

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(13) 変異原性

1) 復帰突然変異性

① 細菌を用いる復帰突然変異試験

(資料T-23)

試験機関 : 日本農薬株

報告書作成年: 2003 年[GLP 対応]

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* WP2 *uvrA* 株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9 Mix) の存在下及び非存在下でプレインキュベーション法によって変異原性を検定した。

検体はジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解し、用量設定試験では 1.22~5000 µg/プレート の範囲の 7 用量で、本試験の代謝活性化系の非存在下では 3.86~313 µg/プレート、代謝活性化系の存在下では 61.7~5000 µg/プレート の範囲の各 5 用量で実施した。試験は 3 連制とした。

用量設定根拠 :

結果 : 結果を次々頁以降の各表に示した。用量設定試験及び本試験のいずれにおいても、検体は代謝活性化系の有無に関わらず、陰性対照と比較し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 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド(AF-2)、2-ニトロフルオレン(2-NF)、アジ化ナトリ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

ウム( $\text{NaN}_3$ )、9-アミノアクリジン(9-AA)及び 2-アミノアントラセン(2-AA)は全ての検定菌株の復帰変異コロニー数を明らかに増加させた。

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と判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

用量設定試験

(表中の数値は3反復の平均値)

薬物	用量 ( $\mu\text{g}$ /プレート)	S-9Mixの 有無	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基置換型			フレームシフト型	
			WP2 <sub>uvrA</sub>	TA100	TA1535	TA98	TA1537
対照 (DMSO)		-	25	119	12	15	4
検体	1.22	-	24	126	10	15	4
	4.88	-	23	138	9	16	6
	19.5	-	26	116	7	14	7
	78.1	-	29	135	10	15	3
	313	-	21 <sup>c</sup>	111 <sup>c</sup>	9 <sup>c</sup>	16 <sup>c</sup>	6 <sup>c</sup>
	1250	-	26 <sup>c</sup>	131 <sup>c</sup>	*	*	*
	5000	-	*	*	*	*	*
対照 (DMSO)		+	25	126	11	21	9
検体	1.22	+	30	114	9	19	8
	4.88	+	23	131	7	18	5
	19.5	+	27	124	9	26	10
	78.1	+	33	116	10	26	9
	313	+	29	117	13	22	6
	1250	+	29 <sup>c</sup>	131 <sup>c</sup>	8 <sup>c</sup>	25 <sup>c</sup>	9 <sup>c</sup>
	5000	+	23 <sup>c#</sup>	125 <sup>c#</sup>	6 <sup>c#</sup>	22 <sup>c#</sup>	5 <sup>c#</sup>
陽性 対照	AF-2	0.01	-		500		
	AF-2	0.02	-	411			
	NaN <sub>3</sub>	0.5	-			281	
	2-NF	1	-				173
	9-AA	80	-				640
	2-AA	0.5	+				211
	2-AA	1	+		902		
	2-AA	2	+			460	539
	2-AA	10	+	754			

\* : 結晶析出のためコロニー数の測定不能。

<sup>c</sup> : 結晶析出。

# : 結晶析出のため生育阻害の観察不能。

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-NF: 2-ニトロフルオレン

NaN<sub>3</sub>: アジ化ナトリウム

9-AA: 9-アミノアクリジン

2-AA: 2-アミノアントラセン

AF-2、9-AA及び2-AAはDMSOに、NaN<sub>3</sub>は蒸留水に溶解して使用。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

本試験

(表中の数値は3反復の平均値)

薬物	用量 ( $\mu\text{g}$ /プレート)	S-9Mixの 有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			WP2 <sub>uvrA</sub>	TA100	TA1535	TA98	TA1537	
対照 (DMSO)		-	20	132	10	16	4	
検体	3.86	-	16	126	13	22	5	
	11.6	-	20	129	8	18	4	
	34.7	-	19	132	8	20	4	
	104	-	18 <sup>c</sup>	140 <sup>c</sup>	8 <sup>c</sup>	21 <sup>c</sup>	4 <sup>c</sup>	
	313	-	20 <sup>c</sup>	123 <sup>c</sup>	6 <sup>c</sup>	15 <sup>c</sup>	5 <sup>c</sup>	
対照 (DMSO)		+	19	120	10	36	8	
検体	61.7	+	18	126	6	30	7	
	185	+	13	121	9	29	5	
	556	+	18 <sup>c</sup>	124 <sup>c</sup>	10 <sup>c</sup>	30 <sup>c</sup>	8 <sup>c</sup>	
	1670	+	20 <sup>c#</sup>	143 <sup>c#</sup>	13 <sup>c#</sup>	31 <sup>c#</sup>	5 <sup>c#</sup>	
	5000	+	17 <sup>c#</sup>	129 <sup>c#</sup>	9 <sup>c#</sup>	24 <sup>c#</sup>	8 <sup>c#</sup>	
陽性 対照	AF-2	0.01	-		512			
	AF-2	0.02	-	390				
	NaN <sub>3</sub>	0.5	-			313		
	2-NF	1	-				190	
	9-AA	80	-					544
	2-AA	0.5	+				241	
	2-AA	1	+		920			
	2-AA	2	+			485		497
2-AA	10	+	730					

# : 結晶析出のため生育阻害の観察不能。

<sup>c</sup> : 結晶析出

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-NF: 2-ニトロフルオレン

NaN<sub>3</sub>: アジ化ナトリウム

9-AA: 9-アミノアクリジン

2-AA: 2-アミノアントラセン

AF-2、9-AA及び2-AAはDMSOに、NaN<sub>3</sub>は蒸留水に溶解して使用。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

2) 染色体異常誘発性

① ハムスターの CHL 細胞を用いた in vitro 染色体異常試験 (資料T-24)

試験機関 : 日本農薬株

報告書作成年: 2004 年[GLP 対応]

検体の純度 : %

試験方法 : チャイニーズハムスター由来の継代培養した CHL 細胞を用い、染色体異常誘発性を検定した。

検体はジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解して用いた。検体の処理時間は、6、20 及び 40 時間とし、6 時間処理では代謝活性化及び非代謝活性化の両条件下で、20 及び 40 時間処理では非代謝活性化条件下で検討した。また、各条件において、陽性対照及び溶媒対照群を設けた。

各濃度あたり 2 枚のプレートを作製し、1 プレートあたり 100 個、各濃度あたり計 200 個の分裂中期像について観察を行った。

用量設定根拠 :

結果 : 結果を次頁の表に示した。検体の処理時間、代謝活性化の有無に関らず、全ての処理群で染色体の構造異常及び数的異常を示す分裂中期細胞の出現頻度の増加を認めなかった。

一方、陽性対照として用いたシクロホスファミドモノハイドレート及びマイトマイシン C 処理では、染色体構造異常を示す分裂中期細胞の明らかな増加が認められた。

以上の結果より、検体は代謝活性化を含む本試験条件下において、染色体の構造異常及び数的異常誘発性を有しないと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

6 時間処理での *in vitro* 染色体異常試験結果

薬剤	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	処理 時間 (時間)	観察 細胞 数 (個)	S9 mix の 有無	各染色体異常出現数(個)						異常細胞の 出現頻度(%)		判定	倍数性 細胞の 出現 頻度 (%)	判定
					Gap	染色分体型		染色体型		そ の 他	Gap 含む	Gap 含まず			
						切断	交換	切断	交換						
溶媒対照 (DMSO)	-	6	200	+	0	5	1	1	0	0	3.5	3.5	/	2.0	/
検 体	550°	6	200	+	0	8	2	0	0	0	4.5	4.5	-	0.5	-
	1100°				0	5	2	0	0	3.0	3.0	-	2.0	-	
	2200°				0	5	1	0	0	3.0	3.0	-	1.0	-	
陽性対照 (CP)	10	6	200	+	0	16	17	0	2	0	16.5	16.5***	+	2.0	-
溶媒対照 (DMSO)	-	6	200	-	0	5	0	0	0	0	2.0	2.0	/	2.0	/
検 体	550°	6	200	-	0	4	0	0	0	0	2.0	2.0	-	1.5	-
	1100°				0	2	1	0	1	2.0	2.0	-	2.5	-	
	2200°				0	3	0	1	0	2.0	2.0	-	2.0	-	
陽性対照 (MMC)	0.10	6	200	-	0	33	32	0	5	1	23.0	23.0***	+	1.5	-

Fisherの直接確率計算法。\*\*\*:  $p < 0.001$ 。

判定は、-:陰性、+:陽性。 °:結晶析出。

注) DMSO: ジメチルスルホキシド

CP: シクロホスファミドモノハイドレート

MMC: マイトマイシン C

20 時間及び 40 時間処理での *in vitro* 染色体異常試験結果

薬剤	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	処理 時間 (時間)	観察 細胞 数 (個)	S9 Mix の 有無	各染色体異常出現数(個)						異常細胞の 出現頻度(%)		判定	倍数性 細胞の 出現 頻度 (%)	判定
					Gap	染色分体型		染色体型		そ の 他	Gap 含む	Gap 含まず			
						切断	交換	切断	交換						
溶媒対照 (DMSO)	-	20	200	-	2	6	1	0	0	0	4.5	3.5	/	0.5	/
検 体	300°	20	200	-	1	3	0	3	0	0	3.0	2.5	-	1.0	-
	600°				0	4	0	0	1	2.5	2.5	-	1.0	-	
	1200°				3	5	0	0	1	4.5	3.0	-	2.0	-	
陽性対照 (MMC)	0.07	20	200	-	2	19	27	5	2	0	20.0	19.5***	+	1.0	-
溶媒対照 (DMSO)	-	40	200	-	1	4	0	1	1	0	3.5	3.0	/	1.0	/
検 体	125°	40	200	-	0	6	1	1	0	0	4.0	4.0	-	1.0	-
	250°				0	3	1	3	0	3.0	3.0	-	0.0	-	
	500°				1	3	1	0	1	3.0	2.5	-	2.5	-	
陽性対照 (MMC)	0.07	40	200	-	1	34	48	3	4	2	26.5	26.0***	+	0.5	-

Fisherの直接確率計算法。\*\*\*:  $p < 0.001$ 。

判定は、-:陰性、+:陽性。 °:結晶析出。

注) DMSO: ジメチルスルホキシド

MMC: マイトマイシン C

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

3) 小核誘発性

① マウスを用いた小核試験

(資料T-25)

試験機関 : 日本農薬(株)

報告書作成年: 2003年[GLP 対応]

検体の純度 : %

供試動物 : ICR系マウス(8週齢、体重: 雄 32.8~38.0g、雌 28.7~31.7g)、1群雌雄各5匹

試験方法 : 検体を1%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、0、500、1000及び2000 mg/kgの投与量で、強制的に単回経口投与した。なお、陰性対照群には1%CMCを同様に投与し、陽性対照群には生理的食塩水に溶解したマイトマイシンC(MMC)を3 mg/kgの用量で単回腹腔内投与した。

検体投与群及び陰性対照では、投与24及び48時間後に動物を屠殺し、各動物から大腿骨の骨髓を採取してスライドグラス上にメタノール固定後、ギムザ染色液で染色し、骨髓標本を作製した。陽性対照群では投与24時間後に屠殺し、上記と同様に骨髓標本を作製した。

各個体の標本について細胞毒性を調べるために200個の赤血球を観察し、全赤血球に対する幼若赤血球の割合を算出した後、引き続き計2000個の幼若赤血球を観察して小核を有する幼若赤血球数を計測した。

投与24及び48時間後に動物の生死及び一般状態を観察した。

用量設定根拠 :

結果 : 骨髓標本の観察結果を次頁の表に示した。

全投与群において、死亡はなく、検体の一般状態への影響も認められなかった。雌雄いずれの標本採取時間においても、溶媒対照群と比較して検体投与群の小核を有する幼若赤血球の出現頻度に、統計学的に有意な増加は認められなかった。また、幼若赤血球の全赤血球に対する割合の変化は認められなかった。一方、陽性対照であるMMC投与群では、小核を有する幼若赤血球の出現頻度に、溶媒対照群と比較して統計学的に有意な増加が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

雄マウスを用いた小核試験結果

採取時間 (時間)	薬物	投与量 (mg/kg)	観察 動物数	MNIE (%) (平均値±SD)	IE/(IE+ME) (%) (平均値±SD)
24	陰性対照 (1% CMC)	-	5	0.11 ± 0.02	50.7 ± 6.6
	検体	500	5	0.09 ± 0.02	54.7 ± 4.2
		1000	5	0.11 ± 0.07	53.1 ± 4.0
		2000	5	0.10 ± 0.05	49.8 ± 7.3
	陽性対照 (マイトマイシン C)	3	5	2.41 ± 1.14 #	41.2 ± 10.4
48	陰性対照 (1% CMC)	-	5	0.06 ± 0.04	44.2 ± 6.7
	検体	500	5	0.08 ± 0.08	49.1 ± 5.0
		1000	5	0.05 ± 0.06	46.3 ± 4.8
		2000	5	0.05 ± 0.07	48.4 ± 7.9

MNIE は Kastenbaum & Bowman の検定方法。#：明らかな上昇。

IE/(IE+ME) は Wilcoxon の順位和検定。

IE：幼若赤血球数、ME：成熟赤血球数。

MNIE：幼若赤血球 2000 個のうち小核を有する幼若赤血球の割合。

雌マウスを用いた小核試験結果

採取時間 (時間)	薬物	投与量 (mg/kg)	観察 動物数	MNIE (%) (平均値±SD)	IE/(IE+ME) (%) (平均値±SD)
24	陰性対照 (1%CMC)	-	5	0.09 ± 0.07	50.5 ± 2.3
	検体	500	5	0.09 ± 0.04	50.2 ± 2.8
		1000	5	0.04 ± 0.02	50.0 ± 6.2
		2000	5	0.09 ± 0.07	52.8 ± 4.2
	陽性対照 (マイトマイシン C)	3	5	2.50 ± 0.59 #	43.4 ± 5.3
48	陰性対照 (1%CMC)	-	5	0.05 ± 0.05	49.8 ± 3.7
	検体	500	5	0.07 ± 0.04	49.2 ± 1.4
		1000	5	0.03 ± 0.03	50.9 ± 4.9
		2000	5	0.09 ± 0.02	48.8 ± 3.2

MNIE は Kastenbaum & Bowman の検定方法。#：明らかな上昇。

IE/(IE+ME) は Wilcoxon の順位和検定。

IE：幼若赤血球数、ME：成熟赤血球数。

MNIE：幼若赤血球 2000 個のうち小核を有する幼若赤血球の割合。

以上の結果から、本試験条件下において、検体はマウス骨髄幼若赤血球に対し、小核赤血球を誘発せず、染色体異常誘発性は陰性と判断された。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(14) 生体機能影響

1) フルベンジアミドにおける薬理試験

(資料T-26)

試験機関: 株環境バイリス研究所

報告書作成年: 2002 年[GLP 対応]

検体の純度: %

マウス及びラットの中樞神経系に対する作用

マウスにおける一般状態

- 供試動物 : ICR 系マウス、5 週齢、体重 雄 21.7~24.3g、雌 19.0~21.3g、1 群雌雄各 3 匹
- 投与方法 : 一晩絶食させたマウスに 0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム(CMC)水溶液に懸濁した検体を 0、200、600 及び 2000 mg/kg の用量で経口投与し、投与前ならびに投与後 1、2、4、8 及び 24 時間に Irwin の多次元観察法に準じて一般状態を観察した。給餌は投与後 8 時間に再開した。
- 結果 : 検体投与群にみられた一般状態は雌雄ともに対照群と同様であり、検体の影響は認められなかった。

ラットにおける一般状態

- 供試動物 : Sprague-Dawley 系雄ラット、5 週齢、体重 115~132g、1 群 5 匹
- 投与方法 : 一晩絶食させたラットに 0.5%CMC 水溶液に懸濁した検体を 0、200、600 及び 2000 mg/kg の用量で経口投与し、投与前ならびに投与後 1、2、4、8 及び 24 時間に機能観察総合評価法(FOB)に準じて一般状態を観察した。給餌は投与後 8 時間に再開した。
- 結果 : 検体投与群にみられた一般状態は対照群と同様であり、検体の影響は認められなかった。

マウスにおける睡眠延長作用

- 供試動物 : ICR 系雄マウス、5 週齢、体重 24.9~27.3g、1 群 8 匹
- 投与方法 : 一晩絶食させたマウスに 0.5%CMC 水溶液に懸濁した検体を 0、200、600 及び 2000 mg/kg の用量で経口投与した。その1時間後にヘキソバルピタールを 80 mg/kg の用量で腹腔内投与し、睡眠時間としてヘキソバルピタール投与に伴う正向反射の消失から回復までの時間を測定した。
- 結果 : 検体投与群のヘキソバルピタールによる睡眠時間は対照群と同等であり、検体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日本農業株式会社にある。

#### ラットの循環器系に対する作用

- 供試動物 : Sprague-Dawley 系雄ラット、7 週齢、体重 197～245g、1 群 5 匹
- 投与方法 : 一晚絶食させたラットに 0.5%CMC 水溶液に懸濁した検体を 0、200、600 及び 2000 mg/kg の用量で経口投与し、投与前ならびに投与後 0.5、1、2 及び 3 時間に無麻酔下で収縮期血圧及び心拍数を測定した。
- 結果 : 検体投与群にみられた収縮期血圧及び心拍数は対照群と同等であり、検体の影響は認められなかった。

#### マウスの消化器系に対する作用

- 供試動物 : ICR 系雄マウス、5 週齢、体重 25.0～31.2g、1 群 8 匹
- 投与方法 : 一晚絶食させたマウスに 0.5%CMC 水溶液に懸濁した検体を 0、200、600 及び 2000 mg/kg の用量で経口投与した。その 1 時間後に炭末懸濁液を経口投与し、30 分後に屠殺して炭末の小腸内移行率(全小腸の長さに対する胃幽門部から炭末移行先端までの長さの百分率)を測定した。
- 結果 : 2000 mg/kg 群の炭末移行率が対照群と比較して有意に低下した。

投与量 (mg/kg)	移行率 (%)
0	57
200	53
600	56
2000	↓ 41

Dunntt の多重比較法。 ↓:P<0.01。

#### ラットの腎機能に対する作用

- 供試動物 : Sprague-Dawley 系雄ラット、5 週齢、体重 107～118g、1 群 5 匹
- 投与方法 : 一晚絶食させたラットに 0.5%CMC 水溶液に懸濁した検体を 0、200、600 及び 2000 mg/kg の用量で経口投与した。直後に生理食塩液 2.5 ml/100g を経口負荷した。その後 6 時間までの尿を採取して尿量を測定するとともに、尿中ナトリウム、カリウム及び塩素を測定した。なお、実験中は絶食及び絶水とした。
- 結果 : 検体投与群の尿量及び尿中電解質排泄量は対照群と同等であり、検体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日本農薬株式会社にある。

#### ラットの血液系に対する作用

- 供試動物 : Sprague-Dawley 系雄ラット、5 週齢、体重 100~130g、1 群 5 匹
- 投与方法 : 一晩絶食させたラットに 0.5%CMC 水溶液に懸濁した検体を 0、200、600 及び 2000 mg/kg の用量で経口投与し、投与1時間後にペントバルビタール麻酔下で後大静脈より採血した。得られた血液について以下の項目の測定を行った。  
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、平均赤血球色素量、平均赤血球色素濃度、血小板数、白血球数、白血球のディファレンシャルカウント、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間  
また、採取した血液の一部から得た血漿中のヘモグロビン濃度を測定し、溶血度を評価した。
- 結果 : 検体投与群の血液学的検査項目値はいずれも対照群と同等であり、検体の影響は認められなかった。対照群も含めた全群で、血漿中にヘモグロビンは検出されず、溶血は認められなかった。

以上の結果より、検体は消化器系に対して抑制作用を示唆したが、その発現用量は 2000 mg/kg と極めて高いものであった。中枢神経系、循環器系、腎機能及び血液系への作用を検討した結果、いずれにおいても、検体投与の影響を認めなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

「マウス及びラットにおける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	作用量 (mg/kg)	無作用量 (mg/kg)	結果の概要
中 枢 神 経 系	一般状態 [Irwin 法] (雌雄マウス)	経口 (0.5%CMC 水溶液)	0、200、600、 2000	3	>2000	2000	検体の影響なし
	一般状態 [機能観察総合 評価法] (雄ラット)	経口 (0.5%CMC 水溶液)	0、200、600、 2000	5	>2000	2000	検体の影響なし
	ヘキソバルビタ ール睡眠 (雄マウス)	経口 (0.5%CMC 水溶液)	0、200、600、 2000	8	>2000	2000	検体の影響なし
循 環 器 系	血圧、心拍数 (雄ラット)	経口 (0.5%CMC 水溶液)	0、200、600、 2000	5	>2000	2000	検体の影響なし
消 化 器	小腸炭末輸送 能 (雄マウス)	経口 (0.5%CMC 水溶液)	0、200、600、 2000	8	2000	600	2000mg/kg の投与群で炭 末輸送能の抑制が認めら れた。
腎 機 能	尿量、尿中電解 質排泄量 (雄ラット)	経口 (0.5%CMC 水溶液)	0、200、600、 2000	5	>2000	2000	検体の影響なし
血 液 系	赤血球、白血 球、血小板、凝 固能	経口 (0.5%CMC 水溶液)	0、200、600、 2000	5	>2000	2000	検体の影響なし
	溶血性	経口 (0.5%CMC 水溶液)	0、200、600、 2000	5	>2000	2000	検体の影響なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(15) その他

1) 雌性 F-344 ラットの甲状腺関連ホルモン濃度および肝薬物代謝酵素に対する影響

(資料 T-26-1)

試験機関: 日本農薬㈱

報告書作成年: 2005 年

目的 : 各種の反復経口投与毒性試験において、検体の投与による甲状腺への影響が認められた。本試験は、ラットにおける血清中の甲状腺関連ホルモン濃度および甲状腺ホルモンの代謝に關与する肝薬物代謝酵素の誘導に關する検体の影響を調べることを目的とした。

検体の純度 : %

供試動物 : Fischer系ラット(雌)、1 群 20 匹、開始時 6 週齡。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

以上の結果、検体投与により UDP-GT 活性の誘導が認められたことは、T4 代謝の亢進による血中甲状腺ホルモンの代謝亢進を示唆するが、同酵素の誘導剤で認められるべき血清 T4 および T3 濃度の減

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

少を伴わずに TSH 濃度が増加していたことから、甲状腺への影響は肝の酵素誘導によるフィードバックメカニズムだけでは十分に説明できないと考えられた。T3 および T4 がともに増加し、TSH はそれらに遅れて増加していたことから、何らかの形で甲状腺が刺激された可能性も推察される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

2) *in vitro*におけるヨードサイロニン脱ヨード酵素 type 1 に対する影響 (資料 T-26-2)

試験機関: Bayer CropScience (ドイツ)

報告書作成年: 2005 年

目的 : 各種の反復経口投与毒性試験において、検体の投与による甲状腺への影響が認められた。甲状腺ホルモン代謝、特にT4 からT3 への活性化酵素であるヨードサイロニン脱ヨード酵素type 1 に対する検体の影響を調べることを目的とした。

検体の純度 : %

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

以上の結果より、検体が肝臓の 5' 脱ヨード酵素 type 1 の阻害を通じ甲状腺ホルモンの恒常性維持に影響を及ぼすことはないことが示唆される。

ヨードベンゼン誘導体、例えばイオパノ酸およびエリスロシンなどは、type 1 の 5' 脱ヨード酵素とともに type 2 酵素に対しても阻害作用がある。従って、今回の結果から、検体が 5' 脱ヨード酵素 type 2 に対しても阻害作用を示さないと推測される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

## 2. 原体混在物及び代謝物

### 1) 急性経口毒性試験

#### ① 代謝物〇〇のラットにおける急性経口毒性試験

(資料T-27)

試験機関： 日本農薬株

報告書作成年： 2004 年 [GLP 対応]

検体の純度 :            %

供試動物 :            Sprague-Dawley 系ラット、9-10 週齢、体重: 雌 171~185g、1 群雌 6 匹

観察期間 :            14 日間観察

投与方法 :            検体を 0.5% カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液に懸濁し、毒性等級法に従い経口投与した。投与約 17 時間前より投与 3 時間後まで絶食した。

観察・検査項目 :    中毒症状及び生死を 14 日間観察した。試験終了時に全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結 果                    :

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	>2000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び 消失時間	症状発現例なし
毒性兆候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000

検体投与に起因する中毒症状は認められなかった。剖検所見に変化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日本農薬株式会社にある。

② 代謝物××のラットにおける急性経口毒性試験

(資料T-28)

試験機関：日本農薬(株)

報告書作成年：2004年[GLP対応]

検体の純度： %

供試動物： Sprague-Dawley系ラット、9-10週齢、体重；雌178.5～188.5g、1群雌6匹

観察期間： 14日間観察

投与方法： 検体を0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液に懸濁し、毒性等級法に従い経口投与した。投与約17時間前より投与3時間後まで絶食した。

観察・検査項目： 中毒症状及び生死を14日間観察した。試験終了時に全生存動物について組織の肉眼的病理検査を実施した。

結 果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	>2000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び 消失時間	投与30分後から発現 投与1日後に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000

中毒症状として、軟便、及び肛門周囲の被毛汚染が観察された。

剖検所見に検体投与に起因すると考えられる変化はなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

2) 復帰突然変異性

① 代謝物〇〇の細菌を用いる復帰突然変異試験

(資料T-29)

試験機関： 日本農薬株

報告書作成年： 2004 年[GLP 対応]

検体純度 : %

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* WP2 *uvrA* 株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系(S9 Mix)の存在下及び非存在下でプレインキュベーション法によって変異原性を検定した。  
検体はジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解し、用量設定試験では 1.22～5000 $\mu$ g/プレート の範囲の 7 用量で、本試験の代謝活性化系の非存在下では 1.71～1250 $\mu$ g/プレート、代謝活性化系の存在下では 6.86～5000 $\mu$ g/プレートの範囲の各 7 用量で実施した。試験は 3 連制とした。

用量設定根拠 :

試験結果 : 結果を次表に示した。用量設定試験及び本試験の 2 回の試験において検体は復帰変異コロニー数の計数が可能であった用量範囲で代謝活性化系を用いない場合及び用いる場合の何れにおいても陰性対照と比較して復帰変異コロニー数を明らかに増加させなかった。一方、陽性対照として用いた 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド(AF-2)、2-ニトロフルオレン(2-NF)、アジ化ナトリウム( $\text{NaN}_3$ )、9-アミノアクリジン(9-AA)及び 2-アミノアントラセン(2-AA)ではすべての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

用量設定試験

(表中の数値は3反復の平均値)

薬物	用量 ( $\mu\text{g}$ /プレート)	S-9Mixの 有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			WP2 <sub>uvrA</sub>	TA100	TA1535	TA98	TA1537	
対照 (DMSO)		-	21	106	11	28	7	
検体	1.22	-	17	106	7	16	4	
	4.88	-	24	100	8	13	5	
	19.5	-	19	117	9	21	7	
	78.1	-	24	109	7	18	3	
	313	-	18 <sup>c</sup>	105 <sup>c</sup>	10 <sup>c</sup>	16 <sup>c</sup>	5 <sup>c</sup>	
	1250	-	* <sup>c</sup> \$	* <sup>c</sup> \$	* <sup>c</sup> \$	* <sup>c</sup> \$	* <sup>c</sup> \$	
	5000	-	* <sup>c</sup> \$	* <sup>c</sup> \$	* <sup>c</sup> \$	* <sup>c</sup> \$	* <sup>c</sup> \$	
対照 (DMSO)		+	25	113	11	30	6	
検体	1.22	+	27	117	6	25	4	
	4.88	+	24	108	8	22	5	
	19.5	+	23	105	7	21	5	
	78.1	+	26	97	7	19	5	
	313	+	25	102	9	26	8	
	1250	+	25 <sup>c</sup>	114 <sup>c</sup>	10 <sup>c</sup>	29 <sup>c</sup>	4 <sup>c</sup>	
	5000	+	* <sup>c</sup> \$	* <sup>c</sup> \$	* <sup>c</sup> \$	* <sup>c</sup> \$	* <sup>c</sup> \$	
陽性 対照	AF-2	0.01	-	—	459	—	—	—
	AF-2	0.02	-	320	—	—	—	—
	NaN <sub>3</sub>	0.5	-	—	—	268	—	—
	2-NF	1	-	—	—	—	207	—
	9-AA	80	-	—	—	—	—	574
	2-AA	0.5	+	—	—	—	241	—
	2-AA	1	+	—	607	—	—	—
	2-AA	2	+	—	—	306	—	133
	2-AA	10	+	719	—	—	—	—

\* : 結晶析出のためコロニー数の測定不能。— : 試験を実施せず。

<sup>c</sup> : 結晶析出。

\$ : 結晶析出のため生育阻害の観察不能。

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-NF: 2-ニトロフルオレン

NaN<sub>3</sub>: アジ化ナトリウム

9-AA: 9-アミノアクリジン

2-AA: 2-アミノアントラセン

AF-2、9-AA及び2-AAはDMSOに、NaN<sub>3</sub>は蒸留水に溶解して使用。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

本試験

(表中の数値は3反復の平均値)

薬物	用量 ( $\mu\text{g}$ /プレート)	S-9Mixの 有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			WP2 <sub>uvrA</sub>	TA100	TA1535	TA98	TA1537	
対照 (DMSO)		-	25	99	8	28	5	
検体	1.71	-	25	104	7	18	4	
	5.14	-	26	97	8	19	6	
	15.4	-	21	100	9	20	4	
	46.3	-	26	104	7	17	3	
	139	-	24 <sup>c</sup>	99 <sup>c</sup>	9 <sup>c</sup>	17 <sup>c</sup>	5 <sup>c</sup>	
	417	-	15 <sup>c</sup>	114 <sup>c</sup>	6 <sup>c</sup>	21 <sup>c</sup>	5 <sup>c</sup>	
	1250	-	* <sup>c</sup> \$	* <sup>c</sup> \$	* <sup>c</sup> \$	* <sup>c</sup> \$	* <sup>c</sup> \$	
対照 (DMSO)		+	28	95	7	27	6	
検体	6.86	+	27	107	7	25	6	
	20.6	+	27	107	8	20	7	
	61.7	+	24	108	9	28	6	
	185	+	26	119	6	27	5	
	556	+	25 <sup>c</sup>	109 <sup>c</sup>	6 <sup>c</sup>	25 <sup>c</sup>	6 <sup>c</sup>	
	1670	+	23 <sup>c</sup>	112 <sup>c</sup>	8 <sup>c</sup>	20 <sup>c</sup>	4 <sup>c</sup>	
	5000	+	* <sup>c</sup> \$	* <sup>c</sup> \$	* <sup>c</sup> \$	* <sup>c</sup> \$	* <sup>c</sup> \$	
陽性 対照	AF-2	0.01	-	-	418	-	-	-
	AF-2	0.02	-	309	-	-	-	-
	NaN <sub>3</sub>	0.5	-	-	-	287	-	-
	2-NF	1	-	-	-	-	205	-
	9-AA	80	-	-	-	-	-	583
	2-AA	0.5	+	-	-	-	177	-
	2-AA	1	+	-	245	-	-	-
	2-AA	2	+	-	-	572	-	118
	2-AA	10	+	721	-	-	-	-

\* : 結晶析出のためコロニー数の測定不能。- : 試験を実施せず。

<sup>c</sup> : 結晶析出。

\$ : 結晶析出のため生育阻害の観察不能。

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-NF: 2-ニトロフルオレン

NaN<sub>3</sub>: アジ化ナトリウム

9-AA: 9-アミノアクリジン

2-AA: 2-アミノアントラセン

AF-2、9-AA及び2-AAはDMSOに、NaN<sub>3</sub>は蒸留水に溶解して使用。

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と判断される

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

② 代謝物××の細菌を用いる復帰突然変異試験

(資料T-30)

試験機関：日本農薬株

報告書作成年：2004年[GLP対応]

検体純度： %

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* WP2 *uvrA* 株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系(S9 Mix)の存在下及び非存在下でプレインキュベーション法によって変異原性を検定した。  
検体はジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解し、用量設定試験では 1.22～5000µg/プレート の範囲の 7 用量で、サルモネラ菌を用いた本試験では 3.86～313µg/プレート の範囲の 5 用量で、大腸菌を用いた本試験では 6.86～5000µg/プレート の範囲の 7 用量で実施した。試験は 3 連制とした。

用量設定根拠：

試験結果： 結果を次表に示した。用量設定試験及び本試験の 2 回の試験において検体は復帰変異コロニー数の計数が可能であった用量範囲で代謝活性化系を用いない場合及び用いる場合の何れにおいても陰性対照と比較して復帰変異コロニー数を明らかに増加させなかった。一方、陽性対照として用いた 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド(AF-2)、2-ニトロフルオレン(2-NF)、アジ化ナトリウム(NaN<sub>3</sub>)、9-アミノアクリジン(9-AA)及び 2-アミノアントラセン(2-AA)ではすべての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

用量設定試験

(表中の数値は3反復の平均値)

薬物	用量 ( $\mu\text{g}$ /プレート)	S-9Mixの 有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			WP2uvrA	TA100	TA1535	TA98	TA1537	
対照 (DMSO)		-	31	136	10	20	4	
検体	1.22	-	26	116	7	16	3	
	4.88	-	26	120	7	19	4	
	19.5	-	30	117	6	19	3	
	78.1	-	27	126	6	12	4	
	313	-	27	126#	8#	16#	4#	
	1250	-	36 <sup>c</sup>	118# <sup>c</sup>	4# <sup>c</sup>	18# <sup>c</sup>	3# <sup>c</sup>	
	5000	-	* <sup>c</sup>	*# <sup>c</sup>	*# <sup>c</sup>	*# <sup>c</sup>	*# <sup>c</sup>	
対照 (DMSO)		+	32	128	12	29	6	
検体	1.22	+	29	121	8	25	7	
	4.88	+	28	124	9	29	6	
	19.5	+	29	120	10	26	9	
	78.1	+	31	127	10	26	6	
	313	+	33	114#	6#	23#	6#	
	1250	+	32	105#	4#	23#	6#	
	5000	+	* <sup>c</sup> \$	* <sup>c</sup> \$	* <sup>c</sup> \$	* <sup>c</sup> \$	* <sup>c</sup> \$	
陽性 対照	AF-2	0.01	-	-	616	-	-	-
	AF-2	0.02	-	373	-	-	-	-
	NaN <sub>3</sub>	0.5	-	-	-	258	-	-
	2-NF	1	-	-	-	-	212	-
	9-AA	80	-	-	-	-	-	672
	2-AA	0.5	+	-	-	-	237	-
	2-AA	1	+	-	840	-	-	-
	2-AA	2	+	-	-	246	-	141
	2-AA	10	+	398	-	-	-	-

\* : 結晶析出のためコロニー数の測定不能。- : 試験を実施せず。

# : 生育阻害が認められた。\$ : 結晶析出のため生育阻害の観察不能

<sup>c</sup> : 結晶析出。

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-NF: 2-ニトロフルオレン

NaN<sub>3</sub>: アジ化ナトリウム

9-AA: 9-アミノアクリジン

2-AA: 2-アミノアントラセン

AF-2、9-AA及び2-AAはDMSOに、NaN<sub>3</sub>は蒸留水に溶解して使用。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

本試験

(表中の数値は3反復の平均値)

薬物	用量 ( $\mu\text{g}$ /プレート)	S-9Mixの 有無	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基置換型		フレームシフト型		
			TA100	TA1535	TA98	TA1537	
対照 (DMSO)		-	133	10	28	7	
検体	3.86	-	143	6	27	6	
	11.6	-	144	8	27	4	
	34.7	-	129	8	21	7	
	104	-	129	6	23	7	
	313	-	114#	8#	20#	3#	
対照 (DMSO)		+	125	8	32	8	
検体	3.86	+	137	8	32	8	
	11.6	+	133	7	34	10	
	34.7	+	141	6	34	7	
	104	+	154	7	35	9	
	313	+	129#	6#	28#	4#	
陽性 対照	AF-2	0.01	-	557	-	-	-
	NaN <sub>3</sub>	1	-	-	246	-	-
	2-NF	0.5	-	-	-	240	-
	9-AA	80	-	-	-	-	646
	2-AA	0.5	+	-	-	212	-
	2-AA	1	+	933	-	-	-
	2-AA	2	+	-	255	-	131

-: 試験を実施せず。

#: 生育阻害が認められた。

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

2-NF: 2-ニトロフルオレン

NaN<sub>3</sub>: アジ化ナトリウム

9-AA: 9-アミノアクリジン

2-AA: 2-アミノアントラセン

AF-2、9-AA及び2-AAはDMSOに、NaN<sub>3</sub>は蒸留水に溶解して使用。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

本試験

(表中の数値は3反復の平均値)

薬物	用量 ( $\mu\text{g}$ /プレート)	S-9Mixの 有無	復帰変異コロニー数/プレート	
			塩基置換型	
			WP2 $uvrA$	
対照 (DMSO)		-	17	
検体	6.86	-	19	
	20.6	-	16	
	61.7	-	21	
	185	-	15	
	556	-	18 <sup>c</sup>	
	1670	-	14 <sup>c</sup>	
	5000	-	* <sup>c</sup>	
対照 (DMSO)		+	25	
検体	6.86	+	19	
	20.6	+	19	
	61.7	+	17	
	185	+	18	
	556	+	21 <sup>c</sup>	
	1670	+	19 <sup>c</sup>	
	5000	+	* <sup>c</sup> \$	
陽 性 対 照	AF-2	-	366	
	2-AA	+	447	

\* : 結晶析出のためコロニー数の測定不能。- : 試験を実施せず。

\$ : 結晶析出のため生育阻害の観察不能。

<sup>c</sup> : 結晶析出。

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

AF-2 及び 2-AA は DMSO に溶解して使用。

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と判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

### 3. 製剤

#### 1) フルベンジアミド水和剤

##### ① ラットにおける急性経口毒性試験

(資料T-31)

試験機関: (株)ボゾリサーチセンター

報告書作成年: 2003年[GLP 対応]

検体の純度 : 20%顆粒水和剤

供試動物 : Sprague-Dawley 系ラット(雌)、8 週齢、体重: 184~198g、1 群雌 6 匹

観察期間 : 14 日間

投与方法 : 検体を蒸留水に懸濁し、毒性等級法に従い経口投与した。投与約 16 時間前より投与 6 時間後まで絶食した。

観察・検査項目 : 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。試験終了時に全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結果 :

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	>2000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び 消失時間	症状発現例なし
毒性兆候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000

中毒症状は認められなかった。剖検所見に異常はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

② ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料T-32)

試験機関: (株)ボソリサーチセンター

報告書作成年: 2003 年 [GLP 対応]

検体の純度 : 20%顆粒水和剤

供試動物 : Sprague-Dawley 系ラット、8 週齢、体重; 雄 280~294g、雌 213~230g、1 群  
雌雄各 5 匹

観察期間 : 14 日間

投与方法 : 検体を蒸留水で湿らせ、背部皮膚に 24 時間塗布した。

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

結果 :

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雌雄 >2000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び 消失時間	症状発現例なし
毒性兆候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000

中毒症状は認められなかった。剖検所見に異常はみられなかった。また、投与部位の皮膚に刺激性変化及びその他の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日本農薬株式会社にある。

③ ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料T-33)

試験省略

試験省略理由： 当該農薬の剤型、使用方法等からみて、当該農薬の使用者等が経気道  
暴露を受けるおそれがないと認められるため。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

④ ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 T-34)

試験機関: (株)ボゾリサーチセンター

報告書作成年: 2003年[GLP 対応]

- 検体の純度 : 20%顆粒水和剤  
〔組成〕 フルベンジアミド原体 20.0%  
          鉱物質微粉、界面活性剤等 80.0%
- 供試動物 : 日本白色種ウサギ(雌)、17 週齢、体重: 2.90~3.22kg、一群 3 匹
- 観察期間 : 72 時間
- 投与方法 : 検体 0.5g を蒸留水で湿らせ、刈毛した動物の背部皮膚(2.5cm 四方)に適用し、半閉塞貼付した。暴露時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体は蒸留水を含ませた脱脂綿で清拭した。
- 観察項目 : 暴露終了 1、24、48 及び 72 時間後に適用部位の刺激性変化(紅斑、痂皮、浮腫)の有無等を観察し、農林水産省ガイドラインに従って採点した。
- 結 果 : 観察した刺激性変化の採点は以下の表の通りである。

項 目	最高 評点	暴露後時間(時間)			
		1	24	48	72
紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
浮 腫	4	0	0	0	0
合 計	8	0	0	0	0

表の点数は 3 匹の平均値

いずれの観察時間においても刺激性変化は認められなかった。

以上の結果から、検体はウサギの皮膚に対して刺激性を有しないと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

⑤ ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 T-35)

試験機関: (株)ボゾリサーチセンター

報告書作成年: 2003 年[GLP 対応]

検体の純度 : 20%顆粒水和剤  
〔組成〕 フルベンジアミド原体 20.0%  
          鉱物質微粉、界面活性剤等 80.0%

供試動物 : 日本白色種ウサギ(雌)、15 週齢、体重; 2.48~2.69kg、非洗眼群・洗眼群各  
          3 匹

観察期間 : 72 時間

投与方法 : 検体 0.068g(0.1mL 相当)を左眼に適用し、3 匹(洗眼群)は 30 秒後に洗眼し  
          た。3 匹(非洗眼群)については洗眼しなかった。

観察項目 : 適用 1、24、48 及び 72 時間後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、  
          Draize 法に従って採点した。

結 果 : 観察した刺激性変化の採点は次頁の表の通りである。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

項目		最高 評点	適用後時間 (時間)				
			1	24	48	72	
非洗眼群 (3匹平均)	角膜	混濁程度	4	0.67	1	0.33	0
		混濁面積	4	0.67	1	0.33	0
	虹 彩		2	0	0.33	0	0
	結膜	発 赤	3	1	1	0.67	0
		浮 腫	4	2	1	0.33	0
		分 泌 物	3	2	0.33	0	0
	合 計 <sup>a</sup>		110	13.3	11.3	3.7	0
洗眼群 (3匹平均)	角膜	混濁程度	4	0	0	0	0
		混濁面積	4	0	0	0	0
	虹 彩		2	0	0	0	0
	結膜	発 赤	3	1	1	0	0
		浮 腫	4	0.67	0	0	0
		分 泌 物	3	1.67	0	0	0
	合 計 <sup>a</sup>		110	6.7	2.0	0	0

a: Draize 法による評点(最高 110 点)

角膜では非洗眼群に軽度の混濁(程度・面積ともに評点 1)が適用 1~48 時間後に認められた。洗眼群に変化はみられなかった。

虹彩については、非洗眼群に軽度の刺激性変化(評点 1)が適用 24 時間後に認められた。洗眼群に変化はみられなかった。

結膜では非洗眼群に軽度の発赤(評点 1)及び浮腫(評点 1 又は 2)が適用 1~48 時間後に、分泌物(評点 1 又は 2)が 1 及び 24 時間後に認められた。洗眼群においては軽度の発赤(評点 1)が 1 及び 24 時間後に、浮腫(評点 1)及び分泌物(評点 1 又は 2)が 1 時間後に認められた。

これらの変化は非洗眼群では適用 72 時間後に、洗眼群では適用 48 時間後に消失した。

以上の結果から、検体はウサギの眼に対して軽度の刺激性があるものと思われる。また、洗眼効果が確認された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

⑥ モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 T-36)

試験機関：(株)ボゾリサーチセンター

報告書作成年：2003 年[GLP 対応]

検体の純度： 20%顆粒水和剤  
〔組成〕 フルベンジアミド原体 20.0%  
          鋳物質微粉、界面活性剤等 80.0%

供試動物： Hartley 系モルモット(雌)、6 週齢、体重：320～372g、検体処理群 20 匹、  
          検体非処理群 10 匹

観察期間： 48 時間

試験操作： [Buehler 法]  
          投与量設定根拠：

感 作： 左側胴部を刈毛及び剃毛し、検体の 50%蒸留水懸濁液を 6 時間閉塞貼付し  
          た。7 及び 14 日後にも同様の処置を行った。なお、非処理群には蒸留水を貼  
          付した。

惹 起： 最終感作の 2 週間後に、刈毛及び剃毛した右側胴部に検体の 50%蒸留水懸  
          濁液を 6 時間閉塞貼付した。

観察項目： 惹起 24 及び 48 時間後に適用部位の紅斑及び浮腫の有無等を肉眼的に観  
          察し、以下の基準に従い採点した。

肉眼的変化なし	0
散在性又は斑状の紅斑	1
中等度びまん性紅斑	2
強い紅斑と浮腫	3

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

結 果 : 各観察時間における感作変化が認められた動物数を下表に示す。

群		感作反応動物数								陽性率 (%)					
		24 時間後				48 時間後									
		感作 <sup>a</sup>	惹起	皮膚反応評点				計 <sup>a</sup>	皮膚反応評点				計 <sup>a</sup>		
0	1			2	3	0	1		2	3					
検体	処理											24 時間後	48 時間後		
				50%検体	50%検体	20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20
		蒸留水	50%検体	10	0	0	0	-/10	10	0	0	0	-/10	—	—
陽性対照 <sup>c</sup>	処理	1% DNCB <sup>b</sup>	0.25% DNCB	0	0	3	7	10/10	0	1	5	4	10/10	100	100
			エタノール	10	0	0	0	-/10	10	0	0	0	-/10	—	—
	非処理	エタノール	0.25% DNCB	5	0	0	0	-/5	5	0	0	0	-/5	—	—
			エタノール	5	0	0	0	-/5	5	0	0	0	-/5	—	—

a: 感作反応動物数/供試動物数

b: 2,4-ジニトロクロロベンゼン

c: 株博ポリサーチセンターにおいて2002年12月27日~2003年4月10日に実施した試験

検体処理群及び非処理群ともに、すべての動物に皮膚反応は認められなかった。一方、陽性対照処理群においては全動物に明瞭な皮膚反応が認められた。

以上の結果から、検体のモルモットにおける皮膚感作性は陰性であると判断する。