

(6) 反復経口投与神経毒性

(資料No. 13)

試験成績提出除外理由書

クロマフェノジド原体については、ラットを用いて実施した13週間亜急性経口毒性試験における観察項目として、神経毒性に関連した項目を網羅しており、同試験成績において、神経毒性を示す所見が認められなかった。また、神経毒性を発現することが既知の物質と化学的構造の相関もない。

以上のことから、反復経口投与神経毒性試験を実施しなかった。

下記に、ラットを用いた13週間亜急性経口毒性試験における神経毒性に関連した観察結果の概要及び90日間反復経口投与神経毒性試験に対する考察を記載する。

1. 13週間亜急性経口毒性試験成績の概要(資料No. 10)

雌雄ラットを用いて、検体(純度94.5%)を0、300、1000、3000、10000および20000 ppmの濃度で飼料に混入し、13週間にわたって摂取させ、試験実施機関の標準操作手順書(SOP)に基づいて、詳細な状態観察、病理組織学的検査、その他、神経毒性試験において求められる検査項目について、観察・検査を実施した。その結果、当該試験の投与用量では、神経毒性を示唆する特異的な所見を認めなかった。

2. 90日間反復経口投与神経毒性試験に対する考察

ラットの13週間亜急性経口毒性試験成績より、当該試験の投与用量では、神経毒性を示唆する特異的な所見を認めなかった。

したがって、クロマフェノジドは反復経口投与神経毒性を有さないものと思われる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

(7) 1年間反復経口投与毒性および発がん性

1) ラットを用いた飼料混入投与による慢性毒性・発がん性試験 (資料No. 14)

試験機関：(財)残留農薬研究所

[GLP対応]

報告書作成年 1998年

検体の純度：

供試動物：Fischer系SPFラット (F344/DuCrj)

主群；1群雌雄各50匹、衛星群；1群雌雄各35匹、開始時5週齢

体重 雄；98～121g 雌；88～104g

試験期間：104週間 (1995年9月18日～1997年9月26日)

投与方法：検体を0、250、1000、4000および15000 ppmの濃度で飼料に混入し、104週間にわたって摂食させた。検体を混入した飼料は4週間に1回の頻度で調製した。

投与量設定根拠：

試験項目及び結果：

一般状態および死亡：投与期間中、一般状態および生死を毎日観察した。

統計学的有意差の認められた所見を表14-1に示す。

表14-1

部位	性 別		雄						雌							
	投 与 群 (ppm)	0	250	1000	4000	15000	0	250	1000	4000	15000	0	250	1000	4000	15000
所見\検査動物数		50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
外表	削 瘦	5	↓ 0	3	3	3	6	5	6	3	6	5	6	5	3	3
眼 球	白 濁	3	2	2	3	1	0	↑ 6	0	1	0	1	0	1	1	1
	退 色	3	3	3	1	4	8	11	5	4	8	11	5	4	↓ 2	2
皮 膚	脱 毛	5	3	↓ 0	1	2	13	12	15	2	13	12	12	15	15	15

Fisherの直接確率計算法、↑・↓ : $P < 0.05$

15000 ppm投与群では雌において眼球の退色発生頻度減少が、1000 ppm投与群では雄において皮膚の脱毛発生頻度の減少が、250 ppm投与群では雄において削瘦発生頻度の減少が、雌において眼球の白濁発生頻度の増加が認められたが、いずれも用量相関性に欠けるか、毒性的意義のない発生頻度の減少のため、検体投与には関連しない変化であると考えられた。

試験終了時の死亡率を表14-2に示す。

表14-2

投与群 (ppm)		0	250	1000	4000	15000
死亡率 (%)	雄	12	20	12	10	8
	雌	16	16	16	24	16

検体投与による死亡率の変動は認められなかった。

体重変化：投与開始時から投与第13週までは毎週1回、投与第16週から第104週までは4週間に1回の頻度で全生存動物の体重を測定した。

主群については群平均体重を算出した。

15000 ppm投与群では雌雄において投与期間を通じて検体投与の影響と考えられる体重の増加抑制が認められ、雄においては投与第12週から第56週までの期間および第64週で、雌においては投与第4週から第92週までの期間で有意な低体重が認められた。

4000 ppm投与群の雌雄および1000 ppm投与群の雄では対照群と比較して有意な増減が認められたが、各々1回の測定時のみの変動であり、一定の変動は認められなかったため、検体投与に関係しない偶発的な変動と考えられた。

1000 ppm投与群の雌および250 ppm投与群の雌雄では対照群と比較して有意な変動は認められなかった。

摂餌量および食餌効率：主群の全生存動物について投与開始時から投与第13週まで毎週1回、投与第16週から第104週までは4週に1回の頻度で摂餌量を測定した。

投与開始時から投与第13週までは、食餌効率も算出した。

摂餌量については各投与群の雌雄において対照群と比較して有意な増減が散見されたが、一定の変動は認められなかったため、偶発的な変動と考えられた。食餌効率については15000 ppm投与群の雌において低下が散見され、投与第13週までの平均食餌効率は対照群の92%にとどまっており、検体投与の影響と考えられた。一方、その他の投与群では対照群の値と比較して増減は散見されたものの、一定の変動は認められなかったため、偶発的な変動と考えられた。

検体摂取量：投与期間中の平均検体摂取量を表14-3に示す。

表14-3

投与群 (ppm)		250	1000	4000	15000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	8.84	35.8	145.1	553
	雌	10.89	44.0	178.1	680

眼検査：投与開始前の全動物および104週間投与終了後における対照群および15000 ppm 投与群の全生存動物について眼検査を行った。

雌雄とも検体投与の影響と考えられる変化は認められなかった。

尿検査：投与第25週、第51週および第77週には衛星群から、第103週には主群から選択した雌雄各10匹ずつより採取した新鮮尿を用いて以下の項目の測定を行った。

比重、pH、タンパク質、ブドウ糖、ケトン体、潜血、
ウロビリノーゲン、尿量、尿色、尿沈渣

統計学的有意差の認められた項目を表14-4に示す。

表14-4

		測定週	投与群 (ppm)			
			250	1000	4000	15000
尿比重	雄	51				101 ↑
		77	101 ↑			
		103	101 ↑	102 ↑	101 ↑	101 ↑
尿量	雄	25			84 ↓	

↑・↓：対照群との間で有意差あり (Dunnettの多重比較検定 $p \leq 0.05$)

全投与群の雄において投与第103週の検査時に尿比重の有意な増加が認められたが、表14-5に示すように背景データと比較したところ、対照群の尿比重値が背景データと比較して低値を示した一方、投与群の成績は背景データの範囲内であった。また、先に実施した13週間亜急性毒性試験(資料10)においても尿検査に異常は認められなかった。したがって、本変化は対照群の尿比重値が低かったことによる偶発的な変化と考えられた。

また15000 ppm投与群の第51週に認められた尿比重の増加についても、他の検査において腎臓の異常を示す所見がみられなかったことから検体投与に関連のない変化と考えられた。

表14-5

検査項目	尿比重値 (変動幅)
背景データ	1.043 ~ 1.096
本試験の投与群 (ppm)	
0	1.020 ~ 1.056
250	1.043 ~ 1.076
1000	1.052 ~ 1.074
4000	1.054 ~ 1.072
15000	1.038 ~ 1.074

他に認められた有意な変動は用量相関性が認められなかったことから、偶発的な変動と考えられた。

なお、全投与群の雌では尿検査項目に異常は認められなかった。

血液学的検査：13週間投与終了後には衛星群から10匹を選択し、エーテル麻酔下で眼窩静脈より血液を採取した。26、52および78週間投与終了時には衛星群から、104週時に主群から各用量群の雌雄各10匹ずつを選択してエーテル麻酔下で後大動脈から血液を採取し、以下の項目を測定した。

ヘマトクリット値、血色素量、赤血球数、平均赤血球容積、
平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度、血小板数、
白血球数、網状赤血球数、白血球百分率

統計学的有意差の認められた項目を表14-6に示す。

15000 ppm投与群では雌雄においてヘマトクリット値、血色素量、平均赤血球容積、平均赤血球血色素量および平均赤血球血色素濃度の減少ならびに血小板数の増加が、雌において赤血球数の減少が多く検査時期に認められ、検体投与の影響により軽度の貧血がもたらされたものと考えられた。

4000 ppm投与群では雄において投与第78週までの平均赤血球容積および第52週までの平均赤血球血色素量の減少が認められ、15000 ppm投与群と同様に検体投与の影響と考えられた。

1000 ppm投与群では雌において13週間投与終了後にヘマトクリット値および血色素量の減少が、26週間投与終了後に平均赤血球容積の減少が認められたが、試験初期の検査時期のみに認められた極めて軽微な変動であり、加えて4000 ppm投与群では有意な変動が認められないことから、検体投与の影響を示唆しているものの毒性学的意義はないと考えられた。

250 ppm投与群では52週間投与終了後の雄において白血球数の増加が認められたが、単発的な変動であり、用量相関性も認められなかったことから、偶発的な変動と考えられた。

表14-6

検査項目	検査週	投与群 (ppm)															
		雄					雌										
		250	1000	4000	15000	250	1000	4000	15000	250	1000	4000	15000				
ヘマトクリット値 (Ht)	13 52 78				↓↓ 97 ↓ 96				↓ 96				↓ 96				↓ 95 ↓↓ 96
血色素量 (Hb)	13 26 52 78				↓↓ 95 ↓↓ 96 ↓ 97 ↓↓ 95				↓ 96				↓ 96				↓↓ 93
赤血球数 (RBC)	13 52																↓↓ 94 ↓ 96
平均赤血球容積 (MCV)	13 26 52 78 104			↓↓ 98 ↓ 99 ↓↓ 98 ↓ 97	↓ 99 ↓↓ 98 ↓ 99 ↓ 97 ↓↓ 89				↓ 99			↓ 99					↑ 101 ↓↓ 98
平均赤血球血色素量 (MCH)	13 26 52 78			↓↓ 98 ↓ 98 ↓↓ 97	↓↓ 98 ↓↓ 97 ↓ 96				↓ 99 ↓↓ 98			↓↓ 98					↓↓ 98 ↓ 97
平均赤血球血色素濃度 (MCHC)	13 26 52 78				↓ 99 ↓↓ 98				↑ 102			↓ 99					↓↓ 98 ↓ 96
血小板数 (PLT)	13 26 78				↑↑ 110 ↑ 108												↓ 96
白血球数 (WBC)	52																↑↑ 125

DunnettまたはScheffeの多重比較法、↑・↓ : P<0.05, ↑↑・↓↓ : P<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

空欄は統計学的有意差の認められなかった項目

血液生化学的検査：血液学的検査で使用した血液から得られた血清を用いて以下の項目の測定を行った。

ALP、GOT、GPT、GGTP、クレアチンホスホキナーゼ、
クレアチニン、尿素窒素、総タンパク、アルブミン、グロブリン、
アルブミン/グロブリン比、血糖、総コレステロール、
トリグリセライド、総ビリルビン、カルシウム、無機リン、
ナトリウム、カリウム、塩素

統計学的有意差の認められた項目を表14-7に示す。

15000 ppm投与群の雌雄および4000 ppm投与群の雌では総コレステロールの減少が認められ、臓器重量測定において認められた肝臓重量の増加および病理組織学的検査において小葉周辺性肝細胞肥大の発生頻度の増加と併せて肝臓の脂質代謝に対する検体の影響と考えられた。また雄において認められたクレアチンホスホキナーゼおよび尿素窒素の増加ならびに雌において認められた無機リンの増加は、1検査時期のみに認められた変動であり、腎臓に対する検体の影響を示す病理学的所見が得られなかったことから、偶発的な変動と考えられた。さらに52週間投与終了後の雄で認められたグロブリンの減少に伴うアルブミン/グロブリン比の増加は、動物の低栄養を示唆しているとも考えられたが、総タンパク量に変動が認められなかったことから、偶発的な変動と考えられた。その他に認められた変動はいずれも用量相関性に欠けるか、減少の変化であったため、毒性学的に意義のない偶発的なものと考えられた。

表14-7

検査項目	検査週	投与群 (ppm)												
		雄					雌							
		250	1000	4000	15000	250	1000	4000	15000					
アルカリホスファターゼ (ALP)	52 78			↓ ↓ 89	↓ ↓ 85 ↓ ↓ 83									↓ 82 ↓ ↓ 67
グルタミン酸オキザロ酢酸 トランスアミナーゼ (GOT)	26 52				↓ ↓ 74			↓ ↓ 73						
グルタミン酸ピルビン酸 トランスアミナーゼ (GPT)	26 52				↓ 73			↓ 75 ↓ ↓ 69						↓ ↓ 54
クレアチンホスホキナーゼ (CPK)	26							↑ 128						
尿素窒素 (BUN)	26 104							↑ 111		↑ 109				
アルブミン (Alb)	26													↓ 92
グロブリン (Glob)	52							↓ ↓ 95						
アルブミン/グロブリン比 (A/G ratio)	52							↑ ↓ 107						↓ 95
総コレステロール (T.Chol)	26 52 78 104							↓ ↓ 83 ↓ ↓ 73 ↓ ↓ 74				↓ ↓ 86 ↓ ↓ 85 ↓ ↓ 84 ↓ ↓ 66		↓ ↓ 80 ↓ ↓ 81
総ビリルビン (T.Bil)	26 104							↓ ↓ 81					↓ ↓ 83 ↓ ↓ 80	
カルシウム (Ca)	26 52											↓ 95		↓ 95
無機リン (P)	78							↓ ↓ 98						↑ 131

DunnettないしScheffeの多重比較法、↑・↓ : P<0.05、↑↑・↓↓ : P<0.01
 表中の数値は対照群に対する変動率 (%)
 空欄は統計学的有意差の認められなかった項目

臓器重量：血液学的・血液生化学的検査に用いた主群および衛星群の計画殺動物について以下の臓器重量を測定し、相対重量も算出した。

脳、肝臓、腎臓、副腎、精巣、脾臓

統計学的有意差の認められた臓器重量項目を表14-8に示す。

15000 ppm投与群では雌雄において肝臓の絶対ないし相対重量の増加が、雌において脾臓の相対重量の増加が認められた。これらの変動については、4000 ppm投与群で78週間投与終了後の雌において認められた肝臓の相対重量の増加と併せて検体投与の影響による変動と考えられた。また雄の精巣、雌の脳、副腎および腎臓の相対重量の増加ならびに雌の腎臓の絶対重量の減少は体重の増加抑制の二次的変化と考えられた。

4000 ppm投与群では雌において78および104週間投与終了後に副腎の相対重量の増加が認められた。本群の104週間投与終了後の平均体重は対照群と同様であったが、臓器重量測定に選択された10匹のうち1匹の体重が極端に軽量（群平均体重262 gに対して202 g）であったために偶発的に副腎の相対重量の増加が認められたものと考えられた。雄においては副腎重量に変動は認められず、病理組織学的検査においても対応する所見が認められなかったことから、78週間投与終了後に認められた副腎の相対重量の増加についても検体投与の影響とは考えられなかった。

その他に認められた変動は用量相関性に欠けるため、偶発的なものと考えられた。

表14-8

検査項目	検査週	投与群 (ppm)											
		雄			雌								
		250	1000	4000	15000	250	1000	4000	15000				
脳 相対重量	26												
	52												↑↑108 ↑105
	78												↑↑119
肝臓 絶対重量	26				↑109								
	52				↑110								↑109
	26				↑↑114			↓92					↑107
腎臓 絶対重量	26				↑↑110								↑↑116
	52											↑107	↑↑116
	78										↑107		↑↑122
腎臓 相対重量	26												↓93
	78												↓91
	104							↓92					↓↓92
脾臓 相対重量	78												↑109
	104												
副腎 相対重量	26												↑↑105
	52												↑110
精巣 相対重量	26												↑113
	52											↑119	↑↑129
	78											↑122	
104													
精巣 相対重量	26							↑105					—

Dunnettの多重比較法、↑・↓：P<0.05、↑↑・↓↓：P<0.01
 表中の数値は対照群に対する変動率(%)
 空欄は統計学的有意差の認められなかった項目

肉眼的病理検査：主群の途中死亡・切迫屠殺および試験終了時の全生存動物および衛星群の計画殺動物について剖検を行った。

統計学的有意差の認められた所見を表14-9に示す。

15000 ppm投与群では雄において52週間計画殺動物および全動物で脾臓の暗調化の発生頻度の増加が認められ、病理組織学的検査において観察された脾臓の褐色色素沈着増加の所見と併せて検体投与の影響と考えられた。

その他に認められた所見はいずれも用量相関性に欠けるか、減少の変化であったため、毒性学的意義のない偶発的な変化と考えられた。

病理組織学的検査：肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製し、鏡検を行った。

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

〔非腫瘍性病変〕

統計学的有意差の認められた主な非腫瘍性病変を表14-10に示す。

15000 ppm投与群では雌雄において肝臓の小葉周辺性肝細胞肥大および脾臓の褐色色素沈着増加の発生頻度の増加が認められ、検体投与の影響と考えられた。
4000 ppm投与群では雌において褐色色素沈着増加の発生頻度の増加が認められ、検体投与の影響と考えられた。

〔腫瘍性病変〕

認められたすべての腫瘍性病変を表14-11に示す。

いずれの投与群の雌雄においても対照群と比較して発生頻度が有意に増減した腫瘍性病変は認められなかった。

LGL白血病、精巣間細胞腫、子宮角部内膜ポリープの発生頻度が本系統においては高かったが、検体投与に関連した発生率の上昇および早期化を示すことはなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

以上の結果から、本試験条件下における検体投与の影響として、15000 ppm投与群の雌雄において体重増加の抑制、貧血ならびに肝臓および脾臓への影響が認められた。4000 ppm投与群の雄において貧血が、雌において肝臓および脾臓への影響が認められた。

したがって、本試験条件下において、検体のラットに対する無毒性量は、雌雄ともに1000 ppm (雄; 35.8 mg/kg/day、雌; 44.0 mg/kg/day)であり、また、催腫瘍性はないものと判断される。

【申請者注】

上記のとおり、試験実施機関（残留農薬研究所）における本試験条件下の無毒性量は、雌雄ともに1000 ppm (雄; 35.8 mg/kg/day、雌; 44.0 mg/kg/day)であると判断されている。

その根拠としている変化のうち、4000 ppm投与群の雄における貧血症状は、平均赤血球容積および平均赤血球血色素量の軽度な減少であり、赤血球数、血色素量およびヘマトクリット値においては何ら検体投与の影響と考えられる変化は認められなかった。

このことから、4000 ppm投与群の雄における貧血は、検体投与の影響を示唆しているものの毒性学的意義のない変化と考えられた。

したがって、本試験条件下において、検体のラットに対する無毒性量は、雄で4000 ppm (145.1 mg/kg/day)、雌で1000 ppm (44.0 mg/kg/day) であると判断した。

表14-9 ラット慢性毒性・発がん性試験 肉眼的病理検査

転帰	性別	雄						雌							
		投与群 (ppm)	0	250	1000	4000	15000	0	250	1000	4000	15000			
52週	臓器	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
	脾臓	暗調化	0	0	0	0	↑5	0	0	0	0	0	0	0	
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	44	40	44	45	46	42	42	42	38	42	42	42	
	肺	腫瘍	0	↑4	↑5	1	1	3	1	2	0	0	1	1	
	肝臓	肝横隔膜結節	5	3	4	2	↓0	0	4	3	0	0	4	4	
		斑	2	0	4	2	2	9	3	3	↓2	↓1	↓1	↓1	
	甲状腺	腫瘍	10	6	9	↓3	6	1	1	1	3	1	1	1	
	眼球	白濁	3	1	0	3	1	0	↑5	0	1	1	1	1	
	乳腺	肥大	1	1	0	1	1	16	12	↓8	14	11	11	11	
	臓器	所見\検査動物数	6	10	6	5	4	8	8	8	12	8	8	8	
	死亡・切迫	一般	削痕	4	↓↓0	2	3	2	6	4	3	4	3	3	3
			外陰部汚れ	0	1	2	↑4	2	4	5	4	3	2	2	2
		退色	1	2	1	1	1	3	3	1	↓0	0	0	0	
肝臓		表面粗造	2	2	0	0	2	5	4	2	3	↓0	↓0	↓0	
脾臓		腫大	4	5	4	↓0	3	5	6	5	5	3	3	3	
皮膚		腫瘍	4	↓1	1	2	0	3	2	3	4	0	0	0	
臓器		所見\検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	
肺		斑	6	6	2	↓0	3	1	2	4	0	0	2	2	
全動物		肝臓	肝横隔膜結節	7	6	8	4	↓1	2	5	3	7	6	6	6
			斑	2	2	5	3	3	10	↓3	4	↓2	↓2	↓2	
		表面粗造	2	4	1	0	2	5	6	3	↓0	↓0	↓0		
	脾臓	暗調化	0	0	0	0	↑6	0	0	0	0	3	3		
	眼球	白濁	7	3	↓↓0	5	↓1	0	↑↑7	2	2	1	1		
	皮膚	腫瘍	14	17	↓6	13	10	15	12	13	15	8	8		

Fisherの直接確率計算法、↑・↓：P<0.05、↑↑・↓↓：P<0.01

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

表14-10 ラット慢性毒性・発がん性試験 非腫瘍性病変

転帰	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	250	1000	4000	15000	0	250	1000	4000	15000
26週	臓器	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	脾臓	褐色色素沈着増加	0	0	0	1	↑↑8	0	0	1	0	↑↑8
	肝臓	小葉周辺性 肝細胞肥大	0	0	0	0	↑↑6	0	0	0	0	1
52週	臓器	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	脾臓	褐色色素沈着増加	0	0	0	0	↑5	0	0	1	↑↑6	↑↑10
	肝臓	小葉周辺性 肝細胞肥大	0	0	0	0	0	0	0	0	0	↑↑6
		小肉芽腫	0	1	1	0	1	4	3	4	3	↓0
78週	臓器	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	心臓	心筋炎	4	2	↓0	↓0	↓0	0	0	0	0	1
	脾臓	褐色色素沈着増加	0	0	0	1	↑↑6	0	1	0	1	↑↑8
	肝臓	小葉周辺性 肝細胞肥大	0	0	0	0	0	0	0	0	0	↑↑4
	膵臓	外分泌腺細胞萎縮	1	1	↑6	4	0	1	1	1	2	1
	精巣	間細胞過形成	7	3	3	↓↓1	↓2	-	-	-	-	-
最終計画殺	臓器	所見\検査動物数	44	40	44	45	46	42	42	42	38	42
	脾臓	褐色色素沈着増加	0	0	0	0	2	2	3	1	2	↑↑20
	肝臓	胆管増性	28	27	34	30	↓↓12	1	3	1	2	0
		肝細胞小増殖巣 (好酸性細胞)	19	22	22	19	22	18	11	14	↑↑5	12
	腎臓	慢性腎症	21	↑↑8	↓12	16	15	13	16	9	9	6
	甲状腺	C細胞過形成	12	12	↓4	13	15	4	7	6	7	5
	大腿骨	骨硬化症	0	0	0	0	0	16	11	↓8	8	16
	胸骨	骨硬化症	0	0	0	0	0	16	11	↓7	↓7	14
	椎骨	骨硬化症	0	0	0	0	0	16	11	↓7	↓7	14
死亡・切迫殺	臓器	所見\検査動物数	6	10	6	5	4	8	8	8	12	8
	大腿骨髄	造血亢進	4	↓1	2	1	1	1	5	3	3	1
	胸骨髄	造血亢進	4	↓1	2	1	1	1	4	3	3	1
	椎骨髄	造血亢進	4	↓1	2	1	1	1	4	3	2	1
	膵臓	外分泌腺細胞萎縮	3	↓0	2	0	1	1	0	1	1	0

Fisherの直接確率計算法、↑・↓ : P<0.05、↑↑・↓↓ : P<0.01

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

表14-10 (続き) ラット慢性毒性・発がん性試験 非腫瘍性病変

転帰	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	250	1000	4000	15000	0	250	1000	4000	15000
全動物	臓器	所見\検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
	心臓	心筋炎	9	5	6	↓ 2	↓↓ 1	0	0	1	0	1
	脾臓	褐色色素沈着増加	0	0	1	4	↑↑ 21	2	4	4	↑ 9	↑↑ 49
	肝臓	小葉周辺性 肝細胞肥大	0	0	0	0	↑ 6	0	0	0	0	↑↑ 12
		胆管増生	32	31	38	32	↓↓ 13	1	3	1	2	0
		肝細胞小増殖巣 (好酸性細胞)	19	25	23	24	23	20	12	16	↓ 8	12
	腎臓	慢性腎症	24	↓↓ 10	15	21	15	17	16	10	15	10
	甲状腺	C細胞過形成	13	19	↓ 4	16	16	5	8	8	12	9
		小胞拡張	8	↓ 2	9	8	3	3	1	6	4	3
	精巣	間細胞過形成	10	7	10	↓ 3	5	—	—	—	—	—

Fisherの直接確率計算法、↑・↓ : P<0.05、↑↑・↓↓ : P<0.01

表14-11 ラット慢性毒性・発がん性試験 腫瘍性病変

転帰	性 別		雄					雌				
	投 与 群 (ppm)		0	250	1000	4000	15000	0	250	1000	4000	15000
26週	臓 器	所見\検査動物数	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	耳 介	悪性神経鞘腫 (M)	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-
52週 計 面 殺	臓 器	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	子宮角	内膜ポリープ (B)	-	-	-	-	-	0	2	0	0	0
	下垂体	前葉腺腫 (B)	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0
	甲状腺	C細胞腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0
	耳 介	悪性神経鞘腫 (M)	-	-	-	-	-	-	1(1)	-	-	-
78週 計 面 殺	臓 器	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	全身造血器	LGL白血病 (M)	0	1	1	0	0	1	0	0	0	1
	脾 臓	血管肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	肺	腺腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	膵 臓	島細胞腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	精 巢	間細胞腫 (B)	7	8	8	9	10	-	-	-	-	-
	子宮角	内膜ポリープ (B)	-	-	-	-	-	1	3	2	2	2
	子宮頸	ポリープ (B)	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1
		悪性神経鞘腫 (M)	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1
	陰核腺	腺腫 (B)	-	-	-	-	-	-	-	1(1)	-	-
	下垂体	前葉腺腫 (B)	1	0	2	2	1	4	3	2	4	2
	甲状腺	ろ胞状腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		C細胞腺腫 (B)	0	0	1	0	1	0	0	1	1	0
	副 腎	褐色細胞腫 (B)	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
	皮 膚	角化棘細胞腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		悪性神経鞘腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	乳 腺	線維腺腫 (B)	-	-	-	-	-	0	0	1	1	0
腹 腔	悪性中皮腫 (M)	-	2(2)	-	-	-	-	-	-	-	-	
最終 計 面 殺	臓 器	所見\検査動物数	44	40	44	45	46	42	42	42	38	42
	全身臓器	組織球性 細胞肉腫 (M)	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		心 臓	悪性神経鞘腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	全身造血器	LGL白血病 (M)	3	3	3	0	0	1	3	2	1	0
	大腿骨髄	組織球性 細胞肉腫 (M)	1	0	1	0	0	0	0	1	1	0
		胸骨髄	組織球性 細胞肉腫 (M)	1	0	0	1	0	0	0	1	1
	椎骨髄	組織球性 細胞肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0

Fisherの直接確率計算法 ↑・↓: P<0.05

- : 検査動物なし、表中の()内の数値は検査動物数

(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

表14-11 (続き) ラット慢性毒性・発がん性試験 腫瘍性病変

転帰	性 別		雄					雌				
	投 与 群 (ppm)		0	250	1000	4000	15000	0	250	1000	4000	15000
最終 計画 殺	臓 器	所見\検査動物数	44	40	44	45	46	42	42	42	38	42
	胸 腺	胸腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0
		悪性胸腺腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	脾 臓	血管腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		血管肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		組織球性 細胞肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	肺	腺腫 (B)	0	1	4	2	2	1	1	2	0	0
		腺癌 (M)	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	前 胃	平滑筋肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	小 腸	腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		平滑筋肉腫 (M)	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0
	大 腸	平滑筋肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	肝 臓	肝細胞腺腫 (B)	1	0	0	0	2	0	0	1	0	0
		胆管腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		組織球性 細胞肉腫 (M)	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0
	膵 臓	外分泌腺 細胞腺腫 (B)	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
		島細胞腺腫 (B)	2	4	3	2	7	0	0	0	2	0
	腎 臓	腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0
	膀 胱	乳頭腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	精 巢	間細胞腫 (B)	44	39	42	45	46	—	—	—	—	—
	尿道球腺	腺腫 (B)	—	1(1)	0(1)	0(1)	—	—	—	—	—	—
	包皮腺	腺腫 (B)	1(2)	1(1)	—	—	0(1)	—	—	—	—	—
	卵 巢	顆粒膜細胞腫 (B)	—	—	—	—	—	0	0	1	0	0
	子宮角	内膜ポリープ (B)	—	—	—	—	—	12	12	13	9	9
		腺腫 (B)	—	—	—	—	—	0	1	0	0	0
		平滑筋肉腫 (M)	—	—	—	—	—	0	0	0	1	0
		悪性神経鞘腫 (M)	—	—	—	—	—	0	0	0	1	0
子宮頸	平滑筋腫 (B)	—	—	—	—	—	0	0	1	1	0	
	腺腫 (B)	—	—	—	—	—	0	0	0	0	1	
	悪性神経鞘腫 (M)	—	—	—	—	—	0	0	0	1	0	
陰核腺	腺腫 (B)	—	—	—	—	—	2(2)	4(4)	2(2)	2(2)	1(1)	
下垂体	前葉腺腫 (B)	9	8	7	6	6	15	14	13	19	12	

Fisherの直接確率計算法 ↑・↓: P<0.05

— : 検査動物なし、表中の()内の数値は検査動物数

(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

表14-11 (続き) ラット慢性毒性・発がん性試験 腫瘍性病変

転帰	性 別		雄					雌				
	投 与 群 (ppm)		0	250	1000	4000	15000	0	250	1000	4000	15000
最終計画殺	臓 器	所見\検査動物数	44	40	44	45	46	42	42	42	38	42
	甲状腺	ろ胞状腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		C細胞腺腫 (B)	8	4	9	3	4	3	3	4	3	3
		ろ胞状腺癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	上皮小体	腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	副 腎	皮質腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
		褐色細胞腫 (B)	3	1	6	2	2	0	1	0	0	0
	大 脳	悪性神経膠腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	眼 球	悪性神経膠腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	耳	ジンバル腺	—	—	—	1(1)	—	—	—	—	—	—
		扁平上皮癌 (M)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	耳 介	神経鞘腫 (B)	—	—	0(1)	—	0(1)	1(1)	—	—	—	1(1)
		扁平上皮癌 (M)	—	—	0(1)	—	1(1)	0(1)	—	—	—	0(1)
		悪性神経鞘腫 (M)	—	—	1(1)	—	0(1)	0(1)	—	—	—	0(1)
	皮 膚	角化棘細胞腫 (B)	3	1	0	1	2	2	1	1	1	2
		皮脂腺腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		線維腫 (B)	3	3	4	6	3	0	1	1	2	0
		脂肪腫 (B)	0	2	0	0	0	1	0	0	0	1
		横紋筋腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
		扁平上皮癌 (M)	3	0	0	0	1	1	0	1	0	0
		平滑筋肉腫 (M)	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		横紋筋肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	乳 腺	組織球性細胞肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		腺腫 (B)	0(1)	0(4)	—	2(4)	1(2)	0	1	0	1	0
	腹 腔	線維腺腫 (B)	0(1)	1(4)	—	0(4)	0(2)	5	4	4	2	2
		脂肪腫 (B)	0(3)	0(3)	0(3)	1(4)	0(1)	0(1)	0(2)	—	0(2)	0(1)
		悪性神経鞘腫 (M)	0(3)	0(3)	1(3)	0(4)	0(1)	0(1)	1(2)	—	0(2)	0(1)
死 亡・切迫殺	悪性中皮腫 (M)	0(3)	1(3)	0(3)	2(4)	1(1)	0(1)	0(2)	—	0(2)	0(1)	
	臓 器	所見\検査動物数	6	10	6	5	4	8	8	8	12	8
	全身造血器	悪性リンパ腫 (M)	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0
		LGL白血病 (M)	3	5	2	1	3	6	6	5	5	2
	胸 腺	胸腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	脾 臓	平滑筋肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
小 腸	腺癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	

Fisherの直接確率計算法 ↑・↓: P<0.05

— : 検査動物なし、表中の()内の数値は検査動物数

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

表14-11 (続き) ラット慢性毒性・発がん性試験 腫瘍性病変

転帰	性 別		雄					雌				
	投 与 群 (ppm)		0	250	1000	4000	15000	0	250	1000	4000	15000
死亡・ 切迫殺	臓 器	所見\検査動物数	6	10	6	5	4	8	8	8	12	8
	大 腸	平滑筋肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	肝 臓	平滑筋肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	膵 臓	島細胞腺腫 (B)	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0
		平滑筋肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	腎 臓	移行上皮 細胞癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	精 巢	間細胞腫 (B)	5	7	6	2	3	—	—	—	—	—
	精巢上体	平滑筋肉腫 (M)	0	0	1	0	0	—	—	—	—	—
	卵 巢	線維腫 (B)	—	—	—	—	—	1	0	0	0	0
	子宮角	内膜ポリープ (B)	—	—	—	—	—	2	4	1	1	1
		悪性神経鞘腫 (M)	—	—	—	—	—	0	0	0	1	0
	陰核腺	腺腫 (B)	—	—	—	—	—	1(1)	—	1(1)	—	—
	下垂体	前葉腺腫 (B)	1	2	1	2	0	3	3	2	6	6
	甲状腺	C細胞腺腫 (B)	0	1	0	2	1	2	0	0	0	0
		ろ胞状腺癌 (M)	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	副 腎	悪性 褐色細胞腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	大 脳	悪性神経膠腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
	腰部脊髄	悪性神経鞘腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	1(7)	0	1
	耳	ジンバル腺 扁平上皮癌 (M)	1(1)	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	皮 膚	角化棘細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		線維腫 (B)	1	1	0	0	0	0	1	1	2	0
		扁平上皮癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		線維肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
悪性神経鞘腫 (M)		0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
乳 腺	腺腫 (B)	—	—	—	—	—	0	1	0	1	0	
	線維腺腫 (B)	—	—	—	—	—	1	0	1	1	0	
胸 腔	骨肉腫 (M)	—	1(2)	—	—	0(1)	—	—	—	—	—	
腹 腔	平滑筋肉腫 (M)	0(1)	0(1)	1(4)	—	0(1)	—	—	—	—	—	
	悪性中皮腫 (M)	0(1)	1(1)	0(4)	—	0(1)	—	—	—	—	—	
全動物	臓 器	所見\検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
	全身臓器	組織球性 細胞肉腫 (M)	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0
	心 臓	悪性神経鞘腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0

Fisherの直接確率計算法 ↑・↓: P<0.05

— : 検査動物なし、表中の()内の数値は検査動物数

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

表14-11 (続き) ラット慢性毒性・発がん性試験 腫瘍性病変

転帰	性 別		雄					雌				
	投 与 群 (ppm)		0	250	1000	4000	15000	0	250	1000	4000	15000
全動物	臓 器	所見\検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
	全身造血器	悪性リンパ腫 (M)	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0
		LGL白血病 (M)	6	9	6	1	3	8	9	7	6	3
	大腿骨骨髓	組織球性 細胞肉腫 (M)	1	0	1	0	0	0	0	1	1	0
	胸骨骨髓	組織球性 細胞肉腫 (M)	1	0	0	1	0	0	0	1	1	0
	椎骨骨髓	組織球性 細胞肉腫 (M)	1 (79)	0	0	0	0	0	0	1	1	0
	胸 腺	胸腺腫 (B)	0	2	0 (79)	0	0	0	1	1	0	0
		悪性胸腺腫 (M)	0	1	0 (79)	0	0	0	0	0	0	0
	脾 臓	血管腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		血管肉腫 (M)	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		平滑筋肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		組織球性 細胞肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	肺	腺腫 (B)	0	1	4	2	2	1	1	2	0	1
		腺癌 (M)	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	前 胃	平滑筋肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	小 腸	腺腫瘍 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		腺癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		平滑筋肉腫 (M)	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0
	大 腸	平滑筋肉腫 (M)	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
	肝 臓	肝細胞腺腫 (B)	1	0	0	0	2	0	0	1	0	0
		胆管腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		平滑筋肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		組織球性 細胞肉腫 (M)	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0
	膵 臓	外分泌腺 細胞腺腫 (B)	0 (79)	0	2	0	0	0	0	0	0	0
		島細胞腺腫 (B)	2 (79)	5	4	2	7	1	0	0	2	0
		組織球性 細胞肉腫 (M)	0 (79)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
腎 臓	腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	
	移行上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	

Fisherの直接確率計算法 ↑・↓: P<0.05

—: 検査動物なし、表中の()内の数値は検査動物数

(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

表14-11 (続き) ラット慢性毒性・発がん性試験 腫瘍性病変

転帰	性 別		雄					雌					
	投 与 群 (ppm)		0	250	1000	4000	15000	0	250	1000	4000	15000	
全動物	臓 器	所見\検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	
	膀 胱	乳頭腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
	精 巢	間細胞腫 (B)	56	54	56	56	59	—	—	—	—	—	
	精巢上部	平滑筋肉腫 (M)	0	0	1	0	0	—	—	—	—	—	
	尿道球腺	腺腫 (B)	—	1(1)	0(1)	0(1)	—	—	—	—	—	—	
	包皮腺	腺腫 (B)	1(3)	1(1)	—	—	0(1)	—	—	—	—	—	
	卵 巢	顆粒膜細胞腫瘍 (B)	—	—	—	—	—	0	0	1	0	0	
		線維腫 (B)	—	—	—	—	—	1	0	0	0	0	
		子宮角	内膜ポリープ (B)	—	—	—	—	—	15	21	16	12	12
	子宮角		腺腫 (B)	—	—	—	—	—	0	1	0	0	0
			平滑筋肉腫 (M)	—	—	—	—	—	0	0	0	1	0
			悪性神経鞘腫 (M)	—	—	—	—	—	0	0	0	2	0
		子宮頸		平滑筋腫 (B)	—	—	—	—	—	0	0	1	1
			ポリープ (B)	—	—	—	—	—	0	0	0	0	1
			腺腫 (B)	—	—	—	—	—	0	0	0	0	1
			平滑筋腫 (B)	—	—	—	—	—	0	0	0	1	0
			悪性神経鞘腫 (M)	—	—	—	—	—	0	0	0	1	1
	陰核腺	腺腫 (B)	—	—	—	—	—	3(3)	4(4)	4(4)	2(2)	1(1)	
	下垂体	前葉腺腫 (B)	11	10	10	10	7	22	20	18	29	20	
	甲状腺		ろ胞状腺腫 (B)	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
			C細胞腺腫 (B)	8	6	10	5	6	5	4	5	4	3
			ろ胞状腺癌 (M)	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0
	上皮小体	腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
	副 腎		皮質腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
			褐色細胞腫 (B)	3	2	6	3	3	0	1	0	0	0
			悪性褐色細胞腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	大 脳	悪性神経膠腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	
	腰部脊髄	悪性神経鞘腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	
眼 球	悪性神経膠腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0		
耳	ジンバル腺 扁平上皮癌	1(1)	—	—	1(1)	—	—	—	—	—	—		

Fisherの直接確率計算法 ↑・↓: P<0.05

— : 検査動物なし、表中の()内の数値は検査動物数

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

表14-11 (続き) ラット慢性毒性・発がん性試験 腫瘍性病変

転帰	性 別		雄					雌					
	投 与 群 (ppm)		0	250	1000	4000	15000	0	250	1000	4000	15000	
全動物	臓器	所見\検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	
	耳介	神経鞘腫 (B)	—	0(1)	0(1)	—	0(1)	1(1)	1(1)	—	—	1(1)	
		扁平上皮癌 (M)	—	0(1)	0(1)	—	1(1)	0(1)	0(1)	—	—	0(1)	
		悪性神経鞘腫 (M)	—	1(1)	1(1)	—	0(1)	0(1)	0(1)	—	—	0(1)	
	皮膚	角化棘細胞腫 (B)	3	1	0	2	2	2	1	1	1	3	
		皮脂腺腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
		線維腫 (B)	4	4	4	6	4	0	2	2	4	0	
		脂肪腫 (B)	0	2	0	0	0	1	0	0	0	1	
		横紋筋腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	
		扁平上皮癌 (M)	3	0	1	0	1	1	0	1	0	0	
		線維肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		平滑筋肉腫 (M)	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
		横紋筋肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
		悪性神経鞘腫 (M)	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	
		組織球性 細胞肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
		乳 腺	腺腫 (B)	0(1)	0(4)	—	2(4)	1(2)	0	2	0	2	0
	線維腺腫 (B)		0(1)	1(4)	—	0(4)	0(2)	6	4	6	4	2	
	胸 腔	骨肉腫 (M)	—	1(2)	—	—	0(1)	—	0(3)	0(1)	0(1)	0(1)	
	腹 腔	脂肪腫 (B)	0(4)	0(6)	0(7)	1(4)	0(2)	0(4)	0(4)	—	0(3)	0(2)	
		平滑筋肉腫 (M)	0(4)	0(6)	1(7)	0(4)	0(2)	0(4)	0(4)	—	0(3)	0(2)	
		悪性神経鞘腫 (M)	0(4)	0(6)	1(7)	0(4)	0(2)	0(4)	1(4)	—	0(3)	0(2)	
		悪性中皮腫 (M)	0(4)	4(6)	0(7)	2(4)	1(2)	0(4)	0(4)	—	0(3)	0(2)	
	合計	検査動物数		80	80	80	80	80	80	80	80	80	
		腫瘍数	良 性	90	92	96	89	95	60	63	59	64	48
			悪 性	22	21	21	10	9	11	12	14	18	5
		腫瘍総数		112	113	117	99	104	71	75	73	82	53
		担腫瘍動物数	良 性	56	58	58	58	59	41	48	43	42	33
悪 性			16	21	14	9	8	10	11	12	14	4	
担腫瘍動物総数		57	61	58	59	60	45	52	50	48	35		

Fisherの直接確率計算法 ↑・↓: P<0.05

— : 検査動物なし、表中の()内の数値は検査動物数

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

2) マウスを用いた飼料混入投与による発がん性試験 (資料No. 15)

試験機関：(財)残留農薬研究所

[GLP対応]

報告書作成年 1998年

検体の純度：

供試動物：ICR系SPFマウス (Crj:CD-1)、1群雌雄各50匹、開始時5週齢

体重 雄；25.3～30.2 g 雌；22.7～27.3 g

試験期間：87週間 (1995年12月7日～1997年8月21日)

投与方法：検体を0、800、5000および30000 ppmの濃度で飼料に混入し、87週間にわたって摂食させた。検体を混入した飼料は4週間に1回の頻度で調製した。

投与量設定根拠：

試験項目および結果：

一般状態および死亡：一般状態および生死を毎日観察した。

統計学的有意差の認められた所見を表15-1に示す。

表15-1

性 別	雄				雌				
	0	800	5000	30000	0	800	5000	30000	
投与量 (ppm)	0	800	5000	30000	0	800	5000	30000	
所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	
呼吸 呼吸速迫	9	6	7	8	13	13	↓ 3	10	
皮膚	痂皮	7	9	↑↑15	11	0	2	1	1
	腫脹	1	↑ 7	↑ 8	4	2	2	1	2
	腫瘤	3	5	6	5	1	↑ 7	6	↑ 7
	脱毛	3	5	8	↑10	7	4	6	10

Fisherの直接確率計算法 ↑・↓: P<0.05、↑↑・↓↓: P<0.01

30000 ppm投与群では雄において皮膚の脱毛が、雌において皮膚の腫瘤の発生頻度の増加が認められた。しかし、これらの病変に相当するような特定の病理組織学的所見の増加は認められなかったことから、検体投与には関連しない変化であると考えられた。その他の投与群において認められた臨床症状の発生頻度の変動は、いずれも用量相関性に欠けるか、減少の変化であったため、検体投与には関連しない変化であると考えられた。

試験終了時の死亡率を表15-2に示す。

表15-2

投与群 (ppm)	0	800	5000	30000	
死亡率 (%)	雄	54	50	40	44
	雌	36	46	30	32

検体投与による死亡率の増加は認められなかった。

体重変化：投与開始時から投与第13週までは毎週1回、投与第16週以降は4週間に1回の頻度で全生存動物の体重を測定し、平均体重を算出した。

30000 ppm投与群では雌において投与期間を通じて体重増加の抑制（投与第4週、第8～64週、第72週で有意）が認められ、検体投与の影響と考えられた。

その他の投与群では検体投与の影響は認められなかった。

摂餌量および食餌効率：投与開始時から投与第13週までは毎週1回、投与第16週以降は4週間に1回の頻度で摂餌量を測定した。投与第1週から第13週までについては食餌効率を算出した。

30000 ppm投与群では雌において摂餌量および食餌効率の減少ないし減少傾向が認められ、検体投与の影響と考えられた。

その他の投与群では雄において摂餌量の増加が、800 ppm投与群の雌において摂餌量の減少が散見されたが、体重および食餌効率に影響が認められなかったため、偶発的な変動と考えられた。

検体摂取量：投与期間中の平均検体摂取量を表15-3に示す。

表15-3

投与群 (ppm)		800	5000	30000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	83.44	553.3	3356
	雌	78.14	484.8	3041

血液学的検査：52および87週間投与終了後に各投与群の雌雄10匹ずつについて、尾端部切断により滴下する血液を採取してメイグリュンワルド・ギムザ染色を施した血液塗抹標本を作製し、鏡検により白血球百分率を求めた。鏡検は、52週間投与終了後の雌雄および87週間投与終了後の雌においては対照群と30000 ppm投与群について、87週間投与終了後の雄は全投与群について実施した。統計学的有意差の認められた項目を表15-4に示す。

表15-4

検査 時期	性 別 投与群 (ppm)	雄			雌		
		800	5000	30000	800	5000	30000
87週	リンパ球	↓↓ 54	96	79			86
87週	分葉核好中球	↑↑160	105	128			115

ノンパラメトリックなDunnettの多重比較法、↑↑・↓↓：P<0.01
表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

800 ppm投与群では87週間投与終了後の検査時に雄においてリンパ球の百分率の有意な減少および分葉核好中球の百分率の増加が認められたが、用量相関性が認められなかったため、偶発的な変動と考えられた。また、白血球の形態においても異常は認められなかった。

臓器重量：87週間投与終了後に各投与群の雌雄10例ずつについて以下の臓器重量を測定し、相対重量も算出した。

脳、肝臓 (胆のうを含む)、腎臓、副腎、精巣

各投与群の雌雄において、いずれの臓器重量においても検体投与の影響は認められなかった。

肉眼的病理検査：投与期間中の途中死亡・切迫殺動物および87週間投与終了後の全生存動物について剖検を行った。

統計学的有意差の認められた所見を表15-5に示す。

表15-5

転帰	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	800	5000	30000	0	800	5000	30000
最終計画殺	臓器	所見\検査動物数	23	25	30	28	32	27	35	34
	外表	外陰部被毛汚れ	0	↑ 5	↑ 5	0	2	0	0	0
	肝臓	腫瘍	8	9	↑ 19	17	4	2	↓ 0	2
	眼球	白濁	4	3	↓ 0	3	3	3	1	7
	子宮	子宮角壁肥厚	—	—	—	—	3	↑ 9	8	6
死亡切迫殺	臓器	所見\検査動物数	27	25	20	22	18	23	15	16
	肺	腫瘍	8	9	6	6	4	↑ 13	7	5
	皮膚	脱毛	1	1	2	5	0	0	0	↑ 5
全動物	臓器	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
	脾臓	肥大	11	12	10	13	11	↑ 20	13	18
	肝臓	腫瘍	15	18	↑ 26	21	5	5	2	4
	子宮	子宮角壁肥厚	—	—	—	—	5	↑ 13	10	6
	皮膚	腫瘍	2	2	6	1	0	↑ 5	↑ 6	3

Fisherの直接確率計算法 ↑・↓：P<0.05

—：検査動物なし

30000 ppm群では死亡・切迫殺動物の雌において皮膚の脱毛の発生頻度の増加が認められたが、最終計画殺動物および全動物では有意差は認められず、病理組織学的検査においてもこれに相当する病変の増加が認められなかったことから、偶発的な変動と考えられた。

その他の有意差の認められた所見はいずれも用量相関性に欠けるか、減少の変化であったため、毒性学的意義はないと考えられた。

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

脳（大脳、小脳、橋および延髄）、脊髄（頸部、胸部および腰部）、坐骨神経、下垂体、胸腺、甲状腺、上皮小体、副腎、脾臓、骨・骨髄（胸骨、大腿骨および椎骨）、膝関節、リンパ節（頸部および腸間膜）、心臓、大動脈、唾液腺（顎下腺および舌下腺）、食道、胃（前胃および腺胃）、肝臓、胆のう、膵臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、気管、肺、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、精のう、凝固腺、卵巣、

子宮（角部、頸部）、膣、眼球、ハーダー腺、下腿三頭筋、
皮膚（腰背部）、乳腺、肉眼的異常部位

〔非腫瘍性病変〕

統計学的有意差の認められた主な非腫瘍性病変を表15-6に示す。

30000 ppm群では最終計画殺動物の雌雄、全動物の雌雄および死亡・切迫殺動物の雌雄において脾臓の褐色色素沈着増加の発生頻度の増加が認められ、検体投与の影響と考えられた。なお、この色素はベルリン青染色に青色に染まり、ヘモジデリンであることが証明された。

その他の投与群において有意差の認められた所見はいずれも減少の変化であったため、毒性学的意義はないと考えられた。

〔腫瘍性病変〕

認められたすべての腫瘍性病変を表15-7に示す。

5000 ppm投与群では最終計画殺動物の雌において悪性リンパ腫の発生頻度の増加が認められたが、死亡・切迫殺動物および全動物においては認められず、30000 ppm投与群の雌においても増加は認められなかったため、検体投与とは関係のない偶発的な変動と考えられた。

その他の有意差の認められた腫瘍性病変はいずれも減少の変化であったため、毒性学的意義はないと考えられた。

以上の結果より、本試験条件下における検体投与の影響として、30000 ppm投与群では雌において体重増加の抑制、摂餌量および食餌効率の減少ないし減少傾向が、30000 ppm投与群の雌雄において脾臓の褐色色素沈着の増加が認められた。しかし、特定の腫瘍性病変の発生頻度の増加もしくは早期化は認められなかった。また、5000および800 ppm投与群では検体投与による異常および腫瘍性病変増加もしくは早期化は、雌雄いずれにおいても認められなかった。

したがって、本試験条件下において、検体のマウスに対する無毒性量は、雌雄とも5000ppm（雄；553.3 mg/kg/day、雌；484.8 mg/kg/day）であり、催腫瘍性はないものと判断される。

表15-6 マウス発がん性試験 非腫瘍性病変

転 帰	性 別		雄				雌			
	投 与 群 (ppm)		0	800	5000	30000	0	800	5000	30000
最 終 計 画 殺	臓 器	所見\検査動物数	23	25	30	28	32	27	35	34
	脾 臓	褐色色素沈着増加	4	3	2	↑↑15	3	3	5	↑↑23
	肝 臓	小肉芽腫	2	0	2	8	13	8	8	↓ 6
	卵 巢	血腫	—	—	—	—	4	0	↓ 0	2
	皮 膚	皮膚炎	2	6	3	3	5	↓ 0	4	2
死 亡 ・ 切 迫 殺	臓 器	所見\検査動物数	27	25	20	22	18	23	15	16
	心 臓	アミロイド沈着	6	1	↓ 0	1	1	1	3	0
	脾 臓	褐色色素沈着増加	0	1	0	↑ 4	2	1	2	5
	小 腸	アミロイド沈着	8	↓ 1	↓↓ 0	7	1	1	4	0
	精 巢	精細管萎縮	9	↓ 2	8	6	—	—	—	—
全 動 物	副 腎 ^a	アミロイド沈着	6	1	↓ 0	5	1	1	2	0
	臓 器	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
	心 臓	アミロイド沈着	8	↓ 2	↓ 2	↓ 1	2	1	4	0
	脾 臓	褐色色素沈着増加	4	4	2	↑↑19	5	4	7	↑↑28
		アミロイド沈着	6	1	↓ 0	5	1	0	2	0
	小 腸	アミロイド沈着	12	↓ 3	5	8	2	2	5	0
	大 腸	アミロイド沈着	8	↓ 2	3	5	2	1	3	0
	肝 臓	小肉芽腫	4	0	3	8	15	8	9	↓ 6
	腎 臓	アミロイド腎症	5	↓ 0	↓ 0	4	2	1	2	0
		石灰沈着	7	3	↓↓ 0	2	2	0	4	3
		動脈炎	6	2	↓ 0	2	2	2	0	2
	甲状腺 ^b	アミロイド沈着	7	2	↓ 1	5	2	1	2	0
	上皮 小 体 ^c	アミロイド沈着	5	2	↓ 0	5	2	1	2	0
	副 腎 ^d	アミロイド沈着	8	↓ 2	↓ 2	5	1	1	2	0

Fisherの直接確率計算法 ↑ ↓ : P<0.05、↑↑・↓↓ : P<0.01

— : 検査動物なし

a : 副腎の検査動物数は雌の5000および30000 ppm群ではそれぞれ14例

b : 甲状腺の検査動物数は雄の800 ppm群では49例

c : 上皮小体の検査動物数は、雄の対照群および 800 ppm群ではそれぞれ48例、
雄の5000 ppm群および雌の対照群と30000 ppm群ではそれぞれ49例

d : 副腎の検査動物数は雌の5000および30000 ppm群でそれぞれ49および48例

表15-7 マウス発がん性試験 腫瘍性病変

転帰	性別		雄				雌				
	投与群 (ppm)		0	800	5000	30000	0	800	5000	30000	
死亡・切迫殺動物	臓器	所見\検査動物数	27	25	20	22	18	23	15	16	
	全身	組織球性肉腫 (M)	1	1	2	0	1	2	1	1	
		悪性リンパ腫 (M)	3	5	3	4	8	9	6	8	
	脾臓	血管肉腫 (M)	0	1	0	1	0	0	0	0	
		肺	腺腫 (B)	6	4	2	7	3	5	5	2
			腺癌 (M)	4	3	2	4	2	6	1	1
		細気管支腺癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	
	前胃	扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	
	肝臓	肝細胞腺腫 (B)	4	5	4	5	0	1	0	1	
		血管腫 (B)	1	0	1	0	0	1	0	0	
		肝細胞癌 (M)	2	2	1	0	0	1	0	0	
		血管肉腫 (M)	0	2	0	0	0	0	0	0	
	胆のう	乳頭腫 (B)	1	0	0	0	0	0	1	0	
	膀胱 ^a	移行上皮乳頭腫 (B)	1	1	0	0	0	0	0	0	
	卵巣	のう胞状腺腫 (B)	—	—	—	—	1	0	0	0	
	子宮角	ポリープ (B)	—	—	—	—	2	1	1	0	
		血管腫 (B)	—	—	—	—	0	0	1	0	
		平滑筋腫 (B)	—	—	—	—	1	0	0	0	
		腺癌 (M)	—	—	—	—	0	0	1	0	
	子宮頸	ポリープ (B)	—	—	—	—	1	0	1	1	
		平滑筋腫 (B)	—	—	—	—	1	0	2	0	
		血管肉腫 (M)	—	—	—	—	0	1	0	0	
	膣	平滑筋腫 (B)	—	—	—	—	0	0	1	0	
	下垂体 ^b	前葉腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	
	副腎 ^c	褐色細胞腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	
		良性A細胞腫瘍 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	
	ハタゲ腺	腺腫 (B)	0	0	1	0	2	0	0	0	
皮膚	組織球性肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0		
	脂肪肉腫 (M)	0	0	1	1	0	0	0	0		
	平滑筋肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	1	1		
乳腺 ^d	腺癌 (M)	—	—	—	—	0	0	1	1		

Fisherの直接確率計算法 ↑・↓: P<0.05

—: 検査動物なし

(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

a: 膀胱の検査動物数は800 ppm投与群の雌では22例

b: 下垂体の検査動物数は800 ppm投与群の雄では24例、対照群および30000 ppm投与群の雌ではそれぞれ17と15例

c: 副腎の検査動物数は5000および30000 ppm投与群の雌ではそれぞれ14例

d: 乳腺の検査動物数は5000 ppm投与群の雌では14例

表15-7 (続き) マウス発がん性試験 腫瘍性病変

転帰	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	800	5000	30000	0	800	5000	30000
最終計画殺	臓器	所見\検査動物数	23	25	30	28	32	27	35	34
	全身	組織球性肉腫 (M)	0	1	0	0	1	0	1	1
		悪性リンパ腫 (M)	1	2	0	0	1	3	↑7	5
	骨髄 (椎骨)	血管腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	脾臓	血管腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	肺	腺腫 (B)	11	↓4	9	8	14	↓5	↓6	↓6
		細気管支腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	2	0
		腺癌 (M)	2	4	3	6	5	1	6	5
	顎下腺	顆粒細胞腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	前胃	乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	1
	肛門 ^e	皮脂腺腺腫 (B)	—	—	—	—	1	—	—	—
	肝臓	肝細胞腺腫 (B)	7	4	15	12	2	2	0	1
		脂肪腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
		血管腫 (B)	1	0	1	0	0	2	0	1
		肝細胞癌 (M)	3	5	3	4	1	0	0	0
		血管肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	胆のう	乳頭腫 (B)	0	0	0	1	0	0	2	1
	膵臓	島細胞癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	腎臓	腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
		脂肪腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	膀胱	移行上皮乳頭腫 (B)	1	0	1	0	1	1	0	0
	精巣	乳頭状腺腫 (B)	0	1	0	0	—	—	—	—
		間細胞腫 (B)	1	0	1	1	—	—	—	—
悪性間細胞腫 (M)		0	0	1	0	—	—	—	—	
精のう	乳頭状腺腫 (B)	1	0	0	1	—	—	—	—	
卵巣	のう胞状腺腫 (B)	—	—	—	—	0	0	1	0	
	セルトリ細胞腫 (B)	—	—	—	—	0	1	1	0	
卵管 ^f	平滑筋腫 (B)	—	—	—	—	—	1	—	—	

Fisherの直接確率計算法 ↑・↓: P<0.05

—: 検査動物なし

(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

e: 肛門の検査動物数は対照群雌の1例のみ

f: 卵管の検査動物数は800 ppm投与群雌の2例のみ

表15-7 (続き) マウス発がん性試験 腫瘍性病変

転帰	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	800	5000	30000	0	800	5000	30000
最終 計画 殺	臓器	所見\検査動物数	23	25	30	28	32	27	35	34
	子宮角	ポリープ (B)	—	—	—	—	2	5	4	2
		血管腫 (B)	—	—	—	—	0	0	1	0
		平滑筋腫 (B)	—	—	—	—	3	2	0	0
		組織球性肉腫 (M)	—	—	—	—	0	0	0	1
		血管肉腫 (M)	—	—	—	—	1	0	0	0
		平滑筋肉腫 (M)	—	—	—	—	0	0	1	0
	子宮頸	腺腫 (B)	—	—	—	—	1	0	0	0
		血管腫 (B)	—	—	—	—	0	0	1	0
		組織球性肉腫 (M)	—	—	—	—	0	0	0	1
		血管肉腫 (M)	—	—	—	—	1	0	0	0
	膣	乳頭腫 (B)	—	—	—	—	1	0	0	0
	下垂体	前葉腺腫 (B)	0	0	0	0	2	0	1	1
	甲状腺	ろ胞状腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	1	0
	副腎	皮質腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
		良性A細胞腫瘍 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
		皮質腺癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	三叉神経*	神経鞘腫 (B)	—	—	—	1	—	—	—	—
	ハート腺	腺腫 (B)	4	2	1	1	4	3	5	↓ 0
		腺癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	1
	皮膚	線維腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
		乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
		角化棘細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
		基底細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
		線維肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
		平滑筋肉腫 (M)	0	0	2	0	0	0	1	0
	乳腺	腺癌 (M)	—	—	—	—	0	1	1	0
全動物	臓器	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
	全身	組織球性肉腫 (M)	1	2	2	0	2	2	2	2
		悪性リンパ腫 (M)	4	7	3	4	9	12	13	13
	骨髄 (椎骨)	血管腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	脾臓	血管腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
血管肉腫 (M)		0	1	0	1	0	0	0	0	

Fisherの直接確率計算法 ↑・↓: P<0.05

—: 検査動物なし

(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

g: 三叉神経の検査動物数は30000 ppm投与群雄の1例のみ

表15-7 (続き) マウス発がん性試験 腫瘍性病変

転帰	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	800	5000	30000	0	800	5000	30000
全動物	臓器	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
	肺	腺腫 (B)	17	↓8	11	15	17	10	11	↓8
		細気管支腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	2	0
		腺癌 (M)	6	7	5	10	7	7	7	6
		細気管支腺癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	顎下腺	顆粒細胞腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	前胃	乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	1
		扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	肛門 ^h	皮脂腺腺腫 (B)	—	—	—	—	1	—	—	—
	肝臓	肝細胞腺腫 (B)	11	9	19	17	2	3	0	2
		脂肪腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
		血管腫 (B)	2	0	2	0	0	3	0	1
		肝細胞癌 (M)	5	7	4	4	1	1	0	0
		血管肉腫 (M)	0	3	0	0	0	0	0	0
	胆のう	乳頭腫 (B)	1	0	0	1	0	0	3	1
	膵臓	島細胞癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	腎臓	腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
		脂肪腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	膀胱 ⁱ	移行上皮乳頭腫 (B)	2	1	1	0	1	1	0	0
	精巣	乳頭状腺腫 (B)	0	1	0	0	—	—	—	—
		間細胞腫 (B)	1	0	1	1	—	—	—	—
		悪性間細胞腫 (M)	0	0	1	0	—	—	—	—
	精のう	乳頭状腺腫 (B)	1	0	0	1	—	—	—	—
	卵巣	のう胞状腺腫 (B)	—	—	—	—	1	0	1	0
		セルトリ-細胞腫 (B)	—	—	—	—	0	1	1	0
	卵管 ^j	平滑筋腫 (B)	—	—	—	—	—	1	—	—
	子宮角	ポリープ (B)	—	—	—	—	4	6	5	2
		血管腫 (B)	—	—	—	—	0	0	2	0
		平滑筋腫 (B)	—	—	—	—	4	2	0	0
組織球性肉腫 (M)		—	—	—	—	0	0	0	1	

Fisherの直接確率計算法 ↑・↓: P<0.05

—: 検査動物なし

(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

h: 肛門の検査動物数は対照群雌の1例のみ

i: 膀胱の検査動物数は800 ppm投与群の雌では49例

j: 卵管の検査動物数は800 ppm投与群雌の2例のみ

表15-7 (続き) マウス発がん性試験 腫瘍性病変

転帰	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	800	5000	30000	0	800	5000	30000
全動物	臓器	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
	子宮角	腺癌 (M)	—	—	—	—	0	0	1	0
		血管肉腫 (M)	—	—	—	—	1	0	0	0
		平滑筋肉腫 (M)	—	—	—	—	0	0	1	0
	子宮頸	ポリープ (B)	—	—	—	—	1	0	1	1
		腺腫 (B)	—	—	—	—	1	0	0	0
		血管腫 (B)	—	—	—	—	0	0	1	0
		平滑筋腫 (B)	—	—	—	—	1	0	2	0
		組織球性肉腫 (M)	—	—	—	—	0	0	0	1
		血管肉腫 (M)	—	—	—	—	1	1	0	0
	膈	乳頭腫 (B)	—	—	—	—	1	0	0	0
		平滑筋腫 (B)	—	—	—	—	0	0	1	0
	下垂体 ^k	前葉腺腫 (B)	0	1	0	0	2	0	1	1
	甲状腺 ^l	ろ胞状腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	1	0
	副腎 ^m	皮質腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
		褐色細胞腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
		良性A細胞腫瘍 (B)	0	0	0	0	0	1	0	1
		皮質腺癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	三叉神経 ⁿ	神経鞘腫 (B)	—	—	—	1	—	—	—	—
	ハグター腺	腺腫 (B)	4	2	2	1	6	3	5	↓ 0
		腺癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	1
	皮膚	線維腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
		乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
		角化棘細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
		基底細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
		線維肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
		平滑筋肉腫 (M)	0	0	2	0	0	1	2	1
組織球性肉腫 (M)		0	1	0	0	0	0	0	0	
脂肪肉腫 (M)		0	0	1	1	0	0	0	0	
乳腺 ^o	腺癌 (M)	—	—	—	—	0	1	2	1	

Fisherの直接確率計算法 ↑・↓: P<0.05

—: 検査動物なし

(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

k: 下垂体の検査動物数は800および5000 ppm投与群の雄、対照群、5000および30000 ppm投与群の雌ではそれぞれ49例

l: 甲状腺の検査動物数は800 ppm投与群の雄では49例

m: 副腎の検査動物数は5000および30000 ppm投与群の雌ではそれぞれ49および48例

n: 三叉神経の検査動物数は30000 ppm投与群雄の1例のみ

o: 乳腺の検査動物数は5000 ppm投与群の雌では49例

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

表15-7 (続き) マウス発がん性試験 腫瘍性病変

転 帰	性 別		雄				雌			
	投 与 群 (ppm)		0	800	5000	30000	0	800	5000	30000
合 計	検査動物数		50	50	50	50	50	50	50	50
	腫瘍数	良性	40	24	39	37	44	33	40	19
		悪性	16	28	19	20	23	26	29	27
	腫瘍総数		56	52	58	57	67	59	69	46
	担腫瘍動物数	良性	26	19	28	27	27	26	30	17
		悪性	15	23	18	20	21	22	24	23
	担腫瘍動物総数		34	36	36	35	38	38	41	31

Fisherの直接確率計算法 ↑・↓: P<0.05

—: 検査動物なし

(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

3) イヌを用いた飼料混入投与による慢性毒性試験 (資料No. 16)

試験機関：(財)残留農薬研究所

[G L P 対応]

報告書作成年 1998年

検体の純度：

供試動物：ビーグル犬、1群雌雄各4匹、投与開始時月齢5～6カ月齢

投与開始時体重 (雄、8.4～9.5 kg；雌、7.5～9.6 kg)

試験期間：52週間 (1996年5月22日～1997年5月29日)

投与方法：検体を0、1200、6000および30000 ppmの濃度で飼料に混入し、52週間にわたって摂食させた。検体を混入した飼料は4週間に1回の頻度で調製した

投与量設定根拠：

試験項目および結果：

一般状態および死亡：全動物について、一般状態および生死を毎日観察した。

全投与期間を通じて死亡動物は認められなかった。また、検体投与による臨床症状の発現は認められなかった。

体重変化：投与開始時から投与第13週までは毎週1回、投与第16週以降は4週間に1回の頻度で全生存動物の体重を測定し、平均体重を算出した。また、剖検の直前に最終体重を測定した。

全投与期間を通じ、いずれの投与群にも検体投与による体重の変動は認められなかった。

摂餌量：投与開始時から投与第13週までは毎週1回、投与第16週以降は4週間に1回の頻度で全生存動物の摂餌量を測定した。飼料（250 g）は毎日午前中に与え、測定週の各日には、翌朝に飼料残量を計測して摂餌量を算出した。各測定週の値は7日間分の計測値を平均して求めた。

いずれの投与群にも検体投与による摂餌量の変動は認められなかった。

検体摂取量：体重、摂餌量および飼料中の検体の設定混餌濃度から平均検体摂取量を算出した。

投与期間中の平均検体摂取量を表16-1に示す。

表16-1

投与群 (ppm)		1200	6000	30000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	27.9	140.1	683
	雌	27.2	139.1	711

血液学的検査：投与開始前、投与第13週、第26週および第52週時に、全生存動物を一晩絶食させた後、橈側皮静脈から血液を採取し、以下の項目に関する血液学的検査を実施した。

ヘマトクリット値、血色素量、赤血球数、平均赤血球容積、
平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度、血小板数、白血球数、
白血球百分比

統計学的有意差の認められた項目を表16-2に示す。

表16-2

検査 時期	性別 投与群 (ppm)	雄			雌		
		1200	6000	30000	1200	6000	30000
13週	血色素量				↑ 108		
	赤血球数				↑ 110		↓ 92
	血小板数		↑ 154 ND				
26週	ヘマトクリット値		↓↓ 88				
	血色素量	↓ 92	↓↓ 89	↓ 93			
	赤血球数		↓ 88				
	平均赤血球血色素濃度			↓ 97			
	血小板数						↑ 114

Dunnettの多重比較法 (ただし、NDと付したものはノンパラメトリックなDunnettの多重比較法) ↑・↓: p<0.05、↓↓: p<0.01
 表中の数値は対照群に対する変動率 (%)
 空欄は統計学的有意差の認められなかった項目

30000 ppm投与群では雌において投与第13週時に網赤血球数の増加傾向を伴う赤血球数の減少が、投与26週時には血小板数の増加が認められた。これらは短期投与試験においても認められた症状であるため、検体投与による影響と考えられた。また、雄においては投与第26週時に血色素量および平均赤血球血色素濃度の減少が認められたが、変動幅と投与用量の間に相関性が認められなかったことから、偶発所見と考えられた。

その他の変動についても、統計学的に有意ではあっても投与用量と相関性は認められなかったため、偶発的な変動と考えられた。

血液生化学的検査: 投与開始前、投与26週および52週時に、全動物を一晩絶食させた後、橈側皮静脈から血液を採取し、その血漿を用いて以下の項目に関する血液生化学的検査を実施した。

ALP、GOT、GPT、GGTP、クレアチンホスホキナーゼ、
 クレアチニン、尿素窒素、総タンパク、アルブミン、グロブリン、
 アルブミン/グロブリン比、血糖、総コレステロール、
 トリグリセライド、総ビリルビン、カルシウム、無機リン、
 ナトリウム、カリウム、塩素

統計学的有意差の認められた項目を表16-3に示す。

表16-3

検査 時期	性 別 投与群 (ppm)	雄			雌		
		1200	6000	30000	1200	6000	30000
26週	尿素窒素			↑126			
	総ビリルビン		↑122	↑↑144			↑↑188 ND
	カリウム						↑↑108
52週	A L P					↑161 ND	
	総ビリルビン						↑↑161

Dunnettの多重比較法（ただし、NDと付したものはノンパラメトリックなDunnettの多重比較法） ↑ ; p<0.05、↑↑ ; p<0.01
 表中の数値は対照群に対する変動率（%）
 空欄は統計学的有意差の認められなかった項目

30000 ppm投与群では雄において投与第26週時に、雌においては投与第26週および第52週時に総ビリルビン値の増加が認められた。同変化は6000 ppm投与群でも雄において投与26週時に認められ、検体投与による変化と考えられた。また、30000 ppm投与群では投与26週時に、雄において尿素窒素の増加が、雌においてカリウムの増加が認められた。しかし、これらの変化は短期投与試験では観察されておらず、本試験においても、一時期のみ、一方の性で観察されたのみであったため、偶発的な変化と考えられた。

その他の変動についても、統計学的に有意ではあっても投与用量との相関性は認められなかったため、偶発的な変動と考えられた。

尿検査：投与開始前、投与第25週および第51週時に、新鮮尿を用いて、以下の項目について検査した。

比重、pH、タンパク質、ブドウ糖、ケトン体、潜血、
 ウロビリノーゲン、ビリルビン

また、自然排泄尿を用いて以下の項目について検査した。

尿量、外観、尿沈渣（顕微鏡観察）

いずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかった。

眼検査：投与開始前および投与第52週時に、各投与群の雌雄全生存動物について眼科的検査を実施した。

いずれの投与群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：試験終了時（52週間投与終了時）に供試動物全例について、以下の臓器の重量（絶対重量）を測定し、剖検時の体重を元にして相対重量を算出した。

脳、下垂体、甲状腺（上皮小体を含む）、心臓、肝臓、膵臓、腎臓、脾臓、副腎、精巣／卵巣、前立腺

統計学的有意差の認められた項目を表16-4に示す。

表16-4

性 別		雄			雌		
投与群 (ppm)		1200	6000	30000	1200	6000	30000
最終体重		95	94	96	109	101	98
脾臓	絶対重量			↑↑169			
	相対重量			↑↑176			↑145
膵臓	相対重量				↓79		
精巣	絶対重量			↓79			

パラメトリックなDunnettの多重比較法 ↑・↓：p<0.05、↑↑：p<0.01
表中の数値は対照群に対する変動率（%）

30000 ppm投与群では雄において脾臓の絶対および相対重量の増加が、雌において脾臓の相対重量の増加が認められ、これらは検体投与による変化と考えられた。

30000 ppm投与群では雄において精巣の絶対重量の減少および相対重量の減少傾向が認められたが、同群の各個体の精巣に共通した組織学的変化は認められなかったため、偶発的な変化と考えられた。

その他の変動は、統計学的に有意ではあっても投与用量との相関性は認められなかったため、偶発的な変動と考えられた。

肉眼的病理検査：試験終了時（52週間投与後）に供試動物全例の剖検を行い、認められた異常所見を記録した。

統計学的有意差の認められた肉眼所見およびその発生頻度を表16-5に示す。

表16-5

性 別		雄				雌			
投与群 (ppm)		0	1200	6000	30000	0	1200	6000	30000
検査動物数		4	4	4	4	4	4	4	4
脾 臓	腫 大	0	0	0	↑4	0	0	1	↑4
	暗調化	0	0	2	↑4	0	0	2	↑4
肝 臓	暗調化	0	0	0	↑4	0	0	0	0

Fisherの直接確率計算法 ↑：p<0.05

30000 ppm投与群では雌雄全例において脾臓の腫大と暗調化が認められた。30000 ppm投与群における脾臓の腫大は、同臓器に認められた重量の増加に対応する変化であった。6000 ppm投与群においても脾臓の暗調化が雌雄の各2例ずつ、腫大が雌の1例で認められた。さらに30000 ppm投与群では、雄の全例において肝臓の暗調化が認められた。脾臓と肝臓におけるこれらの肉眼的病変は検体投与によって生じた変化と考えられた。

病理組織学的検査：試験終了時（52週間投与後）に剖検した供試動物全例を対象とし、以下の臓器および組織について病理組織学的検査を行った。

脳（大脳、小脳、橋および延髄）、脊髄（頸部、胸部および腰部）、坐骨神経、下垂体、胸腺、甲状腺、上皮小体、副腎、脾臓、骨・骨髓（胸骨、大腿骨および肋骨）、リンパ節（頸部および腸間膜）、心臓、大動脈、唾液腺、食道、胃（噴門部、胃底部および幽門部）、肝臓、胆嚢、膵臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、気管、肺、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、卵巣、子宮（角部、体部および頸部）、眼球、大腿直筋、皮膚、乳腺、肉眼的異常部位

検体投与に関連して発生したとみられる病変の発生頻度を表16-6に示す。

表16-6

性別		雄				雌			
投与群 (ppm)		0	1200	6000	30000	0	1200	6000	30000
検査動物数		4	4	4	4	4	4	4	4
骨髓(大腿骨)	造血亢進	0	0	1	3	0	0	3	↑4
骨髓(胸骨)	造血亢進	0	0	2	↑4	0	0	2(3)	↑4
骨髓(肋骨)	造血亢進	0	0	2	↑4	0	0	3	↑4
脾臓	うっ血	0	0	↑4	↑4	0	0	↑4	↑4
	赤脾髄褐色色素沈着増加	0	0	0	↑4	0	1	0	3
肝臓	星細胞褐色色素沈着増加	0	0	3	↑4	0	0	2	3

(3)：検査動物数 = 3

Fisherの直接確率計算法 ↑：p<0.05

30000 ppm投与群では雌雄全例において脾臓の顕著な脾洞の拡張を伴ううっ血が認められた。6000 ppm投与群では雌雄全例において脾臓の軽度なうっ血が認められた。また、30000 ppm投与群で雄全例および雌3例において脾臓の褐色色素（ヘモジデリン）沈着の増加が認められた。脾臓におけるこれらの組織学的所見は、肉眼的に観察された脾臓の腫大および暗調化と対応していた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

肝臓における組織学的所見では、30000 ppm群の雄全例および雌3例に、6000 ppm群の雄3例および雌2例に星細胞の褐色色素沈着の増加が認められた。30000 ppm群の雄に認められた肉眼的な肝臓の暗調化は、この星細胞における褐色色素の増加が原因であると考えられた。

また、30000 ppm群の雌雄全例および6000 ppm群の雄2例と雌3例に骨髓（各例において、検査を実施した骨髓3カ所の内の2カ所以上）における造血亢進が認められた。これらの組織学的所見は検体投与による病変と考えられた。

以上の結果より、本試験条件下における検体の影響として、30000 ppm投与群では雌において赤血球数の減少、網赤血球数の増加傾向および血小板数の増加が認められ、雌雄において血漿総ビリルビンの上昇が認められた。また、雌雄において脾臓重量の増加、肉眼的に腫大および暗調化が、組織学的にうっ血およびヘモジデリン沈着が認められた。組織学的検査では、さらに雌雄において肝臓の星細胞へのヘモジデリン沈着の増加および骨髓における造血亢進が認められた。6000 ppm投与群では雄において血漿総ビリルビンの上昇、雌雄において脾臓の肉眼的な腫大および暗調化ならびに組織学的なうっ血、肝臓の星細胞へのヘモジデリン沈着の増加および骨髓での造血亢進が認められた。1200 ppm投与群では雌雄とも検体投与による異常所見は認められなかった。

したがって、本試験条件下において、検体のイヌに対する無毒性量は、雌雄ともに1200ppm（雄；27.9 mg/kg/day、雌；27.2 mg/kg/day）であると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

(8) 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. 17)

試験機関：(財)残留農薬研究所

[GLP対応]

報告書作成年 1997年

検体の純度：

供試動物：SD系ラット (Crj:CD) 1群雌雄各24匹 投与開始時5週齢
体重 雄；125～141g、雌；103～121g

試験期間：F0世代；投与開始からF1児離乳時までの18～19週間
(1996年4月18日～1996年8月23日)

F1世代；F1児離乳時からF2児離乳時までの18～19週間
(1996年8月16日～1996年12月26日)

投与方法：検体を0、200、2000および20000 ppmの濃度で混入した飼料を摂食させた。
検体を混入した飼料は3～5週間に1回調製した。

投与量設定根拠：

試験方法および試験項目：試験の概要を表17-1にまとめた。

一般状態および死亡：全投与期間を通して、全動物の一般状態および生死を毎日観察した。

交配および妊娠の確認：交配は、雌の性周期を膣垢像の観察によって確認し、発情前期または発情期の状態にある雌を夕刻に同じ群の雄のケージに移し、1対1で一晩同居させて行なった。翌朝膣栓の有無および膣垢中の精子の有無を調べ、いずれかを認めただけの場合に交尾が成立したものとし、その日を妊娠0日とした。交配期間を3週間とし、その間交尾が確認されるまでこの手順を繰り返した。妊娠の確認は、出産の有無および剖検時に子宮内の着床痕の有無を調べることによって行なった。

繁殖性に関する指標：交配、妊娠および哺育期の観察に基づき、次の指標を算出した。

親動物

正常性周期 = 発情前期または発情期を示した雌の百分率

雄交尾率 = (交尾を認めた雄数/交配に用いた雄数) × 100

雌交尾率 = (交尾を認めた雌数/交配に用いた雌数) × 100

妊娠率 = (妊娠雌数/交尾を認めた雌数) × 100

出産率 = (正常出産雌数/妊娠雌数) × 100

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

着床数 = 子宮内の着床痕の数

精子数 = 精巢上体尾当りの数および精巢上体尾1g当りの数

精子運動率 = 自動性を示す精子の百分率

精子形態 = 200個当りの正常形態精子の百分率

児動物

産児数 = 正常出産の腹当りの哺育0日における生存児と死亡児の合計

性比 = 総雄産児数/総産児数

哺育0日の生存率 = (哺育0日の生存児数/産児数) × 100

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

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

病理組織学的検査：対照群と高用量群の雌雄親動物について、生殖器官(卵巣、子宮、膈または精巣、精巣上体、精囊、凝固腺、前立腺)と下垂体を病理組織学的に検査した。また、低用量群と中間用量群で妊娠の証拠が得られなかった雌雄の組についても同様の器官を検査した。さらに、全試験群の全親動物について標的臓器である肝臓および脾臓ならびに肉眼的に異常の認められた臓器・組織を検査した。

試験結果：試験結果の概要を表17-2に示した。

親動物について：体重については、20000 ppm投与群ではF1世代雄において体重の増加抑制が認められた。

臓器重量については、肝臓において20000 ppm投与群のF0雄の相対重量、F0およびF1雌で絶対重量および相対重量の有意な増加が認められた。一方、200 ppm投与群のF1雌で絶対および相対重量の有意な低下が認められたが、高用量群では肝重量が増加することから、偶発的なものと考えられた。

脾臓において、20000 ppm投与群のF0雌で絶対重量が、F1雌で絶対重量および相対重量の有意な増加が認められた。一方、F1雄の脾臓には、2000 ppm投与群では絶対重量および相対重量が、20000 ppm投与群では絶対重量の有意な低下が認められたが、20000 ppm投与群の低値は、相対重量が対照とほぼ同じであったことから、低体重に起因したものと考えられ、2000 ppm投与群の変化もまた検体の投与によるものと考えられなかった。200 ppm投与群でF0雄の精囊の絶対重量と相対重量が有意に低下したが、より高濃度では認められないことから、偶発的なものと考えられた。

F 1 雄の20000 ppm投与群において精巣上体相対重量の有意な増加が認められたが、病理組織学的検査、精子検査および繁殖能力のいずれにも検体の投与に関連した異常は見られなかったことから、毒性学的に意味のないものと考えられた。200 ppm投与群でF 1雄の脳の絶対重量が有意に増加したが、より高濃度では認められないことから、偶発的なものと考えられた。

病理組織学的検査については、20000 ppm投与群のF 0世代の雌雄において肝臓の小葉周辺性肝細胞肥大の発生頻度の増加が、また、F 0およびF 1世代の雌雄において脾臓の暗調化および褐色色素沈着の発生頻度の増加が認められた。

その他の投与群では検体投与の影響は認められなかった。

繁殖能力については、F 0およびF 1世代の親動物のいずれにおいても、20000 ppmの用量まで検体投与の影響は認められなかった。

児動物について：20000 ppm投与群ではF 1およびF 2世代児動物の哺育21日（離乳日）において体重の増加抑制が認められた。

20000および200 ppm投与群ではF 2産児数の有意な増加が認められたが、対照群の産児数が背景対照データより下回っており、対照群の偶発的低値によるもので検体投与の影響ではないと考えられた。

2000および200 ppm投与群ではF 1およびF 2世代児動物のいずれにも検体投与の影響は認められなかった。

以上の結果より、本試験条件下における検体の影響として、20000 ppm投与群では親動物で体重増加抑制、肝臓および脾臓重量の増加、肝臓の小葉周辺性肝細胞肥大、脾臓の暗調化および褐色色素沈着増加が、また、児動物で体重の増加抑制が認められた。繁殖能力に対して何ら影響は認められなかった。

したがって、本試験条件下において、検体のラットに対する無毒性量は、一般毒性的影響については親動物および児動物とも2000 ppm（F 0：雄128.4 mg/kg/day、雌143.8 mg/kg/day、F 1：雄151.9 mg/kg/day、雌165.0 mg/kg/day）と判断された。繁殖能力については最高投与量の20000 ppmでも影響はなかった。

表17-1 ラット繁殖試験方法および試験項目の概要 ;

世代	期間(週間)	作業手順	試験項目
F 0	育成 (10)	一般状態の観察 (投与期間中毎日) 体重および摂餌量測定 (週 1 回, 交配期間中の摂餌量は測定せず) 性周期の観察 (交配 1 週間前から交尾成立まで)	一般状態、死亡 体重、摂餌量 性周期
	交配 (3) 妊娠 (3) 出産	交配, 交尾の確認 雌の体重と摂餌量測定 (妊娠 0、7、14 および 20 日) 出産状況の観察	交尾率 妊娠率 出産率、妊娠期間 産児数、性比
F 1	哺育 (3)	哺育児一般状態の観察 (哺育期間中毎日) 体重測定 (母動物: 哺育 0、7、14 および 21 日; 哺育児: 0、4、7、14 および 21 日) 摂餌量測定 (母動物: 哺育 0、7、14 および 21 日) 同腹児数の調整 (哺育 4 日、原則として各腹雌雄各 4 匹、8 匹以下はそのまま) 選抜されなかった哺育児の剖検 (哺育 4 日)	哺育児生存率 (哺育 0 日) 哺育児一般状態、体重 哺育児生存率 (哺育 4 日) 哺育児剖検所見
	離乳	離乳後母動物と哺育児の分離 (哺育 21 日)	哺育児生存率 (哺育 21 日)
F 1	育成 (10) 交配 (3) 妊娠 (3) 出産 哺育 (3)	継代用動物 (F 1 親動物) の選抜 (全群を通して最も多く出産のみられた日を含む 4 日間の出産児の中から、各群の平均体重ができるだけ等しくなるように各腹雌雄各 1 匹または 2 匹) 選抜されなかった F 1 離乳児の剖検 (21~27 日齢) F 0 親動物の剖検、臓器重量測定 (各群雌雄各 10 匹)、精子検査 (臓器重量測定の際の雄および児動物の得られなかった雄)、病理組織学的検査 (兄妹交配を避けた) F 0 世代に準ずる	F 0 親動物剖検所見、臓器重量、着床数、精子数、精子運動率、精子形態、病理組織学的所見 F 0 世代に準ずる
	離乳		
F 2			

表17-2 ラット繁殖試験

世代		F 0 親, F 1 児				F 1 親, F 2 児				
投与量 (ppm)		対照	200	2000	20000	対照	200	2000	20000	
動物数	雄	24	24	24	24	24	24	24	24	
	雌	24	24	24	24	24	24	24	24	
親動物	一般状態									
	死亡数	0	0	0	1 (雄)	0	0	0	1 (雄)	
	体重	—				—			雄で抑制 (投与第7 ~12週) ↓	
	摂餌量	—				—				
	検体摂取量 (mg/ kg/日)	雄	—	12.81	128.4	1284	—	15.26	151.9	1549
		雌	—	14.01	143.8	1416	—	16.16	165.0	1666
	性周期(正常, %)		100	100	100	100	100	100	100	
	交尾率 (%)	雄	100	100	100	100	100	100	100	100
		雌	100	100	100	100	100	100	100	100
	妊娠率 (%)		100	95.8	100	100	91.7	100	100	95.8
	出産率 (%)		100	100	100	100	100	100	100	95.7
	妊娠期間(日)		22.1	22.3	22.3	22.2	22.3	22.1	22.1	22.1
	着床数		15.2	15.0	15.6	15.1	13.9	15.0	14.5	15.1
	精子数(百万)	精巢上体尾当り	203	197	196	206	220	223	208	226
		精巢上体尾1g当り	674	610	601	639	790	818	735	749
	精子運動率 (%)		86.5	86.3	87.7	88.0	87.1	88.4	86.8	88.2
精子形態(正常, %)		99.3	99.4	98.8	99.4	98.7	98.2	97.9	98.2	
剖検所見 脾臓暗調化	雄				17/24 ↑					
	雌				21/24 ↑				24/24 ↑	
臓器重量	肝臓 絶対重量	雌	—		116 ↑	—	90 ↓		110 →	
		雄	—		118 ↑	—				
	脾臓 絶対重量	雌	—		116 ↑	—	92 ↓		109 ↑	
		雄	—			114 ↑	—	85 ↓	87 ↓	
	脳 絶対重量	雄	—				—	105 ↑		
		雌	—				—		87 ↓	
精囊 絶対重量	雄	—	83 ↓↓			—				
	雌	—	80 ↓↓			—		121 ↑↑		

注) 多重比較検定(体重, 臓器重量), Fisherの直接確率計算法(剖検所見, 病理組織学的所見)で対照群との間で有意差あり。↑・↓; $p \leq 0.05$, ↑↑・↓↓; $p \leq 0.01$, ↑↑↑; $p \leq 0.001$
空欄は異常が認められなかったことを示す。 — は該当無し。

表17-2 (続き) ラット繁殖試験

世代		F 0 親, F 1 児				F 1 親, F 2 児				
投与量 (ppm)		対照	200	2000	20000	対照	200	2000	20000	
動物数	雄	24	24	24	24	24	24	24	24	
	雌	24	24	24	24	24	24	24	24	
親動物	病理組織学的所見									
	肝臓小葉周辺性肝細胞肥大	雄	0/24	0/24	0/24	13/23 ↑	0/24	0/24	0/24	0/24
		雌	0/24	0/24	0/24	7/24 ††	0/24	0/24	0/24	0/24
	脾臓褐色色素沈着増加	雄	0/24	0/24	0/24	11/23 ↑	0/24	0/24	0/24	4/24
		雌	0/24	0/24	0/24	18/24 ↑	0/24	0/24	0/24	17/24 ↑
	産児数		13.7	14.3	14.2	14.3	12.3	14.0 ↑	13.8	14.9 ↑
児動物	性比		0.515	0.489	0.518	0.477	0.467	0.449	0.515	0.523
	生存率 (%)									
	哺育 0日		96.1	97.1	97.7	97.5	98.4	97.1	99.1	98.8
	哺育 4日		98.9	99.4	98.3	97.4	98.5	98.4	98.0	95.6
	哺育 21日		100	99.5	99.0	99.5	100	99.5	100	100
	一般状態									
	体重		—			やや抑制	—			抑制 雄, 哺育 4, 21日 ↓ 雌, 哺育 4日 ↓
剖検所見										

注) 多重比較検定(体重, 臓器重量), Fisherの直接確率計算法(剖検所見, 病理組織学的所見)で対照群との間で有意差あり。↑・↓; $p \leq 0.05$, ††; $p \leq 0.01$, †; $p \leq 0.001$
空欄は異常が認められなかったことを示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

2) 催奇形性

①ラットにおける催奇形性試験

(資料No. 18)

試験機関：(財)残留農薬研究所

[G L P 対応]

報告書作成年 1997年

検体の純度：

供試動物：SD系妊娠雌ラット (Crj:CD)、1群各24匹、投与開始時13週齢

体重 257～341 g

試験期間：母動物試験期間 妊娠0日～20日 (1996年9月30日～10月24日)

検体投与期間 器官形成期10日間 (1996年10月7日～10月19日)

投与方法：検体を1%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液に懸濁し、0、100、300
および1000 mg/kgの投与用量で妊娠6日から15日 (交尾確認日を妊娠0日とした)
までの10日間、毎日1回強制経口投与した。

なお、対照群の動物には1%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液を同様に投与した。

投与液の調製は5～6日間隔で行った。

投与量設定根拠：

試験項目：

母動物：試験期間中、母動物の臨床症状を毎日1回、投与期間中は毎日2回観察し、異常の有無を記録した。

体重は投与期間中の毎日および妊娠20日に測定した。これらの測定値から妊娠0日の体重値を減じて、体重増加量を求めた。

摂餌量は妊娠0日、6日、9日、12日、15日および20日に飼料消費量を測定し、1日当たりの平均摂餌量を求めた。

妊娠20日に母動物を安楽死させ、帝王切開により胎児を摘出した。妊娠子宮重量を測定し、黄体数、着床数、生存胎児数および死亡胚・胎児数を計算した。黄体数および着床数から着床率を、着床数および生存胎児数から胎児生存率を、着床数および死亡胚・胎児数から胚・胎児死亡率をそれぞれ求めた。妊娠20日の体重から妊娠子宮重量を減じた値を補正体重とした。帝王切開終了後、母動物の剖検を行った。

生存胎児：体重と胎盤重量を測定し、外表異常の有無を検査するとともに胎児の性を調べた。

内臓および骨格異常の検査を各投与群の生存胎児のそれぞれ約半数ずつについて行った。

試験結果：以下の表に検査結果を示す。

投与群 (mg/kg/day)		対 照	100	300	1000
母動物	1 群当り動物数	24	24	24	24
	妊娠成立数	23	24	24	24
	および率 (%)	(95.8)	(100)	(100)	(100)
	流産個体数	0	0	0	0
	および率 (%)	(0)	(0)	(0)	(0)
	死亡個体数	0	0	0	0
	および率 (%)	(0)	(0)	(0)	(0)
	帝王切開時生存個体数	23	24	24	24
	生存胎児の得られた個体数	23	24	24	24
	臨床所見	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし
	剖検所見	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし
	平均妊娠子宮重量 (g)	83	87	86	85
	平均補正体重 (g) (妊娠20日の体重 - 妊娠子宮重量)	352	349	351	350
着床所見	平均黄体数	17.2	16.9	17.2	17.0
	平均着床数および 平均着床率 (%)	16.5 (95.7)	16.0 (94.3)	16.8 (97.6)	16.3 (94.6)
	平均生存胎児数および 平均生存率 (%)	15.0 (90.1)	15.3 (95.5)	15.6 (93.2)	15.2 (93.6)
	胚・胎児平均死亡率 (%)	9.9	4.5	6.8	6.4
胎仔	平均胎児体重 (mg) 雄	3507	3593	3501	3559
	雌	3314	3461	3335	3346
	平均胎盤重量 (mg)	524	520	491	536
	性比平均値 (雄数/総数)	0.506	↓ 0.431	0.475	0.510
	奇形学的検査				
	検査腹数	23	24	24	24
	奇形胎児の認められた 母動物数および率 (%)	4 (17.4)	4 (16.7)	3 (12.5)	5 (20.8)
変異胎児の認められた 母動物数および率 (%)	19 (82.6)	17 (70.8)	16 (66.7)	19 (79.2)	

↓ : $P \leq 0.05$ [Fisher の直接確率計算法] で対照群と比較して統計学的有意差あり

試験結果 (続き)

投与群 (mg/kg/day)		対 照	100	300	1000
胎 仔	外表所見				
	検査胎児数	344	367	375	365
	奇形胎児数	1	2	1	3
	小眼球症	0	1	1	1
	口蓋裂	0	0	0	1
	小下顎症	0	0	0	1
	軸前性多指症	0	1	0	0
	腰仙部の低形成	0	0	0	1
	短曲尾	0	0	0	1
	短尾	0	1	0	0
	痕跡尾	1	0	0	1
	内臓所見				
	検査胎児数	166	176	182	177
	奇形胎児数	1	2	0	1
	迷走右鎖骨下動脈	0	1	0	0
	横隔膜ヘルニア	1	1	0	1
	変異胎児数	25	19	26	30
	胸腺頸部残留	15	13	22	23
	大動脈弓部から起始 する右鎖骨下動脈	0	0	1	1
	腎盂拡張	9	3	↓ 2	3
	左側臍動脈	2	4	1	3
	骨格所見				
	検査胎児数	178	191	193	188
	奇形胎児数	3	1	2	6
	上顎骨頬骨突起と 頬骨の癒合	0	0	0	1
下顎骨の癒合	0	0	0	1	
下顎骨の短縮	0	0	0	1	
胸骨分節の癒合	0	0	0	1	
肋骨の分岐	0	0	1	0	
肋骨の欠損	0	0	1	0	
胸椎骨化核の分離	3	1	2	4	
胸椎骨化核の片側骨化	0	0	1	1	
胸椎骨化核の欠損	0	0	0	1	
腰椎・尾椎・仙椎の 欠損	0	0	0	1	
尾椎の癒合	0	0	0	1	
半椎	0	0	1	0	
変異胎児数	12	14	7	7	
胸骨分節の分離	3	2	0	0	
胸骨分節の非対称	1	2	1	0	
頸肋	2	3	0	1	
腰肋	1	3	1	2	
第1肋骨の短縮	0	0	0	1	
第13肋骨の短縮	3	1	3	1	
仙椎前椎骨数 25	1	3	3	2	
腰椎の仙椎化	1	3	0	1	
仙椎の腰椎化	0	1	1	0	

↓ : $P \leq 0.05$ [Fisher の直接確率計算法] で対照群と比較して統計学的有意差あり

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

母動物において、検体投与の影響は、臨床所見、体重、体重増加量、飼料摂取量および剖検所見のいずれの指標についても1000 mg/kg/dayの用量まで認められなかった。

帝王切開時の観察においても、妊娠黄体数、妊娠子宮重量、着床数、着床率、生存胎児数、胎児生存率、肺・胎児死亡率、胎児の性比、胎児体重および胎盤重量の各指標についても1000 mg/kg/dayの用量まで検体投与の影響は認められなかった。

生存胎児の外表、内臓および骨格の奇形学的検査では、奇形または変異の認められた胎児の発生頻度あるいは奇形または変異のみられる胎児を持つ母動物数のいずれにおいても1000 mg/kg/dayの用量まで対照群と比較して検体投与による変動は認められなかった。

以上の結果より、本試験条件下において、ラットの母動物および胎児に対する無毒性量は1000 mg/kg/dayであり、催奇形性は陰性であると判断される。

②ウサギにおける催奇形性試験

(資料No. 19)

試験機関：(財)残留農薬研究所

[GLP対応]

報告書作成年 1997年

検体の純度：

供試動物：Kbl:JW 妊娠雌ウサギ 1群各18匹 試験開始時18週齢
体重 3.41～4.30 kg

試験期間：母動物試験期間 妊娠0日～27日 (1996年10月21日～11月22日)

検体投与期間 器官形成期13日間 (1996年10月28日～11月13日)

投与方法：検体を1%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液に懸濁して、0、100、300および1000 mg/kgの投与用量で妊娠6日から18日 (人工授精の翌日を妊娠0日とした) までの13日間、毎日1回強制経口投与した。

なお、対照群の動物には1%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液を同様に投与した。

投与量設定根拠：

試験項目：

母動物：試験期間中、母動物の臨床症状を毎日1回、投与期間中は毎日2回観察し、異常の有無を記録した。流産した個体は、直ちに剖検して所見を記録した。

体重は投与期間中の毎日、24日および27日に測定した。これらの測定値から妊娠0日の体重値を減じて、体重増加量を求めた。

摂餌量は妊娠0日から27日まで2日ごとに求めた (但し、最後の測定の間隔は妊娠26日から27日までの1日間とした)。

妊娠27日に母動物を安楽死させ、帝王切開により胎児を摘出した。妊娠子宮重量を測定し、黄体数、着床数、生存胎児数および死亡胚・胎児数を計算した。黄体数および着床数から着床率を、着床数および生存胎児数から胎児生存率を、着床数および死亡胚・胎児数から胚・胎児死亡率をそれぞれ求めた。妊娠27日の体重から妊娠子宮重量を減じた値を補正体重とした。帝王切開終了後、母動物の剖検を行った。

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

試験結果：以下の表に検査結果を示す。

投与群 (mg/kg/day)		対 照	100	300	1000
母動物	1 群当り動物数	18	18	18	18
	妊娠成立数 ^a	18	17	15	16
	および率 (%)	(100)	(94.4)	(83.3)	(88.9)
	流産個体数	0	1	0	1
	および率 (%)	(0)	(5.6)	(0)	(5.6)
	死亡個体数	0	0	0	0
	および率 (%)	(0)	(0)	(0)	(0)
	帝王切開時生存個体数	18	16	15	15
	生存胎児の得られた個体数	18	16	15	15
	臨床所見	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし
	剖検所見	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし
	平均妊娠子宮重量 (g)	429	449	457	428
	平均補正体重 (g) (妊娠27日の体重 - 妊娠子宮重量)	3665	3748	3781	3753
	着床所見	平均黄体数	11.4	12.3	10.8
平均着床数および 平均着床率 (%)		9.1 (80.2)	9.2 (75.2)	8.8 (80.4)	8.7 (75.5)
平均生存胎児数および 平均生存率 (%)		8.2 (90.9)	8.3 (91.2)	8.2 (94.2)	7.9 (92.5)
胚・胎児平均死亡率 (%)		9.1	8.8	5.8	7.5
胎仔		平均胎児体重 (g) 雄 雌	37.3 33.9	37.6 36.9	38.1 37.9
胎仔	平均胎盤重量 (mg)	5289	5279	5203	5289
胎仔	性比平均値 (雄数/総数)	0.565	0.508	0.480	0.479
奇形学的検査					
胎仔	検査腹数	18	16	15	15
胎仔	奇形胎児の認められた 母動物数および率 (%)	8 (44.4)	7 (43.8)	↓ 1 (6.7)	3 (20.0)
胎仔	変異胎児の認められた 母動物数および率 (%)	15 (83.3)	15 (93.8)	13 (86.7)	10 (66.7)
外表所見					
胎仔	検査胎児数	147	132	123	119
胎仔	奇形胎児数	2	0	0	0
胎仔	ドーム状頭部	1	0	0	0
胎仔	臍ヘルニア	1	0	0	0

^a 肉眼的に受胎産物が認められなかった雌を除く。

↓ : P ≤ 0.05 [Fisher の直接確率計算法] で対照群と比較して統計学的有意差あり

試験結果 (続き)

投与群 (mg/kg/day)		対 照	100	300	1000
胎 仔	内臓所見				
	検査胎児数	147	132	123	119
	奇形胎児数	2	2	0	0
	側脳室拡張	1	0	0	0
	迷走右鎖骨下動脈	1	0	0	0
	脾臓の低形成	0	1	0	0
	停留精巣	0	1	0	0
	変異胎児数	3	7	5	0
	胸腺頸部残留	3	6	4	0
	肺葉の過剰分葉	0	0	1	0
	大動脈弓部からの 過剰血管起始	0	1	0	0
	骨格所見				
	検査胎児数	147	132	123	119
	奇形胎児数	8	8	3	5
	頭頂骨の癒合	0	1	1	0
頭頂骨の分離	4	3	0	0	
頸椎椎体の片側骨化点	1	0	0	1	
頸椎椎体の分離	0	0	0	2	
頸椎椎弓の低形成	0	0	0	1	
胸椎椎体の片側骨化点	0	0	0	1	
胸椎椎体の分離	1	1	0	1	
胸椎椎体の癒合	1	0	0	0	
肋骨の接合を伴う 胸椎椎弓の分離	1	0	0	1	
肋骨の接合を伴う 胸椎椎弓の分岐	0	0	0	1	
第2腰椎椎体の左側 骨化点と第3腰椎椎 体の右側骨化点の癒合	0	0	0	1	
左側の第3および第4 肋骨の間の過剰肋骨	1	0	0	0	
胸骨分節の癒合	1	1	2	1	
肋軟骨の分岐を伴う 胸骨分節の分離	0	1	0	2	
肋軟骨の接合を伴う胸 骨分節の不完全2分	0	1	0	0	
変異胎児数	37	46	29	25	
頭頂骨の円形骨化不全	1	0	0	0	
仙椎前椎骨数 25	3	0	1	1	
仙椎前椎骨数 27	4	1	2	2	
13肋骨を伴う仙椎前 椎骨数 27	4	6	4	5	
腰椎の仙椎化	1	0	0	0	
仙椎の腰椎化	2	1	0	0	
頸肋	2	7	5	3	
腰肋	22	30	17	13	
第12肋骨の短縮	1	0	0	0	
胸骨分節の非対称	1	0	0	0	
胸骨分節の分離	2	1	0	1	
肋軟骨の接合を伴う第 1 胸骨分節前過剰骨化点	1	1	0	0	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

母動物において1000 mg/kg/day投与群の妊娠0～9日から妊娠0～12日の平均体重増加量が対照群と比較してやや低かったが、低下の程度は軽微であり、統計学的有意差も認められなかったことから、明確な毒性徴候と結論することはできなかった。

その他の臨床および剖検所見の出現頻度、平均体重、平均補正体重および摂餌量についても、いずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかった。

帝王切開時の検査では妊娠子宮重量、黄体数、着床数、着床率、生存胎児数、胎児生存率、胚・胎児死亡率、生存胎児の性比と体重ならびに胎盤重量のいずれの指標についても検体投与による影響は認められなかった。

生存胎児の外表、内臓および骨格の奇形学的検査では、いずれの投与群にも検体投与による影響は認められなかった。300 mg/kg/day投与群において、外表、内臓および骨格検査を通して何らかの奇形が認められた胎児を持つ個体の出現頻度について対照群との間で統計学的有意差が認められたが、対照群の値より低いものであった。

以上の結果より、本試験条件下において、ウサギの母動物および胎児に対する無毒性量は1000 mg/kg/dayであり、催奇形性は陰性であると判断される。

(9) 変異原性

1) 遺伝子突然変異原性

① 細菌を用いた復帰変異原性試験

(資料No. 20)

試験機関：(株) ビー・エム・エル

[GLP対応]

報告書作成年 1994年

検体の純度：

試験方法：ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537株) およびトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2 *uvrA* 株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系(S-9 Mix)の存在下および非存在下で、Amesらの方法を用いて変異原性を検定した。

検体はDMSOに溶解し、予備試験の結果、試験菌株に対して抗菌性が認められなかった5000 μ g/プレート を最高用量として、以下公比2で4段階希釈した5用量とした。試験は2連制で行った。

試験結果：濃度設定試験結果を表20-1に、本試験結果を表20-2に示した。

検体は代謝活性化の有無にかかわらず、菌株の生育阻害を起こさない最高用量(5000 μ g/プレート)においても溶媒対照と比較して2倍以上の復帰変異コロニー数の増加は認められず、用量反応性も認められなかった。

一方、陽性対照として用いたAF-2、NaN₃、ICR-191、B[a]P および 2AAではすべての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、クロマフェノジドは代謝活性化の有無にかかわらず復帰変異誘発性は有しないものと思われる。

表20-1 濃度設定試験

代謝活性化 系の 有無	検体濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	復帰変異数 (コロニー数/プレート)					
		塩基置換型			フレームシフト型		
		TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537	
S-9Mix (-)	溶媒対照	110	9	23	30	7	
	1.2	104	10	23	18	8	
	4.9	116	11	26	18	7	
	20	110	11	24	23	9	
	78	108	9	22	22	10	
	313	111	14	26	21	7	
	1250	109 #	10 #	22 #	15 #	6 #	
	5000	98 #	13 #	26 #	19 #	6 #	
S-9Mix (+)	溶媒対照	136	9	31	31	11	
	1.2	113	6	29	41	13	
	4.9	125	11	30	36	12	
	20	119	13	31	33	14	
	78	136	12	27	34	14	
	313	127	11	26	37	12	
	1250	121 #	10 #	25 #	33 #	11 #	
	5000	115 #	9 #	28 #	31 #	13 #	
陽 性 対 照	S-9Mix を必要 としな いもの	名 称	AF-2	NaN ₃	AF-2	2NF	ICR-191
		濃 度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	0.01	0.5	0.01	0.1	1.0
		復帰変異数 コロニー数/プレート	560	365	186	526	1496
	S-9Mix を必要 とする もの	名 称	B[a]P	2AA	2AA	B[a]P	B[a]P
		濃 度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	5.0	2.0	10.0	5.0	5.0
		復帰変異数 コロニー数/プレート	928	229	732	233	95

表中の数値は2反復の平均値、数値横の#印はプレート上に検体の沈殿が認められたことを示す。

注) 陽性対照物質の略称および名称

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

ICR-191 : 2-Methoxy-6-chloro-9-[3-(2-chloroethyl)aminopropylamino]acridine·2HCl

B[a]P : Benzo[a]pyrene 2AA : 2-Aminoanthracene

表20-2 本試験

代謝活性化 系の 有無	検体濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	復帰変異数 (コロニー数/プレート)					
		塩基置換型			フレームシフト型		
		TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537	
S-9Mix (-)	溶媒対照	102	11	19	24	10	
	313	106	12	20	19	8	
	625	99 #	12 #	21 #	20 #	5 #	
	1250	94 #	16 #	15 #	17 #	5 #	
	2500	96 #	14 #	17 #	14 #	7 #	
	5000	107 #	10 #	19 #	14 #	6 #	
S-9Mix (+)	溶媒対照	120	12	29	36	13	
	313	121	13	31	29	13	
	625	115 #	10 #	27 #	39 #	12 #	
	1250	117 #	9 #	26 #	34 #	14 #	
	2500	111 #	13 #	31 #	30 #	13 #	
	5000	97 #	13 #	32 #	32 #	15 #	
陽 性 対 照	S-9Mix を必要 としな いもの	名称	AF-2	NaN_3	AF-2	AF-2	ICR-191
		濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	0.01	0.5	0.01	0.1	1.0
		復帰変異数 コロニー数/プレート	564	370	171	533	1827
	S-9Mix を必要 とする もの	名称	B[a]P	2AA	2AA	B[a]P	B[a]P
		濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	5.0	2.0	10.0	5.0	5.0
		復帰変異数 コロニー数/プレート	863	227	649	244	109

表中の数値は2反復の平均値，数値横の#印はプレート上に検体の沈殿が認められたことを示す。

注) 陽性対照物質の略称および名称

AF-2 : 2-(2-Furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide NaN_3 : Sodium azide

ICR-191 : 2-Methoxy-6-chloro-9-[3-(2-chloroethyl)aminopropylamino]acridine·2HCl

B[a]P : Benzo[a]pyrene 2AA : 2-Aminoanthracene

②細菌を用いた復帰変異原性試験

(資料No. 21)

試験機関：Institute Pasteur de Lille

[GLP対応]

報告書作成年 2000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、TA102、TA1535、TA1537株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系(S-9 Mix)の存在下および非存在下で、Amesらの方法を用いて変異原性を検定した。

検体はDMSOに溶解し、予備試験の結果、5000および1500 μ g/プレートでは、コロニー計数を妨げる重度の沈殿が認められたため、500 μ g/プレートを最高用量として、以下4用量とした。試験は1濃度当りプレート3枚の2連制で行った。なお、S-9 Mixの存在下試験の1回目試験は前培養は行わず、2回目は前培養を行った。

試験結果：濃度設定試験結果を表21-1に、本試験結果を表21-2に示した。

検体は代謝活性化の有無にかかわらず、菌株の生育阻害を起こさない最高用量(500 μ g/プレート)においても溶媒対照と比較して2倍以上の復帰変異コロニー数の増加は認められず、用量反応性も認められなかった。

一方、陽性対照として用いたNaN₃、MMC、2NF、9AA、2AA および B[a]P ではすべての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、クロマフェノジドは代謝活性化の有無にかかわらず復帰変異誘発性は有しないものと思われる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

表21-1 濃度設定試験

代謝活性化 系の 有無	検体濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	復帰変異数 (コロニー数/プレート)				
		塩基置換型			フレームシフト型	
		TA100	TA1535	TA102	TA98	TA1537
S-9Mix (-)	溶媒対照	106	24	210	17	5
	50	103	32	244	15	3
	150	85	28	212	11	1
	500	82 #	22 #	230 #	14 #	4 #
	1500	#	#	#	#	#
	5000	#	#	#	#	#
S-9Mix (+)	溶媒対照	104	8	291	14	4
	50	101	11	276	15	11
	150	108	8	345	25	4
	500	87 #	5 #	242 #	12#	2 #
	1500	#	#	#	#	#
	5000	#	#	#	#	#

表中の数値は1プレート試験結果、数値横の#印はプレート上に検体の沈殿が認められたことを示す。

表21-2 本試験（1回目：前培養なし）

代謝活性化 系の 有無	検体濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	復帰変異数 (コロニー数/プレート)					
		塩基置換型			フレームシフト型		
		TA100	TA1535	TA102	TA98	TA1537	
S-9Mix (-)	溶媒対照	103.2	14.8	283.3	13.5	5.8	
	5	103.0	9.7	294.3	19.0	6.3	
	15	105.0	12.3	289.3	16.0	4.3	
	50	93.0	11.7	302.0	17.7	3.0	
	150	100.0	12.0	299.0	13.0	2.7	
	500	103.0 #	12.3 #	339.0 #	13.0 #	3.7 #	
S-9Mix (+)	溶媒対照	102.7	7.5	322.5	26.5	6.2	
	5	82.7	11.0	309.7	23.7	6.7	
	15	77.7	9.3	348.0	27.0	7.3	
	50	75.0	9.7	351.3	24.7	7.7	
	150	85.7	10.0	346.7	21.3	6.7	
	500	71.3 #	10.0 #	265.7 #	19.0 #	5.7 #	
陽 性 対 照	S-9Mix を必要 としな いもの	名称	NaN_3	NaN_3	MMC	2NF	9AA
		濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	1	1	0.125	2	50
		復帰変異数 コロニー数/プレート	550.7	492.7	1696.3	468.3	970.3
	S-9Mix を必要 とする もの	名称	2AA	2AA	B[a]P	2AA	2AA
		濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	2	2	2	2	2
		復帰変異数 コロニー数/プレート	1570.3	458.7	999.7	1393.3	184.0

表中の数値は2反復の平均値、数値横の#印はプレート上に検体の沈殿が認められたことを示す。

注) 陽性対照物質の略称および名称

NaN_3	: Sodium azide	MMC	: Mitomycin C
2NF	: 2-Nitro fluorene	9AA	: 9-Amino acridine
2AA	: 2-Aminoanthracene	B[a]P	: Benzo[a]pyrene

表21-2 (続き) 本試験 (2回目: 前培養あり)

代謝活性化 系の 有無	検体濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	復帰変異数 (コロニー数/プレート)					
		塩基置換型			フレームシフト型		
		TA100	TA1535	TA102	TA98	TA1537	
S-9Mix (-)	溶媒対照	96.5	14.5	205.0	13.3	3.7	
	5	101.7	9.7	217.0	10.0	3.3	
	15	91.7	11.3	214.3	13.3	4.0	
	50	87.7	12.7	210.0	11.3	3.0	
	150	104.3	10.7	211.0	14.7	3.0	
	500	95.7 #	11.7 #	221.0 #	12.3 #	2.7 #	
S-9Mix (+)	溶媒対照	77.7	6.3	252.8	19.7	10.0	
	5	74.3	5.3	282.0	14.3	5.3	
	15	70.3	6.0	246.0	19.7	7.3	
	50	75.3	4.3	270.3	18.0	5.0	
	150	82.7	5.7	286.7	15.7	7.0	
	500	80.7 #	3.7 #	266.0	15.7 #	7.3 #	
陽 性 対 照	S-9Mix を必要 としな いもの	名称	NaN_3	NaN_3	MMC	2NF	9AA
		濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	1	1	0.125	2	50
		復帰変異数 コロニー数/プレート	488.0	325.0	1478.3	413.7	353.7
	S-9Mix を必要 とする もの	名称	2AA	2AA	B[a]P	2AA	2AA
		濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	1	1	2	1	1
		復帰変異数 コロニー数/プレート	1268.0	121.3	774.7	836.7	121.3

表中の数値は2反復の平均値, 数値横の#印はプレート上に検体の沈殿が認められたことを示す。

注) 陽性対照物質の略称および名称

NaN_3 : Sodium azide MMC : Mitomycin C
 2NF : 2-Nitro fluorene 9AA : 9-Amino acridine
 2AA : 2-Aminoanthracene B[a]P : Benzo[a]pyrene

2) 染色体異常誘発性

チャイニーズ・ハムスターのCHL細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (資料No. 22)
試験機関：(財) 残留農薬研究所
〔G L P 対応〕
報告書作成年 1995年

検体の純度：

試験方法：チャイニーズ・ハムスター肺由来のCHL細胞株を用い、直接法および代謝活性化法によって染色体異常誘発性を検定した。

検体はDMSOに溶解して用いた。

用量設定のために実施した細胞増殖抑制試験より、本試験の濃度は直接法24時間処理においては78、156、313および625 $\mu\text{g/ml}$ の4用量、直接法48時間処理においては39、78、156および313 $\mu\text{g/ml}$ の4用量、代謝活性化法においては78、156、313および625 $\mu\text{g/ml}$ の4用量とした。

なお、試験は各処理濃度あたり2枚のプレートを用いて行った。

用量設定根拠：

試験結果：結果を表22-1および22-2に示した。

検体は、直接法24時間処理群、直接法48時間処理群および代謝活性化法で、いずれの濃度においても、溶媒対照群に比べて異常細胞出現頻度の有意な増加は認められなかった。

一方、陽性対照のマイトマイシンC (S-9 Mix非存在下) およびベンツ[a]ピレン (S-9 Mix存在下) では十分に高い頻度で染色体異常が認められた。

以上の結果より、クロマフェノジドは代謝活性化の有無にかかわらず構造的および数的染色体異常誘発性を有しないものと思われる。

表22-1 (直接法)

薬 剤	濃 度 (μ g/ml)	処 理 時 間	観 察 細 胞 数	S-9 Mix の 有 無	染色体異常を有する細胞数						判 定	
					ギ ャ ッ プ g	染色分体型		染色体型		合 計		
						ctb	cte	csb	cse	+g		-g
無処理	—	24	100 100 平均	—	0 0 0	0 0 0	0 1 0.5	0 0 0	0 0 0	0 1 0.5	0 1 0.5	—
溶媒対照 (DMSO)	0.5%	24	100 100 平均	—	0 0 0	0 1 0.5	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 1 0.5	0 1 0.5	—
クロマフェノゾド ^a	78	24	100 100 平均	—	0 1 0.5	0 1 0.5	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 2 1.0	0 1 0.5	—
	156 ^a	24	100 100 平均	—	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	—
	313 ^a	24	100 100 平均	—	0 1 0.5	0 1 0.5	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 2 1.0	0 1 0.5	—
	625 ^a	24	100 100 平均	—	1 2 1.5	1 2 1.5	0 0 0	0 0 0	0 0 0	1 3 2.0	0 1 0.5	—
陽性対照 (MMC)	0.1	24	100 100 平均	—	1 2 1.5	17 17 17.0	26 35 30.5	0 1 0.5	1 0 0.5	36 45 40.5	36 43 39.5	+ ^b
無処理	—	48	100 100 平均	—	2 2 2.0	0 0 0	0 1 0.5	0 0 0	0 0 0	2 3 2.5	0 1 0.5	—
溶媒対照 (DMSO)	0.5%	48	100 100 平均	—	1 0 0.5	0 1 0.5	0 0 0	0 0 0	0 0 0	1 1 1.0	0 1 0.5	—
クロマフェノゾド ^a	39	48	100 100 平均	—	0 0 0	0 1 0.5	0 1 0.5	1 0 0.5	1 0 0.5	1 2 1.5	1 2 1.5	—
	78	48	100 100 平均	—	1 0 0.5	0 0 0	2 0 1.0	0 0 0	0 0 0	3 0 1.5	2 0 1.0	—
	156 ^a	48	100 100 平均	—	0 0 0	1 1 1.0	0 0 0	1 1 1.0	0 0 0	2 2 2.0	2 2 2.0	—
	313 ^a	48	100 100 平均	—	0 0 0	0 0 0	0 1 0.5	0 1 0.5	1 0 0.5	1 2 1.5	1 2 1.5	—
陽性対照 (MMC)	0.1	48	100 100 平均	—	6 4 5.0	30 44 37.0	49 57 53.0	2 4 3.0	1 1 1.0	59 69 64.0	58 69 63.5	+ ^b

ctb : 染色分体型切断 cte : 染色分体型交換 csb : 染色体型切断 cse : 染色体型交換

+g : ギャップを含める -g : ギャップを含めない

MMC : マイトマイシンC

a : 被験物質溶液添加後、被験物質の析出が認められた。

b : +gおよび-g共に、溶媒対照群に対して $p \leq 0.001$ で有意 (カイ二乗検定)。

表22-2 (代謝活性化法)

薬 剤	濃 度 (μ g/ml)	処 理 時 間	観 察 細 胞 数	S-9 Mix の 有 無	染色体異常を有する細胞数						判 定	
					ギ ャ ッ プ の 有 無 g	染色分体型		染色体型		合 計		
						ctb	cte	csb	cse	+ g		- g
無処理	—	6 ^a	100	+	2	0	0	0	0	2	0	—
			100		1	2	0	1	0	3	2	
			平均		1.5	1.0	0	0.5	0	2.5	1.0	
溶媒対照 (DMSO)	0.5%	6 ^a	100	+	2	1	0	0	0	3	1	—
			100		2	1	0	0	0	2	1	
			平均		2.0	1.0	0	0	0	2.5	1.0	
クロマフェニゾド ^b	78	6 ^a	100	+	0	0	0	1	1	2	2	—
			100		1	0	0	0	0	1	0	
			平均		0.5	0	0	0.5	0.5	1.5	1.0	
			100		0	0	1	1	0	2	2	
100	0	0	0	1	0	1	1					
平均	0	0	0.5	1.0	0	1.5	1.5					
100	0	0	0	0	0	0	0	—				
100	1	0	0	0	1	2	1					
平均	0.5	0	0	0	0.5	1.0	0.5					
100	2	0	0	0	1	3	1		—			
100	0	0	0	0	0	0	0					
平均	1.0	0	0	0	0.5	1.5	0.5					
陽性対照 (B[a]P)	40	6 ^a	100	+	8	13	27	5		4	35	33
			100		2	13	27	0	3	32	32	
			平均		5.0	13.0	27.0	2.5	3.5	33.5	32.5	
無処理	—	6 ^b	100	—	0	0	0	0	0	0	0	—
			100		2	0	0	0	1	3	1	
			平均		1.0	0	0	0	0.5	1.5	0.5	
溶媒対照 (DMSO)	0.5%	6 ^b	100	—	1	0	0	0	0	1	0	—
			100		1	0	0	0	0	1	0	
			平均		1.0	0	0	0	0	1.0	0	
クロマフェニゾド ^b	78	6 ^b	100	—	0	0	0	0	0	0	0	—
			100		1	1	0	0	1	3	2	
			平均		0.5	0.5	0	0	0.5	1.5	1.0	
			100		1	0	0	0	0	0	0	
100	0	0	0	1	0	2	1					
平均	0.5	0	0	0.5	0	1.0	0.5					
100	1	1	0	0	0	2	1	—				
100	1	1	0	0	1	2	1					
平均	1.0	1.0	0	0	0.5	2.0	1.0					
100	1	0	0	0	0	1	0		—			
100	1	0	0	0	0	1	0					
平均	1.0	0	0	0	0	1.0	0					
陽性対照 (B[a]P)	40	6 ^b	100	—	0	1	0	0		1	2	2
			100		2	0	0	0	0	2	0	
			平均		1.0	0.5	0	0	0.5	2.0	1.0	

ctb : 染色分体型切断 cte : 染色分体型交換 csb : 染色体型切断 cse : 染色体型交換

+g : ギャップを含める -g : ギャップを含めない

B[a]P : ベンツ(a)ピレン

a : 被験物質をS-9 Mix存在下で6時間処理し、培地交換後さらに18時間培養した。

b : 被験物質をS-9 Mix非存在下で6時間処理し、培地交換後さらに18時間培養した。

c : 被験物質溶液添加後、被験物質の析出が認められた。

d : +gおよび-g共に、溶媒対照群に対して $p \leq 0.001$ で有意(カイ二乗検定)。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

3) 小核試験

ラットを用いた小核試験

(資料No. 23)

試験機関：Institute Pasteur de Lille

〔GLP対応〕

報告書作成年 2003年

検体の純度：

試験方法：雌雄のSprague Dawley系ラットを用い、腹腔内経路によって投与ラットの骨髄中の多染性赤血球中の小核誘発性を検定した。

検体は1%カルボキシメチルセルロース（1%CMC）に懸濁させ用いた。

予備試験の結果、本試験の投与用量は死亡の認められなかった2000mg（純度換算1929mg）/kg/日3日間連続投与とした。

最終投与24時間後に動物を屠殺し、大腿骨を摘出し、胎児牛血清で骨髄を抽出した。抽出した細胞懸濁液を遠心分離し、遠心分離物をスライド上に塗抹し、May Grunwald技法から派生した方法で染色し骨髄標本を作製した。陽性対照群はシクロホスファミド25mg/kgを単回投与し、24時間後に動物を屠殺し、骨髄標本を作製した。

溶媒対照群は1%カルボキシメチルセルロースを3日間連続投与とした。

各動物物について2000個の多染性赤血球を観察し、小核を有する多染性赤血球数を計算した。また、各動物物について1000個の赤血球を観察し、多染性/正染性赤血球比を求めた。

用量設定根拠：

試験結果：結果を表23に示した。

検体2000mg/kg/日3日間連続投与では、小核を有する多染性赤血球数の出現頻度に、溶媒対照群に比べて有意な増加は認められなかった。

一方、陽性対照のシクロホスファミド25mg/kgを単回投与では、小核を有する多染性赤血球数の出現頻度に、溶媒対照群と比較し、有意な増加が認められた。

以上の結果より、クロマフェノジドはラットにおける腹腔内経路による骨髄多染性赤血球中に小核を誘発せず、染色体異常誘発性を有しないものと思われる。

表23

採取時間	薬物	投与量 (mg/kg)	性	観察 動物数	MNPCE % (平均値±SD)	PCE/(PCE+NCE) % (平均値±SD)
最終投与後 24時間	溶媒対照 (1%CMC)	—	♂	5	0.3±0.27	2.34±0.74
			♀	5	0.5±0.35	2.59±0.51
	クロマフェノシド*	2000	♂	5	0.5±0.35	2.71±0.9
			♀	5	0.3±0.45	1.72±0.87
	陽性対照 (シクロホスファミド*)	25	♂	5	15.9±3.93 ^a	1.51±0.34
			♀	5	13.7±1.92 ^a	1.07±0.31

MNPCE : 多染性赤血球1000個のうち、小核を有する多染性赤血球数

PCE : 多染性赤血球数、 NCE : 正染性赤血球数

a : 溶媒対照群に対して $p = 0.05$ で有意 (Mann-Whitney U検定)。

4) DNA損傷誘発性

細菌を用いたDNA修復試験 (Rec-assay)

(資料No. 24)

試験機関：(財)残留農薬研究所

[GLP対応]

報告書作成年 1995年

検体の純度：

試験方法：枯草菌 *Bacillus subtilis* の組替修復能保持株(H17, *rec*⁺)および欠損株(M45, *recE*⁻)を用いて代謝活性化法および非代謝活性化法によってDNAの損傷の誘発性を検定した。

検体はDMSOに溶解して用いた。

最大溶解濃度の10000 $\mu\text{g}/\text{ディスク}$ を最高用量とする6用量 (313~10000 $\mu\text{g}/\text{ディスク}$)で実施した。

試験は2連制で行った。

試験結果：結果を表24に示した。

検体は代謝活性化の有無にかかわらず、いずれの濃度においても、両菌株に生育阻止を認めなかった。

一方、陽性対照の3-アミノ-1,4-ジメチル-5H-ピリド[4,3-b]インドール (Trp-P-1, S-9 Mix存在下)およびマイトマイシンC (S-9 Mix非存在下)では両菌株間に明らかな生育阻止の差が生じた。また、陰性対照のカナマイシン (S-9 Mix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、クロマフェノジドは代謝活性化の有無にかかわらずDNA損傷誘発性を有しないものと思われる。

表24 DNA修復試験成績

薬 劑	濃 度 ($\mu\text{g}/$ ディスク)	S-9 Mix (-)			S-9 Mix (+)			
		阻止帯(mm)*		差** (mm)	阻止帯(mm)*		差** (mm)	
		M45	H17		M45	H17		
溶媒対照 (DMSO)	—	0	0	0	0	0	0	
		0	0	0	0	0	0	
クロマフェノジド	313	0	0	0	0	0	0	
		0	0	0	0	0	0	
	625	0	0	0	0	0	0	
		0	0	0	0	0	0	
	1250	0	0	0	0	0	0	
		0	0	0	0	0	0	
	2500	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	
	10000	0	0	0	0	0	0	
		0	0	0	0	0	0	
	陰性対照 (カナマイシン)	0.2	9	7	2			
			9	7	2			
	陽性対照 (マイトマイシンC)	0.01	19	1	18			
			19	1	18			
陽性対照 (Trp-P-1***)	5				12	2	10	
					13	1	12	

* 生育阻止円の直径からディスクの直径(8mm)を引いた値

** M45株の阻止帯からH17株の阻止帯を引いた値

*** Trp-P-1 : 3-アミノ-1, 4-ジメチル-5H-ピリド[4, 3-b]インドール

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

5) 遺伝子突然変異試験

マウスリンパ腫培養細胞を用いた *in vitro* 遺伝子突然変異試験 (資料No. 25)
試験機関：Institute Pasteur de Lille
〔GLP 対応〕
報告書作成年 2003年

検体の純度：

試験方法：L5178Yマウスリンパ種細胞を用いてTK遺伝子座における遺伝子突然変異誘発性について代謝活性化法および非代謝活性化法によって検定した。

検体はDMSOに溶解して用いた。

短期処理（3時間）では S-9 Mix の存在下および非存在下で最大溶解濃度の125 μ g/mlを最高用量とする4用量（15.6～125 μ g/ml）で、連続処理（24時間）ではS-9 Mix の非存在下では最大溶解濃度の125 μ g/mlを最高用量とする5用量（24.7～125 μ g/ml）、S-9 Mix の存在下では125 μ g/mlを最高用量とする4用量（15.6～125 μ g/ml）で実施した。

試験は2連制で行った。

試験結果：結果を表25に示した。

検体は代謝活性化の有無にかかわらず、いずれの濃度においても、遺伝子突然変異頻度に有意な増加を認めなかった。

一方、陽性対照のメチルメタンスルホネート（S-9 Mix非存在下）、シクロホスファミド（S-9 Mix存在下）では遺伝子突然変異頻度に有意な増加が認められた。

以上の結果より、クロマフェノジドは代謝活性化の有無にかかわらず遺伝子突然変異性を有しないものと思われる。

表25 遺伝子突然変異

薬 剤	濃 度 ($\mu\text{g/ml}$)	処 理 時 間	S-9 Mix の 有無	RTG %	変異頻度 $\times 10^{-6}\text{cell}$	Ratio	判定
無処理	—	3	—	100.0	89.3		
クロマフェノゾド	15.6	3	—	107.0	94.0	1.1	—
	31.3	3	—	107.9	94.0	1.1	—
	62.5	3	—	116.3	80.2	0.9	—
	125	3	—	88.4	102.1	1.1	—
陽性対照 (MMS)	10	3	—	135.8	392.4	4.4	+ ^a
無処理	—	24	—	100.0	103.0		
クロマフェノゾド	24.7	24	—	65.7	84.0	0.8	—
	37.0	24	—	63.0	89.8	0.9	—
	55.6	24	—	66.5	99.4	1.0	—
	83.3	24	—	67.2	94.2	0.9	—
	125	24	—	60.7	123.3	1.2	—
陽性対照 (MMS)	2	24	—	88.1	1020.4	9.9	+ ^a
無処理	—	3	+	100.0	133.5		
クロマフェノゾド	15.6	3	+	93.2	99.5	0.7	—
	31.3	3	+	71.7	113.0	0.8	—
	62.5	3	+	77.4	135.1	1.0	—
	125	3	+	70.9	105.9	0.8	—
陽性対照 (CPA)	2	3	+	64.0	951.9	7.1	+ ^a

RTG : Relative suspension growth (相対総増殖量)

Ratio : 変異頻度 (処理区)/変異頻度 (対照区)

MMS : メチルメタンサルホネート

CPA : シクロホスファミド

a : 溶媒対照区に対して $p \leq 0.005$ で有意 (Dunnett's test)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

(10) 生体の機能に及ぼす影響

クロマフェノジドにおける薬理試験

(資料No. 26)

試験機関：(財)残留農薬研究所

[GLP対応]

報告書作成年 1998年

検体の純度：

1) 中枢神経系に対する作用

① 雌雄マウスの一般症状および体重

試験動物：ICR系 マウス（6週齢）、1群雌雄各3匹

体重 雄；29.1～34.8 g、雌；19.3～27.3 g

試験方法：検体を1% Tween80 水溶液に懸濁して0、320、800、2000および5000 mg/kgを腹腔内投与し、マウスの行動をIrwinの方法に従って、投与前、投与後1時間、1、3、7日目に観察し、体重も測定した。

試験結果：雌雄共に5000 mg/kg投与群に極軽微な躯体筋緊張の減少が1時間目にみられた。また、雄の5000 mg/kg投与群に有意な体重減少が1日目にのみ観察された。

② 雄ラットの毒性症状および体重

試験動物：Sprague-Dawley系 ラット（6週齢）、1群各6匹

体重 雄；192～212 g

試験方法：検体を1% Tween80 水溶液に懸濁して0、2000および5000 mg/kgを経口投与し、投与前、投与後1時間、1、3、7日目に急性毒性症状を観察し、また観察前に体重を測定した。

試験結果：全例において検体によると思われる異常症状の発現、体重変化はみられなかった。

③ 雄マウスのヘキソバルビタール睡眠に対する作用

試験動物：ICR系 マウス（7週齢）、1群各8匹

体重 雄；30.7～38.6 g

試験方法：検体を1% Tween80 水溶液に懸濁して0、128、320、800、2000および5000 mg/kgを腹腔内投与し、1時間後にヘキソバルビタール100 mg/kgを皮下投与して睡眠時間を調べた。

試験結果：2000 mg/kg以上の投与群に有意な睡眠時間の延長が認められた。

一方、800 mg/kg以下の投与群には検体投与によると思われる明確な変化は認められなかった。

④ 雄ラットの体温に対する作用

試験動物：Sprague-Dawley系 ラット（6週齢）、1群各6匹

体重 雄；192～212 g

試験方法：検体を1% Tween80 水溶液に懸濁して0、2000および5000 mg/kgを経口投与し、体温を測定した。

試験結果：全例において検体投与による変化は認められなかった。

2) 呼吸、循環器系に対する作用

① 雄ラットの血圧、心拍数に対する作用

試験動物：Sprague-Dawley系 ラット（6週齢）、1群各6匹

体重 雄；184～209 g

試験方法：検体を1% Tween80 水溶液に懸濁して0、2000および5000 mg/kgを経口投与し、投与前、投与後1時間、1、3、7日目に最高血圧および心拍数を計測した。

試験結果：全例において最高血圧、心拍数に対して検体投与によると思われる変化は認められなかった。

3) 自律神経系に対する作用

① 雄ラットの瞳孔径に対する作用

試験動物：Sprague-Dawley系 ラット（6週齢）、1群各6匹

体重 雄；192～212 g

試験方法：検体を1% Tween80 水溶液に懸濁して0、2000および5000 mg/kgを経口投与し、投与前、投与後1時間、1、3、7日目に瞳孔径を測定した。

試験結果：全例において検体投与による変化は認められなかった。

4) 消化器に対する作用

① 雄マウスの小腸炭末輸送能に対する作用

試験動物：ICR系 マウス（7週齢）、1群各8匹

体重 雄；27.0～34.0 g

試験方法：検体を1% Tween80 水溶液に懸濁して0、128、320、800、2000および5000 mg/kgを腹腔内投与し、1時間後に炭末懸濁液10 ml/kgを経口投与して小腸炭末輸送能に対する影響を調べた。

試験結果：320 mg/kg以上の投与群に有意な炭末輸送能の抑制が認められた。

一方、128 mg/kg投与群には検体投与によると思われる明確な変化は認められなかった。

5) 骨格筋に対する作用

① 雄ラットの握力に対する作用

試験動物：Sprague-Dawley系 ラット（6週齢）、1群各6匹

体重 雄；192～212 g

試験方法：検体を1% Tween80 水溶液に懸濁して0、2000および5000 mg/kgを経口投与し、投与前、投与後1時間、1、3、7日目に握力を計測した。

試験結果：全例において検体投与による変化はみられなかった。

6) 血液に対する作用

① in vivo での雄ラットの血液（溶血と凝固）に対する作用

試験動物：Sprague-Dawley系 ラット（7週齢）、1群各6匹
体重 雄；222～258 g

試験方法：検体を1% Tween80 水溶液に懸濁して0、2000および5000 mg/kgを経口投与し、1時間後に採血してプロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間およびヘモグロビン濃度を測定した。

試験結果：全例において血漿ヘモグロビン濃度、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間に検体投与による変化は認められなかった。

② in vitro での雄ラットの血液（溶血と凝固）に対する作用

試験動物：Sprague-Dawley系 ラット（7週齢）、雄12匹
体重 雄；228～270 g

試験方法：検体をDMSOに溶かし、1% Tween80 生理食塩水で希釈して0、 10^{-7} 、 10^{-6} および 10^{-5} g/mlを用いた（終濃度DMSO；1%，Tween80；0.01%）。血漿と血球の10%血球浮遊液に検体含有液を添加して、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間およびヘモグロビン濃度を測定した。

試験結果：全例においてヘモグロビン濃度、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間に検体適用による変化は認められなかった。

以上の結果より、クロマフェノジドをマウスに腹腔内投与した場合に5000 mg/kg投与群に極軽微な躯体筋緊張の抑制および雄マウスの体重減少、2000 mg/kg以上の投与群にヘキソバルビタール睡眠時間の延長、320 mg/kg以上の投与群に小腸炭末輸送の抑制がみられた。一方、ラットに経口投与した場合には毒性の発現、体重、血圧および心拍数、瞳孔径、握力、血液（溶血と凝固）に明確な変化はみられなかった。

本試験ならびに急性毒性試験の結果は、クロマフェノジドの経口、経皮、吸入経路からの急性毒性は弱いことを示しており、クロマフェノジドが散布作業に伴って摂取された場合や誤って摂取された場合に急性中毒が発現する可能性は低いと推測された。

「生体の機能に及ぼす影響に関する試験」総括表

試験項目 (試験動物)	投与経路 (溶媒)	投与量 (mg/kg, g/ml)	動物数 /群	作用量 (mg/kg g/ml)	無作用量 (mg/kg, g/ml)	結果の概要
中枢神経系 1) 一般症状 (マウス)	腹腔内 (1% Tween80)	0, 320, 800, 2000, 5000	3	5000	2000	雌雄マウスに 極軽微な躯体筋 緊張の抑制 雄マウスに体重 減少
2) 毒性症状 (ラット)	経口 (1% Tween80)	0, 2000, 5000	6	—	5000	異常症状および 体重変化なし
3) ヘキサフルオロ 睡眠 (マウス)	腹腔内 (1% Tween80)	0, 128, 320, 800, 2000, 5000	8	2000	800	睡眠時間の延長
4) 体温 (ラット)	経口 (1% Tween80)	0, 2000, 5000	6	—	5000	体温変化なし
呼吸・循環器系 1) 血圧・心拍数 (ラット)	経口 (1% Tween80)	0, 2000, 5000	6	—	5000	血圧・心拍数 変化なし
自律神経系 1) 瞳孔径 (ラット)	経口 (1% Tween80)	0, 2000, 5000	6	—	5000	瞳孔径変化なし
消化器系 1) 小腸炭末輸送 (マウス)	腹腔内 (1% Tween80)	0, 128, 320, 800, 2000, 5000	8	320	128	炭末輸送能の 抑制
骨格筋 1) 握力 (ラット)	経口 (1% Tween80)	0, 2000, 5000	6	—	5000	握力変化なし
血液 1) 凝固・溶血 in vivo (ラット)	経口 (1% Tween80)	0, 2000, 5000	6	—	5000	凝固・溶血 変化なし
2) 凝固・溶血 in vitro (ラット)	in vitro (1% DMSO, 0.01% Tween80)	0, 10 ⁻⁷ , 10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵	4	—	10 ⁻⁵	凝固・溶血 変化なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

2. 原体混在物及び代謝物を用いた試験成績

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

3. 製剤を用いた試験成績

(1) 5% フロアブル剤を用いた毒性試験

1) ラットにおける急性経口毒性試験

(資料No. 49)

試験機関：(財)残留農薬研究所

[GLP対応]

報告書作成年 1998年

検体の純度：5% フロアブル剤

[組成] クロマフェノジド 5.0%(分析値)
水、界面活性剤等 95.0%

供試動物：Sprague-Dawley系ラット(Jcl:SD)、6週齢、

体重 雄：182～198g 雌：138～166g、1群雌雄各5匹

観察期間：14日間観察

投与方法：検体を脱イオン水に懸濁して経口投与した。投与前日夕方より投与約3時間後まで絶食した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。

投与直前、投与7日後及び14日後に体重を測定した。

試験終了時に全動物について肉眼的病理検査を行なった。

結 果：

投与方法	経口	
	雄	雌
性別		
投与量 (mg/kg)	5000	5000
LD ₅₀ (mg/kg)	> 5000	> 5000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	症状発現例なし	症状発現例なし
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	5000	5000
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	5000	5000

雌雄いずれにも臨床的異常及び死亡例は認められなかった。

体重については、順調な増加がみられた。

剖検所見では、特記すべき変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

2) マウスにおける急性経口毒性試験

(資料No. 50)

試験機関：(財)残留農薬研究所

[GLP対応]

報告書作成年 1998年

検体の純度：5% フロアブル剤

[組成] クロマフェノジド 5.0%(分析値)
水、界面活性剤等 95.0%

供試動物：ICR系SPFマウス(Crj:CD-1)、6週齢、

体重 雄：29.6～35.8g 雌：24.0～27.5g、1群雌雄各5匹

観察期間：14日間観察

投与方法：検体を脱イオン水に懸濁して経口投与した。投与約2時間前より投与約3時間後まで絶食した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。

投与直前、投与7日後及び14日後に体重を測定した。

試験終了時に全動物について肉眼的病理検査を行なった。

結 果：

投与方法	経口	
	雄	雌
性別		
投与量 (mg/kg)	5000	5000
LD ₅₀ (mg/kg)	> 5000	> 5000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	症状発現例なし	症状発現例なし
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	5000	5000
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	5000	5000

雌雄いずれにも臨床的異常及び死亡例は認められなかった。

体重については、順調な増加がみられた。

剖検所見では、特記すべき変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

3) ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料No. 51)

試験機関：(財)残留農薬研究所

[GLP対応]

報告書作成年 1998年

検体の純度：5% フロアブル剤

[組成] クロマフェノジド 5.0%(分析値)
水、界面活性剤等 95.0%

供試動物：Sprague-Dawley系ラット(Jcl:SD)、7週齢、

体重 雄：258～284g、雌：179～223g、1群雌雄各5匹

観察機関：14日間観察

投与方法：検体をろ紙上に滴下し、剪毛した背部に24時間閉塞貼付した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。

投与直前、投与7日後及び14日後に体重を測定した。

試験終了時に全動物について肉眼的病理検査を行なった。

結果：

投与方法	経口	
	雄	雌
性別		
投与量 (mg/kg)	0、2000	0、2000
LD ₅₀ (mg/kg)	> 2000	> 2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	症状発現例なし	症状発現例なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000	2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000	2000

雌全例において、背部皮膚適用部位の赤色化が認められたが、5日後までに全て消失した。その他には、特記すべき変化は認められなかった。雄においては、臨床的異常及び死亡例は認められなかった。

体重については、雌雄とも順調な増加がみられた。

剖検所見では、雌雄とも、特記すべき変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

4) ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料No. 52)

試験機関：(財)残留農薬研究所

[G L P 対応]

報告書作成年 1998年

検体の純度：5% フロアブル剤

[組成] クロマフェノジド 5.0%(分析値)
水、界面活性剤等 95.0%

供試動物：Sprague-Dawley系ラット(Jcl:SD)、7週齢、

体重 雄：234～260 g、雌：155～176 g、1群雌雄各5匹

観察期間：14日間観察

投与方法：アトマイザーを用いて検体のミストを発生させ、4時間全身曝露させた。

曝露中の検体消費重量を総給気量で除して設定濃度を算出した。また、曝露空気をガラス繊維ろ紙を用いて捕集し、含水アセトニトリルで抽出後、高速液体クロマトグラフィーを用いて定量し、捕集空気量で除して実際濃度を算出した。実際濃度は5400 mg/Lであった。

曝露条件；

設定濃度 (mg/m ³)	41400
実際濃度 (mg/m ³)	5400
粒子径分布 (%) ¹⁾ (μm)	
> 11.0	22.8
7.0 ~ 11.0	3.0
4.7 ~ 7.0	15.6
3.3 ~ 4.7	34.1
2.1 ~ 3.3	18.6
1.1 ~ 2.1	5.4
0.65 ~ 1.1	—
0.43 ~ 0.65	1.2
< 0.43	—
空気力学的質量中位径 (μm)	4.8
呼吸可能な粒子の割合 (%)	13.0
チャンバー容積 (L)	380
チャンバー内通気量 (L/分)	100
曝露条件	ミスト 4時間 全身曝露

¹⁾アンダーセンサンプラーを用いて分級捕集により2回測定した平均

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

観察・検査項目：曝露中及び曝露後14日間、中毒症状及び生死を観察した。

投与直前、投与7日後及び14日後に体重を測定した。

試験終了時に全例の肉眼的病理検査を実施した。

結 果：

投与方法	経口	
	雄	雌
性別		
投与量 (mg/m ³)	5400	5400
LC ₅₀ (mg/m ³)	> 5400	> 5400
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	曝露終了直後より開始 曝露当日中に消失	曝露終了直後より開始 曝露当日中に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/m ³)	5400	5400

雌雄いずれにも死亡例は認められなかった。

臨床所見として、鼻吻部被毛に汚れが観察されたが、曝露当日中に消失した。

体重については、雌雄とも順調な増加がみられた。

剖検所見では、特記すべき変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

5) ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験

(資料No. 53)

試験機関：(財)残留農薬研究所

[GLP対応]

報告書作成年 1998年

検体の純度：5% フロアブル剤

[組成] クロマフェノジド 5.0% (分析値)
水、界面活性剤等 95.0%

供試動物：ニュージーランドホワイト種ウサギ、12週齢、体重 2269～2626 g
1群雌6匹

観察期間：72時間観察

投与方法：検体をそのまま0.5mlを剃毛した背部皮膚(2.5cm四方)とガーゼパッチの間に投与し、ポリエチレンシート及び非刺激性テープにて閉塞貼付した。接触時間は4時間とし、皮膚に残った検体は脱イオン水を用いて洗い流した。

観察項目：パッチ除去後1, 24, 48及び72時間後に刺激性変化(紅斑、痂皮及び浮腫)の有無を観察し、Draize法にしたがって採点した。

結果：

項目	最高 評点	投与後経過時間			
		1時間	24時間	48時間	72時間
紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
浮腫	4	0	0	0	0
合計	8	0	0	0	0

表中の点数は6匹の平均値

パッチ除去後、いずれの観察においても刺激性変化は認められなかった。

以上の結果より、クロマフェノジド 5% フロアブル剤は、ウサギの皮膚に対して、刺激性はないものと思われる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

6) ウサギを用いた眼粘膜一次刺激性試験

(資料No. 54)

試験機関：(財)残留農薬研究所

[GLP対応]

報告書作成年 1998年

検体の純度：5% フロアブル剤

[組成] クロマフェノジド 5.0%(分析値)
水、界面活性剤等 95.0%

供試動物：ニュージーランドホワイト種 ウサギ(11週齢)、体重 2162~2531 g

非洗眼群 雌 6 匹、洗眼群(30秒後及び2分後洗眼) 1 群雌 3 匹

観察期間：72時間観察

投与方法：検体をそのまま0.1mlを左眼に投与した。3匹は投与30秒後に、また、他の3匹は投与2分後に微温湯にて洗眼を行った。6匹については洗眼しなかった。右眼を無処置対照とした。

観察項目：投与後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、Draize法にしたがって採点した。

結 果 :

投与群	観察項目		最高 評点		投与後経過時間								
					1時間		24時間		48時間		72時間		
非洗眼群 6匹平均	角膜 混濁	程度	4	80	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	
		面積	4		0		0		0				
	虹彩		2	10	0.5	2.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	
	結 膜	発赤		3	20	1.00	8.0	1.00	4.0	0.33	1.0	0	0.0
		浮腫		4		1.00		0.83		0		0	
		分泌物		3		2.00		0.17		0.17		0	
合計		110		10.5		4.0		1.0		0.0			
洗眼群 (30秒後) 3匹平均	角膜 混濁	程度	4	80	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	
		面積	4		0		0		0				
	虹彩		2	10	0.67	3.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	
	結 膜	発赤		3	20	1.00	6.7	0.33	2.7	0	0.0	0	0.0
		浮腫		4		1.00		0.33		0		0	
		分泌物		3		1.33		0.67		0		0	
合計		110		13.0		0.0		0.0		0.0			
洗眼群 (2分後) 3匹平均	角膜 混濁	程度	4	80	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	
		面積	4		0		0		0				
	虹彩		2	10	1.00	5.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	
	結 膜	発赤		3	20	1.00	8.0	1.00	4.7	0.67	1.3	0	0.0
		浮腫		4		1.00		1.00		0		0	
		分泌物		3		2.00		0.33		0		0	
合計		110		13.0		4.7		0.0		0.0			

角膜の刺激性変化は非洗眼群及び洗眼群2群ともに認められなかった。非洗眼群では虹彩及び結膜の刺激性変化がみられたが、虹彩の変化は投与後24時間までに、結膜の変化は投与後72時間までにすべて消失した。

2分後洗眼群では非洗眼群とほぼ同様の刺激性変化が観察され、洗眼効果は認められなかった。

30秒後洗眼群ではすべての刺激性変化は投与後48時間までに消失した。

以上の結果より、クロマフェノジド 5% フロアブル剤は、ウサギの眼粘膜に対して、軽度の刺激性があるものと思われる。また、投与30秒後の洗眼効果が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

7) ウサギを用いた眼粘膜一次刺激性試験(散布希釈液: 500倍希釈) (資料No. 55)

試験機関: SafePharm Lab. Ltd. (英国)

[G L P 対応]

報告書作成年 1998年

検体の純度: 5% フロアブル剤

[組成] クロマフェノジド 5.0%(分析値)
水、界面活性剤等 95.0%

供試動物: ニュージーランドホワイト種 ウサギ (12~16週齢)、体重 2.83~3.43kg
1群雄6匹

観察期間: 72時間観察

投与方法: 検体を蒸留水で希釈して500倍の希釈液を調製し、この希釈液0.1mlを右眼に投与した。左眼を無処置対照群とした。

観察項目: 投与後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、Draize法にしたがって採点、Kay and Calandra法にしたがって判定した。

結 果:

観察項目			最高 評点		投与後経過時間							
					1時間		24時間		48時間		72時間	
6匹平均	角膜 混濁	程度	4	80	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		面積	4		0		0		0		0	
	虹彩		2	10	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	結膜	発赤	3	20	0.33	0.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		浮腫	4		0		0		0			
		分泌物	3		0		0		0			
	合計		110		0.7		0.0		0.0		0.0	

6例中2例において投与後1時間に結膜に最小程度の発赤が認められたが、陽性反応とはみなされなかった。投与後24時間以降はいずれも回復し、全例において検体投与の影響は認められなかった。

以上の結果より、検体の散布希釈液(500倍希釈)は、ウサギの眼粘膜に対して、刺激性がないものと思われる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

8) モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料No. 56)

試験機関：(財)残留農薬研究所

[G L P 対応]

報告書作成年 1998年

検体の純度：5% フロアブル剤

[組成] クロマフェノジド 5.0% (分析値)
水、界面活性剤等 95.0%

供試動物：ハートレイ系 雌モルモット (6週齢)

検体処置群(A群)及び検体処置群に対する陰性対照群(B群) 1群各20匹

陽性対照群(C群)及び陽性対照群に対する陰性対照群(D群) 1群各10匹

体重 330~413 g

観察期間：30日間(惹起経皮貼付除去後48時間)観察

投与方法：[Buehler法]

投与量設定根拠；

感作経皮貼付；

[第1回感作経皮貼付] 全例の左肩甲骨上を剃毛し、検体処置群(A群)では100%濃度の検体の感作経皮貼付薬液を、陽性対照群(C群)には1.0%濃度の2,4-ジニトロクロロベンゼン(DNCB)の感作経皮貼付薬液(80%エタノール溶液)を各々0.4ml閉塞貼付した。また各々の陰性対照群としてB群およびD群には検体及びDNCBを用いず同様の処置を行った。各群とも貼付物は6時間後に除去した。

[第2回感作経皮貼付] 第1回感作経皮貼付後7日に同じ部位に同様の処置を行った。

[第3回感作経皮貼付] 第1回感作経皮貼付後14日に同じ部位に同様の処置を行った。

惹起経皮貼付；第1回感作経皮貼付後28日に惹起投与を行った。惹起投与前日に全例の左右腹側部を剃毛し、左腹側部にA群及びB群では100%濃度の検体の惹起経皮貼付薬液を、C群及びD群では0.1%濃度のDNCBの惹起経皮貼付薬液(アセトン溶液)を6時間閉塞貼付した。また、右腹側部にはA群及びB群では投与液を用いず同様の処置を行い、C群及びD群ではアセトンを用いて同様の処置を行った。

観察項目：惹起経皮貼付除去24及び48時間後に、惹起適用部位の皮膚反応を肉眼的に観察した。

結 果：

群	投与薬物		供試動物数	感作反応動物数										感作陽性率 (%)			
				24時間					48時間								
	皮膚反応評点			計	皮膚反応評点		計										
								0	1	2	3	4	0		1	2	3
感作	惹起	0	1	2	3	4	計	0	1	2	3	4	計				
検体	100%検体 3回	100%検体	20	20	0	0	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0	0/20	0
	溶媒	100%検体	20	20	0	0	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0	0/20	0
陽性 対 照	1.0%DNCB 3回	0.1%DNCB	10	0	5	5	0	0	10/10	0	7	3	0	0	10/10	100	
	溶媒	0.1%DNCB	10	10	0	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0	0/10	0	

検体処置群では全例が肉眼的に変化が認められなかった(評点0)。一方、検体投与群に対する陰性対照群ではすべて評点0であったため、検体の皮膚感作率は0%と算出した。また、各群の惹起経皮貼付除去後24時間および48時間の1匹当たりの感作反応強度は検体処置群で両観察とも0、検体処置群に対する陰性対照群で0であった。したがって検体の皮膚感作性は区分Iの微弱と評価された。

以上の結果より、クロマフェノジド 5% フロアブル剤は、モルモットの皮膚に対して、感作性はないものと思われる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

(2)0.3% 粉剤を用いた毒性試験

1) ラットにおける急性経口毒性試験

(資料No. 57)

試験機関：(財)残留農薬研究所

[GLP対応]

報告書作成年 1998年

検体の純度：0.3% 粉剤DL

[組成] クロマフェノジド 0.3%

鉍物質微粉、凝集剤等 99.7%

供試動物：Sprague-Dawley系ラット(Jcl:SD)、6週齢、

体重 雄：178~188g 雌：137~146g、1群雌雄各5匹

観察期間：14日間観察

投与方法：検体を1%Tween80水溶液に懸濁して経口投与した。投与前日夕方より投与3時間後まで絶食した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。

投与直前、投与7日後及び14日後に体重を測定した。

試験終了時に全動物について肉眼的病理検査を行なった。

結果：

投与方法	経口	
	雄	雌
性別	雄	雌
投与量 (mg/kg)	5000	5000
LD ₅₀ (mg/kg)	> 5000	> 5000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	症状発現例なし	症状発現例なし
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	5000	5000
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	5000	5000

雌雄いずれにも臨床的異常及び死亡例は認められなかった。

体重については、順調な増加がみられた。

剖検所見では、特記すべき変化は認められなかった。

2) マウスにおける急性経口毒性試験

(資料No. 58)

試験機関：(財)残留農薬研究所

[GLP対応]

報告書作成年 1998年

検体の純度：0.3% 粉剤DL

[組成] クロマフェノジド 0.3%
鉍物質微粉、凝集剤等 99.7%

供試動物：ICR系マウス(Crj:CD-1)、6週齢、

体重 雄：29.4~34.5g 雌：21.7~22.8g、1群雌雄各5匹

観察期間：14日間観察

投与方法：検体を1%Tween80水溶液に懸濁して経口投与した。投与前約2時間より投与約3時間後まで絶食した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。

投与直前、投与7日後及び14日後に体重を測定した。

試験終了時に全例の肉眼的病理検査を実施した。

結果：

投与方法	経口	
	雄	雌
性別		
投与量 (mg/kg)	5000	5000
LD ₅₀ (mg/kg)	> 5000	> 5000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	症状発現例なし	症状発現例なし
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	5000	5000
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	5000	5000

雌雄いずれにも臨床的異常及び死亡例は認められなかった。

体重については、順調な増加がみられた。

剖検所見では、特記すべき変化は認められなかった。

3) ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料No. 59)

試験機関：(財)残留農薬研究所

[G L P 対応]

報告書作成年 1998年

検体の純度：0.3% 粉剤DL

[組成] クロマフェノジド 0.3%
鋳物質微粉、凝集剤等 99.7%

供試動物：Sprague-Dawley系ラット(Jcl:SD)、7週齢、

体重 雄：256～286g 雌：181～198g、1群雌雄各5匹

観察期間：14日間観察

投与方法：検体を脱イオン水で湿らせたろ紙上に均一にのせ、剪毛した背部に24時間閉塞貼付した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。

投与直前、投与7日後及び14日後に体重を測定した。

試験終了時に全動物について肉眼的病理検査を行なった。

結 果：

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

雌雄いずれにも臨床的異常及び死亡例は認められなかった。

体重については、順調な増加がみられた。

剖検所見では、特記すべき変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

4) ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験

(資料No. 60)

試験機関：(財)残留農薬研究所

[GLP対応]

報告書作成年 1998年

検体の純度：0.3% 粉剤DL

[組成] クロマフェノジド 0.3%
鉍物質微粉、凝集剤等 99.7%

供試動物：ニュージーランドホワイト種ウサギ (12週齢)、1群雌6匹
体重 2557~2720 g

観察期間：72時間観察

投与方法：検体を微粉化し0.5gを剃毛した背部皮膚(2.5cm四方)に投与し、脱イオン水で湿らせたガーゼパッチ、ポリエチレンシート及び非刺激性テープにて閉塞貼付した。接触時間は4時間とし、皮膚に残った検体は脱イオン水を用いて洗い流した。

観察項目：パッチ除去後1, 24, 48及び72時間後に刺激性変化(紅斑、痂皮及び浮腫)の有無を観察し、Draize法にしたがって採点した。

結 果：

項目	最高 評点	投 与 後 経 過 時 間			
		1時間	24時間	48時間	72時間
紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
浮腫	4	0	0	0	0
合計	8	0	0	0	0

表中の点数は6匹の平均値

パッチ除去後、いずれの観察においても刺激性変化は認められなかった。

以上の結果より、クロマフェノジド 0.3% 粉剤DLは、ウサギの皮膚に対して、刺激性はないものと思われる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

5) ウサギを用いた眼粘膜一次刺激性試験

(資料No. 61)

試験機関：(財)残留農薬研究所

[GLP対応]

報告書作成年 1998年

検体の純度：0.3% 粉剤DL

[組成] クロマフェノジド 0.3%

鉍物質微粉、凝集剤等 99.7%

供試動物：ニュージーランドホワイト種 ウサギ (11週齢)、

非洗眼群；雌6匹、洗眼群 (30秒後及び2分後洗眼)；1群雌3匹

体重 2245～2484g

観察期間：72時間観察

投与方法：検体を微粉末化し0.1gを左眼に投与した。3匹は投与30秒後に、また、他の3匹は投与2分後に微温湯にて洗眼を行った。6匹については洗眼しなかった。右眼を無処置対照とした。

観察項目：投与後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、Draize法にしたがって採点した。

結 果 :

投与群	観察項目		最高 評点		投与後経過時間							
					1時間		24時間		48時間		72時間	
非洗眼群 6匹平均	角膜 混濁	程度	4	80	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		面積	4		0		0		0		0	
	虹彩		2	10	0.17	0.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	結 膜	発赤	3	20	1.00	6.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		浮腫	4		1.00		0		0			
		分泌物	3		1.33		0		0			
合計		110		7.5		0.0		0.0		0.0		
洗眼群 (30秒後) 3匹平均	角膜 混濁	程度	4	80	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		面積	4		0		0		0		0	
	虹彩		2	10	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	結 膜	発赤	3	20	1.00	6.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		浮腫	4		1.00		0		0			
		分泌物	3		1.00		0		0			
合計		110		6.0		0.0		0.0		0.0		
洗眼群 (2分後) 3匹平均	角膜 混濁	程度	4	80	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		面積	4		0		0		0		0	
	虹彩		2	10	0.67	3.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	結 膜	発赤	3	20	1.00	6.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		浮腫	4		1.00		0		0			
		分泌物	3		1.00		0		0			
合計		110		9.3		0.0		0.0		0.0		

角膜の刺激性変化は非洗眼群及び洗眼群2群ともに認められなかった。非洗眼群では虹彩及び結膜の刺激性変化がみられたが、すべての変化は投与後24時間までにすべて消失した。

2分後洗眼群では非洗眼群とほぼ同様の刺激性変化が観察され、洗眼効果は認められなかった。

30秒後洗眼群では結膜のみに刺激性変化がみられたが、投与後24時間までに消失した。

以上の結果より、クロマフェノジド0.3%粉剤DLはウサギの眼粘膜に対して軽微な刺激性があると思われる。また、投与30秒後の洗眼効果が認められた。

6) モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料No. 62)

試験機関：(財)残留農薬研究所

[GLP対応]

報告書作成年 1998年

検体の純度：0.3% 粉剤DL

[組成] クロマフェノジド 0.3%
鉍物質微粉、凝集剤等 99.7%

供試動物：ハートレイ系 雌モルモット (6週齢)

検体処置群(A群)及び検体処置群に対する陰性対照群(B群) 1群各20匹

陽性対照群(C群)及び陽性対照群に対する陰性対照群(D群) 1群各10匹

体重 331~409 g

観察期間：30日間(惹起経皮貼付除去後48時間)観察

投与方法：[Buehler法]

投与量設定根拠；

感作経皮貼付；

[第1回感作経皮貼付] 全例の左肩甲骨上を剃毛し、検体処置群(A群)では50%濃度の検体の感作経皮貼付薬液(脱イオン水溶液)を、陽性対照群(C群)には1.0%濃度の2,4-ジニトロクロロベンゼン(DNCB)の感作経皮貼付薬液(80%エタノール溶液)を各々0.4ml閉塞貼付した。また各々の陰性対照群としてB群及びD群には検体及びDNCBを用いず同様の処置を行った。各群とも貼付物は6時間後に除去した。

[第2回感作経皮貼付] 第1回感作経皮貼付後7日に同じ部位に同様の処置を行った。

[第3回感作経皮貼付] 第1回感作経皮貼付後14日に同じ部位に同様の処置を行った。

惹起経皮貼付；第1回感作経皮貼付後28日に惹起投与を行った。惹起投与前日に全例の左右腹側部を剃毛し、左腹側部にA群及びB群では50%濃度の検体の惹起経皮貼付薬液(脱イオン水溶液)を、C群及びD群では0.1%濃度のDNCBの惹起経皮貼付薬液(アセトン溶液)を6時間閉塞貼付した。また、右腹側部にはA群及びB群では投与液を用いず同様の処置を行い、C群及びD群ではアセトンを用いて同様の処置を行った。

観察項目：惹起経皮貼付除去24及び48時間後に、惹起適用部位の皮膚反応を肉眼的に観察した。

結 果：

群	投与薬物		供試動物数	感作反応動物数										感作陽性率 (%)		
				24時間					48時間							
	皮膚反応評点			計	皮膚反応評点		計									
								0	1	2	3	4	0		1	2
感作	惹起	0	1	2	3	4	計	0	1	2	3	4	計			
検体	50%検体 3回	50%検体	20	20	0	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0	0/20	0
	溶媒	50%検体	20	20	0	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0	0/20	0
陽性 対照	1.0%DNCB 3回	0.1%DNCB	10	0	10	0	0	0	10/10	1	9	0	0	0	9/10	100
	溶媒	0.1%DNCB	10	10	0	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0	0/10	0

検体処置群では全例が肉眼的に変化が認められなかった（評点0）。一方、検体投与群に対する陰性対照群ではすべて評点0であったため、検体の皮膚感作率は0%と算出した。また、各群の惹起経皮貼付除去後24時間および48時間の1匹当たりの感作反応強度は検体処置群で両観察とも0、検体処置群に対する陰性対照群で0であった。したがって検体の皮膚感作性は区分Iの微弱と評価された。

以上の結果より、クロマフェノジド 0.3% 粉剤DLは、モルモットの皮膚に対して、感作性はないものと思われる。

IX. 動植物および土壌等における代謝分解

(代謝分解試験一覧表) (下線のある試験は食品安全委員会で評価済みの成績を示す)

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
63 [GLP]	動物代謝	ラット	血漿中濃度 排泄 胆汁排泄 組織内分布 単回経口 10 mg/kg 1000mg/kg 反復経口 10 mg/kg	吸収および排泄は速やかで、投与後24時間以内に投与量の80%以上が排泄された。主排泄経路は糞で、尿中には168時間後で投与量の3%が排泄されたのみであった。また、組織・器官への蓄積性は認められなかった。	Covance Laboratories Inc. (1998年)	代-5
64 [GLP]	植物代謝	水 稻	茎葉散布 100g ai/ha 500g ai/ha	玄米に認められた放射能は少なく、わらおよび籾殻中放射能を含め、大部分の放射能は未変化の親化合物によるものであった。	Corning Hazleton Inc. (1997年)	代-16
65 [GLP]	植物代謝	大 豆	茎葉散布 100g ai/ha 500g ai/ha	大豆(成熟)には放射能が認められなかった。大豆(未成熟)中放射能濃度は茎葉部よりかなり低いことが認められた。	Corning Hazleton Inc. (1997年)	代-20
66 [GLP]	植物代謝	りんご	散 布 100g ai/ha × 2 465g ai/ha	果実に認められた放射能は少なく、放射能の大部分は果皮(洗浄液を含む)に認められた。また、散布部位から無散布部位への移行性は認められなかった。	Covance Laboratories Inc. (1998年)	代-24
67 [GLP]	好気土壌代謝	土 壌 (好気)	土壌混和 0.45 ppm	土壌中半減期は237.7日であった。	Covance Laboratories Inc. (1998年)	代-30
68 [GLP]	嫌気土壌代謝	土 壌 (嫌気)	土壌混和 0.45 ppm	嫌気土壌中では分解性が乏しいことが認められた。	Covance Laboratories Inc. (1997年)	代-33
69 [GLP]	好気水系代謝	水 および底質	0.45 ppm	水系中半減期は445.8日であり、	Covance Laboratories Inc. (1998年)	代-36
70 [GLP]						代-40
71 [GLP]						代-42
72	土壌吸着	土 壌 (4種)	—	吸着平衡定数は6.553~38.55であった。	(財)日本食品分析センター (1997年)	代-44
73 [GLP]	水中光分解	蒸留水 自然水	0.5 ppm	半減期: pH5 (5.6日)、pH7 (26.1日)、pH9 (24.4日)、自然水 (12.6日)	Corning Hazleton Inc. (1997年)	代-47
74	加水分解	蒸留水 緩衝溶液	0.5 ppm	pH4.0、pH6.8、pH8.9のいずれにおいても、分解率は5%未満であった。(50℃、5日間)	日本化薬(株) (1995年)	代-50

注) Corning Hazleton Inc. (米国)は1997年にCovance Laboratories Inc. (米国)に名称を変更。

〈代謝物分解物一覧表〉

記号	由来	名称(略称)	化 学 名	構 造 式
P		クロマフェシド [*] IUPAC	<i>N'</i> - <i>tert</i> -butyl- <i>N'</i> -(3,5-dimethyl-benzoyl)-5-methyl-6-chromancarbohydrazide 2'- <i>tert</i> -butyl-5-methyl-2'-(3,5-xyloyl)chromane-6-carbohydrazide	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

記号	由来	名称(略称)	化 学 名	構 造 式

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

代謝・環境試験に用いた標識化合物の標識位置について

クロマフェノジドの代謝・環境試験に用いた標識化合物の標識位置は下図のとおりである。

* 標識位置

標識位置の設定根拠は次のとおりである。

- ①
- ②
- ③
- ④

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

1. ^{14}C 標識クロマフェノジドを用いたラット体内における代謝試験 (資料No. 63)
試験機関：Covance Laboratories Inc.
〔GLP対応〕
報告書作成年 1998年

供試標識化合物：
構造式；

* 標識位置

化学名；*N'*-*tert*-ブチル-*N'*-(3,5-ジメチルベンゾイル)-5-メチル-6-
クロマンカルボヒドラジド

比放射能；

放射化学的純度；

供試動物：Fischer 344系F344-Nh1a CVFラット(体重 雄161~228g、雌159~227g)

血漿中濃度；1群雌雄各5匹

排泄；1群雌雄各5匹

胆汁排泄；1群雌雄各4匹

組織内分布；1群雌雄各9匹

方法：

1) 吸収・排泄；

① 血漿中濃度

^{14}C 標識クロマフェノジドを10および1000 mg/kgの投与量でラットに経口投与した。

投与後0.25、0.5、1、2、3、4、6、12、24、48、72、96、120および168時間に頸動脈より採血し、血中および血漿中放射能濃度を測定した。

② 排泄

^{14}C 標識クロマフェノジドを10および1000 mg/kgの投与量でラットに経口投与した。また、非標識クロマフェノジドを10 mg/kgの投与量で14日間毎日1回経口投与後、15日目に ^{14}C 標識クロマフェノジドを10 mg/kgの投与量で経口投与した反復経口投与群も設けた。

投与後6、12、24、48、72、96、120、144および168時間に尿および糞を採取し、放射能を測定した。

また、投与後168時間にラットを屠殺し、2) 組織内分布に記載した組織または臓器を採取し、放射能を測定した。

なお、予備試験の結果、投与168時間までの呼気中への排泄が認められなかった

ため呼気の採取は行わなかった。

③胆汁排泄

^{14}C 標識クロマフェノジドを10および1000 mg/kgの投与量で胆管カニユーレを装着したラットに経口投与した。

胆汁は投与後24および48時間に、糞および尿は投与後6、12、24および48時間に採取し、放射能を測定した。

2) 組織内分布；

^{14}C 標識クロマフェノジドを10および1000 mg/kgの投与量でラットに経口投与した。

10 mg/kg投与群雄では投与後3、6、24および168時間、雌では投与後4、10、24および168時間、1000 mg/kg投与群雌雄では投与後0.5、2、24および168時間にそれぞれ各3匹のラットより採血後屠殺し、次の組織または臓器を採取し、放射能を測定した。

なお、各屠殺時期は、それぞれクロマフェノジド(P)の最高血漿中濃度(C_{\max})、 $1/2C_{\max}$ および $1/10C_{\max}$ を示す時期である。

副腎、骨(大腿骨)、骨髓(大腿骨)、脳、眼球、脂肪(生殖部)、心、消化管、腎、肝、肺、リンパ節(腸間膜)、筋(骨格筋)、卵巣、膵、下垂体、屠体、皮膚、脾、胃、精巣、甲状腺(上皮小体を含む)、膀胱および子宮。
(消化管および胃の内容物は個別に分析した)。

3) 代謝；

排泄試験に用いたラットの尿および糞、胆汁排泄試験に用いたラットの胆汁、また、組織内分布試験に用いたラットの肝、腎および血漿を対象にHPLC、TLC、MSおよびNMRなどを用い、代謝物の同定および定量を行った。

結 果：

1) 吸収・排泄

①血漿中濃度

結果の概要を下表に示した。

投与量	試料	性	投与後経過時間 (時間)									
			0.25	0.5	1	2	3	4	6	12	24	48
10mg/kg	血漿	雄	0.086	0.078	0.075	0.091	0.095	0.077	0.048	0.032	0.011	ND
		雌	0.097	0.098	0.082	0.113	0.105	0.114	0.096	0.048	0.021	ND
	血液	雄	0.049	0.043	0.050	0.069	0.060	0.051	0.031	ND	ND	ND
		雌	0.065	0.064	0.060	0.079	0.077	0.079	0.069	0.033	ND	ND
1000mg/kg	血漿	雄	0.821	0.897	0.726	3.65	0.530	ND	ND	ND	ND	ND
		雌	1.23	1.24	0.785	0.556	0.470	0.471	ND	ND	ND	ND
	血液	雄	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
		雌	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

注) 表中の数値は、血漿または血液中親化合物濃度(μg親化合物換算量/ml)。

投与後72時間以降は、いずれの試料の放射能も検出限界以下となったため、上記の表には記載せず。

NDは検出せず。血漿および血液中濃度の検出限界はおおよそ以下のとおり

群	性	血漿	血液
10mg/kg投与群 (440 μCi/10mg)	雄	0.005 μg/ml	0.020 μg/ml
	雌	0.005 μg/ml	0.020 μg/ml
1000mg/kg投与群 (470 μCi/1000mg)	雄	0.5 μg/ml	2.2 μg/ml
	雌	0.4 μg/ml	2.2 μg/ml

これらの血漿および血液中濃度から次のパラメーターを算出した。

投与量	試料	性	最高濃度 (C _{max})	最高濃度到達時間 (T _{max})	消失半減期 (T _{1/2})
10mg/kg	血漿	雄	0.095 μg/ml	3時間	8.36時間
		雌	0.114 μg/ml	4時間	8.43時間
	血液	雄	0.069 μg/ml	2時間	3.09時間
		雌	0.079 μg/ml	2時間	6.17時間

1000 mg/kg投与群では、多くの採取時点で血漿および血液中濃度が検出限界以下であったため、パラメーターの算出ができなかった。

両投与群とも血漿および血液中濃度は速やかな消失を示し、最高濃度は投与後4時間までに測定され、投与後48時間以降は、いずれの試料の放射能も検出限界以下となった。

②排 泄

結果の概要を下表に示した。

投与量	性	試料	投与後経過時間(時間)								累積(0-168)		
			0-6	6-12	12-24	24-48	48-72	72-96	96-120	120-144			140-168
10mg/kg (単回投与)	雄	尿	0.70	0.84	0.44	0.19	0.05	0.05	0.02	0.02	0.01	2.33	合計 ¹⁾ 99.7
		糞	1.72	69.7	20.8	2.85	0.60	0.10	0.06	0.04	0.02	94.9	
	雌	尿	0.55	0.67	0.48	0.23	0.03	0.01	0.01	0.01	<0.01	2.01	合計 ¹⁾ 95.3
		糞	0.52	50.9	34.6	6.16	0.68	0.09	0.02	<0.01	0.04	92.9	
10mg/kg (反復投与)	雄	尿	0.55	0.78	0.48	0.35	0.06	0.05	0.07	0.04	0.04	2.41	合計 ¹⁾ 93.9
		糞	0.34	54.4	25.5	5.06	0.56	0.19	0.14	0.12	0.11	86.4	
	雌	尿	0.58	1.07	0.66	0.23	0.02	0.01	0.01	0.01	<0.01	2.60	合計 ¹⁾ 97.2
		糞	NS	37.6	48.0	7.51	0.46	0.05	0.02	ND	ND	93.6	
1000mg/kg (単回投与)	雄	尿	0.11	0.06	0.08	0.06	0.03	0.02	0.04	0.02	0.01	0.43	合計 ¹⁾ 88.2
		糞	11.2	29.0	41.6	1.89	0.20	0.08	0.05	0.23	0.06	84.3	
	雌	尿	0.10	0.07	0.04	0.04	0.01	<0.01	ND	ND	ND	0.26	合計 ¹⁾ 95.2
		糞	NS	29.1	58.4	5.76	1.08	0.19	0.03	0.01	ND	94.6	

注) 表中の数値は投与量に対する割合(%)。 NSは試料なし。 NDは検出せず。

¹⁾ ケージ洗浄放射能を加えた合計。

いずれの投与群とも、投与後24時間以内に糞中に投与放射能の80%以上が排泄された。また、投与後168時間における各群のラット体内に残留する放射能は投与放射能の0.15%以下であり、排泄が速やかなことが認められた。なお、尿中に排泄された放射能は、投与後168時間で2.60%以下であることから、クロマフェノジド(P)の主排泄経路は糞であることが認められた。

10 mg/kg投与における単回投与群および反復投与群の排泄経路、排泄速度はほぼ同様で、投与後168時間の累積排泄量は投与放射能の94~100%であり、反復投与においてもクロマフェノジド(P)の蓄積性は認められなかった。

1000 mg/kg投与では投与後168時間の累積排泄量は投与放射能の雄で88.2%、雌で95.2%であった。雄で排泄量がやや低かったが、体内残留放射能量は0.04%であり、蓄積性は認められなかった。

③胆汁排泄

結果の概要を下表に示した。

投与量	性	試料	投与後経過時間(時間)					合計 ¹⁾
			0-6	6-12	12-24	24-48	累積(0-48)	
10mg/kg	雄	尿	1.41	0.65	0.99	0.16	3.21	102
		糞	<0.01	14.0	31.2	1.95	47.2	
		胆汁	51.0			0.29	51.3	
	雌	尿	1.79	0.69	0.73	0.24	3.44	104
		糞	<0.01	8.71	40.4	8.59	57.7	
		胆汁	41.4			1.32	42.7	
1000mg/kg	雄	尿	0.18	0.04	0.04	0.04	0.30	98.9
		糞	ND	31.9	58.7	6.72	97.3	
		胆汁	1.01			0.25	1.26	
	雌	尿	0.11	0.01	0.04	0.03	0.19	96.2
		糞	0.87	NS	84.5	9.01	94.4	
		胆汁	1.03			0.33	1.37	

注) 表中の数値は投与量に対する割合(%)。NSは試料なし。NDは検出せず。

¹⁾ ケージ洗浄放射能を加えた合計。

10 mg/kg投与群では、投与後48時間で尿中に投与放射能の約3%、糞中に50~60%、また、胆汁中に40~50%が排泄された。

1000 mg/kg投与群では、投与後48時間で尿および胆汁中に投与放射能の1%程度、糞中に95%程度が排泄されたが、これは高薬量投与により吸収の飽和が生じたものと考えられる。

クロマフェノジド(P)の吸収率は、尿中排泄量(投与量%)と胆汁中排泄量(投与量%)の和として算出でき、両投与群雌雄の吸収率は次のとおりである。

[10 mg/kg投与群]

- ・雄吸収率=3.2%+51.3%=54.5%
- ・雌吸収率=3.4%+42.7%=46.1%

[1000 mg/kg投与群]

- ・雄吸収率=0.3%+1.3%=1.6%
- ・雌吸収率=0.2%+1.4%=1.6%

2) 組織内分布；

結果の概要を次頁の表に示した。なお、排泄試験に用いたラットの組織内分布データを投与後168時間のデータとした。

放射能の組織内分布は、両投与群とも同様の傾向を示した。なお、高薬量投与では、吸収の飽和が生じたと考えられ、投与量に比例する組織内濃度の上昇は認められなかった。

高濃度が認められたのは、胃、消化管およびそれらの内容物であった。組織内分布濃度は、経時的に急速に減少し、投与後168時間ではいずれの組織でも検出限界以下または検出限界程度の低濃度となった。なお、脂肪中濃度は、C_{max}時点より1/2C_{max}時点でやや高い濃度を示す傾向が見られたが、その後減少し、投与後168時間では検出限界以下となった。また、投与後168時間に反復投与群の組織内分布濃度を検査したが、単回投与群と同様であり、反復投与による組織内に対する影響は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

[10mg/kg投与群]

検査試料	3時間	4時間	6時間	10時間	24時間		168時間		168時間(反復)	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
副腎	0.059 (ND)	0.038 (ND)	0.039 (ND)	0.040 (ND)	0.014 (ND)	0.009 (ND)	<0.035 (ND)	<0.032 (ND)	<0.044 (ND)	<0.029 (ND)
膀胱	0.313 (ND)	0.044 (ND)	0.359 (ND)	0.060 (ND)	0.065 (ND)	0.017 (ND)	<0.019 (ND)	<0.022 (ND)	<0.023 (ND)	<0.027 (ND)
血液	0.057 (0.02)	0.042 (0.01)	0.034 (0.01)	0.038 (0.01)	0.018 (ND)	0.013 (ND)	<0.008 (ND)	<0.008 (ND)	<0.009 (ND)	<0.009 (ND)
骨	0.018 (ND)	0.012 (ND)	0.013 (ND)	0.010 (ND)	0.022 (ND)	0.004 (ND)	<0.008 (ND)	<0.009 (ND)	<0.005 (ND)	<0.007 (ND)
骨髓	0.031 (ND)	0.036 (ND)	0.019 (ND)	0.047 (ND)	0.016 (ND)	<0.017 (ND)	<0.038 (ND)	<0.060 (ND)	<0.069 (ND)	<0.076 (ND)
脳	0.003 (ND)	0.003 (ND)	0.002 (ND)	0.002 (ND)	<0.002 (ND)	<0.002 (ND)	<0.008 (ND)	<0.008 (ND)	<0.008 (ND)	<0.008 (ND)
屠体	0.030 (0.22)	0.034 (0.25)	0.022 (0.16)	0.024 (0.17)	0.013 (0.09)	0.067 (0.49)	0.006 (0.05)	0.004 (0.03)	0.013 (0.11)	0.005 (0.04)
眼球	0.012 (ND)	0.011 (ND)	0.016 (ND)	0.005 (ND)	0.006 (ND)	0.002 (ND)	<0.006 (ND)	<0.006 (ND)	<0.007 (ND)	<0.007 (ND)
脂肪	0.057 (ND)	0.044 (0.01)	0.071 (0.01)	0.088 (0.03)	0.029 (ND)	0.044 (0.02)	<0.004 (ND)	<0.004 (ND)	<0.004 (ND)	<0.004 (ND)
心	0.027 (ND)	0.019 (ND)	0.017 (ND)	0.016 (ND)	0.007 (ND)	<0.006 (ND)	0.092 (ND)	0.105 (ND)	<0.019 (ND)	<0.025 (ND)
消化管内容物	60.8 (91.0)	29.9 (86.9)	37.8 (91.4)	42.0 (90.7)	5.79 (20.6)	2.47 (7.58)	<0.010 (0.02)	<0.008 (0.03)	0.027 (0.04)	<0.007 (<0.01)
消化管	9.05 (2.86)	6.3 (1.76)	7.74 (2.71)	6.11 (1.72)	0.524 (0.19)	0.458 (0.14)	<0.008 (ND)	<0.008 (ND)	0.008 (ND)	<0.007 (ND)
腎	0.144 (0.01)	0.097 (0.01)	0.088 (0.01)	0.076 (ND)	0.036 (ND)	0.028 (ND)	0.025 (ND)	<0.008 (ND)	<0.008 (ND)	<0.008 (ND)
肝	1.43 (0.53)	1.11 (0.32)	0.946 (0.35)	0.977 (0.28)	0.337 (0.17)	0.250 (0.10)	0.029 (0.01)	0.016 (0.01)	0.025 (0.01)	0.014 (0.01)
肺	0.037 (ND)	0.026 (ND)	0.020 (ND)	0.023 (ND)	0.008 (ND)	0.006 (ND)	<0.008 (ND)	<0.008 (ND)	<0.008 (ND)	<0.008 (ND)
リンパ節	0.179 (ND)	0.159 (ND)	0.071 (ND)	0.092 (ND)	0.020 (ND)	0.015 (ND)	<0.041 (ND)	<0.038 (ND)	<0.046 (ND)	<0.050 (ND)
骨格筋	0.017 (ND)	0.015 (ND)	0.012 (ND)	0.012 (ND)	0.005 (ND)	0.003 (ND)	<0.009 (ND)	<0.009 (ND)	<0.007 (ND)	<0.007 (ND)
卵巣	NS	0.029 (ND)	NS	0.018 (ND)	NS	0.005 (ND)	NS	<0.017 (ND)	NS	<0.021 (ND)
膵	0.103 (ND)	0.151 (0.01)	0.048 (ND)	0.088 (ND)	0.014 (ND)	0.013 (ND)	<0.009 (ND)	<0.010 (ND)	<0.011 (ND)	<0.013 (ND)
下垂体	0.240 (ND)	0.087 (ND)	<0.060 (ND)	<0.088 (ND)	<0.072 (ND)	<0.042 (ND)	<0.242 (ND)	<0.179 (ND)	<0.273 (ND)	<0.210 (ND)
血漿	0.088	0.068	0.052	0.056	0.021	0.017	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
皮膚	0.031 (0.01)	0.022 (ND)	0.020 (ND)	0.016 (ND)	0.011 (0.01)	0.007 (ND)	<0.005 (ND)	<0.005 (ND)	<0.005 (ND)	<0.007 (ND)
脾	0.019 (ND)	0.013 (ND)	0.011 (ND)	0.010 (ND)	<0.010 (ND)	<0.010 (ND)	<0.025 (ND)	<0.027 (ND)	<0.023 (ND)	<0.029 (ND)
胃	1.39 (0.08)	8.11 (0.42)	0.125 (0.01)	0.060 (ND)	0.056 (ND)	0.016 (ND)	<0.010 (ND)	<0.009 (ND)	<0.010 (ND)	<0.012 (ND)
胃内容物	0.459 (0.29)	4.74 (2.35)	0.124 (0.16)	0.015 (0.01)	0.099 (0.16)	0.003 (ND)	<0.008 (ND)	<0.007 (<0.01)	<0.014 (<0.01)	<0.006 (<0.01)
精巣	0.012 (ND)	NS	0.008 (ND)	NS	0.003 (ND)	NS	<0.009 (ND)	NS	<0.008 (ND)	NS
甲状腺	0.019 (ND)	0.018 (ND)	0.011 (ND)	0.017 (ND)	0.005 (ND)	<0.006 (ND)	<0.026 (ND)	<0.027 (ND)	<0.021 (ND)	<0.024 (ND)
子宮	NS	0.021 (ND)	NS	0.023 (ND)	NS	0.007 (ND)	NS	<0.021 (ND)	NS	<0.020 (ND)

注) 表中の数値は臓器中濃度(ppm)。()内の数値は投与量に対する割合(%)

NSは試料なし。NDは検出せず。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

[1000mg/kg投与群：単回投与]

検査試料	0.5時間		2時間		24時間		168時間	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
副腎	1.08 (ND)	1.86 (ND)	0.798 (ND)	1.95 (ND)	2.64 (ND)	<0.521 (ND)	<4.05 (ND)	<3.60 (ND)
膀胱	6.44 (ND)	2.27 (ND)	1.69 (ND)	1.57 (ND)	0.938 (ND)	0.533 (ND)	<1.69 (ND)	<2.51 (ND)
血液	1.71 (0.01)	2.01 (0.01)	0.592 (ND)	0.768 (ND)	<0.204 (ND)	<0.224 (ND)	<0.706 (ND)	<0.715 (ND)
骨	94.3 (0.02)	1.23 (ND)	0.419 (ND)	0.667 (ND)	1.58 (ND)	0.242 (ND)	<0.618 (ND)	<0.791 (ND)
骨髓	3.86 (ND)	1.83 (ND)	<1.22 (ND)	2.31 (ND)	2.55 (ND)	<1.13 (ND)	<5.37 (ND)	<7.31 (ND)
脳	0.223 (ND)	0.276 (ND)	0.174 (ND)	0.257 (ND)	<0.162 (ND)	<0.170 (ND)	<0.861 (ND)	<0.872 (ND)
屠体	3.54 (0.25)	2.58 (0.18)	0.528 (0.04)	1.06 (0.07)	2.41 (0.16)	0.185 (0.01)	0.471 (0.05)	<0.272 (<0.03)
眼球	0.570 (ND)	0.649 (ND)	0.305 (ND)	0.862 (ND)	0.222 (ND)	0.294 (ND)	<0.821 (ND)	<0.754 (ND)
脂肪	0.517 (ND)	0.483 (ND)	0.427 (ND)	0.519 (ND)	0.260 (ND)	0.329 (ND)	<0.432 (ND)	<0.445 (ND)
心	1.37 (ND)	1.32 (ND)	0.677 (ND)	0.717 (ND)	<0.692 (ND)	<0.613 (ND)	<2.11 (ND)	<2.43 (ND)
消化管内容物	3370 (73.1)	3560 (73.3)	5150 (83.1)	3260 (89.0)	42.8 (1.18)	103 (2.47)	1.05 (0.03)	<0.827 (<0.03)
消化管	159 (0.46)	206 (0.64)	349 (1.19)	160 (0.43)	8.80 (0.03)	10.6 (0.03)	<0.835 (ND)	<0.810 (ND)
腎	8.24 (0.01)	6.42 (ND)	1.86 (ND)	1.79 (ND)	0.268 (ND)	0.286 (ND)	<0.773 (ND)	<0.789 (ND)
肝	17.0 (0.06)	16.2 (0.04)	8.52 (0.03)	9.27 (0.02)	1.56 (ND)	1.89 (ND)	<0.755 (ND)	<0.814 (ND)
肺	1.48 (ND)	1.60 (ND)	0.734 (ND)	1.08 (ND)	0.426 (ND)	0.443 (ND)	<0.806 (ND)	<0.897 (ND)
リンパ節	15.8 (ND)	1.48 (ND)	1.59 (ND)	1.34 (ND)	<1.34 (ND)	<1.13 (ND)	<4.73 (ND)	<4.24 (ND)
骨格筋	0.847 (ND)	1.08 (ND)	0.450 (ND)	0.637 (ND)	0.321 (ND)	0.225 (ND)	<0.840 (ND)	<0.872 (ND)
卵巣	NS	1.18 (ND)	NS	0.881 (ND)	NS	<0.479 (ND)	NS	<2.05 (ND)
膵	23.5 (0.01)	2.21 (ND)	1.45 (ND)	1.39 (ND)	0.341 (ND)	0.505 (ND)	<1.13 (ND)	<1.16 (ND)
下垂体	<4.47 (ND)	4.96 (ND)	<6.11 (ND)	6.78 (ND)	<6.40 (ND)	<4.98 (ND)	<27.8 (ND)	<23.2 (ND)
血漿	2.75	3.19	0.952	1.21	0.126	0.143	<0.352	<0.348
皮膚	1.07 (ND)	1.17 (ND)	0.421 (ND)	0.633 (ND)	0.142 (ND)	<0.127 (ND)	<0.535 (ND)	<0.523 (ND)
脾	1.01 (ND)	1.23 (ND)	<0.761 (ND)	0.801 (ND)	<0.774 (ND)	<0.747 (ND)	<2.57 (ND)	<2.81 (ND)
胃	474 (0.24)	921 (0.49)	159 (0.08)	95.7 (0.05)	1.17 (ND)	5.48 (ND)	<0.709 (ND)	<0.697 (ND)
胃内容物	915 (8.53)	1210 (11.4)	205 (1.58)	53.8 (0.37)	1.47 (0.02)	28.5 (0.28)	<0.817 (ND)	<0.785 (<0.01)
精巣	0.986 (ND)	NS	0.318 (ND)	NS	0.278 (ND)	NS	<0.788 (ND)	NS
甲状腺	0.905 (ND)	1.09 (ND)	0.396 (ND)	0.83 (ND)	<0.397 (ND)	<0.432 (ND)	<1.90 (ND)	<3.18 (ND)
子宮	NS	1.50 (ND)	NS	0.735 (ND)	NS	<0.538 (ND)	NS	<1.78 (ND)

注) 表中の数値は臓器中濃度(ppm)。()内の数値は投与量に対する割合(%)

NSは試料なし。NDは検出せず。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

3) 代 謝 ;

結果の概要を下表に示した。

[糞]

投与量	性	糞中総放射能	抽出放射能	代 謝 物 分 画								
10mg/kg (単回投与)	雄											
	雌											
10mg/kg (反復投与)	雄											
	雌											
100mg/kg (単回投与)	雄											
	雌											

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

[胆汁]

投与量	性	採取時間	胆汁中放射能	抽出放射能	代謝物分画								
10mg/kg	雄	24											
		48											
	雌	24											
		48											
1000mg/kg	雄	24											
		48											
	雌	24											
		48											

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

クロマフェノジド(P)の動物体内での想定代謝経路は次のとおりである。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

2. 植物における代謝試験

1) イネにおける代謝試験

(資料No. 64)

試験機関 : Corning Hazleton Inc.

[G L P 対応]

報告書作成年 1997年

供試標識化合物 :

構造式 ;

* 標識位置

化学名 ; *N'*-*tert*-ブチル-*N'*-(3,5-ジメチルベンゾイル)-5-メチル-6-クロマンカルボヒドラジド

比放射能 ;

放射化学的純度 ;

供試植物 : イネ (品種 ; *Oryza sativa*, Gulfmont)

温室に収容したポット内の土壌(シルト質壤土)にイネ種子を0.25~0.50 インチの深さに播種後、気象条件を毎日モニターし、生育状態を毎日観察した。
なお、必要に応じて肥料および殺虫剤を施用した。

方 法 :

① 散布液調製 ;

^{14}C 標識クロマフェノジド、非標識クロマフェノジド、ブランク製剤および水とを混合し、1 倍量散布区用として253 ppm、5 倍量散布区用として1172 ppmの散布液を調製した。

5 倍量散布区は代謝物同定を主目的とし定量は実施していない。

② 処 理 ;

収穫29日前に、散布液を1 倍量散布区では100g ai/ha、5 倍量散布区では500g ai/haの施用量でイネに茎葉散布した。

③ 採 取 ;

1 倍量散布区は、散布後0日(散布2~4時間後)、13日および29日(収穫期)にイネの地上部を採取した。5 倍量散布区は、散布後13日および29日(収穫期)にイネの地上部を採取した。

散布後0日および13日に採取した地上部は、わらと粃(未成熟)に分離した。散布後29日では、わらと粃に分離し、粃は玄米および粃殻にさらに分離した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

④分 析；

各試料の放射能はLSCで測定し、HPLCおよびTLCを用い、代謝物の同定および定量を行った。

結 果：イネ試料中の放射能濃度は次のとおりであった。

採取時期	部 位	1 倍量散布区	5 倍量散布区
散布後0日	粳(未成熟)	2.503	—
	わ ら	1.463	—
散布後13日	粳(未成熟)	1.662	7.796
	わ ら	1.442	7.143
散布後29日 (収穫期)	玄 米	0.075	0.360
	粳 殻	3.651	16.591
	わ ら	2.402	13.184

注) 表中の数値は放射能濃度(親化合物換算値、ppm)。 —は試料なし

収穫期試料では粳に検出された放射能の大部分が粳殻に検出され、玄米にはごく低濃度の放射能が認められたのみであった。また、収穫期のわらで放射能濃度の増加が認められたが、これはイネの乾燥に起因するものである。なお、5倍量散布区の全ての試料で、1倍量散布区に比較し高濃度の放射能が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

1 倍量散布区の各イネ試料中放射能の性質は次のとおりであった。

採取時期	部 位	総放射能				
散布後0日	籾 (未成熟)					
	わら					
散布後13日	籾 (未成熟)					
	わら					
散布後29日 (収穫期)	玄米					
	籾殻					
	わら					

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

イネにおける想定代謝分解経路は、次の通りであった。

2)大豆における代謝試験

(資料No. 65)

試験機関：Corning Hazleton Inc.

[GLP対応]

報告書作成年 1997年

供試標識化合物：

構造式；

* 標識位置

化学名；*N'*-*tert*-ブチル-*N'*-(3,5-ジメチルベンゾイル)-5-メチル-6-クロマンカルボヒドラジド

比放射能；

放射化学的純度；

供試植物：大豆（品種；*Glycine max*, line 8818, Interstate Payco Brand）

温室内に収容したポット内の土壌（シルト質壤土）に大豆種子を0.5～1.0 インチの深さに播種後、気象条件を毎日モニターし、生育状態を観察した。なお、必要に応じて肥料および殺虫剤を施用した。

方法：

①散布液調製；

¹⁴C標識クロマフェノジド、非標識クロマフェノジド、ブランク製剤および水とを混合し、1倍量散布区用として640.3 ppm、5倍量散布区用として3241 ppmの散布液を調製した。

5倍量散布区は代謝物同定を主目的とし定量は実施していない。

②処 理；

収穫60日前に、散布液を1倍量散布区では100g ai/ha、5倍量散布区では500g ai/haの施用量で大豆に茎葉散布した。

③採 取；

1倍量散布区は、散布後0日（散布2～4時間後）、14日、27日および60日（収穫期）に大豆の地上部を採取した。5倍量散布区は、散布後27日および60日（収穫期）に大豆の地上部を採取した。

散布後0日および14日に採取した地上部は、未成熟豆（莢を含む）および茎葉部に分離した。散布後27日および60日では、豆（未成熟および成熟）および茎葉部（莢を含む）に分離した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

④分 析；

各試料の放射能はLSCで測定し、HPLCおよびTLCを用い、代謝物の同定および定量を行った。

結 果：大豆試料中の放射能濃度は次のとおりであった。

採取時期	部 位	1 倍量散布区	5 倍量散布区
散布後 0 日	豆(未成熟)	0.362	—
	茎葉	2.680	—
散布後14日	豆(未成熟)	0.055	—
	茎葉	1.669	—
散布後27日	豆(未成熟)	<0.001	0.006
	茎葉	0.797	6.930
散布後60日 (収穫期)	豆(成熟)	<0.001	0.020
	茎葉	0.504	5.830

注) 表中の数値は放射能濃度(親化合物換算値、ppm)。

—は試料なし。

1 倍量散布区の豆試料では、散布後 0 日および14日の試料に低濃度の放射能が認められたが、27日および収穫期には放射能は認められなかった。茎葉部では、散布後 0 日の2.680 ppmから60日の0.504 ppmへと放射能濃度の減少が認められた。但し、収穫期試料の放射能濃度の減少率がにぶっているが、これは試料の乾燥に起因するものである。なお、5 倍量散布区のすべての試料で、1 倍量散布区に比較し、高濃度の放射能が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

1 倍量散布区の各大豆試料中放射能の性質は次のとおりであった。

採取時期	部 位	総放射能				
散布後0日	豆 (未成熟)					
	茎葉					
散布後14日	豆 (未成熟)					
	茎葉					
散布後27日	豆 (未成熟)					
	茎葉					
散布後60日 (収穫期)	豆 (成熟)					
	茎葉					

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

大豆における想定代謝分解経路は、次の通りであった。

3) りんごにおける代謝試験

(資料No. 66)

試験機関 : Covance Laboratories Inc.

[G L P 対応]

報告書作成年 1998年

供試標識化合物 :

構造式 ;

* 標識位置

化学名 ; *N'*-*tert*-ブチル-*N'*-(3,5-ジメチルベンゾイル)-5-メチル-6-クロマンカルボヒドラジド

比放射能 ;

放射化学的純度 ;

供試植物 : りんご (品種 ; *Malus sylestris*, Granny Smith)

供試りんごは野外 (Porterville, Tulare County, California, 米国) で生育させた。気象条件を毎日モニターし、生育状態を観察した。

方 法 :

① 散布液調製 ;

¹⁴C 標識クロマフェノジド、非標識クロマフェノジド、ブランク製剤および水とを混合し、1 倍量散布区用として 25.9 ppm (第 1 回散布) および 27.2 ppm (第 2 回散布)、5 倍量散布区用として 111 ppm の散布液を調製した。

5 倍量散布区は代謝物同定を主目的とし定量は実施していない。

なお、クロマフェノジドの移行性を確認する目的で実施した移行性試験では、上記と同様に、26.66 ppm の散布液を調製した。

② 処 理 ;

1 倍量散布区では収穫 62 日前 (第 1 回散布) および収穫 30 日前 (第 2 回散布) に各 100g ai/ha、5 倍量散布区では収穫 62 日前に 465g ai/ha の施用量で散布した。

また、移行性試験では収穫 76 日前 (落花約 3 ヶ月後) に 100g ai/ha の施用量で散布した。なお、処理木の半面には覆いをかけ、散布液が付着しないようにした。

③ 採 取 ;

1 倍量散布区は、第 1 回散布後 0 日 (散布 2 ~ 4 時間後)、14 日、30 日、32 日 (第 2 回散布 2 ~ 4 時間後)、46 日 (第 2 回散布 14 日後) および 62 日 (第 2 回散布 30 日後、収穫期) にりんごの葉および果実を採取した。5 倍量散布区は、散布後 30 日および 62 日 (収穫期) にりんごの葉および果実を採取した。

採取した各試料は、表面を水で洗浄し、洗液も分析用試料とした。さらに、果実については、果皮と果肉に分離した。

移行性試験では散布区(覆い無し)および無散布区(覆い有り)よりそれぞれ散布後14日、30日、60日および76日(収穫期)にりんごの葉および果実を採取した。

採取した各試料は、表面洗浄及び果皮と果肉の分離をせず、そのまま分析試料とした。

④分 析；

各試料の放射能はLSCで測定し、HPLCおよびTLC、MSおよびNMRを用い、代謝物の同定および定量を行った。

結 果：りんご試料中の放射能濃度は次のとおりであった。

[1倍量散布区]

採取時期	葉			果 実			
	洗浄液	葉	合計	洗浄液	果皮	果肉	合計
散布後0日	2.010	2.133	4.158	0.015	0.263	0.008	0.049
散布後14日	1.108	1.569	2.677	0.011	0.279	0.009	0.046
散布後30日	0.863	1.925	2.780	<0.004	0.083	<0.004	0.009
散布後32日 ¹⁾	5.890	3.524	9.433	0.013	0.160	0.005	0.036
散布後46日 ²⁾	7.021	2.802	9.802	0.014	0.109	<0.004	0.028
散布後62日 ³⁾	3.122	3.165	6.317	0.013	0.203	0.005	0.040

注) 表中の数値は放射能濃度(親化合物換算値、ppm)。

¹⁾ 第2回散布後2～4時間 ²⁾ 第2回散布後14日 ³⁾ 第2回散布後30日(収穫期)

1倍量散布区の各試料とも、第1回散布後32日に行った2回目散布により、散布後30日の放射能濃度より高い濃度が、散布後32日の試料に認められた。

各試料とも経時的な放射能濃度の減少傾向が認められた。

葉試料では、多くの放射能が洗浄液中に認められた。洗浄液中には1～7ppm、洗浄後の葉試料には1.5～3.5ppmの放射能が認められた。

果実試料では、大部分の放射能が果皮に認められ、果肉には検出限界程度の僅かな放射能が認められたのみであった。果実全体では、いずれの採取時期においても0.05ppmを超えることはなかった。

なお、果実試料より検出された放射能濃度は、葉試料よりかなり低かった。

5倍量散布区では、すべての試料で、1倍量散布区に比較し、高濃度の放射能が認められた。

[5倍量散布区]

採取時期	葉			果 実			
	洗浄液	葉	合計	洗浄液	果皮	果肉	合計
散布後30日	5.905	8.403	14.308	0.128	0.815	0.026	0.969
散布後62日 ¹⁾	5.498	10.186	15.684	0.093	0.724	0.028	0.845

注) 表中の数値は放射能濃度(親化合物換算値、ppm)。 ¹⁾ 収穫期

1倍量散布区の各収穫時期において0.01 ppmを超える放射能濃度が検出された葉、果皮および果肉について、試料中の放射能の性質は次のとおりであった。なお、散布後0日および14日の果肉試料中の平均放射能濃度は、それぞれ0.008および0.009 ppmであったが、0.01 ppmを超える試料もあったため、当該試料を対象に分析を実施した。

[洗浄後葉および果実]

採取時期	測定部位	試料中 総放射能					回収率 (%)
散布後0日	葉						
	果皮						
	果肉						
散布後14日	葉						
	果皮						
	果肉						
散布後30日	葉						
	果皮						
散布後32日	葉						
	果皮						
散布後46日	葉						
	果皮						
散布後62日	葉						
	果皮						

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

[洗浄液]

採取時期	洗浄部位	洗浄液中 総放射能			
散布後0日	葉				
	果実				
散布後14日	葉				
	果実				
散布後30日	葉				
	果実				
散布後32日 ¹⁾	葉				
	果実				
散布後46日 ²⁾	葉				
	果実				
散布後62日 ³⁾	葉				
	果実				

移行性試験結果は次のとおりであった。

[移行性試験]

採取時期	葉		果 実	
	散布区 ¹⁾	無散布区 ²⁾	散布区 ¹⁾	無散布区 ²⁾
散布後14日	4.700	0.002	0.019	<0.004
散布後30日	4.627	0.006	0.061	0.006
散布後60日	4.341	0.003	0.006	<0.004
散布後76日	3.371	0.004	0.007	<0.004

注) 表中の数値は放射能濃度(親化合物換算値、ppm)。 NDは検出せず。

¹⁾ 覆い無し ²⁾ 覆い有り

無散布区の葉および果実で検出された放射能濃度は最高でも0.006 ppmであり、散布区の葉、果実および枝から無散布区へ移行した放射能はごくわずかであった。したがって、クロマフェノジド(P)のりんご植物体内での移行性はほとんどないと考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

りんごにおける想定代謝分解経路は、次の通りであった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

3. 土壌における代謝試験

1) 好氣的土壌代謝試験

(資料No. 67)

試験機関 : Covance Laboratories Inc.

[GLP対応]

報告書作成年 1998年

供試標識化合物 :

構造式 :

* 標識位置

化学名 ; *N'*-*tert*-ブチル-*N'*-(3,5-ジメチルベンゾイル)-5-メチル-6-クロマンカルボヒドラジド

比放射能 ;

放射化学的純度 ;

供試土壌 : シルト質壤土(米国 Mississippi州 Greenvilleにて採取)

供試土壌の物理化学的性質は次のとおりであった。

有機物含量	陽イオン交換容量	圃場含水量(1/3bars)	土壌密度	土性	pH	好気性菌数
2.2%	10.2 me/100g	17.7%	1.39 g/cc	砂 38.8% シルト 50.4% 粘土 10.8%	7.1	4,700,000 cfu/g

方法 : 圃場含水量の75%に調製した土壌各50g(乾土換算)を培養容器に入れ、25℃の暗所で約3週間馴化した。

馴化後、標識化合物を培養容器の土壌各50gに0.45 ppm(乾土)の濃度となるように添加した。培養容器は揮発性成分捕集用のエチレングリコール、H₂SO₄およびKOH溶液に接続した密閉チャンバー内に収容後、通気し、25℃の暗所で培養した。

処理土壌は、処理直後(0日)、処理後1、3、7、14、30、60、90、120、182、270および360日に採取し、土壌抽出放射能および土壌結合放射能を測定し、HPLCおよびTLCを用いて代謝物の同定および定量を行った。また、揮発性放射能の同定および定量も行った。採取土壌はアセトニトリル/水混合溶媒で抽出を行ったが、60日以降の土壌については、さらにアセトニトリル/水混合溶媒を用いて加熱還流下での抽出を行った。

半減期は回帰分析より算出した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

結 果：各土壌採取時期における放射能の分布は次のとおりであった。

時 期	0日	1日	3日	7日	14日	30日	60日	90日	120日	182日	270日	360日
総放射能												

各採取時期における土壌抽出物の同定・定量結果は次のとおりであった。

時 期	0日	1日	3日	7日	14日	30日	60日	90日	120日	182日	270日	360日

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

クロマフェノジド(P)の好気土壌中での想定代謝経路は次のとおりである。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

2) 嫌氣的土壤代謝試験

(資料No. 68)

試験機関 : Covance Laboratories Inc.

[GLP対応]

報告書作成年 1997年

供試標識化合物 :

構造式 ;

* 標識位置

化学名 ; *N'*-tert-ブチル-*N*-(3,5-ジメチルベンゾイル)-5-メチル-6-クロマンカルボヒドラジド

比放射能 ;

放射化学的純度 ;

供試土壤 : シルト質壤土(米国 Mississippi州 Greenvilleにて採取)

供試土壤の物理化学的性質は次のとおりであった。

有機物含量	陽イオン交換容量	圃場容水量 (1/3bars)	土壤密度	土 性	pH
2.2%	10.2 me/100g	17.7%	1.39 g/cc	砂 38.8% シルト 50.4% 粘土 10.8%	7.1

また、供試土壤の微生物検査結果は次のとおりであった。

時 期	好気性菌数	嫌気性菌数
好気培養 0日	14,000,000 cfu/g	—
嫌気培養 90日	3,200,000 cfu/g	2,300,000 cfu/g
嫌気培養 362日	8,900,000 cfu/g	2,800,000 cfu/g

方 法 : 圃場容水量の75%に調製した土壤各50g(乾土換算)を培養容器に入れ、25℃の暗所で約3週間馴化した。

馴化後、標識化合物を培養容器の土壤各50g(乾土換算)に0.45ppmの濃度となるように添加した。培養容器は揮発性成分捕集用のエチレングリコール、H₂SO₄およびKOH溶液に接続した密閉チャンバー内に収容後、通気し、25℃の暗所で30日間好気培養した。好気培養後、土壤を湛水し、好気培養と同様に揮発性成分捕集用のエチレ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

ングリコール、 H_2SO_4 およびKOH溶液に接続した密閉チャンバー内に収容後、25℃の暗所で培養した。但し、窒素ガスを通気することにより嫌気条件を維持した。処理土壌および嫌気条件における水層は、好気培養直後(0日)、好気培養後14、30日、嫌気培養直後(0日)、嫌気培養後1、3、7、14、21、60、90、120、180、271および362日に採取し、土壌抽出放射能および土壌結合放射能を測定し、HPLCおよびTLCを用い、代謝物の同定および定量を行った。

また、揮発性放射能の同定および定量も行った。採取土壌はアセトニトリル/水混合溶媒で抽出を行ったが、嫌気培養3日以降の土壌については、さらにアセトニトリル/水混合溶媒を用いて加熱還流下での抽出を行った。

結 果：各土壌採取時期における放射能の分布は次のとおりであった。

[好気培養]

時 期	0日	14日	30日

[嫌気培養]

時 期	0日	1日	3日	7日	14日	21日	60日	90日	120日	180日	271日	362日

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

各採取時期における土壌抽出物および水層中の放射能化合物の同定・定量結果は次のとおりであった。

[好気培養]

時 期	0日	14日	30日

[嫌気培養]

時 期	0日	1日	3日	7日	14日	21日	60日	90日	120日	180日	271日	362日

クロマフェノジド(P)の嫌気土壌中での想定代謝経路は次のとおりである。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

4. 好気的水系代謝試験

(資料No. 69)

試験機関 : Covance Laboratories Inc.

[GLP対応]

報告書作成年 1998年

供試標識化合物 :

構造式 ;

* 標識位置

化学名 ; *N'*-*tert*-ブチル-*N'*-(3,5-ジメチルベンゾイル)-5-メチル-6-クロマンカルボヒドラジド

比放射能 ;

放射化学的純度 ;

供試水 : 湖水 [1995年12月4日に米国 Wisconsin州 Madison, Mendota 湖にて採取]

供試水の物理的性質は次のとおりであった。

アルカリ度	固形懸濁物	pH	硬 度	伝導率	水温	溶存酸素
176	0	8.3	214 mg CaCO ₃ /l	460 μohm	1.3°C	7.5 mg/l

供試土壌 : 湖底質 (米国 Wisconsin州 Madison, Mendota 湖にて採取)

供試土壌の物理化学的性質は次のとおりであった。

有機物含量	陽イオン 交換容量	圃場容水量 (1/3bars)	土壌密度	土 性	pH
0.32%	0.79 me/100g	2.76%	1.66 g/cc	砂 93.2% シルト 3.6% 粘土 3.2%	7.3

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

また、供試土壌および供試水から成るスラリーの微生物検査結果は次のとおりであった。

時 期	好 気 性 菌 数
0日	4,400,000 cfu/ml
90日	300,000 cfu/ml
269日	880,000 cfu/ml
360日	1,600,000 cfu/ml

方 法： 供試土壌 3g(乾土換算)および供試水30gを培養管に入れ、標識化合物を0.45 ppm となるように添加した。培養管は揮発性成分捕集用のエチレングリコール、 H_2SO_4 およびKOH溶液を加えた捕集管に接続し、通気した。培養は25℃の暗所で行った。

試料採取は、処理直後(0日)、処理後1、3、7、14、30、62、90、120、181、269および360日に実施した。

各試料は、遠心分離後、水層(上澄液)を採取し、放射能を測定した。

底質(沈降物)については抽出放射能および非抽出放射能を測定した。

水層および底質抽出物について、HPLC、TLCおよびMSを用い、代謝物の同定および定量を行った。

また、揮発性放射能の同定および定量も行った。

半減期は、1次反応速度で進行したと仮定し、回収された親化合物のパーセントの自然対数を用いた線型回帰分析により算出した。

結 果： 各採取時期における放射能分布は次のとおりであった。

時 期	0日	1日	3日	7日	14日	30日	62日	90日	120日	181日	269日	360日
総放射能												

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

各採取時期における水層および底質抽出物中の放射能化合物の同定・定量結果は次のとおりであった。

時 期	0日	1日	3日	7日	14日	30日	62日	90日	120日	181日	269日	360日

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

クロマフェノジド(P)の好気的水系中での想定代謝経路は、次のとおりである。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

5. 光分解

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

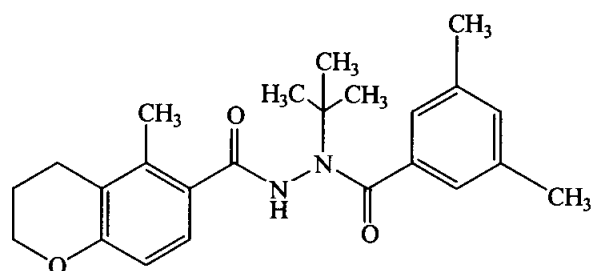
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

6. 土壌吸着試験

(資料No. 72)

試験機関：(財)日本食品分析センター
報告書作成年 1997年

供試化合物：
構造式；



化学名；*N'*-*tert*-ブチル-*N'*-(3,5-ジメチルベンゾイル)-5-メチル-6-クロマンカルボヒドラジド

純度；

供試土壌：

土壌の種類	水田土壌		畑地土壌		
	土壌番号	採取場所	土壌群名	土性	
土壌番号	No. 6	No. 8	No. 13	No. 14	
採取場所	植調研	植防高知	石川農試	植防牛久	
土壌群名	灰色低地土	沖積鈹質土	細粒グライ土	褐色火山灰土	
土性	軽埴土	軽埴土	軽埴土	シルト質埴壤土	
砂%	28.0	42.2	53.1	26.2	
シルト%	35.4	31.9	19.6	50.9	
粘土%	36.6	25.9	27.3	22.9	
有機炭素含有率%	2.60	1.21	1.02	3.30	
pH	H ₂ O	6.7	7.5	7.1	6.4
	KCl	6.0	6.5	5.8	6.9
陽イオン交換容量 C. E. C. me/100g	21.5	11.3	20.3	21.4	
リン酸吸収係数	820	390	720	2000	
粘土鈹物の種類	モンモリナイト	クロライト イライト	モンモリナイト カオリン鈹物	アロフェン パーミキュライト	
土壌含水比 %	4.6	1.5	3.5	12.9	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

試験方法：本試験は「OECD試験指針-106-吸着/脱着」に基づき実施した。

試験溶液調製；検体を0.01M塩化カルシウム溶液に溶解し、4濃度の溶液を調製した。

調製溶液	濃度(μg/ml)
A	0.6297
B	0.2867
C	0.1446
D	0.0570

- ① 吸着平衡試験；各試験土壌 5g(乾土換算)を量りとり、純水 5mlを加え室温で24時間放置し、平衡化した。これに調製溶液 B 20mlを加え、25℃で 8、16および24時間振とうし、遠心分離後、水相20mlを分取し、分析に供した。
各経過時間における水相濃度変化率を次式から求め、この変化率がすべての土壌で10%以内となった経過時間を吸着平衡時間とした。

$$\text{変化率(\%)} = \frac{[(n\text{回時の濃度}) - (n-1\text{回時の濃度})]}{(n-1\text{回時の濃度})} \times 100$$

- ② 吸着等温試験；各試験土壌 5g(乾土換算)を量りとり、純水 5mlを加え室温で24時間放置し、平衡化した。これに調製溶液 A、B、CおよびDをそれぞれ20ml加え、25℃で24時間振とうし、吸着平衡化させた。平衡化後、遠心分離し、水相20mlを分取し、分析に供した。水相濃度と遠心管内の水分量から水相に存在する検体量を算出し、初期添加量からこれを減じて土壌中濃度(吸着量)を算出した。
- ③ 物質収支(回収率)；物質収支は、吸着平衡後の水相および土壌の検体量を測定し、両者を加え、初期添加量で除して算出した。

結 果：

- ①平衡化時間；24時間

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

② 吸着等温試験；

土 壤 番 号 採 取 場 所 土 性	吸着指数 1 / n	吸着平衡 定 数 K ¹⁾	相関係数 r	有機炭素 含 有 量 OC %	有機炭素 吸着係数 Koc' ²⁾	土 壤 吸着率 %
No. 6 植調研 軽埴土	0.930	15.96	0.99637	2.60	614.0	81
No. 8 植防高知 軽埴土	0.968	6.553	0.98832	1.21	541.6	57
No. 13 石川農試 軽埴土	1.231	38.55	0.99599	1.02	3780	80
No. 14 植防牛久 シルト質埴壤土	0.956	7.80	0.99414	3.30	235.8	64

1) 1種類の土壌を用いて数種類の溶液濃度から求めた土壌吸着係数。

K : [$\mu\text{g/g}$] / [$\mu\text{g/ml}$]

2) $K_{oc}' = K \times 100 / OC\%$

土壌の有機炭素含有率(OC%)と吸着平衡定数(K)の相関係数は-0.52121と低く、OC%とKの間に相関は認められなかった。また、その他の土壌の性質(粘土含量、陽イオン交換容量、リン酸吸収係数およびpH)についても吸着平衡定数(K)との相関は認められなかった。

③ 物質収支；95.4~101.0%

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

7. 水中光分解試験

(資料No. 73)

試験機関：Corning Hazleton Inc.

[GLP対応]

報告書作成年 1997年

供試標識化合物：

構造式；

* 標識位置

化学名；*N'*-*tert*-ブチル-*N'*-(3,5-ジメチルベンゾイル)-5-メチル-6-クロマンカルボヒドラジド

比放射能；

放射化学的純度；

供試水：蒸留水；pH 5、7および9の緩衝溶液を供試した。

pH	緩衝溶液
5	0.01 mol 酢酸ナトリウム
7	0.01 mol 酢酸アンモニウム
9	0.01 mol ホウ酸ナトリウム

自然水；pH8.56の湖水

採取場所 Lake Mendota, Madison, Wisconsin (米国)

採取日 1995年8月31日

なお、供試水はいずれも滅菌後、試験に供した。

光源、光量：キセノンランプ (Hanau Suntest Unit, Lois P. Batson Company)

光学フィルターを用い、290nm未満の波長をカットした。

な、分光分布は太陽光とほぼ同様であり、光量は38 w/m²(波長範囲250~750nm)であった。

試験方法：¹⁴C標識クロマフェノジドを各供試水に0.5ppmの濃度で添加し、石英ガラスアンブルへ入れ、密封後、キセノンランプで照射した。試験温度は25℃とし、溶解補助剤としてアセトニトリルを使用した。

照射直前(0日)、照射後1、3、7、14、21および30日に試料を採取し、LSC、HPLCおよびTLCで分析を行った。なお、暗所対照区も設定した。

減期は照射時間と¹⁴C標識クロマフェノジドの残存量から回帰式を作成し、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

算出した。

結果：各供試水の各採取時期における放射能分布は次のとおりであった。

[pH 5]

時 期	0日 ¹⁾	1日	3日	7日	14日	21日	30日
親化合物(P)	100.0	101.1	91.1	61.7	25.3	15.0	5.0
総放射能							

¹⁾ 照射直前

[pH 7]

時 期	0日 ¹⁾	1日	3日	7日	14日	21日	30日
親化合物(P)	100.0	91.3	91.4	89.1	67.8	46.2	49.6
総放射能							

¹⁾ 照射直前

[pH 9]

時 期	0日 ¹⁾	1日	3日	7日	14日	21日	30日
親化合物(P)	100.0	94.1	93.0	75.2	64.2	51.5	43.2
総放射能							

¹⁾ 照射直前

[自然水]

時 期	0日 ¹⁾	1日	3日	7日	14日	21日	30日
親化合物(P)	100.0	97.9	77.6	76.1	48.1	31.8	20.2
総放射能							

¹⁾ 照射直前

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

クロマフェノジド(P)の推定半減期は次のとおりであった。

供試水	光照射区(太陽光 ¹⁾)	暗所対照区
pH 5	5.6日 (2.7日)	分解せず
pH 7	26.1日 (12.4日)	分解せず
pH 9	24.4日 (11.6日)	分解せず
自然水	12.6日 (6.0日)	分解せず

¹⁾ 北緯35度 4-6月の太陽光での換算値(申請者算出値)。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

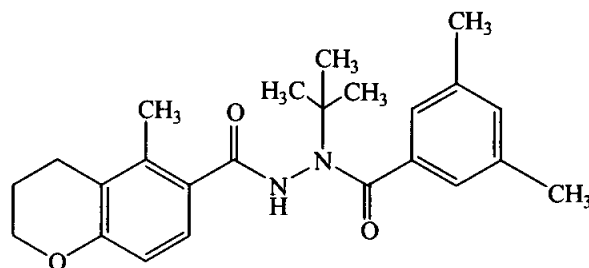
8. 加水分解試験

(資料No. 74)

試験機関：日本化薬(株)
報告書作成年 1995年

供試標識化合物：

構造式；



化学名；*N'*-*tert*-ブチル-*N'*-(3,5-ジメチルベンゾイル)-5-メチル-6-クロマンカルボヒドラジド

純度；

供試水溶液：

pH	緩衝溶液
4.0	0.05 mol 酢酸緩衝液
6.8	0.05 mol リン酸緩衝液
8.9	0.05 mol ほう酸緩衝液

試験方法：OECDテストガイドライン 111 法「加水分解」に準じ実施した。

各pHにおけるクロマフェノジド(P)の試験濃度を約0.5 ppmとし、50°Cの恒温槽に5日間保管した。各pHにおける初期濃度と5日後の濃度をHPLCで分析を行い分解率を算出した。

結果：各pHにおける分解率は5%未満であった。

pH	初期濃度 (mg/L)	5日後 (mg/L)	分解率 (%)
4.0	0.497	0.486	2.2
6.8	0.489	0.481	1.6
8.9	0.503	0.487	3.1

代謝分解のまとめ

クロマフェノジド(P)の動物、植物、土壌および光における代謝、分解、残留の要約ならびに代謝経路および代謝分解の概要表を以下に示す。

動物代謝

クロマフェノジド(P)のラットからの排泄は速やかで、投与後 24 時間以内に投与放射能の 80%以上が糞中に排泄された。投与後 168 時間にラット体内に残留する放射能は投与放射能の 0.15%以下であった。主排泄経路は糞中であり、尿中には投与後 168 時間で投与放射能の 3%以下が排泄されたのみであった。なお、クロマフェノジド(P)の吸収率は低用量群で 50%、高用量群で 2%であると考えられる。

組織内分布放射能は経時的に速やかな減少を示し、投与後 168 時間ではいずれの組織においても検出限界程度または検出限界以下であり、反復投与においてもクロマフェノジド(P)には蓄積性がないことが認められた。

血中および血漿中濃度では、最高濃度は投与後 4 時間以内に認められ、投与後 48 時間には検出限界以下となり、速やかな消失を示した。

植物代謝

水稻、大豆およびりんごにクロマフェノジド(P)を散布したところ、可食部に残留する放射能濃度はいずれもわずかであり、大豆では可食部に放射能は検出されなかった。

また、りんごを用いて散布部位から無散布部位への移行性を検討したが、移行性は認められなかった。

土壌代謝、水系代謝

クロマフェノジド(P)の動植物等における代謝分解経路図

[凡例]

A : 動物

() : 推定化合物

* 標識位置

P : 植物

S : 土壌

W : 水系

L : 光

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社及び三井化学アグロ株式会社にある。

(附) クロマフェノジドの研究開発年表