

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

(12) 繁殖性に及ぼす影響及び催奇形性

① ラットを用いた2世代繁殖試験

(資料 No.18)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1990年

検体の純度：

試験動物：CrI：CD BRラット、1群雌雄各25匹、投与開始時6週齢
(1988年1月18日～1988年11月3日)

試験期間：P1世代；投与開始からF1児離乳後4週までの21週間
F1世代；離乳時からF2児離乳後5週までの21週間

方法：検体0、8、80及び800ppm *を含有した飼料を自由に摂取させた。検体の混入した飼料は2週間に1回調製した。なお、飼料に添加する際、検体をアセトンに溶かして行った。

* - 検体摂取量をほぼ一定にするため、投与1～2週及び3～4週では投与量をそれぞれ4、40、400ppm及び5.6、56、560ppmに調製した。

方法及び試験項目：概要を153頁の表にまとめた。

一般状態及び死亡率；全動物の全検査時期に一般状態及び生死を毎日観察した。

交配及び妊娠の確認；交配は雌雄1対1で同居させ、翌朝陰内又はケージの下に敷いた吸取紙の上の膣栓により交尾を確認した。10日間経っても交尾の徴候の認められなかった雌については、同じ群内の他の雄と最高11日間同居させた。

繁殖性に関する指標；交配、妊娠、出産、哺育及び離乳時期の観察に基づき、次の指標を算出した。

$$\text{交尾率 (\%)} = \frac{\text{交尾を認めた雌数}}{\text{交配に用いた雌数}} \times 100$$

$$\text{妊娠率 (\%)} = \frac{\text{妊娠雌数}}{\text{交配を認めた雌数}} \times 100$$

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

$$\text{出産率 (\%)} = \frac{\text{1匹以上の生存児を出産した雌数}}{\text{妊 娠 雌 数}} \times 100$$

$$\text{生存率 (\%)} = \frac{\text{生後4日の生存児数}}{\text{生産児数}} \times 100$$

$$\text{哺育率 (\%)} = \frac{\text{離乳時生存児数}}{\text{生後4日調整後の生存児数}} \times 100$$

臓器重量；P及びF1世代のすべての親動物を対象として睾丸、卵巣、甲状腺／上皮小体、副腎、肝の重量を測定し、対体重比も算出した。

肉眼的病理検査；P及びF1世代のすべての親動物を対象として検査した。さらに、離乳前に死亡したり、哺育4日目に選抜されなかったり、または継代用以外のF1及びF2の児動物について奇形の有無を含めて検査した。

病理組織学的検査；P及びF1世代の親動物のうち、対照群及び800ppm投与群の全動物並びに途中死亡及び切迫殺動物を対象として、重量測定臓器を含め、下垂体、精巢上体、前立腺、精のう、凝固腺、精巢、子宮、膈、子宮頸管及び肉眼的病変について病理標本を作成し、検鏡した。

なお、P及びF1雌雄の肝及び甲状腺、P雌及びF1雌雄の副腎並びに肉眼的病変については、より低用量群も検査した。

雄の繁殖機能；P世代の雌の投与終了後に800ppm投与群で繁殖に対する影響が認められた。

この繁殖の影響が親動物雄に起因するかどうか検討するために、新たに対照群及び800ppm投与群の雄を未投与の雌と1対1で同居させて交配した。

母動物は妊娠0、7、14及び21日に体重測定及び症状観察を行い、自然分娩させた。

母動物は分娩後0及び4日に体重測定及び症状観察を行った後、屠殺した。

児動物については生存児数、死産児数、性別、生存率、一般状態及び体重（哺育0及び4日）を調べた後、哺育4日に屠殺した。

世代	期間 (週間)	作業手順	試験項目
P	生育 (10週)		体重、摂餌量を週1回測定。 一般状態を毎日観察。
	交配 (3週)	雌雄1対1で交配。交尾は膣栓で確認 (妊娠0日)。	交配状況の観察。
	妊娠 (3週)		妊娠 0、7、14及び21日目に体重及び摂餌量を測定。
	出産	----- 出産後4日目に各同腹児数を雌雄各4匹に調整 (不可能な場合は残りの児より無作為に選抜)。	出産状況の観察。 生産児数・死産児数、性別、外表異常、一般状態を観察。
	哺育 (3週)		出産 0、7、14、21日目に母動物の体重及び摂餌量を測定。 哺育 0、7、14及び21日目に生存児数、児体重測定。途中死亡及び4日目淘汰児について肉眼的病理検査。
	-----	離乳	----- 継代用の各群雌雄各25匹ずつ各腹から雌雄各1匹無作為に選抜。
F1	生育 (10週)		
	交配 (3週)	(P世代に準ずる)	(P世代に準ずる)
	妊娠 (3週)		(P世代に準ずる)
	出産	-----	(P世代に準ずる)
F2	哺育 (3週)	(P世代に準ずる)	
	-----	離乳	----- (F1世代に準ずる) すべての児動物について肉眼的病理検査。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

結 果：
親動物；

世 代			親：P 児：F1				親：F1 児：F2				
投 与 量 (ppm)			対照	8	80	800	対照	8	80	800	
動 物 数	雄		25	25	25	25	25	25	25	25	
	雌		25	25	25	25	25	25	25	25	
一 般 状 態											
死 亡 数	雄		1	1	0	0	0	0	4	0	
	雌		0	1	0	4	0	0	0	3	
体 重 変 化						雌：増加抑制 (生育～ 哺育期間)				雄：増加抑制 (生育期間) 雌：増加抑制 (生育～ 哺育期間)	
摂 餌 量						雌：減少 (生育～ 哺育期間)				雄：減少 (生育期間) 雌：減少 (生育～ 哺育期間)	
検体摂取量 (mg/kg/日)	生 育	雄	0	0.6	6.1	59.4	0	0.6	5.8	61.3	
		雌	0	0.7	6.9	68.0	0	0.6	6.4	66.4	
	妊 娠	雌	0	0.5	5.0	51.1	0	0.5	5.0	50.9	
		雌	0	1.0	10.8	92.9	0	1.2	12.3	113.4	
交 尾 率 (%)			100	100	100	100	100	100	100	100	
妊 娠 率 (%)			100	100	100	100	100	100	100	100	
出 産 率 (%)			84	88	88	40 * a	88	76	84	19 * a	
分娩時生存数			21	22	22	13 * a	22	19	21	5 * a	
分娩しない妊娠動物数			0	0	0	8	0	0	0	13	
生存児を分娩しない雌数			0	0	0	3	0	0	0	1	
妊 娠 期 間 (日)			22.2	22.2	22.0	22.8 * b	22.1	22.3	22.1	22.2	
臓器重量	甲状腺/ 上皮小体	絶対重量	雄			↑ 116					
		対体重比	雄			↑ 117				↑ 126	
	副 腎	対体重比	雌			↑ 117				↑ 119	
		肝	絶対重量	雄		↑ 111	↑ 129				
	雌					↑ 121			↑ 113	↑ 117	
	肝	対体重比	雄		↑ 108	↑ 130				↑ 120	
		雌				↑ 128			↑ 108	↑ 132	
	辜 丸 卵 巢	対体重比	雄								↑ 116
雌										↑ 125	
肉眼的病理検査											
病 理 組 織 学 的 検	甲状腺	ろ胞細胞肥大	雄	4	4	5	17	6	9	4	14
			雌	1	3	4	10	2	1	0	8
肝	副 腎	球状帯肥大	雌	7	6	7	19	7	9	7	15
			小葉中心性 肝細胞肥大	雄	0/25	0/25	0/25	25/25	1/25	0/25	0/25
	小葉中心性及 び小葉中間性 肝細胞空胞化	雌		0/25	0/25	0/25	20/25	0/25	0/25	0/25	18/21
		雄	8/25	6/25	7/25	22/25	4/25	1/25	4/25	18/21	
雌	3/25	0/25	0/25	17/25	0/25	1/25	1/25	19/21			

(注) 空欄は特記すべき変化なし * : 対照群に対して統計学的に有意差あり (P < 0.05)
a : Fisherの直接確率計算法 b : Dunnettのt検定
c : 表中の数値は、変動の目安として群平均値の対照群に対する変動率 (%) を表したもの
↑ : 対照群に対して統計学的に有意差あり (P < 0.05) Dunnettのt検定

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

児動物；

世 代		親 : P 児 : F1				親 : F1 児 : F2			
投与量 (ppm)		対照	8	80	800	対照	8	80	800
動物数 雄/雌		25/25	25/25	25/25	25/25	25/25	25/25	25/25	25/25
検査腹数		21	22	22	10	22	19	21	4
産児総数		313	279	296	101	279	263	294	38
産児総数/腹		14.9	12.7	13.5	10.1 b	12.7	13.8	14.0	9.5
生存児数		311	279	294	84	278	259	288	35
死産児数		2	0	1	12 a	1	4	6	3 a
生後 4日	生存児数	302	271	289	71	274	254	285	35
	生存率 (%)	97	97	98	85 a	99	98	99	100
離乳 時	生産存数	166	170	167	54	168	149	167	26
	生存率 (%)	99	100	99	100	98	99	98	100
生 産 児 数 / 腹	0日	14.8	12.7 b	13.4	8.4 b	12.6	13.6	13.7	8.8
	4日調整前	14.4	12.3 b	13.1	7.9 b	12.5	13.4	13.6	8.8
	4日調整後	8.0	7.7	7.7	6.0	7.8	7.9	8.1	6.5
	7日	8.0	7.7	7.7	6.0 b	7.7	7.9	8.0	6.5
	14日	7.9	7.7	7.6	6.0	7.7	7.8	8.0	6.5
	21日	7.9	7.7	7.6	6.0	7.6	7.8	8.0	6.5
生存 児 体重 (g) / 腹	0日	6.1	6.6	6.5	5.7	6.4	6.8	6.5	6.7
	4日調整前	10.0	11.1	10.8	9.5	10.9	11.1	11.1	11.6
	4日調整後	10.0	11.0	10.7	9.5	10.9	11.2	11.1	11.6
	7日	16.4	17.3	17.2	14.3	17.1	16.7	17.0	16.3
	14日	33.6	34.0	34.6	26.9 c	33.7	34.3	35.1	29.7
	21日	49.0	50.5	51.6	40.3 c	51.9	52.9	53.6	46.0
性比 d (%)	0日	51	53	48	61	47	48	47	46
	21日	48	48	49	61	49	49	51	42
肉眼的病理検査						銷肛及 び無尾 (1例)			

(注) 空欄は特記すべき変化がないことを示す。

a : 対照群に対して統計学的に有意差あり (P < 0.05) Fisherの直接確率計算法

b : 対照群に対して統計学的に有意差あり (P < 0.05) Man-whitneyのU検定

c : 対照群に対して統計学的に有意差あり (P < 0.05) Dunnettのt検定

d : 雄生存児数/総生存児数

雄の繁殖機能；

	投 与 量 (ppm)		対 照	雄 (800) / 雌 (0)
	動 物 数			
親		雄	20	22
		雌	20	22
動	一 般 状 態			
	死 亡 数	雄	0	0
雌		0	0	
物	体 重 変 化			
	妊 娠 率 (%)		100	100
動	分 娩 し な い 妊 娠 動 物 数		4	1
	検 査 腹 数		16	21
親	産 児 総 数		210	309
	産 児 総 数 / 腹		13.1	14.7
動	生 存 児 数		209	308
	死 産 児 数		1	1
動	生 後 4 日	生 存 児 数	205	295
		生 存 率 (%)	98	96
物	生 産 児 数 / 腹	0 日	13.1	14.7
		4 日	12.8	14.0
動	生 存 児 体 重 (g) / 腹	0 日	6.5	6.3
		4 日	10.8	10.2
親	性 比 a (%)	0 日	52	45
		4 日	53	46

(注) 空欄は特記すべき変化なし a : 雄生存児数 / 総生存児数

親動物に対する毒性；

いずれの群でもP及びF1動物とも生育期間中に投与に関連のある死亡及び毒性症状は認められなかった。投与に関連する所見として800ppm投与群のP及びF1で分娩時死亡数の増加が認められた。

雌では、800ppm投与群のP及びF1動物で生育・妊娠・哺育期間を通じて投与に関連のある体重増加抑制及び摂餌量の減少が見られた。

一方、雄では生育期間に800ppm投与群のF1動物にのみ同様な所見が見られた。

P動物において、80ppm投与群雄にみられた肝の絶対重量の有意な増加は、この群の最終体重が比較的大きく、また対体重比に増加がみられなかったことから、投与が原因とは考えられなかった。

さらに、8ppm投与群雄にみられた肝の対体重比の有意な増加は80ppm投与群で同じ所見がないことから、投与が原因とは考えられなかった。

F1動物において、80ppm投与群雌にみられた肝の絶対重量及び対体重比の増加は、肝臓に組織学的変化がみられないことから、投与が原因とは考えられなかった。また、800ppm投与群雌雄にみられた生殖腺の対体重比の増加は精巣や卵巣に組織学的変化がみられないことから、投与に関連のある変動ではなく、最終体重の減少が原因と考えられた。

800ppm投与群において、投与に関連のある組織学的変化が雌雄の肝及び甲状腺並びに雌の副腎に認められ、これらの発生頻度及び程度はPとF1世代間で概ね同等であった。

繁殖に対する影響；

800ppm投与群のP及びF1雌動物で投与に関連のある繁殖能力並びに児に対する変化が認められた。得られた所見は両世代ともほぼ同様に、分娩しない雌数の増加、生存児を分娩しない雌数の増加、死産児数の増加、産児総数の減少、腹当りの生存児数の減少並びに生存率及び児動物の体重減少（F1児動物のみ）が認められた。

生後0及び4日に8ppm投与群でみられた腹当りの生存児数の有意の減少は80ppm投与群と同様の所見がなかったことから、投与が原因とは考えられなかった。

雄の繁殖機能；

対照群及び800ppm投与群の雄と未投与の雌を交尾させた2回目の交配において、800ppm投与群の雄の繁殖能力に投与の影響は認められなかった。

対照群雄と交配した未投与の雌及び800ppm投与群雄と交配した未投与の雌の間で一般状態、妊娠及び哺育期間の体重、産児総数、生存児数、児の生存率、児の体重及び性比に有意な差は認められなかった。

以上の結果から、2世代にわたって本剤を飼料中に混入した場合、800ppm投与群親動物に死亡、体重増加抑制、摂餌量の減少並びに肝、甲状腺及び副腎の重量増加と病理組織学的変化が認められた。加えて、800ppm投与群の雌動物において繁殖に対する悪影響が認められた。

したがって、無毒性量は親動物及び児動物に対して80ppm（P；雄 6.1 mg/kg/day、雌 6.9 mg/kg/day、F1；雄 5.8 mg/kg/day、雌 6.4 mg/kg/day）であると判断される。繁殖については、80ppmで影響がなかった。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

② ラットにおける催奇形性試験

(資料 No.19)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1988年

検体の純度：

試験動物：CrI：CD BR系妊娠雌ラット（開始時10～11週齢）、1群25匹

試験期間：投与期間10日間

方法：検体を0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し、0、30、75及び150mg有効成分/kg投与レベルで妊娠6日目から15日目までの10日間、毎日1回経口投与した。対照群には、0.5%メチルセルロース水溶液を同様に投与した。交配は、雌雄1対1で一晩行った。膈内又はケージの下の吸湿紙上に膈栓が認められた日を妊娠0日とした。

試験項目：

母動物；一般状態及び生死を毎日午前と午後2回観察し、妊娠0、6、8、10、13、16及び20日目に体重を測定した。

妊娠20日目に帝王切開し、妊娠子宮重量を測定した。さらに、生存胎児、死亡胎児、早期吸収胚、後期吸収胚の数及び子宮内の位置を記録し、着床数及び黄体数を検査した。途中死亡動物及び妊娠20日目の全生存動物について剖検した。

胎児；性別、体重及び外表異常の観察を行った。すべての胎児については骨格標本を作成し、骨格異常の有無を検査し、各同腹仔群の約1/2の胎児については軟組織異常の有無を検査した。

なお、これらの異常についてそれぞれ奇形と変異に分類し、さらに変異を発生変異と発育遅延に分類した。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

結 果：奇形、変異及び遅延に関する要約は次頁の表に示した。

投与量 (mg/kg/日)		0	30	75	150	
1群当り動物数		25	25	25	25	
妊 娠 数		24	22	23	23	
流 産 数		0	0	0	0	
早 産 数		0	0	0	0	
母 一 般 状 態	b 削 瘦 (妊娠6~15日)	0	0	0	5 (26) * c	
	脱 毛 (妊娠6~15日)	0 (0)	0 (0)	5 (72) * c	11 (188) * c	
	(妊娠16~20日)	1 (5)	1 (5)	5 (25)	10 (50) * c	
	糞量減少 (妊娠6~15日)	0	8 (16)	20 (136) * c	25 (276) * c	
死 亡 数		0	0	0	1 a	
動物 体 重 増 加 量 (g) (妊娠6~16日)		56	57	42 * d	29 * d	
剖 検 所 見						
物 所 見	着 床 所 見	検査母動物数	24	22	23	21
	黄体数/腹	18.5	18.1	16.8	15.8 * e	
	着床数/腹	15.6	15.3	13.7 * e	13.9 * e	
	早期吸収胚数/腹	0.8	0.5	1.0	2.4 * e	
	後期吸収胚数/腹	0.0	0.0	0.3	0.9 * e	
	総吸収胚数/腹	0.8	0.6	1.3	3.3 * e	
	吸収胚数/着床数	0.05	0.04	0.09	0.24 * f	
胎 児 動 物	生存胎児数/腹 (雌/雄)	14.8 (8.2/6.6)	14.7 (7.6/7.1)	12.5 * e (6.1 * e/6.4)	10.6 * e (4.9 * e/5.7)	
	生存胎児数/着床数	0.95	0.96	0.91	0.76 * f	
	生存雄胎児数/着床数	0.424	0.465	0.467	0.410	
	死亡胎児数	0	0	0	0	
	平均体重 (g)	3.5	3.6	3.4	3.0 * e	

空欄は特記すべき変化なし

* : 対照群に対して統計学的に有意差あり (P < 0.05)

a : 誤投与による死亡

b : 発生動物数 (総発生頻度)

c : Fisherの直接確率計算法

d : Dunnett検定

e : Mann-Whitneyの U検定

f : Dunnettの t 検定

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

投与量 (mg/kg/日)		0	30	75	150					
1群当り動物数		25	25	25	25					
検査腹数		24	22	23	21					
検査胎児数：外 表		355	324	286	222					
軟組織		186	170	153	127					
骨 格		354	322	285	218					
胎	検 査 項 目	胎児数	腹数	胎児数	腹数	胎児数	腹数	胎児数	腹数	
	外 表：臍帯ヘルニア	0	0	0	0	1	1	0	0	
児	全身性浮腫	0	0	0	0	0	0	1	1	
	軟組織：1型右胸心	1	1	0	0	0	0	0	0	
	奇 大血管、解離性動脈瘤	2	2	0	0	2	2	0	0	
	心膜浮腫	0	0	0	0	0	0	1	1	
	右心症	0	0	0	0	0	0	2	2	
	骨 格：胸椎弓の癒合	0	0	0	0	0	0	1	1	
	肩甲骨の短縮	0	0	0	0	0	0	1	1	
	肋骨の癒合	1	1	0	0	0	0	0	0	
	大腿骨の短縮	0	0	0	0	0	0	1	1	
	大腿骨の湾曲	0	0	0	0	0	0	1	1	
	変	外 表	1	1	1	1	1	1	0	0
	異	軟組織	0	0	4	4 *e	7	5 *e	6	5 *e
	動	骨 格：	7	5	10	8	14	7	25	10
(痕跡状第14肋骨)		(4)	(2)	(5)	(3)	(11)	(6)	(22)	(9) *e	
遅	外 表／軟組織	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	
	骨 格：	49	19	58	17	26	10 *e	47	17	
	(舌骨の未骨化)	(28)	(15)	(26)	(12)	(1)	(1) *e	(1)	(1) *e	
	延 (胸骨分節の部分骨化/未骨化)	(3)	(3)	(6)	(4)	(13)	(9) *e	(31)	(12) *e	
物	(恥骨の部分骨化/未骨化)	(4)	(3)	(20)	(6)	(10)	(4)	(15)	(8) *e	
	すべての奇形の合計	4	3	0	0	3	3	4	4	
すべての発生変異の合計		8	6	15	10	21	11	31	15	
すべての発育遅延の合計		49	19	58	17	26	10	47	17	
すべての変異の合計		57	20	72	20	42	16	72	20	
胎	影響の受けた 胎児の腹ごと の割合 (%)	奇 形	1.08		0.00		1.06		1.90	
		発生変異	2.27		4.76		7.29		14.83 *e	
		発育遅延	13.61		17.76		9.72 *e		21.31	
		変異の合計	15.88		22.20		15.38		33.39	

*：対照群に対して統計学的に有意差あり (P<0.05) e：Mann-whitneyのU検定

認められた奇形の所見は、すべて表中に記載した。

変異及び遅延については、統計学的有意差が認められた所見のみ表中に記載した。

母動物の毒性；30mg/kg投与群でみられた糞量減少の増加は散発的であり、8匹中7匹では投与期間中1日しか発生せず、またこれらの動物で他の症状、体重への影響が認められないことから、投与に関連したものは考えられなかった。

75及び150mg/kg投与群で投与に関連した脱毛、糞量減少、母動物の体重増加抑制が認められた。さらに、150mg/kg投与群の数匹で消瘦も認められた。

胚・胎児毒性；150mg/kg投与群で投与に関連した早期吸収胚数、後期吸収胚数及び総吸収胚数の増加とこれに対応する腹当りの生存胎児数の減少が認められた。

さらに、吸収胚の着床数に対する割合及び生存胎児数の着床数に対する割合にも統計学的有意差（それぞれ、増加及び減少）が認められた。

また、150mg/kg投与群で雌雄胎児の平均体重が有意に低下した。

1)妊娠6日目からの検体投与が妊娠0日に形成される黄体数に悪影響を及ぼすとは考えられず、また全ての投与群における腹当りの黄体数は、この系統のラットの歴史的背景データ^{a)}(14.9~18.5)の範囲内であったことから、75及び150mg/kg投与群でみられたこの減少は、偶発的な所見で投与との関連はないと考えられた。

2)ラットでは、排卵から着床までの期間が約6日であることから、妊娠6日目から投与を開始した本試験における75mg/kg以上の投与群で認められた着床数の減少は、検体投与による影響というよりも自然発生的な低値であると考えられる。

3)生存胎児数の着床数に対する割合が150mg/kg投与群で有意に減少したが、対照群、30及び75mg/kg投与群との間では同等であったことから、75mg/kg投与群で認められた生存胎児数の減少は、黄体数及び着床数の低値に起因した自然発生的な事象であると申請者は考える。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

奇形；対照群と投与群の間で外表、内臓及び骨格奇形の種類や発生頻度に投与に関連した増加は認められなかった。

発生変異；検体投与群でみられた発生上の内臓変異を有する総腹数の増加は用量が増加しても頻度がほぼ一定で、対照群の頻度が24腹中0腹と通常よりも低く、さらに個々の変異に用量増との関連性がないことから、投与に関連があるとは考えられなかった。

150mg/kg投与群で投与に関連した痕跡状の第14肋骨と影響を受けた胎児の腹ごとの割合の平均値に投与に関連した増加がみられた。

発育遅延；150mg/kg投与群で恥骨の部分骨化又は未骨化の増加が、75及び150mg/kg投与群で胸骨分節の部分骨化又は未骨化の増加がみられた。

30mg/kg投与群でみられた恥骨の部分骨化又は未骨化の増加は、これらの変異数20のうち10は2腹に由来しており、また、75mg/kg投与群でも恥骨の変異が増加しなかったことから、投与に関連したものとは考えられなかった。

対照群と30mg/kg投与群の間では、発生上の変異及び発育遅延による変異の種類や発生頻度はほぼ同様であった。

75mg/kg投与でみられた発育遅延による骨格変異を有する胎児総数又は影響を受けた胎児の腹ごとの割合の減少は偶発的な所見であった。

以上の結果より、本剤を妊娠ラットに投与したときの母動物及び胚・胎児における無毒性量は30mg/kgであった。また、最高投与量の150mg/kg/dayでも胎児に対して催奇形性を及ぼさないと判断される。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

③ ウサギにおける催奇形性試験

(資料 No.20)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1989年

検体の純度：

試験動物：ニュージーランドホワイト種妊娠ウサギ（6カ月齢）、1群21匹

試験期間：投与期間13日間

方法：検体を0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し、0、10、30及び60mg有効成分/kgの投与レベルで妊娠7日から19日目までの13日間、毎日1回経口投与した。対照群には、0.5%メチルセルロース水溶液を同様に投与した。人工受精日を妊娠0日とした。

試験項目：

母動物；一般状態及び生死を毎日午前と午後2回観察し、妊娠0、7、9、11、14、17、20及び29日目に体重を測定した。摂餌量は毎日測定した。妊娠29日目に帝王切開し、妊娠子宮重量を測定した。さらに、生存胎児、死亡胎児、早期吸収胚、後期吸収胚の数及び子宮内の位置を記録し、着床数及び黄体数を検査した。途中死亡動物及び妊娠29日目の全生存動物について剖検した。

胎児；性別、体重及び外表異常の観察を行った。

すべての胎児について、骨格異常及び軟組織異常の有無を検査した。

なお、これらの異常についてそれぞれ奇形と変異に分類し、さらに変異を発生変異と発育遅延に分類した。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

結 果：奇形、変異及び遅延に関する要約は次頁の表に示した。

投与量 (mg/kg/日)		0	10	30	60	
1群当り動物数		21	21	21	21	
死 亡 数		1 a	0	0	3 a	
妊 娠 数		20	19	18	19	
流 産 数		0	0	0	6 * c,d	
母 一 般 状 態	食 欲 低 下	妊娠 7~19日	3 (23)	2 (8)	8 (66)	20 (353) *d
		妊娠20~29日	2 (8)	2 (3)	3 (11)	17 (94) *d
	赤 色 分泌	妊娠 7~19日	0	3 (4)	0	19 (206) *d
		妊娠20~29日	0	1 (1)	0	14 (48) *d
	軟 便	妊娠 7~19日	3 (38)	5 (16)	10 (56)	10 (72) *d
	糞 量 減 少	妊娠 7~19日	4 (21)	1 (9)	9 (26)	19 (353) *d
		妊娠20~29日	6 (14)	8 (17)	8 (73)	15 (52) *d
	無 糞	妊娠 7~19日	0	0	1 (3)	6 (15) *d
		妊娠20~29日	0	0	1 (7)	11 (47) *d
	補正体重 (g) e		3545.9	3674.2	3570.6	3294.0 *f
補正体重変化量 (g) g		-102.4	15.5	-81.1	-368.0 *f	
摂 餌 量 (g) h		161.7	165.8	136.2 *f	176.1	
剖 検 所 見						
動 物 着 床 所 見	検査母動物数		19	18	18	16 i
	胚が全部吸収された腹数		0	0	0	15 *d,i
	生存胎児を有する 母動物数		19	18	18	1 *d
	黄体数/腹		9.1	9.4	10.0	8.0
	着床数/腹		7.3	7.2	7.3	9.0
	早期吸収胚数/腹		0.3	0.2	0.1	1.0
	後期吸収胚数/腹		0.1	0.0	0.1	0.0
	総吸収胚数/腹		0.4	0.2	0.2	1.0
胎 児 動 物	生存胎児数/腹 (雌/雄)		6.9 (3.5/3.4)	6.9 (3.1/3.8)	7.2 (3.8/3.3)	8.0 (5.0/3.0)
	死亡胎児数		0	0	0	0
平均体重 (g)		45.8	48.2	45.3	48.5	

空欄は特記すべき変化なし

* : 対照群に対して統計的に有意差あり (P<0.05)

a : 誤投与による1匹の死亡を含む。

b : 発生動物数 (総発生頻度)

c : 切迫屠殺した1匹を含む。

d : Fisherの確率検定

e : 最終体重-子宮重量

f : Dunnett検定

g : 補正体重-妊娠0日の体重

h : 妊娠7~20日で算出

i : 流産した5匹を含む。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

投与量 (mg/kg/日)		0	10	30	60					
1群当り動物数		21	21	21	21					
検査腹数		19	18	18	1					
検査胎児数		132	125	129	8					
検査項目		胎児数	腹数	胎児数	腹数	胎児数	腹数	胎児数	腹数	
胎	外 表	頭部、脳瘤	1	1	0	0	0	0	0	0
		口、無口症	0	0	0	0	0	0	1	1*j
		頭部の非対称	0	0	0	0	0	0	1	1*j
		全身水腫	0	0	1	1	0	0	0	0
		開存性鼻孔軟	0	0	0	0	0	0	1	1*j
	奇 軟 組 織	下顎下唾液腺欠損	0	0	0	0	0	0	1	1*j
		小眼球症	0	0	0	0	0	0	1	1*j
		側脳室の拡張	1	1	0	0	0	0	0	0
		心房の拡大	0	0	1	1	0	0	0	0
		心室の薄膜	0	0	1	1	0	0	0	0
形 骨 格	不完全な下顎骨	0	0	0	0	0	0	1	1*j	
	鼻骨の小型化	0	0	0	0	0	0	1	1*j	
	頬骨の無発生	0	0	0	0	0	0	1	1*j	
	前頭骨の無発生	0	0	0	0	0	0	1	1*j	
	頭頂骨の無発生	0	0	0	0	0	0	1	1*j	
	胸骨分節の癒合	1	1	0	0	0	0	1	1	
	肋骨の癒合	0	0	0	0	1	1	0	0	
変 異	外 表	1	1	0	0	0	0	0	0	
	軟 組 織	0	0	1	1	2	2	0	0	
	骨 格	1	1	0	0	1	1	1	1	
遅 延	外 表	0	0	0	0	0	0	0	0	
	軟 組 織	0	0	0	0	0	0	0	0	
	骨 格	21	11	22	9	23	10	0	0	
偶発的骨格異常：過剰第1腰肋		91	19	92	18	102	16	8	1	
すべての奇形の合計		2	2	1	1	1	1	1	1	
すべての発生変異の合計		2	2	1	1	3	3	1	1	
すべての発生遅延の合計		21	11	22	9	23	10	0	0	
すべての変異の合計		21	11	23	9	25	11	1	1	

* : 対照群に対して統計学的に有意差あり (P<0.05) j : Mann-whitneyのU検定

認められた奇形の所見は、すべて表中に記載した。

変異及び遅延については、統計学的有意差が認められた所見のみ表中に記載した。

母動物の毒性；

60mg/kg投与群において、2例の死亡、軟便又は糞量の減少を伴う食欲低下、無糞及び赤色分泌物の発生頻度の増加、補正体重及び補正体重変化量の減少、並びに流産の増加が認められた。摂餌量は生存し、生存胎児を有する母動物数が1匹であったため、対照群との間で正確に比較することは出来なかったが、21匹中19匹は投与期間の終りの8日間に餌を食べなくなった。

さらに、60mg/kg投与群で流産の増加が認められた。

一方、30mg/kg投与群においても、軟便又は糞量の減少を伴う食欲低下及び摂餌量の減少が認められた。

胚・胎児毒性；

60mg/kg投与群では、胚が全部吸収された腹数が非常に多い（10腹）ことから、胚-胎児の死亡が増加した。

胎児体重は対照群と10又は30mg/kg投与群の間ではほぼ同様であった。

60mg/kg投与群では、生存胎児数が8匹のみのため、意味のあるデータは得られなかった。

60mg/kg投与群については帝王切開時の検査胎児数が8匹のみであり、奇形及び変異に関してこの限られたデータから結論を出すことはできなかった。

奇形；30mg/kg以下の投与群では外表、内臓及び骨格奇形の種類や発生頻度に投与に関連のある増加は認められなかった。

変異；30mg/kg以下の投与群では発生変異及び発育遅延による変異の種類及び発生頻度は対照群と投与群との間でほぼ同様であった。

対照群を含む全群で腰肋の発生頻度が非常に高かったが、これは偶発的な投与に無関係な所見と考えられた。

以上の結果から、本剤を妊娠ウサギに投与したときの母動物における無毒性量は10mg/kg/dayであった。胚・胎児毒性に対する無毒性量は30mg/kg/dayであった。また、30mg/kg以下の投与レベルでは胎児に対して催奇形性を及ぼさないと判断される。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

④ ウサギにおける催奇形性試験

(資料 No.21)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：2000年

検体の純度：

試験動物：ニュージーランドホワイト種妊娠ウサギ（5.5～6ヵ月齢）、1群21匹

試験期間：投与期間13日間

方法：検体を0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し、0、15及び45mg有効成分/kgの投与レベルで妊娠7日から19日目までの13日間、毎日1回経口投与した。
対照群には、0.5%メチルセルロース水溶液を同様に投与した。
繁殖業者にて自然交配して妊娠を確認したウサギを購入し、妊娠1日又は2日に本試験機関で受領した。

試験項目：

母動物：一般状態及び生死を試験期間中は午前中、さらに投与期間中は午後にも観察した。妊娠7、9、11、14、17、20及び29日目に体重を測定した。妊娠0日の体重は繁殖業者のデータを利用した。摂餌量は毎日測定した。妊娠29日目に帝王切開し、妊娠子宮重量を測定した。さらに、生存胎児、死亡胎児、早期吸収胚、後期吸収胚の数及び子宮内の位置を記録し、着床数及び黄体数を検査した。
途中死亡動物及び妊娠29日目の全生存動物について剖検した。

胎児：性別、体重及び外表異常の観察を行った。
すべての胎児について、骨格異常及び軟組織異常の有無を検査した。
なお、これらの異常についてそれぞれ奇形と変異に分類した。

結果：奇形及び変異に関する要約は次頁の表に示した。

投与量 (mg/kg/日)		0	15	45		
1群当り動物数		21	21	21		
死亡数		0	1 a	1		
妊娠数		20	20	20		
流産数		0	0	1		
早産数		0	0	1		
母	一般状態	b 糞量 妊娠 7~19日	0	1 (6)	5 (31)	
		減少 妊娠20~29日	0	3 (4)	3 (9)	
		無糞 妊娠 7~19日	0	0	2 (3)	
		無糞 妊娠20~29日	0	0	3 (13)	
	補正体重 (g) c		3,401	3,310	3,387	
	正味体重変化量 (g) d		318	288	276	
	妊娠子宮重量 (g)		524	533	533	
	補正体重変化量 (g) e		-206	-245	-257	
	摂餌量				減少あり	
	剖検所見					
動物所見	着床	帝王切開時検査母動物数	21	20	19	
		帝王切開時非妊娠母動物数	1	1	1	
		胚が全部吸収された腹数	0	0	0	
	床	生存胎児を有する母動物数 (%)		20 (95.2)	19 (95.0)	18 (94.7)
		黄体数/腹		10.6	10.5	10.6
		着床前胚損失数/腹		1.4	1.2	0.7
		着床数/腹		9.1	9.4	9.9
		着床後胚損失数/腹		0.4	0.4	0.3
		早期吸収胚数/腹		0.2	0.1	0.1
		後期吸収胚数/腹		0.2	0.3	0.3
胎児動物	生存胎児数/腹 (雌/雄の割合%)		8.8 (47.9/52.1)	9.0 (48.8/51.2)	9.6 (53.8/46.2)	
	死亡胎児数		0	0	0	
	雌雄合計の平均体重 (g)		42.1	40.9	38.2 * f	
	雄の平均体重 (g)		42.0	41.0	38.1	
雌の平均体重 (g)		41.7	40.7	38.3		

空欄は特記すべき変化なし

* : 対照群に対して統計学的に有意差あり (P<0.05)

a : 誤投与による死亡

b : 発生動物数 (総発生頻度)

c : 最終体重-妊娠子宮重量

d : 最終体重-妊娠7日の体重

e : 正味体重変化量-妊娠子宮重量

f : Kruskal-Wallis検定

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

投与量 (mg/kg/日)			0		15		45	
1群当り動物数			21		21		21	
検査腹数			20		19		18	
検査胎児数			175		171		172	
検査項目			胎児数	腹数	胎児数	腹数	胎児数	腹数
胎	軟 組 織	腎臓欠損	0	0	1	1	0	0
		肝臓の大型化	0	0	0	0	1	1
		肺の退色化	0	0	0	0	3	1
児 動 動	奇	胸椎の非対称	1	1	0	0	1	1
		腰椎の位置異常	0	0	1	1	0	0
		腰椎の癒合	0	0	1	1	0	0
		腰椎の低形成	0	0	1	1	0	0
	骨 形 格	仙椎の位置異常	0	0	1	1	0	0
		尾椎欠損	1	1	0	0	0	0
		胸骨分節の癒合	1	1	1	1	1	1
		肋骨の癒合	1	1	0	0	0	0
奇形を有する動物数			4	4	2	1	5	2
変異を有する動物数			148	20	132	19	133	18

統計手法名：Kruskal-Wallis検定 (P<0.05)

認められた奇形の所見は、すべて表中に記載した。

変異については、統計学的有意差が認められた所見がないので記載しなかった。

母動物の毒性；

いずれの検体投与群においても、母動物の死亡、体重、妊娠子宮重量、正味体重変化量及び剖検所見に投与に関連した影響は認められなかった。

流産がみられた45mg/kg投与群の1匹は人道的な立場から妊娠26日に安楽死させたが、この群で流産又は死亡した母動物が他になく、流産したこの母動物に毒性症状がみられなかったことから、この流産は投与に関連したものではないと考えられた。

45mg/kg投与群では、投与期間中に糞量の減少及び無糞又はそのどちらか一方の発生頻度に投与に関連した増加が認められた。投与後の期間においても、これらの動物では糞量の減少及び無糞又はそのどちらか一方の発生頻度の軽度な増加が続いた。さらに、妊娠11日～19日にかけて摂餌量の軽度な減少（7～17%）がみられ、妊娠13日から14日の減少のみが統計学的に有意であった。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

胚・胎児毒性；

投与群と対照群との間に腹当りの平均黄体数、着床数、着床前損失数に統計学的有意差は認められなかった。

いずれの検体投与群においても、吸収胚数、生存又は死亡胎児数及び性比に投与に関連した影響は認められなかった。

45mg/kg投与群では、雌雄合計の胎児体重に統計学的に有意な減少（9%）がみられた。さらに、同群の雌雄別の胎児体重も減少（8-9%）したが、雌雄ともに統計学的に有意差は認められなかった。

奇形及び変異；

いずれの検体投与群においても、外表奇形、内臓奇形及び骨格奇形の種類又は発生頻度に投与に関連した増加は認められなかった。

いずれの検体投与群においても、変異の種類又は発生頻度に投与に関連した増加は認められなかった。

早期分娩がみられた45mg/kg投与群に1匹の分娩胎児（8匹生存）の外表検査では異常は認められなかった。

以上の結果から、本剤を妊娠ウサギに投与したときの母動物及び胎児に対する無毒性量は15mg/kg/dayであった。

また、最高投与量の45mg/kg/dayでも胎児に対して催奇形性を及ぼさないと判断される。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

(13) 変異原性

① 細菌を用いた復帰変異性試験

(資料 No.22)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1993年

検体の純度：

試験方法：ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 (Salmonella typhimurium) の4株 (TA98、TA100、TA1535及びTA1537)を用い、ラット肝から調製した薬物代謝酵素系 (S-9) の存在下及び非存在下でプレート法により変異原性を検定した。試験濃度は、20~2,000 μg /プレートの範囲とし、溶媒としてジメチルスルホキシド (DMSO) を使用した。さらに、30~1,600 μg /プレートの濃度範囲で確認実験を行った。

[判定基準] プレート上の各菌の自然復帰変異体数が本試験で定めた範囲内の値にあり、陽性対照群では陽性反応が認められ、かつ、菌株の特性が維持されていることを条件とした上で、検体処理プレートの復帰変異体数が溶媒対照プレートの値の2倍以上となった場合、変異原性ありと見なした。なお、この基準には適合しなくとも3つ以上の濃度でデータに用量関連性の増加が見られた場合等は、さらに検討を行うものとした。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

試験結果：

1回目の結果；

薬物	濃度 a ($\mu\text{g}/$ プレート)	S-9 Mixの 有無	復帰変異コロニー数/プレート b			
			塩基置換型		フレームシフト型	
			TA1535 c	TA100	TA1537	TA98
対照 (DMSO)	0	—	29	156	17	32
検体	20	—	25	184	11	28
	50	—	29	196	17	43
	200	—	28	146	9	24
	500	—	24 d	97 d	5 d	22 d
	2,000	—	d	d	d	d
	陽性対照					
2-nitrofluorene	3	—	—	—	—	845
sodium azide	2	—	653	703	—	—
9-aminoacridine	100	—	—	—	115	—
対照 (DMSO)	0	+	28	171	11	31
検体	20	+	31	175	7	22
	50	+	30	169	6	28
	200	+	33	156	9	31
	500	+	23	120	8	30
	2,000	+	d	d	d	d
	陽性対照					
2-anthramine	2	+	163	1,443	141	1,004

a : 検体濃度は、純度換算値で示した。

b : 溶媒対照及び陽性対照は6枚のプレート、検体は3枚のプレートの平均値を示す。

c : 1回目の実験で全てのプレートに汚染が認められたため、再実験を行った。

d : 検体の析出を認めた。

確認実験の結果；

薬物	濃度 a ($\mu\text{g}/$ プレート)	S-9 Mixの 有無	復帰変異コロニー数/プレート b			
			塩基置換型		フレームシフト型	
			TA1535	TA100	TA1537	TA98
対照 (DMSO) 検体	0	—	24	149	18	53
	30	—	29	160	13	46
	50	—	25	141	12	55
	90	—	31	137	14	40
	160	—	25	137	10	32
	300	—	20	116	6	22
陽性対照						
2-nitrofluorene	3	—	—	—	—	582
sodium azide	2	—	564	669	—	—
9-aminoacridine	100	—	—	—	250	—
対照 (DMSO) 検体	0	+	29	149	8	34
	160	+	41	146	6	34
	300	+	41	145	6	25
	500	+	28	129	6	27 c
	900	+	c	111 c	c	23 c
	1,600	+	c	c	c	c
陽性対照						
2-anthramine	2	+	177	1,118	117	712 d

a : 検体濃度は純度換算値で示した。

b : 溶媒対照及び陽性対照は6枚のプレート、検体は3枚のプレートの平均値を示す。

c : 検体の析出を認めた

d : 1枚のプレートで汚染が認められた。

1回目の実験では、薬物代謝酵素系の存在下の2,000 $\mu\text{g}/$ プレート濃度及び薬物代謝酵素系の非存在下の500 $\mu\text{g}/$ プレート以上の濃度で全ての菌株に検体の析出が認められた。確認実験では、薬物代謝酵素系の存在下の900 $\mu\text{g}/$ プレート以上の濃度で全ての菌株に、また、500 $\mu\text{g}/$ プレート濃度でTA98株に検体の析出が認められた。いずれの実験でも析出の見られない濃度において、復帰変異体数の増加は認められなかった。

一方、陽性対照である2-nitrofluorene、sodium azide及び9-aminoacridine (S-9非存在下) 並びに2-anthramine (S-9存在下) では、復帰変異体数が溶媒対照プレートの2倍以上になり、陽性反応が認められた。

以上の結果より、フェンブコナゾールは代謝活性化を含む本試験条件下で復帰変異誘発性を有しないものと判断される。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

② 細菌を用いた復帰変異性試験

(資料 No.23)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1994年

検体の純度：

試験方法：トリプトファン要求性の大腸菌 *Escherichia coli* (WP2 *uvrA*) を用い、ラット肝から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在下、非存在下でAmesらの変法に準拠したプレート法で変異原性を検定した。

試験結果：結果を次頁の表に示した。

検体の156.25~5,000 μ g/プレートの6用量を加えた大腸菌の復帰変異コロニー数は、直接法及び代謝活性法のいずれの系列についても陰性対照群 (溶媒対照、DMSO) の2倍以内であり、用量相関的な増加は認められなかった。

いずれの用量にもバックグラウンドの生育阻害は認められなかった。

なお、代謝活性系の有無に拘らず625 μ g/プレート以上の用量に検体の析出が認められた。

一方、陽性対照群には、明らかな復帰変異コロニー数の増加が認められた。

以上の結果より、フェンブコナゾールは代謝活性化を含む本試験条件下で復帰変異誘発性を有しないと判断される。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/$ plate)	S-9 Mixの 有無	復帰変異コロニー数/プレート
			塩基置換型
			WP2 uvrA
溶媒対照 (DMSO)	—	—	64、57、61 (61)
検体	156.25	—	52、63、58 (58)
	312.5	—	69、52、65 (62)
	625 *	—	59、67、68 (65)
	1,250 *	—	66、62、54 (61)
	2,500 *	—	56、64、58 (59)
	5,000 *	—	67、70、62 (66)
溶媒対照 (DMSO)	—	+	56、66、71 (64)
検体	156.25	+	63、71、79 (71)
	312.5	+	75、81、77 (78)
	625 *	+	63、81、46 (63)
	1,250 *	+	63、61、59 (61)
	2,500 *	+	55、58、53 (55)
	5,000 *	+	73、78、58 (70)
陽性 対照	AF-2	—	234、233、283 (253)
	2-AA	+	1,092、981、1,140 (1,071)

() は平均値

* : 結晶析出

AF-2 : 2-(2-furyl)-3-(5-mitro-furyl) acryamide

2-AA : 2-aminoanthracene

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

③ チャイニーズ・ハムスター卵巣由来細胞 (CHO) を用いた *in vitro* HGPRT遺伝子座変異試験

(資料 No.24)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 1988年

検体の純度:

試験方法: 検体は dimethyl sulfoxide (DMSO) に溶解して用いた。用量設定試験では、 $60 \mu\text{g}/\text{mL}$ を上回る濃度で検体の析出が認められ、相対クローニング効率が直接法の $30 \mu\text{g}/\text{mL}$ で49%、代謝活性化法の $60 \mu\text{g}/\text{mL}$ で19%及び $30 \mu\text{g}/\text{mL}$ で75%であったので、1回目の実験の処理濃度は直接法で50、40、30、20及び $10 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、代謝活性化法で60、45、30及び $10 \mu\text{g}/\text{mL}$ とした。
また、2回目の確認実験では直接法で40、35、30、25、20及び $15 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、代謝活性化法で60、55、50、45、40及び $30 \mu\text{g}/\text{mL}$ とした。

CHO細胞の培養方法; 低温保存している株細胞をヒポキサンチンを全く含まない (Hx-free) 培地 (加熱不活性化した10%牛胎仔血清、L-グルタミン、ペニシリン、ストレプトマイシン添加) で生育させ、細胞濃度を 1×10^5 個/ mL に調製し、2本のフラスコに5mLずつ播種して $37 \pm 1.0^\circ\text{C}$ 、約5% CO_2 及び95%空気下で培養した。

検体の処理; 上記培養条件下でフラスコに検体の各濃度液又は溶媒を加えて5時間処理した。陽性対照として、直接法では ethyl methanesulfonate (EMS) $0.5 \mu\text{L}/\text{mL}$ を代謝活性化法では 7,12-dimethyl-benz(a) anthracene (DMBA) $5.0 \mu\text{g}/\text{mL}$ を同様に処理した。

細胞毒性試験; 処理した細胞を Hanks' Balanced Salt Solution で洗浄し、さらにHx-free培地で18~24時間生育させた後、フラスコ1本につき3枚の培養プレートに200個ずつ播種した。この細胞を7日間生育させ、形成されたコロニー数を算定して相対クローニング効率を求めた。

HGPRT突然変異試験; 細胞を検体処理後にHx-free培地で18~24時間生育させた後、細胞濃度を 1×10^6 個として10日間の形質発現期間を設けた。次に、これを5枚の組織培養プレートに 2×10^5 個ずつ播種し、6-チオグアニン $10 \mu\text{M}$ を加えて7日間インキュベーションした。別に3枚の組織培養プレートで細胞を200個ずつ培養してクローニング効率を調べた。生育したコロニーを染色してコロニー数を算定し、5枚のプレートの値を合計して突然変異体数を算出した。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

試験結果：

細胞毒性試験；結果を次表に示す。

		化合物	処理濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	処理時間 (hr)	相対クローニング ^a 効率 a (%)
1 回 目	代謝 活性 化法	溶媒 (DMSO)	—	5	100
		検 体	10	5	110
			30	5	106
			45	5	98
			60	5	9
		DNBA b	5.0	5	24
	溶媒 (アセトン)	—	5	100	
	直 接 法	溶媒 (DMSO)	—	5	100
		検 体	10	5	99
			20	5	104
			30	5	25
			40	5	1
			50	5	c
		EMS d	0.5	5	36
溶媒 (アセトン)	—	5	100		
2 回 目	代謝 活性 化法	溶媒 (DMSO)	—	5	100
		検 体	30	5	90
			40	5	91
			45	5	86
			50	5	89
			55	5	75
			60	5	62
		DMBA b	5.0	5	45
	溶媒 (アセトン)	—	5	100	
	直 接 法	溶媒 (DMSO)	—	5	100
		検 体	15	5	99
			20	5	98
			25	5	79
			30	5	64
35			5	7	
40			5	0	
EMS d	0.5	5	30		
溶媒 (アセトン)	—	5	100		

a : 検体処理プレートの平均コロニー数/溶媒処理プレートの平均コロニー数 $\times 100$

b : 7,12-dimethylbenz(a)anthracene

c : 生細胞を認めなかった。

d : ethyl methanesulfonate

1回目の実験における相対クローニング効率は直接法では0~104%、代謝活性化法では9~110%の範囲であった。また、2回目の実験における相対クローニング効率は直接法では0~99%、代謝活性化法では62~91%の範囲であった。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

HGPRT突然変異試験； 結果を次表に示す。

1回目の実験結果

	化合物	処理濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	処理時間 (hr)	クローニング効率 a (%)	変異体総数 b	細胞 10^6 個当り の変異体数 c
代謝 活性 化法	溶媒 (DMSO)	- A d	5	101	2	2
		B	5	100	1	1
	検体	10 A	5	101	2	2
		B	5	103	10	10
		30 A	5	97	10	10
		B	5	102	0	0
		45 A	5	99	0	0
		B	5	101	0	0
		60 A	5	105	8	8
		B	5	98	0	0
	DMBA e	5.0 A	5	62	632	1,019
		B	5	66	611	926
溶媒 (アセトン)	- A	5	103	0	0	
	B	5	101	0	0	
直 接 法	溶媒 (DMSO)	- A	5	104	0	0
		B	5	100	6	6
	検体	10 A	5	100	6	6
		B	5	103	18	18
		20 A	5	100	2	2
		B	5	95	6	6
		30 A	5	96	1	1
		B	5	97	1	1
		40 A	5	f	f	f
		B	5	f	f	f
		50 A	5	f	f	f
		B	5	f	f	f
	EMS g	0.5 A	5	58	460	793
		B	5	57	488	64
	溶媒 (アセトン)	- A	5	104	0	0
		B	5	100	6	6

a : クローン細胞の割合 (プレート3枚の平均)

b : 5枚のプレートの合計

c : $100 / \text{クローニング効率} \times \text{変異体総数} \times \text{播種プレート数} / \text{算定プレート数}$

d : 検体処理フラスコの識別

e : 7,12-dimethylbenz(a)anthracene

f : 生細胞を認めなかった。

g : ethyl methanesulfonate

2回目の実験結果

	化合物	処理濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	処理時間 (hr)	クローニング効率 a (%)	変異体総数 b	細胞 10^6 個当り の変異体数 c
代謝 活性化 化法	溶媒 (DMSO)	- A d	5	110	13	12
		B	5	114	9	8
	検体	40 A	5	104	0	0
		B	5	111	7	6
		45 A	5	104	6	6
		B	5	107	8	8
		50 A	5	118	8	7
		B	5	116	3	3
		55 A	5	105	9	9
		B	5	85	1	1
	DMBA e	5.0 A	5	73	621	857
		B	5	75	706	941
	溶媒 (アセトン)	- A	5	118	6	5
		B	5	112	1	1
直 接 法	溶媒 (DMSO)	- A	5	96	9	9
		B	5	101	1	1
	検体	20 A	5	96	2	2
		B	5	97	0	0
		25 A	5	98	6	6
		B	5	99	13	13
		30 A	5	104	23	22
		B	5	96	0	0
		35 A	5	96	0	0
		B	5	97	4	4
	40 A	5	f	f	f	
		B	5	f	f	f
	EMS g	0.5 A	5	66	616	933
		B	5	62	567	915
溶媒 (アセトン)	- A	5	96	9	9	
	B	5	101	1	1	

a : クローン細胞の割合 (プレート3枚の平均) b : 5枚のプレートの合計

c : $100 / \text{クローニング効率} \times \text{変異体総数} \times \text{播種プレート数} / \text{算定プレート数}$

d : 検体処理フラスコの識別

e : 7,12-dimethylbenz(a)anthracene

f : 生細胞を認めなかった。

g : ethyl methanesulfonate

同時実施の溶媒対照または過去のデータと比較した場合、直接法及び代謝活性化法ともに変異体数の増加は認められず、用量増に伴う増加傾向もなかった。

一方、陽性対照物質では陽性の反応が得られた。

以上の結果より、フェンブコナゾールは代謝活性化を含む本試験条件下で遺伝子突然変異誘発性を有しないものと判断される。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

④ チャイニーズ・ハムスター卵巣細胞 (CHO) を用いた in vitro 染色体異常試験

(資料 No.25)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 1990年

検体の純度:

試験方法: チャイニーズ・ハムスター卵巣由来の培養細胞 (CHO K-1) を用い、ラット肝から調製した薬物代謝酵素系 (S-9分画) 及びCORE (脱イオン蒸留水1/mL中にNADP24mg及びDL-イソクエン酸45mgを含有する) を1:4の割合で混合した代謝活性系の存在下及び非存在下で検体を処理した後、染色体標本を作製し、顕微鏡下で観察した。

、本試験では30 μ g/mLを最高濃度とし、以下20、10、5及び3 μ g/mLを設定した。

試験結果：

細胞毒性試験；結果を次表に示す。

	化合物	処理濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	a 処理時間	相対細胞 b 生育率 (%)	相対クロー c ニング効率 (%)	相 対 d 分裂指数 (%)
代謝 活性化 法	溶媒 (DMSO)	—	2/20	100	100	100
	検 体	3	2/20	94	104	91
		5	2/20	105	77	97
		10	2/20	100	74	99
		20	2/20	86	61	88
		30	2/20	e	e	e
	CP f	50	2/20	76	41	20
溶媒 (脱イソ水)	—	2/20	100	100	100	
直接 法	溶媒 (DMSO)	—	2/20	100	100	100
	検 体	3	2/20	88	96	86
		5	2/20	79	84	75
		10	2/20	71	74	84
		20	2/20	52	73	59
		30	2/20	43	68	36
	TEM g	1.0	2/20	45	6.0	22
溶媒 (脱イソ水)	—	2/20	100	100	100	

a : 処理時間/回復時間

b : 検体処理フラスコの細胞数/溶媒処理フラスコの細胞数 $\times 100$

c : 検体処理プレートのコロニー数/溶媒処理プレートのコロニー数 $\times 100$

d : 検体処理フラスコの分裂指数/溶媒処理フラスコの分裂指数 $\times 100$

e : 生細胞を認めなかった。

f : cyclophosphamide

g : triethylene melamine

相対細胞生育率は直接法では43~88%、代謝活性化法では0~105%の範囲であった。相対クローニング効率は直接法では68~96%、代謝活性化法では0~104%の範囲であった。

相対分裂指数は直接法では36~86%、代謝活性化法では0~99%であった。

染色体異常試験；結果を次表に示す。

	化合物	処理濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	処理時間/ 回復時間	観察細胞数	構造異常					細胞1個当りの異常数	異常細胞数 a (%)	
					ギャップ [†]	染色分体		染色体				その他
						切断	交換	切断	交換			
代謝活性化法	溶媒 b	—	2/10	100	2	0	0	1	0	0	0.01	1
	検体	3	2/10	100	10	1	0	1	0	0	0.02	1
		5	2/10	100	5	0	0	2	0	0	0.02	2
		10	2/10	100	6	0	0	0	2	0	0.02	2
		20	2/10	100	9	0	0	0	0	0	0.00	0 c
	CP d	50	2/10	100	16	19	16	15	2	0	0.52	40
	溶媒 e	—	2/10	100	2	0	0	1	1	0	0.02	2
	溶媒 b	—	2/20	100	3	2	0	0	0	0	0.02	1
	検体	3	2/20	100	11	0	0	0	1	0	0.01	1 c
		5	2/20	100	3	1	0	0	0	0	0.01	1 c
10		2/20	100	4	0	0	0	0	0	0.00	0 c	
20		2/20	100	6	1	1	0	0	0	0.02	2	
CP d	50	2/20	100	15	40	27	20	6	4	1.33	57	
溶媒 e	—	2/20	100	2	0	0	0	0	0	0.00	0	
直接法	溶媒 b	—	12/0	100	20	2	0	0	0	0	0.02	2 c
	検体	5	12/0	100	2	1	0	0	0	0	0.01	1 c
		10	12/0	100	6	1	0	1	0	0	0.02	2 c
		20	12/0	100	6	1	1	2	0	0	0.04	3
		30	12/0	100	4	0	0	1	0	0	0.01	1 c
	TEM f	1.0	12/0	100	22	27	25	33	5	0	0.90	57
	溶媒 e	—	12/0	100	5	1	0	2	1	0	0.04	4
	溶媒 b	—	22/0	100	7	0	0	0	1	0	0.01	1
	検体	5	22/0	100	5	0	0	0	0	0	0.00	0 c
		10	22/0	100	3	0	0	0	0	0	0.00	0 c
20		22/0	100	3	0	0	1	1	0	0.02	2	
30		22/0	100	7	0	0	0	0	0	0.00	0 c	
TEM f	1.0	22/0	100	27	73	33	22	2	1	1.40	68	
溶媒 e	—	22/0	100	5	2	0	2	0	0	0.04	4	

a : 統計処理法；カイ二乗検定 ($P < 0.05$) b : DMSO
 c : 溶媒対照の値を越えないので、P-値は算出しなかった。
 d : cyclophosphamide e : 脱イオン水 f : triethylene melamine

同時実施の溶媒対照と比較した場合、直接法及び代謝活性化法ともに染色体異常細胞数の有意な増加は認められなかった。また、細胞1個当りの異常数または異常細胞数に用量増に伴う増加は認められなかった。

一方、陽性対照物質では陽性の反応が得られた。

以上の結果より、フェンブコナゾールは本試験条件下で染色体異常誘発性を有しないものと判断される。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

⑤ ラットの骨髄細胞を用いた in vivo 染色体異常試験

(資料 No.26)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1988年

検体の純度：

試験方法：SD系雌雄ラット（約7週齢）に検体の0.5%メトセル溶液を10mL/kgの割合で1回強制経口投与し、6、24及び48時間後に骨髄細胞を採集して染色体標本を製し、顕微鏡下で観察した。また、投与後10日間の体重変動及び一般状態を観察した。尚、陽性対照としてtriethylene melamineを投与した。

2,500mgを高用量とし、以下1,250及び250mg/kgを設定した。

試験結果：

体重及び一般状態；2,500mg/kg投与群の雄20例中3例及び雌20例中5例は投与後48時間以内に死亡した。それ以外に変化は認められなかった。

染色体異常試験；結果を次頁の表に示す。

同時実施の溶媒対照と比較した場合、雌雄ともに染色体異常細胞数の有意な増加は認められなかった。また、細胞1個当りの異常数または異常細胞数に用量増に伴う増加は認められなかった。

一方、陽性対照物質では陽性の反応が得られた。

以上の結果より、フェンブコナゾールは本試験条件下で染色体異常誘発性を有しないものと判断される。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

性別	化合物	投与量 (mg/kg)	採集 時期 (hr)	a 観 察 細 胞 数	構 造 異 常						細 胞 1 個 当りの 異常数	異常 細胞 数 b (%)
					キ ャ ッ プ	染 色 分 体		染 色 体		そ の 他		
						切 断	交 換	切 断	交 換			
雄	溶媒 c	—	6	250	2	3	0	0	0	0	0.012	3
	検 体	250	6	250	3	0	0	0	1	0	0.004	1 d
		1,250	6	250	2	2	0	1	0	0	0.012	2 d
		2,500	6	250	3	0	1	2	0	0	0.012	3 d
	溶媒 c	—	24	250	0	0	0	0	0	0	0.000	0
	検 体	250	24	250	0	0	0	2	0	0	0.008	1
		1,250	24	250	0	2	0	1	0	0	0.012	2
		2,500	24	250	0	2	0	1	0	0	0.012	3
	TEM	0.5	24	250	14	35	20	3	0	35	1.632	58
	溶媒 c	—	48	250	0	2	0	0	0	0	0.008	2
	検 体	250	48	250	0	2	0	0	0	0	0.008	2 d
		1,250	48	250	2	1	0	0	0	0	0.004	1 d
2,500		48	250	0	1	0	0	0	0	0.004	1 d	
雌	溶媒 c	—	6	250	2	1	0	0	0	0	0.004	1
	検 体	250	6	250	0	3	0	0	0	0	0.012	3
		1,250	6	250	0	1	0	0	0	0	0.004	1 d
		2,500	6	250	1	0	0	1	1	0	0.008	2
	溶媒 c	—	24	250	0	0	0	1	0	0	0.004	1
	検 体	250	24	250	0	2	0	0	0	0	0.008	2
		1,250	24	250	0	0	0	0	0	0	0.000	0 d
		2,500	24	250	3	1	0	1	0	0	0.003	2
	TEM e	0.5	24	250	4	33	44	1	0	42	1.990	76
	溶媒 c	—	48	250	1	1	0	1	0	0	0.008	2
検 体	250	48	250	0	0	0	0	0	0	0.000	0 d	
	1,250	48	250	1	1	0	0	0	0	0.004	1 d	
	2,500	48	250	0	0	0	0	0	0	0.000	0 d	

a : 5匹の合計 (1匹当り50個) を示す。

b : 統計処理法 ; カイ二乗検定 (P < 0.05)

c : 0.5%メトセル

d : 溶媒対照の値を越えないので、P-値は算出しなかった。

e : triethylene melamine

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

⑥ 細菌を用いるDNA修復試験

(資料 No.27)

試験機関:

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

本試験の検体用量を、代謝活性系の有無に拘らず20,000 μg / 40 μL / disk (500mg/mL) を最高用量として、以下公比2で10,000、5,000、2,500、1,250及び625 μg / 40 μL / diskの計6用量に設定した。

試験結果: 結果を次頁の表に示した。

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

陰性対照の Kanamycin を添加したディスクを置いた両菌株のプレート上では、両菌株の生育阻止帯の差は、直接法が1.0mm、代謝活性法が0.5mmであり、DNA損傷誘発性は代謝活性化の有無に拘らず (-) と判定された。

一方、陽性対照の Mitomycin C においては、両菌株の生育阻止帯の差は、直接法が7.5mm、代謝活性法が10.5mmであり、各々DNA損傷誘発性は (++) 及び (+++) と判定された。

以上の結果より、フェンブコナゾールは代謝活性化を含む本試験条件下でDNAの損傷誘発性を有しないものと判断される。

薬物	S-9 mixの有無	濃度 ($\mu\text{g}/40\mu\text{L}$ /ディスク)	阻止帯の径 (mm) *		差 (mm)	** DNA 損傷
			M45	H17		
溶媒対照(DMSO)	-		0	0	0	-
検体	-	625	0	0	0	-
		1,250	0	0	0	-
		2,500	0	0	0	-
		5,000	0	0	0	-
		10,000	0	0	0	-
		20,000	0	0	0	-
陰性対照 (KM)	-	80	30.5	29.5	1.0	-
陽性対照 (MMC)	-	0.2	31.5	24.0	7.5	++
溶媒対照(DMSO)	+		0	0	0	-
検体	+	625	0	0	0	-
		1,250	0	0	0	-
		2,500	0	0	0	-
		5,000	0	0	0	-
		10,000	0	0	0	-
		20,000	0	0	0	-
陰性対照 (KM)	+	80	31.0	30.5	0.5	-
陽性対照 (MMC)	+	0.2	27.0	16.5	10.5	+++

KM : Kanamycin

MMC : Mitomycin C

* : 2連制平均

** : (-) ; $A - B < 1.5\text{mm}$

(\pm) ; $1.5\text{mm} \leq A - B < 3.0\text{mm}$

(+) ; $3.0\text{mm} \leq A - B < 6.0\text{mm}$

(++) ; $6.0\text{mm} \leq A - B < 10.0\text{mm}$

(+++); $10.0\text{mm} \leq A - B$

但し、A : M45 Rec⁻株の生育阻止帯平均直径

B : H17 Rec⁺株の生育阻止帯平均直径

⑦ ラット肝細胞を用いた不定期DNA合成 (UDS) 試験

(資料 No.28)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 1988年

検体の純度:

試験方法: 検体は dimethyl sulfoxide (DMSO) に溶解して用いた。

処理濃度は $15 \mu\text{g}/\text{mL}$ を最高濃度とし、以下
 12.5 、 10.0 、 7.5 、 5.0 及び $2.5 \mu\text{g}/\text{mL}$ を選択した。

肝細胞の調製; SD系雄ラット (体重範囲: 約 $200 \sim 325\text{g}$) の肝をコラゲナーゼ溶液で灌流
した後摘出し、肝細胞を分離し、Williams' Medium E (WME) 中 (加熱不活
性化した 10% 牛胎仔血清、L-グルタミン、ペニシリン、ストレプトマイシン添
加) に懸濁した。肝細胞は生存率が 80% 以上のものを使用した。

培養方法; 細胞濃度を 2.5×10^5 個/ mL に調製し、細胞毒性試験においては3つの組織培養
プレートに 1mL ずつ播種し、 $37 \pm 1^\circ\text{C}$ 、約 $5\% \text{CO}_2 / 95\%$ 空気下で培養した。
また、UDS標本作製に当たっては3つの組織培養プレートにカバーガラスを1枚
ずつ入れ、その上に細胞懸濁液 1mL を入れた。

検体の処理; 上記培養条件において播種後2時間に細胞をWME (pH7.3) で洗浄した後、
各プレートにWME (2mL) 及び検体の各濃度液または溶媒 ($20 \mu\text{L}$) を加えて
 18 時間処理した。

細胞毒性試験; 処理した細胞はリン酸緩衝液で洗浄後プレート底面より剥離し、トリパン・
ブルーで染色した。生細胞数を算定し、生存率を求め、相対細胞生存率及び相
対細胞毒性を算出した。

UDS試験; 処理した細胞をさらに ^3H -チミジン溶液 $10 \mu\text{Ci}/\text{mL}$ で約 18 時間処理した。
溶媒対照 (DMSO又はエタノール、 $2.0 \mu\text{g}/\text{mL}$)、陽性対照 (2-acetylaminofluorene、
2AAF、 10 又は $2.0 \mu\text{g}/\text{mL}$) も同様に処理した。他に未処理対照を1プレート設けた。
処理後、細胞は洗浄し、 1% クエン酸ナトリウム溶液で膨化させ、メタノール-氷
酢酸で固定した。得られた細胞標本を写真乳剤に浸して乳剤の被膜を作り、暗箱
中で8日間暴露 ($0 \sim 4^\circ\text{C}$) した後現像し、 ^3H -チミジン取り込み部位 (銀粒
子) を標識し、さらに細胞をヘマトキシリンで染色し、UDSの測定に供した。
UDSの測定は各濃度につき75個の核で行った。観察は顕微鏡下に行い、銀粒子
数の測定にはコロニー計測器を用いた。核銀粒子数と細胞質銀粒子数 (核に隣
接した細胞質上の核と同じ面積の範囲) を記録し、核当りの真の銀粒子数を算

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

出した。また、各標本から核300個を無作為に選び、DNA合成のS期にある核の割合を調べた。

試験結果：

細胞毒性試験；結果を次表に示す。

化合物	処理濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	細胞生存 a 率 (%)	相対細胞 b 生存率 (%)	相対細胞 c 毒性 (%)
溶媒 (DMSO)	—	44.4	100.0	0.0
検 体	2.5	44.4	100.0	0.0
	5.0	46.8	105.4	0.0
	7.5	45.6	102.7	0.0
	10.0	28.8	64.9	35.1
	12.5	21.6	48.6	51.4
	15.0	20.4	45.9	54.1
溶媒 (エタノール)	—	43.2	100.0	0.0
2AAF	2.0	27.6	63.9	36.1
	10.0	25.2	58.3	41.7
無処置	—	44.4	100.0	0.0

a : 生細胞数 / 播種細胞数 $\times 100$

b : 細胞生存率 / 溶媒対照の細胞生存率 $\times 100$

c : $100 - \text{相対細胞生存率}$

10.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の濃度で毒性が認められ、相対細胞毒性は35.1~54.1%の範囲であった。

UDS試験；結果を次表に示す。

化合物	処理濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	核 内 a 銀粒子数	銀粒子数が 5以上の核数	銀粒子数が 5以上の核 (%)	S期の核 (%)
溶媒 (DMSO)	—	-0.43	2	2.7	1.56
検 体	7.5	-0.25	2	2.7	1.44
	10.0	0.93	7	9.3	1.22
	12.5	1.00	5	6.7	1.11
	15.0	0.01	3	4.0	0.67
	溶媒 (エタノール)	—	1.45	12	16.0
2AAF	2.0	48.00	75	100.0	0.89
無処置	—	-0.24	2	2.7	1.67

a : 核銀粒子数 - 細胞質銀粒子数

表中の数値は、2枚のスライドの平均値である。

検体のいずれの濃度でも核内銀粒子数の有意な増加は認められなかった。

一方、陽性対照物質ではUDSの有意な発現が認められた。

なお、いずれの処理においてもDNA合成阻害は認められなかった。

以上の結果より、フェンブコナゾールは本試験条件下で不定期DNA合成の誘発性を有しないものと判断される。

(14) 生体の機能に及ぼす影響

① フェンブコナゾールにおける薬理試験

(資料 No.29)

試験機関：

報告書作成年：1995年

検体の純度：

試験動物：Crj：CD-1(ICR)雌雄マウス、5週齢、体重；雄 29.2～33.5g 雌 22.7～25.5g

Crj：Wistar雄ラット、6週齢、体重；163～187g

日本白色種雄ウサギ、12～16週齢、体重；2.70～3.11kg

Slc・ハートレー系雄モルモット、10～15週齢

適用方法：検体はポリエチレングリコール400に溶解して所定の濃度とした。

溶血性試験では同溶解液を生理食塩液で希釈して使用した。

対照群には、各々の溶媒を適用した。

1) 中枢神経系に対する作用

① マウスの一般症状

方法；1群雌雄各5匹のマウスに検体の0、62.5、125、250、500及び1,000mg/kgを3mL/kgの割合で腹腔内投与し、Irwinの多元観察法に基づき経時的に一般症状を観察した。

結果；125mg/kg以上の群で投与直後から自発運動量の抑制がみられ、250mg/kg群ではそれに加え眼裂狭小、握力低下、呼吸抑制、受動態及び立毛などの症状が認められた。500mg/kg群では以上の症状のほかに触覚反応性の抑制、及び痛覚反応の抑制、駆体筋緊張低下がみられ、1,000mg/kg群ではさらに異常な体姿勢、四肢姿勢、四肢緊張低下、腹筋緊張低下、異常歩調、正向反射抑制などの症状が認められた。

1,000mg/kg群では投与後72及び96時間に雄で各1例が、また雌で投与後24時間に2例、96時間に1例が死亡した。症状は投与後96時間で回復した。

性差はなかった。

② ウサギの体温に対する作用

方法；1群3匹の雄ウサギに検体の0、5、10及び20mg/kgを0.1mL/kgまたは0.2mL/kg (20mg/kg) の割合で耳介静脈内投与し、投与後0.5、1、2及び3時間に体温を測定した。

結果；いずれの群にも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 ウサギの呼吸・循環器系に対する作用

方 法；雄ウサギ3匹をウレタン麻酔下で背位に固定し、呼吸、血圧、心拍数及び心電図を観察・記録した。検体は 0.63、1.25、5及び10mg/kgを0.1mL/kgの割合で約0.5時間の間隔で累積的に静脈内投与した。測定は各用量の投与前、投与直後、5分後、10分後、30分後に行った。

結 果；呼吸運動は検体投与後亢進する例がみられたが、溶媒投与でも同様傾向にあり検体投与による一定の傾向もなかった。血圧は1.25mg/kg以上の投与で、投与後一過性の降下が認められたが、投与後5分以内に回復した。心拍数も1.25mg/kg以上の投与で低下が認められ、30分後には回復がみられたが、10mg/kg投与群では30分後にも回復は認められなかった。検体による心電図への影響は認められなかった。

3) 自律神経系に対する作用

① ウサギの瞳孔に対する作用

方 法；1群3匹の雄ウサギに検体の0、5、10及び20mg/kgを0.1mL/kgまたは0.2mL/kg (20mg/kg投与群) の割合で耳介静脈内に投与し、左右の瞳孔径を投与後5、15、30及び60分に測定した。

結 果；検体の5～20mg/kgの投与で、対照群と比較していずれも有意差はなかったが、投与30及び60分後から散瞳傾向が認められた。

② モルモットの摘出回腸に対する作用

方 法；雄モルモット5匹を使用した。摘出した回腸標本はタイロード液中に懸垂し、その収縮を記録した。検体は最終濃度が 4×10^{-7} ～ 4×10^{-4} g/mLとなるように検体溶液0.2mLをタイロード液中に添加した。検体の単独適用のほか、回腸のヒスタミン (2×10^{-7} g/mL) 及びアセチルコリン (8×10^{-7} g/mL) による収縮に対する検体の前処理による影響も調べた。

結 果；検体の最終濃度が 4×10^{-4} g/mLまでの単独適用では影響を与えなかったが、アセチルコリンあるいはヒスタミンによる収縮に対しては検体の 4×10^{-6} g/mL以上の前処理で収縮抑制が認められた。

3) 消化器に対する作用

① ラットの小腸輸送能に対する作用

方 法；1群5匹の一夜絶食した雄ラットに検体の0、25、50、100、200及び400mg/kgを10mL/kgの割合で皮下投与し、更に30分後に10%炭末懸濁液 (溶媒10%アラビアゴム液) を10mL/kgの割合で胃内投与した。動物は炭末投与後30分に屠殺し、開腹して幽門部から炭末先端までの長さを測定し、小腸全体の長さに対する比率を求めた。

結 果；いずれの群にも有意な変化は認められなかったが、用量依存的な抑制傾向が認められた。

4) 骨格筋に対する作用

① ウサギの前脛骨筋収縮に対する作用

方 法；雄ウサギ3匹をウレタン麻酔下で背位に固定し、右側座骨神経を大腿部で露出し、できるだけ上部で切断したのち、総腓骨神経を分離した。同側の前脛骨筋を剥離し、その末端腱部に糸をつけてFDピックアップに連結した。間接刺激は総腓骨神経に接続した双極白金電極を介して0.1Hz、0.1msecの単矩形波を、また直接刺激は前脛骨筋に接触させた白金電極を用いて0.1Hz、1msecの単矩形波をsupramaximumの電圧でそれぞれ交互に行い、収縮を記録した。検体は0、1.25～40mg/kgを約30分の間隔で耳介静脈内に投与した。

結 果；供試した3例のうち、No.1では、10mg/kg静脈内投与直後に収縮増強がみられ、20及び40mg/kgを約30分間隔で追加投与した結果、より大きな収縮増強が認められ、死亡した。No.2では、2.5mg/kgを投与したが変化はみられず、5mg/kgを追加投与した結果、収縮増強が認められた。No.3では、溶媒、1.25、2.5、5及び10mg/kgを30分間隔で累積投与した結果、10mg/kgのみで収縮増強が認められた。これらの収縮増強は間接刺激に対してのみみられる場合と、間接刺激、直接刺激のいずれの刺激に対しても収縮がみられる場合があり、一定の傾向をもった変化は認められなかった。

5) 血液に対する作用

① 溶血性作用 (in vitro)

方 法；雄ウサギ1匹の心臓から採取した血液を遠心分離して得た赤血球を10倍量の生理食塩水に浮遊させて赤血球浮遊液を作製した。検体は最終濃度が 10^{-7} ～ 10^{-3} g/mLとなるよう少量のポリエチレングリコール400に溶解したのち生理食塩水で希釈し、その9.5mLと赤血球浮遊液0.5mLを混和し、38℃で2時間保った後、遠心分離し、上清における溶血の程度を肉眼的に判定した。

結 果；最高濃度の 10^{-3} g/mL (1,000ppm) でも溶血は認められなかった。

② 血液凝固に対する作用

方 法；1群3匹の雄ウサギに検体の0、5、10及び20mg/kgを0.1mL/kg又は0.2mL/kg (20mg/kg投与群) の割合で耳介静脈内投与し、投与後10、30及び60分に耳動脈から採血し、抗凝固液を1/9容の割合で添加し、遠心分離して血漿を得、凝固に要する時間を測定した。

結 果；最高用量である20mg/kgでも無影響であった。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

以上の各試験の結果を次表に要約する。

試験項目 (試験動物)	投与経路	投与量 (mg/kg)	動物数 /群	作用量 (mg/kg)	無作用量 (mg/kg)	結果の概要
中枢神経系 一般症状 (マウス)	腹腔内 投与	0、62.5、 125、250、 500、1,000	♂♀ 5	125	62.5	自発運動量抑制、握力低下、呼吸抑制、眼裂狭小、立毛等の自律神経症状、並びに触覚・痛覚反応抑制、筋緊張低下、異常体姿勢、異常歩調、正向反射抑制等の中枢性筋緊張低下
中枢神経系 体温 (ウサギ)	静脈内 投与	0、5、 10、20	♂ 3	>20	20	体温への影響なし
呼吸・ 循環器系 (ウサギ)	静脈内 投与 (累積的)	0.63、1.25、 5、10	♂ 3	1.25	0.63	血圧の一過性低下、心拍数低下、心電図への影響は認めず
自律神経系 瞳孔 (ウサギ)	静脈内 投与	0、5、 10、20	♂ 3	>20	20	瞳孔径への影響なし 但し、散瞳傾向を認む
自律神経系 回腸 (モルモット)	<u>in vitro</u>	$4 \times 10^{-7} \sim$ 4×10^{-4} g/mL	♂ 5	4×10^{-6} g/mL	4×10^{-7} g/mL	直接作用なし。高濃度でアセチルコリン及びヒスタミンの収縮作用を抑制
消化器系 (ラット)	皮下 投与	0、25、50 100、200 400	♂ 5	>400	400	腸管輸送能に有意な変化なし。但し、用量依存的抑制傾向を認む
骨格筋 (ウサギ)	静脈内 投与 (累積的)	1.25、2.5 5、10、 20、40	♂ 3	5	2.5	筋収縮の増強
血液系 溶血性 (ウサギ)	<u>in vitro</u>	$1 \times 10^{-7} \sim$ 1×10^{-3} g/mL	♂ 1	$>1 \times 10^{-3}$ g/mL	1×10^{-3} g/mL	溶血性認められず
血液系 血液凝固 (ウサギ)	静脈内 投与	0、5、 10、20	♂ 3	>20	20	血液凝固への影響なし

以上の如く、本試験において本検体の症状発現を明確にすることが出来た。すなわち本試験では非特異的な症状が主に見られ、抑制的作用が発現し、他は骨格筋に対する増強作用の発現以外に薬理学的に特徴のある作用は認められなかった。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

(15) その他

- ① 飼料混入投与による甲状腺機能及びチロキシンの肝臓でのクリアランス試験

(資料 No.30)

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

8ppm投与群（約1.0 mg/kg/日）は、肝臓と甲状腺の重量にも、また甲状腺の構造（病理学的検査）と機能（血清ホルモン）にも変化を及ぼさなかったため、無毒性量（NOEL）であった。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

② 肝臓における細胞増生と酵素誘導試験（実験 1）

（資料 No.31）

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

本検体により誘導される肝ミクロソームはフェノバルビタールにより引き起こされる型の誘導と同様であることが示された。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

③ 肝臓における細胞増生と酵素誘導試験（実験2）

（資料 No.31）

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

肝臓に対する無影響量 (NOEL) は60ppm (13.6 mg/kg/日) であった。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

④ 飼料混入投与による妊娠後期雌ラットの血清ステロイドホルモン濃度及び肝臓薬物代謝酵素含量の測定試験

(資料 No.32)

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

本剤は、80ppm (5.7 mg/kg/日) 以下の用量では E/P 比の上昇に悪影響を及ぼさなかった。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

- ⑤ 飼料混入投与による発情前期雌ラットの血清中ステロイドホルモン濃度及び肝臓薬物代謝酵素含量の測定試験

(資料 No.33)

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

本試験の無毒性量は、80ppm (5.49mg/kg/日) であった。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

2. 代謝物の毒性

(1) 急性毒性

①

マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 No.34)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 1995年

検体の純度:

試験動物: Crj: CD-1(ICR)系マウス (6週齢)

体重; 雄 25.2~28.0g、雌 21.4~23.4g、1群雌雄各5匹

試験期間: 14日間観察

方法: 検体を0.5%CMC Na水溶液に懸濁し、強制経口投与した。
投与前に18時間絶食させた。

試験項目: 中毒症状及び生死を14日間観察し、体重を投与直前、投与後1、2、3、7及び14日に測定した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	0、5,000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄共に>5,000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	症状なし
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	死亡例なし

一般状態観察、体重及び剖検では、検体に起因する変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

②

マウスにおける急性経口毒性試験
(資料 No.35)

試験機関：
[GLP対応]

報告書作成年：1995年

検体の純度：

試験動物：Crj：CD-1(ICR)系マウス (6週齢)
体重；雄 25.2~29.0g、雌 20.7~22.7g、1群雌雄各5匹

試験期間：14日間観察

方法：検体を0.5%CMC Na水溶液に懸濁し、強制経口投与した。
投与前に18時間絶食させた。

試験項目：中毒症状及び生死を14日間観察し、体重を投与直前、投与後1、2、3、7及び14日に測定した。死亡動物及び試験終了時に全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	0、5,000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄共に >5,000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	症状なし
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	死亡例なし

一般状態及び剖検では、検体に起因する変化は認められなかった。
体重では投与後2日に5000mg/kg群雄に有意な体重増加抑制が認められた。
一方、雌では体重に有意な変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

(2) 変異原性

①

細菌を用いた復帰変異性試験

(資料 No.36)

試験機関：

[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ネズミチフス菌 Salmonella typhimurium (TA98、TA100、TA1535及びTA1537) 及びトリプトファン要求性の大腸菌 Escherichia coli (WP2 uvrA) を用い、ラット肝から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在下、非存在下でAmesらの変法に準拠したプレート法で変異原性を検定した。

濃度設定根拠：検体はDMSOに溶解して用いた。予備試験の結果、代謝活性系の有無に拘らず、TA100、TA1535、TA1537の3菌株には5,000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ 用量にバックグラウンドローンの生育抑制が認められた。TA98とWP2 uvrAの2菌株には各用量に生育抑制が認められなかった。しかし、これらの全試験菌株には、復帰変異コロニー数の有意な増加は認められなかった。この結果に基づき、本試験の用量を、全試験菌株に対して直接法と代謝活性法のいずれの場合も、5,000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ を最高用量とし、以下公比2で2,500、1,250、625、312.5及び156.25 $\mu\text{g}/\text{plate}$ の計6用量に設定した。

試験結果：結果を次頁の表に示した。

検体は、いずれの試験菌株においても、代謝活性系の有無に拘らず復帰変異コロニー数は陰性対照群 (溶媒対照、DMSO) の2倍以内であり、用量相関的な増加は認められなかった。

TA100、TA1535、TA1537の3菌株には、5,000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ 用量にバックグラウンドローンの生育抑制が認められた。TA98とWP2 uvrAの2菌株には、各用量に生育抑制が認められなかった。なお、全試験菌株の1,250 $\mu\text{g}/\text{plate}$ 以上の用量に検体の析出が認められた。

陽性対照群には、明らかな復帰変異コロニー数の増加が認められた。

以上の結果より、

は本試験条件下で復帰変異誘発性を有しないものと判断される。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

薬物	S-9 mixの有無	濃度 (μg/プレート)	復帰突然変異コロニー数/プレート						
			塩基置換型			フレームシフト型			
			TA100	TA1535	WP2 uvrA	TA98	TA1537		
溶媒対照 (DMSO)	-		122, 128, 109 (120)	11, 10, 14 (12)	51, 57, 54 (54)	26, 24, 23 (28)	6, 6, 5 (6)		
検体	-	156.25	107, 129, 113 (116)	11, 9, 6 (9)	53, 59, 55 (56)	27, 31, 22 (27)	4, 4, 6 (5)		
		312.5	110, 123, 125 (119)	10, 9, 11 (10)	66, 61, 64 (64)	37, 33, 28 (33)	4, 4, 8 (5)		
		625	116, 108, 112 (112)	8, 12, 9 (10)	58, 62, 64 (61)	26, 23, 24 (24)	3, 6, 7 (5)		
		1,250 ☆	108*, 107*, 99* (105)	11*, 8*, 8* (9)	51, 65, 57 (58)	26, 23, 22 (24)	3*, 5*, 9* (6)		
		2,500 ☆	84*, 82*, 79* (82)	6*, 6*, 4* (5)	56, 66, 58 (60)	21, 25, 22 (23)	2*, 1*, 3* (2)		
		5,000 ☆	80*, 75*, 81* (79)	2*, 2*, 3* (2)	43, 55, 58 (52)	27, 23, 22 (24)	1*, 3*, 4* (3)		
溶媒対照 (DMSO)	+		119, 122, 133 (125)	12, 10, 12 (11)	62, 66, 59 (62)	32, 34, 29 (32)	8, 12, 5 (8)		
検体	+	156.25	104, 127, 111 (114)	12, 10, 9 (10)	63, 68, 71 (67)	29, 37, 26 (31)	7, 3, 5 (5)		
		312.5	121, 136, 113 (123)	12, 11, 9 (11)	69, 73, 76 (73)	33, 43, 31 (36)	9, 6, 6 (7)		
		625	109, 115, 107 (110)	6, 5, 10 (7)	72, 79, 81 (77)	26, 40, 28 (31)	6, 7, 12 (8)		
		1,250 ☆	94*, 102*, 98* (98)	5*, 7*, 6* (6)	59, 68, 63 (63)	34, 31, 25 (30)	3*, 7*, 6* (5)		
		2,500 ☆	73*, 71*, 65* (70)	3*, 3*, 3* (3)	67, 64, 53 (61)	29, 27, 31 (29)	2*, 4*, 7* (4)		
		5,000 ☆	59*, 61*, 58* (59)	7*, 5*, 3* (5)	69, 51, 63 (61)	21, 19, 25 (22)	2*, 3*, 3* (3)		
陽性対照	AF-2	-	0.01	451, 432, 471 (451)	-	294, 258, 276 (276)	-	-	
			0.1	-	-	-	618, 618, 554 (597)	-	
	ENNG	-	5	-	318, 328, 347 (331)	-	-	-	
	9AA	-	80	-	-	-	-	963, 1094, 1,229 (1,095)	
	2-AA	+	0.5	-	-	-	460, 443, 492 (465)	-	
			1	885, 916, 875 (892)	-	-	-	-	
			2	-	259, 271, 220 (250)	-	-	-	128, 140, 105 (124)
			10	-	-	905, 916, 939 (920)	-	-	

() : 平均値

☆ : 結晶析出

* : 生育抑制

AF-2 : 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl) acryamide

9AA : 9-aminoacridine

ENNG : N-ethyl-N'-nitro-N-nitroguanidine

2-AA : 2-aminoanthracene

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

②

細菌を用いた復帰変異性試験

(資料 No.37)

試験機関：

[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ネズミチフス菌 Salmonella typhimurium (TA98、TA100、TA1535及びTA1537) 及びトリプトファン要求性の大腸菌 Escherichia coli (WP2 uvrA) を用い、ラット肝から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在下、非存在下でAmesらの変法に準拠したプレート法で変異原性を検定した。

濃度設定根拠：検体はDMSOに溶解して用いた。予備試験の結果、代謝活性系の有無に拘らず、TA100、TA1535、TA1537の3菌株には1000及び5000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ 用量にバックグランドローンの生育抑制が認められた。TA98とWP2 uvrAの2菌株には各用量に生育抑制が認められなかった。しかし、これらの全試験菌株には、復帰変異コロニー数の有意な増加は認められなかった。この結果に基づき、本試験の用量を、直接法と代謝活性法のいずれの場合も、TA100、TA1535及びTA1537の3菌株に対しては1,000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ を最高用量とし、以下公比2で500、250、125、62.5及び31.25 $\mu\text{g}/\text{plate}$ の計6用量、TA98とWP2 uvrAの2菌株に対しては5,000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ を最高用量として、以下公比2で2,500、1,250、625、312.5及び156.25 $\mu\text{g}/\text{plate}$ の計6用量を設定した。

試験結果：結果を次頁の表に示した。

検体は、いずれの試験菌株においても、代謝活性系の有無に拘らず復帰変異コロニー数は陰性対照群 (溶媒対照、DMSO) の2倍以内であり、用量相関的な増加は認められなかった。

TA100、TA1535、TA1537の3菌株には1,000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ 用量には、代謝活性系の有無に拘らずバックグランドローンの生育抑制が認められた。

TA98とWP2 uvrAの2菌株には各用量に生育抑制が認められなかったが、1,250 $\mu\text{g}/\text{plate}$ 以上の用量に検体の析出が認められた。

陽性対照群には、明らかな復帰変異コロニー数の増加が認められた。

以上の結果から、

本試験条件下で復帰変異誘発性を有しないものと判断される。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

薬物	S-9 mixの有無	濃度 ($\mu\text{g}/$ プレート)	復帰突然変異コロニー数/プレート			
			塩基置換型		フレームシフト型	
			TA100	TA1535	TA1537	
溶媒対照 (DMSO)	-		119、121、138 (126)	14、13、15 (14)	10、9、9 (9)	
検体	-	31.25	120、125、118 (121)	12、11、9 (11)	6、9、10 (8)	
		62.5	116、108、119 (114)	10、12、11 (11)	9、10、9 (9)	
		125	142、128、139 (136)	9、13、9 (10)	4、6、11 (7)	
		250 ☆	123、114、118 (118)	11、10、8 (10)	7、6、8 (7)	
		500 ☆	115、98、91 (101)	7、8、12 (9)	6、6、5 (6)	
		1,000 ☆	78*、69*、76* (74)	5*、6*、6* (6)	5*、3*、4* (4)	
溶媒対照 (DMSO)	+		127、135、124 (129)	9、13、11 (11)	10、12、8 (10)	
検体	+	31.25	119、116、117 (117)	13、14、15 (14)	13、12、10 (12)	
		62.5	129、122、121 (124)	12、13、9 (11)	12、7、6 (8)	
		125	138、120、147 (135)	10、14、12 (12)	10、12、11 (11)	
		250 ☆	112、124、125 (120)	8、10、11 (10)	8、10、13 (10)	
		500 ☆	111、121、119 (117)	12、9、7 (9)	9、8、7 (8)	
		1,000 ☆	107*、98*、94* (100)	8*、5*、6* (6)	5*、2*、7* (5)	
陽性対照	AF-2	-	0.01	467、477、532 (492)	-	-
	ENNG	-	5	-	438、412、401 (417)	-
	9AA	-	80	-	-	1,221、1,317、1,123 (1,220)
	2-AA	+	1	910、921、1,008 (946)	-	-
			2	-	323、268、305 (299)	96、96、122 (105)

() : 平均値

☆ : 結晶析出

* : 生育抑制

AF-2 : 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl) acryamide

9AA : 9-aminoacridine

ENNG : N-ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine

2-AA : 2-aminoanthracene

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

薬物	S-9 mixの有無	濃度 ($\mu\text{g}/$ プレート)	復帰突然変異コロニー数/プレート		
			塩基置換型	フレームシフト型	
			WP2 uvrA	TA98	
溶媒対照 (DMSO)	—		67, 52, 50 (56)	31, 29, 25 (28)	
検体	—	156.25	50, 44, 47 (47)	31, 22, 27 (27)	
		312.5	61, 50, 51 (54)	22, 25, 30 (26)	
		625	58, 44, 53 (52)	21, 31, 22 (25)	
		1,250 ☆	51, 62, 41 (51)	28, 33, 22 (28)	
		2,500 ☆	33, 49, 42 (43)	19, 25, 17 (20)	
		5,000 ☆	38, 41, 38 (39)	17, 18, 21 (19)	
溶媒対照 (DMSO)	+		69, 36, 70 (58)	34, 33, 41 (36)	
検体	+	156.25	67, 63, 65 (65)	32, 27, 33 (31)	
		312.5	61, 69, 66 (65)	31, 27, 32 (30)	
		625	58, 55, 65 (59)	24, 33, 26 (28)	
		1,250 ☆	48, 62, 64 (58)	29, 39, 37 (35)	
		2,500 ☆	60, 45, 50 (52)	47, 39, 31 (39)	
		5,000 ☆	42, 43, 48 (44)	29, 21, 19 (23)	
陽性 対照	AF-2	—	0.01	249, 232, 240 (240)	
		—	0.1	—	594, 625, 671 (630)
	2-AA	+	0.5	—	560, 522, 592 (558)
		+	10	946, 946, 1,013 (968)	—

() : 平均値 ☆ : 結晶析出

AF-2 : 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl) acryamide

2-AA : 2-aminoanthracene

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

3. 製剤の毒性

(1) 急性毒性

① ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No.1-1,1-2)

試験機関：米国 ローム・アント・ハース・カンパニー

[GLP対応]

報告書作成年：1988年

検体の純度：23.96%水和剤（液体フロアブル）

試験動物：Crl:CD BRラット（約50日齢）、体重；雄 232～268g 雌 181～212g
1群雄10匹、雌6匹

試験期間：14日間観察

方法：検体を 0.5%Metocel 水溶液に懸濁し、経口投与した。投与前に一夜絶食させた。

試験項目：中毒症状及び生死を14日間観察し、体重を投与直前、投与後7及び14日に測定した。
死亡動物及び試験終了時の全生存動物について、組織の肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雄：0、2,000、5,000 雌：0、5,000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄共に >5,000
死亡開始時間及び終了時間	雄：死亡例なし 雌：開始－4日後 終了－5日後
症状発現時間及び消失時間	発現：4時間後 消失：6日後
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄：死亡例なし 雌：5,000mg/kgで2例死亡

雄では、5,000mg/kg投与群1匹にみられた鼻口部の褐色の汚れと肛門－生殖器周辺の黄色の汚れ以外、投与動物に中毒症状、有意な体重変動及び剖検における肉眼的変化は認められなかった。

一方、雌では検体投与に関連ある症状として活動性低下、瀕死状態、伏臥、糞量減少、下痢、努力性呼吸、摂餌形跡なし、鼻口部の赤色の汚れ、眼の赤色の汚れ、肛門－生殖器周辺の黄色の汚れが認められた。

体重の顕著な変動、剖検における肉眼的変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

② マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 No.2)

試験機関：(株)実医研

[GLP対応]

報告書作成年：1995年

検体の純度：22.8%水和剤（液体フロアブル）

試験動物：Crj:CD-1(ICR)系マウス（6週齢）

体重；雄 23.6～26.4g 雌 19.6～21.7g、1群雌雄各5匹

試験期間：14日間観察

方法：検体を注射用蒸留水に懸濁し、経口投与した。投与前に18時間絶食させた。

試験項目：中毒症状及び生死を14日間観察し、体重を投与直前、投与後1、2、3、7及び14日に測定した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	0、5,000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄共に >5,000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	症状なし
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	死亡例なし

一般状態観察及び剖検では、検体に起因する変化は認められなかった。
体重では、投与後3日に5,000mg/kg群雌に有意な体重増加が認められた。
一方、雄では体重に有意な変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

③ ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 No.3-1,3-2)

試験機関：米国 ロム・アンド・ハース・カンパニー

[GLP対応]

報告書作成年：1988年

検体の純度：23.96%水和剤（液体フロアブル）

試験動物：Crl:CD BRラット（約50日齢）、体重；雄 205～250g 雌 206～222g
1群雌雄各6匹

試験期間：14日間観察

方法：検体原液を刈毛した無傷皮膚に単回直接貼布し、不浸透性のカバーで覆った。24時間後に適用部位を水で濡らしたペーパータオルで拭いた。

試験項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。体重を投与直前、投与後7及び14日に測定した。皮膚刺激性を毎日 Draize法 により評価した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	0,5,000 (雌は対照群なし)
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄共に >5,000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	症状なし
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	死亡例なし

14日間の観察期間中、投与に関連した毒性症状は認められず、体重に対する影響もなく、さらに皮膚の刺激性反応（紅斑や浮腫）も認められなかった。剖検では、投与に関連のある肉眼的変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

④ ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 No.4)

試験機関：米国 ローム・アノト・ハース・カンパニー

[GLP対応]

報告書作成年：1988年

検体の純度：23.2%水和剤（液体フロアブル）

試験動物：Crl:CD BR ラット、体重；雄 189～219g 雌 204～231g
1群雌雄各10匹

試験期間：14日間観察

方法：第1群として、エアゾール発生装置を用いて検体原液のエアゾールを発生させ、4時間鼻部を暴露させた。
第2群として、検体の粒子径を小さくするため、検体原液と水の1：1混合溶液を使って微細なエアゾールを発生させ、4時間鼻部を暴露させた。

設定濃度；159.5、186.4mg/L

暴露条件；2.1、1.2mg/L

インピンジャーにて捕集させた一定量の気体から重量学的に求めた。

暴露条件；

	第1群	第2群
測定濃度 (mg/L)	159.5	186.4
設定濃度 (mg/L)	2.1	1.2
粒度分布： ¹⁾		
平均質量中位径 (μm)	14.3	15.2
平均幾何学的偏差	3.0	3.0
平均吸入分画 (%)	12	11
チャンバー容積 (L)	240	
チャンバー内通気量(L/分)	60	
暴露条件	エアゾール、4時間、鼻部暴露	

1) Andersen法により、2回測定した平均

試験項目：暴露中及び暴露後14日間、中毒症状及び生死を観察した。体重は暴露直前、暴露後1、3、5、7、11及び14日に測定した。試験終了時に全生存動物につき以下の臓器の肉眼的病理検査を行った。

副腎、脾、頸部リンパ節、唾液腺、眼、脾、生殖腺、胃、心、胸腺、腸管、
甲状腺、腎、気管、肝、膀胱、肺、子宮

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

結 果 :

投 与 方 法	吸 入
暴露濃度 (mg/L)	2.1、1.2
LC ₅₀ (mg/L)	雌雄共に >2.1
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	発現：暴露中 消失：2日
死亡例の認められなかった 最高暴露濃度 (mg/L)	死亡例なし

中毒症状；投与に関連した所見として、1.2mg/L群で鼻漏、鼻鋭部の白色検体付着及びピンク色の染みの発生頻度が増加し、2.1mg/L群でさらに呼吸困難の発生頻度が増加した。両群で認められた鼻漏は鼻の刺激が原因であり、ケージ下の紙に認められた複数のピンク色の染みは鼻から排出された滲出液によるものと判断された。

体 重；暴露後1日に平均体重が2～5%減少したが、3日には暴露直前の値を上回り、観察終了時まで正常に増加し続けた。

剖検所見；認められた以下の所見は、過去の背景データと比較して統計学的に有意差はなかった。

2.1mg/L 肺の赤色巣（雄3匹、雌1匹）
肺の軽度の暗色化（雌2匹）
胸腺の赤色斑（雄1匹）

1.2mg/L 肺の赤色巣（雄2匹）
臀部の脱毛（雌1匹）

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

(2) 眼及び皮膚に対する刺激性

① ウサギを用いた眼粘膜一次刺激性試験

(資料 No.5)

試験機関：米国 ローム・アト・ハース・カンパニー
〔GLP対応〕

報告書作成年：1987年

検体の純度：23.96%水和剤（液体フロアブル）

組成；原体 24.7%、水 67.8%、界面活性剤 7.5%

試験動物：ニュージーランドホワイト種ウサギ（約12週齢）、体重；3,116～3,868g
1群雄9匹

試験期間：7日間観察

方法：検体 0.1mLを左眼の角膜表面に投与し、3匹は適用後20～30秒後に約60秒間蒸留水で洗浄した。残り6匹についてはすぐに洗眼せず投与後24時間に洗浄した。右眼は無処理対照とした。

観察項目：投与後24、48、72時間及び7日に角膜、虹彩及び結膜の刺激性変化を観察し、Draize法に従って採点した。

結果：観察された刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

項目		最高 評点	投与後時間			
			24時間	48時間	72時間	7日
非洗眼群 (6匹平均)	角膜	80	0.0*	0.0	0.0	0.0
	虹彩	10	0.0	0.0	0.0	0.0
	結膜	20	0.0	0.0	0.0	0.0
	合計	110	0.0	0.0	0.0	0.0
洗眼群 (3匹平均)	角膜	80	0.0	0.0	0.0	0.0
	虹彩	10	0.0	0.0	0.0	0.0
	結膜	20	0.0	0.0	0.0	0.0
	合計	110	0.0	0.0	0.0	0.0

(注) 表中の数値は Draize法 による評価点である。

*：2%フルオレジンナトリウム滴下後、角膜の混濁あり。

洗眼群及び非洗眼群ともにいずれの観察時点においても眼の変化は認められなかった。非洗眼群で、投与後24時間に1匹にみられた角膜表面の2×2mm大の線状混濁は偶発的で投与とは無関係な所見と見なした。

以上の結果から、フェンブコナゾール23.96%水和剤（液体フロアブル）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わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

② ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験

(資料 No.6)

試験機関：米国 ローム・アト・ハース・カンパニー

〔GLP対応〕

報告書作成年：1988年

検体の純度：23.96%水和剤（液体フロアブル）

組成；原体 24.7%、水 67.8%、界面活性剤 7.5%

試験動物：ニュージーランドホワイト種ウサギ（約12週齢）、体重；2,500～3,100g
1群雄6匹

試験期間：7日間観察

方法：検体 0.5mL を刈毛した動物の背中の無傷皮膚（1インチ平方）に塗布した。
適用時間は4時間とし、皮膚に残った検体は水に濡らしたペーパータオルを用いて拭き取った。

観察項目：塗布終了後1、24、48、72時間及び7日に塗布部分の刺激性反応（紅斑・痂皮・浮腫）の有無を観察し、Draize法に従って採点した。

結果：観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

項目	最高 評点	投 与 後 時 間				
		1時間	24時間	48時間	72時間	7日
紅斑・痂皮	4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
浮腫	4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
合計 (皮膚刺激率)	8	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

(注) 表中の数値は Draize法による評価点であり、かつ6匹の平均値である。

観察期間を通じていずれの動物においても皮膚刺激性反応（紅斑、浮腫等）は認められなかった。

以上の結果から、フェンブコナゾール23.96%水和剤（液体フロアブル）はウサギの皮膚に対して、刺激性がないと思われる。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

(3) モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 No.7)

試験機関：米国 ローム・アンド・ハース・カンパニー

〔GLP対応〕

報告書作成年：1988年

検体の純度：23.23%水和剤（液体フロアブル）

組成；原体 24.2%、水 67.6%、界面活性剤 8.2%

試験動物：ハートレー系モルモット（約7週齢）、体重；392～517g

1群雌雄各10匹（対照群は1群雌雄各5匹）

試験期間：31日間（惹起後24及び48時間観察）

方法：Buehler法

投与量設定根拠；検体原液あるいは検体の 6.25、12.5、25、50及び75%W/V蒸留水を用いた予備試験の結果、いずれの濃度でも紅斑が認められなかったことから、感作及び惹起時には検体原液（100%）を投与した。

感作；検体原液 0.4mL をしみこませたパッチ（20×20mm）を、剃毛したモルモットの背部皮膚に1日6時間、3週間にわたって週1回（火曜日）、計3回適用した。塗布終了後、皮膚に残った検体は微温湯で濡らしたペーパータオルを用いて拭き取った。陰性対照群はパッチのみを適用した。

一方、陽性対照群には、1600ppm 1-クロロ-2,4-ジニトロベンゼン(DNCB)の80%エタノール溶液を用いた。

惹起；最終感作の2週間後に、検体原液0.4mL を感作時に適用したのと異なる皮膚部位に6時間適用した。惹起適用の19～22時間後に動物の背部を脱毛した。

一方、陰性対照群には検体原液及び 800ppm DNCB のアセトン溶液を、また陽性対照群には DNCB のみを適用した。

観察項目：惹起適用24及び48時間後に、適用部位の紅斑の有無等を肉眼的に観察した。

Ritz and Buehler法による紅斑反応の採点基準は以下のとおり

採点	紅斑反応
0	反応なし
±(0.5)	軽度な斑状の紅斑
1	軽度な融合した紅斑又は中等度の斑状の紅斑
2	中等度の紅斑
3	強度の紅斑

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

結果：観察した紅斑反応の採点は以下の表のとおりである。

感作処理	惹起処理	惹起適用後		最大 発生頻度
		24時間	48時間	
対 照 (無感作)	DNCB	0.2 (0/10)	0.05 (0/10)	(0/10)
	検体 (原液)	0.2 (0/10)	0.2 (0/10)	(0/10)
検体 (原液)	検体 (原液)	0.2(0/20)	0.3 (0/20)	(0/20)
陽性対照 (DNCB)	陽性対照 (DNCB)	1.9 (10/10)	1.1 (10/10)	(10/10)

(注) 表中の点数は平均値である。

() : 採点1以上の紅斑が観察された動物数/検査動物数

検体で感作及び惹起を行った動物では紅斑が観察されなかった。

対照群では検体及び DNCB惹起後に紅斑反応は観察されなかった。

一方、陽性対照群では紅斑が100%の発生頻度で観察された。

以上の結果から、フェンブコナゾール23.23%水和剤 (液体フロアブル) の皮膚感作性は陰性であると判断する。

IX. 動植物及び土壌等における代謝分解

<代謝分解試験一覧表>

資料 No.	試験の種類	供試動物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
1	薬物動態 代謝物同定 (用量設定) 7日間 試料採取	ラット (♂♀4)	経口投与 (100mg/kg) 単回投与	排泄 (投与量%-7日間) : ♂ ♀ 糞 96.3 91.0 尿 7.6 15.4 残留 (投与量%) : 組織全体 ; 0.53 (その内、肝が0.13%) 全排泄物に対する代謝物 (%) : ♂ ♀ フェンブコナゾール(A) 7.9 13.0	(1991)	IX-8
2	薬物動態 4日間 試料採取	ラット (♂♀3 ~4)	静脈内投与 (1mg/kg) 経口投与 (1mg/kg) (100mg/kg) 反復投与 (10ppm/2週間 混餌投与後 1mg/kg 単回投与)	排泄 (投与量%) : 尿と糞の合計 (4日間) 静脈内 (1mg/kg) ; 87.5~98.4 経口 (1mg/kg) ; 85.7~87.0 (100mg/kg) ; 82.1~88.2 反復 (1mg/kg) ; 91.3~92.3 残留 (投与量%) : 組織の臓器 ; 0.21~0.71 カーカス ; 0.31%未満 最高血中濃度 (µg/g) : 経口 (1mg/kg) ; 0.058~0.117 (100mg/kg) ; 8.99~9.99	(1990)	IX-15
3	吸収・分布 及び排泄 4日間 試料採取	ラット (♂♀5)	経口投与 (1mg/kg) (100mg/kg) 反復投与 (10ppm/2週間 混餌投与後 1mg/kg 単回投与)	排泄 (投与量%-2日間) : 糞 尿 1mg/kg ; 83.4~91.1 9.7~11.2 100mg/kg ; 75.1~87.7 6.9~10.6 反復 ; 87.3~91.1 8.6~11.0 胆汁排泄 (投与量%-3日間) : 1mg/kg ; ♂-87.1 ♀-79.1 残留 (投与量%) : 組織・臓器 ; 0.23~0.79 カーカス ; 0.2~2.9	(1993)	IX-23
4	代謝物の同定	ラット (♂♀5) (投与後 2日間の 尿及び糞)	経口投与 (1mg/kg) (100mg/kg) 反復投与 (10ppm/2週間 混餌投与後 1mg/kg 単回投与)	糞の回収率 (投与量%) : 酢酸エチル ; 48.85~68.81 ブタノール ; 5.77~14.18 水面分 ; 0.92~2.57 抽出残渣 ; 9.92~24.52 尿の回収率 (投与量%) : 酢酸エチル ; 2.42~6.64 ブタノール ; 2.13~4.60 水面分 ; 0.71~2.57 主要代謝物 : *1	(1993)	IX-29

(注) *1: フェンブコナゾール(A)

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

資料 No.	試験の種類	供試動物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要			試験機関 (報告年)	記載頁
★ 5	妊娠及び非妊娠ラットの体内分布及び代謝物のパターンの比較	ラット (♀ 3)	経口投与 (100mg/kg) 単回投与	排泄 (投与量% - 24時間後) : 妊娠 非妊娠 糞 30.6 22.8 尿 5.4 7.5 残留 (投与量%) : 妊娠 非妊娠 組織・臓器全体 55.4 61.3 消化管 (内容物含む) 25.8 27.5 カーカス 23.4 28.3 肝臓 3.8 3.6 胎児 1.0 - 尿中の主要代謝物 : 糞中の主要代謝物 : フェンブコナゾール(A)			(2000)	IX-37
6	植物体内における代謝	もも果実	散布 21.5 g a.i. / 10a 5回	代謝物 (ppm) : フェンブコナゾール(A) ; 0.02 代謝物 (ppm) : フェンブコナゾール(A) ; 0.036			(1988)	IX-44
7	植物体内における代謝	小麦 (麦わら) (籾殻) (種子)	散布 38.4g ~ 51.5 g a.i. / 10a・2回	代謝物 (ppm) (麦わら) フェンブコナゾール 8.81 11.84 (籾殻) フェンブコナゾール 3.67 4.49 (種子) フェンブコナゾール 0.007 0.006			(1989)	IX-52

(注) * : 残留農薬安全性評価委員会からの要望事項に対する回答資料

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

資料 No.	試験の 種類	供試動 植物等	試験項目・ 試験方法等	試験結果の概要			試験機関 (報告年)	記載頁
				代謝物 (ppm)				
8	植物体内に おける代謝	らっかせい (つる) (殻) (子実)	散布 2.32 kg a.i./10a・4回	(つる) フェンブコナゾール	6.118	7.336	(1992)	IX- 61
				(殻) フェンブコナゾール	0.295	0.607		
				(子実) フェンブコナゾール	<0.002	<0.002		
9	植物体内に おける代謝	てんさい	散布 453g a.i./エーカー 3回	代謝物 (ppm) フェンブコナゾール	根部 0.281	茎葉部 10.94	(1997)	IX- 67
* 参考 3	植物体中の 測定	マスタード コラード かぶ もも 小麦	無処理区の 濃度 (ppm) : マスタード、コラード、かぶの葉、 かぶの根茎、ももの果実、小麦の種子 0.1及び1.0ppm添加回収試験の回収率：-130~220%				(1989)	IX- 72
10	土壌代謝	シルト質 埴壤土 (I) 砂壤土 (II)	1 ppm	好氣的試験： CO ₂ の無機化 (363日後) <u>I</u> 35~37% <u>II</u> 21% 半減期 258日 367日 嫌氣的試験 (半減期) : 451日 655日 無菌試験：フェンブコナゾール分解せず			(1988)	IX- 74
* 参考 1	土壌から ぶどうへ の移行	シルト質 壤土 ぶどう	25 lb AI/acre の割合で土壌に 1回散布	散布327日後のぶどう中の残留量： 残留物が 土壌からぶどうに移行する。			(1986)	IX- 84

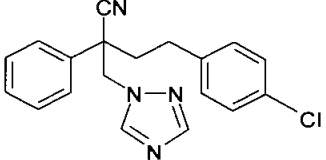
(注) * : 残留農薬安全性評価委員会からの要望事項に対する回答資料

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

資料 No.	試験の種類	供試動物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
* 参考 2	の存在 に関する 土壌調査	カリフォルニア州 の農業/ 非農業 地域 68ヶ所	検出最大値 (ppb) : 南 部 中 部 北 部 68ヶ所の内、29ヶ所から 農業地域12ヶ所、非農業地域17ヶ所から検出	農業地域 非農業地域 範囲で検出	(1992)	IX- 85
1 1	土壌吸着 (標準品)	4種類の 土 壤	(試験濃度) 0.188、0.565、 1.13、2.26 ppm	K_F^{ads} : 9.6~27.6 $K_F^{ads} \circ c$: 615~3,710	(1995)	IX- 87
1 2	水中光分解 (30日間)	pH 7の 緩衝液	(試験濃度) 1.5、3.0 ppm 1日12時間 30日間照射 (キノンランプ)	半減期 : 1,283日 30日後の代謝物 (添加放射能%) : フェンブコナゾール 103%	(1991)	IX- 89
1 3	水中光分解	非滅菌 自然水	(試験濃度) 1.5、3.0 ppm 1日12時間 30日間又は 60日間照射 (キノンランプ)	半減期 : 86.65日 30日後の代謝物 (添加放射能%) : フェンブコナゾール(A) 塩化メレン層 水層 75.9 -	(1994)	IX- 92
1 4	加水分解 (30日間)	pH5、7、9 の緩衝液	(試験濃度) 0.01 ppm	半減期 : pH 5-2,210日 pH 7-3,740日 pH 9-1,340日	(1988)	IX- 95

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

<代謝物一覧表>

記号	名称 (略称)	由来	化学名	構造式
A	フェンブコナゾール (RH-7592)	親化合物	α -[2-(4-chlorophenyl)ethyl] - α -phenyl-1H-1,2,4-triazole -1-propanenitrile	

<代謝物一覧表>

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

記号	記号又は名称 (略称)	由来	化学名	構造式

<代謝物一覧表>

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

記号	名称 (略称)	由 来	化 学 名	構 造 式