

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

5) マウスを用いた飼料混入投与による発がん性試験

(資料 T-14)

試験機関: (財) 残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年: 1999 年

検体純度: %

供試動物: ICR系 SPF マウス (Crj:CD-1)、一群雌雄各 52 匹、投与開始時 6 週齢

投与期間: 18 カ月 (1996 年 11 月 18 日~1998 年 5 月 26 日)

投与方法: 検体を 0、10、70 および 500 ppm の濃度で飼料中に混入し、18 カ月間にわたって自由摂食させた。10 ppm 飼料の調製は、試験開始後の約 1 カ月間は毎週 1 回実施し、その後は 3 あるいは 4 週間に 1 回実施した。70 および 500 ppm 飼料は全投与期間を通じて 3 あるいは 4 週間に 1 回の頻度で調製した。

用量設定根拠:

観察・検査項目および結果:

一般状態および死亡率: 一般状態および生死を毎日観察した。

検体投与に関連すると考えられる一般状態の変化は認められなかった。

試験終了時の(各用量群の)死亡率を次表に示す。

検体投与に関連すると考えられる死亡率の上昇は認められなかった。

投与群 (ppm)		0	10	70	500
死亡率 (%)	雄	25/52 (48)	20/52 (38)	18/52 (35)	18/52 (35)
	雌	16/51 (31)	14/52 (27)	19/52 (37)	7/52 (13)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

体重変化 : 全生存動物の体重を投与開始前に1回、投与1から13週までは毎週1回、16から76週までは4週間に1回、そして78週時に1回測定した。

統計学的には有意でなかったが、500 ppm 投与群の雌の体重が投与3週から投与終了時にかけて継続的に低い傾向にあった。対照群との体重の差は最高で-6%(投与9週時)であった。この軽微な体重増加抑制は、食餌効率が低下していた(後述)ことから、検体の投与に関連した変化と考えた。

摂餌量および食餌効率 : 全ケージの摂餌量を、投与1から13週までは毎週1回、16から76週までは4週に1回の頻度で測定した。食餌効率は、投与開始後の13週間にわたって、週毎の群平均体重と群平均摂餌量から算出した。

500 ppm 投与群の雌の投与2、5および10週の摂餌量が有意に低かった。また同群では、統計学的に有意ではなかったが、対照群よりも軽度到低い摂餌量がその他の多くの測定週に観察された。その結果、同群雌の全投与期間を通じた総平均摂餌量は対照群と比較して軽微ながら低値を示した。

また、500 ppm 投与群の雌では、試験開始後13週間の総平均食餌効率が対照群と比較して軽度到低下した。このことから、同群の雌に認められた前述の軽微な体重増加抑制と摂餌量の低下は、検体の投与に関連した変化と考えた。

検体摂取量 : 次表に投与期間中の平均検体摂取量を示した。

投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量 (ppm)		10	70	500
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	1.013	6.980	50.30
	雌	0.930	6.648	47.91

血液学的検査 : 52および78週間投与後に、対照群と500 ppm 投与群の雌雄各10例ずつについて尾端より採取した血液の塗抹標本を作製し、ディファレンシャルカウントを計測した。

いずれの時期のディファレンシャルカウントにおいても、両群に差は認められなかった。

臓器重量 : 78週間投与終了後に各用量群雌雄10例ずつについて、以下の臓器の重量を測定し、また、最終体重に対する対体重比を算出した。

脳、肝臓および胆のう、腎臓(両側)、副腎(両側)、精巣(両側)

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		10	70	500	10	70	500
体重							
肝臓	対体重比						
脳	絶対重量						

表中の数値は対照群の値を 100 とした時の相対値。

↑↓: $p < 0.05$ (Dunnett の多重比較法)。

500 ppm 投与群の雌が有意な肝臓の対体重比の増加を示した。この変動は、後述のびまん性肝細胞肥大の発生頻度が検体投与に伴って同群の肝臓で増加したことに基づくと考えられた。70 ppm 投与群の雄は有意な脳重量の増加を示したが、その変化に用量相関性はなく、偶発所見と考えられた。

肉眼的病理検査：途中死亡、切迫屠殺および試験終了時の全生存動物について剖検を行った。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

500 ppm 投与群の雄において、肝臓の斑点が 78 週間投与後の最終屠殺時および全動物に関する発生頻度で有意に増加した。この所見は、検体投与による肝細胞腺腫や肝細胞小増殖巣(好酸性細胞巣)の発生増加と関連していると考えられた。

雄のすべての投与群で腎臓の腎盂拡張の発生頻度に有意な増加が観察された。しかし、それらの発生頻度に用量相関性はなく、その他の関連する病変が認められなかったことから、検体投与の影響ではないと考えた。

その他の変化は、統計学的には有意であっても投与用量との相関がないか、毒性学的に意義がないものであった(検体投与群における発生頻度の減少)。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	10	70	500	0	10	70	500
死亡・切迫屠殺	検査動物数									
	リンパ節 (腸間膜)	腫大								
	脾臓	腫大								
78週最終屠殺	検査動物数									
	肝臓	斑点								
	腎臓	のう胞								
		腎盂拡張								
	皮膚	胼胝								
	卵巣	のう胞								
全動物	検査動物数									
	肝臓	斑点								
	外部所見	外陰部の被毛汚れ								
	リンパ節 (頸部)	腫大								
	リンパ節 (腸間膜)	腫大								
	脾臓	腫大								
	腎臓	のう胞								
		腎盂拡張								
	皮膚	脱毛								
	卵巣	のう胞								
腫瘍										

↑↓: P<0.01, ↑↓: P<0.05 (Fisherの直接確率計算法)

病理組織学的検査: 肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織について病理標本作製し、検鏡した。

脳(大脳、小脳、橋および延髄)、脊髄(頸部、胸部および腰部)、坐骨神経、下垂体、胸腺、甲状腺および上皮小体、副腎、脾臓、骨および骨髄(胸骨、大腿骨並びに頸、胸および腰部椎骨)、膝関節、リンパ節(頸部および腸間膜)、心臓、大動脈、唾液腺(顎下腺および舌下腺)、食道、胃(前胃および腺胃)、肝臓、胆のう、膵臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、気管、肺(気管支を含む)、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、精のう、凝固腺、卵巣、子宮(頸部を含む)、腔、眼球、ハーダー腺、下腿三頭筋、皮膚(腰背部)、乳腺(腹部、雌のみ)、肉眼的異常部位

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

〔非腫瘍性病変〕

投与群の発生頻度に統計学的に有意な変動のみられた非腫瘍性病変を表 1 に示す。500 ppm 投与群雄の 78 週最終屠殺動物および全動物において、肝臓の肝細胞巨大化／巨核化に有意に高い発生頻度が認められた。また、同群雄の 78 週最終屠殺動物において、肝細胞小増殖巣（好酸性細胞巣）に有意に高い発生頻度が認められた。これら 2 つの病変の増加は、同群での肝細胞腺腫の発生増加（後述）に関連する変化と考えられた。

一方、500 ppm 投与群の雌の 78 週最終屠殺動物において、びまん性肝細胞肥大の発生頻度が有意に増加し、検体投与に起因する変化と考えられた。

500 ppm 投与群雌の死亡・切迫屠殺動物で、胸腺の動脈炎および骨の線維性骨異常症が有意な発生頻度の増加を示し、同群雌の全動物では、小腸のアミロイド沈着の発生頻度にも有意な増加を認めた。しかし、これらの病変はその発生率自体が小さく、関連する病変に変化がなかったため偶発所見と考えられた。

肉眼的病理検査と同様に、組織学的検査によっても、全ての投与群で雄の全動物において腎盂拡張の発生頻度に有意な増加が認められた。しかし、増加したそれらの発生頻度は投与用量と相関しておらず、関連する病変も観察されなかったため、検体投与に起因するものではないと考えられた。

非腫瘍性病変の発生頻度に認められたその他の統計学的に有意な変化は、投与用量との相関がないか、あるいは対照群に比して投与群における発生頻度の低下であったため、偶発所見あるいは毒性学的に意義のない変化と考えた。

〔腫瘍性病変〕

対照群と比較して検体投与群における発生頻度が変動した腫瘍性病変を次表に示す。また、認められたすべての腫瘍性病変の発生頻度を表 2 に示した。

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	10	70	500	0	10	70	500
全 動 物	検査動物数									
	肝臓	肝細胞腺腫								
	全身	悪性リンパ腫								

↑↓: $p < 0.05$ (Fisher の直接確率計算法)

500 ppm 投与群雄の全動物において、肝臓の肝細胞腺腫の発生頻度 (20/52 すなわち 38 %) が、対照群 (11/52 すなわち 21 %) と比較して有意に増加した。ただし、この肝臓腫瘍の発生時期は早まっておらず、良性の本腫瘍に対応する悪性腫瘍 (肝細胞癌) の発生頻度も増加してはいなかった。本試験の対照群における肝細胞腺腫の発生頻度は、当研究所が同一系統のマウスを用いて過去に実施した 17 本の発がん性試験で用いた雄の対照動物での発生頻度 287/870 すなわち 33 % と比較するとかなり低かった。これに

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

対し、本試験の 500 ppm 投与群の雄にみられた肝細胞腺腫の発生頻度は、その背景の発生頻度にほぼ等しかったため、この肝臓腫瘍の増加と検体の影響の関連は明確でなかった。しかし、500 ppm 投与群雄では肝細胞腺腫の発生増加と関係が示唆される肝細胞小増殖巣(好酸性細胞巣)および肝細胞巨大化/巨核化の発生増加が認められており、本検体に良性肝臓腫瘍の形成を促進する作用があるとすれば、それは本検体がマウスの肝薬物代謝酵素活性に及ぼす影響(資料 T-15)と関連していると考えられた。10 および 70 ppm 投与群雄の全動物では、悪性リンパ腫の発生頻度に有意な減少が認められたが、この変動は投与用量と相関しておらず、検体投与との関連がないと考えた。

以上の結果から、検体のマウスに対する飼料混入投与による発がん性試験における影響として、500 ppm 投与群の雄において、肝臓の肝細胞腺腫の発生頻度が対照群と比較して軽度ではあるが有意に増加し、本検体がマウスの肝臓に対して良性肝細胞腫瘍の形成を促進する作用を有することを示唆しており、その作用は検体のもつ薬物代謝酵素活性の誘導能に関連すると考えられた。さらに同群雄の肝臓で観察された肝細胞小増殖巣(好酸性細胞巣)および肝細胞巨大化/巨核化の発生増加は肝細胞腺腫の発生増加と関係があると考えた。一方、500 ppm 投与群の雌では、いずれも軽微ながら、飼料摂取量と食餌効率の低下を伴う持続的な体重増加抑制が観察された。また同群雌の最終屠殺動物には肝臓のびまん性肝細胞肥大が高率に観察され、この病変が同群の肝臓の対体重比の上昇と関連していると考えられた。70 および 10 ppm 投与群では、雌雄において検体投与に起因するとみられる変化は観察されなかった。従って、本試験における無毒性量 (NOAEL) を 70 ppm (雄 6.980 mg/kg/day、雌 6.648 mg/kg/day) 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日本農薬株式会社にある。

表 1 [非 腫 瘍 性 病 変]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 2.〔腫瘍性病変〕

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 2. [腫瘍性病変]続き

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 2. [腫瘍性病変]続き

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 2. [腫瘍性病変]続き

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 2. [腫瘍性病変]続き

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 2 . [腫 瘍 性 病 変] 続 き

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 2. [腫瘍性病変] 続き

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 2. [腫瘍性病変]続き

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

6) マウスの肝薬物代謝酵素活性に及ぼす影響

(資料 T-15)

試験機関:

報告書作成年:

試験目的 : 検体のマウス肝における薬物代謝酵素活性に対する影響を調べる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

以上の結果より、70 ppm 以上の用量で薬物代謝酵素活
性が誘導され、その誘導はフェノバルビタール型であることが確認された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

7) 雌マウスの肝薬物代謝酵素活性に及ぼす影響

(資料 T-15-1)

試験機関:

報告書作成年:

試験目的 : 検体の雌マウス肝における薬物代謝酵素活性に対する影響を調べる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

以上の結果より、10 ppm 以上の用量で薬物代謝酵素が
誘導され、その誘導は雄マウスでの結果(資料 T-15 および本試験結果)と同様にフェノバルビター
ル型であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

8) マウスの肝細胞増殖に及ぼす影響

(資料 T-15-2)

試験機関:

報告書作成年:

試験目的 : マウス発がん性試験において雄の最高用量で肝細胞腺腫発生頻度の増加が認められた。その頻度増加における肝細胞増殖の関与を検討するため、肝細胞のPCNA陽性細胞発現を指標に本試験を実施した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

以上の結果より、本検体にフェノバルビタールと同様肝細胞増殖を促す作用が認められ、その程度は雌に比べ雄でより顕著であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

9) マウス体内の酸化ストレスに及ぼす影響

(資料 T-15-3)

試験機関:

報告書作成年:

試験目的 : マウス発がん性試験において雄の最高用量(500ppm)で肝細胞腺腫発生頻度の増加が認められた。その頻度増加に酸化ストレスが関与するか否かを知ることを目的に実施した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

以上の結果より、本検体は肝臓に対し酸化ストレス的影響は及ぼさないと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

(12) 繁殖毒性および催奇形性

1) ラットを用いた繁殖毒性試験

(資料 T-16)

試験機関:(財)残留農業研究所

[GLP 対応]

報告書作成年:1999 年

検体純度 : %

供試動物 : SD系SPFラット(Jcl:SD)、一群雌雄各 24 匹、投与開始時 5 週齢

投与期間 : P世代 ;投与開始から F1 児離乳時までの約 18 週間

F1世代 ;離乳時から F2 児離乳時までの約 18 週間(再交配を行った動物については最長 26 週間)

(投与期間、1997 年 9 月 19 日～1998 年 7 月 17 日)

投与方法 : 検体を 0、20、200 および 3000 ppm の濃度で混合した飼料を自由に摂取させた。なお、
対照群の動物には、基礎飼料のみを同様に摂取させた。

用量設定根拠:

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

交配・調整・選抜および観察・検査項目：概要を次表にまとめた。

世代	期間(週間)	L 交配・調整・選抜	観察・検査項目
P	育成(10週)	<ul style="list-style-type: none"> 一般状態の観察(投与期間中毎日) 体重および摂餌量測定(投与期間中原則として毎週) 	一般状態および死亡 体重、体重増加量、 摂餌量、検体摂取量
	交配(3週)	<ul style="list-style-type: none"> 性周期観察(交配前少なくとも1週間) 雌雄1対1で1晩同居交配、翌朝腔栓/腔垢中の精子で交尾を確認(妊娠0日) 	性周期 交尾率
	妊娠(3週)		妊娠率
	出産 哺育(3週)	<ul style="list-style-type: none"> 出産状況の観察(哺育0日) 出産児の生死、性、外表所見、生存(哺育0、4、21日)の観察、体重測定(哺育0、4、7、14、21日)、死亡児の剖検 同腹児数調整(哺育4日、原則として雌雄各4匹) 選抜されなかった哺育4日齢児の剖検 	出産率、妊娠期間 児の一般状態および 死亡、産児数、性比、 生存率、体重、剖検所 見
	離乳	哺育21日 <ul style="list-style-type: none"> F1 親動物の選抜(全群を通じて最も多く出産のみられた日を含む5日間の期間中に出産した腹から、各腹各性1匹または2匹を選抜) 選抜されなかったF1 離乳児の剖検 P 親動物の血液学的検査、精子検査、剖検、臓器重量測定、病理組織学的検査 	血液学的所見、精子 の数、運動性および形 態、着床数、剖検所 見、臓器重量、病理組 織学的所見
F1	育成(10週) 交配(3週) 妊娠(3週)	<ul style="list-style-type: none"> 性成熟(雄、包皮分離;雌、腔開口)の観察 (兄妹交配は避けた) (P 親動物および F1 児動物に準ずる)	性成熟 (P 親動物および F1 児動物に準ずる)
	出産 哺育(3) 離乳		
F2			

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

親動物 :

一般状態および死亡率; 全動物の一般状態を試験期間中毎日ケージの外から、また体重測定時には手にとって詳細に観察した。死亡動物または瀕死の動物は速やかに剖検して所見を記録した。

体重、体重増加量および摂餌量; 体重は雄および育成期間の雌では、試験開始時とそれ以降は毎週および剖検時に測定した。妊娠期間中の雌については妊娠 0、7、14 および 20 日、哺育期間中の雌では哺育 0、7、14 および 21 日に測定した。体重増加量を、雄は試験開始時を基準として、雌の交配前は雄と同様に、妊娠および哺育期間中はそれぞれ妊娠 0 日および哺育 0 日を基準として求めた。剖検時の体重増加量は、雌雄とも試験開始時を基準として算出した。摂餌量は、雌雄とも交配期間中の第1週を除く毎週(妊娠および哺育期間中の雌は、それぞれ妊娠 0~7 日、7~14 日、14~20 日および哺育 0~7 日、7~14 日、14~21 日)測定した。

検体摂取量 : 体重、摂餌量および飼料中の設定検体濃度から 1 日当り、体重 1 kg 当りの検体摂取量 (mg/kg/day) を算出した。

交配および妊娠の確認; 膣垢像の観察によって雌の性周期を調べ、発情前期または発情期の状態にある雌を同群の雄と 1 対 1 で一晩同居させて交配を行なった。F1 動物については、兄妹交配を避けた。同居の翌朝、膣栓および膣垢中の精子の有無を調べ、いずれかを認めた場合に交尾が成立したものと判断した。

妊娠は、分娩によって、また剖検時に子宮内の着床痕の有無を調べることによって確認した。

繁殖性に関する指標; 育成、交配、妊娠および哺育の各期間と剖検時に以下の指標について調べた。

性成熟(日齢); 雄の包皮分離と雌の膣開口 (F1 動物についてのみ)

正常性周期を示した雌の頻度 = 発情前期または発情期を示した雌数 / 性周期を観察した雌数

交尾率 = 交尾を認めた雄(雌)数 / 交配に用いた雄(雌)数 × 100

妊娠率 = 妊娠雌数 / 交尾を認めた雌数 × 100

出産率 = 正常出産雌数 / 妊娠雌数 × 100

妊娠期間(日); 交尾を認めた日(妊娠 0 日)から分娩完了日(哺育 0 日)までの期間

着床数; 子宮内の着床痕の数

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

精子；数(精巣上体尾当りおよび精巣上体尾 1 g当りの数)、運動性(自動性を示す精子の百分率)および形態(200 個当りの正常形態精子の百分率)

血液学的検査；各世代の最終剖検時に各群雌雄それぞれ 10 匹のヘマトクリット値、血色素量、赤血球数、平均赤血球容積、平均赤血球血色素量および平均赤血球血色素濃度を測定した。

肉眼的病理検査；すべての P および F1 親動物について剖検を行った。

臓器重量；最終剖検時まで生存したすべての P および F1 親動物の脳、下垂体、肝臓、副腎、腎臓、卵巣、子宮、精巣、精巣上体、精囊(凝固腺とともに分泌物を含む)および前立腺(腹側葉)の重量を測定した。臓器重量は、絶対重量と対体重比で表わした。交配不成立、妊娠不成立および生存離乳児の得られなかった雌については評価から除外した。

病理組織学的検査；対照群と高用量群のすべての P および F1 親動物、低用量群と中間用量群の交配または妊娠不成立の組の雌雄ならびに異常出産または全哺育児死亡のみられた雌の生殖器官(卵巣、子宮、膣または精巣、精巣上体、精囊、凝固腺、前立腺)と下垂体、全試験群のすべての P および F1 親動物の肝臓、副腎(雌のみ)および腎臓、さらに死亡動物または途中で安楽死させた動物の肉眼的異常部位について、それぞれ病理標本を作製し、検鏡した。

児動物；

一般状態および死亡；全動物の一般状態を哺育期間中毎日ケージの外から、また体重測定の時には手にとって詳細に観察した。

産児数；出産日(哺育 0 日)における生存児と死亡児の合計

平均産児数 = 総産児数 / 正常出産雌数

性比 = 総雄産児数 / 総産児数

生存率；哺育 0 日の生存率(%) = (哺育 0 日の生存児数 / 産児数) × 100

哺育 4 日の生存率(%) = (哺育 4 日の生存児数 / 哺育 0 日の生存児数) × 100

哺育 21 日の生存率(%) = (哺育 21 日の生存児数 / 哺育 4 日に選抜した児数) × 100

体重；哺育 0 日は雌雄別に 1 腹分まとめて、哺育 4、7、14 および 21 日は個体別に測定して、雌雄ごとの平均体重を求めた。

肉眼的病理検査；すべての F1 および F2 児動物について剖検を行った。

結果；概要を次頁以降の表に示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

世代			親:P 児:F1				親:F1 児:F2				
投与量(ppm)			0	20	200	3000	0	20	200	3000	
動物数		雄	24	24	24	24	24	24	24	24	
		雌	24	24	24	24	24	24	24	24	
親動物	一般状態:	雄	繁殖期間								
	痂皮	雌	育成期間								
	死亡数/ ()は途中屠殺を示す		雄								
			雌								
	体重 増加量 (g) ^a	雄	試験期間								
			育成期間								
		雌	妊娠期間								
			哺育期間								
	摂餌量	雄	試験期間								
		雌	育成期間								
			哺育期間								
	検体摂取量 (mg/kg/day) ^b		雄								
			雌								
	血液学的 所見		雌	Ht ^c							
		Hb ^d									
肉眼的 病理検査 ^e	肝臓	暗調化	雄								
			雌								
		腫大	雄								
			雌								

^a: 平均値

^b: 全投与期間の平均値

^c: ヘマトクリット値、対照群を 100 %とした時の相対値

^d: 血色素量、対照群を 100 %とした時の相対値

^e: 検査全動物数 24 匹の中で所見が見られた動物数

多重比較法(Dunnett または Scheffé 法): 体重、体重増加量、摂餌量、血液学的所見

Fisher の直接確率計算法: 一般状態、肉眼的病理検査

↑: P<0.001、↑↓: P<0.01、↕: P<0.05

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

(続き)

世代				親:P 児:F1				親:F1 児:F2				
投与量(ppm)				0	20	200	3000	0	20	200	3000	
親動物	臓器重量 ^a	肝臓	雄	絶対重量								
			対体重比									
		雌	絶対重量									
			対体重比									
		副腎	雌	絶対重量								
				対体重比								
		腎臓	雄	対体重比								
			雌	絶対重量								
				対体重比								
	病理組織学的所見 ^b	小葉中心性	雄									
			雌									
	繁殖能力	雄	包皮分離(日齢) ^c									
			交尾率									
			精子数	$\times 10^6$ ^d								
				$\times 10^6/g$ ^e								
			精子運動率(%)									
			正常形態精子(%)									
		雌	膻開口(日齢) ^c									
正常性周期												
交尾率(%)												
妊娠率(%)												
出産率(%)												
妊娠期間(日) ^c												
着床数 ^c												

^a: 対照群を 100%とした時の相対値

^b: 検査全動物数 24 匹の中で所見が見られた動物数

^c: 平均値

^d: 精巢上体尾当たりの精子数の平均値

^e: 精巢上体尾 1 g 当たりの精子数の平均値

多重比較法(Dunnett または Scheffé 法): 臓器重量、精子数、着床数

Fisher の直接確率計算法: 肉眼的病理所見、病理組織学的所見、正常性周期、交尾率、妊娠率、出産率

Mann-Whitney の U 検定: 包皮分離、精子運動率、正常形態精子、膻開口、妊娠期間

↑: P<0.001、∩: P<0.01、∩: P<0.05

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(続き)

世代		親:P 児:F1				親:F1 児:F2				
投与量(ppm)		0	20	200	3000	0	20	200	3000	
児動物	一般状態									
	産児数*									
	性比(雄/産児数)									
	生存率(%)	哺育 0日								
		哺育 4日								
		哺育21日								
	体重(g)*	雄	哺育 0日							
			哺育 4日							
			哺育 7日							
			哺育14日							
			哺育21日							
		雌	哺育 0日							
			哺育 4日							
			哺育 7日							
哺育14日										
哺育21日										
肉眼的病理所見										

*: 平均値

多重比較法(Dunnett または Scheffé 法): 産児数、体重

Fisher の直接確率計算法: 一般状態、性比、剖検所見

Mann-WhitneyのU 検定: 生存率

↓: P<0.001、↓: p<0.01、↑↓: p<0.05

親動物の観察において、痂皮の出現頻度が200および3000 ppm投与群のP雄(繁殖期)と200 ppm投与群のP雌(育成期)で統計学的に有意に高かったが、この所見は通常この種の試験でよくみられるものであり、F1親動物では対照群と投与群の間で有意な差がないことから、検体投与との関連はないと考えられた。その他、検体投与に起因する一般状態の変化および死亡は認められなかった。

体重への影響は3000 ppm投与群で見られた。雄ではPおよびF1共に試験期間を通しての体重増加量に低い傾向がみられ、体重および短期間での体重増加量では有意な低値も散見された。雌ではPおよびF1のいずれにおいても育成期間での体重増加量が有意な低値を示し、哺育期間中の体重増加量は有意な高値を示した。妊娠期間の体重増加量には検体投与の影響は認められなかった。200 ppm以下の投与群では体重増加量に検体投与による変化は認められなかった。摂餌量にも体重増加量と同様に、3000 ppm投与群のP雌で哺育0~7 日およびF1雌で投与第2週と3週にそれ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

それぞれ統計学的に有意に高い値がみられた。これら体重増加量と摂餌量の変化については、検体投与との関連は考えられるものの、それらの毒性学的意義はないと考える。なお、200 ppm投与群のF1雄の投与第3週と3000 ppm投与群のF1雄の投与第12週にそれぞれ統計学的に有意な低値および高値がみられたが、一過性であり、検体投与に関連する変化とは考えられなかった。

最終剖検時の血液学的検査において、3000 ppm投与群のF1雌のヘマトクリット値と血色素量が有意に減少しており、軽度の貧血が示唆された。その他の投与群では検体投与の影響は認められなかった。

肉眼的病理所見では、3000 ppm投与群で肝臓の暗調化または腫大が認められ、暗調化はP雌で、また腫大はPおよびF1雌雄において、それぞれ有意に高い出現頻度であった。200 ppm投与群における肝臓の暗調化および腫大の出現はP雌の1例のみであり、20 ppm投与群では検体投与の影響は認められなかった。3000 ppm投与群において、肝臓重量は、PおよびF1雌雄のいずれにおいても絶対重量および対体重比とも有意に増加した。副腎はF1雌の絶対重量と対体重比が、腎臓はPおよびF1雌の対体重比、P雌の絶対重量と対体重比ならびにF1雌の対体重比がそれぞれ有意に増加した。200 ppm投与群においては、肝臓の絶対重量および対体重比がPおよびF1雌で有意に増加した。20 ppm投与群では臓器重量に検体投与の影響は認められなかった。病理組織学的には、小葉中心性肝細胞肥大の出現頻度が3000 ppm投与群のPおよびF1雌雄のすべてで、200 ppm投与群のPおよびF1雌で有意に増加した。

PおよびF1親動物の繁殖能力に関しては、性成熟(包皮分離または陰開口)の日齢、正常性周期を示す雌の頻度、交尾率、妊娠率、出産率、着床数ならびに精子の数、運動率および形態のいずれの指標にも、各投与群と対照群の間で有意な差はみられなかった。200 ppm投与群のF1雌の統計学的に有意な妊娠期間の高値も、用量との関連がなく、F0世代では見られていないことから偶発的变化と考えられた。F1雌の妊娠率が20 ppm投与群(16/23)と200 ppm投与群(20/24)で対照群(22/24)に比べやや低かった。しかし、高用量の3000 ppm投与群では、すべてのF1雌でF2児が得られていること、またF2児が得られなかったF1雌雄を無処置の動物と再交配した結果、妊性がまったく確認できなかった動物(分娩および着床痕の認められない動物)は、20 ppm投与群の雌2例と200 ppm投与群の雌1例のみであったことから、これらの変化は検体投与に起因するものではなく、偶発的と考えられた。

児動物の観察では、20 ppm投与群と200 ppm投与群の産児数、性比、一般状態、生存率、体重および剖検所見のいずれの指標にもF1およびF2児とも対照群との間で有意な差はみられなかった。3000 ppm投与群では、F1児の体重増加が哺育4日以降抑制される傾向を示し、哺育7および14日の雌および哺育21日の雌雄の体重は有意に低かった。しかし、F2児ではいずれの指標にも検体投与の影響は認められなかった。

以上の結果から、2世代にわたって検体を飼料中に混合して投与した場合、200 ppm投与群で肝臓の

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

重量と小葉中心性肝細胞肥大の出現頻度の増加が P および F1 雌に、3000 ppm 投与群では体重増加の抑制が P および F1 雌雄、ヘマトクリット値と血色素量の減少が F1 雌、肝臓の暗調化が P 雌、肝臓の腫大、重量増加および小葉中心性肝細胞肥大の出現頻度の増加が P および F1 雌雄、副腎の重量増加が F1 雌、ならびに腎臓の重量増加が P および F1 雌雄に認められた。また、3000 ppm 投与群では F1 児動物の体重の増加抑制も認められた。しかし、繁殖能力に関しては、いずれの世代においても検体投与による影響は認められなかった。

従って無毒性量は、一般毒性的影響に関しては親動物に対して20 ppm(P:雄 1.12 mg/kg/day、雌 1.75 mg/kg/day、F1:雄 1.33 mg/kg/day、雌 1.90 mg/kg/day)、繁殖能力に及ぼす影響に関しては3000 ppm(雄 174~210 mg/kg/day、雌 275~303 mg/kg/day)、また児動物に対する無毒性量は200 ppm(F1:雄 11.1 mg/kg/day、雌 17.9 mg/kg/day、F2:雄 13.2 mg/kg/day、雌 19.2 mg/kg/day)であると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

2) ラットにおける催奇形性試験

(資料 T-17)

試験機関:(財)残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年:1999 年

検体純度 : %

供試動物 : SD系 SPF 妊娠ラット(Jcl:SD) (交配開始時 13 週齢) 一群 24 匹

投与期間 : 10 日間(1997 年 10 月 27 日~11 月 8 日)

投与方法 : 検体を 1 %カルボキシメチルセルロース水溶液に懸濁し、0、10、50 または 250 mg/kg/day の用量で妊娠後 6 日目から 15 日目(腹栓または腹腔中の精子を認めた日を妊娠 0 日とした)までの 10 日間、毎日 1 回経口投与した。
なお、対照群に 1 %カルボキシメチルセルロース水溶液のみを同様に投与した。投与量は、用量設定試験の結果に基づいて決定した。

用量設定根拠:

観察・検査項目:

親動物 : 試験期間中、母動物の一般状態を毎日観察し、異常の有無を記録した。体重を妊娠 0 日、6 から 15 日まで(投与期間中)の毎日および 20 日に測定した。これらの測定値から妊娠 0 日の体重値を減じて、妊娠 0 日基準の体重増加量を求めた。さらに、妊娠 6 ~9 日、9~12 日、12~15 日、6~15 日(投与期間)および 15~20 日(投与終了後期間)の体重増加量も求めた。摂餌量は妊娠 0~6 日、6~9 日、9~12 日、12~15 日および 15~20 日について求めた。妊娠 16 日に各群 12 匹について眼窩静脈叢から血液を採取して、血液学的検査を行った。妊娠 20 日に母動物を安楽死させ、帝王切開を行った。妊娠子宮重量を測定し、黄体数、着床数、生存胎児数、死亡胚・胎児数および胚・胎児死亡のある腹数を数えた。着床数および死亡胚・胎児数から胚・胎児死亡率を求めた。妊娠 20 日の体重から妊娠子宮重量を減じた値を補正体重とした。帝王切開

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

終了後、母動物の剖検を行った。

生存胎児：生存胎児の性を調べ、体重と胎盤の重量を測定した。外表と内臓の奇形学的検査を行った後、骨格をアリザリンレッド S で染色し、骨格異常について検査した。

結果：概要を次頁の表に示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

投与量(mg/kg/day)		0	10	50	250
1 群当り動物数		24	24	24	24
親動物	妊娠雌数				
	死亡雌数				
	生存胎児の得られた雌数				
	一般症状				
	体重増加量(g) ^a	妊娠 0～ 6 日			
		妊娠 6～15 日			
		妊娠 15～20 日			
	摂餌量 (g/day) ^a	妊娠 0～ 6 日			
		妊娠 6～ 9 日			
		妊娠 9～12 日			
		妊娠 12～15 日			
		妊娠 15～20 日			
	血液学的所見 ^a	ヘマトクリット値 (%)			
		血色素量			
		赤血球数			
		MCV ^b (fl)			
		MCH ^c (pg)			
		MCHC ^d (g/dl)			
肉眼的病理検査					
妊娠子宮重量 (g) ^a					
着床所見	黄体数 ^a				
	着床数 ^a				
	生存胎児数 ^a				
	死亡胚・胎児数 ^a				
	胚・胎児死亡率(%)				
	死亡胚・胎児の認められた雌数				
胎児動物	胎児体重(mg) ^a	雄			
		雌			
	胎盤重量(mg) ^a				
性比(雄数/総数)					

^a: 平均値

^b: 平均赤血球容積

^c: 平均赤血球血色素量

^d: 平均赤血球血色素濃度

多重比較法(Dunnett または Scheffé 法): 体重増加量、摂餌量、血液学的所見、妊娠子宮重量、黄体数、着床数、生存胎児数、死亡胚・胎児数、胎児重量、胎盤重量

Fisher の直接確率計算法: 一般症状、肉眼的病理検査、死亡胚・胎児の認められた雌数、性比

Mann-Whitney の U 検定法: 胚・胎児死亡率

♯: P<0.01、↓: P<0.05

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

投与量 (mg/kg/day)		0	10	50	250	
胎 児 動 物	奇形学的 検査	検査腹数				
		奇形胎児の認められた 母動物数(%)				
		変異胎児の認められた 母動物数(%)				
	外表所見	検査胎児数				
		奇形胎児数				
		髄膜瘤				
		小眼球症				
		眼瞼部分的欠損				
	内臓所見	検査胎児数				
		奇形胎児数				
		右側大動脈弓				
		肺右葉と副葉の癒合				
		脾臓の低形成				
		精巣の低形成				
		変異胎児数				
		胸腺頸部残留				
		大動脈弓から起始する 右鎖骨下動脈				
		副脾				
		腎盂拡張				
		左側臍動脈				
	骨格所見	検査胎児数				
		奇形胎児数				
		頭頂骨欠損				
		胸椎椎体骨化核の分 離				
		変異胎児数				
		頸肋				
		第 14 肋骨				
		胸骨分節非対称				
		腰肋				
		仙椎前椎骨数 27				
腰椎の仙椎化						
仙椎の腰椎化						

↓: P<0.05 (Fisher の直接確率計算法)

母動物において、250 mg/kg/day 投与群で投与期間中の体重増加量と摂餌量が対照群より低く、妊娠 6 から 15 日の体重増加量と妊娠 6 から 12 日の摂餌量に統計学的な有意差が認められた。また、妊娠 16 日に行った血液学的検査でヘマトクリット値、血色素量および赤血球数に有意な低下が認められ、軽度の貧血が示唆された。10 および 50 mg/kg/day では、検体投与の影響は認められなかった。帝王切開時の検査では、卵巣、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

子宮および他の臓器に投与に関連する異常は観察されず、妊娠子宮重量、黄体数および着床数にも検体投与の影響は認められなかった。

胎児に関しては、生存胎児数、胚・胎児死亡の数および率、胚・胎児死亡のある腹の出現頻度、性比、胎児体重ならびに胎盤重量に検体投与の影響はみられなかった。生存胎児の外表、内臓および骨格の奇形学的検査で、検体投与に関連する異常は認められなかった。

以上の結果から、検体のラットに対する催奇形性試験における影響として、ラットの母動物に対しは、250 mg/kg/day の用量で、平均体重増加量および平均摂餌量、ならびに血液学検査でヘマトクリット値、血色素量および赤血球数に有意な低下が認められたことから、無毒性量は 50 mg/kg/day であると考えられた。胎児に対しては高用量である 250 mg/kg/day が無毒性量であった。本試験条件下で検体の催奇形性は陰性であると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

3) ウサギにおける催奇形性試験

(資料 T-18)

試験機関:(財)残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年:1999 年

検体純度 : %

供試動物 : 日本白色種 SPF 妊娠ウサギ(Kbl:JW)(開始時 18 週齢)一群 18 匹

投与期間 : 13 日間(1997 年 9 月 22 日~10 月 8 日)

投与方法 : 検体を 1%カルボキシメチルセルロース水溶液に懸濁し、10、50 および 200 mg/kg/day の用量で妊娠後 6 日目から 18 日目(人工授精の翌日を妊娠 0 日とした)までの 13 日間、毎日 1 回経口投与した。なお、対照群に 1%カルボキシメチルセルロース水溶液のみを同様に投与した。

用量設定根拠:

観察・検査項目:

親動物 ; 試験期間中、母動物の一般症状を毎日観察し、異常の有無を記録した。早産のみられた個体は、直ちに剖検して所見を記録した。体重は妊娠 0 日、6 から 18 日まで(投与期間中)の毎日、24 および 27 日に測定した。これらの測定値から妊娠 0 あるいは 6 日の体重値を減じて、妊娠 0 日基準と妊娠 6 日基準の体重増加量をそれぞれ求めた。さらに、妊娠 9~12、12~15 および 15~18 日ならびに妊娠 6~18 日(投与期間中)および妊娠 18~27 日(投与終了後の期間中)の体重増加量も求めた。摂餌量は、妊娠 0 から 27 日まで 2 日ごとに(但し、最後の測定の間隔は妊娠 26 から 27 日までの 1 日間とした)測定した。また、妊娠 19 日に一部の母動物から血液を採取して、血液学的検査を行った。その後妊娠 27 日に母動物を安楽死させ、帝王切開を行った。妊娠子宮重量を測

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

定し、黄体数、着床数、生存胎児数および死亡胚・胎児数を数えた。黄体数と着床数から着床率を、着床数と生存胎児数から胎児生存率を、着床数および死亡胚・胎児数から胚・胎児死亡率をそれぞれ求めた。妊娠 27 日の体重から妊娠子宮重量を減じた値を補正体重とした。帝王切開終了後、母動物の剖検を行った。

生存胎児 : 体重と胎盤の重量を測定し、外表および内臓異常の有無を検査するとともに、胎児の性を調べた。さらに、これらの胎児の骨格をアリザリンレッド S で染色し、骨格異常について検査を行った。

結果 : 概要を次頁の表に示した。

母動物に対する毒性は、50 および 200 mg/kg/day 投与群において認められた。200 mg/kg/day 投与群では、投与期間中の体重増加量が対照群よりも低く、妊娠 6～8 日における体重増加量に統計学的に有意な差が認められた。また、摂餌量が投与期間中一貫して対照群より低い傾向がみられた。50 mg/kg/day 投与群では、投与期間中の体重増加量が対照群より低い傾向がみられた。10 mg/kg/day 投与群には、検体投与の影響は認められなかった。

胎児に関しては、着床数、生存胎児数、胚・胎児死亡率、性比、胎児体重および胎盤重量に検体投与の影響はみられなかった。50 mg/kg/day 投与群の胚・胎児死亡数および胚・胎児死亡率が対照群よりもわずかに高かったが、1 腹に全胚吸収が認められたためであり、検体投与に関連する変化ではないと考えられた。生存胎児の外表、内臓および骨格検査の結果に、検体投与の影響はみられなかった。

以上の結果から、ウサギに対する催奇形性試験における影響として、ウサギの母動物に対しては、50 mg/kg/day の用量で平均体重増加量の低下傾向が認められたことから、無毒性量は 10 mg/kg/day であると考えられた。胎児に対しては高用量である 200 mg/kg/day の用量が無毒性量であった。本試験条件下で、検体の催奇形性は陰性であると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

投与量(mg/kg/day)		0	10	50	200
1 群当り動物数		18	18	18	18
親動物	妊娠雌数 ^a				
	早産雌数				
	死亡雌数				
	生存胎児の得られた雌数				
	一般所見				
	体重増加量(g) ^c	妊娠 6～8 日			
		妊娠 6～18 日			
	摂餌量 (g/day) ^c	妊娠 6～8 日			
		妊娠 10～12 日			
		妊娠 16～18 日			
	血液学的所見				
	肉眼的病理検査				
	妊娠子宮重量 (g) ^c				
	補正体重 (g)				
	着床所見	黄体数 ^c (率)			
着床数 ^c (率)					
生存胎児数 ^c (率)					
死亡胚・胎児数 ^c (率)					
胚・胎児死亡率(%)					
死亡胚・胎児の認められた雌数					
胎児動物	胎児体重(g) ^c		雄		
			雌		
	胎盤重量(mg) ^c				
	性比(雄数/総数)				
	奇形学的検査	検査腹数			
		奇形胎児の認められた母動物数(%)			
		変異胎児の認められた母動物数(%)			
	外表所見	検査胎児数			
		奇形胎児数			
		彎曲手			
短尾					
曲尾					

^a: 肉眼的に受胎産物が認められた雌

^b: 妊娠 26 日に早産した雌のうち 1 匹が死亡した。

^c: 平均値

^d: 同一胎児に発生

↓: P<0.05(多重比較法、DunnettまたはScheffé法)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(続き)

投与量 (mg/kg/day)		0	10	50	200	
胎児動物	内臓所見	検査胎児数				
		奇形胎児数				
		大動脈弓遮断				
		心室中隔欠損				
		脾臓の低形成				
		停留精巣				
		変異胎児数				
		胸腺頸部残留				
	骨格所見	検査胎児数				
		奇形胎児数				
		前頭骨の癒合				
		頭頂骨の癒合				
		頭頂骨の分離				
		胸骨分節の癒合				
		胸椎椎体の分離				
		肩甲骨・上腕骨・橈骨・尺骨の彎曲				
		大腿骨・脛骨・腓骨の彎曲				
		変異胎児数				
		頸肋				
		波状肋骨				
		胸骨分節の分離				
		13 肋骨を伴う仙椎前椎骨数 27				
		仙椎前椎骨数 27				
		仙椎前椎骨数 25				
		腰肋				
		腰椎の仙椎化				
		仙椎の腰椎化				

a, c, f: 同一胎児に発生。

b, d, e, g, h, i, j, k: 各 1 例は同一胎児に発生。

k: 各 3 例は同一胎児に発生。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(13) 変異原性

1) 細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames test)

(資料 T-19)

試験機関: (財) 残留農薬研究所

[GLP対応]

報告書作成年: 1997 年

検体純度 : %

試験方法 : ヒステジン要求性のネズミチフス菌 *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) およびトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2 *uvrA* 株を用い、ラットの肝臓から調整した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在下および非存在下で、Amesらの方法を用いて変異原性を検定した。検体はDMSOに溶解した。試験は、プレインキュベーション法を用い、各用量2枚のプレートで実施した。陽性対照試験および溶媒対照試験も同時に実施した。37 °Cで48時間培養後、コロニーアナライザーにより復帰変異コロニー数を計数した。結果の判定にあたっては、統計学的解析を行わず、各用量におけるプレートでのコロニー数の平均値を基に以下の3基準をすべて満たす場合を陽性とした。

- (1) 検体処理群において溶媒対照値の2倍以上の復帰変異コロニーが出現する。
- (2) 検体の濃度の増加とともに復帰変異コロニー数が増加する(用量-反応効果)。
- (3) この復帰変異コロニー数の増加に再現性が認められる。

用量設定根拠 :

試験結果 : 結果を次頁以降の表に示した。

検体はS-9 Mixの有無にかかわらず、いずれの菌株、いずれの処理濃度においても溶媒対照に比べて2倍以上の復帰変異コロニー数の増加を示さなかった。2000 μg /プレート以上の用量で検体の析出が認められたが、コロニーアナライザーによる計数は可能であった。

一方、陽性対照群では、溶媒対照に比べて4倍以上の復帰変異コロニー数の増加が認められた。また、試験に用いた菌液、検体溶液、S-9 Mixに雑菌の汚染がないこと、各菌株の溶媒対照においてその菌株特有の自然復帰変異コロニー数が出現する事を確認し、試験の有効性が確認された。

以上の結果より、検体は代謝活性化を含む本試験条件下で復帰突然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日本農薬株式会社にある。

予備試験

(表中の数値は3 反復の平均値)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S-9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート			
			塩基置換型		フレームシフト型	
			TA100	TA1535	TA98	TA1537
溶媒対照 (DMSO)		-				
検体	200	-				
	500	-				
	1000	-				
	2000	-				
	5000	-				
溶媒対照 (DMSO)	0	+				
検体	200	+				
	500	+				
	1000	+				
	2000	+				
	5000	+				
陽性 対照	AF-2	0.01	-			
		0.1	-			
	NaN ₃	0.5	-			
	9-AA	80	-			
	2-AA	0.5	+			
		1	+			
		2	+			

数値は2 枚のプレートの平均値、*: 菌株の生育阻害を認める、P: 被験物質の析出を認める

NT: 試験を行っていない

AF-2: 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide NaN₃: sodium azide

9-AA: 9-Aminoacridine 2-AA: 2-aminoanthracene

AF-2および2-AAはDMSOに溶解、NaN₃および9-AAは滅菌蒸留水に溶解して使用

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

本試験

(表中の数値は3 反復の平均値)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S-9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基置換型		フレームシフト型		
			TA100	TA1535	TA98	TA1537	
溶媒対照 (DMSO)		-					
検体	7.8	-					
	15.6	-					
	31.3	-					
	62.5	-					
	125	-					
	250	-					
	500	-					
溶媒対照 (DMSO)	0	+					
検体	31.3	+					
	62.5	+					
	125	+					
	250	+					
	500	+					
	1000	+					
	2000	+					
陽性 対照	AF-2	0.01	-				
		0.1	-				
	NaN ₃	0.5	-				
		80	-				
	2-AA	0.5	+				
		1	+				
		2	+				

数値は2 枚のプレートの平均値、*: 菌株の生育阻害を認める、P: 被験物質の析出を認める

NT: 試験を行っていない

AF-2: 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide NaN₃: sodium azide

9-AA: 9-Aminoacridine 2-AA: 2-aminoanthracene

AF-2および2-AAはDMSOに溶解、NaN₃および9-AAは滅菌蒸留水に溶解して使用

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

Escherichia coli WP2 *uvrA* (予備試験)

(表中の数値は3 反復の平均値)

薬剤	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	復帰変異コロニー数 /プレート	
		塩基対置換型	
		S-9 Mix (-)	S-9 Mix (+)
溶媒対照 (DMSO)			
検体	200		
	500		
	1000		
	2000		
	5000		
陽性 対照	AF-2	0.01	
	2-AA	10	

数値は2 枚のプレートの平均値、^P: 被験物質の析出を認める

NT: 試験を行っていない。

Escherichia coli WP2 *uvrA*

(表中の数値は3 反復の平均値)

薬剤	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	復帰変異コロニー数 /プレート	
		塩基対置換型	
		S-9 Mix (-)	S-9 Mix (+)
溶媒対照 (DMSO)			
検体	313		
	625		
	1250		
	2500		
	5000		
陽性 対照	AF-2	0.01	
	2-AA	10	

数値は2 枚のプレートの平均値、^P: 被験物質の析出を認める

NT: 試験を行っていない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

2) チャイニーズ・ハムスター肺由来の細胞株 (CHL) を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (資料T-20)

試験機関: (財) 残留農薬研究所

[GLP対応]

報告書作成年: 1997 年

検体純度 : %

試験方法 : チャイニーズ・ハムスター肺由来の細胞株 CHL を用い、代謝活性化および非活性化によって染色体異常誘発性を検定した。

検体は DMSO に溶解して用いた。培地中での DMSO の最終濃度は 0.5 % とした。

観察は各濃度あたり 200 個の分裂中期像について行い、試験は 2 回行った。

直接法 (S-9 Mix 非存在下) による染色体異常試験では、細胞に検体を 24 または 48 時間連続処理した後、染色体標本を作製した。処理濃度は

24 時間処理群は 12.5、25 および 50 $\mu\text{g/ml}$ の 3 濃度、48 時間処理群は 7.5、15 および 30 $\mu\text{g/ml}$ の 3 濃度に設定した。

代謝活性化法による染色体異常試験では、細胞をラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) 存在下で 6 時間検体処理した後新しい培地に交換し、18 時間培養後に染色体標本を作製した。S-9 Mix 添加の影響を見るために、S-9 Mix を加えずに検体のみを同じ時間、同じ用量で処理する群 (S-9 Mix 無添加群) も同時に試験した。処理濃度は

30、60、90 および 120 $\mu\text{g/ml}$ の 4 濃度に設定した。再試験については、S-9 Mix 添加群は 80、100 および 120 $\mu\text{g/ml}$ の 3 濃度、S-9 Mix 無添加群は 60、70、80 および 90 $\mu\text{g/ml}$ の 4 濃度に設定した。陽性対照として、直接法の場合はマイトマイシン C (MMC) を 0.1 $\mu\text{g/ml}$ (24 時間処理) および 0.05 $\mu\text{g/ml}$ (48 時間処理)、代謝活性化法の場合はベンツ(a)ピレン [B(a)P] を 40 $\mu\text{g/ml}$ の濃度で用いた。また、無処理対照および溶媒対照を設け、いずれも同様に試験した。なお、直接法および代謝活性化法とも、試験は各濃度あたり 2 枚のプレートを用いて行った。

染色体標本作製後、各プレートあたり 100 個、各濃度あたり 200 個のよく広がった中期分裂像を顕微鏡で観察し、構造的染色体異常の各型について分類し、計数した。また、数的染色体異常として、倍数性細胞の出現数を計数した。統計学的解析にはカイニ乗検定を用い、構造的染色体異常を有する細胞 (異常細胞) の出現数 (ギャップを除く) および倍数性細胞の出現数について集計し、溶媒対照群と検体処理群の間で検定を行った。染色体異常誘発性の判定は構造的染色体異常と数的異常のそれぞれについて行った。染色体異常を有する細胞の出現頻度に統計学的に有意な増加が認められた場合、再試験を実施した。そして出現頻度に用量依存性を伴う有意な増加が認められ、再現性が確認された場合に検体は陽性であると判定した。

用量設定根拠 ;

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

試験結果 : 結果を次頁以降の表に示した。結果を次表に示した。

直接法による染色体異常試験では、検体の24あるいは48時間処理において構造的染色体異常を有する細胞の出現頻度および倍数性細胞の出現頻度においても有意な増加は認められなかった。

代謝活性化法による染色体異常試験では S-9 Mix添加群およびS-9 Mix無添加群ともに、6時間の検体処理で構造的染色体異常を有する細胞の出現頻度に有意な増加が認められた。この増加は用量依存性を伴うものであり、また、再現性も確認された。一方、S-9 Mix添加群および無添加群ともに、倍数性細胞の出現頻度に有意な増加は認められなかった。従って、検体は構造的染色体異常は誘発するが、数的異常は誘発しないものと考えられた。

一方、陽性対照として用いたMMCは直接法で、B(a)Pは代謝活性化法でいずれも染色体異常を有する細胞の出現率が10%以上であった。

検体は代謝活性化系の非存在下および存在下において染色体異常誘発性を有するものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

直接法(24および48 時間処理)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	処理 時間 (hr)	S-9 Mixの 有無	倍 数 性 細 胞 の 出 現 頻 度 (%)	判 定	各染色体異常出現頻度(%)					異常細胞の 出現頻度(%)		判 定	
						ギャ ップ	染色分体型		染色体型		そ の 他	+		-
							切 断	交 換	切 断	交 換				
無処理対照	0	24	-		-								-	
溶媒対照 (DMSO)	0.5%	24	-		/								/	
検 体	12.5	24	-		-								-	
	25				-									-
	50				-									
陽性対照 (MMC)	0.1	24	-		-								+***	
無処理対照	0	48	-		-								-	
溶媒対照 (DMSO)	0.5%	48	-		/								/	
検 体	7.5	48	-		-								-	
	15				-									-
	30				-									
陽性対照 (MMC)	0.05	48	-		-								+***	

各プレートあたり100 個ずつ、各濃度あたり計200 個の細胞を観察(処理後の時間は上段が24 時間後、下段が48 時間後)

Gap:ギャップ、+Gap:ギャップを含める、-Gap:ギャップを含めない

MMC:マイトマイシンC

判定: -;陰性、+;陽性、***:溶媒対照群に対し、 $p \leq 0.001$ で有意(カイ二乗検定)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

代謝活性化法試験(S-9 Mix添加群、S-9 Mix無添加群、1回目)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	処理 時間 (hr)	S-9 Mixの 有無	倍 数 性 細 胞 の 出 現 頻 度 (%)	判 定	各染色体異常出現頻度(%)					異常細胞の 出現頻度(%)		判 定	
						ギャ ップ	染色分体型		染色体型		そ の 他	+ ギャ ップ		- ギャ ップ
							切 断	交 換	切 断	交 換				
無処理対照	0	6 ^{a)}	+		-								-	
溶媒対照 (DMSO)	0.5%	6 ^{a)}	+		/								/	
検体	30	6 ^{a)}	+		-								-	
	60				-							-		
	90				-							+*		
	120				-							+***		
陽性対照 [B(a)P]	40	6 ^{a)}	+		-								+***	
無処理対照	0	6 ^{b)}	-		-								-	
溶媒対照 (DMSO)	0.5%	6 ^{b)}	-		/								/	
検体	30	6 ^{b)}	-		-								-	
	60				-							-		
	90				-							+***		
	120 ^{c)}				-									
陽性対照 [B(a)P]	40	6 ^{b)}	-		-								-	

各プレートあたり100個ずつ、各濃度あたり計200個の細胞を観察

Gap:ギャップ、+Gap:ギャップを含める、-Gap:ギャップを含めない

[B(a)P]:ベンツ(a)ピレン

a): 検体をS-9 Mix存在下で6時間処理し、培地交換後さらに18時間培養した(上段)。

b): 検体をS-9 Mix非存在下で6時間処理し、培地交換後さらに18時間培養した(下段)。

c): 細胞が死滅し、観察可能な細胞がほとんどなかったため、観察しなかった。

判定: -:陰性、+:陽性、*:P<0.05、***:P<0.001 VS 溶媒対照群

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

代謝活性化法試験(S-9 Mix添加群、S-9 Mix無添加群、2回目)

薬物	濃度 (μ g/ ml)	処理 時間 (hr)	S-9 Mix の有無	倍 数 性 細 胞 の 出 現 頻 度 (%)	判 定	各染色体異常出現頻度(%)					異常細胞の 出現頻度(%)		判 定	
						ギャ ップ	染色分体型		染色体型		そ の 他	+		-
							切 断	交 換	切 断	交 換				
無処理対照	0	6 ^{a)}	+		-								-	
溶媒対照 (DMSO)	0.5%	6 ^{a)}	+		/								/	
検体	80	6 ^{a)}	+		-								-	
	100				-								+***	
	120				-								+***	
陽性対照 [B(a)P]	40	6 ^{a)}	+		-								+***	
無処理対照	0	6 ^{b)}	-		-								-	
溶媒対照 (DMSO)	0.5%	6 ^{b)}	-		/								/	
検体	60	6 ^{b)}	-		-								-	
	70				-								+*	
	80				-								+***	
	90				-								+***	
陽性対照 [B(a)P]	40	6 ^{b)}	-		-								-	

各プレートあたり100個ずつ、各濃度あたり計200個の細胞を観察

Gap:ギャップ、+Gap:ギャップを含める、-Gap:ギャップを含めない

[B(a)P]:ベンツ(a)ピレン

a): 検体をS-9 Mix存在下で6時間処理し、培地交換後さらに18時間培養した(上段)。

b): 検体をS-9 Mix非存在下で6時間処理し、培地交換後さらに18時間培養した(下段)。

判定: -; 陰性、+; 陽性、*; P<0.05、***: P<0.001 VS 溶媒対照群

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

3) マウスを用いた小核試験

(資料 T-21)

試験機関:(財)残留農薬研究所

[GLP対応]

報告書作成年:1997年

検体純度 : %

供試動物 : ICR系 (Crj:CD-1) マウス、一群各5匹

試験方法 : 検体を1 %Tween 80水溶液に懸濁させ、1000、2000 および 4000 mg/kgの濃度で、強制的に単回強制経口投与を行った。

陰性対照群には1 %Tween 80水溶液を、陽性対照群にはマイトマイシンC (MMC) を10 mg/kgの用量で投与した。

1 動物につき1 枚の塗抹標本について、Schmidの方法に従って顕微鏡下にて赤血球の観察を行った。すなわち多染性赤血球1000 個を観察し、小核を有する多染性赤血球の頻度を求めた。また、赤血球を多染性と正染性に区別しながら1000 個観察し、骨髄毒性の指標となる多染性赤血球の割合について求めた。統計学的解析にはKastenbaum-Bowmanの数表による検定を用い、検体の各用量群と陰性対照の間で検定を行った。一方、多染性赤血球の割合についてはWilcoxonの順位和検定を用いた。

用量設定根拠 :

結果 : 骨髄標本の観察結果を表に示した。

検体投与群では、いずれの用量においても、小核を有する多染性赤血球の頻度に有意な増加は認められなかった。一方、MMCを投与した陽性対照群では、小核を有する多染性赤血球の頻度に明らかな増加が認められた(平均出現頻度は2.0 %以上)。また、陰性対照群の小核を有する多染性赤血球の平均出現頻度は0.3 %以下であった。

結論 : 以上の結果から本試験条件下において、検体は骨髄多染性赤血球に小核を誘発せず、染色体異常誘発性は陰性と判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

薬物	投与量 (mg/kg)	性	観察 動物数	小核を有する多染性赤血球 の割合(%)	多染性赤血球の割合(%)
				平均値(範囲)	平均値(範囲)
陰性対照群 (1 %Tween 80)	0	雄	5		
検体	1000	雄	5		
	2000	雄	5		
	4000	雄	5		
陽性対照群 (MMC)	10	雄	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日本農薬株式会社にある。

4) 細菌を用いたDNA修復試験 (Rec-Assay)

(資料 T-22)

試験機関: (財) 残留農薬研究所

[GLP対応]

報告書作成年: 1998 年

検体純度 : %

試験方法 : 枯草菌 *Bacillus subtilis* の DNA 組換修復能保持菌株 (H17) および欠損菌株 (M45) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在下および非存在下で、胞子法により DNA 損傷の誘発性を検索した。

検体は DMSO に溶解した。

667

mg/ml (13340 μ g/ディスク) を最高濃度として 6 用量で試験を行った。陽性対照物質、陰性対照物質およびその処理濃度は結果の表中に示した。試験溶液 20 μ l (代謝活性化法の場合はさらにコファクター溶液 20 μ l) を直径 8 mm、厚さ 1 mm のペーパーディスクにしみ込ませ、胞子寒天平板培地 (代謝活性化法の場合は S-9 Mix 添加胞子寒天平板培地) 上に置いた。試験は各用量 2 枚のプレートで実施した。37 $^{\circ}$ C で 24 時間培養後、生育阻止円の直径を測定した。以下の基準に従い、結果の判定を行った。

- 1) H17 株、M45 株のいずれの株にも全く生育阻止帯が認められない場合は陰性と判定する。
- 2) 両株または片方の株に生育阻止が認められる場合は、H17 株の阻止帯が 4 mm 以下の用量群において判定を行う。1 用量以上で H17 株の阻止帯よりも M45 株の阻止帯の方が大きく、しかもその差が 5 mm 以上である場合を陽性と判定する。この場合には再試験を行い再現性があることを確認する。

結果 : 結果を次頁の表に示した。

検体は S-9 Mix 存在の有無にかかわらず、組換修復能保持株 (H17) および組換修復能欠損株 (M45) 両株に対し、生育阻止帯を誘発した。両株の生育阻止帯の差は 3 mm 以下であり、陰性対照として用いたカナマイシン (両株の生育阻止帯の差は 1~3 mm) と同程度であった。

一方、陽性対照として用いたマイトマイシン C (直接法) および Trp-P-1 (3-amino-1,4-dimethyl-5H-pyrido[4,3-d]indole、代謝活性化法) では、組換修復能保持株 (H17) に比べ組換修復能欠損株 (M45) に著明な生育阻止帯を誘発し、その差はマイトマイシン C では 15~18 mm、Trp-P-1 では 8~9 mm であった。なお、溶媒対照においては両株に生育阻止帯は全く認められなかった。

以上の結果より、本検体は代謝活性化を含む本試験条件下において、DNA 損傷誘発性を有し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日本農薬株式会社にある。

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/$ ディスク)	非代謝活性化			代謝活性化																																
		阻止帯の径 (mm) ^{a)}		差 ^{b)} (mm)	阻止帯の径 (mm) ^{a)}		差 ^{b)} (mm)																														
		M45	H17		M45	H17																															
溶媒対照 (DMSO)																																					
検体	417																																				
	833																																				
	1670																																				
	3330																																				
	6670																																				
	13340																																				
陰性対照 (カナマイシン)	0.2																																				
陽性対照 (マイトマイシンC)	0.01																																				
陽性対照 (Trp-P-1)	5																																				

^{a)}: 生育阻止円の直径からディスクの直径 (8 mm) を引いた値

^{b)}: M45 株の阻止帯からH17 株の阻止帯を引いた値

NT:試験を行っていない

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(14) 生体機能影響

1) フェノキサニルにおける薬理試験

(資料 T-23)

試験機関:(財)残留農薬研究所

報告書作成年:1998 年

検体純度 : %

マウスおよびラットの中樞神経系に対する作用

マウスにおける一般状態

供試動物 : ICR系 SPF 雌雄マウス、6 週齢、体重:雄 30.0~36.3 g 雌 21.0~27.3 g、
一群雌雄各 3 匹

投与方法 : 検体を 1 %Tween 80 水溶液に懸濁して 0、51.2、128、320、800 および 2000 mg/kg
を腹腔内に投与し、一般状態を観察した。また、投与前、投与後 1、2、3 および 7 日
目に体重を測定した。

結果 : 雌雄マウスとも 128 mg/kg 以上の投与群に、用量に依存して認知力、運動性、中
樞興奮、姿勢、運動失調、筋緊張、反射、自律神経系の項目に興奮と抑制が混在し
た非特異的な徴候および死亡がみられた。これらの徴候は投与 20 分以降に発現し
た。雄マウスでは 2000 mg/kg 投与群の全例が、雌マウスでは 800 mg/kg 以上の投
与群の全例が投与後 2 日以内に死亡した。試験終了まで生存した雌雄マウスの徴
候は投与後 3 日以内に正常に回復した。一方、雌雄マウスとも 800 mg/kg 投与群で
投与後 1 日に軽度の体重減少がみられた。雌マウスはその翌日(投与後 2 日)に全
例死亡したが、雄マウスの体重は投与 3 日後には正常に回復した。雌雄マウスとも
51.2 mg/kg 投与群に影響は認められず、320 mg/kg 以下の投与群には検体投与に
よる体重変化も認められなかった。

ラットにおける一般状態

供試動物 : SD系 SPF 雌ラット、6 週齢、体重:156~192 g、一群各 5 匹

投与方法 : 検体を 1 %Tween 80 水溶液に懸濁して 0、320、800、2000 および 5000 mg/kg を経
口投与し、一般状態を観察した。また、投与前、投与後 1、2、3 および 7 日目に体重
を測定した。

結果 : 2000 mg/kg 以上の投与群によるめき歩行、横臥、呼吸数の減少、排尿、血涙、流
涎、触覚刺激による痙攣および発声など興奮と抑制が混在した非特異的な徴候が
認められた。これらの徴候の大部分が投与 6 時間以降に発現し、5000 mg/kg 投与群
の 5 例中 1 例が投与後 2 日に死亡した。試験終了まで生存したラットの徴候は投
与 7 日以内に正常に回復した。800 mg/kg 以下の投与群に影響は認められなかつ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

た。一方、2000 mg/kg 以上の投与群で投与後 1～3 日に軽度の体重減少がみられた。試験終了まで生存したラットの体重減少は投与 7 日には正常に回復した。800 mg/kg 以下の投与群に検体投与による体重変化は認められなかった。

マウスにおける睡眠延長作用

供試動物 : ICR 系 SPF 雄マウス、6 週齢、体重:28.1～39.3 g、一群各 8 匹

投与方法 : 検体を 1 %Tween 80 水溶液に懸濁して 0、3.28、8.19、20.5、51.2、128、320、800 および 2000 mg/kg を腹腔内に投与した。800 および 2000 mg/kg 投与群では、検体投与により正向反射の消失または死亡が認められたためヘキシバルビタール投与は行わず、その他の投与群では 1 時間後にヘキシバルビタールを皮下投与し睡眠時間を測定した。

結果 : 20.5 mg/kg 以上の投与群に、用量に依存した睡眠時間の延長が認められ、320 mg/kg 投与群では対照群に比べて約 5 倍に延長された。8.19 mg/kg 以下の投与群には検体投与による影響は認められなかった。

ラットの体温に対する作用

供試動物 : SD 系 SPF 雌ラット、6 週齢、体重:156～192 g、一群各 5 匹

投与方法 : 検体を 1 %Tween 80 水溶液に検体を懸濁させ、0、320、800、2000 および 5000 mg/kg の用量で経口投与し、投与 1 日前、投与後 1、6 時間、1、2、3 および 7 日目に直腸温を測定した。

結果 : 2000 mg/kg 以上の投与群の投与後 1 時間～2 日に体温の低下が認められた。試験終了まで生存したラットの体温低下は投与後 3 日目には正常に回復した。800 mg/kg 以下の投与群には検体投与による影響は認められなかった。

ラットの循環器系に対する作用

供試動物 : SD 系 SPF 雌ラット、6 週齢、体重:160～188 g、一群各 5 匹

投与方法 : 検体を 1 %Tween 80 水溶液に懸濁し、0、320、800、2000 および 5000 mg/kg を経口投与し、投与 1 日前、投与後 1、6 時間、1、2、3 および 7 日目に心拍、最高血圧を測定した。

結果 : 2000 mg/kg 以上の投与群の投与後 1 時間～1 日に最高血圧の低下と心拍数の減少が認められた。800 mg/kg ならびに 2000 mg/kg 投与群の 5 例中各 1 例が投与後 1～2 日に死亡した。これらの動物は死亡前に心拍数の減少を示した。試験終了まで生存したラットの血圧低下および心拍数減少は投与後 3 日にはほぼ正常に回復した。320 mg/kg 投与群に検体投与による影響および心拍数の変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

ラットの自律神経系に対する作用

供試動物 : SD系SPF雌ラット、6週齢、体重:156~192g、一群各5匹

投与方法 : 検体を1%Tween 80水溶液に懸濁させ、0、320、800、2000および5000mg/kgをラットに経口投与し、投与1日前、投与後1、6時間、1、2、3および7日目に動物の瞳孔径を測定した。

結果 : 5000mg/kg投与群の1例の投与後1日目にのみ瞳孔径の拡大が認められ、その翌日(投与後2日)に死亡が認められた。その他の動物に検体投与による影響は認められなかった。

マウスの消化器に対する作用

供試動物 : ICR系SPF雄マウス、6週齢、体重:25.9~34.2g、一群各8匹

投与方法 : 検体を1%Tween 80水溶液に懸濁させ、0、20.5、51.2、128、320、800および2000mg/kgの用量で腹腔内投与し、その1時間後に炭末懸濁液を経口投与し、30分後に屠殺して炭末の小腸内移動率(全小腸の長さに対する小腸開始部から炭末先端までの長さの百分率)を測定した。

結果 : 128mg/kg以上の投与群に用量に依存した小腸炭末輸送能の抑制が認められた。2000mg/kg投与群では輸送率は対照群に比べて12%に減少した。51.2mg/kg以下の投与群には検体投与による影響は認められなかった。

ラットの骨格筋に及ぼす作用

供試動物 : SD系SPF雌ラット、6週齢、体重:156~192g、一群5匹

投与方法 : 検体を1%Tween 80水溶液に懸濁して、0、320、800、2000および5000mg/kg経口投与し、投与1日前、投与後1、6時間、1、2、3および7日目に握力を測定した。

結果 : 2000mg/kg投与群の5例中1例と5000mg/kg投与群の5例中2例は投与後1~2日に測定器のグリッドにつかまらなかったため計測できなかった。これらの個体は骨格筋緊張の低下により横臥の状態であったことから、数値計測はできなかったが、著明な握力低下が発現していたことが示唆された。その他の個体では、検体投与による握力の変化は認められなかった。

ラットの血液に対する作用

ラットの血液(溶血作用および凝固作用)に対する作用

供試動物 : SD系SPF雌ラット、6週齢、体重:140~186g、一群各5匹

投与方法 : 検体を1%Tween 80水溶液に懸濁し、0、320、800、2000および5000mg/kgを経口投与した。また、投与1日後に採血して血漿ヘモグロビン濃度、プロトロンビン時

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

間、活性化部分トロンボプラスチン時間を計測した。

結 果 : 5000 mg/kg 投与群においてのみ、血漿ヘモグロビン濃度、プロトロンビン時間および活性化部分トロンボプラスチン時間に軽度の増加が認められた。2000 mg/kg 以下の投与群には検体投与による影響は認められなかった。

以上の結果より、検体をマウスに腹腔内投与すると、興奮と抑制が混在した非特異的な徴候、ヘキシバルピタール睡眠時間の延長、小腸炭末輸送能の抑制、死亡が認められた。雌ラットに経口投与した場合にも、マウスと同様の非特異的な徴候、体重減少、体温の低下、血圧および心拍数の減少、散瞳、握力の低下、血漿ヘモグロビン濃度、プロトロンビン時間および活性化部分トロンボプラスチン時間の増加、死亡がみられた。これらの変化のうち、小腸炭末輸送能の抑制とヘキシバルピタール睡眠時間の延長が低用量から認められたのに対して、その他の変化は致死用量およびその近傍で発現した。本試験の結果から、検体が散布作業に伴ってヒトに摂取された場合あるいは誤って摂取された場合に、急性中毒が発現する可能性は低いと推測された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

フェノキサニルの「生体機能影響」の総括表

試験項目	動物種	投与経路 (溶媒)	投与量 (mg/kg)	動物数 /群	作用量 (mg/kg)	無作用量 (mg/kg)	結果の概要
中枢神経系 一般状態 [Irwin 法]	マウス	腹腔内 (1%Tween80 水溶液)	0、51.2、 128、 320、 800、 2000	雄 3 雌 3	128	51.2	興奮と抑制が混在した非特異的な徴候が観察された。2000 mg/kg 投与群の全例および 800 mg/kg 以上の投与群の全例に死亡が認められた。
一般状態	ラット	経口 (1%Tween80 水溶液)	0、320、 800、 2000、 5000	雄 5	2000	800	興奮と抑制が混在した非特異的な徴候が観察された。5000 mg/kg 投与群の 1/5 例が死亡した。
睡眠延長作用	マウス	腹腔内 (1%Tween80 水溶液)	0、3.28、 8.19、 20.5、 51.2、 128、 320	雄 8	20.5	8.19	睡眠時間の延長が観察された。
体温	ラット	経口 (1%Tween80 水溶液)	0、320、 800、 2000、 5000	雌 5	2000	800	体温低下が観察された。
循環器系に 対する作用	ラット	経口 (1%Tween80 水溶液)	0、320、 800、 2000、 5000	雌 5	800	320	800 および 2000 mg/kg 投与群の各 1 例が死亡し、死亡前に心拍数の減少が観察された。2000 mg/kg 以上の投与群に最高血圧と心拍数の減少が観察された。
自律神経 系瞳孔径	ラット	経口 (1%Tween80 水溶液)	0、320、 800、 2000、 5000	雌 5	5000	2000	5000 mg/kg 投与群の 1/5 例が死亡し、死亡前に瞳孔径の拡大が観察された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

フェノキサニルの「生体機能影響」の総括表(続き)

試験項目	動物種	投与経路 (溶媒)	投与量 (mg/kg)	動物数 /群	作用量 (mg/kg)	無作用量 (mg/kg)	結果の概要
消化器 炭末輸送	マウス	腹腔内 (1%Tween80 水溶液)	0、20.5、 51.2、 128、 320、 800、 2000	雄 8	128	51.2	炭末輸送能の抑制が観察された。
骨格筋 握力	ラット	経口 (1%Tween80 水溶液)	0、320、 800、 2000、 5000	雌 5	2000	800	2000 mg/kg 投与群の 1 例と 5000 mg/kg 投与群の 2 例が測定器のグリッドにつかまらなかったが、横臥の状態であったことから握力低下が発現していたことが示唆された。
血液 溶血、凝固	ラット	経口 (1%Tween80 水溶液)	0、320、 800、 2000、 5000	雌 5	5000	2000	血漿ヘモグロビン濃度、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間に軽度の増加が観察された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

2. 原体混在物および代謝物

1) 代謝物 のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 T-24)

試験機関: (財)残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年: 1998 年

検体純度 : %

供試動物 : SD系SPFラット(Crj:CD)、6週齢、体重:雄142~159g 雌114~133g、
一群雌雄各5匹

観察期間 : 14日間

投与方法 : 検体を投与が可能な上限の濃度(100 mg/ml)のオリーブオイルに懸濁して強制
経口投与した。投与前日の夕方より絶食した。

観察・検査項目 : 中毒症状および生死を14日間観察した。死亡動物およ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なった。

結 果 :

投与方法	経口
投与量(mg/kg)	雄 0、1000 雌 0、1000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄 >1000 雌 >1000
死亡開始時間および終了時間	死亡は認められなかった
症状発現時間および消失時間	投与後1時間から発現 投与後1日に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄 1000 雌 1000

中毒症状としては、雌雄に関係なく自発性運動低下、よろめき歩行および流涎が観察された。

剖検時に、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日本農薬株式会社にある。

(予備試験結果)

(表中の数値は3反復の平均値)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S-9 Mix の 有無	復帰変異数(コロニー数/プレート)				
			塩基置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 <i>uvrA</i>	TA98	TA1537
対照 (DMSO)		-					
検体	4.88	-					
	19.53	-					
	78.13	-					
	312.5	-					
	1,250	-					
	5,000	-					
対照 (DMSO)		+					
検体	4.88	+					
	19.53	+					
	78.13	+					
	312.5	+					
	1,250	+					
	5,000	+					
陽性 対照	AF-2	0.01	-				
		0.02	-				
	NaN ₃	0.5	-				
	2-NF	1	-				
	9-AA	80	-				
	2-AA	0.5	+				
		1	+				
		2	+				
		10	+				

表中の数値は各プレートのコロニー数の平均値

-: 測定不可

生育阻害(background lawnの状態): T1; やや粗、T2; 明らかに粗、T3; ほとんどなし

陽性対照: AF-2; 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide, NaN₃; sodium azide

9-AA; 9-Aminoacridine, 2-AA; 2-aminoanthracene

AF-2, 9-AA および 2-AA は DMSO に溶解、NaN₃ は蒸留水に溶解して使用

NT: 試験を行っていない

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(表中の数値は3反復の平均値)

薬物	検体濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S-9 Mixの 有無	復帰変異数(コロニー数/プレート)				
			塩基置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 <i>uvrA</i>	TA98	TA1537
対照 (DMSO)		-					
検体	19.53	-					
	39.06	-					
	78.13	-					
	156.25	-					
	312.5	-					
	625	-					
	1,250	-					
対照 (DMSO)		+					
検体	39.06	+					
	78.13	+					
	156.25	+					
	312.5	+					
	625	+					
	1,250	+					
	陽性 対照	AF-2	0.01	-			
0.02			-				
NaN ₃		0.5	-				
2-NF		1	-				
9-AA		80	-				
2-AA		0.5	+				
		1	+				
		2	+				
		10	+				

表中の数値は各プレートのコロニー数の平均値

-: 測定不可

生育阻害(background lawnの状態): T1; やや粗、T2; 明らかに粗、T3; ほとんどなし

陽性対照: AF-2; 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide、NaN₃; sodium azide

9-AA; 9-Aminoacridine、2-AA; 2-aminoanthracene

AF-2、9-AA および 2-AA は DMSO に溶解、NaN₃ は蒸留水に溶解して使用

NT: 試験を行っていない

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(予備試験結果)

(表中の数値は3 反復の平均値)

薬物	検体濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S-9 Mix の 有無	復帰変異数(コロニー数/プレート)				
			塩基置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 <i>uvrA</i>	TA98	TA1537
対照 (DMSO)		-					
検体	4.88	-					
	19.53	-					
	78.13	-					
	312.5	-					
	1,250	-					
	5,000	-					
対照 (DMSO)		+					
検体	4.88	+					
	19.53	+					
	78.13	+					
	312.5	+					
	1,250	+					
	5,000	+					
陽性 対照	AF-2	0.01	-				
		0.02	-				
	NaN ₃	0.5	-				
	2-NF	1	-				
	9-AA	80	-				
	2-AA	0.5	+				
		1	+				
		2	+				
10		+					

表中の数値は各プレートのコロニー数の平均値

-: 測定不可

生育阻害(background lawn の状態): T1: やや粗、T2: 明らかに粗、T3: ほとんどなし

結晶析出: C1: 結晶の析出は肉眼で確認できるが、コロニーカウンターでコロニー数の測定が可能な状態

C2: コロニーカウンターによるコロニー数の測定は不可能だが、肉眼による測定が可能な状態

C3: コロニーカウンターおよび肉眼によるコロニー数の測定は不可能な状態

陽性対照: AF-2; 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide、NaN₃; sodium azide

9-AA; 9-Aminoacridine、2-AA; 2-aminoanthracene

AF-2、9-AA および 2-AA は DMSO に溶解、NaN₃ は蒸留水に溶解して使用

NT: 試験を行っていない

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

(表中の数値は3反復の平均値)

薬物	検体濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S-9 Mixの 有無	復帰変異数(コロニー数/プレート)					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2 <i>uvrA</i>	TA98	TA1537	
対照 (DMSO)		-						
検体	39.06	-						
	78.13	-						
	156.25	-						
	312.5	-						
	625	-						
	1,250	-						
対照 (DMSO)		+						
検体	39.06	+						
	78.13	+						
	156.25	+						
	312.5	+						
	625	+						
	1,250	+						
陽性 対照	AF-2	0.01	-					
		0.02	-					
	NaN ₃	0.5	-					
	2-NF	1	-					
	9-AA	80	-					
	2-AA	0.5	+					
		1	+					
		2	+					
		10	+					

表中の数値は各プレートのコロニー数の平均値

-: 測定不可

生育障害(background lawnの状態): T1; やや粗、T2; 明らかに粗、T3; ほとんどなし

結晶析出: C1; 結晶の析出は肉眼で確認できるが、コロニーカウンターでコロニー数の測定が可能な状態

C2; コロニーカウンターによるコロニー数の測定は不可能だが、肉眼による測定が可能な状態

C3; コロニーカウンターおよび肉眼によるコロニー数の測定は不可能な状態

陽性対照: AF-2; 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide、NaN₃; sodium azide

9-AA; 9-Aminoacridine、2-AA; 2-aminoanthracene

AF-2、9-AA および 2-AA は DMSO に溶解、NaN₃ は蒸留水に溶解して使用

NT: 試験を行っていない

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

(予備試験結果)

(表中の数値は3反復の平均値)

薬物	検体濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S-9 Mixの 有無	復帰変異数(コロニー数/プレート)				
			塩基置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 <i>uvrA</i>	TA98	TA1537
対照 (DMSO)		-					
検体	4.88	-					
	19.53	-					
	78.13	-					
	312.5	-					
	1,250	-					
	5,000	-					
対照 (DMSO)		+					
検体	4.88	+					
	19.53	+					
	78.13	+					
	312.5	+					
	1,250	+					
	5,000	+					
陽性 対照	AF-2	0.01	-				
		0.02	-				
	NaN ₃	0.5	-				
	2-NF	1	-				
	9-AA	80	-				
	2-AA	0.5	+				
		1	+				
		2	+				
		10	+				

表中の数値は各プレートのコロニー数の平均値

生育阻害(background lawnの状態): T2: 明らかに粗

陽性対照: AF-2; 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide、NaN₃; sodium azide

9-AA; 9-Aminoacridine、2-AA; 2-aminoanthracene

AF-2、9-AA および 2-AA は DMSO に溶解、NaN₃ は蒸留水に溶解して使用

NT: 試験を行っていない

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(表中の数値は3反復の平均値)

薬物	検体濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S-9 Mixの 有無	復帰変異数(コロニー数/プレート)				
			塩基置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 <i>uvrA</i>	TA98	TA1537
対照 (DMSO)		-					
検体	312.5	-					
	625	-					
	1,250	-					
	2,500	-					
	5,000	-					
対照 (DMSO)		+					
検体	312.5	+					
	625	+					
	1,250	+					
	2,500	+					
	5,000	+					
陽性 対照	AF-2	0.01	~				
		0.02	-				
	NaN ₃	0.5	-				
	2-NF	1	-				
	9-AA	80	-				
	2-AA	0.5	+				
		1	+				
		2	+				
10		+					

表中の数値は各プレートのコロニー数の平均値

生育阻害(background lawnの状態): T2: 明らかに粗

陽性対照: AF-2; 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide、NaN₃; sodium azide

9-AA; 9-Aminoacridine、2-AA; 2-aminoanthracene

AF-2、9-AA および 2-AA は DMSO に溶解、NaN₃ は蒸留水に溶解して使用

NT: 試験を行っていない

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

3. 製剤

(1) 1 %粉剤

1) ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 T-30)

試験機関: Safeparm Laboratories Ltd.(英国)

[GLP対応]

報告書作成年: 1998 年

検体純度 : 1 %粉剤

供試動物 : Sprague-Dawley (CrI:CD[®]BR)系ラット、8~12 週齢、体重:雄 224~ 229 g
雌 201~225 g、一群雌雄各5 匹

観察期間 : 14 日間

投与方法 : 検体を蒸留水に懸濁して強制経口投与した。投与前一晩および投与後3~4 時間絶食した。

観察・検査項目 : 中毒症状および生死を14 日間観察した。死亡動物およ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。

結 果 :

投与方法	経口
投与量(mg/kg)	雄 5000 雌 5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄 >5000 雌 >5000
死亡開始時間および終了時間	死亡は認められなかった
症状発現時間および消失時間	症状は認められなかった
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄 5000 雌 5000

中毒症状は、認められなかった。死亡例も認められなかった。

剖検時に、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日本農業株式会社にある。

2) マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 T-31)

試験機関: Safeparm Laboratories Ltd.(英国)

[GLP対応]

報告書作成年: 1998 年

検体純度 : 1 %粉剤

供試動物 : アルビノCH:CD1™(ICR)BR系マウス、6~8 週齢、体重:雄 22~26 g
雌 22~24g、一群雌雄各5 匹

観察期間 : 14 日間

投与方法 : 検体を蒸留水に懸濁して強制経口投与した。投与前3~4 時間および投与後約2 時間絶食した。

観察・検査項目 : 中毒症状および生死を14 日間観察した。死亡動物およ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。

結 果 :

投与方法	経口
投与量(mg/kg)	雄 5000 雌 5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄 >5000 雌 >5000
死亡開始時間および終了時間	死亡は認められなかった
症状発現時間および消失時間	投与後30 分から発現 投与後2 日に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄 5000 雌 5000

中毒症状としては、雌雄に関係なく円背位が観察され、雄3 匹に嗜眠あるいは眼瞼下垂が観察された。

剖検時に、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日本農薬株式会社にある。

3) ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 T-32)

試験機関: Safeparm Laboratories Ltd.(英国)

[GLP対応]

報告書作成年: 1998 年

検体純度 : 1%粉剤

供試動物 : Sprague-Dawley (CrI:CD®BR)系ラット、8~12 週齢、体重:雄 215~ 235 g
雌 213~227 g、一群雌雄各5 匹

観察期間 : 14 日間

投与方法 : 検体を蒸留水で湿らせ、刈毛した背部に24 時間塗布した。

試験項目 : 中毒症状および生死を14 日間観察した。死亡動物および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	経皮
投与量(mg/kg)	雄 2000 雌 2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄 >2000 雌 >2000
死亡開始時間および終了時間	死亡は認められなかった
症状発現および消失時間	症状は認められなかった
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄 2000 雌 2000

中毒症状は、認められなかった。死亡例も認められなかった。

剖検時に、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、刺激性変化およびその他の異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

4) ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 T-34)

試験機関: Safeparm Laboratories Ltd.(英国)

[GLP対応]

報告書作成年: 1997 年

検体純度 : 1%粉剤

・組成・

供試動物 : ニュージーランド白色種ウサギ、12~16 週齢、体重: 2.69~2.91 kg、一群6 匹

観察期間 : 3 日間

投与方法 : 検体を蒸留水で湿らせ、刈毛した動物の背中の皮膚(2.5 cm四方)に適用し、塗布した。暴露時間は4 時間とし、皮膚に残った検体は蒸留水に浸した脱脂綿を用いて拭き取った。

観察項目 : 暴露終了直後、1、24、48および72 時間に適用部分の刺激性変化(紅斑、痂皮、浮腫)の有無等を観察し、Draize法に従って採点した。更に、パッチ除去後24および72 時間目に判定した紅斑および浮腫についての評点を合計し、これを12で割って、検体の皮膚一次刺激指数とし、Draizeによる分類表に従って刺激性を分類した。

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。

項目	最高 評点	投与後時間			
		1時間	24時間	48時間	72時間
紅斑・痂皮	24	0	0	0	0
浮腫	24	0	0	0	0
合計	48	0	0	0	0

一次刺激性指数: $0/12=0.0$ (無刺激性物質)

表の点数は6 匹の合計

試験期間を通して皮膚反応は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

以上の結果から、フェノキサニル1%粉剤はウサギの皮膚に対して、刺激性がないと思われる。

5) ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 T-33)

試験機関: Safeparm Laboratories Ltd.(英国)

[GLP対応]

報告書作成年: 1997 年

検体純度 : 1%粉剤
・組成・

供試動物 : ニュージーランド白色種ウサギ、12~16 週齢、体重: 2.67~3.20 kg、
非洗眼群6 匹

観察期間 : 3 日間

投与方法 : 検体0.1 gを右眼に投与した。

観察項目 : 適用後1、24、48および72 時間後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、Draize法に従って採点した。1 匹の動物について初期疼痛反応を評価したところ、中等度の初期疼痛反応が認められたので、残りの5 匹の両眼に検体投与の1~2 分前に局所麻酔薬(Ophthaine)を投与した。

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。

項目		最高 評点 ¹⁾	適用後時間				
			1時間	24時間	48時間	72時間	
非洗眼群 (6匹平均)	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0
	虹彩		2	0.3	0	0	0
	結膜	発赤	3	2.0	1.7	0.7	0
		浮腫	4	1.8	1.3	0.5	0
		分泌	3	1.7	0.5	0	0
	合計 ²⁾		110	12.7	7.0	2.3	0

¹⁾: 判定基準の最高評点

²⁾: Draizeによる評価点

角膜の刺激性変化は認められなかった。虹彩の炎症が投与後24 時間目に2 匹に認められた。結膜については、全例で投与後1 時間目に中等度の刺激性変化が、投与後24 時間目に軽度から中等度の刺激性変化が認められた。投与後48 時間目に軽度の結膜の刺激性変化が4 匹で認められた。これらの変化は、投与後48 時

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

るいは72 時間目には消失した。

以上の結果から、フェノキサニル1 %粉剤はウサギの眼粘膜に対して、軽度の刺激性があるものと思われる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

6) モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 T-35)

試験機関: Safepharma Laboratories Ltd.(英国)

[GLP対応]

報告書作成年: 1997 年

検体純度 : 1 %粉剤

-組成-

供試動物 : Dunkin-Hartley系雄モルモット、8~12 週齢、体重:307~406 g、検体群20 匹、
溶媒対照群10 匹、同時陽性対照試験: 陽性対照群10 匹、溶媒対照群10 匹

観察期間 : 2 日間観察

試験操作 : [Buehler法]

用量設定根拠:

感 作 : 試験開始日(0 日目)に刈毛した左側腹部の皮膚に2×2 cmの lintパッチに塗
布した検体の75 %落花生油溶液を6 時間閉塞貼布した。7および14 日目に同じ手
順を繰り返した。一方、陽性対照群には、2,4-ジニトロクロロベンゼン(DNCB)の0.5
%w/vエタノール溶液を同様に適用した。各感作暴露の終了の24 時間後に適用部
位の紅斑および浮腫の程度をDraize法により評価した。

誘 発 : 最終感作の2 週間後に予め刈毛した右側腹部の別の部位に検体の50および75
%落花生油溶液を、陽性対照にはDNCBの0.025および0.05 %エタノール溶液を感
作時と同様に適用した。

観察項目 : 誘発後1および2 日目に適用部位の紅斑および浮腫の有無等を肉眼的に観察し、
Draize法により採点した。紅斑の評点の平均値を重篤度とした。

結 果 : 各観察時間における感作変化が認められた動物数を下表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

群			供試動物数	感作動物数								重篤度		陽性動物数	感作陽性率(%)	
				1日				2日				1日	2日			
検体	対照群	感作		誘発	紅斑評点											
			0		1	2	3	0	1	2	3					
検体	対照群	溶媒	50%検体	10	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0
			75%検体	10	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0
	感作群	75%検体	50%検体	20	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0
			75%検体	20	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0
陽性対照	対照群	溶媒	0.025% DNCB	10	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0
			0.05% DNCB	10	9	1	0	0	10	0	0	0	0	0.1	0	0
	感作群	0.05% DNCB	0.025% DNCB	10	0	2	8	0	0	5	5	0	1.8	1.5	10	100
			0.05% DNCB	10	0	0	10	0	0	2	8	0	2.0	1.8	10	100

感作陽性率(%)=(感作陽性動物数/供試動物数)×100

検体処理群において皮膚反応は認められなかった。

一方、陽性対照群においては、明瞭な皮膚反応はがみられた。

以上の結果から、フェノキサニル1%粉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日本農業株式会社にある。

(2) 24 %粒剤

1) ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 T-36)

試験機関: Safeparm Laboratories Ltd.(英国)

[GLP対応]

報告書作成年: 1998 年

検体純度 : 24 %粒剤

供試動物 : Sprague-Dawley (CrI:CD®BR)系ラット、8~12 週齢、体重: 雄 211~225 g
雌 205~226 g、一群雌雄各5 匹

観察期間 : 14 日間

投与方法 : 検体を蒸留水に懸濁して強制経口投与した。投与前に一晩絶食した。

観察・検査項目 : 中毒症状および生死を14 日間観察した。死亡動物およ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。

結 果 :

投与方法	経口
投与量(mg/kg)	雄 5000 雌 5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄 >5000 雌 >5000
死亡開始時間および終了時間	死亡は認められなかった
症状発現時間および消失時間	症状は認められなかった
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄 5000 雌 5000

中毒症状は、認められなかった。死亡例も認められなかった。

剖検時に、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日本農業株式会社にある。

2) マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 T-37)

試験機関: Safeparm Laboratories Ltd.(英国)

[GLP対応]

報告書作成年: 1998 年

検体純度 : 24 %粒剤

供試動物 : アルビノCh:CD1™(ICR)BR系マウス、6~8 週齢、体重:雄 23~27 g
雌 21~24 g、一群雌雄各5 匹

観察期間 : 14 日間

投与方法 : 検体を蒸留水に懸濁して強制経口投与した。投与前に一晚絶食した。

観察・検査項目 : 中毒症状および生死を14 日間観察した。死亡動物およ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。

結 果 :

投与方法	経口
投与量(mg/kg)	雄 5000 雌 5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄 >5000 雌 >5000
死亡開始時間および終了時間	死亡は認められなかった
症状発現時間および消失時間	投与後30 分から発現 投与後1 日に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄 5000 雌 5000

中毒症状としては、雌雄に関係なく9 匹の動物に円背位が観察され、雄3 匹、雌1 匹に嗜眠あるいは眼瞼下垂が認められた。雄1 匹に呼吸数減少、呼吸困難および嘔吐呼吸が観察された。

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日本農業株式会社にある。

3) ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 T-38)

試験機関: Safeparm Laboratories Ltd.(英国)

[GLP対応]

報告書作成年: 1998 年

検体純度 : 24 %粒剤

供試動物 : Sprague-Dawley (CrI:CD®BR)系ラット、8~12 週齢、体重:雄 207~223 g
雌 210~230 g、一群雌雄各5 匹

観察期間 : 14 日間

投与方法 : 検体を蒸留水で湿らせ、刈毛した背部に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。死亡動物および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	経皮
投与量(mg/kg)	雄 2000 雌 2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄 >2000 雌 >2000
死亡開始時間および終了時間	死亡は認められなかった
症状発現および消失時間	症状は認められなかった
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄 2000 雌 2000

中毒症状は、認められなかった。死亡例も認められなかった。

剖検時に、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、刺激性変化およびその他の異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

4) ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 T-40)

試験機関: Safepharma Laboratories Ltd.(英国)

[GLP対応]

報告書作成年: 1998 年

検体純度 : 24 %粒剤
・組成・

供試動物 : ニュージーランド白色種雄ウサギ、12~16 週齢、体重: 2.17~2.86 kg、一群6匹

観察期間 : 3 日間

投与方法 : 検体を蒸留水で湿らせ、刈毛した動物の背中の皮膚(2.5 cm四方)に適用し、貼付した。皮膚に残った検体は蒸留水に浸した脱脂綿を用いて拭き取った。

観察項目 : 暴露終了後、1、24、48および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、Draize法に従って採点した。更に、パッチ除去後24および72 時間目に判定した紅斑および浮腫についての評点を合計し、これを12で割って、検体の皮膚一次刺激性指数とし、Draizeによる分類表に従って刺激性を分類した。

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。

項目	最高 評点	投与後時間			
		1時間	24時間	48時間	72時間
紅斑・痂皮	24	2	0	0	0
浮腫	24	0	0	0	0
合計	48	2	0	0	0

一次刺激性指数: $0/12=0.0$ (無刺激性物質)

表の点数は6 匹の合計

暴露後1 時間後に非常に軽度の紅斑が認められたが、24 時間後には消失した。

以上の結果から、フェノキサニル24 %粉剤はウサギの皮膚に対して、刺激性がないものと思われる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

5) ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 T-39)

試験機関: Safeparm Laboratories Ltd.(英国)

[GLP対応]

報告書作成年: 1998 年

検体純度 : 24 %粒剤
・組成・

供試動物 : ニュージーランド白色種ウサギ、12~16 週齢、体重: 2.72~3.24 kg、
非洗眼群6 匹

観察期間 : 3 日間

投与方法 : 検体99 mg(0.1 ml)を右目に投与した。

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

結果 : 観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

項目		最高 評点 ¹⁾	適用後時間				
			1時間	24時間	48時間	72時間	
非洗眼群 (6匹平均)	角膜 混濁	程度	4	0	0.1	0	0
		面積	4	0.3	0.2	0	0
	虹彩		2	0.7	0.3	0	0
	結膜	発赤	3	2.0	2.0	1.0	0
		浮腫	4	2.0	1.3	0.3	0
		分泌	3	2.3	1.2	0	0
	合計 ²⁾		110	16.0	11.5	2.6	0

¹⁾: 判定基準の最高評点

²⁾: Draizeによる評価点

角膜の正常な光沢の鈍化が適用後1 時間目に2 匹に認められた。びまん性の角膜混濁が適用後24 時間目に1 匹に認められた。虹彩の炎症が適用後1 時間目に4 匹に、24 時間目に2 匹に認められた。結膜に対する中等度の刺激性が全例で投与後1時間目及び24 時間目に認められ、軽微な刺激性が48 時間目に認められた。これらの変化は、投与後72 時間目には消失した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

以上の結果から、フェノキサニル24 %粉剤はウサギの眼粘膜に対して、軽度の刺激性があるものと思われる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

6) モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 T-41)

試験機関: Safeparm Laboratories Ltd.(英国)

[GLP対応]

報告書作成年: 1998 年

検体純度 : 24 %粒剤
-組成-

供試動物 : Dunkin-Hartley系雄モルモット、8~12 週齢、体重: 321~409 g、
検体群20匹、溶媒対照群10 匹、同時陽性対照試験: 陽性対照群10 匹、
溶媒対照群10 匹

観察期間 : 2 日間観察

試験操作 : [Buehler法]
用量設定根拠 :

感作 : 試験開始日(0 日目)に刈毛した左側腹部の皮膚に2×2 cmのリントパッチに塗布した検体の80 %エタノール水溶液に溶解した75 %溶液を6 時間閉塞貼布した。7 および14 日目に同じ手順を繰り返した。一方、陽性対照群には、2,4-ジニトロクロロベンゼン(DNCB)の0.5 %w/vエタノール溶液を同様に適用した。各感作暴露の終了の24 時間後に適用部位の紅斑および浮腫の程度をDraize法により評価した。

誘発 : 最終感作の2 週間後に予め刈毛した右側腹部の別の部位に検体の50および75 %アセトン溶液を、陽性対照にはDNCBの0.025および0.05 %エタノール溶液を感作時と同様に適用した。

観察項目 : 誘発後1および2 日目に適用部位の紅斑および浮腫の有無等を肉眼的に観察し、Draize法により採点した。紅斑の採点の平均値を重篤度として算出した。

結果 : 各観察時間における感作変化が認められた動物数を下表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

群			供試動物数	感作動物数								重篤度		陽性動物数	感作陽性率 (%)	
				1日				2日				1日	2日			
				紅斑 評点												
感作	誘発		0	1	2	3	0	1	2	3						
検体	対照群	溶媒	50%検体	10	10	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0	
			75%検体	10	10	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0	0
	感作群	75%検体	50%検体	19	19	0	0	0	19	0	0	0	0	0	0	
			75%検体	19	19	0	0	0	19	0	0	0	0	0	0	0
陽性対照	対照群	溶媒	0.025% DNCB	10	10	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0	
			0.05% DNCB	10	8	2	0	0	10	0	0	0	0.2	0	0	0
	感作群	0.05% DNCB	0.025% DNCB	10	0	7	3	0	5	5	0	0	1.3	0.5	10	100
			0.05% DNCB	10	0	0	10	0	1	4	5	0	2.0	1.4	10	100

感作陽性率(%)=(感作陽性動物数/供試動物数)×100

13週目に検体処理群に1匹の死亡が認められた。検体処理群で皮膚反応は認められなかった。一方、陽性対照群では明瞭な皮膚反応が認められた。

以上の結果から、フェノキサニル24%粉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日本農業株式会社にある。

(3) 20%水和剤(フロアブル)

1) ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 T-42)

試験機関: (株)ボゾリサーチセンター

[GLP 対応]

報告書作成年: 1999 年

検体純度 : 20%水和剤(フロアブル)

供試動物 : Sprague-Dawley CD 系ラット、7 週齢、体重: 雄 218~242 g 雌 157~180 g、
一群雌雄各 5 匹

観察期間 : 14 日間

投与方法 : 検体を蒸留水に懸濁して強制経口投与した。投与前および投与後 6 時間絶食した。

観察・検査項目 : 中毒症状および生死を 14 日間観察した。死亡動物およ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。

結果 :

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雄 0、2500、5000 雌 0、2500、5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄 >5000 雌 >5000
死亡開始時間および終了時間	投与後 2 日目に 5000 mg/kg 投与群の雌 1 匹が死亡
症状発現時間および消失時間	投与後 2 時間から発現 投与後 3 日に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 5000 雌 2500

中毒症状としては、5000 mg/kg 投与群で雌雄に関係なく自発運動の減少、腹臥・横臥、下痢、粗毛、呼吸数の減少が認められた。

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日本農薬株式会社にある。

2) マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 T-43)

試験機関:(株)ボソリサーチセンター

[GLP 対応]

報告書作成年:1999 年

検体純度 : 20%水和剤(フロアブル)

供試動物 : ICR系マウス、7週齢、体重:雄 28.9~33.6 g 雌 20.6~24.7 g、一群雌雄各 5 匹

観察期間 : 14 日間

投与方法 : 検体を蒸留水に懸濁して強制経口投与した。投与前に一晩および投与 6 時間後まで絶食した。

観察・検査項目 : 中毒症状および生死を 14 日間観察した。死亡動物およ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。

結 果 :

投与方法	経口
投与量(mg/kg)	雄 0、5000 雌 0、5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄 >5000 雌 >5000
死亡開始時間および終了時間	死亡は認められなかった
症状発現時間および消失時間	投与後 4 時間から発現 投与後 3 日に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄 5000 雌 5000

中毒症状としては、雌雄に関係なく減少、腹臥・横臥、下痢、粗毛が認められた。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日本農業株式会社にある。

3) ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 T-44)

試験機関: (株)ボソリサーチセンター

[GLP 対応]

報告書作成年: 1999 年

検体純度 : 20%水和剤(フロアブル)

供試動物 : Sprague-Dawley CD 系ラット、7 週齢、体重: 雄 230~255 g 雌 183~198 g、
一群雌雄各 5 匹

観察期間 : 14 日間

投与方法 : 検体を刈毛した背部に 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。死亡動物および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	経皮
投与量(mg/kg)	雄 0、2000 雌 0、2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄 >2000 雌 >2000
死亡開始時間および終了時間	死亡は認められなかった
症状発現および消失時間	症状は認められなかった
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄 2000 雌 2000

中毒症状は、認められなかった。死亡例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。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

4) ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 T-47)

試験機関:(株)ボソリサーチセンター

[GLP 対応]

報告書作成年:1999 年

検体純度 : 20% 水和剤(フロアブル)
・組成・

供試動物 : 日本白色種雌ウサギ、14 週齢、体重:2.51~2.74 kg、雌 6 匹

観察期間 : 3 日間

投与方法 : 検体を刈毛した動物の背中の皮膚(2.5 cm 四方)に適用し、貼付した。
暴露時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体は注射用蒸留水を用いて拭き取った。

観察項目 : 暴露直後 1、24、48 および 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、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。

項目	最高評点	除去後時間			
		1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
紅斑・痂皮	4	0	0.5	0	0
浮腫	4	0	0	0	0
合計	8	0	0.5	0	0

皮膚一次刺激指数: 個体値の平均値の合計 ÷ 匹数(6) = 0.13 (軽度刺激物)

表の点数は 6 匹の平均値

適用 24 時間後に 3 匹に紅斑(評点 1)が観察され、皮膚一次刺激指数は 0.13 であった。

以上の結果から、フロアブル 20%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思われる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

5) ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 T-45)

試験機関: (株)ボソリサーチセンター

[GLP 対応]

報告書作成: 1999 年

検体純度 : 20%水和剤(フロアブル)
・組成・

供試動物 : 日本白色種雌ウサギ、14 週齢、体重: 2.46~3.02 kg、非洗眼群 6 匹、
洗眼群 3 匹

観察期間 : 12 日間

投与方法 : 検体を 0.1 ml を左目に適用し、洗眼群については 2~3 分後に洗眼した。

観察項目 : 適用後 1、24、48、72 時間および 4 から 12 日後に角膜、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。

項目			最高 評点 ¹⁾	適用後時間							
				1時間	24時間	48時間	72時間	4日	7日	10日	12日
非洗眼群 (6匹平均)	角膜 混濁	程度	4	1.0	1.7	1.7	1.3	1.0	0.3	0.2	0
		面積	4	3.2	3.5	3.3	2.8	1.8	0.7	0.3	0
	虹彩		2	0.2	0.7	0.5	0.2	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1.0	1.7	1.5	1.3	1.0	0.5	0.2	0
		浮腫	4	1.5	1.0	0.5	0	0	0	0	0
		分泌	3	2.0	1.5	1.5	0.8	0.5	0	0	0
	合計 ²⁾		110	25.7	41.7	38.7	25.2	15.5	7.7	2.0	0
洗眼群 (3匹平均)	角膜 混濁	程度	4	1.0	1.0	1.0	1.0	0.7	0	0	0
		面積	4	3.0	4.0	3.3	2.3	0.7	0	0	0
	虹彩		2	0	1.0	0.3	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1.0	2.0	1.7	0.7	0.7	0.3	0	0
		浮腫	4	1.3	1.0	0.3	0	0	0	0	0
		分泌	3	2.0	0.7	1.0	0.3	0	0	0	0
	合計 ²⁾		110	23.7	32.3	24.3	13.7	4.7	0.7	0	0

¹⁾: 判定基準の最高評点

²⁾: Draize 法による評価点

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

非洗眼群において、角膜混濁、虹彩の異常、結膜発赤、浮腫および眼脂分泌がみられ、1匹に新生血管が認められた。これらの刺激反応は適用12日後に全て消失した。評点の平均値の最大値は41.7であった。また、洗眼群においても非洗眼群と同様の反応がみられたが、評点の平均値の最大値は32.3であった。

以上の結果から、フロアブル20%水和剤はウサギの眼粘膜に対して、刺激性があるものと思われる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

6) 8 倍希釈液のウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 T-46)

試験機関: (株)ボソリサーチセンター

[GLP 対応]

報告書作成年: 1999 年

検体純度 : 20.0% 水和剤(フロアブル)の注射用蒸留水による 8 倍希釈液

供試動物 : 日本白色種雌ウサギ、14 週齢、体重: 2.26~2.43 kg、非洗眼群 6 匹、洗眼群 3 匹

観察期間 : 3 日間

投与方法 : 検体を 0.1 ml を左目に適用し、洗眼群については 2~3 分後に洗眼した。

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

結果 : 観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

項目			最高 評点 ¹⁾	適用後時間			
				1時間	24時間	48時間	72時間
非洗眼群 (6匹平均)	角膜 混濁	程度	4	0.3	0	0	0
		面積	4	0.3	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1.0	0.3	0	0
		浮腫	4	1.0	0	0	0
		分泌	3	2.0	0	0	0
	合計 ²⁾			110	9.7	0.7	0
洗眼群 (3匹平均)	角膜 混濁	程度	4	0.3	0	0	0
		面積	4	0.3	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1.0	0	0	0
		浮腫	4	1.0	0	0	0
		分泌	3	1.7	0	0	0
	合計 ²⁾			110	9.0	0	0

¹⁾: 判定基準の最高評点

²⁾: Draize による評価点

非洗眼群において、結膜発赤、浮腫および眼脂分泌がみられたが、これらの刺激反応は適用 48 時間後に全て消失した。評点の平均値の最大値は 9.7 であった。また、洗眼群においても非洗眼群と同様の反応がみられたが、平均値の最大値は 9.0 であり、適用 24 時間後に全て消失した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

以上の結果から、フロアブル 20 %水和剤の 8 倍希釈液はウサギの眼粘膜に対して、極く軽度の刺激性があるものと思われる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

7) モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 T-48)

試験機関: (株)ボゾリサーチセンター

[GLP 対応]

報告書作成年: 1999 年

検体純度 : 20 %水和剤(フロアブル)
・組成・

供試動物 : ハートレー系雌モルモット、6 週齢、体重: 308~375 g、検体感作群 20 匹、検体非感作群 20 匹、陽性対照感作群 5 匹、陽性対照非感作群 5 匹

観察期間 : 2 日間観察

試験操作 : [Buehler 法]

投与量設定根拠:

感 作: 試験開始日(0 日)にあらかじめ刈毛・剃毛した左側胴部の皮膚に、直径 2.5 cm のパッチに 50 %w/v 濃度の検体 0.2 ml を塗布し、6 時間閉塞貼付した。同様の操作を 7 日毎に合計 3 回実施した。一方、陽性対照感作群には 2,4-Dinitrochlorobenzene(DNCB)の 1 %w/v エタノール溶液を、また、各非感作群には溶媒である注射用水およびエタノールを同様に投与した。

誘 発: 最終感作の 14 日後に、刈毛・剃毛した右側胴部の皮膚に、直径 2.5 cm のパッチに検体感作群および非感作群について、50 %w/v 濃度の検体 0.2 ml を塗布し、6 時間閉塞貼付した。一方、陽性対照感作群および非感作群には 0.25 %w/v DNCB エタノール溶液を同様に投与した。

観察項目 : 誘発 24 および 48 時間後に適用部位の紅斑および浮腫の有無等を肉眼的に観察し、Draize 法により採点した。

結 果 : 各観察時間における感作変化が認められた動物数を下表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

群		感作	誘発	供試動物数	皮膚反応	感作動物数										平均評点		陽性動物数	感作陽性率(%)
						1日					2日					1日	2日		
						皮膚反応評点													
0	1	2	3	4	0	1	2	3	4										
検体	対照群	注射用水	50% 検体	20	紅斑	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0	0	0
					浮腫	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0				
	感作群	50% 検体	50% 検体	20	紅斑	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0	0	0
					浮腫	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0				
陽性対照	対照群	エタノール	0.25% DNCB	5	紅斑	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	0	0
					浮腫	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0				
	感作群	1% DNCB	0.25% DNCB	5	紅斑	0	0	5	0	0	0	2	3	0	0	2.6	1.6	5	100
					浮腫	2	3	0	0	0	5	0	0	0	0				

感作陽性率(%) = (感作陽性動物数 / 供試動物数) × 100

検体処理群において、感作群および非感作群とも皮膚反応は認められず、感作陽性率は0%であった。一方、陽性対照感作群では明確な皮膚反応が認められた。

以上の結果から、フロアブル20%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日本農薬株式会社にある。

(4)10%マイクロカプセル剤

1) ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 T-49)

試験機関: 日本農薬株

[GLP 対応]

報告書作成年: 2004 年

検体純度 : 10%マイクロカプセル剤

供試動物 : SD系ラット、雌 8~9 週齢、体重: 雌 162.3~191.3 g、一群各 3 匹

観察期間 : 14 日間

試験方法 : 毒性等級法

投与方法 : 検体を蒸留水に懸濁して強制経口投与した。投与前に一晩絶食した。

観察・検査項目 : 中毒症状および生死を 14 日間観察した。試験終了時の全生存動物について肉眼的および組織学的病理検査を行った。

結果 :

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	0、2000
LD ₅₀ (mg/kg)	>2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡は認められなかった
症状発現時間及び消失時間	症状は認められなかった
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000

中毒症状は、認められなかった。死亡例も認められなかった。剖検時に、肉眼的病理検査では肝臓の褪色・小葉明瞭、脾臓の白色点・白色領域・腫大、膵臓の白色領域、腹腔内脂肪組織の硬化・浮腫が認められた。組織学的病理検査においては肝臓の単細胞壊死・細胞分裂像増加・炎症性細胞湿潤・胆管増生、脾臓の巣状壊死・褐色色素沈着・腫瘍形成・髄外造血亢進、膵臓の被膜の化膿性炎

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

症・間質の炎症および線維化・腺房の限局性萎縮、腹腔内脂肪組織の被膜の化膿性炎症・肉芽形成が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

2)ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 T-50)

試験機関: 日本農薬㈱

[GLP 対応]

報告書作成年: 2004 年

検体純度 : 10%マイクロカプセル剤

供試動物 : SD系ラット、雄 8 週齢 雌 13 週齢、体重: 雄 238.9~254.3 g 雌 240.9~264.7 g、
一群雌雄各 5 匹

観察期間 : 14 日間

投与方法 : 検体をリント布に塗布して刈毛したラット背部皮膚に 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。死亡動物および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	経皮
投与量 (mg/kg)	0, 2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄 >2000 雌 >2000
死亡開始時間および終了時間	死亡は認められなかった
症状発現および消失時間	症状は認められなかった
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000

中毒症状は、認められなかった。死亡例も認められなかった。

剖検時に、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、刺激性変化およびその他の異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

3)ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 T-51)

試験機関: 日本農薬㈱

[GLP 対応]

報告書作成年: 2003 年

検体純度: 10%マイクロカプセル剤
・組成・

供試動物: 日本白色種ウサギ、雄 9 週齢、体重: 2.20~2.24 kg、一群 3 匹

観察期間: 3 日間

投与方法: 検体をリント布に塗布し、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温水に浸した脱脂綿を用いて拭き取った。

観察項目: 暴露後 1、24、48 および 72 時間後に適用部分の刺激性変化(紅斑、痂皮および浮腫)の有無等を観察し、『農薬の登録申請に係る試験成績について(12 農産第 8147 号, 農林水産省 2000 年)』に準拠し、刺激性の分類は EPA の基準を参考に行った。

結果: 観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

項目	最高 評点	暴露後時間			
		1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
紅斑・痂皮	4	1.33	0.33	0.33	0
浮腫	4	0.67	0	0	0
合計	8	2	0.33	0.33	0

暴露後 1 時間後に紅斑および浮腫が認められたが、72 時間後には消失した。

以上の結果から、10 %マイクロカプセル剤はウサギの皮膚に対して、軽度の刺激性があるものと思われる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

4)ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 T-52)

試験機関: 日本農薬株

[GLP 対応]

報告書作成年: 2003 年

検体純度: 10%マイクロカプセル剤
・組成・

供試動物: 日本白色種ウサギ、雄 9 週齢、体重: 2.02~2.37 kg、非洗眼群、洗眼群ともに各 3 匹

観察期間: 3 日間

投与方法: 検体を 0.1 ml を左目に適用し、洗眼群は 30 秒後に洗眼した。両群の右眼は対照眼とし、処置を行わなかった。

観察項目: 適用後 72 時間後まで、角膜、虹彩および結膜の刺激性変化を観察し、『農薬の登録申請に係る試験成績について(12 農産第 8147 号, 農林水産省 2000 年)』に準拠し、刺激性の分類は AFNOR の基準に従った。

結果: 観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

項目		最高 評点	適用後時間				
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	
非洗眼群 (3 匹平均)	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	2	0.67	0.33	0
		浮腫	4	0	0	0	0
		分泌物	3	0.67	0	0	0
	合計*		110	5.3	1.3	0.7	0

*Draize 法による評価(最高 110 点)

非洗眼群では、被験物質適用 1 時間後に 2~3 例において結膜の発赤(評点 2)および分泌物(評点 1)が認められた。その後回復傾向を示し 72 時間後までに消

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

失した。最大平均評点は 5.3 であった。

項目			最高 評点	適用後時間			
				1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
洗眼群 (3 匹平均)	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1.33	0.67	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
		分泌物	3	0.33	0	0	0
	合計*		110	3.3	1.3	0	0

*Draize 法による評価(最高 110 点)

洗眼群では、被験物質適用 1 時間後に全例において結膜の発赤(評点 1~2)、1 例に分泌物(評点 1)が認められた。その後回復傾向を示し 48 時間後までに消失した。最大平均評点は 3.3 であった。

以上の結果から、10 %マイクロカプセル剤はウサギの眼粘膜に対して、軽度の刺激性があるものと思われる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

5)モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 T-53)

試験機関: ㈱ホクゾリサーチセンター

[GLP 対応]

報告書作成年: 2003 年

検体純度: 10%マイクロカプセル剤
・組成・

供試動物: Hartley 系モルモット、雌 6 週齢、体重: 326~394 g、被験物質群: 感作群 20 匹、刺激対照群 10 匹、陽性対照群: 感作群 10 匹、刺激対照群 5 匹

試験期間: 2 日間

試験操作: [Buehler 法]

用量設定根拠:

感作: 被験物質原液をリント布(φ2.5 cm)に含ませ、剃毛した左側腹部に 6 時間閉塞貼付した。7 および 14 日後にも同様に処理し、感作を行った。陽性対照として、1 % 2,4-ジニトロクロロベンゼン(DNCB)エタノール溶液 0.2 ml で同様に感作を行った。また、各々の刺激対照群には注射用水またはエタノールを同様に貼付した。

惹起: 最終感作より 14 日後、被験物質 50 % 懸濁液 0.2 ml をリント布(φ2.5 cm)に含ませ、剃毛した右側腹部に 6 時間閉塞貼付した。陽性対照として、0.25 % DNCB エタノール溶液 0.2 ml で同様に惹起を行った。

観察項目: 惹起のための閉塞貼付 24 および 48 時間後に、適用部位の紅斑および浮腫の有無等を観察し、下式により感作陽性率(%)を求めた。

$$\text{感作陽性率(\%)} = \frac{\text{各群の陽性反応を示した動物数}}{\text{各群の動物数}} \times 100$$

試験は『農薬の登録申請に係る試験成績について(12 農産第 8147 号, 農林水産省 2000 年)』に準じて実施した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

結果： 各観察時間における感作変化が認められた動物数を下表に示す。

群		動物数	皮膚反応動物数								感作陽性率 (%)	
			24 時間後				48 時間後				24 時間後	48 時間後
			皮膚反応評点				皮膚反応評点					
0	1	2	3	0	1	2	3					
被験物質	感作群	20	20	0	0	0	20	0	0	0	0	0
	刺激対照群	10	10	0	0	0	10	0	0	0	-	-
陽性対照	感作群	10	0	0	3	7	0	1	5	4	100	100
	刺激対照群	5	5	0	0	0	5	0	0	0	-	-

被験物質群

惹起 24 および 48 時間後の観察における感作群の感作陽性率は 0%であった。

陽性対照群

惹起 24 および 48 時間後の観察において感作群に明らかな陽性反応が認められ、感作陽性率は 100%であった。

以上の結果から、10%マイクロカプセル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日本農薬株式会社にある。

IX. 動植物および土壌等における代謝分解

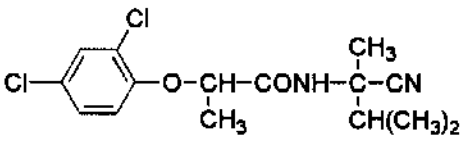
<代謝分解試験一覧表>

資料 No.	試験の種類	供試動物植物等	試験項目 試験方法	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載 頁
M-1	動物代謝	ラット ♂♀	単回経口 0.5 mg/kg	<u>血中濃度:</u> T_{max} ; 1 hr $T_{1/2}$ (6~24hr); 8~9 hr (24~168hr); 135~138 hr C_{max} ; 0.14~0.17 $\mu\text{g eq./g}$ AUC ; 21~25 $\mu\text{g eq.hr/g}$ <u>体内分布(120 hr):</u> 血液; 0.013 $\mu\text{g eq./g}$ 肝臓; 0.017~0.034 $\mu\text{g eq./g}$ 腎臓; 0.018~0.032 $\mu\text{g eq./g}$ 脂肪; 0.001 $\mu\text{g eq./g}$ <u>代謝(48 hr):</u> 尿; 糞; <u>排泄(120 hr):</u> 尿; 31~35 % 糞; 57~65 % 呼気; 0.1 %	日本農薬(株) (1998)	255
		標識体	単回経口 50 mg/kg	<u>血中濃度:</u> T_{max} ; 6 hr $T_{1/2}$ (6~24 hr); 7~9 hr (24~168 hr); 145~178 hr C_{max} ; 13~16 $\mu\text{g eq./g}$ AUC ; 1942~3338 $\mu\text{g eq.hr/g}$ <u>体内分布(120 hr):</u> 血液; 1.4~1.7 $\mu\text{g eq./g}$ 肝臓; 2.7~3.1 $\mu\text{g eq./g}$ 腎臓; 1.9~2.2 $\mu\text{g eq./g}$ 脂肪; 0.1 $\mu\text{g eq./g}$ <u>代謝(48 hr):</u> 尿; 糞; <u>排泄(120hr):</u> 尿; 40~43 % 糞; 47~50 % 呼気; 0.1 %		

資料 No.	試験の種類	供試動物植物等	試験項目 試験方法	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載 頁
M-2	動物代謝	ラット ♂ 標識体	胆管カニューレ 単回経口 0.5mg/kg	代謝(48 hr): 尿: 胆汁: 排泄(48 hr): 尿;13.12 % 糞;0.48% 胆汁;78.48 % 吸収率(48 hr): 尿と胆汁の合計は 91.6 %	日本農薬(株) (1998)	263
M-3		ラット ♂ 標識体	単回経口 0.5mg/kg	代謝(1 hr): 血漿;A(0.053 μ g eq./g)、 肝臓;A(0.541 μ g eq./g)、 腎臓;A(0.052 μ g eq./g)、 代謝(24 hr): 血漿;A(0.0002 μ g eq./g)、 肝臓;A(0.0007 μ g eq./g)、 腎臓;A(0.0008 μ g eq./g)、	日本農薬(株) (1999)	266
M-4	植物代謝	水稻	種を含む 茎葉処理 40 g ai/10a	玄米中代謝物(46 日後): A(0.85 ppm)、 藁中代謝物(46 日後): A(5.1 ppm)、	日本農薬(株) (1998)	269
		標識体	水面処理 270 g ai/10a	玄米中代謝物(48 日後): A(0.006 ppm)、 藁中代謝物(48 日後): A(2.8 ppm)、		

資料 No.	試験の種類	供試動物等	試験項目 試験方法	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載 頁
E-1	土壌代謝	好氣的湛水状態 標識体	添加 280 g ai/10a (2.8 ppm)	<u>土壌中半減期</u> : 114~167 日 <u>土壌中代謝物</u> : A(46~58 %), (203 日後) <u>揮散性代謝物</u> : 6~15 %(203 日間) <u>非抽出性放射能</u> : 11~41 %(203 日後)	日本農業(株) (1998)	274
E-2	土壌代謝	好氣的状態 標識体	添加 280 g ai/10a (2.8 ppm)	<u>土壌中半減期</u> : 98 日 <u>土壌中代謝物</u> : A(42 %), (180 日後) <u>揮散性代謝物</u> : 18 % (180 日間) <u>非抽出性放射能</u> : 31 % (180 日後)	日本農業(株) (2007)	277
E-3	加水分解	3 種緩衝液 純品 () %	濃度: 10 ppm	<u>T_{1/2}(50 °C)</u> : pH4.0、7.0 および 9.0 で 1 年以上と推定 <u>分解物</u> : 添加濃度の 10 % 以上の 分解は認められない(120 時間)	日本農業(株) (1997)	282
E-4	水中光分解	蒸留水 自然水 標識体	濃度: 15.0 ppm キセノンランプ	<u>T_{1/2}</u> : 蒸留水: 1165 時間(49 日) 自然水: 984 時間(41 日) <u>分解物</u> : 添加濃度の 10 % 以上の 分解は認められない(168 時間)	日本農業(株) (1997)	283
E-5	土壌吸着	4 種土壌 標識体	濃度: 0.04~5 ppm	$K'_{oc} = 454 \sim 697$, $K = 9.9 \sim 22.3$	日本農業(株) (1997)	285
E-6	魚類濃縮性	2 種濃度 原体 () %	濃度: 0.0065 ppm 0.065 ppm	<u>BCF₉₉</u> : 7.2~20.8、平均 20 (試験濃度 0.0065 mg/l) 4.6~15.7、最大 16 (試験濃度 0.065 mg/l)	日本農業(株) (1998)	287

<代謝分解物一覧表>

記号	由来	名称	化学名	構造式
A	親化合物	フェキサニル (CL382,042)	N-(1-シアノ-1,2-ジメチルプロピル)-2-(2,4-ジクロロフェニル)プロピオンアミド	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

記号	由来	名称	化学名	構造式

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

記号	由来	名称	化学名	構造式

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

記号	由来	名称	化学名	構造式

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

1. 動物体内運命に関する試験

1) 標識フェノキサニルを用いたラット体内における代謝試験

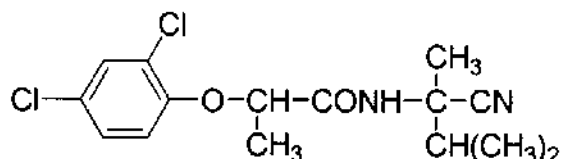
(資料 M-1)

試験機関: 日本農薬㈱

報告書作成年: 1998 年

供試標識化合物 :

構造式 :



化学名 :

(以下 標識フェノキサニル)

比放射能 : GBq/mmol (mCi/mmol)

放射化学的純度: %

合成法 :

標識位置の設定理由:

供試動物 : SD系ラット(約6週齢)、体重:雄178~205g 雌133~150g

試験方法 :

投与 : 標識フェノキサニルに所定量の非標識体フェノキサニルを加え、0.1%(w/v) Tween 80/0.5%(w/v)カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液に懸濁させ、ラットに強制経口投与した。投与前16~18時間絶食させた。

用量設定根拠:

血液中濃度推移試験: 1群雌雄各5匹のラットに 標識フェノキサニルを0.5および50mg/kgの用量で投与した。投与後1、3、6、9、12および24時間、更にその後24時間毎に168時間まで眼窩静脈叢より血液を採取した。血液の一部は遠心分離し、血漿を得た。血液は で処理後、血漿はそのままシンチラントと混合し、液体シンチレーションカウンター(LSC)で放射能を測定した。

分布試験 : 1群雌雄各5匹のラットに 標識フェノキサニルを0.5および50mg/kgの用量で

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

投与した。上記試験で得られた Tmax 相当時間、投与後 24 および 120 時間に雌雄各 5 匹を屠殺し、下記の臓器・組織を採取した。なお、120 時間後屠殺のラットは下記の排泄試験にも用いた。

血液、血漿、眼球、脳、唾液腺、甲状腺、胸腺、心臓、肺、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、膵臓、脂肪、筋肉、膀胱、胃、小腸、大腸、精巣、前立腺、卵巣、子宮および骨

骨は試料燃焼装置で燃焼後、その放射能を LSC で測定した。他の臓器・組織の放射能は血液と同様の方法で測定した。

排泄試験 : 1 群雌雄各 5 匹のラットに 標識フェキサニルを 0.5 および 50 mg/kg の用量で投与し、尿および糞は投与後 120 時間まで採取した。尿は血漿と同様の方法により、糞は蒸留水を加えホモジナイズし、血液と同様の方法で放射能を測定した。

代謝試験 : 排泄試験において投与後 48 時間までに得られた尿および糞を用いた。尿および糞中の代謝物は で抽出し、 で定量した。全ての代謝物の構造は により決定した。

結 果 :

血中濃度推移

次頁に示した血液および血漿中濃度推移より算出した体内動態パラメータを下表に示した。半減期は投与後 6~24 および 24~168 時間の二相について算出した。

性別		雄		雌	
パラメータ/投与量		0.5 mg/kg	50 mg/kg	0.5 mg/kg	50 mg/kg
Tmax (時間)		1 (1)	6 (6)	1 (6)	6 (6)
Cmax (μg eq./g)		0.167 (0.279)	16.2 (26.5)	0.139 (0.197)	13.4 (21.1)
T _{1/2}	6~24 時間	9.1 (5.4)	7.3 (4.6)	7.7 (6.2)	8.9 (4.8)
	24~168 時間	135 (42.3)	145 (43.7)	138 (42.2)	178 (50.0)
AUC (μg eq. hr/g)		21.253 (3.876)	1941.6 (372.5)	24.792 (4.075)	3338.3 (354.0)

() 内は血漿

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

時間/投与量	血液(血漿)中放射能濃度 (µg eq./g)			
	雄		雌	
	0.5 mg/kg	50 mg/kg	0.5 mg/kg	50 mg/kg
1	0.165 (0.274)	8.77 (13.4)	0.135 (0.180)	5.15 (6.30)
3	0.147 (0.246)	12.7 (19.6)	0.124 (0.185)	8.31 (11.3)
6	0.128 (0.207)	16.2 (26.5)	0.128 (0.193)	13.4 (21.1)
9	0.067 (0.088)	8.89 (13.1)	0.088 (0.113)	8.60 (11.9)
12	0.046 (0.053)	5.31 (6.86)	0.071 (0.081)	6.79 (8.19)
24	0.027 (0.017)	2.52 (1.54)	0.034 (0.024)	2.99 (1.51)
48	0.020 (0.009)	1.88 (0.83)	0.021 (0.010)	2.16 (0.80)
72	0.018 (0.006)	1.56 (0.48)	0.020 (0.006)	2.08 (0.49)
96	0.017 (0.004)	1.45 (0.36)	0.020 (0.004)	1.89 (0.37)
120	0.013 (0.003)	1.25 (0.27)	0.015 (0.003)	1.68 (0.26)
144	0.013 (0.002)	1.29 (0.20)	0.016 (0.003)	1.67 (0.18)
168 時間	0.012 (0.002)	1.20 (0.14)	0.014 (0.002)	1.56 (0.15)

() 内は血漿

経口投与された 標識フェノキサニルの吸収は速やかであり、いずれの投与群においても血液および血漿中放射能は投与後 1～6 時間に最高濃度に達した。低用量群に比べ高用量群における吸収のわずかな遅延が見られるものの、血液および血漿中放射能濃度推移および薬物動学的パラメータには顕著な性および投与量による差は認められなかった。血液からの放射能の減衰は血漿からのそれに比べ遅く、血球に分布した放射能の消長が比較的長いことがその原因であった。

分 布 ; T_{max}(血液)、投与後 24 および 120 時間における主要な臓器・組織中放射能濃度を次頁の表に示した。

濃度あるいは投与放射能に対する割合は、投与後初期には吸収部位である消化管において最も高かった。肝臓および腎臓において高い放射能分布が認められ、これら臓器が活発にフェノキサニルの代謝および排泄に関与していることを示唆した。その他、投与後初期に比較的高い放射能分布を示した臓器・組織は肺、副腎および脂肪であった。しかし、投与後 24 あるいは 120 時間では、全ての臓器・組織において大きく低下しており、フェノキサニルおよび代謝物に蓄積性が無いことを示唆していた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

投与量	臓器・組織中放射能濃度 (µg eq./g)					
	雄					
	0.5 mg/kg			50 mg/kg		
時間	1(Tmax)	24	120	6(Tmax)	24	120
血液	0.147	0.021	0.013	12.6	1.7	1.4
血漿	0.232	0.013	0.002	23.4	1.2	0.2
脳	0.177 (0.341)	0.005 (0.009)	0.003 (0.006)	5.3 (0.122)	0.3 (0.008)	0.3 (0.005)
甲状腺	0.156 (0.003)	0.004 (<0.001)	0.003 (<0.001)	7.5 (0.001)	0.4 (<0.001)	0.2 (<0.001)
心臓	0.174 (0.134)	0.011 (0.009)	0.006 (0.005)	7.9 (0.068)	0.8 (0.007)	0.5 (0.004)
肺	0.229 (0.238)	0.015 (0.016)	0.005 (0.005)	8.0 (0.094)	0.8 (0.010)	0.5 (0.005)
肝臓	1.440 (9.857)	0.091 (0.980)	0.034 (0.347)	47.5 (3.377)	6.8 (0.912)	3.1 (0.308)
腎臓	0.677 (0.984)	0.040 (0.060)	0.032 (0.053)	36.4 (0.661)	2.2 (0.041)	2.2 (0.035)
副腎	0.454 (0.028)	0.011 (0.001)	0.004 (<0.001)	15.7 (0.008)	0.8 (<0.001)	0.4 (<0.001)
脾臓	0.099 (0.070)	0.009 (0.004)	0.008 (0.005)	4.3 (0.028)	0.6 (0.004)	0.7 (0.003)
脂肪	1.438	0.017	0.001	71.4	2.1	0.1
筋肉	0.126	0.004	0.001	4.7	0.2	0.1
胃	2.496 (3.970)	0.008 (0.012)	0.001 (0.002)	55.7 (0.822)	0.6 (0.009)	0.1 (0.001)
小腸	0.702 (2.992)	0.053 (0.260)	0.001 (0.007)	71.2 (2.689)	3.6 (0.179)	0.1 (0.004)
大腸	0.223 (0.562)	0.126 (0.249)	0.002 (0.005)	41.7 (0.906)	8.0 (0.179)	0.1 (0.003)
精巣	0.112 (0.273)	0.003 (0.007)	0.001 (0.004)	5.2 (0.139)	0.2 (0.005)	0.1 (0.003)
骨	0.056	0.003	0.001	2.9	0.3	0.1
消化管内容物	4.934 (18.868)	0.233 (4.602)	0.002 (0.032)	879.7 (46.672)	21.8 (4.956)	0.2 (0.029)

() 内は投与量に対する割合(%)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

投与量	臓器・組織中放射能濃度 (μg eq./g)					
	雌					
	0.5 mg/kg			50 mg/kg		
時間	1(Tmax)	24	120	6(Tmax)	24	120
血液	0.129	0.027	0.013	14.5	2.1	1.7
血漿	0.182	0.019	0.002	25.8	1.3	0.2
脳	0.273 (0.669)	0.010 (0.024)	0.002 (0.004)	9.0 (0.255)	0.3 (0.010)	0.2 (0.005)
甲状腺	0.257 (0.005)	0.013 (<0.001)	0.004 (<0.001)	18.2 (0.002)	0.4 (<0.001)	0.4 (<0.001)
心臓	0.242 (0.186)	0.030 (0.023)	0.003 (0.003)	12.9 (0.111)	0.7 (0.006)	0.4 (0.003)
肺	0.302 (0.332)	0.026 (0.028)	0.005 (0.006)	12.4 (0.145)	0.9 (0.013)	0.6 (0.006)
肝臓	1.493 (9.739)	0.147 (1.453)	0.017 (0.161)	47.4 (3.362)	6.5 (0.804)	2.7 (0.241)
腎	0.682 (1.133)	0.053 (0.085)	0.018 (0.030)	50.9 (0.883)	1.8 (0.036)	1.9 (0.030)
副腎	0.759 (0.063)	0.031 (0.003)	0.004 (<0.001)	29.2 (0.024)	0.8 (0.001)	0.4 (<0.001)
脾臓	0.132 (0.087)	0.012 (0.007)	0.005 (0.003)	6.8 (0.041)	0.6 (0.004)	0.8 (0.004)
脂肪	2.422	0.105	0.001	140.1	2.0	0.1
筋肉	0.189	0.009	0.001	8.8	0.2	0.1
胃	1.606 (2.311)	0.019 (0.030)	0.001 (0.002)	19.3 (0.340)	0.4 (0.008)	0.1 (0.002)
小腸	0.716 (2.681)	0.056 (0.291)	0.002 (0.010)	59.5 (2.719)	2.9 (0.191)	0.1 (0.006)
大腸	0.384 (0.828)	0.127 (0.260)	0.002 (0.005)	50.6 (1.231)	7.9 (0.213)	0.2 (0.004)
卵巣	0.485 (0.075)	0.016 (0.002)	0.002 (<0.001)	24.9 (0.035)	0.5 (0.001)	0.2 (<0.001)
骨	0.077	0.006	0.001	3.8	0.2	0.1
消化管内容物	2.544 (10.709)	0.375 (6.551)	0.004 (0.060)	921.0 (34.078)	29.8 (6.366)	0.4 (0.038)

() 内は投与量に対する割合(%)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

排 泄 標識フェキサニルを0.5および50 mg/kg 投与したラットの尿、糞および呼気への放射能の排泄率を下表に示した。

投与量 時間/試料	排泄率 [投与量に対する割合(%)]							
	雄				雌			
	0.5 mg/kg		50 mg/kg		0.5 mg/kg		50 mg/kg	
	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
0~24	30.35	59.00	38.28	41.92	32.35	48.41	38.67	35.05
24~48	0.74	5.21	1.39	6.34	2.21	6.41	3.02	9.77
48~72	0.13	0.69	0.19	0.89	0.48	1.55	0.45	1.58
72~96	0.05	0.23	0.08	0.23	0.16	0.36	0.15	0.37
96~120 時間	0.04	0.13	0.05	0.12	0.07	0.16	0.09	0.13
呼気(24 時間)	0.13		0.07		0.13		0.07	
ケツ洗浄	0.01		0.19		0.01		0.16	
総排泄率	96.69		89.76		92.30		89.50	

経口投与後 24 時間以内に尿および糞中へは、それぞれ投与放射能の 30~39 % および 35~59 % が排泄され、尿および糞中の双方いずれもが主要な排泄経路であった。また、呼気中への排泄は極微量であった。

代謝物の分析 : 標識フェキサニルを 0.5 および 50 mg/kg 投与後、48 時間までの尿および糞中代謝物の定量結果を次頁に示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

<尿および糞中代謝物>

代謝物	記号	48 時間後までに排泄された代謝物量 [投与量に対する割合(%)]							
		雄				雌			
		0.5 mg/kg		50 mg/kg		0.5 mg/kg		50 mg/kg	
		尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
フェキサニル	A	ND	0.18	ND	2.78	ND	0.32	ND	3.26
合計		31.09	64.21	36.44	48.26	34.50	54.82	41.68	44.82

¹⁾: 分析操作中にメチル化が起こった可能性がある、ND: 検出限界以下

尿中の主代謝物は、
であった。その他に

および

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

および

が認められた。糞中では
および が多く存在した。その他に未変化
のフェノキサニルが糞中に認められた。動物の性および両投与量に代謝物の質的な差
は見られなかった。

以上の結果から、ラットに経口投与されたフェノキサニルは、体内に吸収された後、投与後 48 時間まで
に糞尿中に排出され、放射能の吸収、分布および排泄に雌雄で明らかな違いは認められなかった。糞
尿中の代謝物の分析より、フェノキサニルは

により代謝された。その他、

等も見られた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

2) 標識フェキサニルを用いたラットにおける胆汁中排泄試験

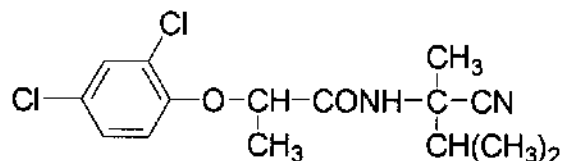
(資料 M-2)

試験機関: 日本農薬(株)

報告書作成年: 1998 年

供試標識化合物 :

構造式 :



化学名 :

(以下 標識フェキサニル)

比放射能 : GBq/mmol (mCi/mmol)

放射化学的純度: %

供試動物 : SD系雄ラット(約7週齢)、体重:214~243 g

試験方法 :

手術および管理: 雄5匹のラットを16~18時間絶食させ、胆管にカニューレを施し、ポールマンケージに固定した。

投与: 標識フェキサニルを0.1%(w/v) Tween 80/0.5%(w/v)カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液に懸濁させ、0.5 mg/kgの用量で上記ラットに経口投与した。

試料の採取: 投与後48時間まで胆汁、尿および糞を採取した。次いで、ラットを屠殺し、消化管および消化管内容物を採取した。

放射能の測定:

代謝物の分析:

結果:

排泄: 標識フェキサニルを0.5 mg/kg投与したラットの胆汁、尿および糞への放射能の排泄率ならびに消化管内容物の残存放射能を次頁の表に示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

排泄率〔投与量に対する割合 (%)〕				
性別	雄			
投与量	0.5mg/kg			
時間/ 試料	胆汁	尿	糞	内容物
0 ~ 6	63.61	11.71	0.39	
0 ~ 12	75.16			
0 ~ 24	78.30			
0~48 時間	78.48	13.12	0.48	0.14
総回収率	92.22			

経口投与されたフェノキサニルの排泄は速やかであった。投与後 48 時間までに投与放射能の 78.48 および 13.12 %が胆汁および尿へ排泄され、消化管からの吸収率は 92 %以上と推察された。

代謝物の分析 ;投与後 48 時間までの胆汁および尿中の代謝物の定量結果を下表に示した。

代謝物量〔投与量に対する割合 (%)〕			
代謝物	記号	雄	
		0.5mg/kg	
		胆汁	尿
合計		78.30	12.76

ND: 検出限界以下

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

胆汁酵素加水分解物中の主代謝物は であった。他には、
 および 等が多く認められ、その他
 が認められた。酵素加水分解後の未同定代謝物の合計は投与量の
45 %であった。 の構造中には が存在しないことか
ら、胆汁中には

が生成することが示唆された。 およ
び もまた 、これらは から非酵素的に生
成したものと推察された。

以上の結果から、経口投与されたフェノキサニルは速やかに消化管から吸収され、主に を経て、胆汁および尿
中へと速やかに排泄されるものと推察された。また、投与後 48 時間までに投与された放射能の 78.48
および 13.12 %が胆汁および尿へ排泄されたことから、消化管からの吸収率は92 %以上と推察された。フ
ェノキサニルの主排泄経路は糞および尿と考えられるが、糞への排泄の殆どは胆汁経由と考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

3) 標識フェキサニルを用いたラットにおける初期代謝試験

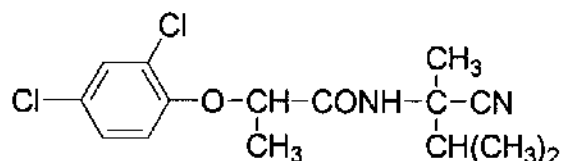
(資料 M-3)

試験機関: 日本農薬(株)

報告書作成年: 1999 年

供試標識化合物 :

構造式:



化学名 ;
(以下 標識フェキサニル)

比放射能 ; GBq/mmol (mCi/mmol)

放射化学的純度 ; %

供試動物 : SD系雄ラット(約6週齢)、体重:155~162 g

投与 ; 標識フェキサニルを0.1% (w/v) Tween 80/0.5% (w/v) カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液に懸濁させ、0.5 mg/kgの割合でラットに経口投与した。投与前16~18時間絶食させた。

試料の採取 ; 投与後1、24および120時間に動物を屠殺し、血液、肝臓および腎臓を採取した。血液は遠心分離し、血漿を得た。

放射能の測定 ;

代謝物の分析 ;

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

結 果 :

代謝物の分析 : 投与後1および24 時間における血漿、肝臓および腎臓中の代謝物の定量結果を下表に示した。

代謝物	記号	代謝物濃度 (μg eq./g)					
		雄					
		0.5 mg/kg					
		血漿		肝臓		腎臓	
		1時間	24時間	1時間	24時間	1時間	24時間
フェノキサニル	A	0.0525	0.0002	0.5411	0.0007	0.0521	0.0008
合計		0.1785	0.0147	1.0049	0.0624	0.4690	0.0480

ND: 検出限界以下

血漿中にはフェノキサニル(A)、 および が検出された。肝臓中では投与後1 時間でAおよび が高値であったが、投与後24 時間ではAが減衰し、 および が主代謝物として検出された。腎臓中では投与後1 時間で およびAが主に検出され、 等も検出された。投与後24 時間では が主代謝物として検出された。投与後120 時間では、極低濃度の高極性の未同定代謝物が認められたのみであった。

以上の結果から、投与後1 時間に血漿および肝臓で が、腎臓で が新たに検出された。これら代謝物は尿、糞および胆汁には見つからないが、早い時期に血漿あるいは臓器中で検出されることより、尿および糞中に検出された および は代謝中間体として および を経由して生成したものと推察された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

動物における代謝経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

2. 植物体内運命に関する試験

1) 標識フェキサニルの水稻における代謝試験

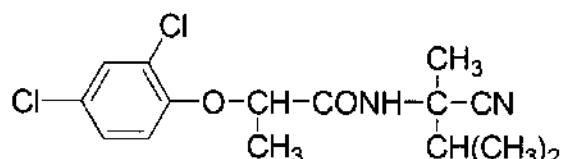
(資料 M-4)

試験機関: 日本農薬㈱

報告書作成年: 1998 年

供試標識化合物 :

構造式 :



化学名 :

(以下 標識フェキサニル)

比放射活性 : GBq/mmol (mCi/mmol)

放射化学的純度: %

供試植物 : 水稻(品種: 金南風)

方法 :

処理および栽培: ワグネルポット(土壌表面積: 1/5000 a、200 cm²)1 個に水稻 1 個体を植え試験に用いた。2 個体は 標識フェキサニルを水稻 1 個体当たり 800 μg を葉および穂に(穂を含む茎葉処理)、1 個体は 5400 μg を水田水に処理した(水面処理)。処理量は穂を含む茎葉処理では 40 g ai/10 a、水面処理では 270 g ai/10 a に相当した。処理した水稻は RI 温室で栽培した。

試料の採取 : 穂を含む茎葉処理した 1 個体は未成熟期(散布後 11 日)に、他の 1 個体は収穫期(散布後 46 日)に採取した。水面処理した 1 個体は収穫期(散布後 48 日)に採取した。未成熟期的水稻は穂および茎葉部、成熟期的水稻は玄米、籾殻および藁に分けた。水面処理の試料はさらに根と土壌を採取した。

放射能の抽出 :

放射能の分析 :

結 果 :

放射能の分布 : 植物および土壌試料における放射能の分布を下表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

試料	放射能の画分	残留濃度(フェシカル 当量 ppm)						
		未成熟期		収穫期				
		穂	茎葉部	玄米	籾殻	藁	根	土壌
穂を含む 茎葉処理 水稻	残留放射能	4.831 (100)	4.829 (100)	0.960 (100)	17.112 (100)	7.124 (100)	/	
	抽出性放射能	4.474 (93)	4.521 (94)	0.922 (96)	15.544 (91)	6.035 (85)		
		4.474 (93)	4.521 (94)	0.793 (83)	12.677 (74)	5.641 (79)		
		—	—	0.129 (13)	2.867 (17)	0.393 (5.5)		
	非抽出性 放射能	0.357 (7.4)	0.308 (6.4)	0.038 (4.0)	1.568 (9.2)	1.090 (15)		
水面処理 水稻	残留放射能	/		0.115 (100)	0.307 (100)	4.306 (100)	3.938 (100)	1.327 (100)
	抽出性放射能			0.012 (11)	0.201 (66)	3.867 (90)	3.565 (91)	1.286 (97)
				0.009 (7.9)	0.118 (38)	3.494 (81)	3.009 (76)	1.080 (81)
				0.003 (2.6)	0.083 (27)	0.373 (8.7)	0.556 (14)	0.206 (16)
	非抽出性 放射能			0.103 (89)	0.106 (35)	0.439 (10)	0.372 (9.5)	0.041 (3.1)

() 内の数値は残留放射能に対する %。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

穂を含む茎葉処理の未成熟期の穂および茎葉部における残留放射能濃度は、フェノキサニル当量として各々4.831 および 4.829 ppm、収穫期の玄米、籾殻および藁で各々0.960、17.112 および 7.124 ppmであった。水面処理での残留放射能濃度は、収穫期の玄米、籾殻、藁、根および土壌で各々0.115、0.307、4.306、3.938 および 1.327 ppm であった。可食部である玄米の残留放射能濃度は穂を含む茎葉処理および水面処理で各々0.960 および 0.115 ppm と水面処理で低く、96 および 11 %が抽出性放射能であった。

代謝物の分析 : 水稲の各部位における抽出性放射能の分析結果を下表に示す。

代謝物	記号	残留濃度(フェノキサニル 当量 ppm)								
		穂を含む茎葉処理					水面処理			
		未成熟期		収穫期			収穫期			
		穂	茎葉部	玄米	籾殻	藁	玄米	籾殻	藁	根
フェノキサニル	A	4.243 (88)	4.175 (87)	0.848 (88)	12.747 (75)	5.134 (72)	0.006 (4.8)	0.139 (45)	2.829 (66)	2.999 (76)
残留放射能		4.831 (100)	4.829 (100)	0.960 (100)	17.112 (100)	7.124 (100)	0.115 (100)	0.307 (100)	4.306 (100)	3.938 (100)

ND: 検出限界以下、()内の数値は残留放射能に対する割合%。

植物試料より、フェノキサニル(A)と代謝物として

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

および が検出された。可食部位である玄米に A が
 穂を含む茎葉処理および水面処理で各々0.848 および 0.006 ppm (残留放射能の
 各々88 および 4.8 %)検出された。また および が
 検出されたが、各々 および ppm であった。

TLC 上の原点物質の分析: TLC 分析において原点に留まる極性代謝物が 0.1 ppm を超えた植物試料
 部位の分析結果を下表に示す。

代謝物	記号	残留濃度(フェキサニル 当量 ppm)								
		穂を含む茎葉処理						水面処理		
		アマダーゼ		β-グルコシダーゼ		6N 塩酸		アマダーゼ	β-グルコシダーゼ	6N 塩酸
		籾殻	藁	籾殻	藁	籾殻	藁	藁	藁	藁
フェキサニル	A	ND	0.004 (0.06)	ND	0.006 (0.08)	ND	ND	ND	ND	ND
極性代謝物		0.623 (3.6)	0.223 (3.1)	0.623 (3.6)	0.223 (3.1)	0.623 (3.6)	0.223 (3.1)	0.362 (8.4)	0.362 (8.4)	0.362 (8.4)

ND: 検出限界以下、()内の数値は残留放射能に対する割合%。本表は報告書を基に申請者が
 が作成した。

アマダーゼ処理後も大部分の放射能はTLC原点にとどまった。β-グルコシダーゼ処理により、
 が検出され、 の存在が示唆された。6N塩酸加水分解により、抽出性画分の分析では認められなかった 3 種の未同定代謝物が検出された。

以上の結果より、水稻に穂を含む茎葉処理あるいは水面処理されたフェノキサニルは、収穫期の玄米、
 籾殻および藁に分布した。水面処理においては根における分布も確認された。玄米における残留濃度

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

はフェノキサニル当量濃度として、穂を含む茎葉処理および水面処理で各々0.960および0.115 ppmであり、抽出可能なフェノキサニル当量濃度は各々0.848 および 0.006 ppm であった。また、玄米中の代謝物として が ppm および が ppm 検出された。

水稻における主要代謝経路は

、ならびに

の生成であった。

植物におけるフェノキサニルの想定代謝経路を以下に示した。

植物における代謝経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

3. 土壤中運命に関する試験

1) 好氣的湛水状態における土壤中運命試験

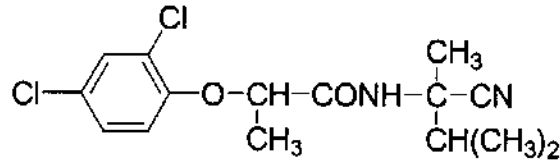
(資料 E-1)

試験機関: 日本農薬(株)

報告書作成年: 1998 年

供試標識化合物 :

構造式 :



化学名 :

(以下 標識フェノキサニル)

比放射能 : GBq/mmol (mCi/mmol)

放射能化学的純度: %

供試土壌 : 使用した土壌の特性は以下の通りであった。

由来	土性	粒子径分布(%)				有機炭素 (%)	pH		CEC ¹⁾ meq/100g
		2~0.2	~0.02	~0.002	<0.002mm		H ₂ O	KCl	
熊本	埴壤土	4.2	16.9	36.9	42.9	6.7	6.8	5.8	45.0
大阪	砂質埴壤土	15.1	41.4	23.9	19.6	1.4	5.6	5.1	12.0

¹⁾:陽イオン交換容量

試験方法 :

処 理 : 風乾して 5 mm のメッシュの篩を通した土壌 25 g (乾重量相当) を試験容器に入れ、湛水深約 1 cm となるように蒸留水を加えた。試験系に 標識フェノキサニルのアセトニトリル溶液 (70 μg/35.3 KBq/100 μl) を添加した。処理量は、フェノキサニル 280 g ai/10 a に相当した。揮散物の捕集のためにエチレングリコールおよびエタノールアミンによるトラップを土壌容器に装着し、恒温恒湿器中で暗条件 25 °C で 203 日間インキュベートした。試験期間中は二酸化炭素を含まない空気を連続して通気させた。

試料の採取 : 処理直後 (0 日)、処理後 14、28、84、168 および 203 日に土壌および水を探り、分析に供した。120 °C で 1 時間オートクレーブした滅菌土壌区は、処理後 203 日のみ分析した。トラップは 2~4 週間毎に分析した。

放射能の抽出 :

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

代謝物の分析 :

土壌残渣の分画 :

結 果 :

放射能の分布 : 各土壌における放射能の各画分における推移を下表に示した。

放射能画分	添加放射能に対する割合(%) [熊本土壌]							
	0 日	14 日	28 日	84 日	168 日	203 日	203 日 ¹⁾	
水	95.1	4.1	2.8	1.1	0.5	0.5	0.9	
土壌	抽出性	3.9	77.4	75.4	65.4	62.4	53.4	99.3
	非抽出性	ND	14.7	19.0	25.7	20.7	40.5	3.7
揮散	有機物	ND	ND	ND	ND	ND	ND	NA
	CO ₂	ND	0.5	0.4	2.1	4.1	5.5	NA
合計	99.0	96.7	97.6	94.3	87.7	99.9	103.9	

¹⁾: 滅菌土壌、NA:分析せず、ND:検出限界以下

放射能画分	添加放射能に対する割合(%) [大阪土壌]							
	0 日	14 日	28 日	84 日	168 日	203 日	203 日 ¹⁾	
水	91.4	14.9	12.6	13.3	8.0	1.9	5.6	
土壌	抽出性	2.8	72.1	71.5	69.5	67.1	63.0	85.9
	非抽出性	ND	6.0	6.9	6.4	7.1	10.7	2.6
揮散	有機物	ND	ND	ND	ND	ND	ND	NA
	CO ₂	ND	1.3	2.3	4.6	10.0	14.6	NA
合計	94.2	94.3	93.3	93.8	92.2	90.2	94.1	

¹⁾: 滅菌土壌、NA:分析せず、ND:検出限界以下

処理後 14 日において、添加放射能の 4~15 %が水中に、78~92 %が土壌に存在した。203 日では、水中に 0.5~2 %および土壌に 74~94 %存在した。その間、土壌の抽出性放射能は 72~77 %から 53~63 %に減少し、逆に非抽出性放射能は 6~15 %から 11~41 %に増加した。揮散性放射能は、エタノールアミン(CO₂ として)に累積で 6~15 %がトラップされたが、有機物トラップには認められなかった。総回収率は、両土壌で 88~100 %であった。滅菌土壌では、処理後 203 日でも添加放射能の 86~99 %が土壌中抽出性放射能として存在した。

土壌残渣の分画 : 添加後 203 日の両土壌における非抽出性放射能の分布を下表に示した。

土壌	添加放射能に対する割合(%)				
	非抽出性	フルボン酸	フミン酸	フミン	その他 ¹⁾
熊本	40.5(100)	5.6(13.8)	7.5(18.5)	18.2(44.9)	9.2(22.8)
大阪	10.7(100)	3.2(29.9)	1.8(16.8)	5.2(48.6)	0.5(4.7)

¹⁾: 操作中にロスした分、()は非抽出性放射能に対する割合

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

両土壌とも非抽出性放射能は、主にフミン画分に分画され、処理後 203 日には添加放射能の 5.2~18.2 %を占めた。

代謝分解物：代謝分解物の推移を下表に示す。

代謝分解物	記号	添加放射能に対する割合(%) [熊本土壌]						
		0 日	14 日	28 日	84 日	168 日	203 日	203 日 ¹⁾
フェノキサニル	A	99.0	77.6	75.0	55.9	56.0	46.3	100.1
合計		99.0	81.4	78.0	66.1	62.8	53.8	100.1

¹⁾ :滅菌土壌、ND:検出限界以下

代謝分解物	記号	添加放射能に対する割合(%) [大阪土壌]						
		0 日	14 日	28 日	84 日	168 日	203 日	203 日 ²⁾
フェノキサニル	A	93.9	81.5	74.7	64.1	59.1	57.9	91.1
合計		94.1	86.7	82.5	82.2	74.5	64.4	91.6

²⁾ :滅菌土壌、ND:検出限界以下

フェノキサニルは熊本土壌における半減期が 114 日、大阪土壌では 167 日と算出され、穏やかに代謝分解された。主要な代謝物として、熊本土壌に および大阪土壌に が検出された。これら代謝物は、添加後 および と最高濃度に達した後、減衰していった。その他 も検出されたが最高時点でも %と低濃度であった。

以上の結果から、好氣的湛水条件下の土壌において、フェノキサニルは穏やかに代謝分解を受けた。減衰は多相性を示し、一次反応式に基づいて試験期間の前半(0~84 日)で算出した半減期は 114~167 日であった。試験期間の後半(84~203 日)においてはより穏やかに減衰した。主要な代謝分解物は であった。その他、 も認められ、最終的に CO₂ にまで分解された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

2) 好氣的状態における土壤中運命試験

(資料 E-2)

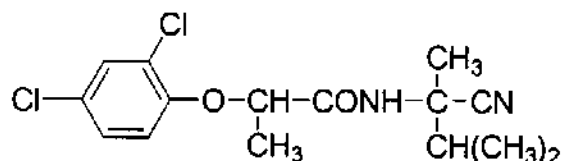
試験機関: 日本農薬(株)

[GLP対応]

報告書作成年: 2007 年

供試標識化合物 :

構造式 :



化学名 :

(以下 標識フェノキサニル)

比放射能 : GBq/mmol (mCi/mmol)

放射能化学的純度: %

供試土壌 : 使用した土壌の特性は以下の通りであった。

採取場所	(社)日本植物防疫協会研究所(茨城)			
土壌成因	風積性火山灰			
土壌群名	黒ボク土			
土性	軽埴土			
粒度分布(%)	粗砂	細砂	シルト	粘土
	4.2	32.6	35.3	27.9
主要粘土鉱物	アロフェン			
pH	(H ₂ O) [26°C]	(KCl) [27°C]	(CaCl ₂) [27°C]	
	7.4	6.4	6.9	
有機物炭素(g/kg)	27.4			
腐植(g/kg)	47.2			
陽イオン交換容量(cmol _c /kg)	27.3			
リン酸吸収係数(g/kg)	21.0			
最大容水量(g/kg)	1200			
バイオマス炭素(mg/kg)	試験開始時点		試験終了時点	
	386		344	

試験方法 :

処理 ; 風乾して 2 mm のメッシュの篩を通した土壌 30 g (乾重量相当) を試験容器に入れ、最大容水量の 60% の水分含量となるように蒸留水を加えた。試験系に 標識フェノキサニルのアセトニトリル溶液(84 μg/40.4 KBq/0.12 mL)を添加した。処理量は、フェノキサニル 280 g ai/10 a に相当した。揮散物の捕集のためにウレタンおよびソーダ石灰によるトラップを土壌容器に装着し、恒温恒湿器中で暗条件 25 °C で 180 日間インキュベートした。

試料の採取 ; 処理直後(0 日)、処理後 14、28、56、84、112 および 180 日に土壌および水を探り、分析に供した。120 °C で 1 時間のオートクレーブ処理を 2 回行った滅菌土壌区は、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

処理後 180 日のみ分析した。トラップは土壌のサンプリング時に分析した。

放射能の抽出 ;

放射能分析 ;

揮散性放射能の性格付け;

代謝物の分析 ;

土壌残渣の分画;

結 果 :

放射能の分布 : 各土壌における放射能の各画分における推移を下表に示した。

放射能画分		添加放射能に対する割合(%)							
		0 日	14 日	28 日	56 日	84 日	112 日	180 日	180 日 ¹⁾
土壌	抽出性	101.40	80.52	70.01	59.72	56.73	50.03	44.64	89.38
	抽出残渣	0.23	12.75	18.73	27.37	25.55	31.13	31.15	11.98
揮散	有機物	NA	0.06	0.10	0.30	0.33	0.40	0.70	NA
	二酸化炭素	NA	1.62	3.90	7.75	10.86	12.30	17.58	NA
合計		101.63	94.95	92.74	95.14	93.47	93.86	94.07	101.36

¹⁾: 滅菌土壌、NA: 分析せず

インキュベーション期間および滅菌の有無にかかわらず、総放射能の回収率は 92.74~101.63%と良好な結果が得られた。

および
 による放射能の抽出率は徐々に減少し、処理 180 日後には処理量の 44.64%となった。抽出率の減少に伴い、抽出残渣中の放射能が増加し、処理 180 日後には処理量の 31.15%となった。また、処理 180 日後までに処理量の 17.58%に相当する二酸化炭素が検出されたことから、フェノキサニルは好氣的条件下の土壌において二酸化炭素まで無機化されることが示された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

土壌残渣の分画：処理直後のサンプルを除いた土壌抽出残渣について、非抽出性放射能の分布を下表に示した。

放射能画分	添加放射能に対する割合(%)						
	14 日	28 日	56 日	84 日	112 日	180 日	180 日 ¹⁾
フルボ酸	2.50 (19.57)	3.91 (20.90)	6.21 (22.71)	5.80 (22.69)	6.95 (22.32)	6.97 (22.36)	2.29 (19.13)
フミン酸	0.69 (5.41)	1.37 (7.33)	2.14 (7.83)	2.14 (8.38)	2.51 (8.06)	2.82 (9.07)	0.62 (5.16)
フミン	9.56 (75.01)	13.44 (71.77)	19.01 (69.47)	17.61 (68.93)	21.67 (69.62)	21.36 (68.57)	9.07 (75.71)
合計	12.75 (100.00)	18.73 (100.00)	27.37 (100.00)	25.55 (100.00)	31.13 (100.00)	31.15 (100.00)	11.98 (100.00)

¹⁾：滅菌土壌

()は土壌抽出残渣中の放射能に対する百分率

非抽出性放射能の性格付け(分画)を行った結果、フミン画分に放射能が多く分布する傾向が認められた。

代謝分解物：代謝分解物の推移を下表に示す。

代謝分解物	記号	添加放射能に対する割合(%)							
		0 日	14 日	28 日	56 日	84 日	112 日	180 日	180 日 ¹⁾
フェノキサニル	A	101.32	78.08	68.11	57.89	53.75	47.66	41.99	85.20
合計		101.40	80.52	70.01	59.72	56.73	50.03	44.64	89.38

¹⁾：滅菌土壌

²⁾：TLC分析において定量限界(0.01%)未満

³⁾：放射能分析において定量限界(0.03%)未満

フェノキサニルは好氣的条件の土壌中で穏やかに分解し、算出したDT₅₀およびDT₉₀は98日および943日であった。試験期間を通じておよびが分解生成物として検出された。また、少量の未同定分解物も幾つか検出された。

は処理84日後に最高濃度となり、処理量の%が検出されたが、180日後には%となった。は試験期間を通じて低いレベル(%しか検出されなかった。は処理14日後に処理量の%が検出された後、%まで減少した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

以上の結果より、フェノキサニルは、土壌において

の生成および

の生成する想定分解経路が明らかとなった。

また、滅菌土壌においてもフェノキサニルの減衰は認められ、少量ではあるが、および

が検出されたことから、フェノキサニルは微生物による分解だけでなく、化学的な分解も受けることが示唆された。

土壌中におけるフェノキサニルの想定代謝分解経路を次頁図に示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

土壌中における代謝・分解経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

4. 水中運命に関する試験

1) 加水分解運命試験

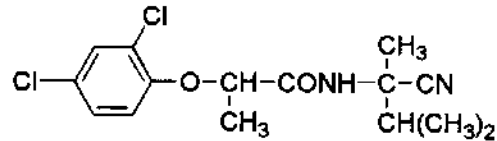
(資料 E-3)

試験機関: 日本農薬(株)

報告書作成年: 1997 年

供試化合物:

構造式:



化学名: *N*-(1-シアノ-1,2-ジメチルプロピル)-2-(2,4-ジクロロフェノキシ)プロピオンアミド

純度: %

供試水: 0.05 M フタル酸 (pH4.0)、0.05 M リン酸 (pH7.0) および 0.05 M ホウ酸 (pH 9.0) 緩衝液。窒素ガスを 5 分間通気し、濾過滅菌したのち用いた。

試験方法:

試験溶液調製: オートクレーブおよびメタノールで滅菌した試験管にフェノキサニルのアセトニトリル溶液および各緩衝液を入れ、10 ppm の試験溶液を調製した(アセトニトリルの濃度は 0.5%)。

試験条件: 恒温水槽上部をアルミホイルで覆うことにより遮光し、50 °C で試験した。

試験期間: 120 時間

分析法:

結果: 50 °C での各緩衝液中でのフェノキサニルの残留量を下表に示した。

pH	フェノキサニル残留量(ppm)		フェノキサニル 残存率(%)
	0 時間	120 時間	
4.0	10.00	10.35	103.5
7.0	9.89	10.19	102.9
9.0	10.19	9.97	97.9

フェノキサニルはいずれの緩衝液中でも 50 °C、120 時間後において添加濃度の 10% 以上の減少は認められなかった。

推定半減期: 1 年以上

以上の結果から、フェノキサニルは pH4.0、7.0 および 9.0 において安定であり、半減期は 1 年以上と予測された。OECD ガイドライン 111 に従って更なる試験は実施しなかった。

2) 水中光分解運命試験

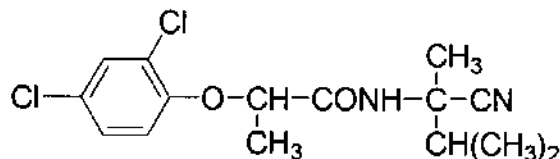
(資料 E-4)

試験機関 : 日本農薬(株)

報告書作成年 : 1997 年

供試標識化合物 :

構造式 :



化学名 :

(以下 標識フェキサニル)

比放射能 : GBq/mmol (mCi/mmol)

放射化学的純度 : %

供試水 : 蒸留水 (pH 5.7) および自然水 (河川名: 石川 / 大阪府河内長野市滝畑、採取後 1 ヶ月以内に使用、pH7.5)。濾過滅菌して用いた。

光源 : キセノン - アークランプ、光学フィルター (300 nm 以下カット) を使用。

光強度 : 8189.4 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$ (波長範囲 280~800 nm)

試験方法 :

試験溶液調製 : 標識フェキサニルのアセトニトリル溶液を供試水に加え、15.0 ppm の試験溶液を調製した (アセトニトリル濃度は 0.2 %)。

光照射 : 試験溶液をガラス製容器に入れ、石英ガラス製の蓋をし、25 °C の水槽に静置し、光を照射した。アルミホイルで覆った容器を暗所対照区とした。

照射時間 : 0、48、96 および 168 時間 (暗所対照区は 168 時間) 照射した。

分解物の分析 :

半減期の算出 : 添加放射エネルギーに対する残存率および照射時間を用いて最小二乗法により光分解定数を求め、算出した。

結果 :

分解物の分析 : 分析結果を次頁に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

分解物	記号	添加放射能に対する割合(%)									
		蒸留水					自然水				
		照射区				対照区	照射区				対照区
		0時間	48時間	96時間	168時間	168時間	0時間	48時間	96時間	168時間	168時間
フェノキサニル	A	98.2	95.5	92.4	89.0	99.4	98.9	97.6	92.4	88.4	98.2
合計		98.2	97.3	94.8	92.9	99.4	99.0	98.2	94.3	91.6	98.2

ND : 検出されなかった

TLC においてフェノキサニルおよび原点以外の顕著なスポットは検出されなかった。
 原点物質は経時的に増加しているが何れの標準物質とも一致しなかった。

フェノキサニルの半減期；光照射による半減期を下表に示す。

供試水	半減期(時間)	
	光照射区	暗所対照区
蒸留水	1165	>168
自然水	984	>168

以上の結果から、フェノキサニルの水中光分解半減期は、蒸留水で 1165 時間(49 日)および自然水で 984 時間(41 日)と算出された。何れの供試水においても添加量の 10 %を超える分解生成物は無かった。

(申請者注:

)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

5. 土壌吸着性試験

1) 土壌吸着性試験

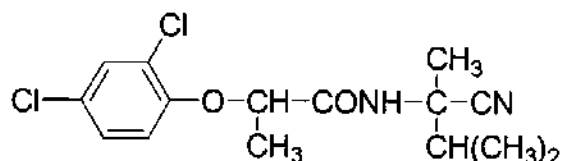
(資料 E-5)

試験機関: 日本農業(株)

報告書作成年: 1997 年

供試標識化合物 :

構造式 :



化学名 :

(以下 標識フェキサニル)

比放射能 ; GBq/mmol (mCi/mmol)

放射化学的純度 ; %

供試土壌 : 下表に示す吸着試験用水田土壌を用いた。

土壌群名	褐色低地土	黒ボク土	灰色低地土	灰色低地土
採取場所	北海道立上川 農業試験場 (北海道上川郡比布町)	(財)日本植物調節 剤研究協会 研究所圃場 (茨城県牛久市)	(財)日本植物調節 剤研究協会 鹿児島試験地 (鹿児島県鹿児島市)	日本農業(株) 総合研究所圃場 (大阪府河内長野市)
土性	軽塩土	軽塩土	砂壤土	埴壤土
砂(%)	44.0	39.8	71.7	56.5
シルト(%)	30.4	24.0	13.6	23.9
粘土(%)	25.6	36.2	14.7	19.6
有機炭素含有率 (%)	4.92	2.83	2.13	1.42
pH H ₂ O	5.5	6.4	5.3	5.6
KCl	5.4	5.7	5.5	5.1
陽イオン交換容量 (meq/100g)	22.0	22.9	8.9	12.0
リン酸吸収係数	1,140	920	430	—
粘土鉱物の種類	モンモリロナイト カオリン鉱物 クロライト	アロフェン、 ハロイサイト	アロフェン、 ハロイサイト	—

— : 測定せず

試験方法 :

試験溶液 ; 40、200、1000 および 5000 ppm の 標識フェキサニルのアセトニトリル溶液

吸着操作 ; 土壌 3 g(乾土相当)に蒸留水 3 mlを加え一晚室温で静置した。これに 0.01M 塩化カルシウム溶液 30 mlを加え、水層の初期濃度が 0.04、0.2、1 および 5 ppm となるよ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

うに各濃度の 標準フェノキサニルの試験溶液を 30 μ l 添加した。25 $^{\circ}$ Cで 16 時間
(砂質埴壌土は 24 時間)振とう後、遠心分離し、土壌と上清に分離した。

分 析 法 :

平衡化時間 : 16 時間(砂質埴壌土は 24 時間)

物質収支 : 95.5~109.0 %

結 果 : フロインドリッヒの吸着等温式から土壌吸着定数を求めた。

供試土壌	1/n	K	r	OC(%)	K' _{oc}
暗色表層褐色低地土壌	0.92	22.3	1.000	4.92	454
洪積埴壌土	0.91	19.3	1.000	2.83	681
シラス混入灰褐色砂壌土	0.91	10.8	1.000	2.13	505
砂質埴壌土	0.85	9.9	1.000	1.42	697

1/n、K、r : フロインドリッヒの吸着等温式における定数項と相関係数

OC : 土壌中の有機炭素含有率

K'_{oc} : K 値を各土壌の OC で割り求めた有機炭素吸着係数

また、4 種土壌ともフェノキサニルの残存率は 94.9 % 以上であり分解は僅かであった。

以上の結果から、フェノキサニルの 4 種土壌に対する吸着係数(K)は 9.9~22.3、K'_{oc} は 454~697 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日本農業株式会社にある。

6. 生物濃縮性に関する試験

1) 魚類濃縮性試験

(資料 E-6)

試験機関: 日本農業(株)

報告書作成年: 1998 年

被 験 物 質 : フェノキサニル原体() (%)

供 試 生 物 : コイ(*Cyprinus carpio*)

一群 20 匹、体長 11.4±0.77cm(低濃度区)、11.4±0.71cm(高濃度区)、
体重 18.3±3.6g(低濃度区)、17.8±3.6g(高濃度区)、

方 法 :

暴 露 条 件 : 流水式(試験水の流水速度: 200mL/分、8 時間 20 分で水槽 1 回置換)

試 験 期 間 : 取込 59 日間(1997 年 9 月 2 日~10 月 31 日)

試 験 水 濃 度 : 低濃度区: 設定値 0.0065 mg/L、実測値 0.0043~0.0109mg/L(平均 0.0067mg/L)
高濃度区: 設定値 0.065 mg/L、実測値 0.040~0.190mg/L(平均 0.081mg/L)

試 験 水 の 調 製 : 被験物質 26 mg または 260 mg をトリエチレングリコール 2L に溶解し、さらに水 18L で希釈し、原液とした(1.3 または 13mg/L)。各原液を水で 200 倍希釈し、200mL/分で試験水槽に導入した(トリエチレングリコールの試験水中濃度: 0.5 mL/L)。

試 験 装 置 : 130L 容のガラス製水槽(試験水量 100L)

環 境 条 件 : 試験水温度は 25±2°C に保ち、常時エアレーションを行った。

観 察 及 び 測 定 : 魚の生死、症状を週 2 回観察した。試験水の温度、溶存酸素濃度および pH を週 2 回測定した。

魚体中の被験物質濃度分析: 暴露開始後 14、28、42 および 59 日に魚 2~3 尾を採取した。魚を細切後、にて粉碎抽出した。ろ液を で洗浄後、溶液を減圧濃縮し、 に転溶した。濃縮乾固後、に定容し、高速液体クロマトグラフまたはガスクロマトグラフを用いて定量した。

試験水中の被験物質濃度分析: 週 2 回試験水(低濃度区 300mL、高濃度区 100mL)を採取した。試験水を で抽出した。 を濃縮乾固後、 に定容し、高速液体クロマトグラフを用いて定量した。

結 果 :

(1) 魚体中の被験物質濃度:

試験区 (mg/L)	魚体中の被験物質濃度 (mg/kg)			
	取込期間(日)			
	14	28	42	59
0.0065	0.06	0.15	0.15	0.13
0.065	0.83	1.46	0.42	1.27

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

魚体中の被験物質濃度は、暴露開始後 28 日でほぼ定常状態に達した。魚体中濃度は、低濃度区で 0.13~0.15 mg/kg、高濃度区で 0.42~1.46 mg/kg であった。

(2) 試験水中の被験物質濃度:

試験区 (mg/L)	試験水中の被験物質濃度 (mg/L)			
	取込期間 (日)			
	14	28	42	59
0.0065	0.0086	0.0109	0.0075	0.0047
0.065	0.089	0.190	0.065	0.056

試験水中の被験物質濃度は、低濃度区で 0.0067 ± 0.0018 mg/L、高濃度区で 0.081 ± 0.038 mg/L であった。

(3) 濃縮係数:

① BCF_{ss}

試験区 (mg/L)	取込期間 (日)	魚体中濃度 (C _f)	水中濃度 (C _w)	濃縮係数 (BCF _{ss})
0.0065	14	0.06	0.0083	7.2
	28	0.15	0.0109	19.2
	42	0.15	0.0075	20.8
	59	0.13	0.0047	19.4
0.065	14	0.83	0.094	8.8
	28	1.46	0.190	13.9
	42	0.42	0.065	4.6
	59	1.27	0.056	15.7

(申請者注:

)

(4) 観察: 魚の死亡、症状は認められなかった。

以上の結果から、フェノキサニルのコイでの濃縮係数(BCF_{ss})は、0.0065mg/L 区で 7.2~20.8(平均 20)、0.065mg/L 区で 4.6~15.7(最大 16)であった。

〈代謝分解のまとめ〉

フェノキサニルの動物、植物、土壌および光による代謝分解のまとめは下記の通りである。想定代謝経路および代謝分解物の分布については、それぞれ次図および次表に示した。

1. 動物での代謝

フェノキサニルを用いて、0.5 および 50mg/kg の用量でラットに経口投与し、血中濃度推移、体内分布、排泄、胆汁排泄および代謝を調べた。

血中 T_{max} は低用量で1時間および高用量で6時間、ならびに投与後6~24時間で求めると $T_{1/2}$ は低用量で8~9時間および高用量で7~9時間であり、投与後24~168時間で求めると低用量で135~138時間および高用量で145~178時間となった。血液中放射能と血漿中放射能の比較から、血球に分布した放射能の減衰は血漿中放射能の減衰に比べ遅いことが示された。しかし、投与後120時間では放射能は極低濃度となった。投与後初期には消化管、肝臓および腎臓において放射能の高い分布が見られ、次いで肺、副腎および脂肪が高い分布を示した。しかし、投与後24あるいは120時間では、全ての臓器・組織において大きく低下しており、貯留性がないことを示していた。投与後120時間までに両投与群とも投与放射能の89.5%以上が排泄された。排泄割合は糞が尿に比べ若干多く、この傾向は投与量および雌雄に関わらず、同様であった。また、投与後48時間までに投与放射能の78.48および13.12%が胆汁および尿中に排泄され、消化管からの吸収率は92%以上と推定された。尿、胆汁、糞、血漿、肝臓および腎臓中代謝物を検索した結果、本化合物は、

へと代謝されることが明らかとなった。その他、

および

も見られた。主な代謝物は
等であった。

2. 植物での代謝

湛水状態のポットに植えた水稻に フェノキサニルを葉面処理(40g ai/10a 相当)あるいは水面処理(270g ai/10a)し、残留および代謝を調べた。葉面処理後46日の収穫期の玄米、籾殻および藁に各々0.960、17.1 および 7.12ppm、ならびに水面処理後48日の収穫期の玄米、籾殻、藁および根に各々0.115、0.307、4.31 および 3.94ppm相当の放射能が残留していた。代謝物検索の結果、フェノキサニル(A)、 および が同定された。葉面処理の玄米中放射能の大部分はAであり、 および が極微量検出され、水面処理においてもA、 および が極微量検出された。

3. 土壌での代謝

好氣的湛水状態の埴壤土および砂質埴壤土に フェノキサニルを 280g ai/10a の割合で添加し、遮光下で濃度消長および代謝分解を調べた。フェノキサニルは穏やかに減衰し、半減期は埴壤土および砂質埴壤土で各々114 および 167 日と算出された。代謝分解物として添加後 84 日に

および 生成した。203 日後には

検出された。203 日間の累積での炭酸ガス発生量は 5.5~14.6%であった。203 日後の非抽出性物質は 10.7~40.5%となり、主にフミン画分に存在した。滅菌土壌では、203 日後に添加放射能の 91%以上がフェノキサニルとして存在した。このことから土壌中でのフェノキサニルの減衰は、土壌微生物による代謝分解であることが示唆された。

また、好氣的湛水状態での土壌中半減期が 100 日を僅かに超えたことから、好氣的状態での土壌代謝分解を調べた。好氣的湛水状態と同様、フェノキサニルは半減期 98 日で緩やかに減衰した。代謝分解物として および が検出されたが、各々の生成量は %未満であった。

4. 水中での光分解

滅菌した蒸留水および自然水中 15ppm の フェノキサニルをキセノンランプで 168 時間照射すると、穏やかに分解され半減期は各々49 および 41 日と算出された。分解物として

検出されたが、添加量の であつた。

以上述べたように、フェノキサニルは動物、植物、土壌および光で代謝分解を受けた。代謝物 は動物から直接には検出されていないが、動物体内で容易に生成されることが代謝経路より予想され、主要な代謝経路は動物、植物および土壌で共通していると考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある

〈動植物、土壌および光における代謝分解経路〉

a: 動物体内中、p: 植物体内中、s: 土壌中

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(代謝分解の概要 その1)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

(代謝分解の概要 その2)

(代謝分解の概要 その3)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

フェノキサニルの開発年表