

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(12) 繁殖毒性及び催奇形性

1) 繁殖毒性

ラットを用いた繁殖試験

(資料No.6-(1)-1)

試験機関 財化学品検査協会
GLP対応
報告書作成年 1995年

検体の純度 : %

試験動物 : CD系ラット, 1群雌雄各24匹, 投与開始時約5週齢

投与期間 : F0世代; 投与開始からF1児離乳時までの19週間,
F1世代; 離乳時からF2児離乳時までの19週間。
(1993年4月9日~1993年12月15日)

方法 : 検体を0, 25, 200および2000ppmの濃度で毎週調製した。検体はアセトンに溶解しブレミクスチャーを作り, その後基礎飼料と混合した。

投与量設定の根拠;

交配・調整・選抜及び観察・検査項目: 概要を表Aにまとめた。

一般状態, 死亡率, 体重及び摂餌量; 全動物の一般状態及び生死を毎日観察した。雄動物については, 投与開始日とその後は週1回体重を測定した。雌動物については, 投与開始日, 交配前は週1回, 妊娠0, 4, 7, 14及び20日目に, また哺育0, 4, 7, 14及び21日目に体重を測定した。摂餌量は日数及びケージ当りの動物数で全摂餌量を除いたものとして表示した。7日間の全摂餌量は両性とも交配前成育期間は週ごとに, その後雄では7日間の全摂餌量は週ごとに, 雌では全摂餌量は妊娠0~7, 7~14及び14~21日日, 哺育0~7, 7~14及び14~21日目の間隔でそれぞれ表示した。交配期間中摂餌量は測定しなかった。交配及び妊娠の確認; 交配は雌が投与11週目に達した時点で, 膣垢像が発情前期を示すものを同群の雄のケージに入れて一晚雄と1:1の割合で交配させた。翌朝, 交尾確認のために膣栓ないし膣垢中の精子の存在を検査し, 交尾を確認した日を妊娠0日とした。

繁殖性に関する指標; 交配, 妊娠及び哺育時期の観察に基づき, 次の指標を算出した。

$$\text{雄交尾率} = (\text{交尾数} / \text{交配雄数}) \times 100$$

$$\text{雌交尾率} = (\text{交尾数} / \text{交配雌数}) \times 100$$

$$\text{妊娠率} = (\text{妊娠数} / \text{交尾雌数}) \times 100$$

$$\text{出産率} = (\text{正常出産数} / \text{妊娠雌数}) \times 100$$

$$\text{着床数} = (\text{着床痕数} - \text{生存児数}) / (\text{着床痕数}) \times 100$$

$$\text{産児数} = \text{親動物剖検時に各性について算定}$$

$$\text{性比} = \text{雄の胎児数} / \text{胎児総数}$$

$$\text{哺育0, 4, 21日の生存率} = (\text{哺育1, 4, 21日の生存児数} / \text{生存産児数}) \times 100$$

性周期; 雌について投与10週目から1週間以上膣垢を採取し性周期を検査した。

精子検査; F0動物の各群10匹の雄及び交配相手の雌を妊娠させなかった雄について, 精巢上体の精子の数及び形態を検査した。精子数は, 精巢上体尾部ないし精巢上体尾部1g当りで表示した。精子の形態は動物当たり200匹の精子中の正常精子の割合で表示した。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

病理組織学的検査；児動物離乳後，全ての動物を安楽死させ剖検した。脳，下垂体，精巣，精巣上部，前立腺，精囊腺，卵巣，子宮，胸腺，眼球，甲状腺，心臓，大動脈，肺，肝，腎，脾，副腎，胃，脾，腸，凝固腺，膣，膀胱，乳腺及び肉眼的異常部位を採取し保管した。これらの内，脾，子宮，膣，卵巣に関しては全動物を，精巣，精巣上部，前立腺，精囊腺，下垂体に関しては，交配相手が非妊娠であった動物，あるいは交配相手が分娩中に死亡した動物について顕微鏡学的検査を実施した。

臓器重量；F1 児離乳後，全ての動物を安楽死させ剖検した。脳，下垂体，精巣，精巣上部，前立腺，精のう腺，卵巣及び子宮については湿重量を測定した。

表A

世代	期間 (週間)	作業手順	試験項目
F0	育成(10)		体重及び摂餌量を週1回測定した。
	交配(3)	雌雄1対1で交配。交尾は膣栓または精子で確認し，その日を妊娠0日とした。	交配状況の観察。1週間性周期を観察した。
	妊娠(3)		体重を雄は週に1回，雌は妊娠0, 7, 14, 21日に測定した。
	出産(F1)		出産状況の観察。 生産児数，分娩日，性別，一般状態の観察。 同腹生存児体重測定。
	哺育(3)	出産後4日に各腹児数を各性1ないし2匹，F1世代用に雌雄各24匹ずつ選抜した。	哺育0, 7, 14及び21日に母動物の体重を測定した。 哺育0, 4, 7, 14及び21日に生存児数を数えて体重を測定した。また，哺育児にみられた異常，一般状態の変化を毎日記録した。 死亡児と哺育4日に屠殺した児動物について肉眼的病理検査を行った。 継代用以外の児動物を屠殺し，肉眼的病理検査を行った。
	離乳	F1離乳後，約1週間でF0を再交配し，F1と同様の手順でF1を得た。	F0親動物について肉眼的病理検査と臓器重量の測定及び生殖器官及び標的臓器の病理組織学的検査を行った。精子検査もおこなった。 (F0世代に準ずる。)
F1	育成(12)	(F0世代に準ずる。)	(F0世代に準ずる。)
	交配(3)		(F0世代に準ずる。)
	妊娠(3)		
	出産		

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

世代	期間 (週間)	作業手順	試験項目
F1	哺育(3)	(F0 世代に準ずる。)	全親動物と児動物については肉眼的病理検査を行った。親動物については臓器重量の測定と生殖器官、標的臓器の病理組織学的検査も行った。
	離乳		
F2			

結果：

一般状態；<F0 世代>雄では交配後に 25ppm 群で 2 例，2000ppm 群で 1 例，雌では妊娠期間中に 25ppm 群でまた哺育期間中に 200ppm 群でそれぞれ 1 例の死亡が認められた。これらの投与群の生存率はいずれも対照群との間に差は認められなかった。

交配前成育期間では，雄で紅涙が 0，25，200 及び 2000ppm 群でそれぞれ 3，8，1 及び 1 例に，鼻出血がそれぞれ 2，5，1 及び 1 例に認められた。また，上切歯の変形が 0，25 及び 2000ppm 群でそれぞれ 1，5 及び 1 例に，上顎の変形が各群で 1 例ずつ認められた。上切歯の欠損が 0 及び 25ppm 群でそれぞれ 1 例ずつ認められた。同期間に雌では，紅涙が 0，25 及び 2000ppm 群でそれぞれ 1，1 及び 2 例に，鼻出血が 0 及び 25ppm 群でそれぞれ 1 例ずつに認められた。上切歯の変形が 25 及び 2000ppm 群でそれぞれ 1 例ずつに，上顎の変形が 25ppm 群で 1 例に，創傷が対照群で 1 例認められた。

繁殖期間では，雄で紅涙が 0，25，200 及び 2000ppm 群でそれぞれ 3，7，2 及び 2 例に，鼻出血がそれぞれ 1，3，1 及び 1 例に認められた。上切歯の変形が 0 及び 25ppm 群でそれぞれ 1 及び 5 例に，上顎の変形が 0，25，200 及び 2000ppm 群でそれぞれ 2，3，及び 1 例に，上切歯の欠損が 25 及び 2000ppm で 2 及び 1 例に認められた。

妊娠期間では，雌で紅涙が 0 及び 25ppm 群でそれぞれ 1 及び 2 例に，鼻出血がそれぞれ 1 例ずつに認められた。上切歯の変形が 0，25 及び 2000ppm 群でそれぞれ 1，2 及び 1 例に，上顎の変形が 25ppm 群で 2 例に認められた。

哺育期間では，雌で紅涙が 0 及び 25ppm 群でそれぞれ 1 例ずつに，鼻出血が 200 及び 2000ppm 群でそれぞれ 1 例ずつに認められた。上切歯の変形が 0，25 及び 2000ppm 群でそれぞれ 1 例ずつに，上顎の変形が 25ppm 群で 1 例に認められた。

これらの変化の出現頻度は対照群と投与群で差はなく検体投与の影響ではないと判断された。

<F1 世代>雄では対照群で交配前成育期間に 2 例の死亡が認められた。雌では 200ppm 群で哺育期間に 1 例の死亡が認められた。投与群の生存率はいずれも対照群との間に差は認められなかった。

交配前成育期間では，雄で紅涙が 0，25，200 及び 2000ppm 群でそれぞれ 2，2，1 及び 3 例に，鼻出血が 0，25 及び 2000ppm 群でそれぞれ 2，1 及び 2 例に認められた。上切歯の変形が 0，25，200 及び 2000ppm でそれぞれ 2，1，1 及び 2 例に，上顎の変形が 0，25 及び 2000ppm 群でそれぞれ 2，1 及び 1 例に認められた。その他対照群で被毛粗剛が 1 例に認められた。

雌では紅涙が 0，25，200 及び 2000ppm 群でそれぞれ 2，2，1 及び 3 例に，鼻出血及び上顎の変形が対照群でそれぞれ 1 例ずつに，上切歯の変形が 25ppm 群で 1 例認められた。

繁殖期間では，紅涙が 0，25，200 及び 2000ppm 群でそれぞれ 2，1，2 及び 2 例に，上切歯の変形がそれぞれ 2，1，1 及び 2 例に，上顎の変形が 0，25 及び 2000ppm 群でそれぞれ 1 例

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

ずつに、血尿が 25 及び 2000ppm 群でそれぞれ 4 及び 1 例認められた。その他、対照群で鼻出血、被毛粗剛及び削瘦がそれぞれ 1 例ずつに認められた。

妊娠期間では、雌で紅涙が 0, 25 及び 200ppm 群でそれぞれ 1, 2 及び 1 例に、上切歯の変形が対照群で 1 例に認められた。

哺育期間では、雌で紅涙が 25 及び 200ppm 群でそれぞれ 2 及び 1 例に、上切歯の変形が 25 及び 2000ppm 群でそれぞれ 2 及び 1 例に認められた。その他、左肩腫瘍が 200ppm 群で 1 例に認められた。

これらの変化の出現頻度は対照群と投与群で差はなく検体投与の影響ではないと判断された。

<F1 児動物> 出生日死亡が 0, 25, 200 及び 2000ppm 群でそれぞれ 7, 5, 3 及び 9 例、生後 1~4 日までの死亡が 0, 1, 5 及び 2 例で認められ、200ppm 群では対照群に比べ有意差が認められた。しかし、いずれの群においても他の項目に変化は認められず、生後 5~21 日までの期間でもいずれの群でも異常は認められなかった。

<F2 児動物> 出生日死亡が 0, 25, 200 及び 2000ppm 群でそれぞれ 1, 10, 7 及び 16 例に認められ全ての投与群で有意差が認められた。また、生後 1~4 日までの死亡が 6, 4, 4 及び 11 例で認められた。しかし、いずれの群においても他の項目に変化は認められず、生後 5~21 日までの期間でもいずれの群でも異常は認められなかった。

体重変化；<F0 世代> 雄では、25 及び 200ppm 群では交配前成育期間及び繁殖期間の全ての投与期間を通して対照群と同様の体重推移であった。2000ppm 群では投与 7 週目以降で増加抑制傾向が認められた。雌では 25 及び 200ppm 群では交配前成育期間、妊娠期間及び哺育期間の全ての投与期間を通して対照群と同様の体重推移であった。2000ppm 群では投与 6 週目以降で増加抑制傾向が認められた。

<F1 世代> 雄では、投与 0 週目における 25ppm 群の高値を除き 25 及び 200ppm 群では交配前成育期間及び繁殖期間の全ての投与期間を通して対照群と同様の体重推移であった。2000ppm 群では全ての投与期間で増加抑制傾向が認められた。雄の F1 動物選抜時体重に基づいた体重増加量は 2000ppm 群で投与期間中有意な低値を示した他に検体投与に関連した影響は認められなかった。雌では投与 0 及び 1 週目における 25ppm 群の高値を除き 25 及び 200ppm 群では全ての投与期間を通して対照群と同様の体重推移であった。2000ppm 群では全ての投与期間で体重の低値が認められた。雌の F1 動物選抜時体重に基づいた体重増加量は 2000ppm 群で投与期間中有意な低値あるいは低値傾向を示した他に検体投与に関連した影響は認められなかった。

<F1 児動物> 25 及び 200ppm 群では雌雄とも対照群と同様の体重推移であった。2000ppm 群では生後 14 及び 21 日目で対照群と比べ有意な増加抑制ないし抑制傾向が認められた。

<F2 児動物> 25 及び 200ppm 群では雌雄とも対照群と同様の体重推移であった。2000ppm 群の雄では生後 14 及び 21 日目に有意な増加抑制ないし抑制傾向が雌で生後 21 日目に増加抑制傾向が認められた。

摂餌量；F0 世代の雄では、全ての投与期間を通していずれの投与群でも対照群と同様の摂餌量であった。F1 世代の繁殖期間で雄の 25 及び 200ppm 群で散発的に有意な高値を、また 2000ppm 群では投与 1 及び 2 週目に有意な低値を示した。また、雌の F0 世代においても 2000ppm 群では対照群と比べ有意な低値を示した。その他は対照群と同様であった。雌の F1 世代では 25ppm 群で投与 1 週目に有意な高値を、2000ppm 群で低値ないし低値傾向を示した。これらの変化は散発的であり、雌雄ともに F0 及び F1 世代に共通した変動が認められなかったことより、毒性的に意義のない変化と考えられた。その他に対照群と比べて変化は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

検体摂取量；試験期間を通し、検体摂取量は、25, 200 および 2000ppm の F0 世代雄でそれぞれ 1.60, 12.57, 125.95 mg/kg/日、F1 世代雄で 1.80, 14.46, 154.08 mg/kg/日であった。F0 世代雌で 1.82, 14.56, 143.19 mg/kg/日、F1 世代雌で 1.99, 15.74, 164.48 mg/kg/日であった。

繁殖性に関する指標；<F0 世代>性周期、交尾率、妊娠率、出産率、着床数、平均産児数、性比及び哺育児生存率に投与に関連した影響は、いずれの用量においても認められなかった。妊娠期間については 200ppm 以上の投与群で対照群と比べ有意な延長が認められた。

<F1 世代>F0 世代で認められた妊娠期間の延長を含め、全ての観察項目で対照群との差は認められなかった。

性周期；いずれの用量においても性周期への影響はなかった。

精子検査；いずれの用量いずれの精子検査項目においても検体投与の影響は認められなかった。

臓器重量；<F0 世代>雄ではいずれの臓器重量についても対照群との差は認められなかった。雌では 2000ppm 群で脳重量、子宮重量及び卵巣重量が対照群と比べ有意な低値を示した。また、同群で下垂体対体重比が対照群と比べて有意な高値を、子宮及び卵巣の対体重比が有意な低値を示した。これらの変化は軽度であり、関連する病理所見も認められないことから毒性学的意味はないと考えられる。その他に対照群との差は認められなかった。

<F1 世代>雄の 2000ppm 群で脳重量が有意な低値を示し、同群の下垂体、精巣及び精嚢腺の対体重比が対照群に比べ有意な高値を示した。雌では 2000ppm 群で脳重量、子宮重量及び卵巣重量が対照群と比べ有意な低値を示した。また、同群で脳の対体重比が対照群と比べて有意な低値を、子宮及び卵巣の対体重比が有意な低値を示した。これらの変化は軽度であり、関連する病理所見も認められないことから毒性学的意味はないと考えられる。その他に対照群との差は認められなかった。

肉眼的病理検査；<F0 世代>雄の 200ppm 以上の投与群で脾の黒色化が認められ、2000ppm 群では対照群と比べ有意に増加した。雌においても 2000ppm 群で脾の黒色化の発生頻度が有意に増加した。その他認められた、すべての肉眼的病理所見は自然発生的変化であり、検体投与と関連していないと考えられた。

<F1 世代>雄では 2000ppm 群で脾の黒色化（非常に軽度）が 2 例認められたが、統計学的有意差は認められなかった。雌では 200ppm 以上の投与群で脾の黒色化が認められ、2000ppm 群では対照群と比べ有意に増加した。その他認められた、すべての肉眼的病理所見は自然発生的変化であり、検体投与と関連していないと考えられた。

<F1 児動物>検体投与の影響は認められなかった。

<F2 児動物>検体投与の影響は認められなかった。

病理組織学的検査；<F0 世代>雄ではうっ血の発生頻度が 200ppm 以上の投与群で有意に増加し、軽度の髄外造血亢進が 2000ppm で有意に増加、ヘモジデリン貪食細胞が 2000ppm 群で有意に増加した。雌でも脾の軽度のうっ血の発生頻度が 2000ppm 群で有意に増加し、軽度の髄外造血亢進が 200ppm 以上の投与群で有意に増加、軽度のヘモジデリン貪食細胞が 2000ppm 群で有意に増加した。また、腫の扁平上皮の円柱化の発生頻度が 2000ppm 群で有意に増加した。その他に対照群と有意差が認められた所見はなかった。

<F1 世代>雄では対照群と有意差が認められた所見はなかった。雌では脾の軽度のうっ血の発生頻度が 2000ppm 群で有意に増加し、腫の扁平上皮の円柱化の発生頻度が 2000ppm 群で有意に増加した。その他に対照群と有意差が認められた所見はなかった。

以上の結果より、2 世代にわたって本剤を飼料中に混入して投与した結果、200ppm 以上の群の雌雄にお

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

いて脾の髄外造血亢進及びヘモジデリン貪食細胞の増加が、2000ppm 群で体重増加抑制及び脾のうっ血の増加が認められた。以上の結果から、親動物に関する無影響量 (NOEL) は25ppm (雄で 1.6~1.8 mg/kg 体重/日, 雌で 1.8~2.0mg/kg/日) であり、児動物に関する無影響量及び繁殖毒性に関する無影響量は2000ppm (雄で 126~143 mg/kg 体重/日, 雌で 154~164 mg/kg 体重/日) であると判断された。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

表 B①：

世代		親:F0 児:F1				親:F1 児:F2												
投与量(ppm)		0	25	200	2000	0	25	200	2000									
動物数		雌 24	24	24	24	24	24	24	24									
		雄 24	24	24	24	24	24	24	24									
親動物	一般状態	-	検体投与による影響は認められなかった。				-	検体投与による影響は認められなかった。										
	死亡数	雄	0	2	0	1	2	0	0	0								
		雌	0	1	1	0	0	0	1	0								
	体重	雄	-	検体投与による影響は認められなかった。				-	検体投与による影響は認められなかった。									
	体重	交配前成育期間	雌	-	検体投与による影響は認められなかった。	投与9~10週目で有意に減少	-	検体投与による影響は認められなかった。	-	試験期間中有意に減少								
											妊娠期間中	-	検体投与による影響は認められなかった。	妊娠0及び7日に有意に減少	-	検体投与による影響は認められなかった。	-	試験期間中有意に減少
	体重変化	雄	-	検体投与による影響は認められなかった。		増加抑制傾向	-	検体投与による影響は認められなかった。		増加抑制傾向								
		雌	-	検体投与による影響は認められなかった。		増加抑制傾向	-	検体投与による影響は認められなかった。		増加抑制傾向								
	摂餌量	雄	-	検体投与による影響は認められなかった。				-	検体投与による影響は認められなかった。									
	雌	-	検体投与による影響は認められなかった。				-	検体投与による影響は認められなかった。										
検体摂取量(mg/kg 体重/日)*	雄	-	1.60	12.57	125.95	-	1.80	14.46	154.08									
	雌	-	1.82	14.56	143.19	-	1.99	15.74	164.48									
最終体重(g)*	雄	517	502	507	475	544	553	558	494 ↓									
	雌	313	318	324	307	321	320	317	290									
臓器重量*																		
脳(g)	雄	2.08	2.09	2.07	2.07	2.14	2.11	2.13	2.02 ↓									
	雌	1.92	1.92	1.91	1.86 ↓	1.90	1.90	1.92	1.84 ↓									
脳 対体重比(%)*	雄	0.40	0.41	0.41	0.43	0.40	0.39	0.38	0.41									
	雌	0.60	0.60	0.60	0.63	0.59	0.59	0.60	0.64 ↑									
下垂体(g)*	雄	14.1	13.7	13.9	13.5	14.5	14.4	14.7	14.8									
	雌	17.1	18.7	18.9	18.6	18.0	17.6	18.7	17.8									
下垂体 対体重比(%)*	雄	0.00269	0.00269	0.00274	0.00279	0.00266	0.00259	0.00264	0.00301 ↑									
	雌	0.00535	0.00585	0.00595	0.00627 ↑	0.00562	0.00553	0.00586	0.00618									
精巣*	雄	3.35	3.41	3.42	3.42	3.64	3.64	3.67	3.54									
精巣 対体重比(%)*		0.65	0.67	0.67	0.71	0.67	0.66	0.66	0.72 ↑									
精巣上体*		1.29	1.32	1.29	1.28	1.34	1.28	1.31	1.23									
精巣上体 対体重比(%)*		0.25	0.26	0.25	0.26	0.25	0.23	0.23	0.25									
精囊腺*		2.03	1.95	1.91	2.03	1.98	1.90	2.00	2.01									
精囊腺 対体重比(%)*		0.39	0.38	0.37	0.42	0.36	0.34	0.36	0.41 ↑									
前立腺*		1.06	1.04	1.04	0.94	1.05	1.01	1.07	0.98									
前立腺 対体重比(%)*		0.21	0.20	0.21	0.20	0.19	0.18	0.19	0.20									
子宮*		0.40	0.48	0.38	0.23 ↓	0.42	0.45	0.42	0.26 ↓									
子宮 対体重比(%)*		0.13	0.15	0.12	0.08 ↓	0.13	0.14	0.13	0.09 ↓									
卵巣*	雌	95.1	91.6	91.3	71.5 ↓	99.8	101.1	96.6	72.2 ↓									
卵巣 対体重比(%)*		0.02985	0.02868	0.02893	0.02416 ↓	0.03108	0.03153	0.03028	0.02515 ↓									

*: 各群の平均値

Dunnnett, Scheffe の検定。↓: P<0.05, ↑: P<0.01

(一般状態, 剖検所見, 組織所見, 死亡率, 異常性周期を示す動物の出現頻度, 交尾率, 妊娠率, 出産率, 児動物の性比についてはχ²乗件検定ないし Fischer の直接確率法, 精巣上体内精子の正常率及び児動物の生存率は Kruskal-Wallis の検定を用いた。)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

表 B② :

世代		親:F0 児:F1				親:F1 児:F2			
投与量(ppm)		0	25	200	2000	0	25	200	2000
動物数	雄	24	24	24	24	24	24	24	24
	雌	24	24	24	24	24	24	24	24
親動物	肉眼的病理検査								
	脾 黒色化(±)	0/24	0/24	1/24	10/24 ††	0/24	0/24	0/24	2/24
	脾 黒色化(+)	0/24	0/24	0/24	4/24 †	0/24	0/24	0/24	0/24
	副脾	0/24	0/24	0/24	0/24	1/24	1/24	1/24	3/24
	脾 黒色化(±)	0/24	0/24	0/24	0/24	0/24	0/24	3/24	1/24
	脾 黒色化(+)	0/24	0/24	0/24	4/24	0/24	0/24	0/24	15/24 ††
	脾 黒色化(++)	0/24	0/24	0/24	16/24 ††	0/24	0/24	0/24	0/24
	脾 腫大(±)	0/24	0/24	0/24	0/24	0/24	0/24	0/24	2/24
	脾 腫大(+)	0/24	0/24	0/24	0/24	0/24	0/24	1/24	0/24
	副脾	0/24	0/24	0/24	0/24	0/24	1/24	0/24	2/24
	病理組織学的検査								
	脾 うっ血(+)	5/24	1/24	18/24 †	13/24 †	5/24	3/24	0/24	6/24
	脾 ヘモシテリン 貪食細胞増加(+)	8/24	9/24	9/24	17/24 †	0/24	1/24	0/24	4/24
	脾 ヘモシテリン 貪食細胞増加(++)	0/24	0/24	0/24	2/24	0/24	0/24	0/24	0/24
	脾 髄外造血亢進 (+)	0/24	0/24	1/24	9/24 †	0/24	1/24	2/24	4/24
	脾 うっ血(+)	9/24	8/24	8/24	23/24 †	6/24	3/24	8/24	20/24 †
	脾 ヘモシテリン 貪食細胞増加(+)	9/24	7/24	11/24	16/24 †	0/24	0/24	1/24	3/24
	脾 髄外造血亢進 (+)	0/24	0/24	4/24 †	20/24 †	2/24	0/24	3/24	5/24
	膈 扁平上皮 円柱化(±)	1/24	0/24	0/24	0/24	0/24	0/24	0/24	1/24
膈 扁平上皮 円柱化(+)	2/24	2/24	5/24	8/24 †	2/24	1/24	2/24	11/24 †	
膈 扁平上皮 円柱化(++)	0/24	0/24	0/24	10/24 †	0/24	1/24	1/24	5/24 †	
性周期(正常動物 の割合-%)*	雌	95.8	95.8	100.0	95.8	95.8	95.8	100.0	95.8
精子検査									
精子数/精巢上体 尾部当り*	雄	155.7	164.3	157.1	157.2	168.0	153.2	167.4	136.3
形態 (正常精子%)*		96.6	96.3	96.8	98.1	98.5	98.6	98.5	98.8
交尾率(%)*	雄	100	100	100	100	95.5	100	100	95.8
	雌	100	100	100	100	95.8	100	100	95.8
妊娠率(%)*	雌	100	100	95.8	100	95.7	91.7	95.8	95.7
出産率(%)*		100	100	95.7	100	100	100	100	100
妊娠期間(日)*		21.6	21.6	22.1 †	22.1 †	21.9	22.0	21.9	22.0
着床数*		14.1	14.7	14.8	13.5	14.4	14.5	13.9	12.8
出産時生存率(%)*		97.8	98.7	99.0	97.1	99.7	97.0	97.9	94.0

*: 各群の平均値

χ²乗検定ないし Fisher の直接確率法 †: P<0.05, ††: P<0.01, †††: P<0.001

(一般状態, 剖検所見, 組織所見, 死亡率, 異常性周期を示す動物の出現頻度, 交尾率, 妊娠率, 出産率, 児動物の性別については χ²乗検定ないし Fisher の直接確率法, 精巢上体内精子の正常率及び児動物の生存率は Kruskal-Wallis の検定を用いた。)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

表 B③ :

世代		親:F0 児:F1				親:F1 児:F2				
投与量(ppm)		0	25	200	2000	0	25	200	2000	
動物数		雄	24	24	24	24	24	24	24	
		雌	24	24	24	24	24	24	24	
児動物	産児数*		13.6	14.3	13.9	12.5	13.8	13.9	12.4	12.1
	死産児数(0日) (1-4日)		7	5	3	9	1	10 ↑	7 ↓	16 ↑↑
			0	1	5 ↓	2	6	4	4	11
	性比(雄/胎児総数)*		0.515	0.459	0.459	0.525	0.498	0.528	0.484	0.498
	同腹生存児体重(g)*									
	0日	雄	6.4	6.2	6.5	6.6	6.5	6.5	6.6	6.5
		雌	5.9	5.9	6.1	6.2	6.1	6.2	6.1	6.2
	4日	雄	10.3	10.1	10.7	10.6	10.4	11.0	11.1	10.9
		雌	9.5	9.7	10.2	10.0	9.9	10.4	10.5	10.7
	7日	雄	17.4	16.9	17.8	17.5	16.9	18.0	17.9	17.5
		雌	16.2	16.1	16.9	16.5	16.3	17.2	17.1	17.2
	14日	雄	34.4	33.8	34.2	32.3	34.8	35.1	35.8	32.9
		雌	32.6	32.8	32.8	30.8	33.5	33.8	34.5	32.4
21日	雄	55.9	54.6	55.9	50.1	55.7	57.9	58.5	51.8	
	雌	52.1	52.4	53.0	47.0	52.7	55.0	55.6	50.2	
4日生存率(%)*			99.4	98.7	97.6	93.3	95.8	97.3	98.2	94.7
21日生存率(%)*			100	100	100	100	100	100	100	100
肉眼的病理検査			-	検体投与による影響は認められなかった。				-	検体投与による影響は認められなかった。	

*: 各群の平均値

χ² 2乗検定ないし Fisher の直接確率法 ↓: P<0.05, ↑: P<0.01, ↑↑: P<0.001

(一般状態, 剖検所見, 組織所見, 死亡率, 異常性周期を示す動物の出現頻度, 交尾率, 妊娠率, 出産率, 児動物の性比については χ² 2乗検定ないし Fisher の直接確率法, 精巣上体内精子の正常率及び児動物の生存率は Kruskal-Wallis の検定を用いた。)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(2)ラットにおける催奇形性試験

[資料No.6-(2)]

試験機関: Argus Research Laboratories,
Inc. (米国) [GLP対応]

報告書作成年: 1991年

検体の純度: %

試験動物: Cr1:CD[®]BR雌ラット (開始時約12週齢、体重; 175~224g)
1群25匹

試験期間: 妊娠期間20日間 [交配開始日; 1990年12月24日、帝王切開終了日; 1991年1月17日]

方法: 検体を0.5%CMC-Na溶液に懸濁し、0(対照)、50、250及び1000mg/kgを妊娠6日から妊娠15日までの10日間、毎日投与前の体重に基づいてそれぞれ10ml/kgの割合で経口投与した。対照群には0.5%CMC-Na溶液を同様に投与した。なお、膣栓または膣洗浄中に精子が認められた日を妊娠0日とした。

投与量設定根拠:

試験項目:

親動物; 一般状態及び生死を毎日観察し、体重は妊娠0、6~16及び20日に測定した。また、妊娠0及び6~20日の摂餌量を測定した。動物は妊娠20日に屠殺・剖検し、黄体数を数え、妊娠子宮重量を測定した。子宮については着床数、生存胎仔数、死亡胎仔数及び吸収胚数を調べた。

胎仔動物; 体重を測定し、性別及び外表異常を調べた。その後、各腹の約1/2については内臓検査を、残りはアリザリン・レッドS染色後骨格検査を行った。

$$\text{妊 娠 率 (\%)} = \text{妊娠雌動物数} / \text{交尾雌動物数} \times 100$$

$$\text{着 床 率 (\%)} = \text{着床数} / \text{黄体数} \times 100$$

$$\text{生存胎仔率 (\%)} = \text{生存胎仔数} / \text{着床数} \times 100$$

$$\text{着床後死亡率 (\%)} = \text{着床後死亡数} / \text{着床数} \times 100$$

統計学的分析; Dunnettの検定法、Fisherの直接確率法あるいはDunnの多重比較法を用いた。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

試験結果：結果を次表に示す。

親動物；試験期間を通じて死亡はなく、検体投与に起因するような症状や剖検所見も見られなかった。

検体投与に関連する所見として1000mg/kg投与群で体重増加抑制が妊娠6～9日に見られた。同群の相対摂餌量は妊娠8～9日に有意に減少し、妊娠7～8及び6～9日にも減少傾向が認められた。

50及び250mg/kg投与群で妊娠9～12日に体重増加量の有意な増加、並びに250mg/kg投与群で妊娠6～7日に摂餌量の有意な増加が認められたが、1000mg/kg投与群ではいずれも有意な増加が認められなかったことから、これらの有意な増加に検体投与との関連はないと考えられた。平均黄体数及び子宮内の観察項目に検体投与の影響はなかった。

胎仔動物；体重及び性比に検体投与の影響は認められなかった。外表観察、内臓及び骨格検査において、検体投与に起因する異常は認められなかった。

投与量 (mg/kg/日)		0	50	250	1000		
1群当り動物数		25	25	25	25		
親	一般状態	検体投与に起因する異常所見なし					
	死亡動物数	0	0	0	0		
	体重増加量 ¹⁾ (g)	42.7	45.2	46.0	38.5		
	摂餌量 ²⁾ (g/kg/日)	81.0	83.6	83.4	80.6		
	剖検所見	検体投与に起因する異常所見なし					
動物	不妊動物数	0	1	1	0		
	妊娠動物数	25(100)	24(96)	24(96)	25(100)		
	検査動物数	25	24	23 ³⁾	25		
物	着床所見 (1親動物 当り)	黄体数	19.7	18.8	20.3	18.8	
		着床数	16.6(84.3)	17.1(91.0)	17.6(86.7)	16.8(89.4)	
		生存胎仔数	15.3(92.2)	16.3(95.3)	16.8(95.5)	16.1(95.8)	
		着床後死亡	初期吸収胎数	1.3	0.8	0.8	0.7
			後期吸収胎数	0	0	0	0
	計	1.3(7.8)	0.8(4.7)	0.8(4.5)	0.7(4.2)		

1)妊娠6日目から20日目までの子宮重量を引いた補正体重増加量

2)妊娠6日目から20日目までの平均値

3)交尾確認日を誤認した1例を除外した。

()内の数値は%を示す。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

投与量 (mg/kg/日)		0	50	250	1000	
1群当り動物数		25	25	25	25	
体 重(g)	雄	3.66	3.66	3.73	3.66	
	雌	3.45	3.51	3.51	3.44	
性 比(雄%)		48.9	52.2	52.0	53.4	
検 査 胎 仔 数		383	392	387	402	
外 表 異 常	眼 偏平化 (M)	2	1	0	0	
	鼻 位置不整 (M)	1	0	0	0	
	耳 位置不整 (M)	1	0	0	0	
	顎 欠 損 (M)	1	0	0	0	
	口 口蓋裂 (M)	1	0	0	0	
	全身 浮 腫 (M)	1	0	0	0	
	検 査 胎 仔 数		186	190	186	194
内 臓 異 常	脳 側脳室と第三脳室の拡張 (M)	0	1	0	0	
	眼 小 眼 球 (M)	0	1	0	0	
検 査 胎 仔 数		197	202	201	208	
骨 格 異 常	頭蓋骨	鼻・前頭骨及び頭頂骨の不整 (M)	1	0	0	0
		鼻・切歯骨・上顎骨の短小 (M)	1	0	0	0
		下顎・蝶形骨の欠損 (R)	1	0	0	0
		鼓室輪の癒合 (R)	1	0	0	0
		小眼窩 (R)	2	0	0	0
		口蓋の化骨不全 (R)	1	0	0	0
		脊 推	胸推の椎体分岐 (R)	0	4	2
腰推椎弓の化骨不全 (R)	1		0	0	0	
肋 骨	頸肋 (V)	3	0	1	1	
胸 骨	欠損 (R)	5	2	1	0	
	化骨不全 (R)	2	5	2	3	
骨 盤	恥骨欠損 (R)	1	0	0	0	
	恥骨化骨不全 (R)	4	2	1	6	
	坐骨化骨不全 (R)	1	0	1	0	
後 肢	脛骨・腓骨の短小 (M)	0	1	0	0	
	脛骨屈曲 (M)	0	1	0	0	

M: Malformation(奇形)

V: Variation(変異)

R: Retarded Development(発達遅延)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

以上の如く、テアフェジドをラット胎子の器官形成期に経口投与した際、1000mg/kgの用量において親動物では体重増加抑制が妊娠6～9日に見られ、相対摂餌量の一過性の減少も見られた。一方、同用量において胎子の発生に対する影響は認められなかった。

従って、テアフェジドの親動物に対する最大無作用量は250mg/kg/日及び胚～胎子における最大無作用量は1000mg/kg/日であると考えられた。また、最高投与量の1000mg/kg/日においても催奇形性は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(3)カギにおける催奇形性試験

[資料No.6-(3)]

試験機関: Rohm and Haas Co.

(米國) [GLP対応]

報告書作成年: 1992年

検体の純度: %

試験動物: ニューランド・初産種雌カギ (開始時約5.5~6カ月齢、体重; 2.66~4.20kg)

試験期間: 妊娠期間29日間 [交配開始日; 1991年4月29日、帝王切開終了日; 1991年5月31日]
1群20匹

方法: 検体を0.5%メルセロース水溶液に懸濁し、0(対照)、50、250及び1000mg/kgを妊娠7日から妊娠19日までの13日間、最近時の体重に基づいてそれぞれ5ml/kgの割合で毎日経口投与した。対照群には0.5%メルセロース水溶液を同様に投与した。交尾確認日を妊娠0日とした。

投与量設定根拠:

試験項目:

親動物; 一般状態の観察を妊娠2~29日、生死の確認を妊娠2~28日にそれぞれ行い、体重は妊娠0、7、9、11、14、17、20及び29日に測定した。また、摂餌量は妊娠2~29日に毎日測定した。動物は妊娠29日に屠殺・剖検し、黄体数を数え、妊娠子宮重量を測定した。子宮については着床数、生存胎仔数、死亡胎仔数及び吸収胚数を調べた。

胎仔動物; 生存胎仔は体重を測定し、外表異常を調べた。また、全胎仔について性別の判定及び内臓検査を行い、さらにアリザリン・レッドS染色を施して骨格検査を行った。

$$\text{妊娠率}(\%) = \text{妊娠雌動物数} / \text{交尾雌動物数} \times 100$$

$$\text{着床率}(\%) = \text{着床数} / \text{黄体数} \times 100$$

$$\text{生存胎仔率}(\%) = \text{生存胎仔数} / \text{着床数} \times 100$$

$$\text{着床後死亡率}(\%) = \text{着床後死亡数} / \text{着床数} \times 100$$

統計学的分析; Dunnettの検定法、Fisherの直接確率法あるいはMann-Whitney U 検定法を用いた。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

試験結果：結果を次表に示す。

親動物；試験期間を通じて検体投与に起因する死亡や症状は見られず、体重、体重増加量及び摂餌量に対する影響も認められなかった。さらに、剖検時にも検体投与に関連のある変化は認められなかった。出産動物数、平均黄体数及び子宮内の観察項目に検体投与の影響はなかった。1000mg/kg用量での1例は妊娠9日目に死亡したが、その死因は誤投与であることが剖検で確認された。

胎仔動物；体重及び性比に検体投与の影響は認められなかった。外表観察、内臓及び骨格検査において、検体投与に起因する異常は認められなかった。

投与量(mg/kg/日)		0	50	250	1000	
1 群 当 り 動 物 数		20	20	20	20	
親	一 般 状 態	検体投与に起因する異常所見なし				
	死 亡 数	0	0	0	1 ^{a)}	
	体 重 増 加 量 ^{b)} (g)	-64.9	-78.5	-37.7	-100.4	
	摂 餌 量 ^{c)} (g/rabbit/日)	148.0	147.3	149.4	148.9	
動	剖 検 所 見	検体投与に起因する異常所見なし				
	不 妊 動 物 数	2	0	1	0	
	妊 娠 動 物 数	18(90.0)	20(100)	19(95.0)	20(100)	
	検 査 動 物 数	18	20	19	19 ^{a)}	
物	着床所見 (1親動物 当り)	黄 体 数	8.6	9.1	9.5	9.2
		着 床 数	8.1(94.2)	8.4(92.3)	8.7(91.6)	8.6(93.5)
	生 存 胎 仔 数	8.0(98.8)	7.6(90.5)	8.5(97.7)	8.2(95.3)	
	着床後死亡	初 期 吸 収 胚 数	0.1	0.6	0.2	0.3
		後 期 吸 収 胚 数	0.0	0.2	0.0	0.1
計	0.1(1.2)	0.8(9.5)	0.2(2.3)	0.4(4.7)		

a): 誤投与により妊娠9日に1例死亡。

b): 妊娠7日目から妊娠29日目までの1匹当りの補正体重増加量。

c): 妊娠7日目から妊娠20日目までの平均値。

() 内の数値は%を示す。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

投 与 量 (mg/kg/日)		0	50	250	1000		
胎 仔 動 物	検 査 胎 仔 数		144	152	162	156	
	体 重 (g)	雄	40.7	39.3	40.4	40.5	
		雌	40.4	38.6	38.2	39.7	
	性 比 (雄%)		50.4	55.5	53.1	49.8	
	外 表 異 常	頭 部	外脳症 (M)	0	0	0	1
		眼	眼瞼開裂 (M)	0	0	0	1
		体 幹	脊柱側弯症 (M)	0	0	0	1
			脊椎二分裂 (M)	0	0	0	1
			腹部浮腫 (M)	0	1	0	0
			臍ヘルニア (M)	0	0	0	1
前 肢		指端：弯曲 (M)	0	0	0	1	
		指：短縮 (M)	0	0	0	1	
骨 格 異 常		頭 骨	鼻 部：癒合 (M)	0	0	0	1
			鼻 骨：形成不全 (M)	0	0	0	1
	頭 頂 骨：形成不全 (M)		0	0	0	1	
	前 頭 骨：形成不全 (M)		0	0	0	1	
	頭頂骨間：形成不全 (M)		0	0	0	1	
	後 頭 骨：形成不全 (M)		0	0	0	1	
	後頭骨上：形成不全 (M)		0	0	0	1	
	舌 骨	舌骨体：部分化骨 (R)	7	5	3	3	
		舌骨体：未化骨 (R)	1	0	0	0	
		舌骨体：二分裂 (R)	0	1	2	0	
舌骨体：形態異常 (R)		0	0	2	0		
舌 骨：形態異常 (V)		8	4	5	2		
脊 椎	胸椎：椎体の片側化骨 (R)	0	1	0	0		
	胸椎：椎体の形態異常 (R)	0	1	0	0		
	腰椎：過多 (V)	0	1	0	0		
	腰椎：部分欠損 (M)	1	0	0	0		
常	肋 骨	発達不全 (V)	41	29	30	44	
		過多 (V)	49	80	67	74	
		化骨過多 (V)	4	3	7	1	
		分岐 (M)	1	0	0	0	
		短小 (M)	0	0	0	1	

M:Malformation(奇形)

V:Variation(変異)

R:Retarded Development(発達遅延)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

		投与量 (mg/kg/日)					
		0	50	250	1000		
胎 仔 動 物	骨 格	検査胎仔数					
			144	152	162	156	
	胸 骨	胸骨分節：部分化骨 (R)	51	54	72	71	
		胸骨分節：未化骨 (R)	10	17	16	16	
		胸骨分節：二分裂 (R)	0	1	1	0	
		胸骨分節：形態異常 (R)	1	0	0	2	
		胸骨分節：歪み (V)	2	4	3	5	
		胸骨分節：癒合 (M)	0	3	0	2	
	異 常	肩甲骨	左右の大きさ不同 (M)	0	0	0	1
		骨盤	恥骨：部分化骨 (R)	8	5	3	4
		指 骨	末節骨：形成不全 (M)	0	0	0	1
			中節骨：形成不全 (M)	0	0	0	1
		趾 骨	末節骨：形成不全 (M)	0	0	0	1
			中節骨：形成不全 (M)	0	0	0	1
	内 臓 異 常	眼	水晶体周囲：出血 (V)	5	1	0	3
			水晶体：出血 (V)	0	1	1	0
			水晶体後方：出血 (V)	0	0	1	0
			先天性白内障 (M)	0	0	0	2
			小眼球 (M)	0	0	0	1
		脳	外側脳室拡張 (M)	0	0	0	2
肝		肥大 (M)	0	1	0	0	
心		肥大 (M)	0	1	0	0	
血 管		左頸動脈起始部：不明 (V)	13	21	26	14	

M:Malformation(奇形)

V:Variation(変異)

R:Retarded Development(発達遅延)

以上の如く、テオフィンドをウサギ胎仔の器官形成期に経口投与した際、親動物及び胎仔のいずれにも検体投与の影響は認められなかった。

従って、テオフィンドの親動物及び胚～胎仔における最大無作用量は1000mg/kg/日であると考えられた。また、最高用量の1000mg/kg/日においても催奇形性は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

7. 変異原性

(1) 遺伝子突然変異原性

1) カルネキ菌を用いた復帰変異試験

[資料No.7-(1)-1]

試験機関: Rohm and Haas Co.

(米国) [GLP対応]

報告書作成年: 1991年

検体の純度: %

試験方法: ヒスチジン要求性のカルネキ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA1535及びTA1537)を用い、ラット肝から調製した薬物代謝酵素系(S-9mix)の存在下及び非存在下で、Ames等の方法を用いて変異原性を検定した。

検体はDMSOに溶解し、5000 μ g/プレートを最高処理濃度とした。

試験濃度は50~5000 μ g/プレートの範囲で5用量とした。試験は検体で3連制、溶媒対照及び陽性対照で6連制とした。

濃度設定根拠:

試験結果: 結果を次表に示した。

検体はS-9mixの存在下及び非存在下とも、5000 μ g/プレート濃度でプレート上に結晶として析出したので、IIII-は計数しなかった。2000 μ g/プレート以下の処理では、検体はS-9mixの有無にかかわらず、いずれの菌株においても復帰変異IIII-数を増加させなかった。

一方、陽性対照として用いた2-NF, SA, 9-AA及び2-AAでは、各々の検定菌株で明かな復帰変異IIII-数の増加を示した。

以上の結果より、テブフェナゾドは代謝活性化を含む本試験条件下で復帰変異誘発性を有さないものと判断された。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

薬物	5-9 mixの有無	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基置換型		フレームシフト型		
			TA100	TA1535	TA98	TA1537	
溶媒対照 DMSO	-		108, 98, 107 121, 112, 127 (112)	16, 10, 9 13, 14, 10 (12)	34, 37, 27 16, 29, 27 (28)	9, 18, 20 8, 11, 18 (14)	
7 α -フェジト*	-	50	128, 112, 133 (124)	19, 14, 23 (19)	25, 26, 33 (28)	6, 7, 8 (7)	
		200	95, 99, 119 (104)	21, 13, 13 (16)	18, 31, 29 (26)	5, 6, 9 (7)	
		500	102, 110, 97 (103)	16, 14, 17 (16)	26, 28, 20 (25)	9, 8, 10 (9)	
		2000	86, 115, 134 (112)	*, 15, 10 (13)	36, 32, 35 (34)	*, 9, * (9)	
		5000	*, *, *	*, *, *	*, *, *	*, *, *	
溶媒対照 DMSO	+		125, 107, 115 128, 120, 137 (122)	21, 10, 14 18, 23, 13 (17)	37, 35, 29 22, 37, 22 (30)	12, 4, 5 2, 6, 10 (7)	
7 α -フェジト*	+	50	110, 135, 102 (116)	17, 20, 7 (15)	30, 22, 24 (25)	6, 4, 4 (5)	
		200	106, 115, 124 (115)	15, 19, 19 (18)	37, 29, 31 (32)	8, 3, 3 (5)	
		500	127, 120, 136 (128)	21, 9, 21 (17)	31, 33, 22 (29)	10, 3, 4 (6)	
		2000	112, 121, 107 (113)	15, 13, 18 (15)	28, 25, 34 (29)	6, 9, 4 (6)	
		5000	*, *, *	*, *, *	*, *, *	*, *, *	
陽性対照	SA	-	2	887, 757, 728 704, 695, 907 (780)	593, 533, 438 500, 586, 600 (542)		
	2-NF	-	3			562, 599, 733 588, 599, 726 (635)	
	9-AA	-	100				77, 106, 187 57, 166, 111 (117)
	2-AA	+	2	1145, 1354, 1178 1434, 1315, 1428 (1309)	154, 165, 155 156, 177, 165 (162)	725, 808, 808 677, 884, 870 (795)	87, 88, 75 70, 32, 103 (76)

() は平均値、* は結晶析出のため計数せず

SA : Sodium Azide 2-NF : 2-Nitrofluorene
9-AA : 9-aminoacridine 2-AA : 2-Anthramine

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

2)大腸菌を用いた復帰変異試験

[資料No.7-(1)-2]

試験機関:(財)残留農薬研究所

[GLP対応]

報告書作成年:1992年

検体の純度: %

試験方法:トプソファン要求性の大腸菌Escherichia coli (WP2 uvrA)を用い、ラット肝から調製した薬物代謝酵素系(S-9mix)の存在下及び非存在下で、Ames等の方法を用いて変異原性を検定した。試験は3連制とし、同様の試験を2回行った。

濃度設定根拠:

試験結果:結果を次ページの表に示した。

検体は2000 μ g/プレート濃度以上でS-9mixの存在下及び非存在下とも、プレート上に結晶として析出したため、コロニーの計数は肉眼で行った。検体はS-9mixの有無にかかわらず、復帰変異II⁺数を増加させなかった。一方、陽性対照として用いたAF-2及び2-AAでは、明かな復帰変異II⁺数の増加を示した。

以上の結果より、トプソファンは代謝活性化を含む本試験条件下で復帰変異誘発性を有さないものと判断された。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

薬物	S-9 mixの有無	濃度 ($\mu\text{g}/7\text{-プレート}$)	復帰変異コロニー数/プレート	
			WP2 <u>uvrA</u>	
			第1回試験	第2回試験
溶媒対照 DMSO	-		15, 25, 13 (18)	14, 14, 16 (15)
テブフェノゾト*	-	200	17, 10, 11 (13)	17, 21, 16 (18)
		500	18, 13, 13 (15)	14, 18, 17 (16)
		1000	19, 8, 22 (16)	13, 18, 16 (16)
		2000*	14, 18, 20 (17)	18, 16, 13 (16)
		5000*	15, 14, 15 (15)	22, 16, 15 (18)
陽性対照 AF-2	-	0.04	905, 1009, 917 (944)	1337, 1231, 1219 (1262)
溶媒対照 DMSO	+		16, 21, 25 (21)	28, 14, 16 (19)
テブフェノゾト*	+	200	22, 17, 12 (17)	15, 22, 22 (20)
		500	17, 16, 11 (15)	22, 9, 14 (15)
		1000	17, 18, 17 (17)	10, 14, 14 (13)
		2000*	8, 14, 17 (13)	17, 21, 16 (18)
		5000*	19, 19, 23 (20)	10, 13, 17 (13)
陽性対照 2-AA	+	40	750, 785, 814 (783)	620, 615, 603 (613)

() は平均値 * : 結晶析出のため肉眼計数

AF-2 : 2-(2-Furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide

2-AA : 2-Anthramine

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(2) DNA損傷誘発性

1) 細菌を用いたDNA修復試験

[資料No.7-(2)-1]

試験機関:(財)残留農薬研究所

[GLP対応]

報告書作成年: 1991年

検体の純度: %

試験方法: 枯草菌 *Bacillus subtilis* の組換修復機構の野生株(H17, rec⁺)及び欠損株(M45, rec⁻)を用い、薬物代謝酵素系(S-9mix)の存在下及び非存在下で、胞子法によりDNA損傷誘発性を検定した。試験は2連制で行った。

濃度設定根拠:

試験結果: 結果を次表に示した。

検体はS-9mixの存在下及び非存在下にかかわらず、いずれの用量においても両菌株に生育阻止を示さなかった。

一方陽性対照の2-AA(S-9mix存在下)及びMMC(S-9mix非存在下)では、両菌株の間に顕著な生育阻止帯の差が認められた。また陰性対照のKM(S-9mix非存在下)では、両菌株に同程度の生育阻止帯が認められた。

以上の結果より、77'フェゾト'は代謝活性化を含む本試験条件下ではDNA損傷の誘発性を有しないものと結論された。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

薬物	S-9 mixの 有無	濃度 ($\mu\text{g}/\text{ディスク}$)	阻止帯の径(mm)		差 (mm)
			M45	H17	
溶媒対照(DMSO)	-		0	0	0
テフフェノシト*	-	100	0, 0	0, 0	0, 0
		200	0, 0	0, 0	0, 0
		400	0, 0	0, 0	0, 0
		1000	0, 0	0, 0	0, 0
		2000	0, 0	0, 0	0, 0
		4000	0, 0	0, 0	0, 0
陰性対照(KM)	-	0.1	10, 9	8, 8	2, 1
陽性対照(MMC)	-	0.01	20, 20	1, 1	19, 19
溶媒対照(DMSO)	+		0, 0	0, 0	0, 0
テフフェノシト*	+	100	0, 0	0, 0	0, 0
		200	0, 0	0, 0	0, 0
		400	0, 0	0, 0	0, 0
		1000	0, 0	0, 0	0, 0
		2000	0, 0	0, 0	0, 0
		4000	0, 0	0, 0	0, 0
陽性対照(2-AA)	+	20	5, 6	0, 0	5, 6

KM: Kanamycin

MMC: Mitomycin C

2-AA: 2-Anthramine

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

2)ラット肝細胞を用いた不定期DNA合成試験

[資料No.7-(2)-2]

試験機関:SITEK Research Laboratories

(米国) [GLP対応]

報告書作成年: 1990年

検体の純度: %

試験方法: SD系雄ラットの肝をコルチナーゼ溶液で灌流後、抽出した分離肝細胞を用い、オートラジオグラフィにより試験を実施した。

2時間培養した細胞に検体のDMSO溶液及び³H-チミジンを添加し、さらに18時間培養した。1群3枚のスライドから合計75個の細胞を調べ、DNA損傷による不定期DNA合成(³H-チミジンの取り込み)の誘導を核当りの銀粒子数で評価した。

また、各標本から核300個を選び、DNA合成の複製期にある核の割合を調べた

濃度設定根拠:

試験結果: 結果を次の表に示す。

テアフェゾドは最高濃度においても、溶媒対照と比べ、核当り平均銀粒子数の増加は認められなかった。一方、陽性対照の2-AAFでは、核当り平均銀粒子数の顕著な増加が認められた。

以上の結果より、テアフェゾドはラット肝細胞においてDNA損傷の誘発性がないものと判断された。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

第1回試験

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	核当り平均 銀粒子数	銀粒子数が 5以上の核(%)	DNA複製期 の核(%)
溶媒対照(DMSO)	—	-0.02	2.7	0.67
テフ・フェノシト	10	0.61	2.7	0.56
	20	0.43	8.0	0.78
	40	0.29	1.3	0.33
	60	0.70	5.3	0.22
溶媒対照(エタノール)	—	1.09	8.0	0.56
陽性対照(2-AAF)	10	51.30	100.0	0.33
無処理対照	—	-0.56	1.3	0.67

第2回試験

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	核当り平均 銀粒子数	銀粒子数が 5以上の核(%)	DNA複製期 の核(%)
溶媒対照(DMSO)	—	0.15	4.0	0.44
テフ・フェノシト	20	-0.79	2.7	0.33
	30	-0.49	1.3	0.44
	40	0.41	1.3	0.33
	60	-0.01	0.0	0.33
溶媒対照(エタノール)	—	-0.12	8.0	0.44
陽性対照(2-AAF)	10	52.25	100.0	0.56
無処理対照	—	-0.70	0.0	0.44

2-AAF : 2-acetylaminofluorene

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(3)染色体異常誘発性

1)フイーズ・ハスターの卵巣由来の細胞(CHO)を用いたin vitro染色体異常試験

[資料No.7-(3)-1]

試験機関:SITEK Research Laboratories

(米国) [GLP対応]

報告書作成年: 1987年

検体の純度: %

試験方法: フイーズ・ハスター卵巣由来の培養細胞(CHO K-1)を用い、ラット肝から調製した薬物代謝酵素系(S-9mix)の存在下及び非存在下で、染色体異常誘発性を検定した。

観察は1濃度あたり、100個の分裂中期像について行った。

試験は2回行った。陽性対照には、代謝活性化法では Cyclophosphamide(CP)

非代謝活性化法では Triethylenemelamine(TEM)を用いた。

濃度設定根拠:

試験結果: 結果を次表に示した。

テアフェノゾド処理による染色体異常については、S-9mixの有無によらず、特定の型の異常は認められず、異常を有する細胞の出現率にも、溶媒対照と比較して有意な増加は見られなかった。

一方、陽性対照として用いた CP及び TEMはいずれも染色体異常を有する細胞の出現率が有意に増加した。

以上の結果より、テアフェノゾドは代謝活性化を含む本試験条件下で染色体異常誘発性がないものと判断された。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

処理後時間	薬物	S-9mix の有無	濃度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	染色体異常を有する細胞数												細胞個 1当りの 異常数	異常を 有する 細胞数 (%)			
				染色体分体型					染色体型					細 粉 化	10以 上の 異常 を有 する 細胞			核 内 倍 加		
				ギ ヤ ッ プ	切 断	断 片	3 放 射 状	4 放 射 状	交 換	ギ ヤ ッ プ	切 断	断 片	二 動 原 体						環	
14 h	無処理対照	-		3	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0.02	2.0	
	溶媒対照	-		4	0	0	0	0	0	0	0	0	4	1	0	0	0	0.05	4.0	
	777E19'D	-	5	1	0	1	0	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0.06	5.0
			10	3	0	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0.03	2.0
			20	2	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2	0	0	0	0	0.04	2.0
			30	3	0	0	0	0	0	0	4	1	3	0	0	0	0	0	0.04	4.0
陽性対照 (TEM)	-	1	11	37	15	37	18	20	1	11	136	1	3	0	1	0	2.88	93*		
24 h	無処理対照	-		1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0.01	1.0	
	溶媒対照	-		1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.01	1.0	
	777E19'D	-	5	7	1	0	0	0	0	0	2	1	1	0	0	0	0	0	0.05	5.0
			10	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.01	1.0
			20	6	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0.03	3.0
			30	4	1	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0.01	1.0
陽性対照 (TEM)	-	1	2	20	7	33	9	3	1	15	62	1	0	0	11	0	2.60	76*		
14 h	無処理対照	+		6	1	0	0	0	0	0	2	1	1	0	0	0	0	0.05	5.0	
	溶媒対照	+		3	1	0	0	0	0	1	0	3	1	0	0	0	0	0.05	5.0	
	777E19'D	+	5	2	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
			10	0	1	0	0	0	0	0	1	4	0	0	0	0	0	0	0.06	5.0
			20	4	2	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0.03	3.0
			30	4	2	0	0	0	0	0	1	3	0	0	0	0	0	0	0.06	5.0
陽性対照 (CP)	+	50	8	16	7	9	2	0	0	4	41	1	0	0	0	0	0.8	55*		
24 h	無処理対照	+		7	0	1	1	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0.05	5.0	
	溶媒対照	+		3	0	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0.03	2.0	
	777E19'D	+	5	1	1	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0.04	4.0
			10	2	0	0	0	0	0	1	0	4	0	0	0	0	0	0	0.04	2.0
			20	4	2	0	0	0	0	0	1	4	2	0	0	0	0	0	0.09	8.0
			30	5	0	1	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0.03	2.0
陽性対照 (CP)	+	50	6	48	8	42	16	3	0	22	84	1	1	0	11	0	3.35	87*		

統計処理法：加二乗検定(*; $p < 0.01$)

TEM : Triethylenemelamine

CP : Cyclophosphamide

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

2)ラット骨髓細胞を用いた *in vivo*染色体異常試験 [資料No.7-(3)-2)]

試験期間:SITEX Research Laboratories

(米国) [GLP対応]

報告書作成年: 1992年

検体の純度: %

試験動物: CD系ラット (投与開始時 8~9週齢、体重; 雄230~299g、 雌205~252g)

1群雌雄各5匹

試験期間: 2日間

試験方法: 0.5%CMCに懸濁した検体を 0(対照)、500、2500及び 5000mg/kgの割合で1回強制経口投与し、屠殺1.5~4時間前に ^{3}H チチを腹腔内投与した。

投与後 6、24及び48時間に動物を屠殺し、大腿骨から骨髓を採取し、骨髓塗抹標本を作成した。これらの塗抹標本を用い、1動物当り50個の有糸分裂中期細胞について、染色体異常の有無を調べた。

また、陽性対照として、滅菌脱イソ蒸留水に溶解した Triethylenemelamine (TEM)を0.5mg/kgの割合で1回腹腔内投与し、投与後24時間に屠殺した。

試験結果: 結果を次の表に示した。

チチチチ投与による染色体異常については、ラット雌雄、投与後時間及び投与量にかかわらず、特定の型の異常は認められず、異常を有する細胞の出現率にも、溶媒対照と比較して有意な増加はみられなかった。

一方、陽性対照として用いたTEMは、ラット雌雄の投与後24時間で染色体異常を有する細胞の出現率が有意に増加した。

以上の結果より、チチチチはラットの骨髓細胞に対する染色体異常誘発性がないものと判断された。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

薬物	性別	投与後時間	投与量 (mg/kg)	染色体異常を有する細胞数											細胞個数の異常	異常を有する細胞数			
				染色体分体型					染色体型					細粉化			10以上の異常を有する細胞	倍数体	
				ギャップ	切断	断片	3放射状	4放射状	交換	ギャップ	切断	断片	二動原体						環
溶媒対照	雄	6		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
777i/9t'			500	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
			2500	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.004	1
			5000	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
溶媒対照		24		3	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0.008	2	
777i/9t'			500	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
			2500	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
			5000	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.004	1
陽性対照			0.5	0	24	30	21	9	1	0	1	0	0	0	50	0	2.34	81*	
溶媒対照		48		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
777i/9t'			500	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.004	1
			2500	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	5000		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
溶媒対照	雌	6		2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.004	1	
777i/9t'			500	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
			2500	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.004	1
			5000	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
溶媒対照		24		3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.008	2	
777i/9t'			500	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.004	1
			2500	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.008	2
			5000	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.008	2
陽性対照			0.5	0	51	43	37	10	14	0	0	8	0	1	0	81	0	3.90	134*
溶媒対照		48		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
777i/9t'			500	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.004	1
			2500	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	5000		1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.008	2	

統計処理法：χ²二乗検定 (* p < 10⁻³)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

7. 変異原性

遺伝子突然変異原性

サルモネラ菌を用いた復帰変異試験

[資料No. 7-(4)-1]

試験機関 : Rohm and Haas Co.

(米国)

報告書作成年: 1986年

検体の純度: %以上と記載

試験方法 : ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 Salmonella typhimurium (TA98, TA100, TA1535及びTA1537)を用い、ラット肝から調製した薬物代謝酵素系(S-9mix)の存在下及び非存在下で、Ames等の方法を用いて変異原性を検定した。

検体はDMSOに溶解し、5000 μ g/プレートを最高処理濃度とした。

試験濃度は50~5000 μ g/プレートの範囲で5用量とした。試験は検体で3連制とした。

試験結果 : 結果を次表に示した。

検体はS-9mixの存在下及び非存在下とも、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数を増加させなかった。

一方、陽性対照として用いた2-アミノアントラセン及び2-アセタミドフルオレンでは、各々の検定菌株で明かな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、ラブフェルトは代謝活性化を含む本試験条件下で復帰変異誘発性を有さないものと判断された。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

薬物	S-g mixの 有無	濃度 (μ g/プレート)	復帰変異コロニー数/プレート(平均値)			
			塩基置換型		フレームシフト型	
			TA100	TA1535	TA98	TA1537
溶媒対照 DMSO	+		87.5	16.8	36.6	10.8
7-フェノゾド	+	50	73.7	18.3	35.7	10.7
		200	78.7	16.3	29.3	7.7
		500	88.7	10.7	23.0	7.7
		2000	82.7	13.3	29.7	6.3
		5000	72.3	13.7	8.0	6.7
陽性対照 2-AA	+	10	795.2	308.8		276.2
陽性対照 2-AAF	+	50			1486.0	
溶媒対照 DMSO	-		78.9	34.4	12.6	9.1
7-フェノゾド	-	50	74.7	43.0	10.7	7.3
		200	87.3	41.7	8.0	7.0
		600	82.0	26.0	8.3	7.0
		2000	74.0	19.7	3.3	4.3
		5000	72.0	12.0	0.7	1.7
陽性対照 2-AA	-	10	81.3	30.8		14.5
陽性対照 2-AAF	-	50			10.7	

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

7. 変異原性

遺伝子突然変異原性

サルモネラ菌を用いた復帰変異試験

[資料No. 7-(4)-2]

試験機関 : Rohm and Haas Co.
(米国) [GLP対応]

報告書作成年: 1993年

検体の純度: %

試験方法 : ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 Salmonella typhimurium (TA98, TA100, TA1535及びTA1537)を用い、ラット肝から調製した薬物代謝酵素系(S-9mix)の存在下及び非存在下で、Ames等の方法を用いて変異原性を検定した。

検体はDMSOに溶解し、5000 µg/プレートを最高処理濃度とした。

試験濃度は50~5000 µg/プレートの範囲で5用量とした。試験は検体で3連制とした。また、160~1600 µg/プレートの範囲で確認試験を実施した。

試験結果 : 結果を次表に示した。

検体はS-9mixの存在下及び非存在下とも、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数を増加させなかった。

一方、陽性対照として用いた2-NF、SA、9-AA及び2-AAでは、各々の検定菌株で明かな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、テブフェゾドは代謝活性化を含む本試験条件下で復帰変異誘発性を有さないものと判断された。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

薬物	S-9 mixの有無	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	復帰変異コロニー数/プレート(平均値)			
			塩基置換型		フレームシフト型	
			TA100	TA1535	TA98	TA1537
溶媒対照 DMSO	+		190	20	42	24
7 β -フルノリド	+	50	183	19	46	21
		200	190	17	42	21
		500	180	18	42	20
		2000	—	—	—	—
		5000	—	—	—	—
陽性対照 2-AA	+	2	1429	246	1142	142
溶媒対照 DMSO	-		182	22	33	24
7 β -フルノリド	-	50	187	28	24	25
		200	195	27	29	21
		500	200	26	33	23
		2000	—	—	—	—
		5000	—	—	—	—
陽性対照	2-NF	-	3		517	
	SA		2	619	628	
	9-AA	-	100			231

- : 沈殿

SA : Sodium Azide

2-NF : 2-Nitrofluorene

9-AA : 9-aminoacridine

2-AA : 2-Anthramine

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

薬物	S-9 mixの有無	濃度 (μ g/プレート)	復帰変異コロニー数/プレート(平均値)			
			塩基置換型		フレームシフト型	
			TA100	TA1535	TA98	TA1537
溶媒対照 DMSO	+		161	21	40	23
7 β -フェノゾド	+	160	180	22	41	20
		300	202	17	38	28
		500	186	18	40	23
		900	163	22	38	17
		1600	—	—	—	—
陽性対照 2-AA	+	2	1551	237	708	166
溶媒対照 DMSO	-		163	24	31	17
7 β -フェノゾド	-	160	180	19	29	16
		300	202	19	31	17
		500	186	30	35	20
		900	163	23	37	18
		1600	—	—	—	—
陽性対照	2-NF	-	3			664
	SA	-	2	664	664	
	9-AA	-	100			425

— : 沈殿

SA : Sodium Azide

2-NF : 2-Nitrofluorene

9-AA : 9-aminoacridine

2-AA : 2-Anthramine

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

7. 変異原性

遺伝子突然変異原性

サルモネラ菌を用いた復帰変異試験

[資料No. 7-4-(3)]

試験機関 : Rohm and Haas Co.

(米国) [GLP対応]

報告書作成年: 1994

検体の純度: %

試験方法 : ヒスタジン要求性のサルモネラ菌 Salmonella typhimurium (TA98, TA100, TA1535及びTA1537)を用い、ラット肝から調製した薬物代謝酵素系(S-9mix)の存在下及び非存在下で、Ames等の方法を用いて変異原性を検定した。

検体はDMSOに溶解し、5000 μ g/プレートを最高処理濃度とした。

試験濃度は50~5000 μ g/プレートの範囲で5用量とした。試験は検体で3連制とした。また、30~160 μ g/プレートの範囲で確認試験を実施した。

試験結果 : 結果を次表に示した。

検体はS-9mixの存在下及び非存在下とも、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数を増加させなかった。

一方、陽性対照として用いた2-NF、SA、9-AA及び2-AAでは、各々の検定菌株で明かな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、7-フェノゾールは代謝活性化を含む本試験条件下で復帰変異誘発性を有さないものと判断された。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

薬物	S-9 mixの有無	濃度 (μ g/プレート)	復帰変異コロニー数/プレート(平均値)			
			塩基置換型		フレームシフト型	
			TA100	TA1535	TA98	TA1537
溶媒対照 DMSO	+		98	15	53	19
テフフェジド	+	50	138	14	52	17
		200	130	17	45	14
		500	137	19	51	19
		2000	—	—	—	—
		5000	—	—	—	—
陽性対照 2-AA	+	2	1281	317	1250	158
溶媒対照 DMSO	-		109	25	36	13
テフフェジド	-	50	121	24	33	10
		200	125	25	26	14
		500	120	31	28	13
		2000	—	—	—	—
		5000	—	—	—	—
陽性対照	2-NF	-	3		665	
	SA	-	2	654	665	
	9-AA	-	100			382

— : 沈殿

SA : Sodium Azide
9-AA : 9-aminoacridine

2-NF : 2-Nitrofluorene
2-AA : 2-Anthramine

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

薬物	S-9 mixの有無	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	復帰変異コロニー数/プレート(平均値)			
			塩基置換型		フレームシフト型	
			TA100	TA1535	TA98	TA1537
溶媒対照 DMSO	+		126	18	51	13
7-フェニゾド	+	30	125	14	44	15
		50	131	20	41	12
		90	129	18	49	16
		160	127	19	40	12
		300	116	15	43	15
陽性対照 2-AA	+	2	1390	327	1191	236
溶媒対照 DMSO			131	19	35	13
7-フェニゾド	-	30	111	14	30	10
		50	123	14	27	8
		90	111	17	40	8
		160	128	15	30	13
		300	136	13	40	13
陽性対照	2-NF	-	3		703	
	SA	-	2	673	635	
	9-AA	-	100			335

— : 沈殿

SA : Sodium Azide

2-NF : 2-Nitrofluorene

9-AA : 9-aminoacridine

2-AA : 2-Anthramine

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

7.変異原性

CHO 細胞を用いた *in vitro* 遺伝子突然変異試験

[資料 No.7-4-(4)]

試験機関 SITEK Research Laboratories

[GLP 対応]

報告書作成年 1999 年

検体純度： %

試験方法：チャイニーズ・ハムスター卵巣細胞を用いて、ヒポキサンチングアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ (HGPRT) 遺伝子座における変異細胞の出現率を、ラット肝から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 mix) の存在下及び非存在下の両方で検定した。検体の濃度は細胞のコロニー形成率を調べる予備試験の結果に基づいて決定した。実験は 2 回実施した。細胞を播種し、24 時間後にジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解させた検体を、10, 40, 50 及び 60 µg/mL の濃度で 5 時間処理した。処理後細胞を洗浄し、通常培地と交換した。一部は毒性検査用シャーレに播種し、7 日培養後にコロニーを固定・染色した。50 個以上の細胞を含むクラスターをコロニーと同定し計数した。試験は 3 プレートずつ行い、3 プレートの平均のコロニー数を Cloning efficacy (CE) とした

表現型発現期間 (10 日間) 後、チオグアニン選択培地を含む突然変異検出用シャーレ及びコロニー形成率用シャーレに再播種した。7 日間の培養後に、これらの固定・染色を行い、コロニー数をカウントし、細胞 1×10^6 個あたりの突然変異出現率を算出した。検体処理の他に、陰性対照 (DMSO) 及び陽性対照 (S9 mix の存在下と非存在下でそれぞれエチルメタネスルフォネート (EMS) と 7,12-ジメチルベンゾアントラセン (DMBA)) 処理も行った。

用量設定根拠；

試験結果：結果を表 1 と表 2 に示した。

検体処理されたどの濃度においても、代謝活性化の有無に関わらず、突然変異出現率に有意な増加は認められなかった。一方陽性対照物質で処理された群では明らかな増加が認められた。

結論：以上の結果から、本検体は代謝活性化を含む本試験条件下において突然変異原性は陰性であると判断された。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

表 1-1 実験 1 の結果 (S9 mix の非存在下)

薬物	処理濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	S9 mix	CE	変異総数	細胞 1×10^6 個あ たりの突然変異 出現率
検体	60	-	206 ± 12.2	0	0
			209 ± 9.0	3	3
	50	-	204 ± 1.2	5	5
			209 ± 4.2	1	1
	40	-	208 ± 3.7	1	1
			225 ± 2.9	0	0
	10	-	210 ± 2.9	4	4
			201 ± 2.4	2	2
溶媒対照 (DMSO)	0.0	-	208 ± 4.8	0	0
			207 ± 4.9	3	3
無処置	0.0	-	198 ± 3.1	1	1
			206 ± 2.5	8	8
陽性対照 (EMS)	0.5	-	116 ± 1.6	584	1007
			111 ± 0.9	561	1011
陽性対照溶媒 (アセトン)	0.0	-	208 ± 4.8	0	0
			207 ± 4.9	3	3

DMSO: ジメチルスルホキシド

EMS: エチルメタネスルフォネート

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

表 1-2 実験 1 の結果 (S9 mix の存在下)

薬物	処理濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	S9 mix	CE	変異総数	細胞 1×10^6 個あ たりの突然変異 出現率
検体	60	-	206 ± 1.4	1	1
			204 ± 2.9	3	3
	50	-	202 ± 3.6	4	4
			203 ± 2.1	5	5
	40	-	209 ± 4.5	5	5
			214 ± 3.9	5	5
10	-	212 ± 2.9	0	0	
		193 ± 8.5	0	0	
溶媒対照 (DMSO)	0.0	-	211 ± 7.6	1	1
			200 ± 2.5	2	2
無処置	0.0	-	204 ± 2.5	0	0
			196 ± 2.4	2	2
陽性対照 (DMBA)	0.5	-	151 ± 5.3	389	515
			150 ± 6.6	408	544
陽性対照溶媒 (アセトン)	0.0	-	194 ± 2.1	1	1
			204 ± 1.2	0	0

DMSO: ジメチルスルホキシド

DMBA: 7,12-ジメチルベンゾアントラセン

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

表 2-1 実験 2 の結果 (S9 mix の非存在下)

薬物	処理濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	S9 mix	CE	変異総数	細胞 1×10^6 個あ たりの突然変異 出現率
検体	60	—	197 ± 4.5	0	0
			205 ± 1.9	0	0
	50	—	204 ± 2.1	2	2
			199 ± 2.1	1	1
	40	—	214 ± 3.1	7	7
			208 ± 2.9	2	2
	10	—	190 ± 1.7	0	0
			211 ± 6.9	0	0
溶媒対照 (DMSO)	0.0	—	213 ± 4.0	7	7
			212 ± 5.9	2	2
無処置	0.0	—	215 ± 7.4	3	3
			213 ± 3.3	0	0
陽性対照 (EMS)	0.5	—	111 ± 2.4	513	924
			125 ± 4.5	507	811
陽性対照溶媒 (アセトン)	0.0	—	213 ± 4.0	7	7
			212 ± 5.9	2	2

DMSO: ジメチルスルホキシド

EMS: エチルメタネスルフォネート

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

表 2-2 実験 1 の結果 (S9 mix の存在下)

薬物	処理濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	S9 mix	CE	変異総数	細胞 1×10^6 個あ たりの突然変異 出現率
検体	60	—	203 ± 0.5	7	7
			209 ± 2.9	0	0
	50	—	216 ± 7.0	0	0
			210 ± 2.1	0	0
	40	—	200 ± 2.6	8	8
			202 ± 4.8	3	3
	10	—	207 ± 2.2	0	0
			204 ± 2.5	6	6
溶媒対照 (DMSO)	0.0	—	196 ± 7.4	3	3
			199 ± 4.6	10	10
無処置	0.0	—	202 ± 1.6	3	3
			201 ± 2.4	1	1
陽性対照 (DMBA)	0.5	—	129 ± 9.1	576	893
			155 ± 3.7	438	565
陽性対照溶媒 (アセトン)	0.0	—	207 ± 3.3	4	4
			205 ± 3.7	5	5

DMSO: ジメチルスルホキシド

DMBA: 7,12-ジメチルベンゾアントラセン

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

8. 生体の機能に及ぼす影響

薬理試験

[資料No.8]

試験機関: (株)実医研及び

松本歯科大学歯科薬理学教室

報告書作成年: 1992年

検体の純度: %

試験動物: Crj:CD-1(ICR)雌雄マウス(体重; 雄32.05~35.32g、雌25.14~26.90g)

Crj:CD-(SD)雄ラット(体重; 122.0~130.9g)

日本白色種雄ウサギ(体重; 2.50~3.28kg)

ハトレ系雄モルモット(体重; 450g)

適用方法: 検体はポリソルブート 400に溶解して所定の濃度とした。溶血性試験では1%アラビガムに懸濁し、使用した。対照群には各々の溶媒を適用した。

①中枢神経系に対する作用

i) マウスの一般症状

方法: 1群雌雄各5匹のマウスに検体の0、15、25、40、60及び90mg/kgを5ml/kgの割合で静脈内投与し、Irwinの多元観察法に基づき経時的に一般症状を観察した。

結果: 25mg/kg以上の群で投与直後から警戒性、位置視覚の低下、常同行動などの認知力の低下、自発運動量の抑制、運動失調、各種反射の抑制、眼裂狭少あるいは立毛など自律神経症状が認められ、以上の主に抑制性の症状に加えて振戦、痙攣などの中枢性の興奮及び筋緊張が認められた。
症状は投与量の増加につれて強く現れ、90mg/kg投与群では投与後15分で雌雄各1例が死亡した。症状は投与後60分位で回復した。性差はなかった。

ii) ウサギの体温に対する作用

方法: 1群3匹の雄ウサギに検体の0、5、10及び20mg/kgを0.5ml/kgの割合で静脈内投与し、投与後0.5、1、2及び3時間に体温を測定した。また、耳介の毛細血管の収縮・拡張を観察した。

結果: いずれの群にも変化は認められなかった。

②ウサギ呼吸・循環器系に対する作用

方法: 雄ウサギ3匹をウソチン麻酔下で背位に固定し、呼吸、血流量、血圧、心拍数及び心電図を観察・記録した。検体は5及び10mg/kgを0.5ml/kgの割合で約1時間の間隔で累進的に静脈内投与した。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

結果；5mg/kgの投与により投与直後から血圧がやや上昇し、呼吸数の増加が認められた。心拍数、血流量及び心電図には変化は見られなかった。10mg/kgの追加投与により動物は投与後まもなく死亡した。

③自律神経系に対する作用

i)ウサギの瞳孔に対する作用

方法；1群3匹の雄ウサギに検体の0、5、10及び20mg/kgを0.5ml/kgの割合で静脈内投与し、左右の瞳孔径を投与後5、15、30及び60分に測定した。

結果；いずれの群にも変化は認められなかった。

ii)モレットの摘出回腸に対する作用

方法；雄モレット3匹を使用した。摘出した回腸標本はタイロト液を満たしたマグ双管に懸垂し、その収縮を記録した。検体は最終濃度が 10^{-8} ~ 10^{-4} g/mlとなるように0.2mlの量でタイロト液に添加し単独作用を検討した。また、回腸のヒスタミン(2×10^{-7} g/ml)及びアセチルコリン(8×10^{-7} g/ml)による収縮に対する検体の前処理による影響も調べた。

結果；検体の最終濃度が 10^{-5} g/ml以上の単独適用で収縮が認められた。アセチルコリンによる収縮に対しては検体の 10^{-7} g/ml以上、またヒスタミンによる収縮に対しては検体の 10^{-5} g/ml以上の前処理で収縮抑制が認められた。

④ラットの消化器に対する作用

i)ラットの小腸輸送能に対する作用

方法；1群6匹の一夜絶食した雄ラットに検体の0、4、8、16及び32mg/kgを3ml/kgの割合で静脈内投与し、更に30分後に10%炭末懸濁液(溶媒10%アセチルコリン液)を10ml/kgの割合で強制経口投与した。動物は炭末投与後30分に屠殺し、開腹して幽門部から炭末先端までの長さを測定し、小腸全体の長さに対する比率を求めた。

結果；16mg/kg以上の群で輸送能の有意な抑制が認められた。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

⑤骨格筋に対する作用

方法；雄ウサギ3匹をウレタン麻酔下で背位に固定し、大腿骨中央部付近の腓骨神経及び脛骨神経を露出し、脛骨神経を切断し、腓骨神経に双極電極を設置した。また、坐骨神経の上部を切断した。前脛骨筋を分離し、腱に糸をつけてストリケージにつなぎ、10g程度の負荷をかけた。腓骨神経に間接刺激（0.1Hz、0.1msec以下の矩形波）及び直接刺激（0.1Hz、1msec以上の矩形波）を加えて前脛骨筋の収縮を記録した。検体は5、10及び20mg/kgを0.5ml/kgの割合で約1時間の間隔で累進的に静脈内投与した。

結果；いずれの投与群にも前脛骨筋の収縮に変化は認められなかった。なお、20mg/kgの追加投与により動物は投与後まもなく死亡した。

⑥ウサギの血液に対する作用

i) 溶血性作用 (*in vitro*)

方法；雄ウサギ1匹の心臓から採取した血液を遠心分離して得た赤血球を10倍量の生理食塩水に浮遊させて赤血球浮遊液を作製した。検体は最終濃度が $1 \times 10^{-6} \sim 1 \times 10^{-3}$ g/mlの7段階となるように1%70%アームに懸濁し、その9.5mlと赤血球浮遊液0.5mlを混和し、38℃で2時間保った後遠心分離し、上清における溶血の程度を肉眼的に判定した。

結果；最高濃度の 10^{-3} g/ml（1000ppm）でも溶血性は認められなかった。

ii) 血液凝固に対する作用

方法；1群3匹の雄ウサギに検体の0、5、10及び20mg/kgを0.5ml/kgの割合で静脈内投与し、投与後10、30及び60分に耳動脈から採取した血液を用いて約37℃の温浴中で凝固に要する時間を測定した。

結果；いずれの群にも変化は認められなかった。

以上の各試験の結果を次表に要約する。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

生体機能に及ぼす影響に関する試験の総括表

試験項目 (試験動物)	投与経路 *	投与量 (mg/kg)	動物数 (/1群)	無作用量 (mg/kg)	作用量 (mg/kg)	結果の概要	
中枢神経	一般症状 (マウス) Irwinの観察	静脈内	0, 15 25, 40 60, 90	♂5 ♀5	15	25	認知力低下, 運動性抑制, 運動失調, 反射抑制, 眼裂狭少, 立毛, 振戦, 痙攣 (90mg/kgで♂♀各1匹死亡)
			体温 (ウサギ)	静脈内			
呼吸・循環器	呼吸・血流量 血圧・心拍数 心電図 (ウサギ) 麻酔下	静脈内 (累進的)	5, 10	♂3	—	5	血圧の僅かな上昇及び呼吸 数の増加 (10mg/kgで死亡)
自律神経	瞳孔 (ウサギ)	静脈内	0, 5 10, 20	♂3	20	—	影響なし
	回腸 (モット)	in vitro	10 ⁻⁸ ~10 ⁻⁴ g/ml	♂3	10 ⁻⁶ g/ml	10 ⁻⁵ g/ml	収縮作用
					10 ⁻⁸ g/ml	10 ⁻⁷ g/ml	Achの収縮作用抑制
10 ⁻⁶ g/ml	10 ⁻⁵ g/ml	Hisの収縮作用抑制					
消化器	小腸輸送能 (ラット)	静脈内	0, 4, 8 16, 32	♂6	8	16	輸送能の低下
骨格筋	前脛骨筋 (ウサギ) 麻酔下	静脈内 (累進的)	5, 10 20	♂3	20	—	影響なし (20mg/kgで死亡)
血液	溶血性 (ウサギ)	in vitro	10 ⁻⁶ ~10 ⁻³ g/ml	♂1	10 ⁻³ g/ml	—	影響なし
	血液凝固 (ウサギ)	静脈内	0, 5 10, 20	♂3	20	—	影響なし

*投与溶媒は全てポリエチレングリコール(PEG 400)を用いた。(ただし、溶血性試験には 1%ブドウ糖を用いた。)

以上の如く、本試験において生体試験は静脈内投与により実施したので、アフェゾドが比較的低毒性であるにもかかわらず症状発現を明確にすることが出来た。しかし、本試験では非特異的な症状が主に見られ、アセチルコリン収縮の抑制、即ち副交感神経作用の抑制に関連するラット小腸の炭末輸送能の抑制以外には薬理学的に特徴のある作用は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

2. 原体混在物および代謝物

(1) 代謝物Bのラットにおける急性経口毒性試験

[資料 No.9-(1)]

試験機関: (財) 残留農薬研究所

[GLP対応]

報告書作成年: 1992年

検体の純度: %

試験動物: ICR(Crj:CD-1)ラット(6週齢) 体重; 雄28.7~32.1g、雌22.4~27.8g

1群雌雄各5匹

試験期間: 14日間観察

方法: 検体を1% Tween80 水溶液に懸濁し、単回強制経口投与した。

投与前約3時間絶食させた。

試験項目: 中毒症状及び生死を14日間観察し、体重を投与直前、投与後7及び14日に測定した。試験終了時に全動物を解剖し、肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄 > 5000
死亡開始時間 及び終了時間	雌雄 死亡例なし
症状発現及び 消失時間	雌雄 症状なし
最大無作用量 (mg/kg)	雌雄 5000

雌雄とも中毒症状、死亡、体重変化及び肉眼的病理検査による異常は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(2)代謝物Cのマウスにおける急性経口毒性試験

[資料 No.9-(2)]

試験機関：(財)残留農業研究所

[GLP対応]

報告書作成年：1992年

検体の純度： %

試験動物：ICR(Crj:CD-1)マウス(6週齢) 体重；雄25.9～29.8g、雌22.7～25.3g

1群雌雄各5匹

試験期間：14日間観察

方法：検体を0.5%CMC-Na水溶液に懸濁し、単回強制経口投与した。投与前約3時間絶食させた。

試験項目：中毒症状及び生死を14日間観察し、体重を投与直前、投与後7及び14日に測定した。試験終了時に全動物を解剖し、肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄 > 5000
死亡開始時間 及び終了時間	雌雄 死亡例なし
症状発現及び 消失時間	雌 7日 14日
死亡例の認められな かった最高投与量 (mg/kg)	雌雄 5000

雌雄とも中毒症状、死亡及び肉眼的病理検査による異常は認められなかった。体重変化では投与後7日に雌1例にわずかな体重減少が認められたが、その後は順調に増加した。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(3)代謝物Eのラズにおける急性経口毒性試験

[資料 No.9-(3)]

試験機関: (財) 残留農業研究所

[GLP対応]

報告書作成年: 1992年

検体の純度: %

試験動物: ICR(Crl:CD-1)ラズ(6週齢) 体重; 雄29.3~32.9g、雌21.9~27.4g
1群雌雄各5匹

試験期間: 14日間観察

方法: 検体を0.5%CMC-Na水溶液に懸濁し、単回強制経口投与した。
投与前約3時間絶食させた。

試験項目: 中毒症状及び生死を14日間観察し、体重を投与直前、投与後7及び14日に測定した。試験終了時に全動物を解剖し、肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄 > 5000
死亡開始時間 及び終了時間	雌雄 死亡例なし
症状発現及び 消失時間	雌雄 症状なし
最大無作用量 (mg/kg)	雌雄 5000

雌雄とも中毒症状、死亡、体重変化及び肉眼的病理検査による異常は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(4)代謝物Gのマウスにおける急性経口毒性試験

[資料 No.9-(4)]

試験機関: (財) 残留農薬研究所

[GLP対応]

報告書作成年: 1992年

検体の純度: %

試験動物: ICR(Crj:CD-1)マウス(6週齢) 体重; 雄27.8~32.1g、雌21.9~23.0g
1群雌雄各5匹

試験期間: 14日間観察

方法: 検体を0.5%CMC-Na水溶液に懸濁し、単回強制経口投与した。
投与前約3時間絶食させた。

試験項目: 中毒症状及び生死を14日間観察し、体重を投与直前、投与後7及び14日に測定した。試験終了時に全動物を解剖し、肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	5000
L D ₅₀ (mg/kg)	雌雄 > 5000
死亡開始時間 及び終了時間	雌雄 死亡例なし
症状発現及び 消失時間	雌 7日 14日
死亡例の認められな かった最高投与量 (mg/kg)	雌雄 5000

雌雄とも中毒症状、死亡及び肉眼的病理検査による異常は認められなかった。体重変化では投与後7日に雌1例にわずかな体重減少が認められたが、その後は順調に増加した。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(5)代謝物Oのマウスにおける急性経口毒性試験

[資料 No.9-(5)]

試験機関:Roehm and Hass Co.

(米国) [GLP対応]

報告書作成年: 1993年

検体の純度: %

試験動物: ICR(Crl:CD-1)マウス(6週齢) 体重; 雄28~30g、雌23~25g

1群雌雄各6匹

試験期間: 14日間観察

方法: 検体を1-2mlに懸濁し、単回強制経口投与した。

投与前約3時間絶食させた。

試験項目: 中毒症状及び生死を14日間観察し、体重を投与直前、投与後7及び14日に測定した。試験終了時に全動物を解剖し、肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄 > 5000
死亡開始時間 及び終了時間	雌雄 死亡例なし
症状発現及び 消失時間	雌雄 症状なし
最大無作用量 (mg/kg)	雌雄 5000

雌雄とも中毒症状、死亡、体重変化及び肉眼的病理検査による異常は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(6) のマウスにおける急性経口毒性試験 [資料 No.9-(6)]

試験機関: (財) 残留農業研究所

[GLP対応]

報告書作成年: 1992年

検体の純度: %

試験動物: ICR(Crj:CD-1)マウス(6週齢) 体重: 雄27.4~32.9g、雌22.1~25.7g

1群雌雄各5匹

試験期間: 14日間観察

方法: 検体を1% Tween80 水溶液に懸濁し、単回強制経口投与した。

投与前約2時間30分絶食させた。

試験項目: 中毒症状及び生死を14日間観察し、体重を投与直前、死亡発見時、投与後7及び14日に測定した。死亡例及び試験終了時における全生存例について解剖し、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 357, 500, 700, 980, 1372, 1921, 2689	雌 500, 700, 980, 1372, 1921, 2689
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界値)	雄 891(581-1352)	雌 1000(775-1291)
死亡開始時間 及び終了時間	6時間 11日	
症状発現及び 消失時間	1時間 11日	
死亡例の認められな かった最高投与量 (mg/kg)	雄 357	雌 500

雌雄で、自発運動の低下、沈静、異常呼吸、異常歩行及び昏睡が認められた。500mg/kg以上の投与群雄及び700mg/kg以上の投与群雌で投与後7日に体重減少が認められたが、その後は回復した。

1372mg/kg投与群雄で、途中死亡例に腺胃の点状出血及び試験終了時の2例に肝臓の表面粗造が認められた。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

10. 代謝物・原体混在物の変異原性

(1) 代謝物Bの細菌を用いた復帰変異試験

[資料No. 10-(1)]

試験機関: (財) 残留農薬研究所

[GLP対応]

報告書作成年: 1992年

検体の純度: %

試験方法: ヒスタジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA1535及びTA1537)及びトリプトファン要求性の大腸菌 *Escherichia coli* (WP2 *uvrA*)を用い、ラット肝から調製した薬物代謝酵素系(S-9mix)の存在下及び非存在下で、Ames等の方法を用いて変異原性を検定した。試験は3連制とし、同様の試験を2回行った。

濃度設定根拠:

試験結果: 結果を次表に示した。

検体はS-9mixの存在下及び非存在下とも、2500 µg/7°レト濃度以上で7°レト上に結晶として析出したため、コロニーの計数は肉眼で行った。検体はS-9mixの有無にかかわらず、復帰変異コロニー数を増加させなかった。一方、陽性対照として用いた AF-2, SA, 9-AA及び2-AAでは、明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、代謝物Bは代謝活性化を含む本試験条件下で復帰変異誘発性を有さないものと判断された。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

第1回試験

薬物	S ₉ の濃度 (μg/プレート)	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	WP 2 uvrA	TA98	TA1537		
溶媒対照 DMSO	-		95,101,114 (103)	9,11, 6 (9)	30,22,27 (26)	41,39,28 (36)	6, 9, 7 (7)	
検 体	-	313						
		625						
		1250						
		2500 ⁺						
		5000 ⁺						
溶媒対照 DMSO	+		80,73,88 (80)	11, 5,11 (9)	35,32,36 (34)	34,35,47 (39)	13,10,10 (11)	
検 体	+	313						
		625						
		1250						
		2500 ⁺						
		5000 ⁺						
照 性 対 照	AF-2	-	0.01	637,672,594 (634)				
		-	0.04			970,823,913 (902)		
		-	0.1				821,846,836 (834)	
	SA	-	0.5		281,286,249 (272)			
	9-AA	-	80				3040,3223,2552 (2938)	
	2-AA	+	0.5	738,757,731 (742)			687,706,667 (687)	
			2		435,492,432 (453)			153,163,170 (162)
40					482,563,513 (519)			

AF-2: 2-(2-Furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide
9-AA: 9-Aminoacridine

SA: Sodium Azide
2-AA: 2-Aminoanthracene

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

第2回試験

薬物	S-9 有無	濃度 ($\mu\text{g}/7\text{プレート}$)	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	WP 2 <i>uvrA</i>	TA98	TA1537	
溶媒対照 DMSO	-		168,141,111 (140)	9, 8,10 (9)	20,14,17 (17)	28,22,43 (31)	12, 9,13 (11)	
検 体	-	313						
		625						
		1250						
		2500 ⁺						
		5000 ⁺						
溶媒対照 DMSO	+		74,96,91 (87)	8, 5,13 (9)	20,25,20 (22)	38,32,32 (34)	13,11,13 (12)	
検 体	+	313						
		625						
		1250						
		2500 ⁺						
		5000 ⁺						
陽 性 対 照	AF-2	-	0.01	685,691,770 (715)				
			0.04			1014,1025,1011 (1017)		
			0.1				429,386,247 (354)	
	SA	-	0.5		287,267,287 (280)			
	9-AA	-	80				2975,2974,2751 (2900)	
	2-AA	+	0.5	823,740,741 (768)			348,363,389 (367)	
			2		446,426,407 (426)			154,138,178 (157)
			40			628,614,593 (612)		

AF-2:2-(2-Furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide

SA:Sodium Azide

9-AA:9-Aminoacridine

2-AA:2-Aminoanthracene

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(2)代謝物Cの細菌を用いた復帰変異試験

[資料No.10-(2)]

試験機関: (財) 残留農業研究所

[GLP対応]

報告書作成年: 1992年

検体の純度: %

試験方法: ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA1535及びTA1537)及びトリプトファン要求性の大腸菌 *Escherichia coli* (WP2 *uvrA*)を用い、ラット肝から調製した薬物代謝酵素系(S-9mix)の存在下及び非存在下で、Ames等の方法を用いて変異原性を検定した。試験は3連制とし、同様の試験を2回行った。

濃度設定根拠:

試験結果: 結果を次表に示した。

検体S-9mixの存在下及び非存在下とも、5000 μ g/プレート濃度でプレート上に結晶として析出したため、コロニーの計数は肉眼で行った。検体はS-9mixの有無にかかわらず、復帰変異コロニー数を増加させなかった。一方、陽性対照として用いたAF-2, SA, 9-AA及び2-AAでは、明かな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、代謝物Cは代謝活性化を含む本試験条件下で復帰変異誘発性を有さないものと判断された。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

第1回試験

薬物	S _{mix} ⁹ 有無	濃度 (μ g/プレート)	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	WP 2 uvrA	TA98	TA1537	
溶媒対照 DMSO	-		140,134,132 (135)	8, 5, 9 (7)	8,15,18 (14)	23,23,14 (20)	10, 8, 8 (9)	
検 体	-	313						
		625						
		1250						
		2500						
		5000*						
溶媒対照 DMSO	+		108,113,108 (110)	5, 5, 6 (5)	24,26,13 (21)	32,36,45 (38)	20,13,12 (15)	
検 体	+	313						
		625						
		1250						
		2500						
		5000*						
陽 性 対 照	AF-2	-	0.01	612,698,738 (683)				
		-	0.04			1130,1163,1218 (1170)		
		-	0.1				802,817,799 (806)	
	S A	-	0.5		257,246,283 (262)			
	9-AA	-	80				3900,3351,3337 (3529)	
	2-AA	+	0.5	766,742,726 (745)			628,605,654 (629)	
			2		347,312,350 (336)			227,183,168 (193)
40					656,634,641 (644)			

AF-2 : 2-(2-Furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide

SA : Sodium Azide

9-AA : 9-Aminoacridine

2-AA : 2-Aminoanthracene

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

第2回試験

薬物	S ₀ × 10 ⁹ 有無	濃度 (μg/7プレート)	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	WP 2 uvrA	TA98	TA1537	
溶媒対照 DMSO	-		122,136,115 (124)	6, 4, 16 (9)	12, 19, 19 (17)	22, 18, 32 (24)	5, 9, 5 (6)	
検 体	-	313						
		625						
		1250						
		2500						
		5000 ⁺						
溶媒対照 DMSO	+		98,100,101 (100)	7,16, 6 (10)	29,15,17 (20)	38,28,34 (33)	11,15, 5 (10)	
検 体	+	313						
		625						
		1250						
		2500						
		5000 ⁺						
陽 性 対 照	AF-2	-	0.01	645,699,664 (669)				
			0.04			1026,1014,989 (1010)		
			0.1				473,675,627 (592)	
	SA	-	0.5		251,273,276 (267)			
	9-AA	-	80					3681,3953,4142 (3925)
	2-AA	+	0.5	525,522,498 (515)			298,379,277 (318)	
			2		341,292,345 (326)			148,152,146 (149)
			40			523,593,559 (558)		

() は平均値 * : 結晶析出のため肉眼で計測

AF-2 : 2-(2-Furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide

SA : Sodium Azide

9-AA : 9-Aminoacridine

2-AA : 2-Aminoanthracene

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(3)代謝物Eの細菌を用いた復帰変異原試験

[資料No.10-(3)]

試験機関: (財) 残留農薬研究所

[GLP対応]

報告書作成年: 1992年

検体の純度: %

試験方法: ヒスジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA1535及びTA1537)及びトリプトファン要求性の大腸菌 *Escherichia coli*(WP2 *uvrA*)を用い、ラット肝から調製した薬物代謝酵素系(S-9mix)の存在下及び非存在下で、Ames等の方法を用いて変異原性を検定した。試験は3連制とし、同様の試験を2回行った。

濃度設定根拠:

試験結果: 結果を次表に示した。

検体はS-9mixの存在下及び非存在下とも、2500 µg/プレート濃度以上でプレート上に結晶として析出したため、コロニーの計数は肉眼で行った。検体はS-9mixの有無にかかわらず、復帰変異コロニー数を増加させなかった。一方、陽性対照として用いた AF-2, SA, 9-AA及び2-AAでは、明かな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、代謝物Eは代謝活性化を含む本試験条件下で復帰変異誘発性を有さないものと判断された。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

第1回試験

薬物	S ₉ -9 D ₁ xの 有無	濃度 ($\mu\text{g}/7\text{-プレート}$)	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	WP 2 uvrA	TA 98	TA1537	
溶媒対照 DMSO	-		133,142,91 (122)	11, 2,11 (8)	41,33,38 (37)	29,44,47 (40)	8,10,11 (10)	
検 体	-	313						
		625						
		1250						
		2500*						
		5000*						
溶媒対照 DMSO	+		88,76,102 (89)	5, 7, 8 (6)	39,46,33 (39)	40,46,33 (40)	14,12, 7 (11)	
検 体	+	313						
		625						
		1250						
		2500*						
		5000*						
陽 性 対 照	AF-2	-	0.01	637,659,614 (637)				
			0.04			848,838,904 (863)		
			0.1				822,864,896 (861)	
	SA	-	0.5		243,187,257 (229)			
	9-AA	-	80				2948,2356,2464 (2589)	
	2-AA	+	0.5	418,408,371 (399)			516,480,506 (501)	
			2		318,382,321 (340)			116,116,101 (111)
40					674,619,711 (668)			

() は平均値 * : 結晶析出のため肉眼で計測

AF-2:2-(2-Furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide

SA:Sodium Azide

9-AA:9-Aminoacridine

2-AA:2-Aminoanthracene

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

第2回試験

薬物	S-9 有/無	濃度 (μ g/プレート)	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	WP 2 uvrA	TA98	TA1537	
溶媒対照 DMSO	-		110,117,122 (116)	3, 5,11 (6)	11, 9,11 (10)	27,31,39 (32)	7,10, 7 (8)	
検 体	-	313						
		625						
		1250						
		2500*						
		5000*						
溶媒対照 DMSO	+		85,89,93 (89)	8, 7,10 (8)	20,20,20 (20)	32,36,29 (32)	6,12,10 (9)	
検 体	+	313						
		625						
		1250						
		2500*						
		5000*						
陽 性 対 照	AF-2	-	0.01	654,682,678 (671)				
			0.04			841,847,757 (815)		
			0.1				849,760,829 (813)	
	S A	-	0.5		220,235,261 (239)			
	9-AA	-	80				3021,3181,3606 (3269)	
	2-AA	+	0.5	560,431,496 (496)			456,449,492 (466)	
			2		408,475,407 (430)			168,148,181 (166)
40					707,654,656 (672)			

() は平均値 * : 結晶析出のため肉眼で計測

AF-2:2-(2-Furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide

SA:Sodium Azide

9-AA:9-Aminoacridine

2-AA:2-Aminoanthracene

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(4)代謝物Gの細菌を用いた復帰変異原試験

[資料No.10-(4)]

試験機関: (財) 残留農業研究所

[GLP対応]

報告書作成年: 1992年

検体の純度: %

試験方法: ヒスタジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA1535及びTA1537)及びトリプトファン要求性の大腸菌 *Escherichia coli*(WP2 *uvrA*)を用い、ラット肝から調製した薬物代謝酵素系(S-9mix)の存在下及び非存在下で、Ames等の方法を用いて変異原性を検定した。試験は3連制とし、同様の試験を2回行った。

濃度設定根拠:

試験結果: 結果を次表に示した。

検体はS-9mixの存在下及び非存在下とも、2500 µg/プレート濃度以上でプレート上に結晶として析出したため、II-の計数は肉眼で行った。検体はS-9mixの有無にかかわらず、復帰変異II-数を増加させなかった。一方、陽性対照として用いた AF-2, SA, 9-AA及び2-AAでは、明かな復帰変異II-数の増加を示した。

以上の結果より、代謝物Gは代謝活性化を含む本試験条件下で復帰変異誘発性を有さないものと判断された。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

第1回試験

薬物	S _{mix} の 有無	濃度 (μ g/プレート)	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	WP 2 uvrA	TA98	TA1537	
溶媒対照 DMSO	-		142,115,162 (140)	6, 7, 8 (7)	27,25,17 (23)	18,32,23 (24)	6, 6, 3 (5)	
検 体	-	313						
		625						
		1250						
		2500 [*]						
		5000 [*]						
溶媒対照 DMSO	+		102,107,101 (103)	7,15, 5 (9)	24,20,26 (23)	30,25,30 (28)	12,15,18 (15)	
検 体	+	313						
		625						
		1250						
		2500 [*]						
		5000 [*]						
陽 性 対 照	AF-2	-	0.01	690,664,644 (666)				
			0.04			1011,1045,1079 (1045)		
			0.1				789,832,891 (837)	
	S A	-	0.5		282,287,285 (285)			
	9-AA	-	80				2341,2363,2859 (2521)	
	2-AA	+	0.5	681,647,631 (653)			530,532,587 (550)	
			2		356,404,451 (404)			232,243,218 (231)
			40			752,710,718 (727)		

() は平均値 * : 結晶析出のため肉眼で計測

AF-2 : 2-(2-Furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide

SA : Sodium Azide

9-AA : 9-Aminoacridine

2-AA : 2-Aminoanthracene

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

第2回試験

薬物	S-g mixの有無	濃度 (μ g/7プレート)	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	WP 2 uvrA	TA98	TA1537	
溶媒対照 DMSO	-		124,121,111 (119)	11, 8, 12 (10)	20,20,21 (20)	20,28,23 (24)	8,13, 6 (9)	
検 体	-	313						
		625						
		1250						
		2500*						
		5000*						
溶媒対照 DMSO	+		98,80,101 (93)	11, 9, 9 (10)	25,32,38 (32)	28,34,33 (32)	10,10,14 (11)	
検 体	+	313						
		625						
		1250						
		2500*						
		5000*						
陽 性 対 照	AF-2	-	0.01	801,811,697 (770)				
			0.04			1086,1150,1151 (1129)		
			0.1				642,658,582 (627)	
	SA	-	0.5		267,238,255 (253)			
	9-AA	-	80				2237,2274,2214 (2242)	
	2-AA	+	0.5	386,400,371 (386)			386,392,392 (390)	
			2		209,218,214 (214)			113,136,130 (126)
40					617,608,578 (601)			

() は平均値 * : 結晶析出のため肉眼で計測

AF-2 : 2-(2-Furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide

SA : Sodium Azide

9-AA : 9-Aminoacridine

2-AA : 2-Aminoanthracene

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(5)代謝物Oの細菌を用いた復帰変異原試験

[資料No.10-(5)]

試験機関: (財) 残留農薬研究所

[GLP対応]

報告書作成年: 1993年

検体の純度: %

試験方法: ヒスタジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA1535及びTA1537)及びトリプトファン要求性の大腸菌 *Escherichia coli*(WP2 *uvrA*)を用い、ラット肝から調製した薬物代謝酵素系(S-9mix)の存在下及び非存在下で、Ames等の方法を用いて変異原性を検定した。試験は3連制とし、同様の試験を2回行った。

濃度設定根拠:

試験結果: 結果を次表に示した。

検体はS-9mixの有無にかかわらず、復帰変異コロニ-数を増加させなかった。一方、陽性対照として用いた AF-2, SA, 9-AA及び2-AAでは、明かな復帰変異コロニ-数の増加を示した。

以上の結果より、代謝物Oは代謝活性化を含む本試験条件下で復帰変異誘発性を有さないものと判断された。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

第1回試験

薬物	S-g の 有無	濃度 ($\mu\text{g}/7\text{プレート}$)	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	WP 2 uvrA	TA 98	TA1537	
溶媒対照 DMSO	-		77,100,83 (87)	4, 8, 4 (5)	25,12,18 (18)	12,12,15 (13)	7, 1, 6 (5)	
検 体	-	313						
		625						
		1250						
		2500						
		5000						
溶媒対照 DMSO	+		61,81,78 (73)	7, 7, 3 (6)	23,31,16 (23)	29,24,23 (25)	11, 7, 13 (10)	
検 体	+	313						
		625						
		1250						
		2500						
		5000						
陽 性 対 照	AF-2	-	0.01	548,557,547 (551)				
			0.04			734,925,974 (878)		
			0.1				748,808,796 (784)	
	SA	-	0.5		304,341,326 (324)			
	9-AA	-	80				2689,2734,3389 (2937)	
	2-AA	+	0.5	338,337,365 (347)			280,286,285 (270)	
			2		270,266,284 (273)			131,118,106 (118)
40					463,515,456 (478)			

()は平均値

AF-2:2-(2-Furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide

SA:Sodium Azide

9-AA:9-Aminoacridine

2-AA:2-Aminoanthracene

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

第2回試験

薬物	S-9 有無	濃度 (μ g/プレート)	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	WP 2 uvrA	TA98	TA1537	
溶媒対照 DMSO	-		110,95,134 (113)	9, 4,10 (8)	7,18,10 (12)	18,10,16 (15)	11, 8, 4 (8)	
検 体	-	313						
		625						
		1250						
		2500						
		5000						
溶媒対照 DMSO	+		92,115,114 (107)	5,15,11 (10)	25,11,20 (19)	28,22,28 (26)	9,14,13 (12)	
検 体	+	313						
		625						
		1250						
		2500						
		5000						
陽 性 対 照	AF-2	-	0.01	485,490,462 (479)				
		-	0.04		1220,1207,1088 (1172)			
		-	0.1			737,783,766 (762)		
	SA	-	0.5		331,384,329 (348)			
	9-AA	-	80				2423,2910,2785 (2706)	
	2-AA	+	0.5	488,377,398 (421)			344,291,321 (319)	
			2		336,320,302 (319)			147,152,145 (148)
40					553,638,593 (595)			

()は平均値

AF-2:2-(2-Furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide

SA:Sodium Azide

9-AA:9-Aminoacridine

2-AA:2-Aminoanthracene

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(6) の細菌を用いた復帰変異原試験 [資料No.10-(6)]
試験機関: (財) 残留農業研究所
[GLP対応]
報告書作成年: 1992年

検体の純度: %

試験方法: ヒスタジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA1535及びTA1537)及びトリプトファン要求性の大腸菌 *Escherichia coli*(WP2 *uvrA*)を用い、ラット肝から調製した薬物代謝酵素系(S-9mix)の存在下及び非存在下で、Ames等の方法を用いて変異原性を検定した。試験は3連制とし、同様の試験を2回行った。

濃度設定根拠:

試験結果: 結果を次表に示した。

RE-87051はS-9mixの存在下及び非存在下とも、2500 μ g/7プレート濃度以上で菌株の生育を阻害する場合があった。

検体はS-9mixの有無にかかわらず、復帰変異コロニ数を増加させなかった。

一方、陽性対照として用いた AF-2, SA, 9-AA及び2-AAでは、明かな復帰変異コロニ数の増加を示した。

以上の結果より、 は代謝活性化を含む本試験条件下で復帰変異誘発性を有さないものと判断された。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

第1回試験

薬物	S _{mix} の有無	濃度 (μ g/プレート)	復帰変異コロニー数/プレート					
			点基置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP 2 uvrA	TA98	TA1537	
溶媒対照 DMSO	-		119,160,133 (137)	15,611 (11)	10,22,22 (18)	23,46,32 (34)	6,5,9 (7)	
検 体	-	156						
		313						
		625						
		1250						
		2500*						
		5000*						
溶媒対照 DMSO	+		82,87,96 (88)	9,3,6 (6)	15,18,20 (18)	24,33,31 (29)	15,11,6 (11)	
検 体	+	156						
		313						
		625						
		1250						
		2500*						
		5000*						
陽 性 対 照	AF-2	-	0.01	744,709,703 (719)				
			0.04			1029,1000,1044 (1024)		
			0.1				695,843,809 (782)	
	SA	-	0.5		226,261,249 (245)			
	9-AA	-	80				1532,1995,2320 (1949)	
	2-AA	+	0.5	842,853,853 (849)			557,539,623 (573)	
			2		452,426,456 (445)			161,162,186 (170)
			40			678,632,652 (654)		

() は平均値 * : 結晶析出のため肉眼で計測
 AF-2:2-(2-Furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide
 9-AA:9-Aminoacridine

: 菌株の生育阻害を認める
 SA:Sodium Azide
 2-AA:2-Aminoanthracene

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

第2回試験

薬物	S i x O	濃度 ($\mu\text{g}/7^\circ\text{v}$)	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	WP 2 uvrA	TA98	TA1537	
溶媒対照 DMSO	-		116,137,125 (126)	16, 8,10 (11)	18,15,16 (16)	28,22,43 (31)	9, 7, 7 (8)	
検 体	-	156						
		313						
		625						
		1250						
		2500*						
		5000*						
溶媒対照 DMSO	+		83,88,96 (89)	10,10, 6 (9)	18,25,26 (23)	38,32,32 (34)	5, 7, 7 (6)	
検 体	+	156						
		313						
		625						
		1250						
		2500*						
		5000*						
陽 性 対 照	AF-2	-	0.01	755,842,798 (798)				
			0.04			1087,1152,1240 (1160)		
			0.1				429,386,247 (354)	
	SA	-	0.5		201,192,189 (194)			
	9-AA	-	80				2274,2048,2122 (2148)	
	2-AA	+	0.5	376,360,384 (373)			348,363,389 (367)	
			2		221,219,256 (232)			146,111,120 (126)
40						384,436,439 (420)		

() は平均値 * : 結晶析出のため肉眼で計測

AF-2:2-(2-Furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide

9-AA:9-Aminoacridine

: 菌株の生育阻害を認める

SA:Sodium Azide

2-AA:2-Aminoanthracene

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(7)動物代謝物のin vitro溶血性試験

(代謝物C, E, G, H, N)

[資料No.10-(7)~(11)]

試験機関：(株)実医研

報告書作成年：1993年

検体の純度：代謝物C () %
代謝物E () %
代謝物G () %
代謝物H () %
代謝物N () %

試験動物：日本白色種雄ウサギ 体重；3.18~3.21kg

方法：各検体を1%アラビアゴムに懸濁して 10^{-6} ~ 10^{-3} g/mlの試験液を調製し、各試験液9.5mlにウサギの赤血球浮遊液0.5mlを混和した。38℃の恒温槽に2時間放置後、遠心分離し、上清における溶血の程度を肉眼的に判定した。

結果：

資料No.	代謝物名	結果
10-(7)	代謝物C	-
10-(8)	代謝物E	-
10-(9)	代謝物G	-
10-(10)	代謝物H	-
10-(11)	代謝物N	-

-： 10^{-3} g/mlでも溶血せず

以上の結果より、代謝物C, E, G, H及びNは本試験条件下で溶血性を有さないと判断された。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

3. 製剤

0.75%粉剤DLのラットにおける急性経口毒性試験

[資料 NO.1-(5)]

試験機関: (株)三菱化成安全科学

研究所 [GLP対応]

報告書作成年: 1992年

検体の純度: 0.75%粉剤DL

試験動物: SD系ラット(5週齢) 体重; 雄134~138g、雌105~112g

1群雌雄各5匹

試験期間: 14日間観察

方法: 検体を0.5%CMC-Na溶液に懸濁し、単回強制経口投与した。投与前に一夜絶食させた。

試験項目: 中毒症状及び生死を14日間観察し、体重を投与直前、投与後3、7及び14日に測定した。試験終了時に全動物を解剖し、肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄 > 5000
死亡開始時間 及び終了時間	雌雄 死亡例なし
症状発現及び 消失時間	雌雄 症状なし
最大無作用量 (mg/kg)	雌雄 5000

雌雄とも中毒症状、死亡、体重変化及び肉眼的病理検査による異常は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

0.75%粉剤DLのマウスにおける急性経口毒性試験

[資料 NO.1-(6)]

試験機関: (株)三菱化成安全科学

研究所 [GLP対応]

報告書作成年: 1992年

検体の純度: 0.75%粉剤DL

試験動物: ICR系マウス(5週齢) 体重: 雄27.1~29.2g、雌21.6~23.8g

1群雌雄各5匹

試験期間: 14日間観察

方法: 検体を0.5%CMC-Na溶液に懸濁し、単回強制経口投与した。投与前に約5時間絶食させた。

試験項目: 中毒症状及び生死を14日間観察し、体重を投与直前、投与後3、7及び14日に測定した。試験終了時に全動物を解剖し、肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄 >5000
死亡開始時間 及び終了時間	雌雄 死亡例なし
症状発現及び 消失時間	3日 14日
死亡例の認められな かった最高投与量 (mg/kg)	雌雄 5000

雌雄とも中毒症状、死亡及び肉眼的病理検査による異常は、認められなかった。体重変化では、雌雄とも投与後3及び7日に軽度な減少または増加抑制が見られた個体があったが、その後は順調に増加した。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

0.75%粉剤DLのラットにおける急性経皮毒性試験

[資料 NO.1-(7)]

試験機関: (株)三菱化成安全科学

研究所 [GLP対応]

報告書作成年: 1992年

検体の純度: 0.75%粉剤DL

試験動物: SD系ラット(雄6週齢、雌7週齢) 体重; 雄254~289g、雌211~225g
1群雌雄各5匹

試験期間: 14日間観察

方法: 精製水で湿らせた検体をガーゼ(4×5cm)に塗布し、前日に刈毛した躯幹背部皮膚に24時間閉塞貼付した。適用24時間後に微温水で除いた。

試験項目: 中毒症状及び生死を14日間観察し、体重を投与直前、投与後3、7及び14日に測定した。試験終了時に全動物を解剖し、肉眼的病理検査を行った。

結果:

投 与 方 法	経 皮
投与量 (mg/kg)	2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄 > 2000
死亡開始時間 及び終了時間	雌雄 死亡例なし
症状発現及び 消失時間	雌雄 症状なし
最大無作用量 (mg/kg)	雌雄 2000

雌雄とも中毒症状、死亡及び肉眼的病理検査による異常は、認められなかった。体重変化では、雌で投与処置の対照によると思われる軽度の増加抑制が投与後3日に認められたが、その後順調に増加した。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

10.0%水和剤のラットにおける急性経口毒性試験

[資料 NO.1-(8)]

試験機関: (株)三菱化成安全科学

研究所 [GLP対応]

報告書作成年: 1992年

検体の純度: 10.0%水和剤

試験動物: SD系ラット(5週齢) 体重; 雄126~136g、雌113~121g

1群雌雄各5匹

試験期間: 14日間観察

方法: 検体を精製水に懸濁し、単回強制経口投与した。投与前に一夜絶食させた。

試験項目: 中毒症状及び生死を14日間観察し、体重を投与直前、投与後3、7及び14日に測定した。試験終了時に全動物を解剖し、肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄 > 5000
死亡開始時間 及び終了時間	雌雄 死亡例なし
症状発現及び 消失時間	雌雄 症状なし
最大無作用量 (mg/kg)	雌雄 5000

雌雄とも中毒症状、死亡、体重変化及び肉眼的病理検査による異常は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

10.0%水和剤のマウスにおける急性経口毒性試験

[資料 No.1-(9)]

試験機関: (株)三菱化成安全科学

研究所 [GLP対応]

報告書作成年: 1992年

検体の純度: 10.0%水和剤

試験動物: ICR系マウス(5週齢) 体重; 雄28.3~34.3g、雌22.4~24.2g

1群雌雄各5匹

試験期間: 14日間観察

方法: 検体を精製水に懸濁し、単回強制経口投与した。投与前に約5時間絶食させた。

試験項目: 中毒症状及び生死を14日間観察し、体重を投与直前、投与後3、7及び14日に測定した。試験終了時に全動物を解剖し、肉眼的病理検査を行った。

結果:

投 与 方 法	経 口
投与量 (mg/kg)	5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄 >5000
死亡開始時間 及び終了時間	雌雄 死亡例なし
症状発現及び 消失時間	雌雄 症状なし
最大無作用量 (mg/kg)	雌雄 5000

雌雄とも中毒症状、死亡、体重変化及び肉眼的病理検査による異常は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

10.0%水和剤のラットにおける急性経皮毒性試験

[資料 NO.1-(10)]

試験機関: (株)三菱化成安全科学
研究所 [GLP対応]

報告書作成年: 1992年

検体の純度: 10.0%水和剤

試験動物: SD系ラット(雄8週齢,雌8~9週齢) 体重; 雄243~254g、雌206~219g
1群雌雄各5匹

試験期間: 14日間観察

方法: 精製水で湿らせた検体をガーゼ(4×5cm)に塗布し、前日に刈毛した躯幹背部皮膚に24時間閉塞貼付した。適用24時間後微温水で除いた。

試験項目: 中毒症状及び生死を14日間観察し、体重を投与直前、投与後3、7及び14日に測定した。試験終了時に全動物を解剖し、肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄 >2000
死亡開始時間 及び終了時間	雌雄 死亡例なし
症状発現及び 消失時間	雌雄 症状なし
最大無作用量 (mg/kg)	雌雄 2000

雌雄とも中毒症状、死亡、体重変化及び肉眼的病理検査による異常は認められなかった。

体重変化では、雌で投与処置の対照によると思われる軽度の減少が投与後3日に認められたが、その後順調に増加した。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

20.0%フロアブルのラットにおける急性経口毒性試験

[資料 No.1-(11)]

試験機関：(株)三菱化成安全科学

研究所 [GLP対応]

報告書作成年：1992年

検体の純度：20.0%フロアブル

試験動物：SD系ラット(5週齢) 体重；雄123～136g、雌100～114g 1群雌雄各 5匹

試験期間：14日間観察

方法：検体を精製水に懸濁し、単回強制経口投与した。投与前に一夜絶食させた。

試験項目：中毒症状及び生死を14日間観察し、体重を投与直前、投与後3,7及び14日に測定した。試験終了時に全動物を解剖し、肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄 > 5000
死亡開始時間 及び終了時間	雌雄 死亡例なし
症状発現及び 消失時間	雌雄 症状なし
最大無作用量 (mg/kg)	雌雄 5000

雌雄とも中毒症状、死亡、体重変化及び肉眼的病理検査による異常は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

20.0%フロアブルのマウスにおける急性経口毒性試験 [資料 No.1-(12)]

試験機関: (株)三菱化成安全科学
研究所 [GLP対応]

報告書作成年: 1992年

検体の純度: 20.0%フロアブル

試験動物: ICR系マウス(5週齢) 体重; 雄26.6~28.5g、雌20.7~24.5g 1群雌雄各 5匹

試験期間: 14日間観察

方法: 検体を精製水に懸濁し、単回強制経口投与した。投与前に約6時間絶食させた。

試験項目: 中毒症状及び生死を14日間観察し、体重を投与直前、投与後3、7及び14日に測定した。試験終了時に全動物を解剖し、肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄 > 5000
死亡開始時間 及び終了時間	雌雄 死亡例なし
症状発現及び 消失時間	雌雄 症状なし
最大無作用量 (mg/kg)	雌雄 5000

雌雄とも中毒症状、死亡、体重変化及び肉眼的病理検査による異常は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

20.0%フロアブルのラットにおける急性経皮毒性試験

[資料 No.1-(13)]

試験機関: (株)三菱化成安全科学
研究所 [GLP対応]

報告書作成年: 1992年

検体の純度: 20.0%フロアブル

試験動物: SD系ラット(雄6週齢、雌8週齢) 体重; 雄250~273g、雌230~252g
1群雌雄各 5匹

試験期間: 14日間観察

方法: 検体を前日に刈毛した躯幹背部皮膚(約4×5cm)に均一に塗布し、ガーゼ及び絆創膏で固定し、24時間閉塞貼付した。適用終了後残存した検体を水で除いた。

試験項目: 中毒症状及び生死を14日間観察し、体重を投与直前、投与後3、7及び14日に測定した。試験終了時に全動物を解剖し、肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	2000
I.D ₅₀ (mg/kg)	雌雄 > 2000
死亡開始時間 及び終了時間	雌雄 死亡例なし
症状発現及び 消失時間	雌雄 症状なし
最大無作用量 (mg/kg)	雌雄 2000

雌雄とも中毒症状、死亡、体重変化及び肉眼的病理検査による異常は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

0.75%粉剤DLのウサギにおける皮膚一次刺激性試験

[資料 No.2-(5)]

試験機関: (株)ホリゾリサーチセンター

[GLP対応]

報告書作成年: 1992年

検体の純度: 0.75%粉剤DL

試験動物: 日本白色種雌ウサギ(14週齢) 体重; 2.54~2.60kg

1群6匹

試験期間: 72時間観察

方法: 検体0.5gを蒸留水で湿らせ、2.5×2.5cmのリフト布に塗布し、刈毛した動物の左側背部に適用した。適用時間は4時間とし、皮膚に残った検体は脱脂綿と蒸留水で除去した。右側背部はリフト布だけを適用した。

観察項目: 検体除去後1、24、48及び72時間に皮膚の変化(紅斑及び痂皮形成、浮腫形成)を観察した。刺激性変化の採点は農林水産省の採点表に準拠した。

結果: 観察された刺激性変化の採点を下表に示す。

観察項目	最高値	観察時間			
		1時間	24時間	48時間	72時間
紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
浮腫	4	0	0	0	0

(6匹平均)

観察期間中、いずれの動物においても、検体によると思われる刺激性変化は認められなかった。

結論: 本製剤はウサギの皮膚に対して一次刺激性を示さなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

10.0%水和剤のワギ*における皮膚一次刺激性試験

[資料 No.2-(6)]

試験機関: (株)ホソノリサーチセンター

[GLP対応]

報告書作成年: 1992年

検体の純度: 10.0%水和剤

試験動物: 日本白色種雌ワギ* (15週齢) 体重; 2.43~2.74kg

1群6匹

試験期間: 72時間観察

方法: 検体0.5gを蒸留水で湿らせ、2.5×2.5cmのリト布に塗布し、刈毛した動物の左側背部に適用した。適用時間は4時間とし、皮膚に残った検体は脱脂綿と蒸留水で除去した。右側背部はリト布だけを適用した。

観察項目: 検体除去後1, 24, 48及び72時間に皮膚の変化(紅斑及び痂皮形成、浮腫形成)を観察した。刺激性変化の採点は農林水産省の採点表に準拠した。

結果: 観察された刺激性変化の採点を下表に示す。

観察項目	最高値	観察時間			
		1時間	24時間	48時間	72時間
紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
浮腫	4	0	0	0	0

(6匹平均)

観察期間中、いずれの動物においても、検体によると思われる刺激性変化は認められなかった。

結論: 本製剤はワギの皮膚に対して一次刺激性を示さなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

20.0%フロアブルのウサギにおける皮膚一次刺激性試験 [資料 No.2-(8)]

試験機関: (株) ホソリサーチセンター

[GLP対応]

報告書作成年: 1992年

検体の純度: 20.0%フロアブル

試験動物: 日本白色種雌ウサギ(15週齢) 体重; 2.71~3.09kg、
1群6匹

試験期間: 72時間観察

方法: 検体0.5mlを2.5×2.5cmのリト布に均一に塗布し、刈毛した動物の左側背部に適用した。適用時間は4時間とし、皮膚に残った検体は脱脂綿と蒸留水で除去した。右側背部はリト布だけを適用した。

観察項目: 検体除去後1、24、48及び72時間に皮膚の変化(紅斑及び痂皮形成、浮腫形成)を観察した。刺激性変化の採点は農林水産省の採点表に準拠した。

結果: 観察された刺激性変化の採点を下表に示す。

観察項目	最高値	観察時間			
		1時間	24時間	48時間	72時間
紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
浮腫	4	0	0	0	0

(6匹平均)

観察期間中、いずれの動物においても検体によると思われる刺激性変化は認められなかった。

結論: 本製剤はウサギの皮膚に対して一次刺激性を示さなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

0.75%粉剤DLのウサギ*における眼一次刺激性試験

[資料 No.2-(2)]

試験機関: (株)ホリリサーチセンター

[GLP対応]

報告書作成年: 1992年

検体の純度: 0.75%粉剤DL

試験動物: 日本白色種雌ウサギ* (15週齢) 体重; 2.52~2.70kg

非洗眼群6匹 洗眼群3匹

試験期間: 72時間観察

方法: 検体0.1gを9匹のウサギ*の左眼に適用し、右眼は無処理対照とした。適用後2~3分に3匹の動物の両眼を微温水で洗浄し(洗眼群)、残り6匹については、洗眼しなかった(非洗眼群)。

観察項目: 検体適用後1、24、48及び72時間に角膜、虹彩及び結膜の刺激性変化を観察した。刺激性変化の採点は、農林水産省の採点表に準拠した。

結果: 観察された刺激性変化の採点を下表に示す。

観察項目		最高値	観察時間			
			1時間	24時間	48時間	72時間
非洗眼群 (6匹平均)	角膜	4	0.0	0.0	0.0	0.0
	虹彩	2	0.0	0.0	0.0	0.0
	結膜発赤	3	1.0	0.2	0.0	0.0
	結膜浮腫	4	1.0	0.0	0.0	0.0
洗眼群 (3匹平均)	角膜	4	0.0	0.0	0.0	0.0
	虹彩	2	0.0	0.0	0.0	0.0
	結膜発赤	3	1.0	0.0	0.0	0.0
	結膜浮腫	4	0.0	0.0	0.0	0.0

〔非洗眼群〕 検体適用後1時間に、結膜発赤及び結膜浮腫が、24時間に結膜発赤が認められた。結膜発赤は検体適用後48時間には消失した。

〔洗眼群〕 検体適用後1時間に結膜発赤が認められたが24時間には消失した。

結論: 本製剤のウサギ*の眼に対する一次刺激性は軽微であった。また、洗眼効果が認められた。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

10.0%水和剤のウサギにおける眼一次刺激性試験

[資料 No.2-(3)]

試験機関：(株)ホリゾリサーチセンター

[GLP対応]

報告書作成年：1992年

検体の純度：10.0%水和剤

試験動物：日本白色種雌ウサギ(15週齢) 体重；2.55～2.86kg

非洗眼群6匹 洗眼群3匹

試験期間：96時間観察

方法：検体0.1gを9匹のウサギの左眼に適用し、右眼は無処理対照とした。適用後2～3分に3匹の動物の両眼を微温水で洗浄し(洗眼群)、残り6匹については洗眼しなかった(非洗眼群)。

観察項目：検体適用後1、24、48、72及び96時間に角膜、虹彩及び結膜の刺激性変化を観察した。刺激性変化の採点は、農林水産省の採点表に準拠した。

結果：観察された刺激性変化の評点を下表に示す。

観察項目		最高値	観察時間				
			1時間	24時間	48時間	72時間	96時間
非洗眼群 (6匹平均)	角膜	4	0.0	0.5	0.0	0.0	0.0
	虹彩	2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	結膜発赤	3	1.0	1.0	0.3	0.3	0.0
	結膜浮腫	4	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0
洗眼群 (3匹平均)	角膜	4	0.0	0.3	0.0	0.0	0.0
	虹彩	2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	結膜発赤	3	1.0	1.0	0.0	0.0	0.0
	結膜浮腫	4	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0

〔非洗眼群〕 検体適用後1時間に結膜発赤及び結膜浮腫が、24時間に角膜混濁及び結膜発赤が、認められた。結膜発赤は検体適用後72時間まで認められたが、96時間には消失した。

〔洗眼群〕 検体適用後1時間に結膜発赤及び結膜浮腫が、24時間に角膜混濁が認められた。これらの刺激性変化は検体適用後48時間には消失した。

結論：本製剤のウサギの眼に対する一次刺激性は軽微であった。また洗眼効果が認められた。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

20.0%フロアブルのウサギにおける眼一次刺激性試験

[資料 No.2-(7)]

試験機関：(株)ボツリサーチセンター

[GLP対応]

報告書作成年：1992年

検体の純度：20.0%7077TM

試験動物：日本白色種雌ウサギ(15週齢) 体重；2.61~2.95kg、

非洗眼群6匹 洗眼群3匹

試験期間：72時間観察

方法：検体0.1mlを9匹の左眼に適用し、右眼は無処理対照とした。適用後2~3分に3匹の動物の両眼を微温水で洗浄し(洗眼群)、残り6匹については、洗眼しなかった(非洗眼群)。

観察項目：検体適用後1、24、48及び72時間に角膜、虹彩及び結膜の刺激性変化を観察した。刺激性変化の採点は、農林水産省の採点表に準拠した。

結果：観察された刺激性変化の採点を下表に示す。

観察項目		最高値	観察時間			
			1時間	24時間	48時間	72時間
非洗眼群 (6匹平均)	角膜	4	0.0	0.0	0.0	0.0
	虹彩	2	0.0	0.0	0.0	0.0
	結膜発赤	3	0.7	0.3	0.0	0.0
	結膜浮腫	4	1.0	0.0	0.0	0.0
洗眼群 (3匹平均)	角膜	4	0.0	0.0	0.0	0.0
	虹彩	2	0.0	0.0	0.0	0.0
	結膜発赤	3	0.0	0.0	0.0	0.0
	結膜浮腫	4	1.0	0.0	0.0	0.0

〔非洗眼群〕 検体適用後1時間に、結膜発赤及び結膜浮腫が、24時間に結膜発赤が認められた。結膜発赤は検体適用後48時間には消失した。

〔洗眼群〕 検体適用後1時間に結膜浮腫が認められたが24時間には消失した。

結論：本製剤はウサギの眼に対して一次刺激性を示さなかった。また、洗眼効果が認められた。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

0.75%粉剤DLのモットにおける皮膚感作性試験

[資料No.3-(2)]

試験機関：(株)ホソリサーチセンター

[GLP対応]

報告書作成年：1992年

検体の純度：0.75%粉剤DL

試験動物：ハトリー系雌モット(7週齢) 体重；316～395g

検体適用群及び刺激性対照群、1群 各20匹

陽性対照群及び刺激性対照群、1群 各10匹

試験期間：感作28日間、惹起6時間、観察48時間

方法：Buehler法

投与量設定根拠：

〔感作〕モットの左腹側部を刈毛し、50%検体蒸留水懸濁液0.2mlを塗布したワト布(直径2.5cm)を6時間閉塞貼付した。7及び14日後にも同様の処理を繰り返した。

〔惹起〕最終感作後2週間に右腹側部を刈毛し、50%検体蒸留水懸濁液0.2mlを塗布したワト布(直径2.5cm)を6時間閉塞貼付した。

刺激性対照群は、感作処理には検体の代わりに蒸留水を用いた。また、陽性対照群及びその刺激性対照群には、検体に代えて2,4-ジニトロクロロベンゼン(DNCB)を用い、感作時1%、惹起時0.25%ワグ油溶液を同様に処理した。

観察項目：惹起貼付除去後24及び48時間に、適用部位の紅斑及び浮腫の有無等を観察した。

皮膚反応の採点は、Draize法に準拠し、最高点を8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。

群	供試動物数	感作反応動物数										平均評価点		感作陽性率	
		24時間					48時間					24時間	48時間		
		皮膚反応の強さ					皮膚反応の強さ								
0	1	2	3	4	0	1	2	3	4						
検体	感作群	20	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0.0	0.0	0
	刺激性対照群	20	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0.0	0.0	0
陽性対照 (DNCB)	感作群	10	0	3	5	1	1	0	4	5	1	0	2.0	1.7	100
	刺激性対照群	10	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0.0	0.0	0

感作陽性率(%) = 感作陽性動物数 / 供試動物数 × 100

検体はいずれの動物においても陽性反応を示さなかった。一方、DNCBでは皮膚感作陽性率は100%であった。

結論：本製剤はモットの皮膚に対して感作性を示さなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

10.0%水和剤のEMトにおける皮膚感作性試験

[資料 No.3-(3)]

試験機関: (株) ホリゾリサーチセンター

[GLP対応]

報告書作成年: 1992年

検体の純度: 10.0%水和剤

試験動物: ハトリー系雌EMト(7週齢) 体重; 327~374g

検体適用群及び刺激性対照群、1群 各20匹

陽性対照群及び刺激性対照群、1群 各10匹

試験期間: 感作28日間、惹起6時間、観察48時間

方法: Buehler法

投与量設定根拠:

〔感作〕 EMトの左腹側部を刈毛し、50%検体蒸留水懸濁液0.2mlを塗布したリット布(直径2.5cm)を6時間閉塞貼付した。7及び14日後にも同様の処理を繰り返した。

〔惹起〕 最終感作後2週間に右腹側部を刈毛し、50%検体蒸留水懸濁液0.2mlを塗布したリット布(直径2.5cm)を6時間閉塞貼付した。

刺激性対照群は、感作処理には検体の代わりに蒸留水を用いた。また、陽性対照群及びその刺激性対照群には、検体に代えて2,4-ジニトロクロロベンゼン(DNCB)を用い、感作時1%、惹起時0.25%オリーブ油溶液を同様に処理した。

観察項目: 惹起貼付除去後24及び48時間に、適用部位の紅斑及び浮腫の有無等を観察した。

皮膚反応の採点はDraize法に準拠し、最高点を8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。

群		供試動物数	感作反応動物数										平均評価点		感作陽性率
			24時間					48時間					24時間	48時間	
			皮膚反応の強さ					皮膚反応の強さ							
		0	1	2	3	4	0	1	2	3	4				
検体	感作群	20	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0.0	0.0	0
	刺激性対照群	20	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0.0	0.0	0
陽性対照 (DNCB)	感作群	10	0	4	1	4	1	0	3	7	0	0	2.2	1.7	100
	刺激性対照群	10	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0.0	0.0	0

感作陽性率(%) = 感作陽性動物数 / 供試動物数 × 100

検体はいずれの動物においても陽性反応を示さなかった。一方、DNCBでは皮膚感作陽性率は100%であった。

結論: 本製剤はEMトの皮膚に対して感作性を示さなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

20.0%フロアブルのモルモットにおける皮膚感作性試験

[資料 No.3-(4)]

試験機関: (株)ポリリサーチセンター

[GLP対応]

報告書作成年: 1992年

検体の純度: 20.0%フロアブル

試験動物: ハートレー系雌モルモット(6週齢) 体重: 290~354g

検体適用群及び刺激性対照群、1群 各20匹

陽性対照群及び刺激性対照群、1群 各20匹

試験期間: 感作28日間、惹起6時間、観察48時間

方法: Buehler法

投与量設定根拠:

〔感作〕 モルモットの左腹側部を刈毛し、検体0.2mlを塗布したリト布(直径2.5cm)を6時間閉塞貼付した。7及び14日後にも同様の処理を繰り返した。

〔惹起〕 最終感作後2週間に右腹側部を刈毛し、検体0.2mlを塗布したリト布(直径2.5cm)を6時間閉塞貼付した。

刺激性対照群は、感作処理には検体の代わりに蒸留水を用いた。また、陽性対照群及びその刺激性対照群には、検体に代えて2,4-ジニトロクロロベンゼン(DNCB)を用い、感作時1%、惹起時0.25%オリーブ油溶液を同様に処理した。

観察項目: 惹起貼付除去後24及び48時間に、適用部位の紅斑及び浮腫の有無等を観察した。皮膚反応の採点はDraize法に準拠し、最高点を8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。

群	供試動物数	感作反応動物数										平均評価点		感作陽性率	
		24時間					48時間					24時間	48時間		
		皮膚反応の強さ					皮膚反応の強さ								
0	1	2	3	4	0	1	2	3	4						
検体	感作群	20	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0.0	0.0	0
	刺激性対照群	20	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0.0	0.0	0
陽性対照(DNCB)	感作群	10	0	3	4	2	1	0	5	3	2	0	2.1	1.7	100
	刺激性対照群	10	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0.0	0.0	0

$$\text{感作陽性率(\%)} = \text{感作陽性動物数} / \text{供試動物数} \times 100$$

検体はいずれの動物においても陽性反応を示さなかった。一方、DNCBでは皮膚感作陽性率は100%であった。

結論: 本製剤はモルモットの皮膚に対して感作性を示さなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

IX. 動植物及び土壌等における代謝分解

〔代謝分解試験一覧表〕

資料 No.	試験の種類	供 試 動物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載 頁
11-(1)	動物代謝	ラット ♂♀	経口投与 3mg/kg	血中濃度推移: Cmax 0.052~0.157µg/g Tmax 2~12時間 半減期 5~36時間 体内分布: 血液 nd~0.03% 脂肪 <0.01~0.01% (168時間後) 排泄: 尿 3.48~7.98% 糞 81.1~86.3% (168時間後)	H.W.I (1992)	240
			経口投与 250mg/kg	血中濃度推移: Cmax 0.538~0.828µg/g Tmax 0.5~12時間 半減期 4~46時間 体内分布: 血液 nd~<0.01% 肝 <0.01~0.01% (168時間後) 排泄: 尿 0.54~1.23% 糞 94.3~104% (168時間まで)		
11-(2)	動物代謝	ラット ♂♀	経口投与 3mg/kg	胆汁排泄: 胆汁 29.6~34.1% 尿 4.90~5.29% 糞 66.9~70.2% (72時間まで) 吸収率: 34.9~39.0%	H.W.I (1992)	252
11-(3)	動物代謝	ラット ♂♀	経口投与 3mg/kg		H.W.I R & H (1992)	254
			経口投与 250mg/kg			
12	植物代謝	イネ (圃場)	1回散布 120g ai/10a		P.A.L R & H (1992)	258
12-(2)	植物代謝	りんご (圃場)	2回散布 112g×2 ai/10a		X.B.L (1993)	268

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

資料 No.	試験の種類	供 試 動物植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載 頁
12-(3)	植物代謝	てんさい (圃場)	1回散布 224g ai/10a		P.A.L X.B.L (1993)	272
13	土壌代謝	微砂質 埴土及び 埴壤土 (水田、 容器内)	添加 1ppm		X.B.L (1992)	279
13-(2)	土壌代謝	砂壤土 及び壤土 (畑地、 容器内)	添加 1ppm		X.B.L (1992)	295
14-(1)	光分解	緩衝液 (pH7) セル ランプ光	添加 0.5ppm	水中濃度推移：半減期 1593日 (計算) 水中分解物：77'フェノール 101% (30日後)	X.B.L (1992)	301
14-(2)	光分解	自然水 (湖沼) セル ランプ光	添加 0.5ppm	水中濃度推移：半減期 67日 (計算) 水中分解物：77'フェノール (A) 76.1%	X.B.L (1992)	303
参考 -1	土壌吸着	4種類の 土壌	標準品 OECD106	Kd : 6.32~31.6 Koc' : 349~688	日本農薬 (1992)	306
参考 -2	加水分解	pH 5,7,9 の緩衝液	(試験濃度) 0.5ppm	半減期：pH5 ; 568日 pH7 ; 1034日 pH9 ; 517日	R & H (1992)	308

H.W.I : Hazleton Wisconsin, Inc. (米国)

R & H : Rohm and Haas company (米国)

P.A.L : Pan-Agricultural Labs, Inc. (米国)

X.B.L : XenoBiotic Laboratories, Inc. (米国)

日本農薬 : 日本農薬株式会社 (日本)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈代謝分解物一覧表〉

記号	構造式	化学名	名称or略称
A		N-tert-ブチル-N'-(4-イソブチル)-3,5-ジメチルベンジリドヒドРАЗド	テブフェノゾド
B			
C			
D			
E			
F			
G			
H			
I			
J			

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

記号	構 造 式	化 学 名	名称or略称
K			
L			
M			
N			
O			
P			
Q			
R			
-			

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

1. 動物における代謝

(1) ラットにおける血中濃度推移・体内分布及び排泄試験

[資料No.11-(1)]

試験機関: Hazleton Wisconsin, Inc.

(米国)

報告書作成年: 1992年

検体:

: ^{14}C 標識位置

: ^{13}C 標識位置

化学名:

(以下 [^{-14}C] テフフェノゾド)

比放射能: mCi/g

放射化学的純度: %

化学名:

同位体純度: %

: ^{14}C 標識位置

: ^{13}C 標識位置

化学名:

(以下 [^{-14}C] テフフェノゾド)

比放射能: mCi/g

放射化学的純度: %

化学名:

同位体純度: %

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

: ^{14}C 標識位置

: ^{13}C 標識位置

化学名:

(以下 (^{-14}C) テフフェシト)

比放射能: mCi/g

放射化学的純度: %

化学名:

同位体純度: %

供試動物: Cr1:CD®(SD)BRラット(約9週齢) 体重; 雄 183~260g、雌 171~213g

投与: (^{-14}C), (^{-14}C) あるいは (^{-14}C) テフフェシトに所定量の非標識及びそれぞれに対応する ^{13}C -標識テフフェシトを加え、0.5%メチルセルロースに懸濁しラットに強制経口投与した。投与前一夜及び投与後4時間絶食させた。

方法:

血中濃度推移試験; 1群雌雄各3匹のラットに あるいは 標識テフフェシトを3 mg/kg (69~88 $\mu\text{Ci}/\text{kg}$)、並びに あるいは 標識テフフェシトを250mg/kg (165~215 $\mu\text{Ci}/\text{kg}$)の割合で投与した。72時間後まで経時的にその後は24時間毎に尾静脈より血液約0.1mlを採取し、放射能を測定した。

体内分布試験; 1群雌雄各6匹のラットに あるいは 標識テフフェシトを3mg/kg (72~69 $\mu\text{Ci}/\text{kg}$)あるいは250mg/kg (190~213 $\mu\text{Ci}/\text{kg}$)の割合で投与し、上記試験で得られたTmax及び1/2Tmaxに各3匹を屠殺し、下記組織を摘出して、放射能を測定した。

血漿、脳、肺、心、骨及び骨髓(大腿骨)、肝、腎、脾、精巣、

卵巣、子宮、大腿筋、胃腸管及び内容物、脂肪、かか

排泄試験; 1群雌雄各5匹のラットに あるいは 標識テフフェシトを3mg/kg (29~38 $\mu\text{Ci}/\text{kg}$) また、1群雌雄各5匹のラットに あるいは 標識テフフェシトを250mg/kg (480~496 $\mu\text{Ci}/\text{kg}$)の割合で投与した。尿及び糞は168時間まで24時間毎に採取し、放射能を測定した。このうち、1群雌雄各2匹のラットは別の代謝ケージに入れ、揮散性物質及び呼気を活性炭トラップ及び2-エチルヘキサン:エタノール(1:1)で捕集し、放射能を測定した。168時間後にラットを屠殺し、上記と同じ組織を摘出し、放射能を測定した。総回収率は各動物の回収率の総計を5匹の平均として算出した。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

連続投与での排泄及び組織内残留；雌雄各5匹のラットに非標識¹⁴C-フェニゾドを30ppmの濃度で飼料に混入して2週間投与し、つづいて¹⁴C-フェニゾドを3mg/kg(86 µCi/kg)の割合で強制経口投与した。前記と同様に尿、糞、揮散性物質及び呼気を集め、168時間後にラットを屠殺して組織を摘出し、放射能を測定した。

放射能の測定；尿、ケージ洗浄液及び血漿中の放射能は、そのままあるいは水で希釈後、液体シンチレーションカウンター(LSC)で測定した。全血、胃腸管内容物等は、自動試料燃焼装置で¹⁴CO₂とし、Insta - Gel®に吸収させた後、LSCで測定した。糞及びガスをドライアイスとともに、組織はそのまま乾燥後、全血と同様に測定した。

結果：

血中濃度の推移；次ページの血中濃度推移の表より算出した体内動態パラメーターを下表に示した。

体内 動態 パラメーター	3 mg / kg						250 mg / kg			
	雄			雌			雄		雌	
C _{max} (µg/g)	0.054	0.052	0.144	0.085	0.091	0.157	0.538	0.802	0.828	0.651
T _{max} (hr)	2	3	12	3	3	5	0.5	12	0.5	0.5(8)
半減期(hr)	6	5	36	7	7	25	4	46	6.5	46
A U C	0.543	0.639	16.2	0.622	1.21	17.8	3.70	81.7	7.30	45.6

C_{max}: µg¹⁴C-フェニゾド当量/g , AUC: µg¹⁴C-フェニゾド当量・hr/g(申請者が計算した)

3mg/kgでは、〔¹⁴C〕及び〔¹⁴C〕標識体と比較して、〔¹⁴C〕標識体はC_{max}が高く、T_{max}及び半減期も遅く、AUCは大きかった。

投与量を83倍高めた250mg/kgでのC_{max}は3mg/kg群に対して〔¹⁴C〕標識体では約10倍、〔¹⁴C〕標識体では約5倍であった。〔¹⁴C〕標識体の雌における血中濃度推移は2峰性を示し0.5及び8時間のT_{max}であった。3種の¹⁴C標識体における半減期は雌雄間で大きな差は認められなかった。以上の結果より、〔¹⁴C〕標識体と〔¹⁴C〕標識体との挙動は異なり〔¹⁴C〕標識体は、基本骨格から切断され長時間にわたって血液中に検出されるものと考えられる。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

血中濃度推移；

投与後 時間 (hr)	血 中 濃 度 (μg/ml/ナゾド当量/g)									
	3 mg / kg						250 mg / kg			
	雄			雌			雄		雌	
	-14C	-14C	-14C	-14C	-14C	-14C	-14C	-14C	-14C	-14C
0.25	0.021	0.037	0.030	0.032	0.040	0.054	0.448	0.130	0.815	0.469
0.5	0.028	0.036	0.038	0.041	0.046	0.064	0.538	0.313	0.828	0.651
1	0.029	0.035	0.052	0.047	0.065	0.099	0.401	0.389	0.799	0.588
2	0.054	0.050	0.077	0.064	0.089	0.135	0.359	0.381	0.633	0.522
3	0.049	0.052	0.098	0.065	0.091	0.148	0.300	0.477	0.556	0.493
5	0.040	0.044	0.135	0.055	0.081	0.157	0.258	0.627	0.515	0.522
8	0.031	0.028	0.143	0.038	0.060	0.146	0.157	0.769	0.365	0.588
12	0.014	0.022	0.144	0.015	0.039	0.137	0.117	0.802	0.197	0.540
24	nd	nd	0.112	nd	nd	0.092	nd	0.726	nd	0.412
36	nd	nd	0.085	nd	nd	0.073	nd	0.569	nd	0.345
48	nd	nd	0.069	nd	nd	0.057	nd	0.463	nd	0.272
60	nd	nd	0.058	nd	nd	0.053	nd	0.384	nd	0.253
72	nd	nd	0.055	nd	nd	0.050	nd	0.318	nd	0.225
96	-	-	0.036	-	-	0.046	-	0.272	-	0.134
120	-	-	0.035	-	-	0.039	-	0.209	-	0.154
144	-	-	0.029	-	-	0.035	-	0.194	-	0.046
168	-	-	0.027	-	-	0.031	-	0.189	-	0.063
192	-	-	0.022	-	-	0.031	-	0.142	-	0.073
216	-	-	0.018	-	-	0.025	-	0.123	-	0.101
240	-	-	0.017	-	-	0.018	-	nd	-	0.054
264	-	-	0.017	-	-	0.023	-	0.071	-	nd
288	-	-	0.016	-	-	0.023	-	0.051	-	nd
312	-	-	0.017	-	-	0.016	-	0.052	-	nd
336	-	-	0.015	-	-	0.017	-	0.113	-	nd
360	-	-	0.009	-	-	0.017	-	0.052	-	0.049
384	-	-	0.013	-	-	0.014	-	nd	-	nd
408	-	-	-	-	-	-	-	nd	-	nd
432	-	-	-	-	-	-	-	0.127	-	nd

数値は3匹の平均値 nd : 検出されず - : 実施せず

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

体内分布；3及び250mg/kg投与群のTmax, 1/2Tmax及び投与後168時間における組織中放射能濃度を次表に示した。3mg/kg群の放射能濃度は、投与後Tmaxの時点(: 3時間、 : 8時間)では肝、腎及び消化管で高かった。〔 -¹⁴C〕及び〔 -¹⁴C〕標識体では投与後168時間においては大部分の臓器で放射能の残留はなく、わずかに脂肪で認められた。〔 -¹⁴C〕標識体では血液及び脂肪で投与後168時間でも比較的高い放射能濃度を示した。

250mg/kg群では、多くの臓器・組織においてTmaxで放射能濃度は最も高くなり、その後経時的に減少したが、〔 -¹⁴C〕標識体は肝、腎、脂肪及び血液で、投与後168時間でも放射能濃度は比較的高かった。

血漿中放射能濃度は、〔 -¹⁴C〕標識体では3及び250mg/kg群とも血液中放射能濃度の約2倍であり、血液中放射能の殆どが、血漿中に存在することが示された。しかし、〔 -¹⁴C〕標識体では、血球に存在する割合が多く、投与後168時間では大部分の放射能が血球と会合していると考えられる。

排泄；3及び250mg/kg群の投与後168時間までの放射能の尿及び糞への排泄率及び総回収率を次表に示した。

3及び250mg/kg群で雌雄とも主排泄経路は糞であり、投与後48時間までに大部分の放射能が糞に排泄された。投与後48時間までに尿に排泄される放射能は3mg/kg群では投与量の3~8%、250mg/kg群では0.3~1%であった。また、標識体により若干の違いが見られ、〔 -¹⁴C〕標識体では尿への排泄率が低く、排泄速度も緩慢であった。

〔 -¹⁴C〕標識体では投与量の0.1~0.3%が¹⁴CO₂として排泄され、揮散性の放射能もわずかに検出された。他の2種の¹⁴C標識体からはこれらの放射能は捕集されなかった。結果は、 による代謝を示していると考えられるが、その割合は投与量の0.4%以下(¹⁴CO₂+揮散性物質)であった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

体内分布（濃度）

組 織	3mg/kg投与時における組織中濃度(μgテブフェノジド当量/g)														
	雄							雌							
	-14C		-14C		-14C			-14C		-14C			-14C		
	168	3	8	168	8	48	168	168	3	8	168	5	30	168hr	
血液	nd	0.078	0.037	nd	0.183	0.083	0.024	nd	0.085	0.039	nd	0.164	0.083	0.023	
血漿	nd	0.133	0.058	nd	0.162	0.030	nd	nd	0.135	0.054	nd	0.164	0.049	nd	
脳	nd	nd	nd	nd	0.035	0.008	nd	nd	nd	nd	nd	0.033	0.012	nd	
肺	<0.001	0.030	0.015	nd	0.091	0.026	nd	0.001	0.048	0.021	nd	0.094	0.039	nd	
心	nd	0.028	0.020	nd	0.087	0.023	0.003	0.007	0.050	0.026	nd	0.084	0.035	0.004	
腎	nd	0.015	0.009	nd	0.048	0.016	<0.001	0.001	0.019	0.011	nd	0.044	0.022	nd	
肝	0.001	0.530	0.391	0.003	0.595	0.192	0.057	<0.001	0.661	0.377	0.008	0.748	0.188	0.049	
腎	nd	0.128	0.069	nd	0.232	0.071	0.010	0.001	0.184	0.089	nd	0.244	0.085	0.008	
脾	nd	0.018	0.012	nd	0.079	0.029	0.011	nd	0.033	0.019	nd	0.076	0.031	0.018	
精巣	nd	0.014	0.009	nd	0.063	0.013	nd	/	/	/	/	/	/	/	
卵巣	/	/	/	/	/	/	/	0.002	0.044	0.025	nd	0.091	0.037	nd	
子宮	/	/	/	/	/	/	/	<0.001	0.043	0.025	nd	0.082	0.031	nd	
筋肉	nd	0.015	0.008	nd	0.056	0.013	nd	nd	0.032	0.016	nd	0.058	0.019	nd	
腸	nd	6.69	3.23	nd	1.43	0.044	0.010	0.003	12.5	1.44	nd	4.00	0.088	0.007	
(内容物)	nd	12.2	11.4	nd	8.37	0.029	nd	nd	9.53	10.4	nd	12.8	0.227	nd	
胃	0.003	1.22	0.035	nd	0.113	0.033	0.003	<0.001	1.29	0.085	nd	0.655	0.044	<0.001	
(内容物)	nd	2.80	0.032	nd	0.017	0.006	nd	nd	0.107	0.059	nd	0.804	0.017	nd	
脂肪	0.043	0.037	0.044	<0.001	0.067	0.089	0.058	0.022	0.091	0.067	0.002	0.105	0.092	0.031	
加減	0.004	0.029	0.019	nd	0.077	0.022	0.008	0.005	0.037	0.024	nd	0.068	0.035	0.006	

数値は3匹の平均値、 nd：検出限界以下

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。
体内分布（分布率）

組織	3mg/kg投与時における組織中分布率（投与量に対する%）													
	雄							雌						
	-14℃	-14℃			-14℃			-14℃	-14℃			-14℃		
	168	3	8	168	8	48	168	168	3	8	168	5	30	168hr
血液	nd	0.10	0.04	nd	0.21	0.11	0.03	nd	0.09	0.04	nd	0.18	0.16	0.03
脳	nd	<0.01	nd	nd	<0.01	<0.01	nd	nd	<0.01	nd	nd	<0.01	<0.01	nd
肺	<0.01	<0.01	<0.01	nd	0.02	<0.01	nd	<0.01	<0.01	<0.01	nd	0.02	<0.01	nd
心	nd	<0.01	<0.01	nd	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	nd	<0.01	<0.01	<0.01
骨	nd	<0.01	<0.01	nd	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	nd	<0.01	<0.01	nd
肝	<0.01	0.56	0.50	<0.01	0.80	0.34	0.10	<0.01	0.77	0.47	<0.01	0.92	0.34	0.07
腎	nd	0.04	0.02	nd	0.07	0.02	<0.01	<0.01	0.05	0.03	nd	0.08	0.03	<0.01
脾	nd	<0.01	<0.01	nd	<0.01	<0.01	<0.01	nd	<0.01	<0.01	nd	<0.01	<0.01	<0.01
精巣	nd	<0.01	<0.01	nd	0.03	<0.01	nd	/	/	/	/	/	/	/
卵巣	/	/	/	/	/	/	/	<0.01	<0.01	<0.01	nd	<0.01	<0.01	nd
子宮	/	/	/	/	/	/	/	<0.01	<0.01	<0.01	nd	<0.01	<0.01	nd
筋肉	nd	<0.01	<0.01	nd	0.01	<0.01	nd	nd	<0.01	<0.01	nd	0.02	<0.01	nd
腸	nd	10.4	4.57	nd	2.45	0.06	0.01	<0.01	19.8	2.45	nd	6.11	0.16	<0.01
(内容物)	nd	66.4	83.2	nd	82.9	0.19	nd	nd	74.3	87.1	nd	78.6	2.00	<0.01
胃	<0.01	0.23	<0.01	nd	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	nd	0.13	<0.01	<0.01
(内容物)	nd	4.48	0.10	nd	0.07	0.02	nd	nd	0.30	0.13	nd	2.02	0.06	nd
脂肪	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0.02	0.01	<0.01	0.02	0.01	<0.01	0.02	0.02	<0.01
加加	0.13	0.79	0.52	nd	2.12	0.66	0.26	0.15	0.99	0.64	nd	1.85	1.01	0.17
合計	<0.01*	83.0	88.9	<0.01*	88.8	1.43	0.13*	<0.01*	96.7	90.9	<0.01*	90.0	3.71	0.08*

数値は3匹の平均値、 nd：検出限界以下

*は加加及び血液以外の組織中分布率の合計

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

体内分布 (濃度)

組 織	250mg/kg投与時における組織中濃度 (μg テブフェノジド当量/g)											
	雄						雌					
	^{14}C			^{14}C			^{14}C			^{14}C		
	0.5	4.5	168hr	12	58	168hr	0.5	7	168hr	8	44	168hr
血液	0.835	0.449	nd	0.751	0.514	0.331	1.06	0.421	0.004	0.502	0.540	0.363
血漿	1.68	0.846	nd	0.762	0.257	0.034	2.06	0.674	nd	0.511	0.141	0.024
脳	nd	nd	nd	0.098	0.018	0.015	nd	0.016	nd	0.040	nd	0.037
肺	0.336	0.214	nd	0.375	0.138	0.080	0.514	0.323	nd	0.214	0.111	0.095
心	0.436	0.228	nd	0.252	0.133	0.072	0.623	0.384	nd	0.256	0.149	0.061
骨	0.238	0.192	0.011	0.408	0.143	0.037	0.442	0.206	nd	0.685	0.117	0.049
肝	6.08	2.21	0.068	2.94	1.18	0.507	6.42	2.70	0.083	2.04	1.48	0.635
腎	2.18	0.799	nd	1.05	0.489	0.188	2.99	1.77	0.010	0.672	0.398	0.201
脾	0.285	0.203	nd	0.464	0.225	0.149	0.438	0.284	0.005	0.287	0.185	0.183
精 巢	0.132	0.125	0.030	0.246	0.045	0.019	/	/	/	/	/	/
卵 巢	/	/	/	/	/	/	0.781	0.693	nd	0.755	nd	0.090
子 宮	/	/	/	/	/	/	0.825	0.378	nd	0.412	0.111	0.047
筋 肉	0.167	0.032	nd	0.224	0.044	0.011	0.227	0.077	nd	0.154	nd	0.016
腸	44.1	90.3	nd	25.7	0.454	0.074	71.3	69.1	nd	118	1.73	0.141
(内容物)	1080	844	0.014	445	2.49	nd	1170	1010	nd	1370	2.46	nd
胃	435	24.7	nd	8.34	0.190	0.056	227	8.63	nd	2.36	0.230	0.082
(内容物)	187	27.2	nd	17.9	0.068	nd	149	32.5	nd	2.82	0.128	nd
脂 肪	0.369	0.371	0.027	0.523	0.548	0.276	0.964	0.940	0.020	0.662	0.467	0.593
加 加	0.284	0.242	0.006	0.454	0.209	0.069	0.652	0.318	0.004	0.621	0.174	0.108

数値は3匹の平均値、 nd : 検出限界以下

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

体内分布 (分布率)

組 織	250mg/kg投与時における組織中分布率 (投与量に対する%)											
	雄						雌					
	¹⁴ C			¹⁴ C			¹⁴ C			¹⁴ C		
	0.5	4.5	168hr	12	58	168hr	0.5	7	168hr	8	44	168hr
血液	0.01	<0.01	nd	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
脳	nd	nd	nd	<0.01	<0.01	<0.01	nd	<0.01	nd	<0.01	nd	<0.01
肺	<0.01	<0.01	nd	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	nd	<0.01	<0.01	<0.01
心	<0.01	<0.01	nd	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	nd	<0.01	<0.01	<0.01
骨	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	nd	<0.01	<0.01	<0.01
肝	0.08	0.03	<0.01	0.06	0.03	<0.01	0.08	0.04	<0.01	0.03	0.03	0.01
腎	<0.01	<0.01	nd	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
脾	<0.01	<0.01	nd	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
精 巢	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	/	/	/	/	/	/
卵 巢	/	/	/	/	/	/	<0.01	<0.01	nd	<0.01	nd	<0.01
子 宮	/	/	/	/	/	/	<0.01	<0.01	nd	<0.01	<0.01	<0.01
筋 肉	<0.01	<0.01	nd	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	nd	<0.01	nd	<0.01
腸	0.67	1.67	nd	0.47	<0.01	<0.01	0.94	0.99	nd	1.71	0.03	<0.01
(内容物)	76.0	76.9	<0.01	52.0	0.26	nd	77.4	76.8	nd	90.4	0.19	nd
胃	1.11	0.07	nd	0.02	<0.01	<0.01	0.53	0.02	nd	<0.01	<0.01	<0.01
(内容物)	3.61	1.30	nd	0.65	<0.01	nd	5.20	1.63	nd	0.10	<0.01	nd
脂 肪	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
カ-カ	0.09	0.07	<0.01	0.15	0.08	0.03	0.21	0.10	<0.01	0.21	0.06	0.04
合 計	81.6	80.0	<0.01*	53.35	0.37	0.01*	84.4	79.6	<0.01*	92.5	0.31	0.01*

数値は3匹の平均値、 nd : 検出限界以下
*はカ-カ及び血液以外の組織中分布率の合計

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

排泄

投 与 量 (mg/kg)	採 取 時 間 (hr)	累積排泄率及び回収率 (投与量に対する%)											
		雄						雌					
		-14C		-14C		-14C		-14C		-14C		-14C	
		尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
3	0~24	5.19	77.8	7.24	74.9	2.45	80.5	4.43	78.6	6.31	66.4	2.74	78.6
	48	5.50	81.0	7.80	81.5	3.15	85.7	4.79	86.1	7.01	80.7	3.29	85.5
	72	5.54	81.1	7.94	81.7	3.44	86.0	4.81	86.3	7.07	81.3	3.41	85.7
	96	5.55	81.1	7.94	81.8	3.57	86.1	4.82	86.3	7.07	81.4	3.46	85.8
	120	5.56	81.1	7.95	81.8	3.64	86.1	4.82	86.3	7.07	81.4	3.48	85.8
	144	5.56	81.1	7.97	81.8	3.66	86.1	4.82	86.3	7.07	81.4	3.48	85.8
	168	5.57	81.1	7.98	81.8	3.68	86.1	4.82	86.3	7.09	81.4	3.48	85.8
	C O ₂ 揮散性物質 組織中残留 カ-カ	nd nd nd 0.13	nd nd nd nd	0.18 0.11 0.16 0.25	nd nd nd 0.15	nd nd nd nd	0.32 0.07 0.11 0.17						
	総回収率	86.8	89.8	90.3	91.3	88.5	89.7						
	250	0~24		0.95	92.6	0.26	99.0		0.82	96.6	0.67	75.8	
48			1.12	98.3	0.37	104		0.99	102	0.89	94.0		
72			1.19	99.7	0.41	104		1.05	104	0.94	94.3		
96			1.20	99.9	0.43	104		1.06	104	0.95	94.3		
120			1.21	99.9	0.44	104		1.06	104	0.96	94.3		
144			1.22	99.9	0.45	104		1.06	104	0.97	94.3		
168			1.23	99.9	0.45	104		1.05	104	0.98	94.3		
C O ₂ 揮散性物質 組織中残留 カ-カ			nd nd nd nd	0.05 0.01 0.01 0.03		nd nd nd nd	0.10 0.03 0.01 0.04						
総回収率			101	104		105	95.4						

数値は5匹の平均値 (但し、CO₂及び揮散性物質は2匹の平均値)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

連続投与での組織中濃度及び分布率

組 織	組織中濃度 ($\mu\text{gT}^{\text{14}}\text{C}$ / 組織当量/g)		組織中分布率 (投与量に対する%)	
	- ^{14}C			
	雄	雌	雄	雌
血液	0.054	0.041	0.07	0.05
血漿	0.004	0.001	-	-
脳	0.004	0.004	<0.01	<0.01
肺	0.014	0.011	<0.01	<0.01
心	0.009	0.010	<0.01	<0.01
骨	0.005	0.006	<0.01	<0.01
肝	0.078	0.073	0.16	0.14
腎	0.025	0.020	<0.01	<0.01
脾	0.025	0.023	<0.01	<0.01
精巣	0.004		<0.01	
卵巣		0.012		<0.01
子宮		0.003		<0.01
筋肉	0.004	0.004	<0.01	<0.01
腸	0.018	0.019	0.03	0.03
(内容物)	nd	nd	nd	nd
胃	0.011	0.011	<0.01	<0.01
(内容物)	nd	nd	nd	nd
脂肪	0.055	0.077	0.02	0.02
カーカス	0.011	0.013	0.39	0.41

数値は5匹の平均値

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

連続投与での排泄

投与量 (mg/kg)	採取時間 (hr)	累積排泄率及び回収率 (投与量に対する%)			
		- ¹⁴ C			
		雄		雌	
		尿	糞	尿	糞
3	0~24	5.20	88.5	6.87	89.0
	48	6.17	94.4	7.76	98.8
	72	6.66	94.7	8.04	99.1
	96	6.93	94.8	8.14	99.1
	120	7.08	94.8	8.19	99.1
	144	7.19	94.8	8.22	99.1
	168	7.25	94.9	8.23	99.1
	C O ₂	0.45		0.81	
	揮散性物質	0.27		0.22	
	組織中残留	0.28		0.26	
	カ-カス	0.39		0.41	
	総回収率	103		108	

数値は5匹の平均値
(但し、CO₂及び揮散性物質は2匹の平均値)

テフフェリットを2週間混餌投与した後、〔¹⁴C〕標識体3mg/kgを強制経口投与すると、投与後尿に投与量の7~8%、糞に95~99%が排泄され、¹⁴CO₂及び揮散性物質としては1%程度が捕集された。単回投与時と吸収、分布及び排泄様式に違いは認められなかった。168時間後の組織中放射能は脂肪及び肝で、次いで血液、脾及び腎で比較的高かった。

以上の結果から、ラットに経口投与されたテフフェリットは、体内に吸収された後、投与後24時間までに主として糞中に排泄された。放射能の吸収及び排泄パターンに、雌雄間で明らかな違いは認められなかった。〔¹⁴C〕標識体では、組織からの放射能の消失が遅く、基本骨格からの切断、代謝及び生体内への取り込みが示唆された。組織及び血液中の放射能濃度は投与量の増加には比例しなかった。いずれの組織にも放射能の顕著な貯留は認められなかった。

〔¹⁴C〕及び〔¹⁴C〕標識体では、吸収及び排泄パターンに明らかな差はなく、また、¹⁴CO₂及び揮散性物質が認められなかったことから、は共に基本骨格から切断されないと考えられた。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(2)ラットにおける胆汁排泄試験

[資料No.11-(2)]

試験機関:Hazleton Wisconsin, Inc.

(米国)

報告書作成年: 1992年

検体:

: ^{14}C 標識位置

: ^{13}C 標識位置

化学名:

(以下 [^{-14}C] テフフェノゾト)

比放射能: mCi/g

放射化学的純度: %

化学名:

同位体純度: %

供試動物: Cr1:CD \otimes BRラット(約9週齢) 体重; 雄 267~314g、雌 186~195g

方法:

手術及び管理; 雌雄各4匹のラットを一夜絶食させ、総胆管及び十二指腸にカニューレを施し、個体別拘束ケージに收容し、さらに一夜絶食させた。検体を投与後、4時間絶食させた。その後、飼料及び水は自由に摂取させ、タリコール酸溶液を十二指腸に点滴した。

投与; [^{-14}C] テフフェノゾトに所定量の ^{13}C -標識テフフェノゾトを加え、0.5%メチセルロース水溶液に懸濁し、3mg/kg(35 μ Ci/kg)の割合で経口投与した。

試料の採取; 投与後72時間まで経時的に胆汁、尿及び糞を採取した。動物を屠殺し、胃及び消化管を摘出後、それらの内容物を取り出した。

放射能の測定; 胆汁及び尿(ケージ洗浄液を含む)は、そのままあるいは水で希釈後、液体シンチレーションカウンタ(LSC)で測定した。胃及び消化管内容物は乾燥して、自動試料燃焼装置で $^{14}\text{CO}_2$ とし、Insta-Gel \otimes に吸収させた後、LSCで測定した。糞及びカカスはドライアイスとともに乾燥後、消化管内容物と同様に測定した。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

結 果：胆汁排泄の結果を下表に示す。

採 取 時 間 (hr)	累積排泄率及び回収率(投与量に対する%)					
	雄			雌		
	胆 汁	尿	糞	胆汁	尿	糞
0~ 6	23.7	0.50	3.86	20.0	1.84	0.01
12	30.1	2.67	20.3	26.9	3.63	32.9
24	33.7	4.28	63.7	29.3	5.06	68.2
48	34.1	4.75	66.8	29.6	5.25	70.1
72	34.1	4.90	66.9	29.6	5.29	70.2
カーカス (消化管内 容物も含む)	0.38			0.33		
総 回 収 率	106			105		

数値は4匹の平均値

胆汁中に雄で投与量の34.1%及び雌で29.6%が排泄された。尿中への排泄率との合計は、雄で投与量の39.0%及び雌で34.9%となった。

以上の結果より、ラットに経口投与されたテフフェゾドの約40%が体内に吸収され、その一部は腸肝循環を経て、尿に排泄されるが多くは胆汁排泄を経て糞中へ排泄されることが示唆された。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(3)ラットにおける糞尿中代謝物の分析

[資料No.11-(3)]

試験機関: Hazleton Wisconsin, Inc. 及び

Rohm and Haas Company(米国)

報告書作成年: 1992年

検体:

: ¹⁴C標識位置

: ¹³C標識位置

化学名:

(以下 [⁻¹⁴C] テアフェノシト)

比放射能: mCi/g

放射化学的純度: %

化学名:

同位体純度: %

: ¹⁴C標識位置

: ¹³C標識位置

化学名:

(以下 [⁻¹⁴C] テアフェノシト)

比放射能: mCi/g

放射化学的純度: %(3mg/kg群)及び %(250mg/kg群)

化学名:

同位体純度: %

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

: ^{14}C 標識位置

: ^{13}C 標識位置

化学名:

(以下〔 ^{-14}C 〕ラジオリポド)

比放射能: mCi/g

放射化学的純度: % (3mg/kg群)及び % (250mg/kg群)

化学名:

同位体純度: %

方 法:

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

代謝物分析：

代謝物	記号	48時間後までに排泄された代謝物(投与量に対する割合%)									
		3 mg/kg				250 mg/kg					
		- ¹⁴ C				- ¹⁴ C				- ¹⁴ C	
		雄		雌		雄		雌		雄	雌
		尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	糞	糞
テブフェノジド	A	-	43.53	-	34.02	-	96.55	-	99.66	100.49	90.31
	B										
	C										
	D										
	E										
	F										
	G										
	H										
	I										
	J										
	K										
	L										
	M										
	N										
	P										
	Q										
	R										
計											

- : 検出されず

テブフェノジドの代謝は投与量に依存し、低用量では投与量の約46%の代謝物が生成したが、高用量では投与量の4%以下であった。尿中では 、糞中では 、合わせて の代謝物が同定された。更に尿中代謝物として 及び が、糞中代謝物として 、 、及び が質量分析で確認された。尿中主要代謝物は 及び であり、糞中主要代謝物は であった。糞中代謝物では、その他に雄で 、雌で が多かった。

以上の結果より、ラットに経口投与されたテブフェノジドは、体内で に置換しているの酸化を受け、 、あるいは となって、体外へ排泄された。雌雄間で代謝経路は同一であったが、雄でより の進んだ代謝物の割合が高く数種の代謝物の生成比が異なっていた。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<ネットにおける想定代謝経路>

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

2. 植物における代謝

水田圃場栽培における代謝試験

[資料No.12]

試験機関: Pan-Agricultural Labs.,
Inc. 及び Rohm and Haas
Co. (米国)

報告書作成年: 1992年

検 体:

: ^{14}C 標識位置

: ^{13}C 標識位置

化学名:

(以下 [^{-14}C] 77*7E/シト)

比放射能: mCi/g

放射化学的純度: %

化学名:

同位体純度: %

: ^{14}C 標識位置

: ^{13}C 標識位置

化学名:

(以下 [^{-14}C] 77*7E/シト)

比放射能: mCi/g

放射化学的純度: %

化学名:

同位体純度: %

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

: ^{14}C 標識位置

: ^{13}C 標識位置

化学名:

(以下(^{14}C)テフフェジト)

比放射能: mCi/g

放射化学的純度: %

化学名:

同位体純度: %

供試作物: 籾 (長粒品種、Lamont:L202)

土性:

由来	土性	砂土 (%)	微砂 (%)	粘土 (%)	有機物 (%)	CEC ^{a)}	pH	かさ密度 (g/ml)	容水量 (%)
カリフォルニア	砂壤土	75	17	8	0.4	3.3	6.3	1.51	6.30

a): 陽イオン交換容量(meq/100g)

方法:

処理及び栽培; 3種の ^{14}C 標識テフフェジトはそれぞれ対応する ^{13}C 標識体と50:50で混合した。プラスチックシートを土壌の深さ61cmに敷き、1区7.4m²に仕切った3区画の水田の籾(6月20日移植)に、各々 -、 -あるいは -標識テフフェジトのメタノール溶液を120gAI/10aの割合で1回散布した(9月26日散布)。

試料の採取; 籾は散布0(散布直後)、15、30及び64日後に、田水は散布0、15及び30日後に、土壌(表層7.6cm)は散布0、15、30及び64日後に採取した。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

放射能の測定； 籾は茎葉、未熟穂・籾殻及び玄米の各部位に分けてドライアイスと共に粉碎し、2～4日間室温で乾燥した。試料の一部は自動試料燃焼装置で $^{14}\text{CO}_2$ としてOxisorb/Oxiprep(1:2)に吸収させ、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。土壌は混合して均一にし、同様に燃焼法で放射能を測定した。田水はそのままLSCで放射能を測定した。

放射能の抽出；

代謝物の分析； 籾の 画分を想定代謝物標品との一次元薄層クロマトグラフィー/オートラジオグラフィー(TLC/ARG)に供し、代謝物を同定した。ARGの黒化スポットに相当する位置のシカールをかき取り各代謝物の放射能を測定した。

代謝物の同定； 標識 ^{14}C フェノジト散布64日後の籾茎葉の 画分は、70シカール及びTLCで精製・単離し、質量分析(MS)に供した。MSはFinniganTSQ-4600三重極質量分析計を用い直接導入によりメタンをイオン化試薬とする負イオンCI-MSで測定された。

非抽出性放射能の分画； 標識 ^{14}C フェノジト散布64日後の籾茎葉及び玄米の非抽出性残渣を0.5N水酸化ナトリウムで室温下3日間攪拌後、遠心分離により上清と沈渣に分けた。上清を 画分で分配し、更にその水層は 画分で分配後、塩酸でpH1に調整し 画分で再び分配した。玄米は上清を 画分で分配後、水層はさらに生じた沈渣を遠心分離で分け上清を茎葉と同様に分配した。各分配画分はLSCで、沈渣は燃焼法で放射能を測定した。 及び 画分は70シカール及び一部は C_{18} シカールで精製しTLC/ARGで代謝物を分析した。

稲体のオートラジオグラム； [^{14}C] フェノジト散布0、15、30及び64日後の籾のオートラジオグラフィーのために植物体標本を作製し、フィルムに密着させ感光させた。植物体標本はその後、メノールで表面を洗滌し、さらにオートラジオグラフィーに供した。

結果：

放射能の推移； [^{14}C]、[^{14}C]あるいは[^{14}C] フェノジトを散布した籾(茎葉、未熟穂・籾殻、玄米)、田水及び土壌中の残留放射能の濃度推移及び抽出結果を次表に示した。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

試料		残留濃度(77*フェリット当量ppm)											
		-14°C				-14°C				-14°C			
		0	15	30	64日	0	15	30	64日	0	15	30	64日
茎 葉	抽出性放射能	—	23.4 (92.9)	34.0 (92.9)	55.5 (89.1)	—	35.2 (92.1)	24.6 (90.6)	61.8 (90.5)	—	27.5 (91.5)	35.1 (93.3)	20.9 (88.0)
	非抽出性放射能	—	1.8 (7.1)	2.6 (7.1)	6.8 (10.9)	—	3.1 (8.0)	2.5 (9.4)	6.5 (9.5)	—	2.6 (8.6)	2.5 (6.7)	2.8 (12.0)
	計	—	25.2	36.6	62.3	—	38.2	27.1	68.3	—	30.0	37.6	23.7
未 熟 穂 ・ 籾 殻	抽出性放射能		2.8 (92.4)	2.0 (89.6)	5.9 (84.0)		2.8 (93.5)	2.9 (89.6)	11.9 (85.4)		3.0 (93.1)	2.1 (88.3)	9.7 (86.5)
	非抽出性放射能		0.23 (7.6)	0.24 (10.4)	1.1 (16.0)		0.20 (6.5)	0.33 (10.4)	2.0 (14.7)		0.22 (6.9)	0.27 (11.7)	1.5 (13.5)
	計		3.06	2.27	7.0		3.00	3.18	13.9		3.26	2.35	11.2
玄 米	抽出性放射能				0.28 (84.3)				0.33 (83.0)				0.25 (85.9)
	非抽出性放射能				0.05 (15.7)				0.07 (17.0)				0.04 (14.1)
	計				0.33				0.40				0.29
田 水		0.05	0.03	0.02		0.10	0.03	0.02		0.19	0.06	0.03	
土 壌		0.00	0.00	0.01	0.01	0.01	0.03	0.01	0.03	0.00	0.03	0.02	0.03

() 内は試料中放射能に対する割合(%) — : 実施せず
空欄は試料採取不能なため分析せず

散布30日後までの未熟穂には放射能が2.27~3.26ppmの濃度で残留し、収穫時の玄米中の放射能には0.29~0.40ppmと低濃度であった。収穫時の籾殻中の放射能は7.0~13.9ppmであった。一方、茎葉の放射能濃度は64日後の収穫時まで減少しなかった。田水及び土壌中の放射能濃度は低かった。茎葉中放射能はその88%以上が抽出され、未熟穂、籾殻及び玄米中の放射能はその83%以上が抽出された。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

代謝物分析； 抽出性放射能を一次元TLC/ARGで分析した結果を次表に示した。

a) [^{14}C] フェニゾット

代謝物	記号	残留濃度 (フェニゾット当量ppm)						
		茎葉			未熟穂		籾殻	玄米
		15	30	64日	15	30日	64日	64日
フェニゾット	A	21.1 (83.9)	30.1 (82.2)	49.0 (78.7)	2.27 (74.2)	1.51 (66.5)	4.07 (58.2)	0.17 (51.7)
	B							
	C							
	E							
	G							

茎葉、未熟穂、籾殻及び玄米の抽出性放射能中にはフェニゾットが最も多く存在し、代謝物として 検出された。

収穫時64日後のフェニゾット濃度は茎葉、籾殻及び玄米においてそれぞれ49.0、4.07及び0.17ppmであり、残留放射能の78.7、58.2及び51.7%を占めた。代謝物 の濃度は、64日後の茎葉でそれぞれ ppm、玄米で 及び ppm、籾殻で ppmであった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

b) (^{14}C) テアフェジト

代謝物	記号	残留濃度 (テアフェジト当量ppm)						
		茎 葉			未 熟 穂		籾 殻	玄 米
		15	30	64日	15	30日	64日	64日
テアフェジト	A	30.5 (79.8)	20.6 (76.0)	53.2 (77.9)	2.23 (74.3)	2.10 (65.9)	8.76 (63.0)	0.20 (49.5)
	B							
	C							
	E							
	G							

() 内は残留放射能に対する割合(%)

茎葉、未熟穂、籾殻及び玄米の抽出性放射能中にはテアフェジトが最も多く存在し、代謝物として [] が検出された。

収穫時64日後のテアフェジト濃度は茎葉、籾殻及び玄米においてそれぞれ53.2、8.76及び0.20ppmであり、残留放射能の77.9、63.0及び49.5%を占めた。代謝物 [] の濃度は、64日後の茎葉でそれぞれ [] ppm、玄米で [] ppm、籾殻で [] ppmであった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

c) [^{14}C] テフフェリゾト

代謝物	記号	残留濃度 (テフフェリゾト当量ppm)						
		茎葉			未熟穂		籾殻	玄米
		15	30	64日	15	30日	64日	64日
テフフェリゾト	A	23.6 (78.5)	30.6 (81.5)	17.0 (71.9)	2.43 (74.6)	1.50 (63.8)	7.01 (62.6)	0.15 (52.0)
	B							
	C							
	E							
	G							

茎葉、未熟穂、籾殻及び玄米の抽出性放射能中にはテフフェリゾトが最も多く存在し、代謝物として
 が検出された。
 収穫時64日後のテフフェリゾト濃度は茎葉、籾殻及び玄米においてそれぞれ17.0、7.01及び
 0.15ppmであり、残留放射能の71.9、62.6及び52.0%を占めた。代謝物
 の濃度は、
 64日後の茎葉でそれぞれ
 ppm、玄米で
 ppm、籾殻で
 ppmであった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

代謝物の同定； ^{14}C -標識体を処理した稲の収穫期の茎葉より ^{14}C が単離され、負イオンIMSによる代謝物標品の比較によりそれぞれの構造が確認された。

非抽出性代謝物の分析； [^{14}C] テアフェジト[®]を散布した64日後の茎葉及び玄米の非抽出性残渣をアルカリ条件下で加水分解し、遊離した放射能を溶媒で分画後、代謝物を分析した。

画 分	残留濃度(テアフェジト [®] 当量ppm)	
	茎葉	玄米
試料中残留放射能	62.3 (100)	0.33 (100)
抽出性放射能	53.0 (85.0)	0.29 (87.0)
非抽出性放射能	9.3 (15.0)	0.04 (13.0)
加水分解後		
	4.4 (7.1)	0.007 (2.0)
	0.3 (0.5)	0.004 (1.3)
	0.3 (0.5)	0.003 (1.0)
	0.5 (0.8)	0.011 (3.4)
	3.8 (6.1)	0.017 (5.3)

茎葉及び玄米中の残留放射能のそれぞれ15及び13%が非抽出性放射能で、加水分解後により8.9及び7.7%が遊離し、溶媒で各々8.1%及び4.3%が抽出された。この抽出性放射能の分析結果を、次表に示した。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

代謝物	記号	残留濃度(テアフェノゾト®当量ppm)	
		茎葉	玄米
テアフェノゾト®	A	4.07 (6.53)	0.006 (1.69)
	B		
	C		
	E		
	G		

() 内は残留放射能に対する割合(%)

非抽出性放射能を加水分解して遊離される放射能はテアフェノゾト®が最も多く、茎葉及び玄米で4.07及び0.006ppmであり残留放射能の6.53及び1.69%を占めた。また、最も多く存在した代謝物は であり、茎葉で ppm及び玄米で ppmであった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

稲体のオートラジオグラム；稲体表面をメノールで洗滌する前後のオートラジオグラムより、放射能の大部分はメノールで洗滌される稲体表面に存在し、少量が表面よりククラ層に浸透していたと考えられる。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(2) 圃場栽培りんごにおける代謝試験

[資料 No.12-(2)]

試験機関: XenoBiotic Labs., Inc. 及び
Rohm and Haas Co., (米国)

報告書作成年: 1993年

検 体:

: ^{14}C 標識位置

: ^{13}C 標識位置

化学名:

(以下 [^{14}C] テアフェノゾト)

比放射能: mCi/g

放射化学的純度: %

化学名:

同位体純度: %

供試作物: りんご (品種、New Jersey MacIntosh)

土 性: Abbottstown silt loam soil, pH 6.7

方 法:

処理及び栽培; ^{14}C 標識テアフェノゾトは ^{13}C 標識体及び非標識体と 27:50:23 で混合した (比放射能 6.82 mCi/g)。1本のりんご樹木 (1979年4月に植樹) に、 ^{14}C 標識体テアフェノゾトの 5% 乳剤を 2.06 g AI/樹木 (112 g AI/10a) の割合で 2回散布した (5月21日及び6月25日)。合計散布量は 224 g AI/10a であった。

試料の採取; 1回目散布直後 (葉)、2回目散布直前及び直後 (葉及び未成熟果実)、2回目散布後 29日 (葉及び未成熟果実) ならびに 2回目散布後 68日の収穫時 (葉及び成熟果実) に採取した。

放射能の測定; 葉及び果実は別々に細切後、液体窒素で凍結して乾ガイズした。試料の一部は自動試料燃焼装置で $^{14}\text{CO}_2$ として シンチレーションカウラーに吸収させ、液体シンチレーションカウター (LSC) で放射能を測定した。

放射能の抽出;

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

代謝物の分析；

結果：

放射能の推移；¹⁴C標識体を散布したりんご（葉及び果実）の残留放射能の濃度推移及び抽出結果を次表に示した。

試料		残留濃度(テアフェリゾト®当量ppm)				
		散布1回目		散布2回目		
		0	35日	0	29	68日
葉	抽出性放射能				26.9 (98.9)	
	非抽出性放射能				0.29 (1.1)	
	計	106	22.9	188	47.7	27.1
果実	抽出性放射能			0.30 (94.7)	0.21 (98.3)	
	非抽出性放射能			0.02 (5.3)	0.004 (1.8)	
	計		1.34	5.34	0.32	0.21

()内は試料中放射能に対する割合(%)

空欄は測定せず

葉の放射能濃度は散布後35日に22.9ppm、2回目散布後68日の収穫時に27.1ppmであった。果実には2回目散布直後には放射能が5.34ppm残留し、収穫時には0.21ppmに減少した。葉及び果実の放射能はその95%以上が抽出された。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

代謝物の分析；葉及び果実の抽出性放射能中の代謝物を同定・定量した結果を次表に示した。

代謝物	記号	残留濃度(テブフェノゾト 当量 ppm)								
		葉			果			実		
		58日			29日			68日		
		遊離体	抱合体	計	遊離体	抱合体	計	遊離体	抱合体	計
テブフェノゾト	A	25.4 (93.4)	25.4 (93.4)	25.4 (93.4)	0.22 (71.0)	0.22 (71.0)	0.22 (71.0)	0.17 (77.3)	0.17 (77.3)	0.17 (77.3)
	B									
	C									
	F									
	H									

() 内は試料中放射能に対する割合(%)
空欄は検出されず

葉及び果実にはテブフェノゾトが最も多く存在し、代謝物として
 が検出された。これら代謝物は
 として存在した。収穫時の葉及び果実中テブフェノゾト濃度は各々25.4及
 び0.17ppmであり、残留放射能の93.4及び77.3%を占めた。また、収穫時の果実中代謝物
 の濃度(遊離体及び抱合体の合計)は、それぞれ ppmであ
 った。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

非抽出性放射能の分析； 散布68日後（収穫時）の葉の非抽出性残渣をセルラーゼで加水分解し、遊離した放射能を で分画した。

画 分	残留濃度(テフフェノゾド当量ppm)	
	葉	
試料中残留放射能	27.1	(100)
抽出性放射能	26.9	(98.9)
非抽出性放射能	0.293	(1.08)
セルラーゼ処理後		
	0.015	(0.05)
	0.017	(0.06)
	0.257	(0.97)

葉の残留放射能の1.08%が非抽出性放射能で、セルラーゼでの加水分解により0.11%が遊離し、
で0.05%が抽出された。

圃場に植えられたりんごに散布されたテフフェノゾドは穏やかに酸化代謝を受け、
を生成した。こ
れら代謝物は として存在した。収穫時の果実における残留放射能は0.
21ppmと僅かであり、テフフェノゾドがその77.3%(0.17ppm)と大部分を占めた。代謝物の濃度は低
く、最も高いで ppmであった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(3) 圃場栽培てんさいにおける代謝試験

[資料 No.12-(3)]

試験機関:Pan-Agricultural Labs.,Inc及び
XenoBiotic Labs.,Inc.(米国)

報告書作成年: 1993年

検体:

:¹⁴C標識位置

:¹³C標識位置

化学名:

(以下[⁻¹⁴C]テアフェノゾト)

比放射能: mCi/g

放射化学的純度: %

化学名:

同位体純度: %

:¹⁴C標識位置

:¹³C標識位置

化学名:

(以下[⁻¹⁴C]テアフェノゾト)

非放射能: mCi/g

放射化学的純度: %

化学名:

同位体純度: %

:¹⁴C標識位置

化学名:

(以下[⁻¹⁴C]テアフェノゾト)

非放射能: mCi/g

放射化学的純度: %

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

供試作物：てんさい（品種、USH 11）

土 性：深さ0～15.24cmの土壌の土性を次表に示す

由 来	土性	砂土 (%)	微砂 (%)	粘土 (%)	有機物 (%)	CEC ^{a)}	pH	かさ密度 (g/ml)	溶水量 (%)
カリフォルニア	砂壤土	61.3	27.2	11.5	0.6	5.6	6.5	1.31	11.1

a):陽イオン交換容量(meq/100g)

方 法：

処理及び栽培； [$-^{14}\text{C}$]テフフェノゾト[®]は ^{13}C 標識体及び非標識体と32:27:41(比放射能:8.02 mCi/g)、[$-^{14}\text{C}$]テフフェノゾト[®]は ^{13}C 標識体及び非標識体と42:50:8(比放射能:10.00mCi/g)並びに[$-^{14}\text{C}$]テフフェノゾト[®]は非標識体と43:57(比放射能:9.98mCi/g)で混合した。1区2.7m²に仕切った3区画の圃場のてんさい(高さ:30～45cm)に、各々[$-^{14}\text{C}$]、[$-^{14}\text{C}$]あるいは[$-^{14}\text{C}$]のメソール溶液を224gAI/10aの割合で1回散布した(8月21日)。

試料の採取； 散布後0、30、61、120日に採取した。

放射能の測定； 散布後30、61及び120日の試料は葉及び根部に分け、葉はそのまま、根部は水洗後風乾し、細切後液体窒素中で粉砕した。試料の一部は自動試料燃焼装置で $^{14}\text{CO}_2$ としてシンチレーションカウンター(LSC)で放射能を測定した。

放射能の抽出； 葉及び根部の放射能を CH_2Cl_2 で抽出した。抽出液を濃縮した後、 CH_2Cl_2 で2回分配した(遊離体)。[$-^{14}\text{C}$]テフフェノゾト[®]散布試料については詳細な代謝物の分析のため、 CH_2Cl_2 画分の薄層クロマトグラフ(TLC)上での原点、水層及び残渣は1N塩酸で約1時間還流し加水分解後、 CH_2Cl_2 で分配した(抱合体)。

代謝物の分析； CH_2Cl_2 及び CH_2Cl_2 画分中放射能はTLCあるいは高速液体クロマトグラフィー(HPLC)で分画した。得られた画分は想定代謝物標品とCo-TLCあるいはCo-HPLCで同定・定量した。テフフェノゾト[®]はガスクロマトグラフィー/質量分析計(GC/MS)でも同定した。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

結果：

放射能の推移； [^{14}C]、[^{14}C]あるいは[^{14}C] ^{14}C を散布したてんさい（葉、根部）の残留放射能の濃度推移及び抽出結果を次表に示した。

試料		残留濃度 (^{14}C 量 ppm)								
		[^{14}C]			[^{14}C]			[^{14}C]		
		30日	61日	120日	30日	61日	120日	30日	61日	120日
葉	抽出性放射能	2.70 (98.3)	0.74 (96.9)	0.42 (95.2)	4.03 (98.6)	1.12 (99.1)	0.25 (94.0)	2.59 (98.4)	0.91 (95.1)	0.51 (91.6)
	非抽出性放射能	0.05 (1.7)	0.02 (3.1)	0.02 (4.8)	0.06 (1.4)	0.01 (0.9)	0.02 (6.0)	0.04 (1.6)	0.05 (4.9)	0.05 (8.4)
	計	2.75	0.76	0.44	4.09	1.13	0.27	2.63	0.96	0.56
根部	抽出性放射能	0.38 (95.2)	0.34 (95.2)	0.14 (87.5)	0.82 (97.5)	0.63 (95.5)	0.21 (89.5)	0.44 (99.1)	0.56 (98.3)	0.12 (96.6)
	非抽出性放射能	0.02 (4.8)	0.02 (4.8)	0.02 (12.5)	0.02 (2.6)	0.03 (4.5)	0.02 (10.5)	0.004 (0.9)	0.01 (1.8)	0.004 (3.4)
	計	0.40	0.35	0.16	0.84	0.66	0.23	0.44	0.57	0.13

()内は試料中放射能に対する割合(%)

葉の残留放射能濃度は散布30日後で3~4ppmであり、収穫時(散布120日後)には0.3~0.6ppmに減少した。根部の放射能濃度は散布30日後で0.4~0.8ppmそして収穫時には0.1~0.2ppmと低値であった。葉から根部へ放射能の移行が認められた。根部の放射能はその88%以上が抽出性放射能であった。

^{14}C の分析； 葉及び根部の抽出性放射能中の ^{14}C 濃度を次表に示した。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

試料	テフフェゾト*残留濃度 (ppm)					
	葉			根部		
	30	61	120日	30	61	120日
[^{14}C]	2.08 (75.9)	0.41 (53.8)	0.26 (59.5)	0.26 (65.8)	0.27 (76.8)	0.09 (59.0)
[^{14}C]	3.54 (86.6)	0.75 (66.5)	0.10 (38.4)	0.75 (88.7)	0.50 (75.2)	0.16 (67.5)
[^{14}C]	2.16 (82.2)	0.35 (36.2)	0.26 (47.2)	0.40 (90.5)	0.51 (90.2)	0.10 (83.0)

() 内は残留放射能に対する割合(%)

テフフェゾト*は葉で30日後に2~4ppmが残留し、120日後には0.1~0.3ppmに減少した。根部では30日後に0.3~0.8ppm、収穫時(120日後)に0.1~0.2ppmとなり、テフフェゾト*は残留放射能の60~80%を占めた。

代謝物の分析； [^{14}C]標識体を散布した収穫時(120日後)の葉及び根部の抽出性放射能について、画分(遊離体)並びにTLC上の原点及び水層を塩酸で加水分解した後の中の代謝物を同定・定量した。結果を次表に示した。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

代謝物	記号	残留濃度 (テブフェノジド当量ppm)					
		葉		根部			
		遊離体	抱合体	計	遊離体	抱合体	計
テブフェノジド	A	0.111 (41.4)	0.111 (41.4)		0.153 (66.6)	0.153 (66.6)	
	B						
	C						
	D						
	F						
	G						
	I						
	J						
	K						
	H						
	N						
	Q						
	R						

() 内は試料中放射能に対する割合(%)

空欄は検出されず

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

葉及び根部にはテブフェリドが最も多く存在した。代謝物の濃度は低く、
 を合計しても、葉で0.01ppmを越える代謝物は
 であった。根部では0.01ppm以上の代謝物は存在せず、0.005ppmを越える代謝物は
 であった。

非抽出性代謝物の分析；[^{14}C]テブフェリドを散布した収穫時の根部の非抽出性残渣を
 1N-塩酸還流下で加水分解し、遊離した放射能を で分画後、代謝物を分析した。

画 分	残留濃度(ppm)
	根 部
試料中残留放射能	
抽出性放射能	
非抽出性放射能	
加水分解後	

()内は残留放射能に対する割合(%)

根部の残留放射能の %が非抽出性放射能で、 により %が遊離し、 で %が抽出された。この抽出された放射能の分析結果を次表に示した。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

代謝物	記号	残留濃度(777フェゾド 当量ppm)
	D	

非抽出性放射能を加水分解して遊離される代謝物は、 ppm (残留放射能の % 以下)であった。

圃場での栽培でんさいに散布された777フェゾドは、酸化代謝を受け減衰した。葉から根部への放射能の移行が認められた。同定された代謝物は777フェゾドを含めると 種類であり、抱合体としても存在した。収穫時における根部中放射能は最高で ppmと僅かであり、777フェゾドが残留放射能の %(ppm)を占めた。主代謝物は であった(ppm)。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

3. 土壌における代謝
水田状態の代謝分解

[資料No.13]

試験機関: XenoBiotic Lab., Inc.
(米国)

報告書作成年: 1992年

検体:

: ^{14}C 標識位置

: ^{13}C 標識位置

化学名:

(以下 [^{-14}C] テフフェノゾド)

比放射能: mCi/g

放射化学的純度: %

化学名:

同位体純度: %

: ^{14}C 標識位置

: ^{13}C 標識位置

化学名:

(以下 [^{-14}C] テフフェノゾド)

比放射能: mCi/g

放射化学的純度: %

化学名:

同位体純度: %

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

: ^{14}C 標識位置

化学名:

(以下 [^{14}C] テフフェジド^{*})

比放射能: mCi/g

放射化学的純度: %

供試土壌: アーカンサス及びカリフォルニア土壌を用いた。供試した土壌の特性を下表に示した。

由来	土性	粗砂 (%)	微砂 (%)	粘土 (%)	有機物 (%)	pH	CEC ^{a)}	かさ密度 (g/cm ³)
アーカンサス	微砂質壇土	12	42	46	2.0	6.9	15.3	1.24
カリフォルニア	壇 壤 土	30	34	36	2.6	7.8	15.4	1.41

^{a)}: 陽イオン交換容量 (meq/100g)

方 法:

処 理:

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

結 果：

a) [$-^{14}\text{C}$] $\gamma\text{-ブチロラクトン}$ の土壌代謝分解

放射能の推移； [$-^{14}\text{C}$] $\gamma\text{-ブチロラクトン}$ を土壌に添加した後の放射能の推移を
下表にまとめて示した。

$\gamma\text{-ブチロラクトン}$ 土壌

画 分	添加放射能に対する割合 (%)					
	0日	7日	30日	90日	178日	366日
田 水	55.8	26.0	16.0	23.9	21.4	29.2
	55.3	25.8	12.1	23.1	20.0	25.0
	0.6	0.2	3.9	0.8	1.4	4.2
土 壌	44.1	66.7	82.2	72.7	64.9	45.2
	43.4	64.6	74.7	64.5	51.2	24.5
	0.7	2.1	7.5	8.2	13.7	20.7
揮散性物質	0.0	0.1	0.3	2.9	10.5	30.1
($^{14}\text{CO}_2$)	0.0	0.1	0.2	2.9	10.5	30.0
(エチレングリコール)	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0
計	100.0	92.8	98.4	99.6	96.8	104.5

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

カリフォルニア土壤

面 分	添加放射能に対する割合 (%)					
	0日	7日	30日	88日	179日	358日
田 水	53.4	22.4	12.7	15.9	18.4	5.6
	53.2	22.2	12.7	14.8	16.4	4.8
	0.3	0.2	0.1	1.1	1.9	0.8
土 壌	46.6	81.0	90.0	87.6	68.7	34.2
	45.9	75.1	74.8	78.3	48.4	11.5
	0.7	5.9	15.3	9.3	20.3	22.7
揮散性物質	0.0	0.0	0.1	1.9	18.6	47.4
(¹⁴ CO ₂)	0.0	0.0	0.1	1.9	18.6	47.3
(イソソクアリール)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1
計	100.0	103.4	102.8	105.4	105.7	87.2

添加直後のアークス及びカリフォルニア土壤において土壤中放射能は各々44.1%及び46.6%であったが、30日後には各々82.2%及び90.0%まで増加した後、1年後には各々45.2%及び34.2%まで減少した。また、1年後の田水中放射能は29.2%及び5.6%であった。土壤の非抽出性放射能(残渣)の割合は経過時間とともに徐々に増加し、1年後には添加放射能の20.7%及び22.7%であった。

また、1年間の積算¹⁴CO₂は30.0%及び47.3%に達した。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

代謝分解物の分析； 田水及び土壌から得られた抽出性放射能を一次元TLC/ARGで分析した結果を次表にまとめて示した。

7-4 田水

代謝分解物	記号	添加放射能に対する割合 (%)					
		0日	7日	30日	90日	178日	366日
7-7 フェノール	A	98.3	88.1	76.8	64.3	30.8	7.0
	D						
	G						
	O						

nd: 検出されず

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

カリフォルニア土壤

代謝分解物	記号	添加放射能に対する割合 (%)					
		0日	7日	30日	88日	179日	358日
テフフェジト*	A	98.7	95.7	86.1	76.3	40.0	7.3
	D						
	G						
	O						

nd: 検出されず

ア-カンサス及びカリフォルニア土壤においてテフフェジト*は各々添加直後には添加放射能の98.3%及び98.7%であったが、90及び88日後には各々64.3%及び76.3%に、さらに1年後には各々7.0%及び7.3%まで減少した。テフフェジト*の半減期は97.5日及び100.8日であった。主な代謝分解物として、366及び358日後には

が %を占めた。その他に が検出され、ア-カンサス土壤では が検出された。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

b) [$-^{14}\text{C}$] テフフェジドの土壤代謝分解

放射能の推移； [$-^{14}\text{C}$] テフフェジドを土壤に添加した後の放射能の推移を
下表にまとめて示した。

A-かんす土壤

画 分	添加放射能に対する割合 (%)					
	0日	7日	30日	90日	178日	366日
田 水	49.2	20.3	15.8	27.3	30.5	38.3
	48.6	19.7	14.8	25.1	27.5	28.2
	0.6	0.6	1.0	2.2	3.0	10.1
土 壤	50.8	75.1	84.7	68.6	56.1	44.9
	48.0	71.1	77.7	57.3	40.7	24.5
	2.8	4.0	7.0	11.3	15.4	20.4
揮散性物質	0.0	0.1	0.5	2.2	6.8	25.8
	0.0	0.1	0.4	2.1	6.7	25.7
	0.0	0.0	0.1	0.1	0.1	0.1
計	100.0	95.3	100.9	98.0	93.3	109.0

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

カリフォルニア土壤

画 分	添加放射能に対する割合 (%)					
	0日	7日	30日	88日	179日	358日
田 水	57.7	20.6	12.7	15.8	15.3	2.7
	57.4 0.3	20.5 0.1	12.6 0.1	14.3 1.5	12.8 2.5	2.1 0.6
土 壌	42.3	83.4	90.2	81.7	60.8	35.5
	41.5 0.8	75.7 7.7	76.3 13.9	70.0 11.7	40.7 20.1	12.9 22.6
揮散性物質	0.0	0.0	0.1	2.0	18.1	47.0
	0.0 0.0	0.0 0.0	0.1 0.0	2.0 0.0	18.1 0.0	46.8 0.2
計	100.0	103.9	102.9	99.6	94.15	85.11

7-カンサス及びカリフォルニア土壤において添加直後の土壤中放射能は各々50.8%及び42.3%であったが、30日後には各々84.7%及び90.2%まで増加した後、1年後には各々44.9%及び35.5%まで減少した。また、1年後の田水中放射能は38.3%及び2.7%であった。土壤の非抽出性放射能(残渣)の割合は経過時間とともに徐々に増加し、1年後には添加放射能の20.4%及び22.6%であった。

また、1年間の積算¹⁴C0₂は25.7%及び46.8%に達した。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

カリフォルニア土壤

代謝分解物	記号	添加放射能に対する割合 (%)					
		0日	7日	30日	88日	179日	358日
テフフェノジド	A	98.5	95.7	86.6	65.0	31.1	7.9
	D						
	G						
	O						

アークサス及びカリフォルニア土壤においてテフフェノジドは添加直後には各々添加放射能の96.5%および98.5%であったが、90及び88日後には各々49.8%及び65%に、さらに1年後には各々6.5%及び7.9%まで減少した。テフフェノジドの半減期は96.1日及び99.1日であった。主な代謝分解物として、366及び358日後には
 が %を占めた。その他に
 が検出され、アークサス土壤では
 が検出された。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

c) [^{14}C] テフフェジドの土壌代謝分解

放射能の推移； [^{14}C] テフフェジドを土壌に添加した後の放射能の推移
を下表に示した。

7-107土壌

画 分	添加放射能に対する割合 (%)					
	0日	7日	30日	90日	178日	366日
田 水	49.7	27.9	19.6	24.3	27.0	34.1
	49.3 0.5	27.7 0.3	18.6 1.0	22.9 0.4	24.3 2.7	29.4 4.7
土 壌	50.4	69.6	79.8	73.4	66.4	40.7
	47.5 2.9	67.7 1.9	74.3 5.5	65.1 8.3	54.0 12.4	21.7 19.0
揮散性物質	0.0	0.0	0.2	1.4	4.9	18.7
	0.0 0.0 0.0	0.0 0.0 0.0	0.1 0.0 0.1	1.2 0.1 0.1	4.6 0.1 0.2	18.3 0.1 0.3
計	100.0	97.5	99.5	99.0	98.2	93.6

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

カリフォルニア土壤

画 分	添加放射能に対する割合 (%)					
	0日	7日	30日	88日	179日	358日
田 水	52.4	15.3	12.4	14.1	15.5	7.9
	52.2 0.3	15.2 0.2	12.3 0.1	13.0 1.1	13.4 2.1	7.3 0.7
土 壤	47.5	87.9	95.4	84.5	58.4	36.1
	46.8 0.7	81.4 6.5	69.6 15.5	74.0 10.5	39.0 19.4	15.9 20.1
揮散性物質	0.0	0.1	0.2	1.4	14.8	45.1
	0.0 0.0 0.0	0.0 0.0 0.0	0.0 0.1 0.1	1.1 0.2 0.1	14.3 0.3 0.3	44.1 0.6 0.4
計	100.0	103.3	97.6	100.0	88.8	89.1

添加直後の7-カンサス及びカリフォルニア土壤において土壤中放射能は各々50.4%及び47.5%であったが、30日後には各々79.8%及び95.4%まで増加した後、1年後には各々40.7%及び36.1%まで減少した。また、1年後の田水中放射能は34.1%及び7.9%であった。土壤の非抽出性放射能(残渣)は経過時間とともに徐々に増加し、1年後には添加放射能の19.0%及び20.1%であった。また、1年間の積算¹⁴C0₂は18.3%及び44.1%に達した。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

代謝分解物の分析： 抽出性放射能を一次元TLC/ARGで分析した結果を次表に示した。

ア-カンガ土壌

代謝分解物	記号	添加放射能に対する割合 (%)					
		0日	7日	30日	90日	178日	366日
777x/777t	A	96.1	93.6	89.2	61.4	42.0	7.7
	D						
	G						
	O						

nd: 検出されず

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

カリフォルニア土壤

代謝分解物	記号	添加放射能に対する割合 (%)					
		0日	7日	30日	88日	179日	358日
テフフェノジド	A	98.5	95.0	79.2	69.7	30.2	9.3
	D						
	G						
	O						

アークサス及びカリフォルニア土壤においてテフフェノジドは添加直後には各々添加放射能の96.1%及び98.5%であったが、90及び88日後には各々61.4%、69.7%に、さらに1年後には各々7.7%及び9.3%まで減少した。テフフェノジドの半減期は104.8日及び104.4日であった。主な代謝分解物として、366および358日後には

が %を占めた。その他に が検出され、アークサス土壤では が検出され

た。

代謝分解物；20ppmの 標識体を添加し、210日後のアークサス土壤より、テフフェノジド、 が単離され、各々EI/MSスペクトルによりその構造が確認された。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

非抽出性放射能の分析；1年後における土壌中の溶媒非抽出性放射能について分画を行った。

画 分	添加した放射能に対する割合 (%)					
	$-^{14}\text{C}$		$-^{14}\text{C}$		$-^{14}\text{C}$	
	アーカンサス	カリフォルニア	アーカンサス	カリフォルニア	アーカンサス	カリフォルニア
	1.9	4.3	2.6	4.6	2.9	5.1
	5.4	4.2	6.1	3.5	6.5	3.7
	8.2	7.5	5.9	7.1	4.6	6.1
	2.1	3.0	3.3	3.0	2.5	2.3
	3.2	3.8	2.5	4.4	2.5	2.9
計	20.7	22.7	20.4	22.6	19.0	20.1

アーカンサス土壌：366日後、カリフォルニア土壌：358日後

($-^{14}\text{C}$)、($-^{14}\text{C}$) 及び ($-^{14}\text{C}$) テフフェノシドとも、 に
4.6~8.2%と最も多くの放射能が検出された。

($-^{14}\text{C}$)、($-^{14}\text{C}$) 及び ($-^{14}\text{C}$) テフフェノシドを用いて、水田状態の土壌での代謝分解を調べた。テフフェノシドの半減期は2土壌間で差はなく、アーカンサス土壌で96.1~104.8日及びカリフォルニア土壌で99.1~104.4日であった。3種の ^{14}C -標識体での $^{14}\text{CO}_2$ の発生は、アーカンサス土壌で18.3~30%、カリフォルニア土壌で44.1~47.3%とほぼ同じであった。主な代謝分解物は であつた。非抽出性放射能は主に に存在した。以上の様にテフフェノシドは土壌中で半減期約 日で代謝分解され、最終的に $^{14}\text{CO}_2$ まで無機化された。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(2)畑地状態の代謝分解試験

[資料 No.13-(2)]

試験機関: XenoBiotic Lab., Inc (米国)

報告書作成年: 1992年

検 体:

:¹⁴C標識位置

:¹³C標識位置

化学名:

(以下[-¹⁴C]テアフェナゾド)

比放射能: mCi/g(申請者が計算した)

放射化学的純度: %

化学名:

同位体純度: %

:¹⁴C標識位置

:¹³C標識位置

化学名:

(以下[-¹⁴C]テアフェナゾド)

非放射能: mCi/g(申請者が計算した)

放射化学的純度: %

化学名:

同位体純度: %

:¹⁴C標識位置

化学名:

(以下[-¹⁴C]テアフェナゾド)

非放射能: mCi/g(申請者が計算した)

放射化学的純度: %

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

供試土壌：カリフォルニア及びニュージャージー土壌を用いた。供試した土壌の特性を下表に示した。

由 来	土性	砂 土 (%)	微 砂 (%)	粘 土 (%)	有機物 (%)	pH	CEC ^{a)}	かさ密度 (g/ml)
カリフォルニア	壤土	38	36	26	1.5	7.0	10.5	1.45
ニュージャージー	砂壤土	72	21	7	3.3	4.9	4.3	1.30

a):陽イオン交換容量(meq/100g)

方 法：

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

結果：

放射能の推移；[$-^{14}\text{C}$]、[$-^{14}\text{C}$]あるいは[$-^{14}\text{C}$] C^{14} の処理30、178（ニュージャージー-181日）及び365日後の各画分の放射能推移を下表に示した。

試料		添加放射能に対する割合（％）								
		[$-^{14}\text{C}$]			[$-^{14}\text{C}$]			[^{14}C]		
		30	178	365日	30	178	365日	30	178	365日
カリフォルニア	抽出性放射能	66.7	27.4	10.8	69.9	35.2	16.3	74.2	35.8	14.0
	結合残留物	14.7	21.9	21.6	15.5	25.5	24.9	14.3	24.1	24.6
	$^{14}\text{CO}_2$	11.1	45.0	61.7	8.9	31.8	53.8	9.1	35.8	54.0
	計	92.5	94.3	94.0	94.3	92.4	95.	97.5	95.7	92.7
ニュージャージー	抽出性放射能	93.8	92.6	80.3	95.5	89.1	72.6	95.1	94.0	82.0
	結合残留物	5.0	9.8	13.0	5.3	10.8	16.6	5.4	8.2	11.6
	$^{14}\text{CO}_2$	0.3	1.6	1.6	0.2	2.2	4.9	0.3	1.8	2.5
	計	99.0	104	96.0	101	102	94.	101	104	96.0

土壤の結合残留物は経過時間とともに増加し、1年後には添加放射能の20～25%（カリフォルニア）及び10～20%（ニュージャージー）となった。また、1年間の積算 $^{14}\text{CO}_2$ は50～60%（カリフォルニア）及び2～5%（ニュージャージー）となりカリフォルニア土壤で $^{14}\text{CO}_2$ 発生割合が顕著であった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

代謝物の分析；土壌の抽出性放射能を一次元TLC/ARGで分析した結果を下表に示した。

加ホルニア土壤

代謝分解物	記号	添加放射能に対する割合（％）								
		[^{14}C]			[^{14}C]			[^{14}C]		
		30	178	365日	30	178	365日	30	178	365日
テアフェノゾド	A	54.3	22.7	7.4	49.7	24.5	9.0	52.5	24.8	6.8
	D									
	G									
	O									

加ホルニア土壤において、テアフェノゾドは処理30日後には添加放射能の49.7～54.3%であったが、178日後には22.7～24.8%、さらに1年後には6.8～9.0%まで減少した。テアフェノゾドの半減期は101～106日（平均105日）と計算された。代謝分解物として、
 並びに が検出された。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

ニュージャージ土壤

代謝分解物	記号	添加放射能に対する割合 (%)								
		[A 環- ¹⁴ C]			[B 環- ¹⁴ C]			[フェル ¹⁴ C]		
		30日	181日	365日	30日	181日	365日	30日	181日	365日
77フェノゾド	A	89.1	81.3	69.1	89.4	76.0	61.3	87.6	81.5	70.5
	D									
	G									
	O									

ニュージャージ土壤において、77フェノゾドは処理30日後には添加放射能の 87.6~89.4%、181日後に76.0~81.5%、そして1年後に61.3~70.5%と徐々に減少した。代謝分解物として、
並びに
が検出された。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

結合残留性放射能の分析：1年後の結合残留性放射能について分画した結果を下表に示した。

画 分	添加放射能に対する割合（％）					
	[$-^{14}\text{C}$]		[$-^{14}\text{C}$]		[$-^{14}\text{C}$]	
	カリフォルニア	ニュージャージー	カリフォルニア	ニュージャージー	カリフォルニア	ニュージャージー
	2.69	6.15	4.29	7.00	3.71	5.88
	5.23	2.88	6.37	4.67	7.05	2.94
	6.85	2.17	7.15	2.26	6.66	1.38
	3.59	1.36	3.39	1.62	4.04	0.95
	3.24	0.45	3.70	1.08	3.14	0.43
	21.59	13.01	4.90	6.83	24.60	11.57

酢酸抽出及び塩酸加水分解後の残留放射能を7カ加水分解し、分画した結果、主に7カ酸画分に放射能が検出された。

[$-^{14}\text{C}$]、[$-^{14}\text{C}$]及び [$-^{14}\text{C}$]7カフェリドを用いて、畑地状態土壌での代謝分解を調べた。7カフェリドの半減期は2土壌間で異なり、カリフォルニア土壌で101～106日、ニュージャージー土壌では1年以上であった。1年間の $^{14}\text{CO}_2$ の累積発生量はカリフォルニア土壌で53.8～61.7%に達したが、ニュージャージー土壌では1.6～4.9%と僅かであった。代謝分解物として、
が検出された。結合残留性放射能は7カ酸画分に多く存在した。

以上の様に、7カフェリドは2土壌間で減少速度に違いが認められたが、穏やかに代謝分解され、最終的に $^{14}\text{CO}_2$ まで無機化された。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

4. 光分解

(1) 水中における光分解

[資料 No.14-(1)]

試験機関：XenoBiotic Lab.,Inc.(米国)

報告書作成年：1991年

検 体：

：¹⁴C標識位置

化学名：

(以下 [¹⁴C] テフフェゾド)

比放射能： mCi/g

放射化学的純度： %

供 試 水：オートクレーブで滅菌したリン酸(pH7)の緩衝液

光 源：キセノンランプ (UVフィルター付、290nm以下カット)、155W/m²、波長範囲；330～800nm

方 法：

処 理；緩衝液を入れた試験管に [¹⁴C] テフフェゾドのアセトリル溶液を添加して0.5ppmの水溶液を調製した。加えて3.0ppmの水溶液も調整した。

照射後の揮散性放射能を捕集するために、ポリウレタン、0.1NKOH及び0.1NH₂SO₄を入れたトラップを装着し、キセノン光を12時間の明暗サイクルで30日間25℃で照射した。

試料採取；0.5ppmの水溶液は照射後0, 3, 7, 14, 21及び30日に採取し、3.0ppmの水溶液は照射後14及び30日に採取した。試料は2連制とした。

揮散性放射能の測定；KOH及びH₂SO₄捕集液は直接液体シンチレーションカウンター(LSC)で測定し、ポリウレタンに捕集された放射能は で抽出後LSCで測定した。

放射能の抽出及び測定；試料の一部をLSCで測定後ジクロロメタンで抽出し、各画分の放射能をLSCで測定した。抽出画分は薄層クロマトグラフィー(TLC)に供した。

光分解物の分析；抽出物を想定光分解物標品との二次元 Co-TLCに供し、光分解物を同定するとともにTLCラジオスキャナーで定量した。30日後の試料の抽出物については液体クロマトグラフィーに供し、想定光分解物標品と保持時間を比較した。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

結 果：

(1) 放射能の分布

各画分の放射能の推移を下表に示した。

画 分	添加放射能に対する割合 (%)							
	0日	3日	7日	14日	21日	30日	30日*	30日**
	102	102	101	100	99.1	101	95.8	101
	0.1	0.2	0.3	0.2	0.7	1.0	0.4	0.2
	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	<0.1	0.1
計	102	102	101	101	100	102	96.2	101

* : 3ppm, ** : 暗所対照

添加した放射能の大部分(95~102%)はジクロロタンで抽出された。また、各画分の割合(%)については光照射区のいずれの試料とも暗所対照区と差異はなかった。

(2) 光分解物

ジクロロタン抽出画分のTLCによる光分解物の分析結果を下表に示した。

光分解物	記号	添加放射能に対する割合 (%)					
		0日	3日	7日	14日	21日	30日
テブフェリド	A	102	102	101	100	99.1	101

抽出された放射能は全てテブフェリド由来であり、光分解物は検出されなかった。

テブフェリドはpH7の緩衝液中では殆ど光分解を受けず、その半減期は1593日と計算された。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(2) 自然水中における光分解

[資料 No.14-(2)]

試験機関：XenoBiotic Lab.,Inc.(米国)

報告書作成年：1992年

検 体：

*：¹⁴C標識位置

化学名：

(以下 [¹⁴C] テラフェシド)

比放射能： mCi/g

放射化学的純度： %

供 試 水：オートクレーブで滅菌した自然水

採取場所；Lake Afton (Yardley, ペンシルバニア州)

水 質；

pH	蒸発残留物		導 電 率		Ca ²⁺	Cu ²⁺	Fe ²⁺	Mg ²⁺
7.27	140mg/l		195umhos/cm		18.0	<0.02	0.2	5.8
K ⁺	Na ⁺	Br	Cl	F	N(NO ₃)	N(NO ₂)	PO ₄ ³⁻	SO ₄ ²⁻
3.3	9.5	<3.0	15.0	<0.5	<0.5	<0.5	<5.0	18.0

陽イオン、陰イオンの濃度：mg/l

光 源：キノンランプ (UVフィルター付、290nm以下カット)、145.8W/m²、波長範囲；330~800nm

方 法：

処 理；自然水を試験管に入れ、[¹⁴C] テラフェシドのアセトリル溶液を添加して、0.5ppmの水溶液を調製した。

照射後の揮散性放射能を捕集するために、ホリウレン、0.1NKOH及び0.1NH₃SO₄を入れたトラップを装着し、キノン光を12時間の明暗サイクルで30日間25℃で照射した。

試料の採取；0.5ppmの水溶液は照射後 0, 3, 7, 14, 21及び30日に採取した。試料は2連制とした。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

揮散性放射能の測定；KOH及びH₂SO₄捕集液は直接液体シンレーションカウンター(LSC)で測定し、ボ
リウタンに捕集された放射能は で抽出後LSCで測定した。

放射能の抽出及び測定；0及び3日の試料は で抽出し、7日の試料は 抽出後さら
に水層を1NHClでpH1とし で抽出した。また、14、21及び30日の試料は1N
HClでpH1とし で抽出した。各両分の放射能をLSCで測定し、 抽出
画分は薄層クロマトグラフィ(TLC)に供した。

光分解物の分析； 抽出物を想定光分解物標品との一次元 Co-TLCに供し、光分解
物を同定するとともにTLCラジオメーターで定量した。14及び30日後の試料の抽出
物については液体クロマトグラフィに供し、想定光分解物標品と保持時間を比較した。

結 果：

(1) 放射能の分布

各画分の放射能の推移を下表に示した。

画 分	添加放射能に対する割合 (%)						
	0日	3日	7日	14日	21日	30日	30日*
	103	106	99.4	97.7	95.9	91.2	99.1
	0.2	0.5	0.8	3.3	2.9	5.0	0.2
	—	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
	0.0	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
計	103	106	100	101	98.8	96.3	99.3

*：暗所対照 —：実施せず

照射時間が長くなるに従って水層画分の放射能は増加し、30日で5.0%に達した。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(2) 光分解物

抽出画分のTLCによる光分解物の分析結果を下表に示した。

光分解物	記号	添加放射能に対する割合 (%)						
		0日	3日	7日	14日	21日	30日	30日*
テブフェンゾド	A	103	105	96.2	86.2	87.1	76.1	97.8

*：暗所対照

照射後30日でテブフェンゾドは添加量の76.1%まで減少し、
 が光分解物として認められた。主要分解物は
 であり、照射後30日で %に達した。

テブフェンゾドは自然水中では光分解を受け、その半減期は66.83日と計算された。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

参考資料

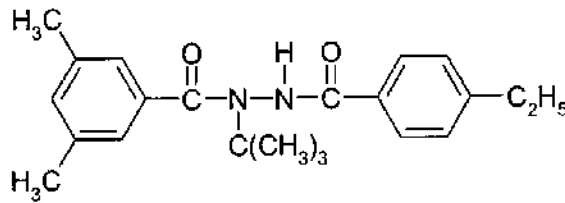
(1) 土壌吸着性

[資料No. 参考-1]

試験機関: 日本農薬(株)

報告書作成年: 1992年

検 体:



化学名 : N-tert-ブチル-N'-(4-エチルベンゾイル)-3,5-ジメチルベンゾヒドラジド

純 度 : %

供試土壌:

採 取 場 所	日植防研	長野植防	石川植防	長崎総農試
土 性	壤 上	壤 土	埴壤土	埴壤土
砂 %	57.9	42.3	60.8	65.3
微砂 %	31.6	42.7	24.3	17.6
粘土 %	10.5	15.0	14.9	17.1
有機物含量 %	11.3	15.6	2.92	2.19
全炭素 %	6.57	9.06	1.70	1.27
全窒素 %	0.451	0.633	0.118	0.103
pH H ₂ O	5.6	5.2	6.0	5.7
KCl	4.8	4.8	5.3	5.2
陽イオン交換容量 meq/100g	25.6	32.7	11.4	10.9

方 法:

試験濃度 ; 0.008, 0.03, 0.08, 0.3, 0.8 μg/ml (水溶解度、0.83 μg/ml)

物質収支 ; 89.6~100.8%

平衡時間 ; 3日間

試験温度 ; 25℃

土/水 乾土 ; 乾土0.5g / 水50ml

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

結 果：土壤吸着係数(Kd)及び有機炭素吸着係数(Koc)を次表に示した。

上 壤	土性	1/n ¹⁾	Kd ¹⁾	r ¹⁾	OC(%) ²⁾	Koc ³⁾
日植防研	壤土	0.837	31.6	0.982	6.57	481
長野植防	壤土	0.839	31.6	0.991	9.06	349
石川植防	埴壤土	0.691	11.7	0.980	1.70	688
長崎総農試	埴壤土	0.649	6.32	0.988	1.27	498

1) : Freundlichの吸着等温式による定数項と相関係数

2) : 土壤中の全炭素含量(%)

3) : Kdを各土壤の全炭素含量(%)で除して求めた有機炭素吸着係数

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(2) 加水分解性

[資料No. 参考-2]

試験機関 : Rohm and Haas Co. (米国)

報告書作成年 : 1992年

検 体 :

* : ^{14}C 標識位置

化学名 :

(以下 [^{-14}C] テフフェノゾト*)

比放射能 : mCi/g

放射化学的純度 : %

方 法 : pH5, 7, 及び9の緩衝液200mlを入れたビンに [^{-14}C] テフフェノゾト* 溶液を添加した。検体の濃度は0.5ppmとし、アセトリルの濃度は1%以下とした。

各緩衝液は、 $25 \pm 1^\circ\text{C}$ の暗所でインキュベートした。インキュベート開始後、0, 3, 7, 14, 21, 及び30日に各緩衝液のビンを2連制で採取し、液体シンチレーションカウンターにより放射能を測定した。

(緩衝液組成)

pH5 ; 0.01M酢酸ナトリウム/酢酸

pH7 ; 0.01Mトリス (ヒドロキシメチル) アミノメタン/塩酸

pH9 ; 0.01M硼酸/0.01M塩化カリウム/水酸化ナトリウム

結 果 : 緩衝液pH5, 7及び9における経時的な ^{14}C -テフフェノゾト*の回収率及び計算による半減期は次のとおりであった。

pH	^{14}C -テフフェノゾト*の回収率(%)						半 減 期 (日)
	0日	3日	7日	14日	21日	30日	
5	103.3	103.9	101.7	102.5	103.1	98.6	568
7	107.5	107.1	107.2	104.7	108.6	104.2	1034
9	104.9	104.8	103.0	102.6	104.1	99.7	517

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

代謝分解のまとめ

テフフェゾト[®]の動物、植物、土壌及び光による代謝分解のまとめは以下の通りである。想定代謝経路及び代謝分解物の分布をそれぞれ次表及び次図に示した。

1. 動物での代謝

[¹⁴C]、[¹⁴C]及び[¹⁴C]テフフェゾト[®]及び各々の¹³C標識体を用いて、3及び250mg/kgの用量で経口投与し、ラットでの血中濃度推移、体内分布、排泄、胆汁排泄及び代謝を調べた。

血中濃度推移は標識位置による違いが認められ、[¹⁴C]標識体では2峰性の推移を示し、[¹⁴C]及び[¹⁴C]標識体に比較して、Tmaxが遅れ、半減期、Cmax及びAUCが大きくなったが、雌雄間には明かな違いは認められなかった。また、投与量を上げてもそれに比例して血中濃度は高くなり、投与量と組織中放射能濃度の関係は直線的ではなかった。いずれの標識体でも肝、腎及び消化管での放射能濃度が高く、[¹⁴C]標識体では投与後168時間後にも血液や脂肪で放射能が検出され、そのときの血液中放射能の大部分は血球に存在した。しかし、3種の¹⁴C標識体は雌雄の低用量及び高用量ともいずれの臓器・組織にも放射能の顕著な貯留は認められなかった。

投与後24時間までの排泄は、糞に75～99%、その後3～18%が48時間までに排泄された。尿には投与後24時間までに1～7%が排泄され、低用量(3mg/kg)で尿への排泄の割合が高かった。呼気への排泄は[¹⁴C]標識体で認められ、¹⁴CO₂として投与量の最大0.81%及び揮散性物質として0.27%が捕集された。組織及びカカスへの残留から、¹⁴Cの基本骨格からの切断、代謝及び生体内分子への取り込みが示唆された。

胆汁への排泄は、[¹⁴C]標識体を3mg/kg用量で投与した時、投与量の30～35%であり、尿への排泄率を合計した消化管からの吸収率は約40%であった。消化管から吸収された放射能の一部は腸肝循環を経て、尿中に排泄されると考えられた。

尿及び糞中代謝物として、

が同定された。主要な代謝物は、

であっ

た。雌雄間でいくつかの代謝物の生成比が異なっていた。

は、3mg/kg

群雄の糞にのみ検出された。しかし雌雄ラットにおける代謝経路は基本的に同じであった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

2. 植物での代謝

テフフェノゾト[®]の植物での代謝は、¹⁴C標識体及び¹³C標識体を圃場に栽培されている稲、りんご、てんさいに散布して調べた。従って、土壌にも標識体の一部は落下しており、根からの吸収による代謝も含まれる。

稲では茎葉及び籾殻に比較的高い濃度の放射能が残留したが、散布後64日に収穫した玄米には0.29~0.40ppmと低く、処理部位から可食部への移行は少なかった。玄米中放射能の約50%はテフフェノゾト[®]であり、主要代謝物として [] が同定され各々 [] ppm及び [] ppm検出された。その他、可食部である玄米に溶媒で抽出されない放射性画分として、約 [] %程度([] ppm相当)が残存した。この画分を70%で可溶化するとテフフェノゾト[®]が0.006ppm、 [] がppm遊離したが、低濃度であり、放射能の多くは植物成分結合性及び水溶性画分に存在した。3種の¹⁴C標識体で生成する代謝物に違いが認められないことから、テフフェノゾト[®]の基本骨格は稲では開裂しないと考えられた。

りんごでも、葉に比較的高い濃度の放射能が残留したが、散布後68日に収穫した果実には0.21ppmと低い濃度であった。残留放射能にテフフェノゾト[®]が占める割合は、葉で93.4%(25.4ppm)及び77.3%(0.17ppm)と高かった。果実の代謝物として、 [] が各々 [] ppmが検出された。代謝物は遊離体あるいは糖抱合体として存在したが、濃度は低かった。

てんさいでは、散布後120日に収穫した葉及び根部の放射能濃度は、各々0.27~0.56ppm及び0.13~0.23ppmであり、葉から根部へ放射能の移行が見られた。根部中残留放射能の66.6%(0.153ppm)はテフフェノゾト[®]であり、主要代謝物として [] が [] ppm検出された。

3. 土壌での代謝分解

テフフェノゾト[®]の土壌での代謝・分解は、3種の¹⁴C標識体及び¹³C標識体を容器内で水田あるいは畑地状態にした土壌に添加し、1年間にわたって調べた。

水田状態で、テフフェノゾト[®]は半減期96~104日で減少し、土壌間に差はなかった。主な代謝分解物は [] であり、1年後に微砂質埴土及び埴壤土でそれぞれ添加放射能の約 [] %を占めた。非抽出性放射能は1年後に添加量の約 [] %となり主に [] 画分に存在した。¹⁴CO₂の発生は、一年間に微砂質埴土で18~30%及び埴壤土で45~47%に達し、テフフェノゾト[®]は最終的に炭酸ガスにまで無機化されるものと考えられた。

畑地状態ではテフフェノゾト[®]の半減期は埴土では101~106日であったが、砂壤土では1年後で半減期に達しなかった(1年後の残存テフフェノゾト[®]は添加量の61.3~70.5%)。主な代謝物は [] であり、1年後に埴土及び砂壤土でそれぞれ添加放射能の []

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

%及び %を占めた。非抽出性放射能は1年後に添加量の17~20%となり、主に 画分に存在した。 $^{14}\text{CO}_2$ の発生も見られたが、1年間に壤土及び砂壤土でそれぞれ添加放射能の53.8~61.7%及び1.6~4.9%と、土壌間に差が見られた。

4. 水中での光分解

(^{14}C) テフフェゾドを用いて、キリンランプ光下での分解を調べた。滅菌緩衝液(pH7)に0.5ppm添加し、30日間光を照射したが分解はほとんど見られなかった。しかし、湖沼水では半減期67日で分解し、分解物として が認められた。

以上のように、テフフェゾドは動物、植物及び土壌において、 を受け、 へ変換された。その主要な代謝経路は動物、植物及び土壌で同一であった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

7

<想定代謝分解経路>

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

【附】テブフェノジドの開発年表