中期分裂細胞を観察し, SCE数を測定した。また, 細胞毒性を調べるために, 各動物当たり100個の中期分裂細胞を観察し, 各細胞が第1回目から第3回目のいずれの分裂中期にあるかを記録した。

SCE頻度についてDunnettのt検定を行い, SCE頻度が投与量に相関して上昇し, かつ少なくとも2投与量において溶媒対照に比し統計学的に有意な上昇を示す場合を陽性とした。

試験結果:

| 薬物 | 投与量 (mg/kg) | 細胞数 | | | SCE/細胞 (平均±S.D.) |
|----------------------------------|----------------|------|----|----|---------------------|
| | | 分裂回数 | | | |
| | | 1回 | 2回 | 3回 | |
| 溶媒対照 (DMSO, 10% アラビアゴム水溶液) | 0 | 27 | 58 | 16 | 3.6±1.6 |
| 検体 | 200 | 33 | 57 | 11 | 3.5±1.6 |
| | 300 | 31 | 55 | 15 | 3.2±1.5 |
| | 400 | 44 | 42 | 14 | 3.1±1.4 |
| | 500 | 47 | 36 | 18 | 3.5±1.6 |
| 陽性対照 (シクロホスファミド) | 50 | 60 | 37 | 3 | 29.8±10.2* |

(注)*: 溶媒対照に比し, 統計学的有意差あり。

検体では400および500mg/kg群の全例および300mg/kg群の1例において, 第1回目の分裂中期にある細胞数が増加し, 顕著な細胞毒性が認められた。

しかし, 全投与群ともSCE頻度の上昇は認められなかった。

一方, 陽性対照として用いたシクロホスファミドでは, 溶媒対照に比し, 統計学的に有意なSCE頻度の上昇が認められた。

以上の結果, トリフルラリンのチャイニーズハムスター骨髄細胞における *in vivo* 姉妹染色分体交換試験での変異原性は陰性であると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

細菌を用いたDNA修復試験

(資料No. 28)

試験機関： 残留農業研究所

報告書作成年： 1977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、賀田らのRec-assay法でDNA損傷の誘発性を検定した。検体を溶解するため、DMSOを用いた。

試験結果： 下表に示す。

| 薬物 | 濃度 ($\mu\text{g}/\text{disk}$) | 生育阻止帯(mm) | | 差(mm) |
|--------------------|-------------------------------------|-----------|------|-------|
| | | M-45 | H-17 | |
| 溶媒対照 (DMSO) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 検体 | 20 | 0 | 0 | 0 |
| | 100 | 0 | 0 | 0 |
| | 200 | 0 | 0 | 0 |
| | 500 | 0 | 0 | 0 |
| | 1000 | 0 | 0 | 0 |
| | 2000 | 0 | 0 | 0 |
| 陰性対照 (カナマイシン) | 10 | 5 | 4 | 1 |
| 陽性対照 (マイトマイシンC) | 0.1 | 9 | 1 | 8 |

検体では最高濃度である2000 $\mu\text{g}/\text{disk}$ においても、両株間に生育阻止の差は認められなかった。一方、陽性対照として用いたマイトマイシンCでは両株の間に顕著な生育阻止の差を生じ、陰性対照として用いたカナマイシンでは両株に同程度の生育阻止が認められた。

以上の結果、トリフルラリンは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ダウ・ケミカル日本株式会社にある。

ラットにおける優性致死試験

(資料No. 33)

試験機関： リリー研究所

報告書作成年： 1983年

検体の純度：

試験動物：Wistar系ラット 1群雄 15匹（平均体重；357.6g）

1群雌 150匹（若齢成獣処女雌）

試験方法：検体を10%アラビアゴム水溶液に懸濁し，0，100 および1000mg

／kg／日の投与量で，雄に連続5日間強制経口投与した。

最終投与日から連続10週間，1週間ずつ異なる無投与の処女雌と1：1で同居交配した。

交尾を膣栓の有無により確認し（妊娠0日），妊娠20日に雌を屠殺して肉眼的病理検査を行い，黄体数，着床数，生存および死亡胎児数，死亡吸収胚数を記録した。雄は雌の検査後外表の身体検査を行い，屠殺した。

全動物の一般状態および死亡を毎日観察した。雄の体重を試験開始後5，12，19日目および試験終了時（96日目）に，妊娠した雌の体重を妊娠0および20日に測定した。

全生存胎児について外表異常の有無を検査した。

次の繁殖性に関する指標を算出した。

妊娠率＝雌を妊娠させた雄数／交配に用いた雄数

着床前胚死亡率＝（黄体数－着床数）／黄体数

着床後胚死亡率＝死亡着床数（死亡胎児数＋死亡吸収胚数）／着床数

試験結果：次頁に示す。

全投与群の雄に橙色尿，1000mg/kg群の雄に投与期間中における体重増加抑制がみられたが，繁殖性に関する指標，妊娠期間中の雌の体重増加率には検体投与による影響は認められなかった。100mg/kg群の胎児1例および1000mg/kg群の胎児2例に外表異常が認められたが，その発生は散発的であり，検体投与との関連はないと考えられた。

以上の結果，トリフルラリンはラットにおいて優性致死作用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ダウ・ケミカル日本株式会社にある。

<優性致死試験結果>

| 投与量 (mg/kg/日) ・ 投 与 回 数 | 0 × 5 回 | 100 × 5 回 | 1000 × 5 回 |
|------------------------------------|---|---|---|
| 動物数 ♂ ♀ | 15 150 | 15 150 | 15 150 |
| 死亡動物数 ♂♀ | 0 | 0 | 0 |
| 一般状態 ♂ | 異常なし | 投与開始後2日目から 投与終了後2日目まで 全例に橙色尿 | 投与開始後2日目から 投与終了後2日目まで 全例に橙色尿 |
| 投与期間中の 体重増加量 (g) ♂ | 11.5 | 12.7 | -5.8 ↓ |
| 投与期間終了後 試験終了時までの 体重増加量 (g) ♂ | 176.1 | 168.8 | 196.3 |
| 妊 娠 雌 総 数 | 137 | 131 | 133 |
| 妊娠率 (%) | 第1週 12/15(80) 第2週 13/15(87) 第3週 14/15(93) 第4週 15/15(100) 第5週 15/15(100) 第6週 14/15(93) 第7週 13/15(87) 第8週 14/15(93) 第9週 14/15(93) 第10週 13/15(87) | 第1週 13/15(87) 第2週 12/15(80) 第3週 13/15(87) 第4週 14/15(93) 第5週 14/15(93) 第6週 13/15(87) 第7週 14/15(93) 第8週 14/15(93) 第9週 13/15(87) 第10週 11/15(73) | 第1週 11/15(73) 第2週 12/15(80) 第3週 15/15(100) 第4週 13/15(87) 第5週 12/15(80) 第6週 14/15(93) 第7週 14/15(93) 第8週 14/15(93) 第9週 15/15(100) 第10週 13/15(87) |
| 妊娠期間中の 体重増加率 (%) | 第1週 67.8 第2週 68.2 第3週 55.7 第4週 57.0 第5週 62.6 第6週 62.1 第7週 59.6 第8週 54.1 第9週 56.9 第10週 62.3 | 第1週 66.0 第2週 69.9 第3週 57.4 第4週 56.7 第5週 67.4 第6週 61.7 第7週 56.8 第8週 61.6 ↑ 第9週 64.8 ↑ 第10週 60.0 | 第1週 63.1 第2週 70.8 第3週 57.3 第4週 53.9 第5週 60.7 第6週 59.3 第7週 59.7 第8週 60.4 ↑ 第9週 63.8 第10週 64.9 |
| 着 床 数 | 第1週 13.2 第2週 12.5 第3週 12.8 第4週 12.1 第5週 11.7 第6週 11.9 第7週 11.6 第8週 10.9 第9週 11.4 第10週 11.5 | 第1週 12.2 第2週 13.4 第3週 12.2 第4週 11.7 第5週 12.6 第6週 12.4 第7週 11.6 第8週 12.1 第9週 12.5 第10週 13.0 | 第1週 11.4 第2週 11.5 第3週 11.3 第4週 11.9 第5週 11.6 第6週 12.9 第7週 12.0 第8週 13.6 ↑ 第9週 12.7 第10週 12.6 |

(注) ↑ ↓ : P < 0.05で対照群に比し統計学的有意差あり (Dunnettのt検定)。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

< 優性致死試験結果続き >

| 投与量 (mg/kg/日) ・ 投 与 回 数 | 0 × 5 回 | 100 × 5 回 | 1000 × 5 回 |
|--------------------------------|---|---|---|
| 死亡着床数 死亡胎児数 + 死亡吸収 胚数 | 第1週 0.42 第2週 0.62 第3週 0.71 第4週 0.80 第5週 0.73 第6週 0.43 第7週 0.77 第8週 1.00 第9週 1.21 第10週 0.92 | 0.85 0.50 1.00 0.79 0.86 0.46 0.64 0.86 0.92 1.27 | 0.82 0.42 1.00 1.15 0.17 0.71 0.43 0.79 0.53 0.62 |
| 着床前胚 死亡率 (%) | 第1週 5.95 第2週 8.45 第3週 8.02 第4週 11.90 第5週 7.81 第6週 11.34 第7週 11.59 第8週 17.74 第9週 14.80 第10週 14.15 | 5.68 4.81 3.50 10.12 9.46 12.31 19.34 11.31 5.98 10.11 | 11.04 17.96 11.36 9.59 15.90 9.44 13.27 8.34 8.99 8.16 |
| 着床後胚 死亡率 (%) | 第1週 3.31 第2週 5.24 第3週 5.41 第4週 6.49 第5週 6.31 第6週 3.86 第7週 5.92 第8週 10.69 第9週 16.92 第10週 7.61 | 6.91 3.64 7.60 6.31 6.85 3.59 5.23 10.32 7.39 9.25 | 11.18 5.75 9.23 10.10 1.52 6.07 3.34 5.93 3.96 4.85 |
| 総 生 存 胎 児 数 | 1529 | 1512 | 1530 |
| 外 表 異 常 胎 児 数 | 0 | 1 (臍帯ヘルニア) | 2 臍帯ヘルニア 1 例 口蓋裂, 兔唇, 耳 介の下方転位およ び短下顎症の合併 1 例 |
| 不 妊 雄 数 | 0 | 1 | 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ダウ・ケミカル日本株式会社にある。

マウスを用いた小核試験

(資料No. 38)

試験機関: 残留農薬研究所

[GLP対応]

報告書作成 1995年

検体の純度:

試験動物: ICR系SPF(Crj:CD-1)マウス、7週齢、体重: 雄31.4~36.9g、1群雄5匹

試験方法: 検体を0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム(CMC)水溶液に懸濁し、1250、2500及び5000 mg/kgの3用量で、単回の強制経口投与を行い、24時間後に骨髓塗抹標本を作製した。

小核を有する多染性赤血球の頻度は、多染性赤血球(PCE)1000個を観察し、その中で小核を有する多染性赤血球(MNPCE)をカウントすることによって求めた。

また、多染性赤血球の割合は、赤血球を多染性と正染性赤血球(NCE)に区別しながら1000個観察し、その中に占める多染性赤血球の数から求めた。

$$\text{小核を有する多染性赤血球の頻度 (\%)} = \frac{\text{MNPCE}}{\text{PCE}} \times 100$$

$$\text{多染性赤血球の割合 (\%)} = \frac{\text{PCE}}{\text{PCE} + \text{NCE}} \times 100$$

統計学的解析では、小核を有する多染性赤血球の頻度についてはKastenbaum-Bowmanの数表を用い、多染性赤血球の割合については、Wilcoxonの順位和検定を用いた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

試験結果：

| 採取時間 | 薬物 | 投与量 (mg/kg) | 供試動物数 | 小核を有する多染性赤血球の頻度 (%) | | 多染性赤血球の割合 (%) | |
|----------|--------------------|----------------|-----------------------|-----------------------|-------------------------|------------------------|----------------|
| | | | | 平均 ± SD (範囲) | S ^k | 平均 ± SD (範囲) | S ^w |
| 24 | 溶媒対照 (0.5% CMC) | 0 | 5 | 0.20 ± 0.07 (0.1~0.3) | / | 62.0 ± 5.6 (56.4~71.3) | / |
| | 検体 | 1250 | 5 | 0.08 ± 0.11 (0.0~0.2) | N. S. | 62.7 ± 5.5 (57.3~71.6) | N. S. |
| | | 2500 | 5 | 0.20 ± 0.07 (0.1~0.3) | N. S. | 62.6 ± 1.6 (60.9~64.0) | N. S. |
| | | 5000 | 5 | 0.16 ± 0.15 (0.0~0.4) | N. S. | 63.7 ± 5.0 (58.5~70.7) | N. S. |
| マイトマイシンC | 10 | 5 | 5.68 ± 2.60 (2.6~9.5) | — | 51.2 ± 11.8 (37.8~64.6) | N. S. | |

S^k : Kastenbaum-Bowmanの数表による統計学的解析

S^w : Wilcoxonの順位和検定

N. S. : 有意差無し

標本観察の結果、いずれの用量においても、小核を有する多染性赤血球の頻度に有意な増加は認められなかった (Kastenbaum-Bowmanの数表による検定において、 $p > 0.05$)。

一方、マイトマイシンCを投与した陽性対照群では、小核を有する多染性赤血球の頻度に明らかな増加が認められた。

また、いずれの用量においても、多染性赤血球の全赤血球に対する割合に有意な減少は認められず (Wilcoxonの順位和検定において、 $p > 0.05$)、骨髓細胞の増殖に対する抑制作用は認められなかった。

以上の結果より、検体は本試験条件下ではICR系 (Crj:CD-1) 雄マウスの骨髓細胞において小核を誘発しないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

生体の機能に及ぼす影響

薬理試験

(資料No. 35)

試験機関：環境保健生物研究センター

報告書作成年：1991年

検体の純度：

投与用量／適用濃度および投与／適用方法：

経口投与（強制）および十二指腸内投与の場合は、検体をごま油に溶解あるいは懸濁し、in vitroの試験では10%DMSOに溶解して1回投与／適用した。投与用量は、経口投与の場合は、マウス、ラットおよびウサギの最小致死量が1500mg/kg以上と推定されることより1500mg/kgを最高用量とし、以下公比3で500mg/kgおよび150mg/kgを設定した（解毒試験は3000mg/kgの1用量のみ）。イヌの場合は、麻酔下での十二指腸内への直接投与であることより500mg/kgを最高用量とし、以下公比3で150mg/kgおよび50mg/kgを設定した。In vitroの試験の場合は、検体の溶解限度である 10^{-5} g/mlを最高濃度とし、以下公比10で 10^{-6} g/mlおよび 10^{-7} g/mlを設定した。

対照には検体投与／適用の場合と同容量のゴマ油または10%DMSOを投与／適用した。

なお、経口投与および十二指腸内投与の試験では、使用動物は原則として検体投与前に約18時間絶食させた。

(1) 中枢神経系に及ぼす影響

1) マウスの行動に及ぼす影響

試験動物：Crj:ICR系マウス（体重；17.0～26.0g）1群雌雄各5匹

試験方法：検体を経口投与し、投与後5時間目までは経時的に、さらに24時間目にIrwinの方法に準じて行動を観察した。また3時間目に給餌を開始し、摂食行動の観察も行った。

試験結果：500および1500mg/kgでつま先立ち・外股歩行および軽度の眼瞼下垂が認められた。1500mg/kgではさらに死亡（雌雄各1例）、振せん、筋弛緩、正向反射の鈍化が認められ、刺激を与えると間代性けいれんが認められた。150mg/kgではマウスの行動に及ぼす影響は認められなかった。投与後3時間目の給餌に対してはいずれの用量とも全例に摂食行動が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

2) ウサギの一般症状に及ぼす影響

試験動物：日本白色種ウサギ（体重；2.09～2.33kg）1群雄3匹

試験方法：検体を経口投与し、投与後5時間目まで経時的に、体温（直腸温），瞳孔径，筋弛緩，流涎および流涙の有無を中心に一般症状の観察を行った。

試験結果：下表に体温および瞳孔径を示す。

| 項目 | 用量 (mg/kg) | 投与前 | 投与後時間 | | | | |
|-------------|---------------|------|-------|------|------|------|------|
| | | | 30分 | 1時間 | 2時間 | 3時間 | 5時間 |
| 直腸温 (°C) | 0 | 39.4 | 39.3 | 39.1 | 39.2 | 39.0 | 39.1 |
| | 150 | 39.5 | 39.3 | 39.2 | 39.0 | 39.0 | 38.9 |
| | 500 | 39.4 | 39.4 | 39.3 | 39.2 | 39.2 | 39.2 |
| | 1500 | 39.3 | 39.2 | 39.1 | 38.8 | 38.7 | 38.7 |
| 瞳孔径 (mm) | 0 | 3.8 | 4.0 | 3.6 | 3.9 | 4.2 | 3.9 |
| | 150 | 4.0 | 3.3 | 3.2 | 3.5 | 3.9 | 4.2 |
| | 500 | 3.7 | 3.8 | 3.9 | 3.6 | 4.0 | 3.9 |
| | 1500 | 3.7 | 3.7 | 3.4 | 3.5 | 3.6 | 3.7 |

体温および瞳孔径には検体投与による影響は認められなかった。

1500mg/kg で中腰・腹ばい姿勢，自発運動の減少および振せんが認められたが，150 および 500mg/kg では異常症状は認められなかった。

3) 麻酔強化作用

試験動物：Crj:ICR系マウス（体重；23.5～30.0g）1群雄10匹

試験方法：検体を経口投与し、投与後1時間目にヘキソバルビタールナトリウム 80mg/kg を腹腔内投与し、麻酔時間を測定した。

試験結果：下表に麻酔時間を示す。

| 用量 (mg/kg) | 麻酔時間 (分) |
|------------|----------|
| 0 | 34.1 |
| 150 | 47.2 |
| 500 | 48.7 |
| 1500 | 53.3 |

麻酔時間には検体投与による影響は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

(2) 呼吸・循環器系に及ぼす影響

1) 麻酔下におけるイヌの呼吸, 血圧, 心拍数, 血流量および心電図に及ぼす影響

試験動物: ビーグル犬 (体重; 8.0~12.0kg) 雄または雌 1群 3匹

試験方法: ペントバルビタールにより麻酔し, 気管および大腿動脈にカニューレを挿入したイヌに, 検体を十二指腸内投与した。投与後 3 時間目まで呼吸, 血圧, 心拍数, 血流量および心電図を測定した。

試験結果: いずれの測定項目にも検体投与による影響は認められなかった。

(3) 自律神経系および平滑筋に及ぼす影響

1) アゴニストによる摘出回腸の収縮に及ぼす影響

試験動物: Slc:Hartley系モルモット (体重; 274~420g) 1群雄 5匹

試験方法: モルモットの摘出回腸を懸垂し, 空気を通じた Tyrode 液中に検体を 3 分間適用した。検体適用後アゴニストとしてアセチルコリン (10^{-7} g/ml), ヒスタミン (10^{-6} g/ml), あるいは塩化バリウム (10^{-4} g/ml) を添加し, 回腸の収縮を測定した。

試験結果: 次頁に収縮の変化率 [(検体適用後のアゴニストによる収縮) / (アゴニスト単独による収縮) $\times 100$] を示す。

| 濃度 (g/ml) | 収縮の変化率 (%) | | |
|-----------|------------|-------|--------|
| | アセチルコリン | ヒスタミン | 塩化バリウム |
| 0 | 101 | 100 | 100 |
| 10^{-7} | 100 | 104 | 105 |
| 10^{-6} | 99 | 104 | 103 |
| 10^{-5} | 96 | 102 | 99 |

検体を単独で適用した場合には, 10^{-6} および 10^{-5} g/ml で一部の例に回腸の収縮高に対して 2~19% の基線の上昇が認められたが, アゴニストによる収縮には検体適用による影響は認められなかった。

2) アゴニストによる摘出輸精管の収縮に及ぼす影響

試験動物: Crj:SD系ラット (体重; 320~364g) 1群雄 5匹

試験方法: ラットの摘出輸精管を懸垂し, 空気を通じた Tyrode 液中に検体を 3 分間適用した。検体適用後アゴニストとしてノルアドレナリン (3×10^{-6} g/ml) を添加し, 輸精管の収縮を測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

試験結果：下表に収縮の変化率〔(検体適用後のノルアドレナリンによる収縮/ノルアドレナリン単独による収縮) ×100〕を示す。

| 濃度 (g/ml) | 収縮の変化率 (%) |
|-----------|------------|
| 0 | 98 |
| 10^{-7} | 98 |
| 10^{-6} | 100 |
| 10^{-5} | 103 |

検体では輸精管に対する単独作用もノルアドレナリンによる収縮に及ぼす影響も認められなかった。

(4) 消化管に及ぼす影響

1) 小腸の炭末輸送能に及ぼす影響

試験動物：Crj:ICR系マウス (体重；23.0~27.0g) 1群雄10匹

試験方法：検体を経口投与し、投与後1時間目に5%炭末懸濁液を経口投与した。

炭末投与後30分間の小腸全長に対する炭末の移行率を測定した。

試験結果：下表に小腸全長に対する炭末先進部の移行率を示す。

| 用量 (mg/kg) | 炭末移行率 (%) |
|------------|-----------|
| 0 | 53 |
| 150 | 43 |
| 500 | 55 |
| 1500 | 69* |

(注) *：8例の平均値。2例は異常底値であったため平均値の計算から除外した。

小腸の炭末輸送能には検体投与による影響は認められなかった。

(5) 末梢神経系に及ぼす影響

1) 横隔膜神経筋標本の収縮に及ぼす影響

試験動物：Crj:SD系ラット (体重；270~290g) 1群雄5匹

試験方法：摘出した横隔膜および横隔神経を懸垂し、95%O₂ + 5%CO₂を通気した Krebs-bicarbonate 液中に、検体を累積的に添加し、電気刺激に対する横隔膜の収縮をそれぞれ10分間測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

試験結果：下表に収縮の変化率〔(検体適用後の収縮/検体適用前の収縮)×100〕を示す。

| 濃度 (g/ml) | 収縮の変化率 (%) |
|-----------|------------|
| 0 | 97 |
| 10^{-7} | 94 |
| 10^{-6} | 96 |
| 10^{-5} | 95 |

神経刺激による横隔膜の収縮には検体適用による影響は認められなかった。

(6) 血液に及ぼす影響

1) 血液凝固に及ぼす影響

試験動物：Crj:SDラット (体重；116～136g) 1群雄6匹

試験方法：検体を経口投与し、投与後1時間目に腹部大静脈より採血し、クエン酸加血漿を作製して、プロトロンビン時間 (PT) および活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) を測定した。

試験結果：下表に PT および APTT を示す。

| 用量 (mg/kg) | PT (秒) | APTT (秒) |
|------------|--------|----------|
| 0 | 12.4 | 17.3 |
| 150 | 12.4 | 17.7 |
| 500 | 12.3 | 17.2 |
| 1500 | 12.1 ↓ | 17.6 |

(注) ↓: P<0.05 で対照群に比し統計学的有意差あり (多重範囲検定)。

血液凝固時間には検体投与による影響は認められなかった。

2) 溶血作用

試験動物：Crj:SDラット (体重；252～278g) 1群雄6匹

試験方法：検体を経口投与し、投与後1時間目にエーテル麻酔下で腹部大静脈より採血し、クエン酸加血漿を作製して血漿中ヘモグロビン濃度をメトヘモグロビン法により測定した。また肉眼でも溶血の有無を観察した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

試験結果：下表に血漿中ヘモグロビン濃度を示す。

| 用量 (mg/kg) | ヘモグロビン濃度 (mg/dℓ) |
|------------|------------------|
| 0 | 14.7 |
| 150 | 15.9 |
| 500 | 19.5 |
| 1500 | 16.1 |

検体投与により血漿中ヘモグロビン濃度の増加は認められず、肉眼でも溶血作用は認められなかった。

(7) その他

1) 腎機能検査

試験動物：Crj:SD系ラット（体重；162～194g）1群雄6匹

試験方法：検体を経口投与直後に生理食塩液を 2.5mℓ /100g で経口負荷し、投与後6時間の尿量および尿中電解質 (Na⁺, K⁺, Cl⁻) 排泄量を測定した。

試験結果：下表に尿量および尿中電解質排泄量を示す。

| 用量 (mg/kg) | 尿量 (mℓ /100g) | 尿中電解質排泄量 | | | |
|---------------|------------------|-------------------------------|------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| | | Na ⁺ (μEq/100g) | K ⁺ (μEq/100g) | Na ⁺ /K ⁺ 比 | Cl ⁻ (μEq/100g) |
| 0 | 0.79 | 142 | 55.1 | 2.95 | 170 |
| 150 | 1.01 | 206 | 68.8 | 3.20 | 245 |
| 500 | 1.54 ↑ | 289 ↑ | 96.9 ↑ | 3.02 | 293 ↑ |
| 1500 | 1.76 ↑ | 328 ↑ | 102.6 ↑ | 3.22 | 336 ↑ |

(注) ↑ : P<0.05, ↑↑ : P<0.01 で対照群に比し統計学的有意差あり (多重範囲検定)。

500および1500mg/kgで尿量および尿中電解質排泄量の有意な増加が認められたが、150mg/kgでは有意差は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

2) 肝機能検査 (ICG 排泄試験)

試験動物: Crj:SD系ラット (体重; 164~192g) 1群雄6匹

試験方法: 検体を経口投与後1時間目に4mg/kgのICGを静脈内投与し、15分後に腹部大動脈より採血し、血清中のICG濃度を測定した。

試験結果: 下表に血清中ICG濃度を示す。

| 用量 (mg/kg) | 血清中 ICG 濃度 (mg/dl) |
|------------|--------------------|
| 0 | 0.137 |
| 150 | 0.335 ↑ |
| 500 | 0.282 ↑ |
| 1500 | 0.195 |

(注) ↑: $P < 0.05$, ↑↑: $P < 0.01$ で対照群に比し統計学的有意差あり (多重範囲検定)。

150 および 500mg/kg で血清中 ICG 濃度の有意な上昇が認められた。1500mg/kg では有意差は認められなかったが、血清中 ICG 濃度の上昇が認められた。

(8) 解毒試験

1) 死亡率の確認

試験動物: Crj:SD系ラット (体重; 183~195g) 雄5匹

試験方法: 検体を 3000mg/kg の用量で1回強制経口投与し、投与後7日間の死亡率を調べた。

試験結果: 7日間の死亡率は80%であった。

2) 解毒薬の効果

試験動物: Crj:SD系ラット (体重; 146~173g) 1群雄5匹

試験方法: 以下の4群構成で試験を行った。

①群; グルタチオンを 4mg/kg/回の用量で検体投与後2時間目および7日目まで毎日1回静脈内投与

②群; グルクロン酸アミドを 60mg/kg/回の用量で①群と同じ時点で強制経口投与

③群; 硫酸アトロピンを 10mg/kg の用量で検体投与後2時間目にのみ1回腹腔内投与

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

④群；解毒薬無処置対照群

検体を 3000mg/kg の用量で 1 回強制経口投与し、中毒症状および死亡を投与後 7 日間毎日観察し、2 日目以降は 1 日 1 回体重測定も行った。解毒薬は検体に肝機能抑制作用が認められたことから肝機能改善効果のあるグルタチオンおよびグルクロン酸アミドを、振せんが認められたことから副交感神経遮断薬である硫酸アトロピンを選定した。グルタチオンおよびグルクロン酸アミドの用量は臨床用量より算出し、硫酸アトロピンは 20mg/kg で間代性けいれんが認められたため 10mg/kg とした。

試験結果：

| 群 (解毒薬) | 症状発現時間 及び消失時間 | 死亡開始時間 及び終了時間 | 死亡率 (%) |
|-------------|------------------|------------------|-------------|
| ① (グルタチオン) | 1 時間以内 4 日 | 死亡例なし | 0/5 (0) |
| ② グルクロン酸アミド | 1 時間以内 4 日 | 死亡例なし | 0/5 (0) |
| ③ 硫酸アトロピン | 1 時間以内 3 日 | 3 日 3 日 | 1/5 (20) |
| ④ (無処置) | 1 時間以内 4 日 | 2 日 4 日 | 4/5 (80) |

解毒薬無処置対照群の中毒症状は主として嗅ぎ込み、その他ケージをなめる、かじる等の常動行動、つま先立ち歩行、自発運動の減少、うずくまり姿勢、ケージ内閉眼、苦悶症状、強直性屈曲けいれん様の後肢屈曲等であった。解毒薬処置群では、③群の中毒症状は④群に比べ軽度であったが、①、②群の中毒症状は④群とほぼ同じであった。しかし死亡率には①、②、③群とも明かな改善効果が認められた。

以上の結果、トリフルラリンでは異常歩行、振せん等の中枢神経系に対する影響が認められたが、これはトリフルラリンに特異的な作用というよりもむしろ急性中毒症状であると考えられ、主な薬理作用は利尿作用および肝機能抑制作用であった。本剤の解毒薬としてはグルタチオン、グルクロン酸アミドおよび硫酸アトロピンが有効であった。解毒の作用機序として、グルタチオンおよびグルクロン酸アミドは、脂溶性であるトリフルラリンをグルタチオンとの抱合あるいはグルクロン酸抱合により水溶性の代謝物に転換し、体外に排出するのではないかと考えられた。また硫酸アトロピンにより解毒効果が認められたことから、トリフルラリンはコリン作動的な作用を有し、また、それが死因となっているのではないかと考えられた。

「生体機能への影響に関する試験」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 |
|---|---|-------------------------|---|-----------|-----------------|----------------|---|
| 中 枢 神 経 系 | マウスの行動に 及ぼす影響 | ごま油に懸 濁して経口 投与 | 0, 150, 500, 1500 | 雌雄各 5匹 | 150 | 500 | つま立ち、外股歩行、軽 度眼瞼下垂(500)、死亡、 振せん、筋弛緩、正向反 射の鈍化、間代性けいれ ん(1500)が認められた。 |
| | ウサギの一般状 態(体温、瞳孔径、 流涎・流涙の有 無) | ごま油に懸 濁して経口 投与 | 0, 150, 500, 1500 | 雄各3 匹 | 500 | 1500 | 中腰・腹ばい姿勢、自発 運動の減少、振せんが認 められた。 |
| | マウスの麻酔強 化作用 | ごま油に懸 濁して経口 投与 | 0, 150, 500, 1500 | 雄各10 匹 | 1500 | — | 検体投与の影響は認め られなかった。 |
| 呼吸・循環器系 イヌの呼吸・血圧・ 心拍数・血流量、 心電図 | | ごま油に懸 濁して十二 指腸内投与 | 0, 50, 150, 500 | 雌雄各 3匹 | 500 | — | 検体投与の影響は認め られなかった。 |
| 自 律 神 経 系 お よ び 平 滑 筋 | アゴニストによ るモルモットの 摘出回腸の収縮 に及ぼす影響 | — | 10^{-7} , 10^{-6} , 10^{-5} g/mL | 雄各5 匹 | 10^{-5} g/mL | — | 検体投与の影響は認め られなかった。 |
| | アゴニストによ るラット摘出輸 精管に及ぼす影 響 | — | 10^{-7} , 10^{-6} , 10^{-5} g/mL | 雄各5 匹 | 10^{-5} g/mL | — | 検体投与の影響は認め られなかった。 |
| 消化管 マウスの小腸の炭末 輸送能に及ぼす影響 | | ごま油に懸 濁して経口 投与 | 0, 150, 500, 1500 | 雄各10 匹 | 1500 | — | 検体投与の影響は認め られなかった。 |
| 末梢神経系 ラットの横隔膜神経 筋標本の収縮に及ぼ す影響 | | — | 10^{-7} , 10^{-6} , 10^{-5} g/mL | 雄各5 匹 | 10^{-5} g/mL | — | 検体投与の影響は認め られなかった。 |
| 血 液 系 | ラットの血液凝 固に及ぼす影響 | ごま油に懸 濁して経口 投与 | 0, 150, 500, 1500 | 雄6匹 | 1500 | — | 検体投与の影響は認め られなかった。 |
| | ラットの溶血作 用 | ごま油に懸 濁して経口 投与 | 0, 150, 500, 1500 | 雄6匹 | 1500 | — | 検体投与の影響は認め られなかった。 |

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

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

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

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

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

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

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

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

2. 代謝物

代謝物のラット、マウス、イヌおよびニワトリにおける急性経口毒性試験 (資料No. 15)

試験機関： リリー研究所

報告書作成年： 1966年

検体の純度：トリフルラリンの代謝物

試験動物：ラット；1群5，10または50匹

マウス；1群5，10または15匹

イヌ；1群1または2匹

ニワトリ；1群5，6または10匹

性別，週齢，体重はいずれも報告書に記載がなく不明

試験方法：検体をアピアコム水溶液に懸濁し，18時間絶食させた動物に強制経口投与した。

試験期間：14日間観察

試験項目：中毒症状および生死を14日間観察した。

試験結果：

| 検体 | 代謝物 | | | |
|------------------------------------|--------|----------------------------|--------|--------|
| | ラット | マウス | イヌ | ニワトリ |
| 動物種 | ラット | マウス | イヌ | ニワトリ |
| 1群当たり動物数 | 50 | 5 | 2 | 5 |
| 投与量 (mg/kg) | 25 | 3300, 4000, 5000, 6200 | 25 | 25 |
| LD ₅₀ 値±S.E. (mg/kg) | > 25 | 3440±1500 | >25 | >25 |
| 死亡開始時間 および終了時間 | 死亡例なし | 1日 6日 | 死亡例なし | 死亡例なし |
| 症状発現時間 および消失時間 | 中毒症状なし | * | 中毒症状なし | 中毒症状なし |
| 死亡例の認められ なかった最高投与 量 (mg/kg) | 25 | 最低投与量群 でも死亡例が 認められた。 | 25 | 25 |

(注) *：報告書に記載がなく不明

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

| 検 体 | 代 謝 物 | | | |
|---------------------------------------|----------------------------|-------------------------|--------|--------|
| | ラット | マウス | イヌ | ニワトリ |
| 動物種 | ラット | マウス | イヌ | ニワトリ |
| 1群当たり動物数 | 5 | 10 | 1 | 10 |
| 投 与 量 (mg/kg) | 5000, 6200, 8000, 10000 | 2000, 5000, 10000 | 2000 | 2000 |
| LD ₅₀ 値 ± S. E. (mg/kg) | >10000 | 6520 ± 830 | >2000 | >2000 |
| 死亡開始時間 および終了時間 | 死亡例なし | * 24時間 | 死亡例なし | 死亡例なし |
| 症状発現時間 および消失時間 | 中毒症状なし | * | * | 中毒症状なし |
| 死亡例の認められ なかった最高投与 量 (mg/kg) | 10000 | 2000 | 2000 | 2000 |
| 検 体 | 代 謝 物 | | | |
| | ラット | マウス | イヌ | ニワトリ |
| 動物種 | ラット | マウス | イヌ | ニワトリ |
| 1群当たり動物数 | 10 | 10 | 1 | 6 |
| 投 与 量 (mg/kg) | 2250, 2750, 3300, 4000 | 2750, 3300, 4000 | 2000 | 2000 |
| LD ₅₀ 値 ± S. E. (mg/kg) | 3700 ± 240 | 2260 ± 120 | >2000 | >2000 |
| 死亡開始時間 および終了時間 | * 4 日 | * 6 日 | 死亡例なし | 死亡例なし |
| 症状発現時間 および消失時間 | * | * | 中毒症状なし | 中毒症状なし |
| 死亡例の認められ なかった最高投与 量 (mg/kg) | 2250 | 全投与群で死 亡例が認めら れた。 | 2000 | 2000 |

(注) * : 報告書に記載がなく不明

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

| 検 体 | 代 謝 物 | | | |
|---------------------------------------|----------------------------|---|-------------------|----------------------------|
| 動 物 種 | ラット | マウス | イヌ | ニワトリ |
| 1群当たり動物数 | 5 | 5, 10または15 | 2 | 5 |
| 投 与 量 (mg/kg) | 25 | 1000, 1100, 1400, 1600, 2000a, 2250, 3000a, 4500b 7000b | 25 | 25 |
| LD ₅₀ 値 ± S. E. (mg/kg) | >25 | 2260 ± 700 | >25 | >25 |
| 死亡開始時間 および終了時間 | 死亡例なし | * 7日 | 死亡例なし | 死亡例なし |
| 症状発現時間 および消失時間 | 中毒症状なし | * | 中毒症状なし | 中毒症状なし |
| 死亡例の認められ なかった最高投与 量 (mg/kg) | 25 | 最低投与量群 でも死亡例が 認められた。 | 25 | 25 |
| 検 体 | 代 謝 物 | | | |
| 動 物 種 | ラット | マウス | イヌ | ニワトリ |
| 1群当たり動物数 | 10 | 10 | 1 | 10 |
| 投 与 量 (mg/kg) | 800, 1100, 1600, 2250 | 1000, 1250, 1600, 2000 | 250, 500, 1000 | 500, 1000, 2000 |
| LD ₅₀ 値 ± S. E. (mg/kg) | 1160 ± 100 | 1800 ± 170 | >1000 | 1000~ 2000 |
| 死亡開始時間 および終了時間 | * 48時間 | * 72時間 | 死亡例なし | 5日 * |
| 症状発現時間 および消失時間 | 投与直後 48時間 | 48時間 * | 24時間 48時間 | * |
| 死亡例の認められ なかった最高投与 量 (mg/kg) | 最低投与量群 でも死亡例が 認められた。 | 1000 | 1000 | 最低投与量群 でも死亡例が 認められた。 |

(注) * : 報告書に記載がなく不明

a : 1群15匹, b : 1群5匹, その他の投与群は1群10匹

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

中毒症状として、代謝物 の場合、ラット、マウスおよびイヌに中枢神経抑制作用が認められた他、マウスとニワトリに下痢、イヌに嘔吐、ニワトリに黄色糞および血糞が観察された。

トリフルラリンの代謝分解が進行するにつれて急性毒性は強まったが、マウスにおけるLD₅₀値の最も小さかった代謝物 でも毒性の程度は中等度であると考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

トリフルラリン代謝物 のマウスにおける急性経口毒性試験 (資料No. 37)

試験機関： 残留農薬研究所

[GLP対応]

報告書作成年： 1995年

検体の純度：

試験動物： ICR系SPF (Crj: CD-1)、6週齢、体重：雄29.6～35.8g 雌21.9～29.7g、
1群雌雄各5匹

試験期間： 14日間観察

方法： 検体を1% Tween80水溶液に懸濁し1回強制経口投与した。投与約2時間前から投与終了の約3時間後まで絶食させた。

試験項目： 中毒症状及び生死を14日間観察した。体重は検体投与直前、投与後7及び14日目に測定した。途中死亡動物は、その発見時に測定した。途中死亡動物及び試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

試験結果：

| 投与方法 | 経口 |
|---------------------------------------|--|
| 投与量 (mg/kg) | 雄：300, 420, 588, 823, 1152, 1613, 2259, 3162 雌：300, 420, 588, 823, 1152, 1613 |
| LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界) | 雄：1547(1034~2314) 雌：796 (670~945) |
| 死亡開始時間及び終了時間 | 投与後 1 時間から開始 投与後 2 日に終了 |
| 症状発現時間及び消失時間 | 投与後 1 時間から発現 投与後 1 日に消失 |
| 死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg) | 雄：823 雌：588 |

中毒症状としては、雌雄に自発運動低下、うずくまり姿勢、腹臥位、呼吸緩徐及び振せんが観察された。これらの症状は、投与後 1 時間から 1 日にかけて観察された。体重は、投与後 7 日で、雌の 823mg/kg 群の 1 例が投与直前の値に比べて減少した。投与後 14 日では、生存動物全例の体重は投与直前の値に比べて増加した。剖検所見では、途中死亡例及び生存例のいずれの動物にも肉眼的異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

代謝物のラットにおける亜急性経口毒性試験

(資料No. 15)

試験機関： リリー研究所

報告書作成年： 1966年

検体の純度：トリフルラリンの代謝物 および代謝物

試験動物：SD系ラット（離乳児）1群雌雄各10匹

試験期間：3カ月間

投与方法：検体を0，200および2000ppmの濃度で飼料に混入し，105日間毎日摂取させた。

試験項目および結果：

死亡率；生死を毎日観察した。

代謝物の試験では、200ppm群の雌1匹が試験開始後16日目に死亡したのみであった。

体重変化；全生存動物の体重を週1回測定した。

代謝物の試験では、試験終了時の2000ppm群雌雄の体重は対照群に比し低値であった。

代謝物の試験では、統計学的有意差は認められなかったものの体重抑制の傾向がみられた。

血液学的検査；試験終了時に全生存動物を対象として採血し、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、赤血球数、白血球数および分画、赤血球形態を、各群の約半数例の動物を対象としてプロトロンビン時間を検査した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

いずれの検査項目にも検体投与による影響は認められなかった。

しかし、代謝物の試験では、血液が黄疸様の色調を呈していたため、各群雌雄4～5匹分の血清を合わせて胆汁色素の検査を行ったが、結果はいずれも陰性であったことから、この呈色は検体およびその代謝物自体の色に起因するものと考えられた。

臓器重量；試験終了時に全生存動物を対象として、肝、腎、心、脾、甲状腺、副腎、精巣または卵巣、前立腺または子宮の重量を測定し、対体重比を算出した。

代謝物の試験では、肝の対体重比が200ppm群雌および2000ppm群雌雄で軽度増加し、用量相関的な傾向が認められた。対照群の値に対する体重および肝の対体重比の変動率(%)を下表に示す。

| 性別 投与量 (ppm) | ♂ | | ♀ | |
|-----------------|-----|------|-----|------|
| | 200 | 2000 | 200 | 2000 |
| 体 重 | 103 | 89 | 105 | 77 |
| 肝の対体重比 | 98 | 127 | 118 | 122 |

代謝物では、肝重量の増加傾向はみられたが、統計学的有意差は認められなかった。

病理組織学的検査；試験終了時の全生存動物、途中死亡動物を対象として、主要臓器・組織の病理組織学的検査を行った。

代謝物試験における主要な所見の発生数を下表に示す。

| 臓器・組織 | 性別・投与量 (mg/kg/日)・検査動物数 所見 | ♂ | | | ♀ | | |
|-------|------------------------------|----|-----|------|----|-----|------|
| | | 0 | 200 | 2000 | 0 | 200 | 2000 |
| | | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 肝 | 脂肪化 | 3 | 4 | 1 | 1 | 0 | 2 |
| 腎 | 脂肪化 | 0 | 0 | 1 | 3 | 2 | 0 |
| | 曲尿細管の硝子変性 | 0 | 3 | 7 | 0 | 1 | 0 |

肝の脂肪化の発生率には、投与群と対照群との間に差がなかった。

腎の曲尿細管の硝子変性は投与群にのみ認められたが、軽微～軽度の所見であり、同時に行った代謝物の試験では対照群の動物にも同じ所見がみられたことから、検体投与との関連は不明であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

代謝物 試験における主要な所見の発生数を下表に示す。

| 臓器・組織 | 性別・投与量 (mg/kg/日)・ 検査動物数 所見 | ♂ | | | ♀ | | | |
|-------|-------------------------------------|------|-----|------|----|-----|------|---|
| | | 0 | 200 | 2000 | 0 | 200 | 2000 | |
| | | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | |
| 肝 | 脂肪化 | 1 | 1 | 0 | 2 | 2 | 0 | |
| 腎 | 曲尿細管の硝子変性 | 軽微 | 4 | 0 | 1 | 0 | 2 | 1 |
| | | 軽度 | 1 | 6 | 6 | 0 | 4 | 4 |
| | | 記載なし | 0 | 4 | 3 | 0 | 2 | 0 |
| | 曲尿細管細胞核肥大 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 1 | |

2000ppm群の雌雄において硝子変性の重篤度(軽微→軽度)及び細胞の核肥大の発生頻度が増加し、検体投与関連性の変化と考えられた。

以上の結果、トリフルラリンの代謝物 およびトリフルラリンの代謝物 をラットに3カ月間飼料混入投与した。その結果、代謝物 試験においては、2000ppm群雌雄に体重増加の抑制および肝の対体重比の増加がみられ、200ppm群雌に肝の対体重比の増加がみられたが、200ppm群の影響は非常に軽度であったことから、代謝物 の無毒性量は雌雄とも200ppmであると判断される。代謝物 では、2000ppm群の雌雄において硝子変性の重篤度及び細胞の核肥大の発生頻度が増加したため、無毒性量は雌雄とも200ppmであると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

トリフルラリン代謝物の細菌を用いた復帰変異試験

(資料No. 39)

試験機関：残留農薬研究所

[GLP対応]

報告書作成年：1995年

検体の純度：

試験方法：ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) 及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2uvrA 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。

以上の結果から、S-9 Mixの有無にかかわらず、大腸菌WP2 uvrA株は5000 μ g/プレート を最高用量として5用量(313~5000 μ g/プレート)で、サルモネラ菌は2000 μ g/プレート を最高用量として6用量(62.5~2000 μ g/プレート)で試験を実施した。試験は2連制として、2回行った。

試験結果：結果を表1~5に示した。

2回の試験を、大腸菌は5000 μ g/プレート、サルモネラ菌は2000 μ g/プレート を最高用量として実施したが、検体は、S-9 Mixの有無にかかわらず、全ての菌株において復帰変異コロニー数を増加させなかった。

一方、陽性対照として用いたAF-2、NaN₃、9-AA及び2-AAでは全ての検定菌株で明らかに復帰変異コロニー数の増加を示した。

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

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

表1 [サルモネラ菌、-S9-Mix、1回目試験]

| 薬物 | 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 | |
| | | | TA100 | TA1535 | TA98 | TA1537 |
| 対照 (DMSO) | | - | 102 110 (106) | 8 9 (9) | 15 19 (17) | 5 2 (4) |
| 検体 | 62.5 | - | 112 114 (113) | 11 9 (10) | 10 19 (15) | 5 3 (4) |
| | 125 | - | 102 114 (108) | 8 10 (9) | 20 19 (20) | 6 3 (5) |
| | 250 | - | 119 145 (132) | 5 7 (6) | 18 22 (20) | 5 6 (6) |
| | 500 | - | 86 66 (76) | 7 13 (10) | 18 28 (23) | 2 5 (4) |
| | 1000 | - | 19* 25* (22) | 11* 13* (12) | 25 20 (23) | * * |
| | 2000 | - | * * | * * | * * | * * |
| 陽性 対照 | AF-2 | 0.01 | 586 564 (575) | | | |
| | | 0.1 | | | 590 588 (589) | |
| | NaN ₃ | 0.5 | | 321 373 (347) | | |
| | 9-AA | 80 | | | | 741 879 (810) |

注) AF-2 : 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル) アクリルアミド
 NaN₃ : アジ化ナトリウム 9-AA : 9-アミノアクリジン塩酸塩
 () : 内の数値は平均値 * : 菌株の生育阻害を認める

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

表2 [サルモネラ菌、+S9-Mix、1回目試験]

| 薬物 | 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 | |
| | | | TA100 | TA1535 | TA98 | TA1537 |
| 対照 (DMSO) | | + | 63 66 (65) | 8 7 (8) | 24 31 (28) | 10 14 (12) |
| 検体 | 62.5 | + | 78 84 (81) | 6 9 (8) | 28 28 (28) | 15 4 (10) |
| | 125 | + | 61 64 (63) | 11 6 (9) | 24 29 (27) | 11 7 (9) |
| | 250 | + | 75 64 (70) | 5 10 (8) | 28 38 (33) | 12 15 (14) |
| | 500 | + | 59 82 (71) | 6 10 (8) | 25 31 (28) | 7 13 (10) |
| | 1000 | + | * * | * * | 18* 24* (21) | * * |
| | 2000 | + | * * | * * | * * | * * |
| 陽性 対照 | 2-AA | 0.5 | | | 350 359 (355) | |
| | | 1 | | 636 658 (647) | | |
| | | 2 | | | 187 251 (219) | 74 82 (78) |

注) 2-AA : 2-アミノアントラセン

() : 内の数値は平均値

* : 菌株の生育阻害を認める

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

表3 [サルモネラ菌、-S9-Mix、2回目試験]

| 薬物 | 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 | |
| | | | TA100 | TA1535 | TA98 | TA1537 |
| 対照 (DMSO) | | — | 94 119 (107) | 7 5 (6) | 15 14 (15) | 7 7 (7) |
| 検体 | 62.5 | — | 98 115 (107) | 5 5 (5) | 20 26 (23) | 4 8 (6) |
| | 125 | — | 128 121 (125) | 7 9 (8) | 26 16 (21) | 4 6 (5) |
| | 250 | — | 132 117 (125) | 6 8 (7) | 14 11 (13) | 5 7 (6) |
| | 500 | — | 107 114 (111) | 6 9 (8) | 14 22 (18) | 7 2 (5) |
| | 1000 | — | * * | * * | 16 15 (16) | * * |
| | 2000 | — | * * | * * | * * | * * |
| 陽性 対照 | AF-2 | 0.01 | 551 580 (566) | | | |
| | | 0.1 | | | 567 623 (595) | |
| | NaN ₃ | 0.5 | | 386 308 (347) | | |
| | 9-AA | 80 | | | | 819 823 (821) |

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

NaN₃ : アジ化ナトリウム

9-AA : 9-アミノアクリジン塩酸塩

() : 内の数値は平均値

* : 菌株の生育阻害を認める

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

表4 [サルモネラ菌、+S9-Mix、2回目試験]

| 薬物 | 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 | |
| | | | TA100 | TA1535 | TA98 | TA1537 |
| 対照 (DMSO) | | + | 88 95 (92) | 11 11 (11) | 35 37 (36) | 16 12 (14) |
| 検体 | 62.5 | + | 96 110 (103) | 8 6 (7) | 33 29 (31) | 16 13 (15) |
| | 125 | + | 106 96 (101) | 10 10 (10) | 32 32 (32) | 9 18 (14) |
| | 250 | + | 91 93 (92) | 9 7 (8) | 37 44 (41) | 13 16 (15) |
| | 500 | + | 54 83 (69) | 9 9 (9) | 14 20 (17) | 14 10 (12) |
| | 1000 | + | * * | * * | 23* 14* (19) | * * |
| | 2000 | + | * * | * * | * * | * * |
| 陽性 対照 | 2-AA | 0.5 | | | 320 315 (318) | |
| | | 1 | | 705 736 (721) | | |
| | | 2 | | | 302 299 (301) | 85 88 (87) |

注) 2-AA : 2-アミノアントラセン
 () : 内の数値は平均値
 * : 菌株の生育阻害を認める

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

表5 [大腸菌、1回目及び2回目試験]

| 薬物 | 濃度 ($\mu\text{g}/$ プレート) | 復帰変異コロニー数/プレート | | | |
|-----------|---------------------------------|-------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| | | 塩基対置換型: WP2 <i>uvrA</i> | | | |
| | | 1回 | | 2回目 | |
| | | S9-Mix (-) | S9-Mix (+) | S9-Mix (-) | S9-Mix (+) |
| 対照 (DMSO) | | 18 23 (21) | 20 31 (26) | 28 25 (27) | 27 37 (32) |
| 検体 | 313 | 16 15 (16) | 23 21 (22) | 25 23 (24) | 28 32 (30) |
| | 625 | 10 15 (13) | 25 24 (25) | 36 31 (34) | 32 27 (30) |
| | 1250 | 11 15 (13) | 20 23 (22) | 14 24 (19) | 25 24 (25) |
| | 2500 | 18 10 (14) | 19 16 (18) | 26 18 (22) | 26 30 (28) |
| | 5000 | 10 15 (13) | 23 11 (17) | 18 18 (18) | 23 18 (21) |
| 陽性 対照 | AF-2 | 0.01 | 275 248 (262) | | 313 317 (315) |
| | 2-AA | 10 | | 390 429 (410) | 551 563 (557) |

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

2-AA : 2-アミノアントラセン

() : 内の数値は平均値

* : 菌株の生育阻害を認める

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

3. 製剤

乳剤のラットにおける急性経口毒性試験

(資料No. 10)

試験機関： リリー研究所

報告書作成年： 1980年

検体の純度：46.8%乳剤

試験動物：Wistar系ラット（5～6週齢，平均体重；雄120g，雌120g）雌雄各5匹

試験期間：14日間観察

試験方法：検体を希釈せず，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。

全動物の体重を投与後7および14日目に測定した。

試験結果：

| | |
|-----------------------------------|--------------------|
| 投与量 (mg/kg) | ♂♀ 519 (0.5 ml/kg) |
| LD ₅₀ 値 (mg/kg) | ♂♀ >519 |
| 死亡開始時間 および終了時間 | 死亡例なし |
| 症状発現時間 および消失時間 | 中毒症状なし |
| 死亡例の認められ なかった最高投与 量 (mg/kg) | ♂♀ 519 |

試験期間中，死亡例および中毒症状は認められなかった。

14日間の平均体重増加量は雌雄とも正常値の範囲内であり，雄が128g，雌が90g

であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

乳剤のラット、マウスにおける急性経口および経皮毒性試験

(資料No. 11)

試験機関： 塩野義製薬株式会社研究所

報告書作成年： 1965年

検体の純度：47.9%乳剤

試験動物：Wistar系ラット（体重；100～130g）1群雄5匹

dds系マウス（体重；経口投与は16～24g, 経皮投与は16～20g）

経口投与は1群雄7匹、経皮投与は雄（動物数は報告書に記載がなく不明）

試験期間：経口投与は5日間、経皮投与は6日間観察。

試験方法：経口投与では検体を蒸留水で希釈し、18時間絶食させた動物に強制投与した。

経皮投与では検体を希釈せずに、剪毛した背部皮膚(1.5cm×2cm)に塗布した。

試験項目：中毒症状および生死を5または6日間観察した。

試験結果：

| 動物種 | ラット | | マウス | |
|------------------------------------|-------------------------|----|-------------------------------|-------------------------|
| | 経口 | 経皮 | 経口 | 経皮 |
| 原体としての投与量 (mg/kg) | ♂1200, 1480, 1910, 2410 | | ♂ 500, 1000, 1500, 2000, 2500 | ♂ 2600 (乳剤0.1 ml /匹) |
| LD ₅₀ 値 ± S. D. (mg/kg) | ♂1780 ± 120 | | ♂1810 ± 800 | ♂ > 2600 |
| 死亡開始時間および終了時間 | 1日 5日 | | 1日 5日 | 死亡例なし |
| 症状発現時間および消失時間 | * * | | 1時間 * | 中毒症状なし |
| 死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg) | ♂ 1200 | | ♂ 500 | ♂ 2600 |

(注) *：報告書に記載がなく不明

中毒症状として、ラット、マウスとも経口投与の場合、動作緩慢および体温低下がみられ、マウスでは振せんも認められた。

経皮投与では試験期間中、死亡例および中毒症状は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

乳剤のマウスにおける急性経口毒性試験

(資料No. 12)

試験機関： 東京歯科大学衛生学教室

報告書作成年： 1965年

検体の純度：47.9%乳剤

試験動物： dd-OS 系マウス (体重；20~22g) 1群雄10匹

試験期間： 7日間観察

試験方法： 検体を水で希釈して強制経口投与した。

試験項目： 中毒症状および生死を7日間観察した。

試験結果：

| | |
|---|--|
| 投与量 (ml / kg) | ♂ 2.2, 3.3, 5.0, 7.5, 11.3 [約1054, 1581, 2395, 3593, 5413 mg/g 相当] |
| LD ₅₀ 値 (ml / kg) (95%信頼限界) | ♂ 5.1 [約2443 mg/kg] |
| 死亡開始時間 および終了時間 | 1 日 1 日 |
| 症状発現時間 および消失時間 | 投与直後 24 時間 |
| 死亡例の認められ なかった最高投与量 (ml / kg) | ♂2.2 |

中毒症状として、投与後直ちにうずくまり、流涎が始まった。また死亡時には放尿がみられた。しかし痙攣などの神経症状は認められず、トリフルラリン乳剤の急性毒性は弱いものと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

粒剤のマウスにおける急性経口毒性試験

(資料No. 13)

試験機関： 環境保健生物研究センター

(GLP対応)

報告書作成年： 1986年

検体の純度： 3%粒剤

試験動物： Slc : ddY系マウス (5週齢, 体重; 雄24.4~27.8g, 雌20.1~22.4g)

1群雌雄各10匹

試験期間： 14日間観察

試験方法： 検体を2%アラビアゴム水溶液に懸濁し, 16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。

全動物の体重を14日間毎日, 摂餌量および飲水量を2日に1回測定した。

観察期間終了時に全動物の肉眼的病理検査を行った。

試験結果：

| | |
|----------------------------------|--------------|
| 投与量 (mg/kg) | ♂♀ 0, 20000* |
| LD ₅₀ 値 (mg/kg) | ♂♀ >20000 |
| 死亡開始時間 および終了時間 | 死亡例なし |
| 症状発現時間 および消失時間 | 投与直後 2時間 |
| 死亡例の認められ なかった最高投与量 (mg/kg) | ♂♀ 20000 |

(注) * : 技術的に投与可能な最大量

試験期間中死亡例はなく, 中毒症状としては雌雄とも, 投与直後から2時間目に軽度の自発運動の減少が認められたのみであった。

雄では体重増加の抑制が投与後1~8日目に, 摂餌量および飲水量の減少が投与後2日目に認められたが, いずれも軽度であり, 雌ではこれらの変化は認められなかった。

肉眼的病理検査では, 全例とも異常所見は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

粒剤のラットにおける急性経口毒性試験

(資料No. 14)

試験機関： リリー研究所

報告書作成年： 1983年

検体の純度：10%粒剤

試験動物：Fischer 344系ラット（8～9週齢，平均体重；雄157g，雌139g）雌雄各5匹

試験期間：14日間観察

試験方法：検体を10%アラビアゴム水溶液に懸濁し，16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。

全動物の体重を投与後7，14日目に測定した。

観察期間終了時に全動物の肉眼的病理検査を行った。

試験結果：

| | |
|----------------------------------|---------------|
| 投与量 (mg/kg) | ♂♀ 500 |
| LD ₅₀ 値 (mg/kg) | ♂♀ > 500 |
| 死亡開始時間 および終了時間 | 死亡例なし |
| 症状発現時間 および消失時間 | 3～4時間 24時間 |
| 死亡例の認められ なかった最高投与量 (mg/kg) | ♂♀ 500 |

試験期間中死亡例はなく，中毒症状は雌雄とも，投与当日に下肢脱力と淡黄色尿が認められたのみであった。

7日間と14日間の平均体重増加量は雄が52及び69g，雌が24及び31gであった。

肉眼的病理検査では，全例とも検体投与による異常所見は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

乳剤のラットにおける急性吸入毒性試験

(資料No. 10)

試験機関： リリー研究所

報告書作成年： 1980年

検体の純度：46.8%乳剤

試験動物：Fischer 344系ラット（体重；雄 150～171g，雌 130～158g）雌雄各10匹

試験期間：14日間観察

試験方法：実際濃度； $0.47 \pm 0.22 \text{mg}/\ell$

（暴露中に重量測定用試料を動物の呼吸量で採取し，測定した。）

設定濃度； $4.1 \text{mg}/\ell$

平均粒子径； $1.72 \mu\text{m}$ （空気力学的質量当価中位径）

暴露条件；チャンバー容積 61ℓ

通気量 $30\ell/\text{分}$

ネブライザーを用いて検体のエアゾルを発生させ、頭部のみに1時間暴露した。

試験項目：暴露中，暴露後1時間目，および14日間の観察期間中，1日2回中毒症状および生死を観察した。

全動物の体重を暴露後1，3，5，7および14日目に測定した。

試験結果：

| LC ₅₀ 値 (mg/ℓ) | 死亡開始時間 および終了時間 | 症状発現時間 および消失時間 | 死亡例の認められ なかった最高濃度 (mg/ℓ) |
|------------------------------|-------------------|-------------------|--------------------------------|
| ♂♀ >0.47 | 死亡例なし | 暴露直後 9日 | ♂♀ 0.47 |

試験期間中，死亡例は認められなかった。

中毒症状としては，暴露直後雌雄に，血涙，血性鼻汁分泌および流涙がみられ，1～8日目にかけて喘鳴が認められた。

14日間の平均体重増加量は雌雄とも正常値の範囲内であり，雄が30g，雌が9gであった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

粒剤のエアロゾル化試験

(資料No. 14)

試験機関： リリー研究所

報告書作成年： 1983年

当初はラットにおける鼻部暴露急性吸入毒性試験を計画していたが、検体の粒状が粗大であることにより適切な暴露濃度を発生させることができなかつたため、エアロゾル化能を調べる試験のみを行った。

検体の純度：10%粒剤

試験期間：1日

試験方法：実験室用ダスト分散機により、41ℓ容のチャンバー内に84ℓ/分の通気量で検体のエアロゾルを発生させ、製剤およびトリフルラリンとしての気中濃度と粒子径分布を測定し、エアロゾル化能に関する指標を算出した。

試験結果：

| | |
|--|-------------|
| 気中濃度；設定濃度（製剤として） | 439.85 mg/ℓ |
| 実際濃度；総重量濃度（製剤として） | 0.44 mg/ℓ |
| 活性濃度（トリフルラリンとして） | 0.045mg/ℓ |
| チャンバー内の空気をグラスファイバーフィルターで捕集し、重量およびトリフルラリン活性を測定した。 | |
| 平均粒子径；空気力学的質量当価中位径（製剤として） | 13.76 μm |
| 空気力学的活性当価中位径（トリフルラリンとして） | 14.03 μm |
| エアロゾル化能に関する指標； | |
| 設定濃度／総重量濃度 | 999.66 |
| 設定濃度／活性濃度 | 9774.44 |
| 製剤としてのエアロゾル化率 | 0.10 % |
| トリフルラリンとしてのエアロゾル化率 | 0.10 % |

以上の結果、トリフルラリン粒剤は非常にエアロゾル化されにく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ダウ・ケミカル日本株式会社にある。

乳剤のウサギにおける眼一次刺激性試験

(資料No. 10)

試験機関： リリー研究所

報告書作成年： 1980年

検体の純度：46.8%乳剤

試験動物：New Zealand 白色種ウサギ (12~18週齢，体重；3.10~4.05kg) 雌雄各3匹

試験期間：14日間観察

試験方法：検体 0.1ml を希釈せず，一方の眼の結膜嚢内に処置した。無処置眼を対照とした。洗眼は行わなかった。

試験項目：所定の採点法 (本文付表E-P258参照，最高点は各項目につき4点) に従い，角膜，虹彩，結膜の刺激性変化を処置後1，24，48，72時間目および7，14日目に採点した。さらにフルオレセインナトリウム染色液を24時間目および3，7日目に処置して，角膜障害の有無を調べた。

全動物の体重を処置後7および14日目 (14日目は雄のみ) に測定した。

試験結果：観察された刺激性変化の採点を次頁に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

| 項 目 | 処 置 後 時 間 | | | | | |
|------|-----------------------|------------------------|------------------------|-----------------------|--------------|-----|
| | 1 時間 | 24時間 | 48時間 | 72時間 | 7 日 | 14日 |
| 角 膜 | 0.5 <1点-6例 | 0.4 <1点-3例 1点-1例 | 0.6 <1点-1例 1点-3例 | 0.3 <1点-3例 | 0 | 0 |
| 虹 彩 | 0.5 <1点-6例 | 0.3 <1点-4例 | 0.4 <1点-1例 1点-2例 | 0.3 <1点-3例 | 0 | 0 |
| 結膜発赤 | 1.3 1点-4例 2点-2例 | 1.7 1点-2例 2点-4例 | 1.5 1点-3例 2点-3例 | 1.3 1点-4例 2点-2例 | 0.5 1点-3例 | 0 |
| 結膜浮腫 | 1.8 1点-1例 2点-5例 | 1.3 1点-4例 2点-2例 | 1.2 1点-3例 2点-2例 | 1.0 1点-6例 | 0 | 0 |

(注) 表の点数は6匹の平均値を示す。
 ただし雌は3匹とも7日目に採点がすべて0となったため、14日目は雄3匹の平均値を示す。
 採点が<1点の場合は0.5として平均値を求めた。

処置後1時間目に全例に角膜のくもり、軽度の虹彩炎および中等度の結膜炎が認められ、また角膜混濁が24~48時間目に3例にみられた。

これらの刺激性変化は7~14日目にはすべて消失した。

フルオレセインナトリウム染色に対して、24時間目は全例が陽性反応を示したが、3日目には4例が、7日目には残り2例が陰性となった。平均体重増加量は雌雄とも100g(雄14日間、雌7日間)であった。

APPENDIX E
GRADES FOR OCULAR LESIONS

CORNEA

No ulceration or opacity.....0
Slight dulling of corneal luster.....±
Scattered or diffuse areas of opacity (other than slight dulling of normal luster), details of iris clearly visible.....(1)*
Easily discernible translucent areas, details of iris slightly obscured.....2
Nacreous areas, no details of iris visible, size of pupil barely discernible.....3
Complete corneal opacity, iris not discernible.....4

IRIS

Normal.....0
Slight circumcorneal injection.....±
Markedly deepened folds, congestion, swelling, moderate circumcorneal injection (any of these or combination of any thereof), iris still reacting to light (sluggish reaction is positive.....(1)*
No reaction to light, hemorrhage, gross destruction (any or all of these).....2

CONJUNCTIVAE

(Redness refers to palpebral and bulbar conjunctivae excluding cornea and iris.)
Vessels normal.....0
Some vessels definitely injected....1
Diffuse, crimson red, individual vessels not easily discernible.....(2)*

Diffuse beefy red.....3

CHEMOSIS

No swelling.....0
Any swelling above normal (includes nictitating membrane).....1
Obvious swelling with partial eversion of lids.....(2)*
Swelling with lids about half closed.....3
Swelling with lids more than half closed.....4

*Bracketed figures indicate lowest grades considered positive under the Federal Hazardous Substances Act Regulations (16 CFR 1500.42).

152****/EC**48/TACUTE/BL/A5022/37 H 10 /

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

粒剤のウサギにおける眼一次刺激性試験

(資料No. 14)

試験機関： リリー研究所

報告書作成年： 1983年

検体の純度：10%粒剤

試験動物：New Zealand 白色種ウサギ (12~18週齢, 平均体重; 雄 2.72kg, 雌 2.91kg)

雌雄各3匹

試験期間：7日間観察

試験方法：検体をすりつぶして粉末にし、64mg (0.1ml) を一方の眼の結膜嚢内に
処置した。無処置眼を対照とした。洗眼は行わなかった。

試験項目：所定の採点法 (本文付表D参照-P261参照, 最高点は各項目につき4点) に従
い、角膜, 虹彩, 結膜の刺激性変化を処置後1, 24, 48, 72時間目および7日
目に採点した。さらにフルオレセインナトリウム染色液を24時間目と3, 7日
目または陰性反応が得られるまで処置して, 角膜障害の有無を調べた。
全動物の体重を処置後7日目に測定した。

試験結果：観察された刺激性変化の採点を次頁に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

| 項 目 | 処 置 後 時 間 | | | | |
|------|-----------------------|------------------------|------------------------|---------------|-----|
| | 1 時間 | 24時間 | 48時間 | 72時間 | 7 日 |
| 角 膜 | 0.1 <1点-1例 | 0.4 <1点-1例 1点-2例 | 0.3 <1点-1例 1点-1例 | 0.1 <1点-1例 | 0 |
| 虹 彩 | 0.1 <1点-1例 | 0.3 1点-2例 | 0.3 <1点-1例 1点-1例 | 0.1 <1点-1例 | 0 |
| 結膜発赤 | 1.0 1点-6例 | 1.3 1点-4例 2点-2例 | 1.3 1点-4例 2点-2例 | 0.7 1点-4例 | 0 |
| 結膜浮腫 | 1.5 1点-3例 2点-3例 | 1.3 1点-4例 2点-2例 | 0.5 1点-1例 2点-1例 | 0.3 1点-2例 | 0 |

(注) 表の点数は6匹の平均値を示し、その他は採点と例数を示す。
採点が<1点の場合は0.5として平均値を求めた。

処置後24時間以内に、3例に角膜のくもりあるいは軽度混濁、2例に高度の虹彩炎、全例に軽度～中等度の結膜炎が認められたが、いずれも7日目には消失した。

フルオレセインナトリウム染色に対して、24時間目は4例が陽性反応を示したが、3日目には3例が、7日目には残り1例が陰性となった。

7日間の平均体重増加量は雄が30g、雌が117gであった。雄の1例に軽度の体重減少が認められた。

APPENDIX D
GRADES FOR OCULAR LESIONS

CORNEA

| | |
|--|------|
| No ulceration or opacity..... | 0 |
| Slight dulling of corneal luster..... | <1 |
| Scattered or diffuse areas of opacity (other than slight dulling of normal luster), details of iris clearly visible..... | (1)* |
| Easily discernible translucent areas, details of iris slightly obscured..... | 2 |
| Nacreous areas, no details of iris visible, size of pupil barely discernible..... | 3 |
| Complete corneal opacity, iris not discernible..... | 4 |

IRIS

| | |
|---|------|
| Normal..... | 0 |
| Slight circumcorneal injection..... | <1 |
| Markedly deepened folds, congestion, swelling, moderate circumcorneal injection (any of these or combination of any thereof), iris still reacting to light (sluggish reaction is positive)..... | (1)* |
| No reaction to light, hemorrhage, gross destruction (any or all of these)..... | 2 |

CONJUNCTIVAE

| | |
|--|------|
| (Redness refers to palpebral and bulbar conjunctivae excluding cornea and iris.) | |
| Vessels normal..... | 0 |
| Some vessels definitely injected.... | 1 |
| Diffuse, crimson red, individual vessels not easily discernible..... | (2)* |
| Diffuse beefy red..... | 3 |

CHEMOSIS

| | |
|--|------|
| No swelling..... | 0 |
| Any swelling above normal (includes nictitating membrane)..... | 1 |
| Obvious swelling with partial eversion of lids..... | (2)* |
| Swelling with lids about half closed..... | 3 |
| Swelling with lids more than half closed..... | 4 |

*Bracketed figures indicate lowest grades considered positive under the Federal Hazardous Substances Act Regulations (16 CFR 1500.42).

152****/G***10/TACUTE/AM/F1199/37

#14

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

乳剤のウサギにおける急性経皮毒性および皮膚一次刺激性試験

(資料No. 10)

試験機関： リリー研究所

報告書作成年： 1980年

検体の純度 : 46.8%乳剤

試験動物：New Zealand 白色種ウサギ (12~18週齢, 平均体重; 雄 3.20kg, 雌 3.18kg)
雌雄各3匹

試験期間：14日間観察

試験方法：剪毛した背部皮膚に, 半数の動物にはナイロンブラシによる擦過を行った後,
検体を塗布したガーゼパットを24時間閉塞貼付した。閉塞包帯除去後, 処置部
位を温湯で洗浄した。

試験項目：中毒症状および生死を14日間観察した。

所定の採点法 (本文付表D-P264参照, 最高点は各項目につき4点)に従い, 処
置部位の刺激性変化 (紅斑, 痂皮, 浮腫) の有無等を14日間毎日採点し, 1お
よび5日目の合計採点を平均することにより, 皮膚一次刺激性指数 (最高点8.0)
を求めた。

全動物の体重を処置後7および14日目に測定した。

試験結果： <急性経皮毒性>

| | |
|----------------------------------|------------------|
| 投与量 (mg/kg) | ♂♀ 2075 (2ml/kg) |
| LD ₅₀ 値 (mg/kg) | ♂♀ >2075 |
| 死亡開始時間 および終了時間 | 死亡例なし |
| 症状発現時間 および消失時期 | 中毒症状なし |
| 死亡例の認められな かった最高投与量 (mg/kg) | ♂♀ 2075 |

試験期間中, 死亡例および中毒症状は認められなかった。

14日間の平均体重増加量は雄が223g, 雌が417gであった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

<皮膚一次刺激性>

観察された刺激性変化の採点を下表に示す。

| 変 化 | | 処 置 後 時 間 | | | | | | |
|-----------------|-------|-----------------------|--------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| | | 1日 | 2日 | 5日 | 6日 | 7日 | 12日 | 14日 |
| 擦過皮膚 (3匹平均) | 紅斑・痂皮 | 2.0 2点-3例 | 2.0 2点-3例 | 2.3 2点-2例 3点-1例 | 2.7 2点-1例 3点-2例 | 2.3 2点-2例 3点-1例 | 1.7 1点-1例 2点-2例 | 1.0 1点-1例 2点-1例 |
| | 浮腫 | 2.0 2点-3例 | 2.0 2点-3例 | 1.7 1点-1例 2点-2例 | 2.3 2点-2例 3点-1例 | 2.0 2点-3例 | 0.7 1点-2例 | 0.3 1点-1例 |
| | 合計 | 4.0 | 4.0 | 4.0 | 5.0 | 4.3 | 2.4 | 1.3 |
| 非擦過皮膚 (3匹平均) | 紅斑・痂皮 | 1.3 1点-2例 2点-1例 | 1.0 1点-3例 | 1.0 1点-1例 2点-1例 | 1.3 2点-2例 | 1.3 1点-2例 2点-1例 | 0.3 1点-1例 | 0 |
| | 浮腫 | 1.0 1点-3例 | 0.7 1点-2例 | 1.0 1点-1例 2点-1例 | 1.0 1点-1例 2点-1例 | 0.3 1点-1例 | 0 | 0 |
| | 合計 | 2.3 | 1.7 | 2.0 | 2.3 | 1.6 | 0.3 | 0 |

(注) () は採点と例数を示す。

処置後1日目に全例に軽度～はっきりした紅斑および非常に軽度～軽度の浮腫がみられ、5～6日目には2例が中等度～高度の刺激性を示すようになった。

2週目にはひび割れ、乾燥、落屑が起こり、刺激性は軽減した。

皮膚一次刺激性指数は3.1であった。

APPENDIX D

OBSERVATIONAL TERMS
DERMAL IRRITATION AND SYSTEMIC TOXICITY

| <u>Observations</u> | <u>Code</u> |
|---|-------------|
| <u>1. Erythema and Eschar Formation</u> | |
| Very slight erythema (barely perceptible) | B1 |
| Well-defined erythema | B2 |
| Moderate to severe erythema | B3 |
| Severe erythema (beet redness) to slight eschar formation (injuries in depth) | B4 |
| <u>2. Edema Formation</u> | |
| Very slight edema (barely perceptible) | E1 |
| Slight edema (edges of area well defined by definite raising) | E2 |
| Moderate edema (raised approximately 1 mm) | E3 |
| Severe edema (raised more than 1 mm and extending beyond the area of exposure) | E4 |
| <u>3. Desquamation</u> | |
| Lamella--3 mm or less in width (scales) | F1 |
| Lamella--3 to 10 mm in diameter (flakes) | F2 |
| Lamella-greater than 10 mm in diameter (sheets) | F3 |

152****/EC**48/TACUTE/RI/A5022/36

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

粒剤のウサギにおける急性経皮毒性および皮膚一次刺激性試験

(資料No. 14)

試験機関： リリー研究所

報告書作成年： 1983年

検体の純度：10%粒剤

試験動物：New Zealand 白色種ウサギ (12週～18週齢，平均体重；雄 3.70kg，雌3.74kg)
雌雄各5匹

試験期間：14日間観察

試験方法：湿らせたガーゼパッドに検体を塗布し，剪毛した背部皮膚に24時間閉塞貼付した。
閉塞包帯除去後，処置部位を温湯で洗浄した。擦過は行わなかった。

試験項目：中毒症状および生死を14日間観察した。

所定の採点法 (本文付表C-P267参照，最高点は各項目につき4点) に従い，
処置部位の刺激性変化 (紅斑，痂皮，浮腫) の有無等を14日間毎日採点し，1
および3日目の合計採点を平均することにより，皮膚一次刺激性指数 (最高点
8.0) を求めた。全動物の体重を処置後7および14日目に測定した。

試験終了時に，全動物の肉眼的病理検査を行った。

試験結果：<急性経皮毒性>

| | |
|-------------------------------|----------|
| 投与量 (mg/kg) | ♂♀ 2000 |
| LD ₅₀ 値 (mg/kg) | ♂♀ >2000 |
| 死亡開始時間 および終了時間 | 死亡例なし |
| 症状発現時間 および消失時期 | 中毒症状なし |
| 死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg) | ♂♀ 2000 |

試験期間中死亡例はなく，明らかな全身性の中毒症状も認められなかった。

7日間と14日間の平均体重増加量は雄が160および256g，雌が142および238gで
あった。

肉眼的病理検査では，全例とも検体投与による異常所見は認められなかった。

<皮膚一次刺激性>

処置後1日目に，2例に非常に軽度の紅斑 (採点1) が認められたのみであり，
この変化は2日以内に消失した。皮膚一次刺激性指数は0.1であった。

APPENDIX C
OBSERVATIONAL TERMS
DERMAL IRRITATION AND SYSTEMIC TOXICITY

| <u>Observations</u> | <u>Code</u> |
|--|-------------|
| 1. <u>Erythema and Eschar Formation</u> | |
| Very slight erythema (barely perceptible) | B1 |
| Well-defined erythema | B2 |
| Moderate to severe erythema | B3 |
| Severe erythema (beet redness) to slight eschar formation (injuries in depth) | B4 |
| 2. <u>Edema Formation</u> | |
| Very slight edema (barely perceptible) | E1 |
| Slight edema (edges of area well defined by definite raising) | E2 |
| Moderate edema (raised approximately 1 mm) | E3 |
| Severe edema (raised more than 1 mm and extending beyond the area of exposure) | E4 |
| 3. <u>Desquamation</u> | |
| Lamella--3 mm or less in width (scales) | F1 |
| Lamella--3 to 10 mm in diameter (flakes) | F2 |
| Lamella--greater than 10 mm in diameter (sheets) | F3 |

Calculation of Irritation Index

Erythema and edema scores are added together for each animal from the 24 and 72 hour readings and then divided by twice the total number of animals.

152****/G***10/TACUTE/AM/F1199/36

14

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

乳剤のモルモットにおける皮膚感作性試験

(資料No. 16)

試験機関： リリー研究所

報告書作成年： 1984年

検体の純度：50%乳剤

試験動物：Hartley系白色モルモット（10～14週齢，平均体重；339g）

感作および誘発群；1群雌12匹

誘発対照群；1群雌6匹

試験期間：24日間

試験方法：試験はBuehlerの局所貼付法変法に従い，以下の6処置群について行った。

第1群；感作および誘発群 水を用いた検体の10%希釈液0.2mlを処置

第2群；誘発対照群 水を用いた検体の10%希釈液0.2mlを処置

第3群；感作および誘発群 水を用いた検体の40%希釈液0.2mlを処置

第4群；誘発対照群 水を用いた検体の40%希釈液0.2mlを処置

第5群；感作および誘発群 70%エタノールを用いた0.1%ジニトロクロロベンゼン(DNCB)（陽性対照）溶液0.2mlを処置

第6群；誘発対照群 70%エタノールを用いた0.1%DNCB溶液（陽性対照）0.2mlを処置

検体の高濃度（40%）は，予備試験において皮膚刺激性の認められなかった最高濃度とした。

感作；第1，3および5群の動物の剪毛した背頸部皮膚に，1.5インチ角のパッチを用いて上記薬剤を6時間閉塞貼付した。貼付時間終了後パッチを取り除き，処置部位を水で洗浄した。この処置を週3回，連続2週間，計6回行った。

第2，4および6群の動物は無処置とした。

誘発；最終感作処置後10日目に，第1，3および5群の動物の感作処置部位とは別の剪毛した背部中央皮膚に，感作と同様の処置を1回行った。

第2，4および6群の動物にも同様に処置した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

試験項目：各感作処置後24時間目，誘発処置後24，48および72時間目に処置部位の紅斑，痂皮，浮腫の有無等を，所定の採点法（本文付表D-P281 参照，最高点は各項目につき4点）に従い採点した。

全動物の体重を試験開始後7，14および21日目に測定した。

試験結果：観察された皮膚反応の採点を次頁に示す。

試験期間中，死亡例はなく，全例に体重増加が認められた。

検体では10%希釈液は4回目，40%希釈液は2回目の感作処置後から最終感作時まで，全例に非常に軽度～高度の紅斑と非常に軽度～中等度の浮腫が認められ，処置回数が増すに従い皮膚反応は著明となった。

誘発処置に対しても10%希釈液を処置した1例を除く全例に，非常に軽度～中等度の紅斑および／または非常に軽度～軽度の浮腫が認められ，感作反応陽性であった。これらの皮膚反応は40%希釈液においてより著明であった。

一方，陽性対照のDNCBでは，4回目の感作処置以降全例に中等度～高度の紅斑と軽度～中等度の浮腫がみられ，誘発処置に対しては陽性の感作反応を示した。

誘発対照群では検体，DNCBとも軽度の刺激性が数例に認められたが，偶発的なものと考えられた。

以上の結果，トリフルラリン乳剤のモルモットにおける皮膚感作性は陽性であると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

APPENDIX D
OBSERVATIONAL TERMS
DERMAL IRRITATION AND SYSTEMIC TOXICITY

Study G01084

| <u>Observations</u> | <u>Code</u> |
|--|-------------|
| 1. <u>Erythema and Eschar Formation</u> | |
| Very slight erythema (barely perceptible) | B1 |
| Well-defined erythema | B2 |
| Moderate to severe erythema | B3 |
| Severe erythema (best redness) to slight eschar formation (injuries in depth) | B4 |
| 2. <u>Edema Formation</u> | |
| Very slight edema (barely perceptible) | E1 |
| Slight edema (edges of area well defined by definite raising) | E2 |
| Moderate edema (raised approximately 1 mm) | E3 |
| Severe edema (raised more than 1 mm and extending beyond the area of exposure) | E4 |
| 3. <u>Desquamation</u> | |
| Lamella--3 mm or less in width (scales) | F1 |
| Lamella--3 to 10 mm in diameter (flakes) | F2 |
| Lamella--greater than 10 mm in diameter (sheets) | F3 |

Calculation of Irritation Index

Erythema and edema scores are added together for each animal from the 24 and 72 hour readings and then divided by twice the total number of animals.

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

皮膚反応の採点

| 処置 | 感 | | | | | | 作 | | | 誘 | | | 発 |
|-----------------------|----|------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|----|----|----|---|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 24 | 24 | 24 | 24 | 48 | 72 | |
| | 回数 | 時間 | 回数 | 時間 | 回数 | 時間 | 回数 | 時間 | 回数 | 時間 | 回数 | 時間 | |
| 検体 10 % 希釈液 (群 No.) | 0 | 0 | 0 | 1.9 1点-2例 2点-9例 3点-1例 | 2.3 2点-9例 3点-2例 4点-1例 | 2.5 2点-9例 4点-3例 | 0.8 1点-4例 2点-3例 | 1.3 1点-6例 2点-5例 | 0.8 1点-5例 2点-2例 | | | | |
| | 0 | 0 | 0 | 1.2 1点-10例 2点-2例 | 1.4 1点-7例 2点-5例 | 1.8 1点-3例 2点-9例 | 0.1 {1点-1例} | 0.3 {1点-4例} | 0.2 {1点-2例} | | | | |
| 誘発対照群 (2) | — | — | — | — | — | — | 0 | 0 | 0 | | | | |
| | — | — | — | — | — | — | 0 | 0 | 0 | | | | |
| 検体 40 % 希釈液 (群 No.) | 0 | 1.2 1点-10例 2点-2例 | 3.6 3点-5例 4点-7例 | 3.9 3点-1例 4点-11例 | 4.0 {4点-12例} | 4.0 {4点-12例} | 2.1 1点-2例 2点-7例 3点-3例 | 2.1 1点-1例 2点-6例 3点-4例 | 1.7 1点-4例 2点-5例 3点-2例 | | | | |
| | 0 | 0.8 {1点-10例} | 2.0 {2点-12例} | 2.1 2点-11例 3点-1例 | 2.3 2点-8例 3点-4例 | 2.3 2点-8例 3点-4例 | 1.1 1点-7例 2点-3例 | 1.1 1点-7例 2点-3例 | 0.9 1点-7例 2点-2例 | | | | |
| 陽性対照 (DN C B) (群 No.) | — | — | — | — | — | — | 0.8 1点-3例 2点-1例 | 0.3 {2点-1例} | 0.2 {1点-1例} | | | | |
| | — | — | — | — | — | — | 0 | 0.2 {1点-1例} | 0 | | | | |
| 誘発対照群 (4) | — | — | — | — | — | — | — | — | — | | | | |
| | — | — | — | — | — | — | — | — | — | | | | |
| 検体 10 % 希釈液 (群 No.) | 0 | 0.7 1点-6例 2点-1例 | 2.6 2点-6例 3点-5例 4点-1例 | 3.2 3点-10例 4点-2例 | 3.8 3点-2例 4点-10例 | 3.9 3点-1例 4点-11例 | 2.8 2点-3例 3点-9例 | 2.8 2点-3例 3点-8例 4点-1例 | 2.9 2点-2例 3点-9例 4点-1例 | | | | |
| | 0 | 0.6 {1点-7例} | 1.3 1点-8例 2点-4例 | 2.1 2点-11例 3点-1例 | 2.5 2点-6例 3点-6例 | 2.5 2点-6例 3点-6例 | 1.7 1点-4例 2点-8例 | 1.8 1点-3例 2点-8例 3点-1例 | 2.0 1点-2例 2点-8例 3点-2例 | | | | |
| 誘発対照群 (6) | — | — | — | — | — | — | 0.3 {1点-2例} | 0.3 {1点-2例} | 0.2 {1点-1例} | | | | |
| | — | — | — | — | — | — | 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ダウ・ケミカル日本株式会社にある。

粒剤のモルモットにおける皮膚感作性試験

(資料No. 17)

試験機関： リリー研究所

報告書作成年： 1984年

検体の純度：10%粒剤

試験動物：Hartley系白色モルモット（8～12週齢，平均体重；380g）

感作および誘発群；1群雌12匹

誘発対照群；1群雌6匹

試験期間：24日間

試験方法：試験はBuehlerの局所貼付法変法に従い，以下の4処置群について行った。

第1群；感作および誘発群 検体50mgを希釈せずに処置

第2群；誘発対照群 検体50mgを希釈せずに処置

第3群；感作および誘発群 70%エタノールを用いた0.1%

（陽性対照） DNCB溶液0.2 ml を処置

第4群；誘発対照群 70%エタノールを用いた0.1%

（陽性対照） DNCB溶液0.2 ml を処置

検体の投与量は，処置可能な最大量であった。

感作；第1，3群の動物の剪毛した背頸部皮膚に，1.5インチ角のパッチを用いて上記薬剤を6時間閉塞貼付した。貼付時間終了後パッチを取り除き，処置部位を水で洗浄した。この処置を週3回，連続2週間，計6回行った。

第2，4群の動物は無処置とした。

誘発；最終感作処置後10日目に，第1，3群の動物の感作処置部位とは別の剪毛した背部中央皮膚に，感作と同様の処置を1回行った。

第2，4群の動物にも同様に処置した。

試験項目：各感作処置後24時間目，誘発処置後24，48および72時間目に処置部位の紅斑，痂皮，浮腫の有無等を，所定の採点法（本文付表D-P285参照，最高点は各項目につき4点）に従い採点した。全動物の体重を試験開始後7，14および21日目に測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

試験結果：試験期間中、死亡例はなく、全例に体重増加が認められた。

検体では、感作期間および誘発期間を通して、第1、2群の全例とも皮膚反応は全く認められなかった（採点はすべて0）。

一方、陽性対照のDNCBでは、4回目の感作処置以降最終感作時まで、全例に中等度～高度の紅斑と非常に軽度～軽度の浮腫が認められ、誘発処置に対しては陽性の感作反応を示した。第4群の動物には皮膚反応は認められなかった（採点はすべて0）。

以上の結果、トリフルラリン粒剤のモルモットにおける皮膚感作性は陰性であると判断される。

APPENDIX D
OBSERVATIONAL TERMS
DERMAL IRRITATION AND SYSTEMIC TOXICITY
Study G01084

| <u>Observations</u> | <u>Code</u> |
|--|-------------|
| 1. <u>Erythema and Eschar Formation</u> | |
| Very slight erythema (barely perceptible) | B1 |
| Well-defined erythema | B2 |
| Moderate to severe erythema | B3 |
| Severe erythema (beet redness) to slight eschar formation (injuries in depth) | B4 |
| 2. <u>Edema Formation</u> | |
| Very slight edema (barely perceptible) | E1 |
| Slight edema (edges of area well defined by definite raising) | E2 |
| Moderate edema (raised approximately 1 mm) | E3 |
| Severe edema (raised more than 1 mm and extending beyond the area of exposure) | E4 |
| 3. <u>Desquamation</u> | |
| Lamella--3 mm or less in width (scales) | F1 |
| Lamella--3 to 10 mm in diameter (flakes) | F2 |
| Lamella--greater than 10 mm in diameter (sheets) | F3 |

Calculation of Irritation Index

Erythema and edema scores are added together for each animal from the 24 and 72 hour readings and then divided by twice the total number of animals.

152****/EC**60/TSENSI/AM/F5071/33 (C)
17

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

IX. 動植物および土壌等における代謝分解

<代謝分解に関する公表文献および試験一覧表>

| 資料 No. | 試験の 種類 | 供試動植物 ・土壌等 | 投与（処理） 方法・量 | 試験結果 | 文献名または 試験機関 （報告年） | 頁 IX |
|-----------|-------------|--------------------|--|--|---|---------|
| 41 | 動物代謝 | ラット イヌ | 排泄率試験； ラットに100mg/kgで 1回投与。 代謝試験；ラットに 1000mg/kg/日で2週 間強制経口投与。 イヌに3日間強制経 口投与。 | （排泄）ラットでは1回投与 後3日間で投与量の76.7% が糞中に、23.5%が尿中に排 泄された。 （代謝）主要代謝物としてラ ット及びイヌの糞から 同定され、ラッ トの尿から 同定された。 | J. L. Emmerson 及び C. Anderson: Toxicol. Appl. Pharmacol. 9:84-97 (1966) | 12 |
| 42 | 動物代謝 | ウシ人工胃液 ウシ ヤギ | ウシ調製第一胃液； 8.25 ppmの濃度で添加 ウシ；1及び1000ppmの 濃度で39日間又は 13日間飼料混入投与 ヤギ；1 ppmの濃度で 26日間飼料混入投与 | 調製第一胃液：分解物として が認められ た。 ウシ：尿、血液、乳汁には親 化合物及び代謝物は認めら れなかった。糞中の代謝物と して が 認められ、 が認め られた。また、脂肪中に親化 合物と が各々0.03、 ppm認められた。 ヤギ：投与後6日間に投与量 の17.8%及び81.2%が尿及び 糞に排泄された。尿・糞中の 主要物は であり、尿中に は が 認められた。乳汁、赤身 の肉、肝、腎、心、胃腸管に は残留なし。 | Tomasz Golab, R. J. Herberg ほか: J. Agr. Food Chem. 17(3): 576-580 (1969) | 15 |
| 15 | 脂肪中の 蓄積性 | ラット イヌ | ラット；0及び 2000ppmの濃度で2年 間飼料混入投与 イヌ；0、10及び 25mg/kg/日の投与量 で2～3年間経口投 与 | ラット： 親化合物；2.86～45.2ppm イヌ（25mg/kgで3年間投与）： 親化合物；4.1～49.0ppm | リリー研究所 （1966） | 19 |
| 34 | 経皮吸収性 | サル ♂♀2 | 静脈内投与及び経皮 投与 2.0mg/kg | 経皮吸収率：約0.1% | リリー研究所 （1988） | 20 |

| 資料 No. | 試験の 種 類 | 供試動植物 ・土壌等 | 投与 (処理) 方法・量 | 試験結果 | 文献名または 試験機関 (報告年) | 頁 IX |
|-----------|------------------------|----------------------|---|---|--|---------|
| 47 | 動物代謝 (尿中 代謝物) | ラット | 300mg/kg/ 日で 3日間強制 経口投与 | 対尿中総放射能(%) 雄 雌 | リリー研究所 (1989) | 23 |
| 52 | 動物代謝 (吸収・分 布・排泄) | ラット | ラット: 1、40 mg/kg 1回経口投与 吸収排泄 血中濃度 胆汁排泄 組織内分布 | 吸収: 7日間で1mg/kg群は 98%以上、40mg/kg群は87% 以上が尿糞中から排泄され た。 血漿中濃度: (1mg/kg群) Tmax; 雄 0.75時間 雌 1時間 (40mg/kg群) Tmax; 雄 3時間 雌 4時間 半減期; α 相 1~3時間 B相 16時間 胆汁排泄(48時間): (1mg/kg群) 胆汁中56% 尿中22%、糞中18% (40mg/kg群) 胆汁中55% 尿中15%、糞中25% 組織内分布: 血中濃度が最大値を示す時 間に全組織と最高値を示し たが、血中濃度の半減期ま でにその濃度は1/1.4~1/8に 減少。特定の組織に残留す る傾向は認められなかった。 | Dow Chemical Company (1995) | 27 |
| 53 | 動物代謝 | ラット肝の マイクロソ ーム | ^{14}C -トリフルアリンの試験 培養、誘導ミク ロソーム試験培養 対照培養 | 試験群では対照群に比べ水 層中の放射活性が高く、極 性代謝物が生成しているこ とが示唆された。 主要代謝物は であ った。 | J. O. Nelson ほか Pestic, Biochem, Physiol. 7: 73~82, (1977) | 36 |

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

| 資料 No. | 試験の 種類 | 供試動植物 ・土壌等 | 投与(処理) 方法・量 | 試験結果 | 文献名または 試験機関 (報告年) | 頁 IX |
|-----------|-------------------------|--|--|---|---|---------|
| 43 | 植物代謝 | にんじん | 乾土当たり1.33 μ g/g 濃度で処理した土壌 に播種し、110日後に 採取 | 根部中の残留量の74.4% は外皮に存在した。 代謝物として が認められた。 | Tomasz Golab, S. J. Parka ほか: J. Agr. Food Chem. 15(4): 638-641 (1967) | 40 |
| 44 | 植物代謝 | 落花生 かんしょ | 7ppmの濃度で添加し た水耕液で72時間処 理 葉の粗抽出液に添加 | 落花生から が同定 された。 落花生の葉の抽出液中では 保存2日目に が認められ、 5日以降は と極性代謝物 が主要となった。その後、極 性代謝物は増加し、 が認められた。 かんしょの葉の抽出液中で は保存3日目に が9日目 には が認められた。 | P. K. Biswas および Willie Hamilton, Jr.: Weed Science: 206-211 (1968) | 43 |
| 48 | 植物代謝 | とうもろこし | 0.75および1.5 ポン ド/エーカーの処理 量で青刈り期植物に 1回全面散布 | 登熟期基部中の残留は、処理 直後の値の約1/100に減少し た。コン油、とうもろこし粉中 に残留は認められなかった。 青刈り試料からは が検出された。 | リリー研究所 (1989) | 46 |
| 49 | 植物代謝 | からしな | 1.323ppmの濃度で処 理した土壌に播種し、 8週間後に採取 | 可食部である葉部中の残留 は0.126ppmであった。 葉部、根部、土壌中の主要残 留物は親化合物であり、根部 から 認められ、土壌から 認められた。 | リリー研究所 (1989) | 55 |
| 45 | 土壌中分解 及び植物へ の取り込み | silt loam, silty clay loam, fine sand 土壌, 大豆, 棉 | 圃場および容器内土 壌に0.75ポンド/エーカ ーの処理量で、土壌表面 から5cmの層に処理 し、大豆、棉を栽培 4または8ppmの濃度 で容器内土壌に処理 | 分解速度は土壌水分量およ び温度に依存して速くなり、 非滅菌土壌の方が滅菌土壌 より分解は速かった。 圃場土壌中では急速に極性 物質に代謝されたが、代謝物 は同定できなかった。 容器内土壌中からは少量の CO ₂ が生成した。200%保水容量 の圃場土壌での消失は速く、 処理後24日で84%が消失し、 保水容量100%および50%では 消失は緩やかであった。 | G. W. Probst, Tomasz, Golab ほか: J. Agr. Food Chem. 15(4): 592-599 (1967) | 59 |

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

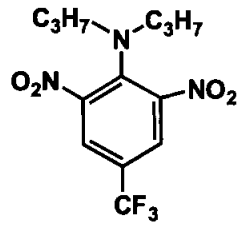
| 資料 No. | 試験の種類 | 供試動植物・土壌等 | 投与（処理）方法・量 | 試験結果 | 文献名または試験機関（報告年） | 頁 IX |
|-----------|------------------|--|--|--|---|------|
| 46 | 土壌中分解 | 壤土(loam) | 0.84～6.72kg/haの処理量で圃場の土壌表面から7.5cmの層に処理。 1.5ppmの濃度で処理後湛水を行う。 | 処理後3年間を通して、3%を超える代謝物は認められず、いずれの分解物も蓄積しなかった。主要代謝物は であった。 湛水土壌における分解は速やかであり、処理後3週間でトリフルリンの85%が消失した。主要代謝物は であった。 溶脱試験では処理量の 76～95%が処理層に留まり溶脱は起こらなかった。 土壌中の主要代謝経路は であった。 | Tomasz Golab, William A. Althaus ほか: J. Agr. Food Chem. 27(1): 163-179 (1979) | 64 |
| 50/ 51 | 土壌中分解 (好气的条件) | 砂壤土, 壤土, 埴壤土 (Sandy loam, loam, clay loam) | 2.0ppmの濃度で容器内土壌に処理し, 好气的条件で364日間保存 | トリフルリンの分解速度は壤土における分解が最も速くその半減期は116日と算出され、砂壤土、埴壤土で189及び201日であった。 364日後抽出不可能な放射能は33.5～54.1%となった。抽出可能放射能は主として未変化体であり、主要代謝物として が 、 が認められた。処理量の18.45%はCO ₂ として捕集された。 | リリー研究所 (1989) | 74 |
| | 土壌中分解 (嫌气的条件) | 砂壤土, 壤土, 埴壤土 (Sandy loam, loam, clay loam) | 2.0ppmの濃度で容器内土壌に処理し, 好气的条件で30日間保存後, 湛水を行って嫌气的条件に転換し, 60日間保存 | 嫌气的条件下での分解速度は好气的条件下よりも速く、半減期は砂壤土、壤土及び埴壤土で各々59、25及び35日であった。 抽出可能放射能は主として未変化体であり、主要代謝物として が同定され、 に達した。 | | |

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

| 資料 No. | 試験の 種類 | 供試動植物 ・土壌等 | 投与（処理） 方法・量 | 試験結果 | 文献名または 試験機関 （報告年） | 頁 IX |
|---------------|--------------------|----------------------|--|---|--|---------|
| 52 | 加水分解 | pH3、6、9 緩衝液 | 0.04、0.20ppm | 加水分解は 認められなかった | リリー研究所 (1978) | 85 |
| 53 (GLP) | 水中光分解 | 自然水 | 0.06ppm | 半減期は1時間であった。 | ダウ・ アグロサイエンス (1999) | 86 |
| 54 (GLP) | 水中光分解 | pH7緩衝液 | 0.193ppm キルンアーク光照射 | 半減期は8.93時間。照射48時 間後には、代謝物として に達した。 | Analytical Bio Chemistry Lab. (1988) | 87 |
| 54-1 (GLP) | 水中光分解 | pH7緩衝液 自然水 | 0.158mg a. i. /L (緩衝液) 0.165mg a. i. /L (自然水) | 半減期は人工光下で3.7時 間、自然水中における半減期 は5.3時間であった。代謝物 としてCO ₂ 、 が緩衝液で最高21.7、 %、自然水で最高 20.7、 %に達 した。 | ダウ・ アグロサイエンス (2007) | 89 |
| 55 | 土壌吸着性 | 4種類土壌 | 0.1ppm、25℃ 平衡時間16時間 | 土壌吸着性が強く、高次試験 は実施できず、Koc'は求めら れなかった。 | (株)化学分析 コンサルタント (1991) | 93 |
| 56 (GLP) | 魚類に おける 生物濃縮 | ブルーギル サンフィッ シュ | 0.0059 ppm、 28日間暴露 および14日間排泄。 | BCF 5674.3 (魚全体) | Lilly Research Laboratories (1988) | 94 |

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

<代謝分解物一覧表>

| 記号 | 由来 | 名称(略称) | 化学名 | 構造式 |
|---------|----------------|-----------------|---|---|
| トリフルラリン | 動物 植物 土壌 | 親化合物 トリフルラリン | α, α, α -トリフルオロ-2, 6-ジニトロ-N,N-ジプロピルパラトルイジン |  |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

<代謝分解物一覧表>

| 記号 | 由来 | 名称(略称) | 化学名 | 構造式 |
|----|----|--------|-----|-----|
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

<代謝分解物一覧表>

| 記号 | 由来 | 名称(略称) | 化学名 | 構造式 |
|----|----|--------|-----|-----|
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

<代謝分解物一覧表>

| 記号 | 由来 | 名称(略称) | 化学名 | 構造式 |
|----|----|--------|-----|-----|
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

<代謝分解物一覧表>

| 記号 | 由来 | 名称(略称) | 化学名 | 構造式 |
|----|----|--------|-----|-----|
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

<代謝分解物一覧表>

| 記号 | 由来 | 名称(略称) | 化学名 | 構造式 |
|-----------------|--------------------|--------|-------|-----------------|
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| CO ₂ | 動物 植土 物 壤 | | 二酸化炭素 | CO ₂ |