

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。

(13) 変異原性

(13) - 1 遺伝子突然変異原性

①細菌を用いた復帰変異性試験

(資料 7-1)

試験機関: (財) 残留農薬研究所
[GLP 対応]

報告書作成年: 1986年

検体の純度: %

方法: ヒスチジン要求性の Salmonella typhimurium (TA100, TA1535, TA98, TA1537株) と、トリプトファン要求性の Escherichia coli WP2uvrA株を用い、ラット肝から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 mix) の存在下及び非存在下でAmesらの方法で変異原性を検定した。検体を溶解させるためのDMSOを用いた。

本試験の最高投与量を

5mg/plateとした。

結果: 2回の検定 (実験 I、II) において、検体は代謝活性化を含め投与限界である5mg/plateの濃度においても、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、ENNG、9-AAはS-9 mixの非存在下で、2-AAではS-9 mixの存在下ですべての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果により、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。

申請者注) 本試験は(1)細菌を用いたDNA修復試験 (Rec-Assay) 第一部と同一報告書内にある。

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。
表-1 復帰変異試験成績 (実験 I)

薬 剤		濃 度 (μ g/ プレート)	S9 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	WP2 <i>uvrA</i>	TA98	TA1537
溶媒対照 (DMSO)			—	189, 161, 156 (169 $\pm$ 18)	8, 10, 14 (11 $\pm$ 3)	26, 29, 24 (26 $\pm$ 3)	20, 19, 16 (18 $\pm$ 2)	7, 9, 8 (8 $\pm$ 1)
MON 7200		50	—	154, 173, 160 (162 $\pm$ 10)	15, 12, 8 (12 $\pm$ 4)	33, 19, 24 (25 $\pm$ 7)	14, 30, 19 (21 $\pm$ 8)	6, 4, 8 (6 $\pm$ 2)
		100	—	125, 175, 129 (143 $\pm$ 28)	8, 15, 12 (12 $\pm$ 4)	20, 22, 23 (22 $\pm$ 2)	25, 22, 16 (21 $\pm$ 5)	3, 6, 3 (4 $\pm$ 2)
		500	—	168, 149, 171 (163 $\pm$ 12)	12, 10, 8 (10 $\pm$ 2)	28, 31, 32 (30 $\pm$ 2)	20, 22, 25 (22 $\pm$ 3)	5, 7, 7 (6 $\pm$ 1)
		1000		133, 178, 181 (164 $\pm$ 27)	11, 11, 9 (10 $\pm$ 1)	26, 22, 20 (23 $\pm$ 3)	20, 22, 16 (19 $\pm$ 3)	8, 2, 4 (5 $\pm$ 3)
		5000	—	161, 166, 148 (158 $\pm$ 9)	9, 9, 7 (8 $\pm$ 1)	26, 33, 28 (29 $\pm$ 4)	23, 17, 24 (21 $\pm$ 4)	5, 3, 3 (4 $\pm$ 1)
溶媒対照 (DMSO)			+	133, 149, 148 (143 $\pm$ 9)	6, 7, 13 (9 $\pm$ 4)	23, 28, 29 (27 $\pm$ 3)	27, 23, 25 (25 $\pm$ 2)	9, 11, 12 (11 $\pm$ 2)
MON 7200		50	+	127, 140, 152 (140 $\pm$ 13)	5, 13, 7 (8 $\pm$ 4)	25, 34, 28 (29 $\pm$ 5)	27, 31, 32 (30 $\pm$ 3)	17, 13, 17 (16 $\pm$ 2)
		100	+	145, 145, 177 (156 $\pm$ 18)	6, 8, 6 (7 $\pm$ 1)	25, 31, 24 (27 $\pm$ 4)	32, 31, 23 (29 $\pm$ 5)	15, 13, 7 (12 $\pm$ 4)
		500	+	144, 148, 120 (137 $\pm$ 15)	8, 10, 5 (8 $\pm$ 3)	30, 24, 31 (28 $\pm$ 4)	22, 28, 28 (26 $\pm$ 3)	11, 8, 13 (11 $\pm$ 3)
		1000	+	132, 142, 142 (139 $\pm$ 6)	4, 9, 10 (8 $\pm$ 3)	32, 36, 21 (30 $\pm$ 8)	24, 26, 20 (23 $\pm$ 3)	6, 12, 8 (9 $\pm$ 3)
		5000	+	144, 128, 171 (148 $\pm$ 22)	9, 17, 3 (10 $\pm$ 7)	34, 33, 28 (32 $\pm$ 3)	34, 25, 37 (32 $\pm$ 6)	4, 11, 14 (10 $\pm$ 5)
陽 性 対 照	S9 Mix を必要 としないもの	S9 Mix	名 称	AF-2	ENNG	AF-2	AF-2	9-AA
		の有無	μ g／プレート	0.01	10	0.04	0.1	80
		—	コロニー数／ プレート	476, 486, 483 (482 $\pm$ 5)	652, 724, 716 (697 $\pm$ 39)	261, 284, 314 (286 $\pm$ 27)	345, 362, 378 (362 $\pm$ 17)	>1000, >1000 >1000 ($\geq$ 1000)
	S9 Mix を必要 とするもの	S9 Mix	名 称	2-AA	2-AA	2-AA	2-AA	2-AA
		の有無	μ g／プレート	0.5	2	40	0.5	2
		+	コロニー数／ プレート	>1000, >1000 >1000 ($\geq$ 1000)	624, 594, 720 (646 $\pm$ 66)	>1000, >1000 >1000 ($\geq$ 1000)	610, 716, 640 (655 $\pm$ 55)	284, 272, 304 (287 $\pm$ 16)

() 内の数値は平均値と標準偏差。

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 復帰変異試験成績 (実験Ⅱ)

薬 剤		濃 度 ($\mu\text{g}/$ プレート)	S9 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	WP2 <i>uvrA</i>	TA98	TA1537
溶媒対照 (DMSO)			—	132, 108, 135 (125 $\pm$ 15)	9, 8, 3 (7 $\pm$ 3)	12, 17, 20 (16 $\pm$ 4)	20, 21, 21 (21 $\pm$ 1)	13, 8, 7 (9 $\pm$ 3)
MON 7200		50	—	110, 111, 138 (120 $\pm$ 16)	12, 8, 10 (10 $\pm$ 2)	11, 16, 17 (15 $\pm$ 3)	25, 13, 21 (20 $\pm$ 6)	2, 10, 6 (6 $\pm$ 4)
		100	—	102, 139, 137 (126 $\pm$ 21)	8, 7, 7 (7 $\pm$ 1)	19, 16, 11 (15 $\pm$ 4)	22, 17, 20 (20 $\pm$ 3)	4, 4, 6 (5 $\pm$ 1)
		500	—	132, 124, 120 (125 $\pm$ 6)	10, 10, 11 (10 $\pm$ 1)	21, 14, 13 (16 $\pm$ 4)	24, 17, 14 (18 $\pm$ 5)	3, 6, 9 (6 $\pm$ 3)
		1000	—	124, 134, 132 (130 $\pm$ 5)	8, 8, 14 (10 $\pm$ 3)	13, 12, 17 (14 $\pm$ 3)	22, 20, 22 (21 $\pm$ 1)	9, 4, 9 (7 $\pm$ 3)
		5000	—	136, 139, 108 (128 $\pm$ 17)	9, 8, 10 (9 $\pm$ 1)	8, 7, 10 (8 $\pm$ 2)	24, 26, 29 (26 $\pm$ 3)	7, 4, 12 (8 $\pm$ 4)
溶媒対照 (DMSO)			+	135, 137, 134 (135 $\pm$ 2)	7, 7, 9 (8 $\pm$ 1)	20, 22, 21 (21 $\pm$ 1)	26, 25, 29 (27 $\pm$ 2)	8, 11, 11 (10 $\pm$ 2)
MON 7200		50	+	114, 111, 114 (113 $\pm$ 2)	8, 6, 6 (7 $\pm$ 1)	14, 33, 21 (23 $\pm$ 10)	32, 34, 29 (32 $\pm$ 3)	11, 12, 7 (10 $\pm$ 3)
		100	+	118, 125, 138 (127 $\pm$ 10)	8, 3, 9 (7 $\pm$ 3)	28, 19, 29 (25 $\pm$ 6)	26, 23, 31 (27 $\pm$ 4)	11, 6, 4 (7 $\pm$ 4)
		500	+	109, 113, 106 (109 $\pm$ 4)	12, 7, 5 (8 $\pm$ 4)	30, 25, 18 (24 $\pm$ 6)	21, 27, 21 (23 $\pm$ 3)	8, 11, 4 (8 $\pm$ 4)
		1000	+	114, 94, 130 (113 $\pm$ 18)	7, 9, 8 (8 $\pm$ 1)	19, 25, 24 (23 $\pm$ 3)	28, 37, 27 (31 $\pm$ 6)	9, 10, 16 (12 $\pm$ 4)
		5000	+	135, 114, 123 (124 $\pm$ 11)	5, 6, 7 (6 $\pm$ 1)	16, 25, 23 (21 $\pm$ 5)	24, 23, 34 (27 $\pm$ 6)	7, 6, 3 (5 $\pm$ 2)
陽 性 対 照	S9 Mix を必要 としないもの	S9 Mix	名 称	AF-2	ENNG	AF-2	AF-2	9-AA
		の有無	$\mu\text{g}/$ プレート	0.01	10	0.04	0.1	80
		—	コロニー数／ プレート	530, 466, 488 (495 $\pm$ 33)	>1000, >1000 >1000 (>1000)	334, 324, 354 (337 $\pm$ 15)	394, 382, 414 (397 $\pm$ 16)	>1000, >1000 >1000 (>1000)
	S9 Mix を必要 とするもの	S9 Mix	名 称	2-AA	2-AA	2-AA	2-AA	2-AA
		の有無	$\mu\text{g}/$ プレート	0.5	2	40	0.5	2
		+	コロニー数／ プレート	>1000, >1000 >1000 (>1000)	714, 664, 700 (693 $\pm$ 26)	>1000, >1000 >1000 (>1000)	728, 782, 654 (721 $\pm$ 64)	305, 386, 344 (345 $\pm$ 41)

() 内の数値は平均値と標準偏差。

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細菌を用いた復帰変異性試験

(資料 7-2)

試験機関: S R I インターナショナル(米国)

[GLP 対応]

報告書作成年: 1987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、TA1538) を用い、ラット肝から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 mix) の存在下及び非存在下で Amesらの方法で変異原性を検定した。検体を溶解させるため、DMSOを用いた。

最高投与量を $5,000 \mu\text{g}/\text{plate}$ とした。

結果: 初回の検定では、4% S-9 mixの代謝活性化の存在下及び非存在下で復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

第2回の検定では、10% S-9 mix代謝活性化の存在下でTA98に用量相関のない復帰変異コロニー数の増加が認められた。この結果を確認するために、TA98菌株を用い、10% S-9 mix代謝活性化の存在下および非存在下で再確認検定を実施したところ、最高投与量の $1,000 \mu\text{g}/\text{plate}$ の濃度でも復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

以上の結果により、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。

第1回検定 (S-9mix 4%)

薬 物	濃 度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	S-9 Mix	復帰変異コロニー数/plate (SD) *				
			base-change 型		frameshift型		
			TA100	TA1535	TA98	TA1537	TA1538
対 照 (DMSO)		—	142 (12.1)	21.7 (4.0)	21.3 (3.2)	9.0 (3.0)	22.0 (3.5)
検 体	10	—	124 (9.2)	23.0 (4.4)	20.0 (1.0)	9.3 (2.1)	19.3 (1.5)
	50	—	131 (11.6)	26.0 (3.6)	23.3 (2.1)	9.0 (2.6)	20.0 (3.6)
	100	—	129 (17.0)	23.0 (2.0)	24.7 (2.5)	8.0 (3.0)	22.3 (4.6)
	500	—	135 (10.0)	25.7 (2.5)	25.3 (0.6)	9.4 (4.0)	22.0 (1.0)
	1000	—	124 (6.1)	25.0 (3.0)	19.7 (2.5)	8.0 (2.6)	23.3 (2.1)
	5000	—	121 (8.3)	18.7 (2.5)	21.7 (3.8)	10.3 (1.2)	17.3 (2.1)
対 照 (DMSO)		+	134 (13.6)	11.0 (1.7)	23.7 (4.0)	8.3 (3.5)	23.0 (4.0)
検 体	10	+	136 (4.2)	12.3 (1.2)	28.3 (7.2)	10.0 (1.7)	23.0 (4.4)
	50	+	132 (12.5)	11.0 (1.7)	30.3 (1.2)	9.3 (2.3)	28.3 (3.1)
	100	+	124 (11.9)	12.3 (3.1)	32.3 (7.2)	6.0 (1.0)	25.7 (5.1)
	500	+	132 (18.1)	13.0 (2.6)	28.0 (4.0)	7.3 (1.2)	19.3 (1.5)
	1000	+	151 (12.8)	11.3 (1.5)	26.7 (4.9)	10.0 (3.6)	23.7 (2.5)
	5000	+	141 (13.1)	13.0 (2.6)	28.7 (7.4)	9.7 (2.9)	25.3 (3.8)
陽 ^b 性 対 照	SA	1	—	587	574		
	9AA	50	—			544	
	2NF	5	—		875		1421
	2AN	1	—	138	20		16
	2AN	2.5	—		27	12	
	2AN	1	+	1057	485		765
	2AN	2.5	+		325	275	

a : 3連の平均値 (標準偏差)

b : 陽性対照 9AA ; 9-アミノアクリジン
2AN ; 2-アントラミン
2NF ; 2-ニトロフルオレン
SA : アジドナトリウム

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。

第2回検定 (S-9mix 10%)

薬 物	濃 度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	S-9 Mix	復帰変異コロニー数/plate (SD) ^a				
			base-change 型		frameshift型		
			TA100	TA1535	TA98	TA1537	TA1538
対 照 (DMSO)		—	159 (8.5)	22.0 (4.4)	28.7 (2.1)	9.3 (1.5)	15.7 (2.1)
検 体	10	—	158 (6.2)	24.3 (5.0)	26.7 (3.5)	10.3 (0.6)	16.7 (1.2)
	50	—	146 (11.0)	21.7 (3.1)	28.3 (1.2)	8.7 (0.6)	16.0 (2.0)
	100	—	152 (5.1)	22.3 (3.1)	25.7 (4.9)	10.0 (1.0)	17.3 (2.1)
	500	—	149 (9.0)	20.3 (3.2)	22.3 (4.2)	9.3 (2.5)	14.7 (3.1)
	1000	—	160 (3.6)	20.0 (1.7)	22.0 (1.0)	9.7 (2.1)	15.3 (2.3)
	5000	—	152 (9.6)	23.3 (3.5)	21.0 (4.4)	8.0 (0.0)	12.7 (0.6)
対 照 (DMSO)		+	170 (6.7)	12.7 (3.1)	32.3 (5.5)	10.0 (1.0)	26.3 (4.6)
検 体	10	+	155 (6.6)	10.3 (1.5)	34.7 (3.5)	11.0 (1.7)	28.0 (2.0)
	50	+	164 (12.5)	12.7 (2.1)	40.7 (1.5)	10.0 (0.0)	27.0 (3.6)
	100	+	151 (14.2)	11.0 (2.6)	39.3 (2.1)	10.7 (2.1)	24.7 (3.5)
	500	+	158 (5.8)	12.3 (3.1)	36.7 (4.7)	11.3 (1.5)	21.7 (3.1)
	1000	+	170 (8.0)	12.0 (1.0)	31.7 (6.0)	9.7 (2.1)	21.0 (3.6)
	5000	+	164 (10.6)	13.7 (1.2)	33.7 (6.8)	10.3 (1.2)	23.0 (5.3)
陽 ^b 性 対 照	SA	1	—	556	433		
	9AA	50	—			639	
	2NF	5	—		730		1280
	2AN	1	—	157	33		20
	2AN	2.5	—		18	12	
	2AN	1	+	561		406	408
	2AN	2.5	+		220	140	

a : 3連の平均値 (標準偏差)

b : 陽性対照 9AA ; 9-アミノアクリジン
2AN ; 2-アントラミン
2NF ; 2-ニトロフルオレン
SA ; アジドナトリウム

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。

再確認検定試験

薬 物	濃 度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	S - 9 Mix	復帰変異コロニー数 / plate (SD) ^a				
			base-change 型		frameshift型		
			TA100	TA1535	TA98	TA1537	TA1538
対 照 (DMSO)		—			19.7 (1.2)		
検 体	1	—			20.3 (3.1)		
	5	—			19.3 (1.5)		
	10	—			18.3 (2.5)		
	50	—			19.7 (1.5)		
	100	—			18.3 (1.5)		
	500	—			19.3 (1.5)		
	1000	—			20.0 (1.7)		
対 照 (DMSO)		+			32.3 (3.8)		
検 体	1	+			34.0 (1.7)		
	5	+			27.0 (1.0)		
	10	+			28.0 (3.6)		
	50	+			28.0 (7.0)		
	100	+			29.7 (2.1)		
	500	+			35.7 (1.5)		
	1000	+			30.3 (4.0)		
陽 ^b 性 対 照	2NF	5	—		684		
	2AN	1	—		18		
	2AN	1	+		354		

a : 3連の平均値 (標準偏差)

b : 陽性対照 9AA ; 9-アミノアカリジン
 2AN ; 2-アントラミン
 2NF ; 2-ニトロフルオレン
 SA ; アジドナトリウム

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細菌を用いた復帰変異性試験

(資料 7-3)

試験機関： モンサント社環境衛生研究所(米国)
[GLP対応]

報告書作成年： 1987年

検体の純度： %

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

(TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538) を用い、ラット肝から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 mix) の存在下及び非存在下で Ames らの方法で変異原性を検定した。検体を溶解させるため、DMSO を用いた。

本試験の最高投与量

は 3mg/plate とした。

結果：初回の検定で、S-9 mix 存在下の TA100 の処理群 1 例に、対照と比べて統計学的に有意に高い値が認められたが、再検定では差が認められなかった。

したがって、検体は代謝活性化を含め投与限界である 3mg/plate の濃度においても復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

一方、陽性対照群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しめした。

以上の結果により、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。

薬 物	濃 度 (mg/ plate)	S-9 Mix	復帰変異コロニー数/plate (SD) ^a				
			base-change 型		frameshift型		
			TA100	TA1535	TA98	TA1537	TA1538
対 照 (DMSO)		—	117.8 (8.1)	40.9 (8.0)	31.8 (5.6)	14.3 (3.0)	16.1 (4.0)
検 体	0.03	—	104.0 (7.0)	35.3 (3.2)	31.7 (5.7)	11.7 (1.5)	15.3 (3.8)
	0.10	—	92.0 (13.7)	38.7 (1.5)	26.0 (4.2)	15.7 (4.0)	12.0 (2.6)
	0.31	—	110.7 (4.2)	37.7 (4.0)	32.7 (3.8)	11.0 (1.7)	13.0 (2.0)
	1.04	—	106.0 (18.5)	41.7 (5.8)	30.0 (3.6)	12.0 (3.0)	11.7 (3.5)
	3.11	—	101.7 (21.5)	47.0 (6.2)	31.3 (5.1)	10.3 (2.3)	14.0 (6.1)
対 照 (DMSO)		+	108.0 (10.0)	15.0 (3.2)	44.6 (4.8)	25.8 (5.7)	28.2 (5.8)
検 体	0.03	+	117.7 (8.1)	14.0 (4.6)	45.0 (4.6)	14.0 (2.0)	32.0 (5.3)
	0.10	+	129.0 (3.0) **	12.3 (1.5)	49.0 (1.4)	18.7 (6.5)	28.7 (8.4)
	0.31	+	108.0 (11.4)	11.0 (1.7)	43.7 (10.8)	21.3 (7.2)	29.0 (1.0)
	1.04	+	115.5 (17.7)	13.7 (1.2)	46.0 (6.2)	15.0 (5.2)	25.7 (2.1)
	3.11	+	108.7 (13.6)	13.0 (1.0)	54.0 (8.5) *	18.3 (6.5)	30.3 (7.4)
陽 性 対 照 ^b	レベル1	—	134	179	38	19	16
	レベル2	—	192	431	62	60	46
	レベル3	—	295	1400	115	1900	100
	レベル1	+	426	260	220	137	280
	レベル2	+	1000	1800	340	230	900
	レベル3	+	3000	T	411	T	1700
対 照 ^c (DMSO)		+	107.7 (21.4)				
検 体 ^c	0.05	+	114.0 (17.7)				
	0.10	+	112.7 (20.2)				
	0.15	+	104.7 (12.6)				
陽 性 対 照 ^c	レベル1	+	197				
	レベル2	+	1100				
	レベル3	+	2100				

a : 平均値 (標準偏差)

b : 陽性対照

菌株	S-9	陽性対照物質	レベル1	レベル2	レベル3
TA98	—	ニトロキノリン-N-オキシド (μg)	0.01	0.05	1.0
	+	2-アセチルアミノフルオレン (μg)	3	15	30
TA100	—	ニトロキノリン-N-オキシド (μg)	0.005	0.025	0.05
	+	ベンゾ (a) ピレン (μg)	0.2	1	2
TA1535	—	NaNO ₂ (mg)	0.5	2.5	5
	+	2-アミノアントラセン (μg)	1	5	10
TA1537	—	9-アミノアクリジン (μg)	3	15	30
	+	2-アミノアントラセン (μg)	1	5	10
TA1538	—	ニトロキノリン-N-オキシド (μg)	0.01	0.05	0.1
	+	2-アセチルアミノフルオレン (μg)	3	15	30

c : 再検定

* 片側t検定: p<0.05で有意に対照より大きい。

** 片側t検定: p<0.01で有意に対照より大きい。

T : 菌株に毒性を示した。

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

再検定

薬 物	濃 度 (mg/ plate)	S-9 Mix	復帰変異コロニー数/plate (SD) ^a				
			base-change 型		frameshift型		
			TA100	TA1535	TA98	TA1537	TA1538
対 照 (DMSO)		—	89.9 (5.7)	33.2 (6.0)	23.9 (4.3)	12.3 (3.6)	15.2 (2.7)
検 体	0.03	—	79.7 (4.9)	29.3 (7.0)	25.0 (5.0)	14.3 (2.1)	11.0 (3.5)
	0.10	—	81.3 (12.7)	31.3 (2.5)	26.0 (1.7)	8.7 (3.2)	15.3 (2.3)
	0.31	—	85.3 (14.7)	33.3 (6.8)	22.0 (5.3)	11.3 (4.0)	13.0 (3.5)
	1.04	—	83.7 (3.2)	35.3 (5.9)	21.7 (6.1)	12.3 (4.2)	14.0 (2.6)
	3.11	—	86.0 (8.9)	38.7 (14.2)	21.7 (6.7)	12.3 (2.1)	12.0 (5.0)
対 照 (DMSO)		+	103.6 (8.6)	13.8 (3.3)	36.6 (5.1)	18.1 (5.9)	22.9 (2.4)
検 体	0.03	+	96.7 (8.6)	7.3 (2.1)	37.7 (5.9)	14.3 (2.9)	24.7 (1.5)
	0.10	+	91.0 (14.9)	13.3 (2.5)	32.0 (8.2)	13.3 (3.2)	26.7 (11.0)
	0.31	+	97.0 (23.0)	15.7 (2.1)	40.3 (5.8)	14.7 (5.5)	24.3 (0.6)
	1.04	+	92.0 (12.1)	14.3 (2.5)	46.7 (2.9) *	15.3 (4.0)	23.7 (3.8)
	3.11	+	105.0 (17.3)	13.7 (0.6)	35.3 (2.1)	13.7 (1.5)	22.7 (5.5)
陽 性 対 照 ^b	レベル1	—	121	212	31	15	24
	レベル2		142	462	68	45	125
	レベル3	—	195	1600	75	190	T
	レベル1	+	178	280	147	40	197
	レベル2	+	1300	478	394	830	448
	レベル3	+	2100	1700	890	T	1300

a : 平均値 (標準偏差)

b : 陽性対照

菌株	S-9	陽性対照物質	レベル1	レベル2	レベル3
TA98	—	ニトロキノリン-N-オキシド (μg)	0.01	0.05	0.1
	+	2-アセチルアミノフルオレン (μg)	3	15	30
TA100	—	ニトロキノリン-N-オキシド (μg)	0.005	0.025	0.05
	+	ベンゾ (a) ピレン (μg)	0.2	1	2
TA1535	—	NaN ₃ O ₂ (mg)	0.5	2.5	5
	+	2-アミノアントラセン (μg)	1	5	10
TA1537	—	9-アミノアクリジン (μg)	3	15	30
	+	2-アミノアントラセン (μg)	1	5	10
TA1538	—	ニトロキノリン-N-オキシド (μg)	0.01	0.05	0.1
	+	2-アセチルアミノフルオレン (μg)	3	15	30

* 片側 t 検定 : p<0.05 で有意に対照より大きい。

** 片側 t 検定 : p<0.01 で有意に対照より大きい。

T : 菌株に毒性を示した。

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

④チャイニーズハムスター卵巢由来細胞系ヒポキサンチン-グアニン-フォスホリボシル転移酵素 (CHO/HGPRT) を用いた *In Vitro* 遺伝子突然変異試験

(資料 7-4)

試験機関: モンサント社環境衛生研究所(米国)
[GLP 対応]

報告書作成年: 1987年

検体の純度: %

試験材料: チャイニーズハムスター卵巢由来細胞 (CHO) の *In Vitro* 培養系でのヒポキサンチン-グアニン-フォスホリボシル転移酵素 (HGPRT) 遺伝子座位における突然変異誘発能を調べた。

方法: 通常CHO細胞は6-チオグアニン (6-TG) の毒性に対し感受性であるが、変異細胞は耐性を示す。したがって6-TG存在下において変異細胞はコロニーを形成するが変異しない細胞は死滅する。

ジチオピルのCHO細胞に対する毒性をAroclor誘導ラット肝ミクロソーム分画 (S-9 mix) の存在下及び非存在下において用量範囲決定試験で判定した。次に至適S-9 mix濃度を決定し突然変異誘発能の最初の推定をするために突然変異予備試験を実施した。

最後に至適濃度のS-9 mix存在下及び非存在下において用量反応相関を判定する突然変異試験を実施した。突然変異試験ではCHO細胞懸濁液にジチオピルをS-9 mix存在下あるいは非存在下で処理した。同様にS-9 mix存在下での陽性対照としてベンゾ(a)ピレン (B(a)P)、非存在下での陽性対照としてエチルメタンスルホン酸 (EMS) の処理を行った。また、陰性対照区も設けた。

細胞毒性検査では、CHO細胞を3時間DMSOに溶解した検体存在下で培養後、約200細胞を取り出し再度6～9日間培養した。培養した細胞をカウントし、コロニー形成率 (C.E.) を求め、細胞毒性を示す相対生存率 (R.S.) を以下の式で求めた。

$$\text{コロニー形成率 (C.E.)} = \frac{\text{コロニー形成数}}{\text{プレートした細胞}}$$

$$\text{相 対 生 存 率 (R.S.)} = \frac{\text{C.E. (投与群)}}{\text{C.E. (陰性対照)}}$$

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。

遺伝子突然変異検定では、細胞毒性検定用に薬剤処理細胞約200細胞取り出すと同時に、 10^6 個の細胞をプレートに取り、2～3日の予備培養をした後、遺伝子の表現型の発現期間として7～9日間培養した。その後、6-TGを含む培地に移し6～10日間培養した後、形成された変異体コロニー数を計測し、さらに6-TGを含まない培地で細胞毒性を検定した200細胞についてのC. E. を基に、以下の式による突然変異体発生率を求めた。

$$\text{突然変異体発生率 (M. F.)} = \frac{\text{変異体コロニー数}}{\text{プレートした細胞}} \times \frac{1}{\text{C. E.}}$$

統計学的解析はSneeとIrrの方法に基づき線形性に関する分散分析及び Studentのt-検定による対照群と処理群の組比較を行い、有意差検定をした。

結 果：

変異原性確認本試験では、S-9 mix非存在下では $100 \mu\text{g/ml}$ 以上で、S-9 mix5%存在下では $10 \mu\text{g/ml}$ 以上で細胞毒性が認められた。しかし、統計学的に有意な突然変異体発生率 (M. F.) の増加は検体処理群には認められなかった。一方、陽性対照群では明らかな突然変異体発生率の増加を示した。

変異原性確認本試験結果

薬 剤	濃 度 (μ g/ml)	S-9の 有無 (%)	細胞性 相対生存 率(R. S.)	変 異 原 性	
				突然変異体発生 率($\times 10^{-6}$)	統計処理結 果a)
陰性対照 (DMSO)	—	—	—	2.3	—
検 体	10	—	0.81	2.5	0.885
	30	—	0.68	2.3	0.991
	100	—	0.41	2.9	0.771
	200	—	0.29	6.4	0.137
	300	—	0.26	1.3	0.736
陽性対照 (EMS)	200	—	—	114.4	—
陰性対照 (DMSO)	—	+ 5%	—	1.7	—
検 体	3	+ 5%	0.96	1.8	0.974
	7	+ 5%	0.70	3.1	0.319
	10	+ 5%	0.31	0.6	0.379
	20	+ 5%	0.13	1.1	0.524
	30	+ 5%	0.04	0.0	0.141
陽性対照 (B(a)P)	1	+ 5%	—	33.1	—

a) Snee と Irr の方法による統計処理。

b) 陽性対照：EMS： エチルメタンスルホン酸
B(a)P；ベンゾ（a）ピレン

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。

以上の結果から、ジチオピルは本試験の条件においてS-9 mix代謝活性化系の存在下及び非存在下において遺伝子突然変異誘発能をもたないと考えられる。

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。

(13) - 2 染色体異常誘発性

チャイニーズハムスターの培養肺細胞を用いたIn Vitro染色体異常試験

(資料 7-5)

試験機関: (財) 残留農薬研究所
[GLP 対応]

報告書作成年: 1986年

検体の純度: %

方法: チャイニーズハムスターの継代培養した肺細胞を用いた。

本試験の濃度は非

活性化法、活性化法ともに 1.0×10^{-3} Mまでとした。

各濃度で200個の分裂中期像を観察した。染色体の異常をギャップ、切断、交換、多動原体、環、断片、細粉化に分類し計測した。

異常を有する細胞の出現頻度は5%未満を陰性、5%以上10%未満を疑陽性、10%以上を陽性とした。

結果: 試験結果を表にまとめた。

検体投与群は技術的に溶解可能な最高濃度 1.0×10^{-3} Mを含め、非活性化法、活性化法ともに染色体異常の発現頻度において濃度と関連した異常分裂像、ギャップの増加はなかった。一方、陽性対照として非活性化群でMitomycin C(MMC)、活性化群でベンゾ(a)ピレン(B(a)P)を用いたが、2つの陽性対照群とも顕著な染色体異常の増加がみられた。

以上の結果から、本検体におけるチャイニーズハムスターの培養肺細胞を用いたIn Vitro細胞遺伝学的試験での染色体異常誘発能は陰性であると判断される。

代謝 活性化の 有無	投与後 試料採 取時間	薬 物	濃 度 (M)	染 色 体 異 常 頻 度 (%)										断片	細粉化	その他	
				出 現 頻 度		分裂 頻度	染色分体異常			染 色 体 型 異 常							
				異常 分裂像	ギャップ のみの 分裂像		ギャップ	切断	交換	ギャップ	切断	多動原体	環				
非 活 性 化	24時間	溶媒対照 (コントロール)	—	0	0	2.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		検 体	1.0×10^{-8}	1.0	0.5	2.2	0	0	0.5	0.5	0	0	0	0	0	0	0
			3.3×10^{-4}	0	0	3.9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
			1.0×10^{-4}	0.5	0	2.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.5
			3.3×10^{-5}	1.0	0.5	2.4	0.5	0	0	0	0	0	0	0.5	0	0	0
			1.0×10^{-5}	0	0	3.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	陰性対照 (無処理)	0	0	0	2.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	陽性対照	6.0×10^{-7}	34.0	3.0	0.9	5.0	10.0	23.0	2.0	1.0	0	2.0	6.0	0	0	0	
	48時間	溶媒対照 (コントロール)	—	0	0	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		検 体	1.0×10^{-8}	0	0	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
			3.3×10^{-4}	0	0	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
			1.0×10^{-4}	0	0	1.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
			3.3×10^{-5}	0	0	1.1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
			1.0×10^{-5}	1.0	1.0	0.5	1.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	陰性対照 (無処理)	0	0	0	0.9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	陽性対照	6.0×10^{-7}	50.0	2.0	0.6	12.0	25.0	16.0	0	1.0	2.0	4.0	18.0	1.0	0	0	
活 性 化	12時間	溶媒対照 (コントロール)	0	1.5	1.5	3.1	1.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		検 体	1.0×10^{-8}	1.0	0.5	2.8	0.5	0.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
			3.3×10^{-4}	1.0	0.5	2.2	0.5	0	0	0	0	0	0.5	0	0	0	0
			1.0×10^{-4}	1.5	1.5	2.1	1.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
			3.3×10^{-5}	1.0	1.0	2.4	0.5	0	0	0.5	0	0	0	0	0	0	0
			1.0×10^{-5}	0.5	0	2.4	0	0	0	0	0	0	0	0.5	0	0	0
	陰性対照 (無処理)	—	1.0	1.0	2.7	0.5	0	0	0.5	0	0	0	0	0	0	0	
	陽性対照	1.5×10^{-4}	49.0	3.0	1.8	7.0	9.0	42	0	0	1.0	6.0	3.0	0	0	0	
	18時間	溶媒対照 (コントロール)	0	0.5	0.5	6.0	0.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		検 体	1.0×10^{-8}	2.5	2.0	2.6	2.5	0	0	0	0.5	0	0	0	0	0	0
			3.3×10^{-4}	1.0	0.5	3.2	0.5	0	0.5	0	0	0	0	0	0	0	0
			1.0×10^{-4}	0	0	6.1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
			3.3×10^{-5}	0.5	0.5	6.1	0.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
			1.0×10^{-5}	0	0	5.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	陰性対照 (無処理)	—	0	0	5.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	陽性対照	1.5×10^{-4}	49.0	4.0	1.7	6.0	9.0	35	0	0	0	3.0	7.0	0	0	0	

陽性対照：非活性化群；Mitomycin C
活性化群：ベンゾ（a）ピレン

(13) - 3 DNA損傷誘発性

①細菌を用いたDNA修復試験 (Rec-Assay)

(資料 7-1)

試験機関： (財) 残留農薬研究所
[GLP 対応]

報告書作成年： 1986年

検体の純度： %

方法： 枯草菌 *Bacillus subtilis* の組換え修復機構保持株 (H-17) と欠損株 (M-45) を用い、代謝活性化及び非活性化法によってDNAの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。溶解限度である 1g/ml (20mg/disk) を最高用量とした。

結果：

代謝 活性化 の有無	薬 物	濃 度 (μ g/disk)	阻 止 帯 (mm)		差 (mm)
			M 4 5	H 1 7	
非 活 性 化	溶媒対照 (DMSO)		0	0	0
	検 体	200	0	0	0
		500	0	0	0
		1,000	0	0	0
		2,000	0	0	0
		5,000	0	0	0
		10,000	1	1	0
		20,000	3	2	1
	陰性対照 (Kanamycin)	0.1	1.4	1.3	1
		0.2	1.7	1.6	1
	陽性対照 (MitomycinC)	0.01	2.3	8	1.5
		0.02	2.8	1.2	1.6
	陽性対照 (2-AA) *	5	0	0	0
		10	0	0	0
活 性 化	溶媒対照 (DMSO)		0	0	0
	検 体	200	0	0	0
		500	0	0	0
		1,000	0	0	0
		2,000	0	0	0
		5,000	0	0	0
		10,000	0	0	0
		20,000	0	0	0
	陽性対照 (2-AA) *	5	8	0	8
		10	7	0	7

* 2-AAは、2-アミノ-アントラセン。

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。

検体投与群では代謝活性化を含め、溶解限度である20,000 $\mu\text{g}/\text{disk}$ においても両株にほとんど生育阻止を認めなかった。非活性化系の10,000～20,000 $\mu\text{g}/\text{disk}$ においてわずかに認められた生育阻止帯は、差が1 mm以内であり、これは陰性対照のkanamycinと同程度の差であった。また、代謝活性化系では、20,000 $\mu\text{g}/\text{disk}$ においても両株に生育阻止帯を誘起しなかった。

一方、陽性対照のMitomycin Cは非代謝活性化系において、2-アミノアントラセンは代謝活性化系において両株の間に明らかな生育阻止の差が生じた。

以上の結果により本検体はDNA損傷の誘発性がないものと判断される。

申請者注) 本試験は二細菌を用いた復帰変異性試験－第2部と同一報告書内にある。

②初代培養ラット肝細胞を用いた In Vitro 不定期DNA合成誘発試験

(資料 7-6)

試験機関: SRI インターナショナル(米国)
[GLP 対応]

報告書作成年: 1987年

検体の純度: %

試験方法: 成熟したFisher344 系雄ラット2匹から採取した初代培養ラット肝細胞を用い、第1回の検定では10の検体濃度群、第2回の検定では6の検体濃度群について不定期DNA合成誘発能を検定した。

初代培養ラット肝細胞を検体溶液及び³H-チミジンを加えた培地で、37℃下18~21時間暴露した。暴露後培養細胞のスライド標本を作成したのち、Kodak NTB-2 乳剤に浸漬し、-20℃で7日間静置した後現像した。細胞はメチルグリーンピロニンYで染色した。グレイン数は、自動グレインカウンターで測定した。まず、形態学的に損傷のない細胞30個のグレイン数をスライド上無作為に選んだ部分でカウントした。計数を行う細胞核に隣接していて最も強く標識された細胞質の核2つ分の領域の中で最大のカウント数を、細胞核のカウント数から減じて正味の核1個あたりのグレイン数(NG)とした。このNGが5以上の細胞の割合を修復細胞の割合とした。

なお、検体は1%アセトン溶液に溶かして用い、1,000 µg/ml 以上になると培地中で沈殿してしまうので、最高濃度を1,000 µg/ml とした。

結 果：

	薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	平均グレイン数 (NG) (平均 $\pm$ 標準偏差)	平均修復細胞 %
第1回検定	対照 (培地)	—	—13.3 $\pm$ 3.7	2
	対照 (アセトン)	1%	—12.6 $\pm$ 2.4	1
	検体	0.1	— 8.9 $\pm$ 1.6	1
		0.5	— 9.6 $\pm$ 2.6	2
		1	—13.0 $\pm$ 0.9	1
		5	—13.4 $\pm$ 3.3	2
		10	—10.4 $\pm$ 2.5	1
		50	— 8.8 $\pm$ 1.9	8
		100	— 8.5 $\pm$ 1.8	3
		250	— 7.0 $\pm$ 1.0	1
		500	— 9.3 $\pm$ 3.1	7
		1,000	— 8.1 $\pm$ 3.0	3
第2回検定	陽性対照 (2-アセチルアミノ フルオレン)	3	38.3 $\pm$ 11.8	98
	対照 (培地)	—	—15.1 $\pm$ 3.0	4
	対照 (アセトン)	1%	—20.2 $\pm$ 4.2	1
	検体	10	—17.8 $\pm$ 4.0	0
		50	—12.4 $\pm$ 2.5	1
		100	—12.1 $\pm$ 2.0	3
		250	—13.2 $\pm$ 2.5	1
		500	—11.1 $\pm$ 0.4	0
		1,000	—16.0 $\pm$ 2.8	0
	陽性対照 (2-アセチルアミノ フルオレン)	3	20.1 $\pm$ 1.9	87

検体の最高濃度1,000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ においても、培地対照同様に正味のグレイン数 (NG) は陰性であった。

一方、陽性対照として用いた2-アセチルアミノフルオレンは正味のグレイン数において、明らかに強い陽性反応を示した。

以上の結果より、検体は初代培養ラット肝細胞を用いた *In Vitro* 不定期DNA合成誘発試験において、DNA損傷の誘発性がないものと判断される。

(13) - 4 マウスの骨髄を用いた小核試験

(資料 7-7)

試験機関：サ・ダウ・ケミカル・カンパニー

[GLP 対応]

報告書作成年：2004年

検体の純度： %

試験動物：CD-1系マウス（約8週令） 1群雄各5匹

方法：検体を0.5%メチルセルロース溶液に懸濁させ、CD-1系雄マウスに、検体を0, 500, 1000, 2000 mg/kgの用量で2日間連続強制経口投与した。陰性対照群には、溶媒を10 mL/kgの割合で、陽性対照群にはシクロホスファミドを120 mg/kg体重の割合で1回投与した。

雄マウスを用いて

2000 mg/kgを最高投与量とし、3用量（500, 1000及び2000 mg/kg）で行った。

検体及び溶媒投与群は24時間後に屠殺し、陽性対照群は単回投与後24時間時に屠殺した。

各動物について2000個の多染性赤血球を観察し、そのうち小核を有する多染性赤血球の出現頻度を記録した。

また、多染性赤血球と正染性赤血球の比MN-PCE（多染性赤血球×100/（多染性赤血球+正染性赤血球））も算出した。赤血球中の多染性赤血球の割合は動物あたり200個の赤血球に基づいて計測し、結果は百分率で表した。

結果：本試験に使用した投与液中の検体の分析濃度は、規定の値の88～100%であった。動物の生存期間中、毎日の観察において毒性を示唆する所見は認められなかった。投与による体重への顕著な影響も認められなかった。

薬 物	濃度 (mg/kg)	性別	24時間後		
			動物 数	MN-PCE (0/00)	PCE (%)
陰性対照	溶媒	雄	6	1.5±0.9	64.3±6.5
検 体	500	"	6	1.0±0.5	64.4±2.3
	1000	"	6	1.0±0.7	61.9±7.5
	2000	"	6	0.7±0.6	60.2±4.7
陽性対照	120	"	6	48.8±16.7↑	46.3±5.9↓

MN-PCE：小核を有する多染性赤血球の割合

PCE：多染性赤血球×100／（多染性赤血球＋正染赤血球）

↑↓：<0.01 Dunnettの検定

検体投与群と陰性対照群の間で、小核を有する多染性赤血球の出現頻度に有意差は認められなかった。一方、陽性対照群では小核を有する多染性赤血球の出現頻度に有意な増加がみられた。

また投与群の動物において、多染性赤血球の比率に陰性対照値と比較して有意差は認められなかったが、陽性対照動物の多染性赤血球の比率は、陰性対照動物における値と比較して有意に低いことが確認された。

以上の結果から、本試験条件下で本剤はマウスの骨髓細胞を用いたin vivo小核試験において陰性であると判断された。

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

(14) 生体の機能に及ぼす影響

ジチオピルの薬理試験

(資料 8-1)

試験機関：(財) 残留農業研究所
[GLP対応]

報告書作成年： 1988年

検体の純度： %

① 中枢神経系に対する作用

i) 雌雄マウスの行動観察

供試動物：ICR 系SPF マウス、体重 雄29.5～39.4g、雌22.2～33.2g、1群雌雄
各3匹

方法：検体を1% Tween80水溶液に懸濁して、0、19.5、78.1、313、1,250、
5000mg/kgの用量を20ml/kgの用量で腹腔内に投与し、マウスの行動を
多元観察した。観察は検体投与当日には投与前、投与0.5、1、2、4、
8時間後に、翌日以降は1日1回、7日目まで行った。マウスは観察
終了後に殺処分した。マウスの行動はIrwinの方法(1)に従って観察し。

結果：雄マウスに1,250mg/kg以上、雌マウスに313mg/kg 以上投与すると自発
運動、躯体筋緊張、自律神経症状(眼裂、呼吸数)の軽度な低下が観
察された。受動態、反応性、立ち直り反射、腹筋緊張、自律神経症状
(立毛、体温低下)にも異常症状の発現が疑われた。これらの異常症
状は検体投与0.5時間～3日目にかけて観察された。雄マウスの5,000
mg/kg投与群では投与3日以内に3例中2例が死亡した。雄マウスの
313mg/kg以下の投与群、雌マウスの78.1mg/kg以下の投与群には検体に
起因する明確な異常は観察されなかった。

ii) 雄ウサギの一般症状

供試動物：日本白色種SPFウサギ、体重2.36～2.75kg、1群雄3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。

方 法：検体を1%Tween80水溶液に懸濁して、0、313、1,250、5,000mg/kgの用量を20ml/kgの用量で経口投与し、一般症状を観察した。観察は検体投与当日には投与前、0.5、1、2、4、8時間後に、翌日以降は1日1回、7日目までに行った。ウサギは観察終了後に殺処分した。ウサギの症状として行動、体性神経系、自律神経系の項目を調べた。

結 果：5,000mg/kg投与群において、投与1日目に検体を含んだ便が排泄されたが、いずれの投与群においても、検体に起因すると思われる明確な異常は認められなかった。

② ウサギの呼吸、血圧、心電図に対する作用

供試動物：日本白色種SPFウサギ、体重2.36～2.75kg、1群雄3匹

方 法：検体を1%Tween80水溶液に懸濁して、ウレタン麻酔下の雄ウサギに0、1,250、5,000mg/kgの用量の検体を経口投与し、呼吸、血圧、心電図、心拍数に対する影響を調べた。呼吸、血圧、心電図、心拍数は同一個体からポリグラフを用いて記録した。

結 果：

投与量	呼 吸 (回数/分)			血 圧 (mmHg)			心拍数 (回数/分)		
	0*	1250	5000	0*	1250	5000	0*	1250	5000
投与前	331	344	354	68	68	78	221	207	302
投与後0.5h	324	339	339	73	73	77	198	177	267
1 h	325	334	338	73	71	74	216	177	276
2 h	322	337	334	71	68	73	220	194	300
3 h	320	340	330	69	69	71	239	192	279
4 h	320	341	329	66	69	75	219	202	273

* 対照群には溶媒の1%Tween 80水溶液を投与。

雄ウサギに5,000mg/kgを投与しても一般症状、呼吸、血圧、心拍、心電図に検体投与に関連すると思われる明確な異常はみられなかった。

以上の結果から、MON7200の急性毒性は弱く、急性中毒が発現する可能性は低いことが予想された。

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

2. 代謝物

ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 1-C-1)

試験機関: スプリングボーン研究所
[GLP対応]

報告書作成年: 1990年

検体の純度: %

試験動物: 若齢成熟SD系ラット (絶食後平均体重雄211g、雌210g)

1群雌雄各5匹

試験期間: 15日間観察

方法: 検体を500mg/mlの濃度でコーンオイルに混合し、10ml/kgの容量でラットに投与した。投与に先立ち、全供試動物は1晩絶食させた。

試験項目: 中毒症状及び生死を15日間観察した。体重を試験1、8及び15日に測定した。試験15日に全動物を二酸化炭素による窒息死により殺処分し、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)	5,000
LD ₅₀ (mg/kg)	>5,000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び消失時間	1、9日
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 5,000

試験期間中、死亡した動物はいなかった。

観察された主な臨床所見には、流涎、運動失調、立毛、糞尿による着染、軟便、顔面周囲の暗色物質などが含まれていたが、いずれも一過性であった。

全動物は試験期間中に体重の増加を示した。

これらの臨床所見の大部分は、担体として用いたコーンオイルに起因すると考えられるが、運動失調 (試験1日に2/10動物に観察) はコーンオイル投与後のラットに一般的に観察される所見ではなく、従って検体投与の影響である可能性も考えられる。

試験15日の剖検の結果、内臓の異常はいずれの動物にも観察されなかった。

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。

3. 製剤

(1) ラットにおける急性経口、経皮毒性試験及びマウスにおける急性経口毒性試験

(資料 1-B-1、2、3)

試験機関： バイオダイナミックス社 (米国)
[GLP対応]

報告書作成年： 1989年

検体の純度：ジチオピル33%乳剤

試験動物：Sprague Dawley系CDラット

急性経口；9～12週齢（平均体重、雄268～313g、雌208～261g）、

1群雌雄各5匹

New Zealand White系ウサギ

急性経皮；約8週齢（平均体重、2.4～2.8kg）、1群雌雄各5匹

ICR系マウス (CD-1)

急性経口；5～8週齢（平均体重、雄25～29g、雌20～24g）、

1群雌雄各5匹

試験期間：14日間観察

方 法：経口投与では、約18時間絶食させた後検体を投与した。経皮の場合は刈毛した背部に検体を塗布し約24時間の暴露の後、試験部位から余剰の検体を拭き取った。

試験項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。体重を検体投与前、投与後7、14日目に測定した。試験終了時の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	経口（ラット）	経皮（ウサギ）	経口（マウス）
投与量 (mg/kg)	2,500、3,500、 5,000	5,000	1,200、2,500 、5,000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	♂ 3,397 (2,643~4,380) ♀ 4,129 (3,436~4,962)	>5,000	♂ 1,996 (1,467~2,715) ♀ 1,672 (789~3,534)
死亡開始時間及び 終了時間	2日~4日	死亡例なし	4時間~5日
症状発現及び 消失時間	0、7日	0、7日	0、6日
死亡例の認められ なかった最高投与 量 (mg/kg)	雌雄とも 2,500	雌雄とも5,000	雌は1,200、 雄は2例死亡

検体投与に関するとと思われる中毒症状としてラットでは投与当日に運動失調、分泌物（鼻、口、眼）、呼吸減少、湿性ラ音、腹痛、活動低下、眼の部分閉鎖および衰弱が見られ、マウスに粗大振せん、流涎、呼吸減少、呼吸困難、湿性または乾性ラ音、腹痛、眼の部分閉鎖、活動低下および衰弱が観察されたが、それぞれ7日、5日後には回復した。経皮投与では摂餌量の低下がみられたが、7日後には回復した。死亡動物の解剖所見では、経口投与のラット、マウスの胃腸管における刺激性及び腐食性を示唆する変化が見られたが、14日後の解剖では経口、経皮とも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。

(2) ラットにおける急性経口、経皮毒性試験及びマウスにおける急性経口毒性試験

(資料 1-D-1、2、3)

試験機関：ロー・アント・ハース社 (米国)

[GLP対応]

報告書作成年：1999年

検体の純度：ジチオピル40%水和剤

試験動物：Cr1:CD BR系ラット

急性経口；雄約8、雌約9週齢(平均体重、雄208～225g、雌169～193g)

1群雌雄各6匹

急性経皮；雄約8、雌約9週齢(平均体重、雄239～271g、雌183～212g)

1群雌雄各6匹

ICR系マウス(CD-1)

急性経口；雄約7、雌約9週齢(平均体重、雄25～31g、雌23～27g)

1群雌雄各6匹

試験期間：14日間観察

方法：ラット及びマウスの経口投与では投与前それぞれ一夜及び3時間絶食させた後、検体を蒸留水に懸濁して投与した。

経皮の場合は刈毛した背部の無擦過皮膚に蒸留水で湿らせた検体(4:3、W/V)を塗布し、24時間の暴露の後、試験部位から余剰の検体を拭き取った。

試験項目：中毒症状及び生死を14日間観察し、体重を投与前、投与後7、14日目に測定した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について、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。

結 果：

投 与 方 法	経口（ラット）	経皮（ラット）	経口（マウス）
投 与 量(mg/kg)	5,000	5,000	5,000
L D 50(mg/kg)	>5,000	>5,000	>5,000
死亡開始時間及び 終了時間	死亡例なし	死亡例なし	死亡例なし
症状発現時間及び 消失時間	症状なし	症状なし	症状なし
死亡例の認められ なかった最高投与 量(mg/kg)	雌雄とも 5,000	雌雄とも 5,000	雌雄とも 5,000

ラットの経口投与、経皮投与、マウスの経口投与のいずれにおいても、
検体投与に関連した全身的毒性症状は認められなかった。

背景対照データに比較して体重に対する影響は認められなかった。

剖検では肉眼的変化は認められなかった。

なお、ラットの経皮投与では1日後から皮膚に対する影響、すなわち紅斑、
痂皮及び乾燥がみられ、紅斑は2日後、痂皮は8日後、さらに乾燥は13
日後まで続いた。

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。

(3) ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 1-B-4)

試験機関： モンサント社環境衛生研究所(米国)

[GLP対応]

報告書作成年： 1989年

検体の純度：33.4%乳剤

試験動物：Sprague Dawley系ラット、約7週齢（体重、雄 265g、雌 174g）、

1群雌雄各5匹

試験期間：14日間観察

方法：実際濃度；4.3mg/l（アセトンに入ったガラス製インピンジャーに4時間の暴露期間中、1時間毎4回約10lの試験空気を採気し、ガスクロマトグラフィーで分析した。）

名目濃度；13mg/l（検体の噴射量と総通気量から計算した。）

粒子径分布；平均粒子径 2.4 μ m (空気力学的質量中位径；MMAD)

暴露量の 99.5%が10 μ m以下の呼吸可能な粒子であった。

粒子径 (μ m)	%
≤ 10	99.5
≤ 1	5.5

暴露条件；チャンバー容積 300l

通気量 66.8l /分

検体を原液のまま噴射し、4時間、全身を暴露した。

試験項目：暴露中は1時間毎、暴露後14日間は毎日、中毒症状及び生死を観察した。

また、暴露前、暴露後2、7、14日に全動物の体重を測定した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物につき、肉眼的病理検査を実施した。

試験結果：

性	LC50値 mg/l	死亡開始及 び終了時間	症状の発現と 消失時間	死亡例の認め られなかった最 高投与量 (mg/l)
雌・雄	>4.3	死亡せず	暴露開始直後、3日	4.3

中毒症状としては雌雄に関係なく、暴露中は喘ぎ、流ぜん、流涙が認められた。暴露直後の観察では、活動低下、努力呼吸、喘ぎ、くしゃみ、黄色または褐色の鼻汁、口周囲の濡れ、口の腫脹、流涙、眼周囲の濡れ、四肢を使わない状態が認められた。暴露後1～2日目の観察では、努力呼吸、赤色または褐色の鼻周囲の痂皮形成、眼周囲の痂皮形成、脱毛、尿による被毛の汚れが認められた。暴露後3日目から観察期間終了時までの期間には雌1例に脱毛が認められただけであった。全例の動物が暴露後2日目までに体重の減少もしくはわずかな増加を示した。しかし、全例の動物が暴露後7日目までに体重の増加を示し、暴露後14日目までには暴露前の値を上回った。

剖検では、雄1例の肺に斑点が認められただけであった。

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。

(4) ウサギを用いた眼粘膜刺激性試験

(資料 2-B-1)

試験機関：バイオダイナミックス社（米国）

[GLP対応]

報告書作成年：1989年

検体の純度：ジチオピル33%乳剤

試験動物：New Zealand White系アルビノウサギ、約8週齢、1群6羽（雄2羽、
雌4羽）

試験期間：14日間観察

方法：検体0.1mlを右眼に投与した。洗眼は行わなかったが、投与約24時間後
に残った検体を取り除くために処理眼を洗浄した。

観察項目：投与後1、24、48、72時間時に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、
症状が認められた動物については引き続きその後7、14日にも観察を実施した。
刺激性変化の採点は、農林水産省及びEPAガイドラインの要求する観察項目を
抱括したバイオダイナミックス社の採点表に準拠した。

結果：観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。採点はDraize法
により判定した。採点の基準にはあてはまらないが、症状の発現が認め
られた場合は+とした。

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。

観 察 項 目		最 高 値	観 察 時 間					
			1時間	24時間	48時間	72時間	7 日	14 日
非洗眼群 (6羽の 平均)	角膜混濁 (程度)	1	+ ¹⁾	0.5	0.5	0.5	+ ³⁾	0
	角膜混濁 (面積)	4	2	2	2	1.5	0.7	0
	角膜潰瘍	3	0	1.5	0.8	0.5	0	0
	虹 彩	2	1.2	2/+ ²⁾	0.8	0.5	+ ⁴⁾	0
	結膜発赤	3	1.5	1.7	1.7	1.3	0.2	0
	結膜浮腫	2	1.3	1	0.3	0.3	0	0
	結膜分泌物	3	2.7	1	0.8	1.2	0	0
	結膜壊死*	—	0	5	6	1	0	0

* : 結膜壊死は出現動物数で示した。

1) : 3羽だけ+であった。 3) : 3羽だけ+であった。

2) : 3羽だけ+であった。 4) : 1羽だけ+であった。

角膜の刺激性変化（混濁、潰瘍、最高点1）、虹彩の刺激性変化（虹彩炎、最高点2）は14日目に回復した。結膜の刺激性変化（発赤、結膜浮腫）が投与後1時間から7日に認められたが（最高点3）、これらの変化は投与14日後には消失した。

以上の結果から、ジチオピル33%乳剤はウサギの眼粘膜に対して、中等度の刺激性があるものと判断された。

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

(5) ウサギを用いた眼粘膜刺激性試験

(資料 2-C-1)

試験機関:ローム・アソシエーツ社(米国)

[GLP対応]

報告書作成年:1999年

検体の純度:ジチオピル40%水和剤

試験動物:New Zealand White系ウサギ(約16~19週齢)体重:2462~3087g、1群雄6羽

試験期間:7日間観察

方法:検体 0.1gを片側の眼の結膜嚢に投与した。投与後24時間に残った検体を生理食塩水で約60秒間を洗浄した。反対側の眼は無処理対照とした。

観察項目:投与後1、24、48、72時間及び7日に角膜、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:観察された刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

観 察 項 目		最高 評点	観 察 時 間 (時 間)				
			1	24	48	72	7日
非洗眼 群(6羽 の平均)	角膜混濁(程度)	4	0.17	0.5	0.17	0	0
	角膜混濁(面積)	4	0.17	0.5	0.17	0	0
	虹 彩	2	0	0	0	0	0
	結 膜 発 赤	3	1.17	1.33	0.5	0.17	0
	結 膜 浮 腫	4	2.0	0.67	0.5	0.17	0
	結膜分泌物	3	3.0	0.17	0	0	0

(注)24時間の観察で1羽にフルオレセイン染色後、角膜の混濁あり。

48及び72時間後の観察でそれぞれ1羽にフルオレセイン染色後、
角膜の緑色着色あり。

死亡または全身的毒性症状は認められなかった。角膜に対する影響は

1時間後で1匹に、24時間後で3匹にみられ、48時間後でも依然として1羽

に認められた。試験期間中、虹彩に対する影響は認められなかった。

結膜に対する影響は1、24、48及び72時間後でそれぞれ全例、4羽、3羽及び1羽にみられた。7日後で眼に対する影響は認められなかった。

以上の結果から、ジチオピル40%水和剤はウサギの眼粘膜に対して中等度の刺激性があるものと判断された。

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

(6) ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験

(資料 2-B-2)

試験機関： バイオダイナミックス社 (米国)
[GLP対応]

報告書作成年： 1989年

検体の純度：ジチオピル33%乳剤

試験動物：New Zealand White系ウサギ (約8週齢)、1群6羽 (雄1羽、雌5羽) 試

験期間：10日間観察

方 法：半閉塞貼付法により、検体をそのまま刈毛した背部の皮膚 (約6.5cm²)

2ヵ所に0.5ml 処理した。処理時間は4時間とし、皮膚に残った検体は
水とガーゼを用いて取り除いた。

観察項目：処理終了30分後、24、48及び72時間後に、処理部位の刺激性変化 (紅斑、
痂皮、浮腫) の有無をDraize法に従い観察し、その後、7、10日に観察
した。

結 果：観察した刺激性変化の評点は以下の表のとおりである。採点はDraize法
により判定した (最高点は4)。

変 化	処 理 後					
	30 分	24時間	48時間	72時間	7 日	10日
紅斑/痂皮	0.9	2.1	1.6	1.5	0.9	0
浮腫	0.7	0.4	0.3	0.3	0.1	0
合計	1.6	2.5	1.9	1.8	1.0	0

註) 表の点数は6匹 (処理部位各2ヵ所) の平均値である。

塗布後、全例に一部浮腫 (最高点1) のともなう紅斑 (最高点3) が見ら
れたが、7日後まで2匹では消失し、残り4匹も10日後には消失した。

以上の結果から、ジチオピル33%乳剤はウサギの皮膚に対して軽度の刺激性がある
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ダウ・ケミカル日本株式会社にある。

(7) ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験

(資料 2-C-2)

試験機関：ローム・アンド・ハース社（米国）

[GLP対応]

報告書作成年：1999年

検体の純度：ジチオピル40%水和剤

試験動物：New Zealand White系ウサギ(約15～25週齢)

体重：2725～3324g 1群雄6羽

試験期間：72時間観察

方法：半閉塞貼付法により、0.5ml の蒸留水で湿らせた検体 0.5gを刈毛した動物の背部の無傷皮膚(1インチ平方)に塗布した。適用時間は4時間とし、皮膚に残った検体は水に濡らしたペーパータオルを用いて拭き取った。

観察項目：塗布終了後1、24、48及び72時間に塗布部分の刺激性反応（紅斑・痂皮・浮腫）の有無を観察し、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以下の表のとおりである。

変 化	最 高 評 点	塗布終了後時間			
		1 時間	24時間	48時間	72時間
紅斑・痂皮	4	1.5	0.0	0.0	0.0
浮 腫	4	0.7	0.0	0.0	0.0
一次刺激性指数	0.5				

(注) 表中の数値は6羽の平均値である。

一次刺激性指数は紅斑・痂皮及び浮腫の評点の合計を観察回数(4回)及び動物数(6)で割って求めた。

試験期間中、死亡又は全身的毒性症状は認められなかった。6匹中5匹のウサギに1時間後に非常に軽度～はっきりした紅斑が観察された。24時間後には紅斑はもはや認められなかった。3匹のウサギに1時間後に非常に軽度～軽度の浮腫がみられたが、24時間後にはもはや認められなかった。

以上の結果から、ジチオピル40%水和剤はウサギの皮膚に対して、軽度の刺激性があるものと判断された。

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

(8) モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 3-B-1)

試験機関： バイオダイナミックス社 (米国)
[GLP対応]

報告書作成年： 1989年

検体の純度：ジチオピル33%乳剤

試験動物：Hartley Albino系モルモット、5～6週齢、(体重、雄358～408g、
雌364～404g)、1群雄雌各5匹

試験期間：感作3週間、その後2週間をはさみ惹起3週間

方 法：[Buchler 変法]

感作；背部を刈毛し、検体の50%アセトン溶液0.3ml を閉塞貼付により背部の右側に1回6時間ずつ週1回、3週間にわたり計3回処理した。
第1回の処理後、数例に皮膚刺激反応が認められたので、それ以後検体の25%アセトン溶液0.3ml を処理部位が重ならないように処理した。

惹起；最終感作の2週間後に感作時と同様の方法で検体の25%アセトン溶液を背部の左側に処理した。

再惹起；惹起の7日後に惹起処理部位と重ならないよう背部を刈毛し、惹起処理と同様の方法で処理した。

刺激性対照；刺激性による反応と惹起による反応を区別するために感作暴露で無処理の動物に惹起暴露と同じ手順で薬剤を処理した。

陽性対照；本試験機関内で定期的に同一方法でDNCBを処理した陽性対照試験の背景データを用いた。

本試験に先立ち、1群雌雄各3匹を用いて100%、50%、25%、10%アセトン溶液で濃度設定試験を実施したところ、無稀釈の100%検体では皮膚細胞壊死にいたる皮膚刺激性が認められ、50%検体では紅斑等の軽い皮膚刺激性が認められ、25%では刺激性が認められなかったため、感作では50%、惹起暴露では25%の検体を用いることとした。

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。

観察項目：感作暴露、惹起暴露の24及び48時間後に適用部位の皮膚刺激性を肉眼的に観察した。全試験期間を通じ全動物の臨床的症状を毎週、死亡の有無を毎日2回観察した。体重は試験開始時と終了時に測定した。

結果：感作暴露の1回目に一部浮腫のともなう紅斑（最高点3）の重度の皮膚刺激反応が見られたので、2回目以降は25%溶液を処理した。惹起暴露では1匹に最高点3の皮膚刺激反応がみられたが、その後の再惹起暴露では同一動物に何ら皮膚の反応はみられなかった。惹起暴露における刺激性対照群では皮膚の反応がみられなかったが、再惹起暴露では刺激性対照群の4例に最高点3の皮膚刺激性反応が見られた。

以上の結果から、ジチオビル33%乳剤の皮膚感作性は陰性であると判断する。

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

(9) モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 3-C-1)

試験機関：ローム・アソシエーツ・ハース社（米国）

[GLP対応]

報告書作成年：1999年

検体の純度：ジチオピル40%水和剤

試験動物：Hartley系モルモット 約5週齢 体重；348～409g

1 群雄20匹（陰性対照群及び陽性物質群；1 群雄10匹、陽性物質対照群；1 群雄5匹）

試験期間：24日間（惹起後24及び48時間観察）

方法：Maximization法

投与量設定根拠；

皮内感作；検体感作群では投与前日に剃毛した動物の背部皮膚（4×6cm）に以下の

3種類の調製液0.1mlを左右各1カ所ずつに皮内投与した。

① 滅菌生理食塩水とFCAのエマルジョン(1:1)

② 5%w/w滅菌生理食塩水溶液

③ 5%w/w滅菌生理食塩水溶液とFCAのエマルジョン

陽性物質感作群では、検体にかえてヘキシルシンナムアルデヒド(HCA)の5%w/v鉱油懸濁液を用いた。

一方、陰性対照群では滅菌生理食塩水とFCAのエマルジョンを用いた。

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。

経皮感作；皮内感作後7日目に再度剃毛した。検体原末0.4gをしみこませたパッチ(2×4)を、動物の背部皮膚に48時間、閉塞貼付した。

陽性物質感作群では、検体にかえて無希釈のHCA 0.2mℓを用いた。

一方、陰性対照群では検体及び陽性物質でそれぞれ滅菌生理食塩水及び鉱油を用いた。

惹起；感作2週間後に、25%(w/w)滅菌生理食塩水溶液0.1mℓを右腹側部(5×5cm)に24時間、閉塞貼付した。惹起適用の5時間後に動物の右腹側部を脱毛した。

陽性物質感作群では、検体にかえて25%(w/v)HCA 鉱油0.1mℓを用いた。

一方、陰性対照群では検体及び陽性物質でそれぞれ25%(w/w)滅菌生理食塩水溶液0.1mℓ及び25%(w/v)HCA 鉱油0.1mℓを用いた。

観察項目；惹起適用24及び48時間後に、適用部位の紅斑の有無等を肉眼的に観察した。Magnusson らによる皮膚反応の判定基準は以下のとおり

評 点	紅 斑 反 応
0	肉眼的変化なし
1	軽度又はまだらな紅斑
2	中等度の紅斑
3	強度の紅斑及び浮腫

感作率(%)は以下のとおり算出し、30%以上の場合、皮膚感作性を陽性と評価した。

$$\text{感作率(\%)} = \frac{\text{陽性動物数}}{\text{検査動物数}} \times 100$$

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。

結 果：観察した皮膚反応の評点及び感作率は以下の表のとおりである。

皮内感作	経皮感作	惹起処理	惹起適用後		感作率 (%)
			24時間	48時間	
鉍 油	鉍 油	25% HCA	0.25	0.0	25 *
滅菌生理食塩水	滅菌生理食塩水	検体 (25%)	0.0	0.0	0
検体 (5.0%)	検体原末 (0.4g)	検体 (25%)	0.05	0.0	5
陽性物質 (5.0% HCA)	陽性物質 (100% HCA)	陽性物質 (25% HCA)	1.2	0.8	90

(注) 表中の点数は平均値である。

*経皮感作時1匹が死亡したため、検査動物数は4匹。

経皮感作時、陽性物質対照群の1匹にみられた死亡は、剖検で肉眼的異常が認められなかったことから、試験部位を過度に閉塞条件にしたことによるものであろう。

検体の惹起処置では20匹中1匹で24時間観察のみに軽度の皮膚反応が認められた。予備試験で10%および25%経皮感作後、2匹の動物に同様の軽度の皮膚反応が認められたことから、この反応は偶発的な所見と考えられた。陰性対照群10匹では、皮膚反応は認められなかった。

一方、陽性物質感作群では、10匹中9匹で皮膚感作反応(紅斑1以上)が認められたことから、本試験の動物が既知の感作性物質に反応したことが確認された。

陽性物質対照群の1匹では、24時間観察のみに皮膚反応が認められた。この反応は偶発的な所見と考えられた。

以上の結果から、ジチオビル40%水和剤の皮膚感作性は陰性であると判断する。

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

IX. 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>

資料No.	試験の種類	供試動植物等	投与方法・処理量	試験結果	試験場所 (報告年)	頁
9-1	動物体内における吸収・分布・排泄	フィッシャー344系ラット (雌雄)	<u>単回経口</u> 1000, 100, 5, 1 mg/kg <u>単回静注</u> 5 mg/kg <u>反復経口</u> 5 mg/kg 14日	尿、糞ともに主要排泄経路で排出速度のピークは尿中で8-12時間、糞中で24時間にあったが、投与量の大部分が排泄されるのには96時間を要した。脂肪にやや蓄積する傾向があったが、反復投与でも濃縮は見られず、投与をやめると希釈された。	米国ミッドウエストリサーチ研究所 (1989年)	214
9-1	動物体内における吸収・分布・代謝・排泄	フィッシャー344系ラット (雌雄)	<u>単回経口</u> 1000, 5 mg/kg <u>単回静注</u> 5 mg/kg <u>反復経口</u> 5 mg/kg	尿中糞中に投与後96時間で投与量のほとんどが排泄された。	米国ミッドウエストリサーチ研究所・ 米国モンサントアグリカルチュラルカンパニー 研究部 (1989年)	238
9-2	動物の全身オートラジオグラフィ	フィッシャー344系ラット (雌雄)	<u>単回経口</u> 1, 100 mg/kg	投与後1日における放射能の局在は消化管、脂肪、肝、心、肺にあり、5日後にも消化管と脂肪にあった。	米国モンサント社 環境衛生研究所 (1989年)	271
9-3	動物体内における吸収・分布・代謝・排泄	フィッシャー344系ラット (雌雄)	<u>単回経口</u> 5 mg/kg <u>単回静注</u> 5 mg/kg	胆管にカニキュレーションを施したラットを用いてジチオピルの胆汁排泄を調査した結果、胆汁への排泄がジチオピルの消失に大きな役割を果たしていた。	米国モンサント社 環境衛生研究所・ 米国モンサントアグリカルチュラルカンパニー 研究部 (1992年)	272

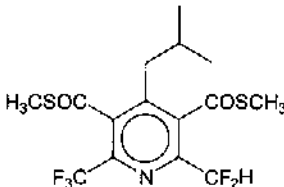
<代謝分解試験一覧表（続き）>

資料No.	試験の種類	供試験植物等	投与方法・処理量	試験結果	試験場所 (報告年)	頁
10-1	植物体内における吸収代謝	水 稲 (米国品種 S 201)	<u>土壌処理</u> 湛水 0.25 kg/ha 相当量 <u>水 耕 法</u> 0.03, 0.08, 0.4, 0.8 ppm	処理後 1 日において茎 葉部、根部における放 射能が最大となつた が、表面への吸着によ るものが多く、収穫時 には極微量しか検出さ れず玄米には検出され なかった。根部からの 吸収移行はごく限られ ていた。	米国モンサントアグリ カルチュラルカンパニー 研究部 (1989 年)	288
10-2	処理土壌から後 作物への吸収	ニンジン、 キュウリ、 小麦	ニンジン、キュウリで 120 g/ha 相当 小麦で 75 g/ha 相当混和	吸収量は極微量で	米国モンサントアグリ カルチュラルカンパニー 研究部 (1989 年)	295
11-1 11-2	土壌における代 謝	米国砂壌土、 微砂壌土、埴 土、茨城火山 灰壌土	畑地条件及び水田条件 1.0 ppm 相当	親化合物 が同定された。	米国モンサントアグリ カルチュラルカンパニー 研究部 (1989 年)	298
11-3	揮散	水溶液	0.07 ppm 30 mmHg 40 °C	K=0.074 易揮散性	日 本モンサント(株) 生物科学研究所 (1987 年)	304
11-4	加水分解	滅菌脱イオン 水、滅菌水田 水	1 ppm 暗条件 25 °C	化学的加水分解はほと んどおこらなかった。	米国モンサントアグリ カルチュラルカンパニー 研究部 (1989 年)	305
11-5	光分解	滅菌リン酸緩 衝液、滅菌水 田水、滅菌土 壌	0.7 ppm キセノンランプ 連続光 25 °C	水中光分解は主要な分 解経路の 1 つで、 土壌表面での光分 解は有意でなかった。	米国モンサントアグリ カルチュラルカンパニー 研究部 (1989 年)	307

<代謝分解試験一覧表（続き）>

資料No.	試験の種類	供試動植物等	投与方法・処理量	試験結果	試験場所 (報告年)	頁
11-6	土壌に対する吸 脱着	米国砂壌土、 微砂壌土、壇 土、茨城火山 灰畑地および 水田土壌	0.3, 0.1, 0.05, 0.01 ppm 25℃	親化合物は有機物量と 相関した強い吸着を示 した。	米国モンサントアグリ カルチュラルカンパニー 研究部 (1988年)	310
11-7	代謝物の土壌に 対する吸脱着				米国モンサントアグリ カルチュラルカンパニー 研究部 (1989年)	312
11-10	土壌中における 代謝物の生成消 失の速度論的解 析				米国モンサントアグリ カルチュラルカンパニー 研究部 (1989年)	315
11-8、9	魚類における生 物濃縮製	ブルーギルサ ンフィッシュ 、コイ	ブルーギルサンフィッ シュ；0.0062ppm コイ；0.0043, 0.00044ppm	ブルーギルサンフィッシュ： BCFss；760 BCFk；780±90 コイ： BCFss；744～962 BCFk；800±230～ 1100±140	米国モンサント アグリカルチュ ラルカンパニー 研究所、 アナリティカル バイオケミスト リー研究所 (1989年)	316

ジチオピル及びその代謝物、分解物の名称・略称・構造式

番 号	化学名（一般名、略称等）	構 造 式
1	S, S' - ジメチル - 2 - ジフルオロメチル - 4 - イソブチル - 6 - トリフルオロメチルピリジン - 3, 5 - ジカルボチオアート または S, S - ジメチル 2 - (ジフルオロメチル) - 4 - (2 - メチルプロピル) - 6 - (トリフルオロ メチル) - 3, 5 - ピリジンジカルボチオアート または 3, 5 - ピリジンジカルボチオ酸, 2 - (ジフルオ ロメチル) - 4 - (2 - メチルプロピル) - 6 - (トリフルオロメチル), S, S - ジメチルエステ ル ジチオピル、MON7200、MON15100	

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。

番 号 化学名（一般名、略称等） 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。

番 号	化学名（一般名、略称等）	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。

番 号	化学名 (一般名、略称等)	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。

番 号	化学名 (一般名、略称等)	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。

番 号	化学名（一般名、略称等）	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。

1. 動物における代謝試験 (資料 9 - 1, 2)

(1) ラットにおける薬物動態学的試験 (資料 9 - 1 第 I 部)

試験機関：米国ミッドウエストリサーチ研究所

報告書作成：1989年

供試標識化合物： ^{13}C / ^{14}C -ジチオピル (^{13}C 標識体と ^{14}C 標識物体の混合物)

(を標識)

^{13}C -ジチオピル

^{14}C -ジチオピル

同位体濃度 %

放射化学的純度 %

供試動物：フィッシャー344系ラット、71～88日齢、体重 雄 177～240 g、雌
130～165 g

方 法：

投与；

投 与	用量 (mg/kg)
単回経口 (Mazolaコーンオイル溶液 4 ml /kg)	1, 000, 100, 5, 1
単回静注 (Eulphor:エタノール:水 1 : 1 : 8 溶液 4 ml /kg)	5
反復経口 (14日間毎日 1 回) (Mazolaコーンオイル溶液 4 ml /kg)	5

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。

試料採取；

呼 気

<u>投与</u>	<u>用量 (mg/kg)</u>	<u>動物数</u>	<u>採取時間 (投与後)</u>
単回投与	1,000	雌雄各 3 匹	4、8、12、24、48時間
	5	"	

尿・糞

<u>投与</u>	<u>用量 (mg/kg)</u>	<u>動物数</u>	<u>採取時間 (投与後)</u>
単回投与	1,000	雌雄各 3 匹	4、8、12、24、以後
	100	"	240時間まで24時間毎
	5	"	
	1	"	
単回静注	5	雌雄各 2 匹	4、8、12、24、以後
			240時間まで24時間毎
反復経口	5	雌雄各 2 匹	投与中毎日および投与終了後4、8、12、24時間、以後240時間まで24時間毎

血 液

<u>投与</u>	<u>用量 (mg/kg)</u>	<u>動物数</u>	<u>採取時間 (投与後)</u>
単回投与	1,000	雌雄各 3 匹	0.25、0.5、1、2、4、6、8、12、24時間、以後240時間まで24時間毎
	100		
	5		
	1		
単回静注	5	雌雄各 3 匹	0.08、0.25、0.5、1、2、4、6、8、24、72、120、168、240時間
反復経口	5	雌雄各 3 匹	投与中は2、4、7、10、14日および投与終了後1、2、4、8、24、72、120、168、240時間

臓器・組織

肝、腎、肺、脳、心、脾、眼球、精巣／卵巣、副腎、甲状腺、骨（大腿部）、骨髓、骨格筋、皮膚、腹腔内背部脂肪、胃（内容物除去後）、消化管（内容物含む）、カーカス

<u>投与</u>	<u>用量 (mg/kg)</u>	<u>動物数</u>	<u>採取時間 (投与後)</u>
単回投与	1,000	雌雄各 1 匹	48時間
	1,000	"	240時間
	100	"	240時間
	5	"	48時間
	5	雌雄各 2 匹	240時間
	1	雌雄各 1 匹	"
単回静注	5	雌雄各 2 匹	"
反復経口	5	雌雄各 1 匹	"

本試験ではラットの雌雄に ^{14}C / ^{14}C -標識ジチオピルを単回経口、単回静注または反復経口投与した時の血中濃度、排泄経路および排泄速度、組織中分布を調べ、あわせて薬物動態学的パラメータを求めて速度論的解析を行った。体内分布については投与48時間後（単回経口 1,000mg/kgのみ）と 240時間後に呼気、血液、尿、糞、臓器組織中の放射能を液体シンチレーションカウンターで定量した。

薬物動態学的解析は、血中濃度に基づき吸収速度（ k_a ）、排泄速度（ k_e ）、最大濃度時間（ $T_{\max}$ ）、分布容量（ V_d ）、分布（ α 相）および排泄（ β 相）の半減期（ $t_{1/2}$ ）さらに血中濃度時間曲線下面積（AUC）を算出した。AUC の値に基づき、経口投与のバイオアベイラビリティーを推定した。また尿中、糞中排泄データからシグママイナス法により総放射能の排泄半減期を求めた。これらのデータは非線型回帰分析により特定のモデルに適合させるために用いるPCNONLINプログラムにより薬物動態コンパートメントモデルにあてはめた。これらの適合性は Minimum Akaike's Information Criterion Estimation (MAICE) およびF検定を用いて統計学的に評価した。

結 果：

①吸収・排泄

単回経口投与後48時間までに、呼気中への排泄は、用量、性別に関係なく、ほとんどおこらなかった（投与量の 0.003%以下）。

単回経口投与後の血中濃度の推移を表 1、2 に示す。1,000mg/kg用量群雄の血中濃度は投与 6～12時間後にピークに達し、その後ゆっくりと減少し 240時間後にはピーク時の 4%以下となった。100mg/kgおよび 5 mg/kg用量群では血中濃度はより早く 4～12時間にピークに達し、1 mg/kg用量群では 4～8 時間とさらに早まった。また、低用量の方が血中への吸収率が高く、1,000mg/kg用量群ではピーク時でも投与量の 1%未満しか検出されなかったのに対し、100mg/kg用量群では1.4～1.8%、5 mg/kg用量群では1.0～2.1%、1 mg/kg用量群では2.0～2.3%となった。この傾向は雌雄において共通していたが、雌では雄よりピーク時の血中濃度は低く、また消失は遅い傾向があった。これらのデータを用いて薬物動態学的パラメータを求めた結果、以下の通りとなった。

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

雄				
パラメータ	1,000mg/Kg	100mg/Kg	5mg/Kg	1mg/Kg
Ka ($\mu\text{g eq/hr}$)	0.101	0.166	0.170	0.205
Tmax (hr)	12	6	8	6
Ke ($\mu\text{g eq/hr}$)	0.034	0.071	0.033	0.057
α $t^{1/2}$ (hr)	11.6	4.8	7.3	4.1
β $t^{1/2}$ (hr)	136	111	162	84
AUC ($\mu\text{g eq/g}\cdot\text{hr}$)	5,137	561	29.1	8.11

雌				
パラメータ	1,000mg/Kg	100mg/Kg	5mg/Kg	1mg/Kg
Ka ($\mu\text{g eq/hr}$)	0.209	0.190	0.262	0.301
Tmax (hr)	8	6	4	4
Ke ($\mu\text{g eq/hr}$)	0.023	0.035	0.038	0.030
α $t^{1/2}$ (hr)	10.6	4.2	3.4	2.9
β $t^{1/2}$ (hr)	121	166	164	77
AUC ($\mu\text{g eq/g}\cdot\text{hr}$)	4,143	702	40.8	11.9

Ka: 吸収速度、Tmax: 最大濃度時間、Ke: 排泄速度、 $t^{1/2}$: 分布 (α) および排泄 (β) 半減期、AUC: 血中濃度時間曲線下面積

雄において投与量が低くなるにつれ吸収速度 (Ka) が増加し、ピーク時 (Tmax) が早まった。排泄速度 (Ke) および α 相、 β 相の半減期 ($t^{1/2}$) は投与群間で変動が見られるが、1,000 mg/kg用量群で α 相の半減期が最長となり、1 mg/kg用量群で β 相の半減期が最短となった。血中濃度時間曲線下面積 (AUC) は、5～1,000 mg/kg用量群では投与量に相関して高くなったが、1 mg/kg用量群では高めの値であった。このことは低用量ではHbが赤血球との結合が増加した可能性を示唆している。雌においても雄と同様の傾向が示されたが、いずれの用量でも吸収速度が雄より速く、またAUCが低用量で雄より高かった。これらのことから、雌雄ともに低用量で、吸収、分布ともに早まり、その傾向は特に雌で顕著であること、また雌ではやや供試薬剤またはその代謝物の保持能力が大きいことが示唆された。

単回静注後の血中濃度の推移を表3に示す。雄では血中濃度は15分後に最大となり (投与量の9.7%)、それ以降は緩やかに減少し、投与240時間後にはピーク時の1%に減少した。この初期の血中濃度の上昇は、供試薬剤が迅速に組織中

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。

に取り込まれた後に血液中に再分布された可能性を示すものである。雌では血中濃度は5分後に最大となり（投与量の8.4%）、240時間後にはピーク時の3%に減少した。雌には明らかな再分布相は認められなかった。これらのデータから推定した薬物動態学的パラメータを以下に示す。

パラメータ	雄	雌
Ke ($\mu\text{g eq/hr}$)	0.061	0.026
$\alpha \quad t_{1/2}$ (hr)	3.8	2.1
$\beta \quad t_{1/2}$ (hr)	191	166
Vd (kg/kg) *	1.09	1.76
AUC ($\mu\text{g eq/g}\cdot\text{hr}$)	74	107

* 分布用量、kg化合物/kg体重

雌雄ともに、血中からの排泄は2相性であった。雌の方が、雄よりも総排泄速度(Ke)が緩慢で、分布容量(Vd)およびAUCが大きかった。これは、雌の方が供試薬剤ないしその代謝物の保持（または循環）能力が大きいことを示唆する。14日間の反復経口投与期間中および投与終了後の血中濃度の推移を表4に示す。投与期間中は、雌雄とも同じ速度で緩やかに増加し、14日目に最大値になった。投与終了後の血中濃度のピークは4～8時間後で、ピーク濃度時には雄で投与量の3.3%、雌で4.1%が血中に残存した。240時間後にはピーク濃度時の12～13%が残存していた。最終投与後の血中濃度から推定した薬物動態学的パラメータを以下に示す。

パラメータ	雄	雌
Ke ($\mu\text{g eq/hr}$)	1.8	1.6
Tmax (hr)	4	4
Ke ($\mu\text{g eq/hr}$)	0.011	0.010
$t_{1/2}$ (hr)	65.4	71.2
AUC ($\mu\text{g eq/g}\cdot\text{hr}$)	188	222

雌雄とも、血中からの排泄は1相性で、排泄半減期は単回経口投与の半分以下であった。またAUCは、単回経口投与に比べ5～6倍高かった。

単回経口投与後の糞尿中への排泄の時間的推移を表5、6に示す。投与240時間後の総排泄率は雄で投与量の92～101%、雌で93～102%であった。尿中排泄率は雌の方が高く（雄25～31%、雌35～46%）、逆に糞中排泄率は雄の方が高い傾向が認められた（雄67～70%、雌56～62%）。両排泄経路とも、投与量のほとんどが排泄されるのに投与後48～120時間を要した。

シグマーマイナス法を用いた体内残存放射能の推移を図1、2に示す。1,000 mg/kg用量群の雌雄と100mg/kg用量群の雌を除いて二相性のパターンを示した。 α 相の半減期は8～10時間で β 相の半減期は22～42時間であった。1 mg/kg用量群で β 相の半減期が長くなったのはおそらく、組織への吸着あるいは代謝物の再循環のためであろう。

単回静注後の排泄の時間的推移を表7に示す。投与後の240時間後の総排泄率は雄101%、雌94%で、経口投与と同様に尿中排泄率は雄(37%)よりも雌(50%)の方が高く、糞中排泄率は雄(54%)の方が雌(44%)よりも高かった。96時間以内に投与量のほとんどが排泄され、排泄速度のピークは尿中で4時間、糞中で24時間にあった。シグマーマイナス法を用いた体内残存放射能の推移を図3に示す。一相性の排泄パターンを示し、半減期は雄で28時間、雌で34時間であった。

14日間反復経口投与期間中および投与終了後の排泄の推移を表8、9に示す。放射能の尿中、糞中への分布は単回経口、静注の場合と同様だった。投与期間中13回目の投与後までに、採取前までの総投与量の83～84%が排泄された。投与終了240時間後の総投与量に対する総排泄率は雄88% (尿中32%、糞中56%)、雌89% (尿中43%、糞中46%)だった。シグマーマイナス法を用いた体内残存放射能の推移を図4に示す。二相性の排泄パターンを示し、 α 相の半減期は雄で14時間、雌で7時間、 β 相の半減期は雄で52時間、雌で37時間であった。

静注投与において糞中に多量の放射能が回収されたことから、相当量が胆汁中に排泄されたことが示唆された。このため経口投与の場合も、投与量の多くはおそらく吸収後、胆汁中に排泄されていると考えられる。経口および静注投与後、糞中への排泄率が雄において雌よりも高いことは、雄の方が供試薬剤およびその代謝物の胆汁中への排泄機能が活発であったことを示している。また、供試薬剤とその代謝物の排泄がゆっくりであったことは、腸肝循環を通じた再循環を意味するが、脂肪中への蓄積とそこからのゆるやかな溶出もまた示している。

以上の結果から、供試薬剤は吸収後、組織中に分布されるが、そのほとんどが糞尿中に排泄されることが示唆された。

しかしながら血中薬物動態学的データ、排泄データのいずれも直接的に正確な吸収量を示してはいない。血中濃度から得られたACU から経口と静注の値から吸収フラクション（F）を算出すると雄で35～55%、雌で19～56%であった。雌雄とも、高用量でこのFの値は低くなった。したがって吸収は用量と負の相関を示したが、一方低用量での吸収率が増加したのは、赤血球と供試薬剤またはその代謝物の親和性が高く、滞留時間が長いことによる可能性がある。経口及び静注投与後の尿排泄率の比較からFの値を算出すると高い値（雄66～82%、雌69～92%）になる。この値は、供試薬剤とその代謝物の尿中糞中への分布が、経口投与と静注でまた高用量と低用量で同等であったときのみ正確といえる。

②体内分布

単回経口投与後48時間の組織中放射能を表10に示す。投与量の1%以上の残存がみられた組織は、脂肪（4～11%）、消化管（0.7～13%）であり、ごくわずかに肝（0.2～0.6%）にも残存していた。血中の放射能は1,000mg/kg用量群ではほとんど血漿中にあったが、5mg/kg用量群では赤血球中に多く残留していた。他の組織には有意な残存を示さなかった。単回経口投与240時間後の組織中放射能を表11、12に示す。脂肪中の残存量は0.1～0.5%で、その濃度は雌で血中の約3～9倍だった。

単回静注240時間後の組織中放射能を表13に示す。投与量の0.8～3.6%が脂肪に回収され血中濃度の4～8倍であった。全般的に、雌の組織の方が雄よりも多量の放射能を含んでおり、脂肪中の放射能は雌の方が4倍高かった。

反復経口投与終了後240時間後の組織中放射能を表14に示す。脂肪中には総投与量の約0.2%が回収され、最終回の投与量に対しては2.7～3.3%、血中濃度に対しては約3倍だった。このことから、供試薬剤は投与後脂肪中に移行するものの、投与をやめると希釈され蓄積傾向はみられなかった。

以上のことから供試薬剤は、経口投与後ゆっくりと吸収され、尿中、糞中へゆっくりと排泄されることがわかったが、これらは供試薬剤とその代謝物の脂肪中へのとりこみ（特に雌）および胆汁への排泄と腸肝循環によるものと考えられた。反復投与による組織中への蓄積はごく限られていた。

表-1 単回経口投与後10日間の血中濃度の推移(雄ラット)

投与後 経過時間	1000 mg/kg 投与		100 mg/kg 投与		50 mg/kg 投与		1 mg/kg 投与	
	濃 度	対投与量% ^{c)}	濃 度	対投与量% ^{c)}	濃 度	対投与量% ^{c)}	濃 度	対投与量% ^{c)}
(時間)	(μ g 相当/g)	(%)	(μ g 相当/g)	(%)	(μ g 相当/g)	(%)	(μ g 相当/g)	(%)
0.25	2.674 $\pm$ 0.326 ^{a)}	0.020 $\pm$ 0.003	1.134 $\pm$ 0.126	0.090 $\pm$ 0.010	0.025 $\pm$ 0.002	0.037 $\pm$ 0.003	0.084 $\pm$ 0.024	0.626 $\pm$ 0.181
0.50	9.477 $\pm$ 0.220	0.069 $\pm$ 0.002	3.506 $\pm$ 0.374	0.277 $\pm$ 0.026	0.085 $\pm$ 0.001	0.127 $\pm$ 0.002	0.044 $\pm$ 0.012	0.326 $\pm$ 0.095
1	24.784 $\pm$ 1.388	0.181 $\pm$ 0.010	7.803 $\pm$ 0.366	0.520 $\pm$ 0.038	0.331 $\pm$ 0.098	0.498 $\pm$ 0.150	0.062 $\pm$ 0.006	0.457 $\pm$ 0.046
2	45.547 $\pm$ 2.489	0.333 $\pm$ 0.019	10.297 $\pm$ 1.591	0.820 $\pm$ 0.138	0.638 ^{b)}	0.958 ^{b)}	0.172 $\pm$ 0.026	1.272 $\pm$ 0.193
4	68.623 $\pm$ 3.732	0.502 $\pm$ 0.027	20.771 $\pm$ 3.048	1.650 $\pm$ 0.250	1.126 ^{b)}	1.681 ^{b)}	0.281 $\pm$ 0.012	2.080 $\pm$ 0.092
6	101.885 $\pm$ 8.430	0.746 $\pm$ 0.061	19.888 $\pm$ 9.856	1.588 $\pm$ 0.794	1.230 $\pm$ 0.243	1.842 $\pm$ 0.366	0.314 $\pm$ 0.025	2.323 $\pm$ 0.190
8	104.393 $\pm$ 7.601	0.764 $\pm$ 0.055	22.382 $\pm$ 1.614	1.778 $\pm$ 0.147	1.386 $\pm$ 0.144	2.075 $\pm$ 0.220	0.268 $\pm$ 0.044	1.979 $\pm$ 0.324
12	80.886 $\pm$ 1.671	0.592 $\pm$ 0.012	17.238 $\pm$ 0.582	1.366 $\pm$ 0.044	0.668 $\pm$ 0.056	1.000 $\pm$ 0.087	0.154 $\pm$ 0.006	1.143 $\pm$ 0.046
24	80.283 $\pm$ 7.884	0.588 $\pm$ 0.058	4.259 $\pm$ 0.194	0.338 $\pm$ 0.012	0.192 ^{b)}	0.286 ^{b)}	0.052 $\pm$ 0.002	0.385 $\pm$ 0.016
48	37.263 $\pm$ 6.387	0.273 $\pm$ 0.047	2.373 $\pm$ 0.386	0.187 $\pm$ 0.029	0.094 ^{b)}	0.140 ^{b)}	0.038 $\pm$ 0.004	0.283 $\pm$ 0.035
72	13.287 $\pm$ 2.581	0.097 $\pm$ 0.019	1.161 $\pm$ 0.056	0.092 $\pm$ 0.006	0.062 $\pm$ 0.006	0.093 $\pm$ 0.010	0.023 $\pm$ 0.003	0.166 $\pm$ 0.019
96	9.839 $\pm$ 2.002	0.072 $\pm$ 0.015	1.150 $\pm$ 0.039	0.091 $\pm$ 0.002	0.062 $\pm$ 0.004	0.093 $\pm$ 0.007	0.028 $\pm$ 0.002	0.207 $\pm$ 0.015
120	17.457 $\pm$ 5.341	0.128 $\pm$ 0.039	0.855 $\pm$ 0.012	0.068 $\pm$ 0.002	0.066 $\pm$ 0.003	0.099 $\pm$ 0.004	0.029 $\pm$ 0.002	0.214 $\pm$ 0.018
168	17.860 $\pm$ 8.944	0.131 $\pm$ 0.065	0.668 $\pm$ 0.015	0.053 $\pm$ 0.002	0.051 $\pm$ 0.008	0.076 $\pm$ 0.012	0.022 $\pm$ 0.005	0.166 $\pm$ 0.036
240	3.799 $\pm$ 0.524	0.028 $\pm$ 0.004	0.451 $\pm$ 0.027	0.036 $\pm$ 0.002	0.032 $\pm$ 0.004	0.048 $\pm$ 0.007	0.009 $\pm$ 0.003	0.064 $\pm$ 0.020

a) 各群ラット3匹の平均値 $\pm$ 標準誤差。

b) ラット2匹の平均値。他のラットの試料はオキシダイザー中で紛失。

c) 血液の重量が体重の7%を占めるという仮定に基づいて算出。

表-2 単回経口投与後10日間の血中濃度の推移 (雌ラット)

投与後 経過時間	1000 mg/kg 投与		100 mg/kg 投与		5 mg/kg 投与		1 mg/kg 投与	
	濃 度	対投与量% ^{d)}	濃 度	対投与量% ^{d)}	濃 度	対投与量% ^{d)}	濃 度	対投与量% ^{d)}
(時間)	(μ g 相当/g)	(%)	(μ g 相当/g)	(%)	(μ g 相当/g)	(%)	(μ g 相当/g)	(%)
0.25	4.753 $\pm$ 0.518	0.034 $\pm$ 0.004	0.829 $\pm$ 0.075	0.065 $\pm$ 0.006	0.036 $\pm$ 0.005	0.054 $\pm$ 0.008	0.024 $\pm$ 0.002	0.174 $\pm$ 0.012
0.50	11.645 $\pm$ 0.597	0.083 $\pm$ 0.004	3.113 $\pm$ 0.387	0.244 $\pm$ 0.030	0.118 $\pm$ 0.001	0.175 $\pm$ 0.003	0.058 $\pm$ 0.004	0.426 $\pm$ 0.028
1	20.350 $\pm$ 0.492	0.145 $\pm$ 0.006	6.138 $\pm$ 0.532	0.483 $\pm$ 0.048	0.270 ^{b)}	0.402 ^{b)}	0.077 $\pm$ 0.002	0.567 $\pm$ 0.019
2	33.482 $\pm$ 2.184	0.238 $\pm$ 0.009	7.132 $\pm$ 0.682	0.561 $\pm$ 0.050	0.524 ^{b)}	0.776 ^{b)}	0.140 $\pm$ 0.013	1.032 $\pm$ 0.110
4	39.479 $\pm$ 4.529	0.280 $\pm$ 0.025	11.407 $\pm$ 1.623	0.898 $\pm$ 0.140	0.748 $\pm$ 0.074	1.117 $\pm$ 0.116	0.213 $\pm$ 0.004	1.569 $\pm$ 0.048
6	50.181 $\pm$ 1.871	0.358 $\pm$ 0.017	19.247 $\pm$ 3.414	1.517 $\pm$ 0.288	0.639 $\pm$ 0.102	0.954 $\pm$ 0.152	0.191 $\pm$ 0.005	1.405 $\pm$ 0.034
8	66.495 $\pm$ 2.743	0.475 $\pm$ 0.026	13.037 $\pm$ 2.449	1.027 $\pm$ 0.205	0.623 $\pm$ 0.127	0.930 $\pm$ 0.193	0.166 $\pm$ 0.005	1.229 $\pm$ 0.053
12	56.383 $\pm$ 4.514	0.403 $\pm$ 0.027	9.106 $\pm$ 1.631	0.718 $\pm$ 0.139	0.348 $\pm$ 0.037	0.520 $\pm$ 0.058	0.115 $\pm$ 0.003	0.846 $\pm$ 0.023
24	51.332 $\pm$ 5.691	0.369 $\pm$ 0.050	3.204 $\pm$ 0.291	0.252 $\pm$ 0.026	0.193 ^{b)}	0.288 ^{b)}	0.070 $\pm$ 0.003	0.515 $\pm$ 0.032
48	23.410 $\pm$ 4.672	0.169 $\pm$ 0.036	1.980 $\pm$ 0.094	0.155 $\pm$ 0.009	0.139 $\pm$ 0.004	0.207 $\pm$ 0.005	0.067 $\pm$ 0.007	0.496 $\pm$ 0.047
72	10.343 $\pm$ 1.047	0.074 $\pm$ 0.009	1.952 $\pm$ 0.180	0.154 $\pm$ 0.016	0.101 $\pm$ 0.004	0.150 $\pm$ 0.007	0.041 $\pm$ 0.003	0.300 $\pm$ 0.025
96	11.067 ^{c)}	0.080 ^{c)}	2.106 $\pm$ 0.153	0.166 $\pm$ 0.014	0.089 $\pm$ 0.001	0.133 $\pm$ 0.001	0.058 $\pm$ 0.004	0.427 $\pm$ 0.024
120	24.417 $\pm$ 6.003	0.175 $\pm$ 0.045	1.442 $\pm$ 0.116	0.114 $\pm$ 0.010	0.129 $\pm$ 0.017	0.193 $\pm$ 0.024	0.052 $\pm$ 0.004	0.388 $\pm$ 0.032
168	10.198 $\pm$ 2.152	0.073 $\pm$ 0.016	1.142 $\pm$ 0.075	0.090 $\pm$ 0.006	0.095 $\pm$ 0.012	0.142 $\pm$ 0.018	0.029 $\pm$ 0.007	0.220 $\pm$ 0.058
240	4.011 $\pm$ 0.201	0.029 $\pm$ 0.001	0.936 $\pm$ 0.100	0.074 $\pm$ 0.008	0.074 $\pm$ 0.008	0.111 $\pm$ 0.011	0.015 $\pm$ 0.004	0.112 $\pm$ 0.032

- a) 各群ラット3匹の平均値 $\pm$ 標準誤差。
b) ラット2匹の平均値。他のラットの試料はオキシダイザー中で紛失。
c) 1ラットの値。他のラットの試料はオキシダイザー中で紛失。
d) 血液の重量が体重の7%を占めるという仮定に基づいて算出。

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 単回静注後投与10日間の血中濃度の推移

投与後 経過時間 (時間)	濃度 (μ g相当/g)		対投与量% ^{a)}	
	雄 ^{b)}	雌 ^{c)}	雄 ^{b)}	雌 ^{c)}
0.083	5.093	5.608 $\pm$ 1.146	7.650	8.359 $\pm$ 1.738
0.25	6.490	2.834 $\pm$ 0.759	9.747	4.232 $\pm$ 1.169
0.5	4.394	2.695 $\pm$ 0.033	6.600	4.016 $\pm$ 0.059
1	3.948	2.409 $\pm$ 0.318	5.931	3.586 $\pm$ 0.457
2	3.028 ^{d)}	2.038 $\pm$ 0.182	4.547	3.045 $\pm$ 0.307
4	1.856	0.993 $\pm$ 0.024	2.790 ^{d)}	1.480 $\pm$ 0.045
6	1.718	0.831 $\pm$ 0.049	2.580	1.238 $\pm$ 0.064
8	1.142	0.572 $\pm$ 0.068	1.714	0.856 $\pm$ 0.117
24	0.334	0.399 $\pm$ 0.006	0.502	0.595 $\pm$ 0.020
72	0.116	0.291 $\pm$ 0.011	0.174	0.433 $\pm$ 0.024
120	0.132	0.280 $\pm$ 0.016	0.198	0.418 $\pm$ 0.031
168	0.180	0.201 $\pm$ 0.006	0.271	0.301 $\pm$ 0.013
240	0.078	0.153 $\pm$ 0.003	0.116	0.229 $\pm$ 0.009

a) 血液の重量が体重の7%を占めるという仮定に基づいて算出。

b) ラット2匹の平均値。他のラット1匹は投与量を間違えた。

c) 各群ラット3匹の平均値 $\pm$ 標準誤差。

d) ラット1匹の値。他のラットの試料はオキシダイザー中で紛失。

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 反復経口投与中および投与終了後10日間の血中濃度の推移^{a, b)}

時間 (日)	濃度 (μ g 相当/g)		対投与量% ^{c)}	
	雄	雌	雄	雌
2	0.162 ^{d)}	0.154 ^{d)}	0.259 ^{d)}	0.232 ^{d)}
4	0.259 $\pm$ 0.012	0.344 $\pm$ 0.016	0.406 $\pm$ 0.013	0.514 $\pm$ 0.048
7	0.548 $\pm$ 0.024	0.772 $\pm$ 0.035	0.857 $\pm$ 0.052	1.139 $\pm$ 0.083
10	0.569 $\pm$ 0.036	0.794 $\pm$ 0.051	0.886 $\pm$ 0.081	1.159 $\pm$ 0.094
14	0.971 $\pm$ 0.040	1.163 $\pm$ 0.079	1.428 $\pm$ 0.065	1.718 $\pm$ 0.126
投与後 経過時間 (時間)				
1	1.589 $\pm$ 0.122	1.775 $\pm$ 0.057	2.387 $\pm$ 0.190	2.667 $\pm$ 0.108
2	2.036 $\pm$ 0.079	1.982 $\pm$ 0.027	3.058 $\pm$ 0.130	2.977 $\pm$ 0.064
4	2.223 $\pm$ 0.136	1.971 $\pm$ 0.040	3.341 $\pm$ 0.228	2.960 $\pm$ 0.036
8	1.947 $\pm$ 0.124	2.693 $\pm$ 1.210	2.920 $\pm$ 0.168	4.069 $\pm$ 1.858
24	0.887 $\pm$ 0.069	1.108 $\pm$ 0.015	1.333 $\pm$ 0.107	1.663 $\pm$ 0.016
72	0.786 $\pm$ 0.034	0.964 $\pm$ 0.072	1.179 $\pm$ 0.044	1.447 $\pm$ 0.101
120	0.758 $\pm$ 0.045	0.785 $\pm$ 0.090	1.138 $\pm$ 0.066	1.177 $\pm$ 0.127
168	0.548 $\pm$ 0.059	0.576 $\pm$ 0.059	0.824 $\pm$ 0.093	0.865 $\pm$ 0.085
240	0.290 $\pm$ 0.027	0.323 $\pm$ 0.037	0.436 $\pm$ 0.044	0.484 $\pm$ 0.052

a) d) で示したものを除いて、各群ラット3匹の平均値 $\pm$ 標準誤差。

b) 反復投与中は、1日の投与量に基づいて算出。反復投与終了後は、最終
(14回目)の投与量に基づいて算出。

c) 血液の重量が体重の7%を占めるという仮定に基づいて算出。

d) ラット2匹の平均値。他のラットの試料はオキシダイザー中で紛失。

表-5 単回経口投与後の排泄の時間的推移 (雄ラット)

排泄物	投与後 経過時間	1000 mg/kg 投与		100 mg/kg 投与		5 mg/kg 投与		1 mg/kg 投与	
		対投与量%	累積対投与量%	対投与量%	累積対投与量%	対投与量%	累積対投与量%	対投与量%	累積対投与量%
尿	4	0.542	0.542	1.793	1.793	2.864	2.864	4.514	4.514
	8	0.699	1.240	4.434	6.228	4.002	6.866	7.063	11.576
	12	1.438	2.678	3.018	9.246	6.796	13.662	5.120	16.697
	24	4.634	7.312	5.537	14.782	7.213	20.874	6.359	23.056
	48	8.968	16.280	7.400	22.183	6.786	27.660	5.491	28.547
	72	6.310	22.590	0.988	23.172	1.816	29.476	1.080	29.628
	96	1.472	24.062	0.531	23.702	0.408	29.884	0.287	29.914
	120	0.800	24.862	0.274	23.976	0.230	30.115	0.260	30.174
	144	0.364	25.226	0.215	24.191	0.148	30.262	0.146	30.320
	168	0.205	25.432	0.132	24.323	0.096	30.358	0.107	30.427
	192	0.105	25.538	0.100	24.424	0.090	30.448	0.070	30.497
	216	0.085	25.623	0.088	24.512	0.052	30.500	0.066	30.564
	240	0.072	25.696	0.079	24.590	0.058	30.558	0.072	30.635
糞	4	0.001	0.001	0.013	0.013	0.000 ^{b)}	0.000	0.012	0.012
	8	0.002	0.002	1.492	1.505	0.003	0.003	0.001 ^{b)}	0.013
	12	0.025	0.028	7.339	8.844	0.018 ^{b)}	0.012	0.470 ^{b)}	0.248
	24	22.186	22.213	28.380	37.224	19.032	19.044	18.455	18.703
	48	21.844	44.057	23.818	61.042	37.834	56.878	43.092	61.794
	72	13.233	57.290	3.666	64.709	7.916	64.793	6.353	68.148
	96	6.760	64.050	1.018	65.727	1.146	65.939	0.918	69.065
	120	1.719	65.770	0.550	66.277	0.604	66.542	0.382	69.448
	144	0.508	66.277	0.300	66.576	0.182	66.724	0.312	69.760
	168	0.175	66.452	0.288	66.864	0.228	66.953	0.188	69.948
	192	0.364	66.816	0.192	67.056	0.129	67.082	0.130	70.078
	216	0.048	66.864	0.138	67.194	0.070	67.152	0.082	70.159
	240	0.171	67.034	0.096	67.290	0.194	67.346	0.068	70.228

a) 各群ラット2匹の平均値。

b) この時間帯ではラット1匹しか糞を排泄しなかった。

表-6 単回経口投与後の排泄の時間的推移（雄ラット）

排泄物	投与後 経過時間	1000 mg/kg 投与		100 mg/kg 投与		5 mg/kg 投与		1 mg/kg 投与	
		対投与量%	累積対投与量%	対投与量%	累積対投与量%	対投与量%	累積対投与量%	対投与量%	累積対投与量%
尿	4	1.083 ^{a)}	1.083	3.432	3.432	4.798	4.798	6.522	6.522
	8	0.807	1.890	7.358	10.790	6.070	10.868	9.036	15.557
	12	2.988	4.878	6.074	16.864	7.005	17.873	7.019	22.576
	24	8.569	13.447	8.386	25.250	9.121	26.994	7.300	29.876
	48	11.400	24.847	11.524	36.773	7.056	34.040	4.970	34.846
	72	5.256	30.104	4.590	41.363	1.968	36.018	1.257	36.102
	96	1.762	31.866	1.858	43.222	0.892	36.910	0.722	36.824
	120	1.052	32.918	1.066	44.288	0.506	37.416	0.684	37.508
	144	0.554	33.472	0.610	44.898	0.348	37.764	0.504	38.012
	168	0.424	33.896	0.410	45.308	0.222	37.986	0.262	38.274
	192	0.323	34.218	0.395	45.703	0.174	38.159	0.206	38.480
	216	0.186	34.404	0.316	46.020	0.138	38.296	0.196	38.676
	240	0.198	34.602	0.192	46.212	0.104	38.401	0.274	38.950
糞	4	0.003	0.003	0.006	0.006	0.002	0.002	0.008 ^{b)}	0.008
	8	0.011	0.004	0.004	0.004	0.011 ^{b)}	0.007	— ^{c)}	0.008
	12	0.004 ^{b)}	0.016	0.008	0.012	0.557	0.564	0.005	0.009
	24	22.068	22.084	7.876	7.889	28.804	29.368	40.952	40.962
	48	16.848	38.932	27.406	35.294	22.275	51.643	15.406	56.368
	72	11.847	50.778	13.284	48.579	4.489	56.132	2.971	59.339
	96	4.062	54.840	3.594	52.172	2.016	58.148	1.207	60.546
	120	1.480	56.320	1.656	53.828	0.858	59.006	0.648	61.194
	144	0.708	57.028	0.644	54.472	0.353	59.358	0.326	61.520
	168	0.418	57.447	0.224	54.697	0.238	59.596	0.278	61.799
	192	0.348	57.795	0.326	55.022	0.186	59.782	0.216	62.015
	216	0.176	57.971	0.692	55.714	0.122	59.904	0.165	62.180
	240	0.157	58.128	0.170	55.884	0.084	59.988	0.118	62.298

- a) 各群ラット2匹の平均値。
 b) この時間帯ではラット1匹しか糞を排泄しなかった。
 c) この時間帯では糞を排泄したラットはいなかった。

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。

表-7 単回静注投与後の排泄の時間的推移

排泄物	投与後 経過時間	対投与量%		累積対投与量%	
		雄	雌	雄	雌
尿	(時間)				
	4	9.400 ^{a)}	10.649	9.400	10.649
	8	5.434	7.406	14.834	18.055
	12	2.432	5.480	17.266	23.534
	24	7.997	8.672	25.262	32.207
	48	6.322	7.950	31.584	40.157
	72	3.042	3.455	34.626	43.612
	96	1.004	2.087	35.630	45.699
	120	0.632	1.666	36.262	47.365
	144	0.360	0.904	36.622	48.269
	168	0.298	0.744	36.920	49.012
	192	0.190	0.532	37.109	49.545
	216	0.156	0.460	37.264	50.006
	240	0.198	0.429	37.463	50.434
糞	4	0.008	— ^{b)}	0.008	— ^{b)}
	8	0.789	0.006	0.797	0.006
	12	3.188	0.005	3.985	0.010
	24	18.086	13.158	22.070	13.168
	48	14.908	18.179	36.978	31.347
	72	10.295	3.374	47.273	34.722
	96	3.720	3.494	50.994	38.215
	120	0.885	1.937	51.878	40.152
	144	0.544	1.076	52.423	41.228
	168	0.544	0.914	52.967	42.142
	192	0.352	0.608	53.318	42.750
	216	0.238	0.562	53.557	43.312
	240	0.186	0.404	53.744	43.716

a) 各群ラット2匹の平均値。

b) この時間帯では糞を排泄したラットはいなかった。

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。

表－8 14日間反復経口投与中の排泄の時間的推移

排泄物	対1口投与量%			対総投与量%		
	時間	雄	雌	時間	雄	雌
尿 糞 合計	1- 2 日	25.008	24.944	1- 2 日	25.008	24.944
		<u>28.828</u>	<u>7.322</u>		<u>28.828</u>	<u>7.322</u>
		53.835	32.266		53.835	32.266
尿 糞 合計	2- 3 日	29.829	43.162	1- 3 日	27.481	34.053
		<u>60.790</u>	<u>45.782</u>		<u>44.809</u>	<u>26.552</u>
		90.620	88.944		72.227	60.605
尿 糞 合計	3- 4 日	29.538	41.142	1- 4 日	28.124	36.416
		<u>62.289</u>	<u>50.081</u>		<u>50.636</u>	<u>34.395</u>
		91.826	91.224		78.760	70.812
尿 糞 合計	4- 5 日	29.564	40.565	1- 5 日	28.484	37.454
		<u>43.296</u>	<u>65.670</u>		<u>48.880</u>	<u>42.214</u>
		72.860	106.236		77.286	79.668
尿 糞 合計	5- 6 日	33.690	42.770	1- 6 日	29.526	38.516
		<u>58.546</u>	<u>42.672</u>		<u>50.750</u>	<u>42.306</u>
		92.236	85.441		80.276	80.822
尿 糞 合計	6- 7 日	32.642	43.376	1- 7 日	30.045	39.327
		<u>51.072</u>	<u>43.627</u>		<u>50.804</u>	<u>42.526</u>
		83.715	87.004		80.849	81.852
尿 糞 合計	7- 8 日	33.420	41.486	1- 8 日	30.528	39.635
		<u>42.245</u>	<u>47.092</u>		<u>50.010</u>	<u>43.178</u>
		78.666	88.578		80.536	82.813
尿 糞 合計	8- 9 日	30.768	41.804	1- 9 日	30.557	39.906
		<u>52.783</u>	<u>39.302</u>		<u>50.356</u>	<u>42.694</u>
		83.551	81.106		80.914	82.600
尿 糞 合計	9-10 日	30.630	43.471	1-10 日	30.566	40.302
		<u>61.027</u>	<u>46.046</u>		<u>51.542</u>	<u>43.066</u>
		91.657	89.518		82.107	83.368
尿 糞 合計	10-11 日	32.518	43.745	1-11 日	30.761	40.647
		<u>51.004</u>	<u>50.600</u>		<u>51.488</u>	<u>42.820</u>
		83.521	94.344		82.248	84.466
尿 糞 合計	11-12 日	30.570	44.702	1-12 日	30.743	41.015
		<u>48.937</u>	<u>47.339</u>		<u>51.256</u>	<u>44.140</u>
		79.507	92.041		82.000	85.154
尿 糞 合計	12-13 日	34.866	44.374	1-13 日	31.087	41.295
		<u>68.602</u>	<u>41.486</u>		<u>52.702</u>	<u>43.918</u>
		103.468	85.860		83.788	85.214
尿 糞 合計	13-14 日	32.352	39.238	1-14 日	31.184	41.137
		<u>46.876</u>	<u>34.567</u>		<u>52.254</u>	<u>43.199</u>
		79.288	73.805		83.438	84.336

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－9 14日間反復経口投与後10日間の排泄の時間的推移

排泄物	投与後 経過時間	対最終投与量%		累積対最終投与量%		累積対総投与量%	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	(時間)						
	4	6.503 ^{a)}	8.862	6.503	88.862	29.422	38.832
	8	5.178	18.748	11.680	27.610	29.791	40.170
	12	12.366	7.424	24.046	35.034	30.674	40.700
	24	10.562	12.708	34.608	47.742	31.429	41.608
	48	4.768	6.643	39.376	54.384	31.770	42.084
	72	2.713	4.032	42.090	58.416	31.964	42.372
	96	1.510	2.634	43.600	61.050	32.071	42.559
	120	0.778	1.714	44.378	62.764	32.126	42.682
	144	0.809	1.570	45.186	64.335	32.184	42.794
	168	0.626	1.308	45.812	65.642	32.229	42.888
	192	0.446	0.819	46.258	66.462	32.261	42.946
	216	0.352	0.750	46.610	67.211	32.286	43.000
	240	0.388	0.604	46.998	67.815	32.314	43.042
糞	4	6.094	3.764	6.094	3.764	48.956	40.382
	8	1.531 ^{b)}	4.160 ^{b)}	6.859	5.844	49.011	40.530
	12	6.128	2.992	12.987	8.836	49.448	40.744
	24	47.436	39.519	60.424	48.356	52.837	43.568
	48	27.910	24.833	88.334	73.188	54.830	45.341
	72	6.908	6.054	95.241	79.242	55.324	45.774
	96	3.122	3.124	98.364	82.366	55.547	45.996
	120	2.120	1.558	100.483	83.924	55.698	46.108
	144	1.403	1.374	101.886	85.298	55.798	46.206
	168	0.570	1.469	102.456	86.768	55.840	46.311
	192	0.720	0.872	103.176	87.640	55.890	46.373
	216	0.532	0.794	103.708	88.434	55.928	46.430
	240	0.544	0.452	104.252	88.886	55.968	46.462

a) 各群ラット2匹の平均値。

b) この時間帯ではラット1匹しか糞を排出しなかった。

表-10 単回経口投与48時間後の体内分布

組織/排泄物	濃 度 (μg 相当/g)		対 投 与 量 %			
	1000 mg/kg 投与		5 mg/kg 投与		1000 mg/kg 投与	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
血液 ^{a)}	17.277	20.829	0.089	0.196	0.123	0.150
血漿 ^{a, b)}	21.594	23.201	0.026	0.038	(0.092)	(0.100)
赤血球 ^{a, b)}	10.465	31.438	0.134	0.311	(0.030)	(0.091)
肝	46.786	115.755	0.233	0.205	0.257	0.622
腎	12.102	28.181	0.043	0.077	0.014	0.023
肺	7.520	8.250	0.096	0.204	0.003	0.003
脳	1.542	2.293	0.004 ^{c)}	0.010	0.002	0.003
心	10.971	10.177	0.030	0.037	0.004	0.003
脾	3.607	6.180	0.017	0.030	0.001	0.001
生殖腺	3.180	20.316	0.006	0.199	0.004	0.001
眼	2.232	1.551	0.001 ^{c)}	0.002 ^{c)}	0.000	0.000
副腎	34.390	45.747	0.037	0.108	0.001	0.002
甲状腺	14.111	5.368 ^{c)}	0.015 ^{c)}	0.092	0.000	0.000 ^{c)}
骨髄	26.369	66.165	0.073	0.453	0.000	0.000
骨 ^{a)}	5.716	10.509	0.013	0.065	ND	ND
筋 ^{a)}	63.257	3.763	0.003 ^{c)}	0.009	0.047	0.087
脂肪 ^{a)}	1010.471	893.634	1.460	3.276	2.574	0.155
皮膚 ^{a)}	36.242	94.610	0.104	0.443	11.306	10.119
胃	30.036	101.590	0.088	0.105	0.590	1.558
消化管	562.869	1359.462	0.249	1.058	0.011	0.043
カーカス ^{b)}	7.886	9.003	0.012	0.054	5.743	13.006
尿	—	—	—	—	(4.613)	(6.562)
糞	—	—	—	—	22.014	39.312
回収率	—	—	—	—	57.357	29.802
					100.051	94.890
					96.704	87.406

a) 対投与量%の計算は、血液、骨、筋、脂肪、及び皮膚の重量がそれぞれ体重の7%、8%、40%、11%、及び16%を占めるという仮定に基づいている。
 血漿と赤血球の対投与量%は、それぞれ血液の60%、及び40%にあたるという仮定に基づいて計算した。
 b) () 内の値は回収率の計算には含まなかった。
 c) パックグラウンドの2倍以下の有意でない検出値に基づいている。
 ND=計算せず。

表-11 単回経口投与10日後の体内分布 (雄ラット)

組織/排泄物	1000 mg/kg 投与 ^{a)}		100 mg/kg 投与 ^{a)}		5 mg/kg 投与 ^{b)}		1 mg/kg 投与 ^{a)}	
	濃度	対投与量%	濃度	対投与量%	濃度	対投与量%	濃度	対投与量%
血液 ^{c)}	7.328	(0.053)	(μ g 相当/g)	(%)	(μ g 相当/g)	(%)	(μ g 相当/g)	(%)
血漿 ^{c, d)}	0.873	(0.004)	0.627	0.049	0.044	0.064	0.010	0.075
赤血球 ^{c, d)}	13.813	(0.040)	0.030	(0.001)	0.002	(0.002)	0.000	(0.001)
肝	4.466	0.031	1.080	(0.034)	0.084	(0.050)	0.018	(0.054)
腎	2.545	0.003	0.420	0.022	0.040	0.038	0.005	0.021
肺	3.137	0.001	0.093	0.001	0.014	0.002	0.002	0.002
脳	0.349	0.000	0.223	0.001	0.025	0.002	0.005	0.002
心	1.879	0.001	0.000	0.000	0.005	0.001	0.000	0.000
脾	1.985	0.000	0.026	0.000	0.015	0.001	0.001	0.000
生殖腺	0.248	0.000	0.119	0.000	0.022	0.001	0.003	0.001
眼	0.092	0.000	0.002	0.000	0.006	0.001	0.000	0.000
副腎	1.372	0.000	0.016	0.000	0.002	0.000	0.000	0.000
甲状腺	0.478	0.000	0.126	0.000	0.008	0.000	0.000	0.000
骨髄	0.542	ND	0.432	0.000	0.005	0.000	0.000	0.000
骨 ^{c)}	0.327	0.003	0.295	ND	0.004	ND	0.001	ND
筋 ^{c)}	0.315	0.013	0.107	0.010	0.002	0.004	0.001	0.006
脂肪	10.504	0.120	0.001	0.001	0.010	0.080	0.000	0.002
皮膚 ^{c)}	3.152	0.053	4.318	0.533	0.115	0.268	0.015	0.170
胃	0.578	0.000	0.320	0.057	0.014	0.050	0.006	0.105
消化管	0.923	0.014	0.037	0.000	0.014	0.002	0.002	0.001
カークス ^{d)}	3.114	(0.238)	0.354	0.048	0.022	0.052	0.001	0.011
尿	-	32.463	0.518	(0.447)	0.010	(0.170)	0.003	(0.220)
糞	-	60.725	-	21.138	-	30.458	-	29.394
回収率	-	93.480	-	68.945	-	67.346	-	64.420
				90.805		98.471		94.210

a) 1 ラットの値。

b) ラット 2 匹の平均値。

c) 対投与量%の計算は、血液、骨、筋、脂肪、及び皮膚の重量がそれぞれ体重の 7%、8%、40%、11%、及び 16% を占めるという仮定に基づいている。
血漿と赤血球の対投与量%は、それぞれ血液の 60%、及び 40% にあたるという仮定に基づいて計算した。

d) () 内の値は回収率の計算には含まなかった。
ND = 計算せず。

表-12 単回経口投与10日後の体内分布 (雌ラット)

組織/排泄物	1000 mg/kg 投与 ^{a)}		100 mg/kg 投与 ^{a)}		5 mg/kg 投与 ^{b)}		1 mg/kg 投与 ^{a)}	
	濃度	対投与量%	濃度	対投与量%	濃度	対投与量%	濃度	対投与量%
血液 ^{c)}	(μ g 相当/g)	(%)	(μ g 相当/g)	(%)	(μ g 相当/g)	(%)	(μ g 相当/g)	(%)
血漿 ^{c, d)}	5.873	0.043	1.019	0.080	0.062	0.094	0.023	0.165
赤血球 ^{c, d)}	1.087	(0.005)	0.082	(0.004)	0.003 ^{e)}	(0.003) ^{e)}	0.001	(0.003)
肝	9.425	(0.027)	1.924	(0.061)	0.164 ^{e)}	(0.100) ^{c)}	0.041	(0.118)
腎	5.178	0.034	0.383	0.019	0.022	0.018	0.003	0.013
肺	2.846	0.003	0.171	0.002	0.016	0.003	0.015	0.013
脳	2.215	0.001	0.261	0.002	0.049	0.006	0.013	0.006
心	0.148	0.000	0.007	0.000	0.000	0.000	0.002	0.002
脾	40.990	0.015	0.090	0.000	0.012	0.001	0.003	0.001
生殖腺	5.382	0.001	0.240	0.001	0.032	0.002	0.005	0.001
眼	8.416	0.000	1.142	0.001	0.022	0.000	0.001	0.000
副腎	0.036	0.000	0.006	0.000	0.002	0.000	0.000	0.000
甲状腺	2.205	0.003	0.493	0.000	0.014	0.000	0.002	0.000
骨髄	0.369	0.000	0.266	0.000	0.014	0.000	0.000	0.000
骨 ^{c)}	1.964	ND	1.206	ND	0.028	ND	0.000	ND
骨 ^{c)}	0.399	0.003	0.237	0.021	0.006	0.010	0.001	0.012
脂肪 ^{c)}	0.175	0.007	0.058	0.026	0.004	0.032	0.000	0.000
脂肪 ^{c)}	98.158	1.119	21.524	2.662	0.390	0.923	0.061	0.691
皮膚 ^{c)}	6.263	0.104	1.116	0.201	0.031	0.106	0.003	0.049
胃	1.882	0.001	0.564	0.003	0.023	0.002	0.002	0.001
消化管	5.011	0.059	0.595	0.070	0.024	0.056	0.009	0.106
カーカス ^{d)}	10.705	(0.845)	1.716	(1.416)	0.022	(0.368)	0.005	(0.390)
尿	-	37.301	-	39.324	-	38.401	-	35.465
糞	-	52.228	-	59.886	-	59.988	-	61.180
回収率	-	90.919	-	102.298	-	99.642	-	97.705

a) 1 ラットの値。

b) ラット2匹の平均値。

c) 対投与量%の計算は、血液、骨、筋、脂肪、及び皮膚の重量がそれぞれ体重の7%、8%、40%、11%、及び16%を占めるという仮定に基づいている。血漿と赤血球の対投与量%は、それぞれ血液の60%、及び40%にあたるという仮定に基づいて計算した。

d) () 内の値は回収率の計算には含まなかった。

e) 2 匹目のラットから採取した血液の量が多かった為 1 ラットの値。

ND=計算せず。

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。

表-13 単回静注投与10日後の体内分布

組織/排泄物	濃 度 (μg 相当/g)		対投与量%	
	雄	雌	雄	雌
血液 ^{b)}	0.094	0.181	0.142	0.276
血漿 ^{b, c)}	0.006	0.010	(0.005)	(0.009)
赤血球 ^{b, c)}	0.180	0.308	(0.110)	(0.188)
肝	0.038	0.042	0.037	0.038
腎	0.022	0.021	0.004	0.006
肺	0.044	0.088	0.004	0.010
脳	0.005	0.002	0.001	0.000
心	0.006	0.010	0.000	0.001
脾	0.024	0.040	0.001	0.002
生殖腺	0.004	0.055	0.000	0.000
眼	0.001	0.001	0.000	0.000
副 腎	0.008	0.024	0.000	0.000
甲状腺	0.000	0.012	0.000	0.000
骨 髄	0.027	0.101	ND	ND
骨 ^{b)}	0.005	0.013	0.008	0.022
筋 ^{b)}	0.002	0.004	0.018	0.033
脂肪 ^{b)}	0.352	1.503	0.837	3.607
皮膚 ^{b)}	0.036	0.079	0.124	0.276
胃	0.002	0.020	0.000	0.002
消化管	0.048	0.055	0.098	0.140
カーカス ^{c)}	0.021	0.081	(0.350)	(1.327)
尿	-	-	37.463	50.434
糞	-	-	53.744	43.716
回収率	-	-	92.482	98.565

a) 雌雄ラット2匹の平均値。

b) 対投与量%の計算は、血液、骨、筋、脂肪、及び皮膚の重量がそれぞれ体重の7%、8%、40%、11%、及び16%を占めるという仮定に基づいている。血漿と赤血球の対投与量は、それぞれ血液の60%、及び40%にあたるという仮定に基づいて計算した。

c) バックグラウンドの2倍以下の有意でない検出値に基づいている。

ND=計算せず。

表-14 14日間反復経口投与終了10日後の体内分布

組織/排泄物	濃 度 (μg 相当/g)		対最終投与量%		対総投与量%	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
血液 ^{a)}	0.441	0.594	0.650	0.882	0.047	0.063
血漿 ^{a, b)}	0.014	0.019	(0.013)	(0.017)	(0.001)	(0.001)
赤血球 ^{a, b)}	0.868	1.046	(0.519)	(0.621)	(0.037)	(0.044)
肝	0.165	0.121	0.147	0.104	0.010	0.007
腎	0.129	0.136	0.022	0.025	0.002	0.002
肺	0.169	0.224	0.011	0.021	0.001	0.002
脳	0.005 ^{c)}	0.006	0.001 ^{c)}	0.002	0.000	0.000
心	0.031	0.040	0.002	0.003	0.000	0.000
脾	0.107	0.191	0.004	0.011	0.000	0.001
生殖腺	0.017	0.167	0.004	0.003	0.000	0.000
眼	0.003 ^{c)}	0.003 ^{c)}	0.000 ^{c)}	0.000 ^{c)}	0.000	0.000
副腎	0.066	0.001 ^{c)}	0.000	0.000 ^{c)}	0.000	0.000
甲状腺	0.042	0.034	0.000	0.000	0.000	0.000
骨髄	0.106	0.169	ND	ND	ND	ND
骨 ^{a)}	0.017	0.024	0.029	0.041	0.002	0.003
筋 ^{a)}	0.021	0.006 ^{c)}	0.181	0.055	0.013	0.004
脂肪 ^{a)}	1.131	1.398	2.658	3.263	0.190	0.233
皮膚 ^{a)}	0.088	0.145	0.299	0.494	0.021	0.035
胃	0.003 ^{c)}	0.006	0.000 ^{c)}	0.001 ^{c)}	0.000	0.000
消化管	0.119	0.182	0.295	0.510	0.021	0.036
カーカス ^{b)}	0.149	0.111	(2.530)	(1.779)	(0.181)	(0.127)
尿	—	—	44.826	66.193	32.093	43.238
糞	—	—	96.736	84.953	55.231	46.171
回収率	—	—	145.875	156.561	88.631	89.795

a) 対投与量%の計算は、血液、骨、筋、脂肪、及び皮膚の重量がそれぞれ体重の7%、8%、40%、11%、及び16%を占めるとい仮定に基づいている。
 血漿と赤血球の対投与量%は、それぞれ血液の60%、及び40%にあたるという仮定に基づいて計算した。

b) () 内の値は回収率の計算には含まなかった。

c) バックグラウンドの2倍以下の有意でない検出値に基づいている。

ND=計算せず。

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。

図－1 単回経口投与後の雄ラット体内残存量の時間的推移（シグマーマイナスプロット）

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

図-2 単回経口投与後の雌ラット体内残存量の時間的推移（シグマーマイナスプロット）

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

図-3 単回静注投与後のラット体内残存量の時間的推移（シグマーマイナスプロット）