

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.8 生体の機能に及ぼす影響

8.8.1 生体の機能に及ぼす影響に関する試験 (資料 No. T-6.1、T-6.2、T-6.3)

試験機関 Huntingdon Life Sciences
報告書作成年 2003年 [GLP 対応]

1) 中枢神経系に対する作用

① マウスにおける一般症状

検体純度：

供試動物：ICR系SPFマウス、雄、投与時6週齢、体重21～25g、1群4匹

試験方法：検体を0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液に懸濁し、20 mL/kgの投与容量で0、200、600及び2000 mg/kgの用量を単回経口投与し、投与後30分、90分、150分、300分及び24時間後にマウスの一般症状をIrwinの方法に従って観察した。また、死亡及び毒性症状を投与後7日間観察した。

試験結果：いずれの投与群のいずれの動物においても一般症状に異常は認められず、また死亡も毒性症状も認められなかった。

2) ラットの呼吸器系に対する作用

検体純度：

供試動物：Wiatar系ラット、雄、投与時6週齢、体重159～200g、1群8匹

試験方法：検体を0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液に懸濁し、20 mL/kgの投与容量で0、200、600及び2000 mg/kgの用量を単回経口投与し、呼吸数、呼吸量及び分時換気量を投与前、投与後30分、90分、150分及び300分に測定した。比較対照として硫酸モルフィン、200 mg/kgを同様に投与し、測定した。

試験結果：いずれの投与群のいずれの動物においても呼吸数、呼吸量及び分時換気量に対して影響は認められなかった。一方、比較対照の硫酸モルフィンでは呼吸数、呼吸量及び分時換気量の有意な減少が認められた。

3) イヌの循環器系に対する作用

検体純度：

供試動物：ビーグル犬、雌雄各2頭、投与時9ヶ月～1.5年、体重11.3～12.9 kg

試験方法：検体をゼラチンカプセルに封入し0、200、600及び1000 mg/kgの用量の順に漸増経口投与し、テレメトリーモニターを用いて血圧、心拍数及び心電図第Ⅱ誘導を投与前、投与後0.5、1、2、4、6、8、10及び12時間に測定した。

試験結果：投与に起因すると考えられる臨床症状は認められなかった。

血圧：200及び600 mg/kgの投与による血圧への影響はなかった。1000 mg/kg投与の6時間後までの間に平均血圧が僅かながら有意に低下したがその後12時間後までの間では低下しなかったことから軽微な影響と考えられた。

心拍数：投与による心拍数への影響は認められなかった。

心電図：最高用量(1000 mg/kg)の急性暴露後に心室の再分極に対する影響はなかったが投与後6時間までの間にPR間隔の有意な延長が見られた。200及び600 mg/kg投与群では影響はみられなかった。

「生体の機能に及ぼす影響に関する試験」の総括表

試験項目 (試験動物)	投与経路 (溶媒)	投与量 (mg/kg)	動物数 /1群	無作用量 (mg/kg)	作用量 (mg/kg)	結果の概要
1.中枢神経系 一般症状 Irwin法 (マウス)	経口 (0.5%CMC)	0, 200, 600 2000	♂ 4	2000	>2000	投与による影響なし
2.呼吸,循環器系 1) 呼吸数 呼吸量 分時換気量 (ラット)	経口 (0.5%CMC)	0, 200, 600 2000	♂ 8	2000	>2000	投与による影響なし
2) 心電図 血圧 心拍数 (イヌ)	経口 (カプセル)	0, 200, 600, 1000を漸増 投与	♂ 2 ♀ 2	600	1000	毒性症状は見られなかった。 1000mg/kgの投与後血圧の低下及び心電図PR間隔の延長が見られた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.9 毒性発現機序検討試験

8.9.1 精巢毒性発現機序検討試験

8.9.1.1

(資料 No. T-7.1)

試験機関 (財)残留農薬研究所
報告書作成年 2007年

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.9.1.2

(資料 No.T-7.2)

試験機関 石原産業株式会社
報告書作成年 2007年

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.9.1.3

(資料 No.T-7.3)

試験機関 石原産業株式会社
(東洋紡績株式会社)
報告書作成年 2007年

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.9.1.4

(資料 No. T-7.4)

試験機関 石原産業中央研究所

報告書作成年 2007 年

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.9.2 繁殖毒性機序検討試験

8.9.2.1

(資料 No. T-7.5)

試験機関 (財)残留農薬研究所
報告書作成年 2006 年

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.9.3 胎児毒性機序検討試験

8.9.3.1

(資料 No. T-7.6)

試験機関 石原産業中央研究所
報告書作成年 2007年

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.9.3.2

(資料 No. T-7.7)

試験機関 第一化学薬品株式会社
報告書作成年 2007年

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.9.3.3

(資料 No. T-7.8)

試験機関	石原産業中央研究所
報告書作成年	2007年

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.10 原体混在物及び代謝物毒性

8.10.1 のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 No. TM-1)

試験機関	KRICT
報告書作成年	2006年 [GLP 対応]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.10.2 の細菌を用いる復帰突然変異試験 (資料 No. TM-2)

試験機関 KRICT
報告書作成年 2006年 [GLP 対応]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.10.3 のチャイニーズハムスター肺線維芽細胞 (CHL)を用いた
in vitro 染色体異常試験 (資料 No. TM-3)

試験機関 KRICT
報告書作成年 2006年 [GLP 対応]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

染色体異常試験 (連続処理法)

試験物質	薬液濃度 ($\mu\text{g/ml}$)	処理時間 (時間)	S9 Mix	相対 増殖率 (%)	観察細胞数	数的異常 細胞数	ギャップ		構造異常数		構造異常細胞数		判定	
							切断	交換	切断	交換	染色体型	染色体型		染色体型

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.10.4 のマウスを用いる小核試験 (資料 No. TM-4)

試験機関	KRICT
報告書作成年	2006 年 [GLP 対応]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.10.6 の細菌を用いる復帰突然変異試験 (資料 No.TM-6)

試験機関	KRICT
報告書作成年	2006年 [GLP 対応]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.10.7 のチャイニーズハムスター肺線維芽細胞 (CHL)を用いた
in vitro 染色体異常試験 (資料 No. TM-7)

試験機関 KRICT
報告書作成年 2006年 [GLP 対応]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.10.8 のマウスを用いる小核試験 (資料 No. TM-8)

試験機関 KRICT
報告書作成年 2006年 [GLP 対応]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.10.9

のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 No. TM-9)

試験機関： KRICT
報告書作成年 2006年 [GLP 対応]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.10.10

の細菌を用いる復帰突然変異試験 (資料 No. TM-10)

試験機関 KRICT
報告書作成年 2006年 [GLP 対応]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.10.11 のチャイニーズハムスター肺腺維芽細胞 (CHL) を
用いた *in vitro* 染色体異常試験 (資料 No.TM-11)

試験機関	KRICT
報告書作成年	2006年 [GLP 対応]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

染色体異常試験 (連続処理法)

被験物質	濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	処理時間 (時間)	S9 Mix	観察細胞数	数的異常 細胞数	構造異常数				構造異常細胞数		判定	
						ギャップ	染色体型		染色体型 交換	染色体型 交換	その他		+G (ギャップ)
切斷	交換	切斷	交換										

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.10.12

のマウスを用いる小核試験 (資料 No. TM-12)

試験機関	KRICT
報告書作成年	2006年 [GLP 対応]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.11 製剤毒性

8.11.1 0.22%粒剤のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 No. TF-1.1)

試験機関 (財)残留農薬研究所
報告書作成年 2006年 [GLP 対応]

検体純度： フルセトスルフロン 0.22%粒剤
組成： フルセトスルフロン
 鋳物質微粉等

試験動物： SD系ラット、投与時 雌 8週齢、体重 1回目 203~216g、2回目 210~217g、
1群3匹×2回

試験期間： 1回投与後 14日間観察

試験方法： 検体を注射用水 (20mL/kg の容量)に懸濁して経口投与した。投与前に一晩絶食した。
本試験は毒性等級法にて実施し、開始用量は 2000 mg/kg を選択し、投与 1回目 (2000 mg/kg)及び 2回目 (2000 mg/kg)共に 3匹ずつ、計 6匹の動物を用いた。

試験項目： 中毒症状及び死亡を 14日間にわたって観察した。投与前、投与 7日及び 14日目に体重を測定した。観察終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を実施した。

試験結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌 2000 (2回試験)
LD ₅₀ (mg/kg)	雌 >2000
死亡	なし
症状	なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌 2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌 2000

観察期間中に死亡はなく、中毒症状も認められなかった。
剖検では、主要な組織・器官に特記すべき変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.11.2 0.22%粒剤のラットにおける急性経皮毒性試験 (資料 No. TF-1.2)

試験機関 (財)残留農薬研究所
報告書作成年 2006年 [GLP 対応]

検体純度: フルセトスルフロン 0.22%粒剤
組成: フルセトスルフロン
 鋳物質微粉等

試験動物: SD系ラット、投与時 雌雄共に8週齢、体重雄 283~301g、雌 220~241g、
1群雌雄5匹

試験期間: 1回投与後14日間観察

試験方法: 検体を2000mg/kgとなる様注射用水0.5mLに懸濁して剃毛した背部中央、体表面積
の10%(4×5cm)に24時間閉塞貼付した。

試験項目: 中毒症状及び死亡を14日間にわたって観察した。投与前、投与7日及び14日目に体
重を測定した。観察終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を実施した。

試験結果:

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	雌雄共 2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄共 >2000
死亡	なし
症状	なし
最大無作用量 (mg/kg)	雌雄共 2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄共 2000

観察期間中に死亡例はなく中毒症状も認められなかった。

剖検では、主要な組織および器官に特記すべき変化は認められなかった。

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石原産業株式会社にある。

8.11.3 0.22%粒剤のウサギを用いた皮膚刺激性試験 (資料 No. TF-1.3)

試験機関 残留農薬研究所
報告書作成年 2006年 [GLP 対応]

検体純度： フルセトスルフロン 0.22%粒剤

組成： フルセトスルフロン

鋳物質微粉等

試験動物： ニュージーランドホワイト種ウサギ、11週齢、体重 2272～2425 g、1群雌 3匹

試験期間： 投与後 72 時間観察

投与方法： 検体 0.5 g を脱イオン水で湿らせ、刈毛した動物の背中の皮膚 (2.5 cm 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脱イオン水で洗い流した。

観察項目： 暴露終了後 1, 24, 48 及び 72 時間後に適用部分の刺激性変化 (紅斑、痂皮、浮腫) の有無等を観察し、農薬の毒性試験指針 (12 農産第 8147 号, 2-1-4, 2000 年) に従って採点した。

試験結果： 観察した刺激性変化の採点は以下の表の通りである。

項目	最高評点*	暴露後時間			
		1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
紅斑/痂皮	4	0	0	0	0
浮腫	4	0	0	0	0
合計		0	0	0	0

注) 表の点数は 3 匹の平均値である。*: 判定基準の最高評点

観察期間を通していずれの動物にも刺激性変化は認められなかった。

以上の結果から、0.22%粒剤はウサギの皮膚に対して刺激性はないと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.11.4 0.22%粒剤のウサギを用いた眼刺激性試験 (資料 No. TF-1.4)

試験機関 残留農業研究所
報告書作成年 2006年 [GLP 対応]

検体純度： フルセトスルフロン 0.22%粒剤

組成： フルセトスルフロン
鋳物質微粉等

試験動物： ニュージーランドホワイト種ウサギ、11週齢、体重 2175～2529 g、1群雌 3匹

試験期間： 投与後 72 時間観察

投与方法： 検体 0.1 g を 6 匹の左眼に適用し、洗眼群 (3 匹)では投与 30 秒後に微温湯で 30 秒間洗浄した。

観察項目： 適用後 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、農薬の毒性試験指針 (12 農産第 8147 号, 2-1-5, 2000 年)に従って採点した。

試験結果： 観察した刺激性変化の採点結果を表に示す。

非洗眼群及び洗眼群ともに、試験期間を通していずれの動物にも角膜及び虹彩の刺激性変化は認められなかった。結膜の刺激性変化は、非洗眼群では 24 時間後まで認められて 48 時間後には回復し、洗眼群では 1 時間後に認められたが 24 時間後には回復した。以上の結果から、0.22%粒剤はウサギの眼に対して最小の刺激性があると判断された。また、投与 30 秒後の洗眼による明確な効果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石原産業株式会社にある。

表 眼の反応評価成績（非洗眼群）

動物 番号	観察項目	最高 評点	適用後時間			
			1時間	24時間	48時間	72時間
1	角膜					
	A.程度	4	0	0	0	0
	B.範囲	4	0	0	0	0
	A×B×5	80	0	0	0	0
	虹彩					
	A.程度	2	0	0	0	0
	A×5	10	0	0	0	0
	結膜					
	A.発赤	3	1	1	0	0
	B.浮腫	4	1	0	0	0
C.分泌物	3	2	0	0	0	
(A+B+C)×2	20	8	2	0	0	
合計スコア	110	8	2	0	0	
2	角膜					
	A.程度	4	0	0	0	0
	B.範囲	4	0	0	0	0
	A×B×5	80	0	0	0	0
	虹彩					
	A.程度	2	0	0	0	0
	A×5	10	0	0	0	0
	結膜					
	A.発赤	3	1	1	0	0
	B.浮腫	4	1	0	0	0
C.分泌物	3	1	0	0	0	
(A+B+C)×2	20	6	2	0	0	
合計スコア	110	6	2	0	0	
3	角膜					
	A.程度	4	0	0	0	0
	B.範囲	4	0	0	0	0
	A×B×5	80	0	0	0	0
	虹彩					
	A.程度	2	0	0	0	0
	A×5	10	0	0	0	0
	結膜					
	A.発赤	3	1	1	0	0
	B.浮腫	4	1	0	0	0
C.分泌物	3	2	0	0	0	
(A+B+C)×2	20	8	2	0	0	
合計スコア	110	8	2	0	0	
平均合計スコア		110	7.3	2.0	0.0	0.0

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 眼の反応評価成績 (洗眼群)

動物 番号	観察項目	最高 評点	適用後時間			
			1時間	24時間	48時間	72時間
1	角膜					
	A.程度	4	0	0	0	0
	B.範囲	4	0	0	0	0
	A×B×5	80	0	0	0	0
	虹彩					
	A.程度	2	0	0	0	0
	A×5	10	0	0	0	0
	結膜					
	A.発赤	3	1	0	0	0
	B.浮腫	4	1	0	0	0
C.分泌物	3	1	0	0	0	
(A+B+C)×2	20	6	0	0	0	
合計スコア	110	6	0	0	0	
2	角膜					
	A.程度	4	0	0	0	0
	B.範囲	4	0	0	0	0
	A×B×5	80	0	0	0	0
	虹彩					
	A.程度	2	0	0	0	0
	A×5	10	0	0	0	0
	結膜					
	A.発赤	3	1	0	0	0
	B.浮腫	4	1	0	0	0
C.分泌物	3	2	0	0	0	
(A+B+C)×2	20	8	0	0	0	
合計スコア	110	8	0	0	0	
3	角膜					
	A.程度	4	0	0	0	0
	B.範囲	4	0	0	0	0
	A×B×5	80	0	0	0	0
	虹彩					
	A.程度	2	0	0	0	0
	A×5	10	0	0	0	0
	結膜					
	A.発赤	3	1	0	0	0
	B.浮腫	4	1	0	0	0
C.分泌物	3	1	0	0	0	
(A+B+C)×2	20	6	0	0	0	
合計スコア	110	6	0	0	0	
平均合計スコア		110	6.7	0.0	0.0	0.0

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.11.5 0.22%粒剤のモルモットにおける皮膚感作性試験 (資料 No. TF-1.5)

試験機関 残留農薬研究所
報告書作成年 2006年 [GLP 対応]

検体純度： フルセトスルフロロン 0.22%粒剤
組成： フルセトスルフロロン
 鉍物質微粉等

試験動物： ハートレイ系雌モルモット、7週齢、1群 20 または 10 匹、体重 381~494 g

試験期間： 感作開始から惹起後の観察終了まで 31 日間

試験方法： 予備試験によって感作及び惹起に貼付適用する検体濃度を定め、Buehler 法に準じて試験を行った。感作及び惹起は投与前日にそれぞれ動物の左肩甲部ならびに腹側部の適用部を剃毛し、いずれも検体 0.2 mL を 6 時間適用した。

投与量設定根拠： 検体の 25 及び 50% を 6 時間貼付適用した結果、いずれの濃度においても皮膚反応は認められなかったため 50% を感作ならびに惹起濃度とした。なお、陽性対照の DNCB (2,4-dinitrochlorobenzene) は、1% を感作濃度、0.1% を惹起濃度とした。

感 作： 検体の 50% 液 0.2 mL を 2 cm 角のリント布に含ませ、7 日間隔で 3 回、夫々 6 時間貼付適用した。

惹 起： 最終感作の 2 週間後に検体の 50% 液 0.2 mL を 2 cm 角のリント布に含ませ 6 時間貼付適用した。なお、DNCB も同様の方法 (濃度以外) で適用した。

試験項目及び試験結果：

皮膚反応： 惹起貼付除去 24 及び 48 時間後に誘発部位を観察し、その皮膚反応を貼付部位毎に以下の基準に従って採点し、群平均評点を算出すると共に、検体群と対照群との皮膚反応の程度及び頻度を比較して感作陽性反応動物数ならびに陽性率を求めた。なお、評点 1 以上を感作陽性とした。

皮膚反応の評価基準

肉眼的に変化なし	0
散在性または斑状の紅斑	1
中等度彌慢性の紅斑	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石原産業株式会社にある。

結果を次表に示した。

検体感作群では惹起後の何れの時間及び何れの動物においても皮膚反応は認められなかった。一方で、陽性対照の DNCB (2,4-dinitrochlorobenzene)は全動物に明瞭な皮膚反応が認められた。

結 論： 以上の結果から本検体はモルモットの皮膚に対する感作性は陰性であると判断した。

表 皮膚感作性試験成績

	試験群		供試動物数	皮膚反応評点	感作反応動物数		陽性動物数	陽性率 (%)
	貼付濃度				惹起後の時間			
	感作	惹起			24	48		
検体	50%	50%	20	0	20	20	0/20	0
				1	0	0		
				2	0	0		
				3	0	0		
	0% (注射用水) (陰性対照)	50%	10	0	10	10	0/10	0
				1	0	0		
2				0	0			
陽性対照	1%	0.1%	10	0	0	0	10/10	100
				1	2	3		
				2	8	7		
				3	0	0		
	0% (80%イソ-ル) (陰性対照)	0.1%	5	0	5	5	0/5	0
				1	0	0		
2				0	0			
				3	0	0		

陽性対照：2,4-dinitrochlorobenzene

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.11.6 0.44%ジャンボ剤 (粒剤)のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 No. TF-2.1)

試験機関 ボゾリサーチセンター
報告書作成年 2008年 [GLP 対応]

検体純度： フルセトスルフロロン 0.44%ジャンボ剤 (粒剤)

組成： フルセトスルフロロン
 鋳物質微粉等

供試動物： SD系ラット、8週齢、体重 191～194 g、1群雌 3匹

観察期間： 14日間観察

試験方法： 毒性等級法

投与方法： 検体を蒸留水に懸濁 (投与容量は 10 mL/kg 体重)して投与した。投与前に一晚 (16時間程度)絶食した。被験物質の急性経口毒性は極めて弱いと予想されることから、開始投与量を 2000 mg/kg を選択した。毒性等級法の手順に従い、第2段階の投与量も 2000 mg/kg を選択した。

観察・検査項目： 中毒症状及び生死を 14 日間にわたって観察した。投与前、投与後 1、3、7、14 日目に体重を測定した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

試験結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	2000
LD ₅₀ (mg/kg)	> 2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡動物なし
症状発現時間及び消失時間	異常なし
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	> 2000
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	> 2000

投与に起因した中毒症状は認められなかった。

剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.11.7 0.44%ジャンボ剤 (粒剤)のラットにおける急性経皮毒性試験 (資料 No. TF-2.2)

試験機関 ポリリサーチセンター

報告書作成年 2008年 [GLP 対応]

検体純度: フルセトスルフロン 0.44%ジャンボ剤 (粒剤)

組成: フルセトスルフロン

鋳物質微粉等

供試動物: Crj:CD (SD)系 SPF ラット、8 週齢、体重: 雄 276~280 g、雌 220~237 g
一群雌雄各 5 匹

観察期間: 14 日間

投与方法: 検体を乳鉢にて粉碎後、個体別に所定量を1匹当たり0.2 mLの蒸留水に湿らせ、剃毛した背部皮膚 (4×5 cm : 20 cm²)に24時間閉塞貼付した。

観察・検査項目: 中毒症状および生死を14日間観察した。

体重を投与直前、投与3、7及び14日後に測定した。

試験終了時の全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。

試験結果:

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	雌雄共 2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄共 > 2000
死亡開始時間及び終了時間	雌雄共 死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	雌雄共 異常を認めず
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄共 2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄共 2000

観察期間中に死亡例はなく中毒症状も認められなかった。剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

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石原産業株式会社にある。

8.11.8 0.44%ジャンボ剤 (粒剤)のウサギを用いた皮膚刺激性試験 (資料 No. TF-2.3)

試験機関 ポゾリサーチセンター
報告書作成年 2008年 [GLP 対応]

検体純度： フルセトスルフロン 0.44%ジャンボ剤 (粒剤)

組成： フルセトスルフロン
 鋳物質微粉等

供試動物： 日本白色種ウサギ、17 週齢、雌、体重 2.85～3.17 kg、一群 3 匹

観察期間： 72 時間

投与方法： 検体投与前日に電気バリカンで背部被毛を刈毛し、油紙を裏打ちした 2.5 cm 角のリント布に検体 0.5 g を載せ、0.5 mL の注射用水で均一に湿らせて貼付した。その上を弾力性包帯及びポリエチレンフィルムテープで固定した。貼付 4 時間後、リント布を除き、注射用水で投与部位を清拭した。

観察項目： 検体の除去 1、24、48、72 時間後に、紅斑及び痂皮の形成と浮腫の形成について観察し、Draize の基準(1959 年)に従って採点、記録した。
また、紅斑及び浮腫以外の皮膚反応についても観察、記録した。

試験結果： 観察された皮膚反応の評価結果を次頁の表に示す。

検体除去 1、24、48、72 時間後の観察で、いずれの動物とも、紅斑及び浮腫などの皮膚反応は認めなかった。

また、いずれの動物にも、観察期間を通じて一般状態の異常は認めなかった。

以上の結果から、0.44%ジャンボ剤 (粒剤)はウサギの皮膚に対し無刺激であると判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表. 皮膚反応の評価点

動物 番号	項目	最高 評点	観察時間における皮膚反応評点			
			1時間	24時間	48時間	72時間
1101	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
1102	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
1103	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	12	0	0	0	0
	浮腫	12	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.11.9 0.44%ジャンボ剤 (粒剤)のウサギを用いた眼刺激性試験 (資料 No. TF-2.4)

試験機関 ポゾリサーチセンター
報告書作成年 2008 年 [GLP 対応]

検体純度： フルセトスルフロロン 0.44%ジャンボ剤 (粒剤)

組成： フルセトスルフロロン
 鋳物質微粉等

供試動物： ニュージーランド白色種ウサギ、雌、15 週齢、体重 2.23~2.42 kg、
洗眼群：3 匹、非洗眼群：3 匹

観察期間： 72 時間 (3 匹中 1 匹は 7 日間)

投与方法： 粉碎した検体 0.1 g を左眼の結膜嚢内に適用した。適用後、検体の紛失を防ぐため、約 1 秒間両眼瞼を合わせ保持した。無処置の右眼を対照眼とした。
洗眼群では、検体適用 30 秒後に 100 mL の注射用水で 30 秒間洗眼した。

観察項目： 観察は、角膜、虹彩及び結膜について、検体適用 1、24、48、72 及び 96 時間後に、その後適用 13 日後まで 1 日 1 回実施し、Draize の基準 (1959 年)及び Kay and Calandra の方法を参考に採点、評価した。また、最低 1 日 1 回、動物の一般状態を観察した。

試験結果： 観察された刺激性反応を次頁の表に示す。

非洗眼群では、検体適用により角膜の混濁、結膜の発赤、浮腫及び分泌物が全例に認められたが、いずれの反応も時間経過とともに軽減し、角膜の混濁及び結膜の発赤は検体適用 96 時間後までに、結膜の浮腫及び分泌物は検体適用 72 時間後までに全例で回復した。虹彩の刺激性反応は、観察期間を通じて認められなかった。洗眼群では、角膜の混濁及び虹彩の変化はまったく認められず、結膜の発赤、浮腫及び分泌物が全例で認められたものの検体適用 96 時間後には全例で回復した。

以上の結果から、0.44%ジャンボ剤 (粒剤)は、ウサギの眼に対して中等度の刺激性を有するものと考えられた。また、その刺激性反応は、洗眼によって軽減した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 眼の反応評価成績（非洗眼群）

動物 番号	観察項目	最高 評点	適用後時間				
			1時間	24時間	48時間	72時間	96時間
1101	角膜						
	A.程度	4	0	1	1	1	0
	B.範囲	4	0	1	1	1	0
	A×B×5	80	0	5	5	5	0
	虹彩						
	A.程度	2	0	0	0	0	0
	A×5	10	0	0	0	0	0
	結膜						
	A.発赤	3	1	1	1	1	0
	B.浮腫	4	1	1	0	0	0
C.分泌物	3	2	2	0	0	0	
(A+B+C)×2	20	8	8	2	2	0	
合計スコア	110	8	13	7	7	0	
1102	角膜						
	A.程度	4	1	1	0	0	0
	B.範囲	4	1	1	0	0	0
	A×B×5	80	5	5	0	0	0
	虹彩						
	A.程度	2	0	0	0	0	0
	A×5	10	0	0	0	0	0
	結膜						
	A.発赤	3	1	1	1	1	0
	B.浮腫	4	2	1	1	0	0
C.分泌物	3	3	2	1	0	0	
(A+B+C)×2	20	12	8	6	2	0	
合計スコア	110	17	13	6	2	0	
1103	角膜						
	A.程度	4	1	1	1	0	0
	B.範囲	4	1	1	1	0	0
	A×B×5	80	5	5	5	0	0
	虹彩						
	A.程度	2	0	0	0	0	0
	A×5	10	0	0	0	0	0
	結膜						
	A.発赤	3	1	1	1	1	0
	B.浮腫	4	2	1	0	0	0
C.分泌物	3	3	1	0	0	0	
(A+B+C)×2	20	12	6	2	2	0	
合計スコア	110	17	11	7	2	0	
平均合計スコア		110	14.0	10.7	6.7	3.7	0.0

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 眼の反応評価成績 (洗眼群)

動物 番号	観察項目	最高 評点	適用後時間				
			1時間	24時間	48時間	72時間	96時間
2101	角膜						
	A.程度	4	0	0	0	0	0
	B.範囲	4	0	0	0	0	0
	A×B×5	80	0	0	0	0	0
	虹彩						
	A.程度	2	0	0	0	0	0
	A×5	10	0	0	0	0	0
	結膜						
	A.発赤	3	1	1	1	0	0
	B.浮腫	4	2	1	0	0	0
C.分泌物	3	2	2	0	0	0	
(A+B+C)×2	20	10	8	2	0	0	
合計スコア	110	10	8	2	0	0	
2102	角膜						
	A.程度	4	0	0	0	0	0
	B.範囲	4	0	0	0	0	0
	A×B×5	80	0	0	0	0	0
	虹彩						
	A.程度	2	0	0	0	0	0
	A×5	10	0	0	0	0	0
	結膜						
	A.発赤	3	1	1	1	0	0
	B.浮腫	4	1	1	0	0	0
C.分泌物	3	2	0	0	0	0	
(A+B+C)×2	20	8	4	2	0	0	
合計スコア	110	8	4	2	0	0	
2103	角膜						
	A.程度	4	0	0	0	0	0
	B.範囲	4	0	0	0	0	0
	A×B×5	80	0	0	0	0	0
	虹彩						
	A.程度	2	0	0	0	0	0
	A×5	10	0	0	0	0	0
	結膜						
	A.発赤	3	1	1	1	1	0
	B.浮腫	4	2	1	1	0	0
C.分泌物	3	2	1	0	0	0	
(A+B+C)×2	20	10	6	4	2	0	
合計スコア	110	10	6	4	2	0	
平均合計スコア		110	9.3	6.0	6.7	2.7	0.0

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.11.10 0.44%ジャンボ剤 (粒剤)のモルモットを用いた皮膚感作性試験 (資料 No. TF-2.5)

試験機関 ポゾリサーチセンター

報告書作成年 2008年 [GLP 対応]

検体純度: フルセトスルフロン 0.44%ジャンボ剤 (粒剤)

組成: フルセトスルフロン

鋳物質微粉等

供試動物: ハートレー系白色モルモット、雌、5~6週齢、体重 325~420 g、

感作群; 1群 20匹、非感作群; 1群 10匹

観察期間: 48時間観察

試験操作: Buehler 法

投与量設定根拠; 感作 50、25、10 及び 5%の濃度に注射用水で調製した検体液 0.2 mL を 6 時間貼付し、皮膚反応を観察した。その結果、いずれの濃度においても皮膚反応は認められなかったため、感作及び惹起とも、投与可能な最大濃度であり、且つ無刺激濃度と判断された 50%を設定した。

感作; 前日に左側胸部を除毛し、注射用水で 50%に調製した検体液 0.2 mL を塗布した直径 2.5 cm のパッチを貼付し、更にその上をポリエチレンフィルムのテープで固定し、6 時間閉塞貼付した。貼付 6 時間後にパッチを除去し、注射用水で湿らせた脱脂綿で貼付部位を清拭した。上記の操作を、7 日ごとに 3 回実施した。非感作群には、注射用水 0.2 mL をパッチに塗布して閉塞貼付した。

惹起; 最終感作 14 日後、前日に除毛した右側胸部に注射用水で 50%に調製した検体液 0.2 mL を塗布した直径 2.5 cm のパッチを貼付し、更にその上をポリエチレンフィルムのテープで固定し、6 時間閉塞貼付した。貼付 6 時間後にパッチを除去し、注射用水で湿らせた脱脂綿で貼付部位を清拭した。

観察項目: 惹起貼付除去 24、48 時間後に、紅斑及び浮腫の形成について観察し、Magnusson & Kligman の基準 (1969、1970 年)に従って皮膚反応を判定した。また、それ以外の皮膚反応についても観察し、記録した。

試験結果: 観察された皮膚反応を次表に示す。

惹起貼付除去 24 及び 48 時間後の観察で、いずれの動物とも皮膚反応を認めなかった。

以上の結果から、0.44%ジャンボ剤 (粒剤)は皮膚感作性がないものと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

	群		供試動物数	皮膚反応評点	反応動物数				陽性率	
	感作	惹起			24時間後	計	48時間後	計	24時間後	48時間後
検体	50%	25%	20	0 1 2 3	20 0 0 0	0/20	20 0 0 0	0/20	0	0
対照	溶媒 (蒸留水)	25%	10	0 1 2 3	10 0 0 0	0/10	10 0 0 0	0/10	0	0

陽性対照背景データ (試験期間 2007年7月11日~9月28日)

	群		供試動物数	皮膚反応評点	反応動物数				陽性率	
	感作	惹起			24時間後	計	48時間後	計	24時間後	48時間後
DNCB	1%	0.25%	10	0 1 2 3	0 0 0 10	10/10	0 0 0 10	10/10	100	100
対照	イソノール	0.25%	5	0 1 2 3	5 0 0 0	0/5	5 0 0 0	0/5	0	0

*陽性対照の背景データとして、同施設において、2007年7月11日~9月28日に実施された1-Chloro-2,4-dinitrobenzene (DNCB)の試験結果を記載する。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.11.11 10%顆粒水和剤のマウスにおける急性経口毒性試験 (資料 No. TF-3.1)

試験機関 LG Life Sciences
報告書作成年 2005年 [GLP 対応]

検体純度： フルセトスルフロン 10%顆粒水和剤
組成： フルセトスルフロン
 鉍物質微粉、界面活性剤等

供試動物： ICR 系マウス、体重：雄 29.6～32.5 g 雌 22.0～24.7 g、一群雌雄各 10 匹

観察期間： 14 日間観察

投与方法： 検体を生理食塩水に懸濁し経口投与した。投与前に 4～5 時間絶食した。

観察・検査項目： 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。投与前、投与後 8 日目、剖検前に体重を測定した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

試験結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄共 2500
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄共 > 2500
死亡開始時間及び終了時間	雌雄共 死亡動物なし
症状発現時間及び消失時間	雌雄共 異常なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄共 > 2500
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄共 > 2500

投与による中毒症状は認められなかった。

剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.11.12 10%顆粒水和剤のマウスにおける急性経口毒性試験 (資料 No. TF-3.2)

試験機関 ポゾリサーチセンター
報告書作成年 2008年 [GLP 対応]

検体純度： フルセトスルフロン 10%顆粒水和剤
組成： フルセトスルフロン
 鋳物質微粉、界面活性剤等

供試動物： SD系ラット、8週齢、体重 184～196 g、1群雌 3匹

観察期間： 14日間観察

試験方法： 毒性等級法

投与方法： 検体を蒸留水に懸濁(投与容量は 10 mL/kg 体重)して投与した。投与前に一晚 (16時間程度)絶食した。被験物質の急性経口毒性は極めて弱いと予想されることから、開始投与量を 2000 mg/kg を選択した。毒性等級法の手順に従い、第2段階の投与量も 2000 mg/kg を選択した。

観察・検査項目： 中毒症状及び生死を 14 日間にわたって観察した。投与前、投与後 1、3、7、14 日目に体重を測定した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

試験結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	2000
LD ₅₀ (mg/kg)	> 2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡動物なし
症状発現時間及び消失時間	異常なし
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	> 2000
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	> 2000

投与に起因した中毒症状は認められなかった。

剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.11.13 10%顆粒水和剤のラットにおける急性経皮毒性試験 (資料 No. TF-3.3)

試験機関 LG Life Sciences
報告書作成年 2005年 [GLP 対応]

検体純度: フルセトスルフロン 10%顆粒水和剤
組成: フルセトスルフロン
鋳物質微粉、界面活性剤等

供試動物: CrjBgi:CD (SD)IGS ラット、体重: 雄 268~283 g、雌 203~216 g、一群雌雄各 5 匹

観察期間: 14 日間

投与方法: 検体を生理食塩水で調製、刈毛した動物の背部皮膚 (体表面積の10%)に24時間塗布した。

観察・検査項目: 中毒症状および生死を14日間観察した。

体重を投与直前、投与7及び14日後 (剖検前)に測定した。

試験終了時の全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。

試験結果:

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	雌雄共 2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄共 >2000
死亡開始時間及び終了時間	雌雄共 死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	雌雄共 異常を認めず
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄共 2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄共 2000

観察期間中に死亡例はなく中毒症状も認められなかった。剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。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石原産業株式会社にある。

8.11.14 10%顆粒水和剤のウサギを用いた皮膚刺激性試験 (資料 No. TF-3.4)

試験機関 LG Life Sciences
報告書作成年 2005 年 [GLP 対応]

検体純度： フルセトスルフロロン 10%顆粒水和剤
組成： フルセトスルフロロン
 鋳物質微粉、界面活性剤等

供試動物： ニュージーランド白色種ウサギ、雄、体重 2.5～2.9 kg、一群 6 匹

観察期間： 72 時間

投与方法： 検体投与の約 24 時間前に、電気バリカンで動物の腹側部を除毛し擦過部位及び非擦過部位を各々2箇所ずつ設け、それぞれ一方を検体貼付用、一方を対照用とした。2×3 cm のガーゼに粉碎した検体 0.5 g を載せ、少量の水で湿らせて擦過部位及び非擦過部位に貼付した。更にその上をガーゼ及び非刺激性包帯で覆い固定した。4 時間後に貼付を除去し、水を用いて皮膚に残った検体を拭き取った。

観察項目： 貼付除去 1、24、48 及び 72 時間後に、紅斑及び痂皮の形成と浮腫について観察し、Draize の基準に従って採点、記録した。

試験結果： 観察された皮膚反応を次頁の表に示す。

貼付除去 1、24、48 及び 72 時間後の観察で、いずれの動物においても検体貼付に起因すると思われる紅斑及び浮腫などの刺激性反応は認められなかった。

以上の結果から、フルセトスルフロロン 10.0%顆粒水和剤はウサギの皮膚に対し無刺激であると判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 皮膚反応の評価点

動物 番号	項目	最高 評点	検体除去後観察時間								
			擦過				非擦過				
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	
M1	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
M2	紅斑・痂皮	4	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
M3	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
M4	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
M5	紅斑・痂皮	4	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
M6	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	24	0.0	0.0	0.0	2.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	浮腫	24	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
平均	紅斑・痂皮	4	0.0	0.0	0.0	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	浮腫	4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.11.15 10%顆粒水和剤のウサギを用いた眼刺激性試験 (資料 No. TF-3.5)

試験機関	I.G Life Sciences
報告書作成年	2005年 [GLP 対応]

検体純度： フルセトスルフロン 10%顆粒水和剤
組成： フルセトスルフロン
 鋳物質微粉、界面活性剤等

供試動物： ニュージーランド白色種ウサギ、雄、体重 2.7~3.0 kg、一群 6 匹

観察期間： 72 時間

投与方法： 検体 0.1 g を右眼の結膜嚢内に適用した。適用後約 1 秒間、両眼瞼を閉じて、検体の紛失を防いだ。洗眼は行わず、無処置の左眼を対照とした。

観察項目： 検体の適用 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 の基準に従って評価した。また、1 日 1 回、動物の一般状態を観察した。

試験結果： 観察された刺激性反応を次頁の表に示す。

角膜及び虹彩の異常は認められなかった。

検体投与 1 時間後より、全例に評点 1~2 の結膜の発赤が、5/6 例に評点 1~2 の結膜の浮腫が認められたが、これらの反応は、すべて 48 時間後までにはほぼ回復した。

以上の結果から、10.0%顆粒水和剤は、ウサギの眼に対し軽度の刺激性を有するものと判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 眼の反応評価成績

動物 番号	観察項目	最高 評点	適用後時間			
			1時間	24時間	48時間	72時間
M1	角膜					
	A.程度	4	0	0	0	0
	B.範囲	4	0	0	0	0
	A×B×5	80	0	0	0	0
	虹彩					
	A.程度	2	0	0	0	0
	A×5	10	0	0	0	0
	結膜					
	A.発赤	3	2	2	0	0
	B.浮腫	4	1	0	0	0
C.分泌物	3	2	0	0	0	
(A+B+C)×2	20	10	4	0	0	
合計スコア	110	10	4	0	0	
M2	角膜					
	A.程度	4	0	0	0	0
	B.範囲	4	0	0	0	0
	A×B×5	80	0	0	0	0
	虹彩					
	A.程度	2	0	0	0	0
	A×5	10	0	0	0	0
	結膜					
	A.発赤	3	1	0	0	0
	B.浮腫	4	0	0	0	0
C.分泌物	3	2	0	0	0	
(A+B+C)×2	20	6	0	0	0	
合計スコア	110	6	0	0	0	
M3	角膜					
	A.程度	4	0	0	0	0
	B.範囲	4	0	0	0	0
	A×B×5	80	0	0	0	0
	虹彩					
	A.程度	2	0	0	0	0
	A×5	10	0	0	0	0
	結膜					
	A.発赤	3	2	1	0	0
	B.浮腫	4	2	1	0	0
C.分泌物	3	2	1	0	0	
(A+B+C)×2	20	12	6	0	0	
合計スコア	110	12	6	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石原産業株式会社にある。

表 眼の反応評価成績 (続き)

動物 番号	観察項目	最高 評点	適用後時間			
			1時間	24時間	48時間	72時間
M4	角膜					
	A.程度	4	0	0	0	0
	B.範囲	4	0	0	0	0
	A×B×5	80	0	0	0	0
	虹彩					
	A.程度	2	0	0	0	0
	A×5	10	0	0	0	0
	結膜					
	A.発赤	3	1	1	1	1
	B.浮腫	4	0	1	1	1
C.分泌物	3	2	0	0	0	
(A+B+C)×2	20	6	4	4	4	
合計スコア	110	6	4	4	4	
M5	角膜					
	A.程度	4	0	0	0	0
	B.範囲	4	0	0	0	0
	A×B×5	80	0	0	0	0
	虹彩					
	A.程度	2	0	0	0	0
	A×5	10	0	0	0	0
	結膜					
	A.発赤	3	2	1	0	0
	B.浮腫	4	1	0	0	0
C.分泌物	3	2	2	0	0	
(A+B+C)×2	20	10	6	0	0	
合計スコア	110	10	6	0	0	
M6	角膜					
	A.程度	4	0	0	0	0
	B.範囲	4	0	0	0	0
	A×B×5	80	0	0	0	0
	虹彩					
	A.程度	2	0	0	0	0
	A×5	10	0	0	0	0
	結膜					
	A.発赤	3	1	1	0	0
	B.浮腫	4	1	1	0	0
C.分泌物	3	2	0	0	0	
(A+B+C)×2	20	8	4	0	0	
合計スコア	110	8	4	0	0	
平均合計スコア		110	8.7	4.0	1.0	0.7

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.11.16 10%顆粒水和剤のモルモットを用いた皮膚感作性試験 (資料 No. TF-3.6)

試験機関 日本生物科学研究所
報告書作成年 2008年 [GLP 対応]

検体純度： フルセトスルフロン 10%顆粒水和剤
組成： フルセトスルフロン
 鋳物質微粉、界面活性剤等

供試動物： ハートレー系モルモット、雌、6~7 週齢、体重 362~476 g
 検体感作群 1 群 20 匹、検体非感作群 1 群 10 匹

観察期間： 惹起貼付除去後 48 時間観察

試験操作： Buehler 法

投与量設定根拠：感作及び惹起に用いた検体濃度は、同種動物を用いた予備試験結果に基づき設定した。即ち、100%の検体 (検体 0.1g を 0.07mL の注射用水で湿潤)及び 50、25、10、5.0、2.5、1.0 及び 0.5% (w/v)の検体/注射用水液を経皮貼付した結果、いずれの濃度においても皮膚反応が認められなかったため、感作及び惹起とも 100%を用いた。陽性対照 (DNCB)は、感作には中等度の刺激性を示す 0.4%を、惹起には刺激を示さない最大濃度の 0.2%を設定した。

感 作： 感作前日に肩背部を除毛し、100%の検体 (検体 0.3g を 0.21 mL の注射用水で湿潤させたもの)を直径 2.6 cm 大のリント布に塗布して貼付し、サージカルテープを捲いて固定した。6 時間後にリント布を除去し、注射用水で湿らせた脱脂綿で貼付部位を清拭した。上記の操作を、7 日ごとに 3 回実施した。陽性対照群には 0.4%DNCB 流動パラフィン液を貼付した。

惹 起： 最終感作 14 日後、前日に除毛した右腹側部に 100%の検体 (検体 0.3 g を 0.07 mL の注射用水で湿潤させたもの)を直径 1.6 cm 大のリント布に塗布して貼付し、サージカルテープを捲いて固定した。6 時間後にリント布を除去し、注射用水で湿らせた脱脂綿で貼付部位を清拭した。陽性対照群には 0.2%DNCB 流動パラフィン液を貼付した。

観察項目： 惹起貼付除去 24 及び 48 時間後に、農薬ガイドラインの基準に従って、紅斑及び浮腫の形成について観察、判定した。また、それ以外の皮膚反応についても観察し、記録した。

試験結果： 観察された皮膚反応を次表に示す。
 惹起貼付除去 24 及び 48 時間後の観察で、いずれの動物とも皮膚反応を認めなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

以上の結果から、10%顆粒水和剤は、皮膚感作性がないものと判断された。

表 皮膚反応の判定結果

	群		供試動物数	皮膚反応評点	反応動物数				陽性率 (%)	
	感作 (%)	惹起 (%)			24時間後	計	48時間後	計	24時間	48時間
検体	100	100	20	0	20	0/20	20	0/20	0	0
				1	0		0			
				2	0		0			
				3	0		0			
検体 対照		100	10	0	10	0/10	10	0/10	0	0
				1	0		0			
				2	0		0			
				3	0		0			
陽性 対照 (DNCB)	0.4	0.2	10	0	0	10/10	0	10/10	100	100
				1	3		3			
				2	7		7			
				3	0		0			

9. 動植物及び土壌等における代謝分解

<代謝分解試験一覧表 (1)>

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載 頁
M-1.1	動物 代謝	ラット 雌雄	薬物動態 [α - ^{14}C -Py]erythro [α - ^{14}C -Py]threo 5mg/kg 150mg/kg 単回経口投与 [GLP 対応]	<p>血漿中の放射能濃度は全ての場合で 30 分に最高値に達した後、二相性を示して減衰した。C_{\max}は雌よりも雄において少し高く、低用量の threo 体は erythro 体よりも少し低かった。高用量群の AUC_{120} は低用量群の 25.2~32.8 倍で投与レベルに比例していた。AUC_{120}は雌の方が雄よりも低く、低用量の threo 体は erythro 体よりも少し低かった。</p> <p>血液中の放射能濃度は低用量及び高用量の雄で 30 分、高用量の雌で 1 時間に最高値に達した後、減衰した。血液中の放射能濃度は、血漿中の濃度より低く、血漿：血液の AUC_{120} 比は、1.7~2.5 であった。このことから放射能が赤血球にあまり入らないことが示唆された。</p>	HLS (2006)	279
		ラット 雌雄	排泄バランス 予備試験 [α - ^{14}C -Py]erythro [2 - ^{14}C -Pm]erythro 5mg/kg 単回経口投与 [GLP 対応]	<p>投与後 24 時間以内に 89%以上が排泄された。主要な排泄経路は尿で、59.87~84.83%が排出された。また、糞にも 14.70~24.92%が排泄されたが、72 時間後までの呼気中及び 120 時間後のカーカス中には放射能は検出されなかった。雌雄間及び投与した放射性標識体の違いで、排泄パターンに大きな違いはなかった。</p>	HLS (2006)	
		ラット 雌雄	排泄バランス [α - ^{14}C -Py]erythro [α - ^{14}C -Py]threo 5mg/kg 150mg/kg 単回経口投与 [GLP 対応]	<p>低用量での放射能の回収率は 96.88~99.80%であり、主要な排泄経路は尿であった。尿への排泄量は 65.51~74.62%、糞への排泄量は 22.45~32.17%であり、そのほとんどが 24 時間又は 48 時間までに排泄された。120 時間後の組織及びカーカス中に残存する放射能はそれぞれ 0.03%以下及び 0.27%以下であった。放射性標識体の違いで、排泄パターンに大きな違いはなかった。</p> <p>高用量での放射能の回収は 94.96~95.67%であり、低用量と比較して糞への排泄割合が多かった。尿への排泄量は 46.61~60.22%、糞への排泄量は 34.69~48.98%であり、そのほとんどが 24 時間又は 48 時間までに排泄された。120 時間後の組織及びカーカス中に残存する放射能はそれぞれ 0.01%及び 0.07%以下であった。</p>	HLS (2006)	

<代謝分解試験一覧表 (2)>

資料 No.	試験の種類	供試動物植物等	試験項目 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
M-1.1	動物代謝	ラット 雌雄	組織分布 [α - 14 C-Py]erythro 5mg/kg 150mg/kg 単回経口投与 [GLP 対応]	放射能の組織分布は、雌雄の動物において概ね同様であった。低用量群では、Tmax で主に消化管及び内容物、肝臓及び腎臓で高い放射能濃度を示した。組織中濃度は時間と共に急速に減少し、24 時間で消化管を除く全ての組織で 0.1 μ g-eq./g 未満となった。放射能濃度の組織/血漿の比は、消化管、腎臓及び肝臓を除くほとんどの組織及び採取時点で 1 未満であった。 高用量群では、Tmax で消化管及び内容物、肝臓、腎臓及び雄の精囊で高い放射能濃度を示した。組織中の放射能濃度は時間と共に急速に減少し、24 時間で消化管及び雌の肝臓を除く全ての組織で 1 μ g-eq./g 未満となった。放射能濃度の組織/血漿の比は、消化管、腎臓、肝臓、雄の骨髄及び精囊を除いて 1 未満であった。 投与後 30 分の全身オートラジオグラフィでは、放射能は全ての組織及び器官にわたって分布しており、特に消化管、膀胱及び心臓中の血液に高いレベルで存在していたが、120 時間後では全身を通じて視覚的にほとんど検出不能となった。	HLS (2006)	279
		ラット 雌雄	胆汁排泄 [α - 14 C-Py]erythro 5mg/kg 150mg/kg 単回経口投与 [GLP 対応]	胆汁への排泄率は、低投与群で 8.15~9.95%、高投与群で 10.28~11.04%であり、両投与レベル並びに雌雄間に顕著な差は認められなかった。 尿+ケージ洗浄液中への排泄率は低投与群で 71.21~72.10%、高投与群で 59.42~60.99%であった。 吸収率(胆汁+尿+ケージ洗浄液+死骸)は、低投与群で 81.45~81.47%、高投与群では 70.24~73.02%であった。 糞中への排泄率は低投与群で 10.82~10.98%、高投与群で 21.73~26.69%であった。 全放射能の回収率は低投与群で 92.73~93.22%、高投与群で 97.57~98.90%であった。		

<代謝分解試験一覧表 (3)>

資料 No.	試験の種類	供試動物等	試験項目 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
M-1.1	動物代謝	ラット 雌雄	代謝物同定 [α - 14 C-Py]erythro [2- 14 C-Pm]erythro [α - 14 C-Py]threo [GLP 対応]	低用量と高用量、erythro と threo との両標識体間で代謝物の生成に差はみられなかったが、雌雄間において生成割合に差が認められた。 erythro 体高用量群ではフルセトスルフロン(A) 検出され、それぞれ投与量の 9.1~17.1% が存在した。	HLS (2006)	279

<代謝分解試験一覧表 (4)>

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
M-2.1	植物代謝	水稻	代謝残留 [α - ^{14}C -Py]erythro [2- ^{14}C -Pm]erythro [α - ^{14}C -Py]threo 茎葉処理 40gai/ha 1回処理 又は 土壌処理 30gai/ha 1回処理 [GLP 対応]	<p>茎葉処理： 収穫期の玄米、籾殻及び藁における総残留放射能量 (TRR)はそれぞれ 0.004ppm 以下、0.006 ~ 0.015ppm 及び 0.118 ~ 0.226ppm であった。稲藁中に検出された主な残留物は、フルセトスルフロン (A) であり、TRR の 48.7 ~ 60.8% (0.072 ~ 0.115ppm) であった。</p> <p>土壌処理： 収穫期の玄米、籾殻及び藁における総残留放射能量 (TRR)はそれぞれ 0.004ppm 以下、0.005 ~ 0.015ppm 及び 0.032 ~ 0.108ppm であった。</p> <p>フルセトスルフロン (A)は僅か 2.4 ~ 4.0 % TRR(0.001 ~ 0.003ppm)のみ</p> <p>erythro 体と threo 体間で分解性に大きな相違はなかった。</p>	HLS (2006)	308
M-3.1	土壌分解等	三重水田土壌 埴壤土 pH 6.4	好氣的湛水 土壌代謝 [α - ^{14}C -Py]erythro [2- ^{14}C -Pm]erythro [α - ^{14}C -Py]threo 0.03ppm 1回処理 25 ± 2°C [GLP 対応]	<p>フルセトスルフロンは速やかに分解し、水層における半減期は 2.4 ~ 3.3 日、系全体 (水層 + 土壌) における半減期は 2.2 ~ 3.1 日であった。</p> <p>土壌結合性残渣は [α-^{14}C-Py]標識体で処理放射能の最高 37.1 %、[2-^{14}C-Pm]標識体で最高 60.3% まで増加した。放射能の大部分は標識位置に関わらずフルボ酸画分にあった。</p>	HLS (2006)	318

<代謝分解試験一覧表 (5)>

資料 No.	試験の種類	供試動物等	試験項目 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
M-3.2	土壌分解等	三重畑 土壌 埴壤土 pH 7.0	好氣的土壌代謝 [α - 14 C-Py]erythro [2- 14 C-Pm]erythro [α - 14 C-Py]threo 0.2ppm 1回処理 25±2℃ [GLP 対応]	フルセトスルフロンは速やかに分解し、土壌半減期は0.085~0.102日であった。 土壌結合性残渣は[α - 14 C-Py]標識体で処理放射能の最高 24.2 %、[2- 14 C-Pm]標識体で最高 29.9%まで増加した。時間の経過と共にヒューミン画分の占める割合が増えた。	HLS (2006)	329
M-3.3	土壌分解等	OECD 分類の タイプ 2,3,4 及び5 に属す る5土 壤(火 山灰土 壤含 む)	土壌吸脱着 [α - 14 C-Py]erythro [α - 14 C-Py]threo 0.054ppm~ 4.97 ppm 土壌/溶液比 1:1(w/v) 25℃ 吸着平衡 4 時間 脱着平衡 8 時間 [GLP 対応]	各土壌の吸着過程における、 K_{Foc} 値(有機炭素吸着係数)は 2.67~16.6 と低い値を示し、吸着が小さいことを示した。脱着過程における K_{Foc} 値(有機炭素脱着係数)も 5.44~20.0 と同様な値を示し、吸着は弱く可逆的であった。 <i>erythro</i> 体と <i>threo</i> 体の K_d 値は近似しており土壌吸着性は同等であった。	HLS (2004)	338
M-4.1	加水分解	pH4 pH7 pH9	加水分解性 [α - 14 C-Py]erythro [2- 14 C-Pm]erythro [α - 14 C-Py]threo 50mg/L 25±1℃ [GLP 対応]	フルセトスルフロンの加水分解半減期は pH4、7 及び 9 でそれぞれ 12.1、69.1 及び 1.7 日であった。	HLS (2003)	346

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

<代謝分解試験 一覧表 (6)>

資料 No.	試験の 種類	供試動 植物等	試験項目 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
M-4.2	光分解	自然水 及び pH7 緩衝液	水中光分解性 [α - ¹⁴ C-Py]erythro [2- ¹⁴ C-Pm]erythro 50mg/L 25±2℃ [GLP 対応]	自然水中における半減期は光照射 区で 4.1 日、暗所対照区で 2.7 日 であった。 pH7 緩衝液における半減期は光照 射区で 61.8 日、暗所対照区で 55.8 日であった。光照射区及び暗所対照 区での分解速度はほぼ同等であり、 試験溶液中での分解は非光分解性 であった。	HLS (2004)	352

注) HLS : Huntingdon Life Sciences Ltd.

<代謝分解物一覧表>

記号	由来	名称 (略称)	化学名	構造式
A	親化合物	フルセトスルフロ (SL-0401) (LGC-42153)	<i>N</i> -[[[(4,6-dimethoxy-2-pyrimidinyl) amino]carbonyl]-2-[2-fluoro-1-(methoxymethylcarbonyloxy) propyl]-3-pyridinesulfonamide	
B				
C				
D				
E				
F				
G				
H				

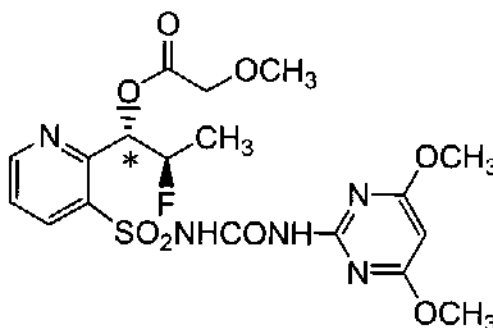
<代謝分解試験に使用した標識化合物について>

本代謝分解試験では3種類の¹⁴C標識化合物を使用した。

以下にその構造式、化学名、標識位置及び略称を示す。

(I) α-¹⁴C-ピリジン標識 *erythro*体

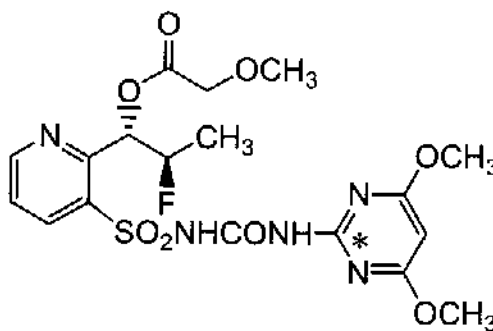
ー 略称 [α-¹⁴C-Py]*erythro*-フルセトスルフロソ、又は[α-Py]*erythro*



N-[[[4,6-dimethoxy-2-pyrimidinyl)amino]carbonyl]-2-[2-fluororo-1-(methoxymethylcarbonyloxy)-[1-¹⁴C]-propyl]-3-pyridinesulfonamide

(II) 2-¹⁴C-ピリミジン標識 *erythro*体

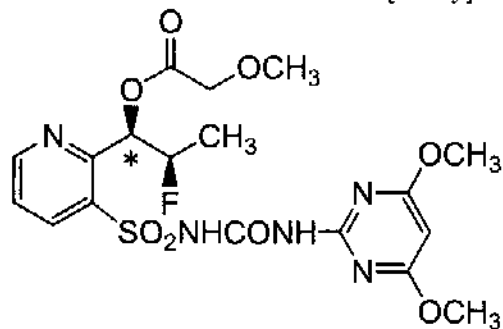
ー 略称 [2-¹⁴C-Pm]*erythro*-フルセトスルフロソ、又は[2-Pm]*erythro*



N-[[[4,6-dimethoxy-2-[2-¹⁴C]-pyrimidinyl)amino]carbonyl]-2-[2-fluororo-1-(methoxymethylcarbonyloxy)propyl]-3-pyridinesulfonamide

(Ⅲ) α - ^{14}C -ピリジン標識 *threo* 体

－ 略称 [α - ^{14}C -Py]*threo*-フルセトスルフロシ、又は[α -Py] *threo*



N-[[[4,6-dimethoxy-2-pyrimidinyl]amino]carbonyl]-2-[2-fluoro-1-(methoxymethylcarbonyloxy)-[1- ^{14}C]-propyl]-3-pyridinesulfonamide