

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

(15) その他

15-1. ラットを用いた2年間混餌投与による甲状腺への影響試験 (資料 37)

試験実施機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1991 年

検体の純度:

試験動物: CrI:CD(SD)BR ラット、
1 群雄各 125 匹
試験開始時週齢: 36 日齢
試験開始時体重 雄 121.9~169.5g

投与期間: 24 ヶ月

方法: 必要量の検体に基礎飼料 200g を添加し用量ごとにプレミックスを調製した。さらに基礎飼料を添加して、1250、2500、3750 及び 5000ppm の濃度の飼料を調製し、自由摂取させた。飼料は週 1 回調製した。対照群には基礎飼料のみを与えた。

試験項目及び結果:

一般状態及び死亡: 一般状態及び死亡について毎日動物を観察した。また、週 1 回詳細な観察を実施した。

投与群において尿の色が黄色~暗橙色に変色したが、これは検体または検体の代謝物によるものであると考えられた。その他にみられた一般状態の変化は通常この種の動物にみられるもので検体投与に関連すると思われるものはなかった。

生存率は以下のとおりであった。

試験終了時の生存率

用量群 (ppm)	対照	1250	2500	3750	5000
雄	26/50	18/50	21/50	19/50	20/50
	52%	36%	40%	36%	40%

○/○: 生存動物数/ (供試動物-途中計画殺動物数)

National Cancer Institute Package による解析: 有意差なし。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

投与群の生存率が対照群よりもやや低かったが用量関連性がないことから検体投与によるものではないと判断した。

体重及び体重変化： 体重は個体別に週 1 回測定した。統計学的検定は 1、13、26、39、52 及び 104 週の群平均値について実施した。

統計検定を実施した週の体重について以下の表に記載した。2500、3750 及び 5000ppm 群は対照群と比して有意な体重低下を示した。5000ppm 群は試験期間を通して有意に低下した。1250ppm 群は対照群と同等であった。

用量群 (ppm)	1250	2500	3750	5000
週				
1		97.9 ↓	94.2 ↓	92.2 ↓
13		96.2 ↓	94.0 ↓	89.4 ↓
26		96.2 ↓	93.8 ↓	89.9 ↓
39			94.0 ↓	89.3 ↓
52			92.7 ↓	87.5 ↓
104				82.9 ↓

Dunnet 検定： ↓ ; $p \leq 0.05$

表中の値は対照群の平均値に対する割合 (%) を示す。

空欄は有意差なし。

体重変化においても 2500ppm 群以上で有意な低下がみられ、1250ppm 群は対照群と同等であった。：統計学的検定は 0-1、0-13、0-26、0-39、0-52、0-104 週の動物当りの群平均体重変化について実施した。

用量群 (ppm)	1250	2500	3750	5000
週				
0-1		93.5 ↓	81.9 ↓	74.5 ↓
0-13		95.0 ↓	92.0 ↓	85.8 ↓
0-26		95.3 ↓	92.1 ↓	87.5 ↓
0-39			92.6 ↓	86.6 ↓
0-52		94.7 ↓	91.0 ↓	84.5 ↓
0-104				78.7 ↓

Dunnet 検定： ↓ ; $p \leq 0.05$

表中の値は対照群の平均値に対する割合 (%) を示す。

空欄は有意差なし。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

摂餌量： 試験期間中週 1 回測定した。

2500ppm 群以上の用量群で軽度であるが有意な低下がみられた。統計学的検定は 1、1-13、1-26、1-39、1-52、1-104 週の動物当りの群平均総摂取量について実施した。

2500ppm 群以上の用量群で軽度であるが統計学的有意な低下が試験開始後 26 週までにみられたが、試験期間を通して有意な変化は認められなかった。

摂餌量

用量群 (ppm)	1250	2500	3750	5000
週				
1			94.2 ↓	91.0 ↓
1-13		97.0 ↓	94.9 ↓	93.0 ↓
1-26				96.1 ↓
1-39				
1-52				
1-104				

Dunnet 検定： ↓ ; $p \leq 0.05$

表中の値は対照群の平均値に対する割合 (%) を示す。

空欄は有意差なし。

検体摂取量： 摂餌量測定の間隔ごとに摂餌量及び飼料分析結果から 1 日あたりの群平均検体摂取量を算出した。

試験期間を通じた検体摂取量を以下に示す。

用量群 (ppm)	1250	2500	3750	5000
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	43 (41~138)	88 (85~276)	138 (125~414)	193 (172~563)

表中の数値は EU Monograph による。

() 内の数値は摂餌量測定間隔での検体摂取量範囲 (最小~最大) を示す。

血液生化学的検査： 各群より無作為に 15 匹を選抜し、試験開始第 1、14、27、40 及び 53 週目の中間屠殺時に、非麻酔下の動物の眼窩静脈叢から血液を採取して以下の項目を測定した。動物は採血前に絶食した。

トリヨードチロニン (T3)、逆位トリヨードチロニン (rT3)、チロキシン (T4)、
甲状腺刺激ホルモン (TSH)、

遊離トリヨードチロニン (fT3)*、遊離チロキシン (fT4)*

*: 53 週目のみ測定

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

さらに投与開始第 1、14、27、40、53 及び 105 週目に以下の血清パラメータを検査した。

アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、アルブミン(ALB)、
アルブミン/グロブリン比(A/G)、アルカリホスファターゼ(ALP)、
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)、尿素窒素(BUN)、
カルシウム(CA)、塩素(CL)、直接ビリルビン(D BILLI)、
γ-グルタミルトランスぺプチターゼ(GGT)、グロブリン(GLOB)、
血糖(GLU)、乳酸脱水素酵素(LDH)、カリウム(K)、ナトリウム(Na)、
総ビリルビン(T BILLI)、総コレステロール(T CHOL)、総蛋白(TP)

甲状腺のパラメータ及び一般的な生化学的検査で統計学的有意差のみられた項目を以下の表に示す。

甲状腺パラメータ

項目	T3 (ng/dL)					T4 (μg/dL)					
	用量群 (ppm)	対照	1250	2500	3750	5000	対照	1250	2500	3750	5000
週											
1		78.5	93.3 ↑	83.5	92.6	93.8	6.2	6.5	5.9	6.0	5.4
14		77.7	91.0	86.8	103.4 ↑	93.7	6.4	6.1	6.2	6.9	5.9
27		85.8	93.6	89.3	109.3 ↑	102.2 ↑	5.7	5.6	5.6	6.8 ↑	5.8
40		67.1	79.3	73.4	91.8	81.9 ↑	4.2	3.9	3.3 ↓	4.7	3.6
53		98.9	94.5	97.6	104.5	104.1	4.6	3.8	3.7 ↓	4.0	3.7 ↓
項目	rT3 (ng/dL)					TSH (ng/mL)					
	用量群 (ppm)	対照	1250	2500	3750	5000	対照	1250	2500	3750	5000
週											
1		108.2	76.2 ↓	77.4 ↓	82.4 ↓	59.7 ↓	1.2	1.8	2.2 ↑	1.9	2.2 ↑
14		80.7	51.2 ↓	61.3	59.8 ↓	42.5 ↓	2.3	3.4	3.4	3.0	4.0 ↑
27		70.8	70.2	58.3	85.3 ↑	64.1	3.3	3.3	3.7	4.1	4.3
40		88.4	45.9 ↓	53.1 ↓	63.2 ↓	43.8 ↓	3.8	3.5	4.1	3.4	4.7
53		77.8	84.3	66.5	64.2	87.7	3.0	3.8	3.7	4.4	3.9
項目	fT3 (pg/mL)					fT4 (ng/dL)					
	用量群 (ppm)	対照	1250	2500	3750	5000	対照	1250	2500	3750	5000
週											
53		1.3	1.2	1.2	1.1	1.2	1.4	1.2	1.2	1.1 ↓	1.1 ↓

Dunnet 検定 : ↑ ↓ ; p ≤ 0.05

表中の値は測定値の群平均を示す

矢印のない数値は有意差なし。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

試験初期に 5000ppm 群において TSH が有意に増加し、その後も有意ではないが 53 週まで増加傾向であった。チロキシンは 5000ppm 群において 53 週時のみ有意に低下したが、その他の時期でも低下傾向を示した。T3、rT3 は有意な変動を示したが、変動は小さく、継続性・用量関連性に欠けており検体投与による関連性は小さい。

血液生化学的検査

用量群 (ppm)		1250	2500	3750	5000
項目	週				
GLU	105			132.2 ↑	136.4 ↑
T CHOL	1			137.5 ↑	160.4 ↑
	14			135.9 ↑	140.6 ↑
	27				144.2 ↑
	40	164.2 ↑	155.2 ↑	171.6 ↑	211.9 ↑
AST	40			79.7 ↓	73.9 ↓
ALT	105				300 ↑ ¹⁾
LDH	105			44.3 ↓	46.1 ↓
ALP	14			83.1 ↓	83.1 ↓
	27			33.3 ↓ ²⁾	
TP	14		108.8 ↑	110.5 ↑	110.5 ↑
	40			105.2 ↑	106.9 ↑
ALB	14			109.5 ↑	109.5 ↑
	27				107.5 ↑
	40				107.7 ↑
GLB	14		113.3 ↑		
Ca	40				105.2 ↑
GGT* [U/L]	14		1 ↑		1 ↑
	40				3 ↑
	53				2 ↑
	105		6 ↑	6 ↑	10 ↑
K	1			109.8 ↑	
CL	14		98.1 ↓	98.1 ↓	98.1 ↓

Dunnet 検定：↑ ↓；p ≤ 0.05

表中の値は対照群に対する割合 (%) を示す。ただし*のついた項目 (GGT) は対照群に 0 値があるため、測定実数値を記載した (対照群の値。14 週：0、40 週：1、53 週：0、105 週：1)。空欄は有意差なし。

1)：高値が含まれており平均 ± S.D. が 120 ± 200.6 であった。対照群は 40 ± 19.2。

2)：対照群 (135 ± 295.0) に高値が含まれており平均値が高い。

一般的な生化学的項目では全投与群において総コレステロールの増加が 40 週時に認められ、3750 及び 5000ppm 群ではそれより以前の検査時期でも有意

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

な増加を示した。この増加は継続性がなく、検体投与の関連性を説明しがたいが、血清コレステロールの上昇はラット及びヒトにおいては甲状腺機能不全に関連しているものである。また、5000ppm 群においてγ-グルタミルトランスペプチターゼの有意な増加が試験期間を通して認められた。

その他の項目の変動は継続性・用量関連性より検体投与による毒性学的意義のあるものではないと考えられた。

肉眼的病理検査： 1、13、26、39 及び 52 週間の検体投与後に各群 15 匹及び試験終了時(104 週投与後)の全生存動物ならびに全途中死亡・切迫屠殺動物をペントバルビタール麻酔下で放血死させ、最終体重を測定後に以下の組織について肉眼的病理検査を実施した。

外表、全ての開口部、カーカス、脳の外表、頸部組織及び臓器、頭蓋腔、鼻腔及び副鼻腔、胸腔、腹腔及び骨盤腔ならびにそれらの内の臓器

主な肉眼的病変を次頁の表に示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

肉眼的病理検査

検査時期 (週)	用量群 (ppm)	0	1250	2500	3750	5000
14	臓器 : 所見 検査動物数	15	15	15	15	15
	甲状腺 暗色化					2
	通常でないサイズ					1
27	臓器 : 所見 検査動物数	15	15	15	15	15
	甲状腺 肥大			3	10	8
	暗色化		1	12	15	15
	通常でないサイズ		1	4	1	4
	肝臓 肥大		1	3	8	9
	明瞭な網状パターン		1	5	3	10
40	臓器 : 所見 検査動物数	15	15	15	15	15
	甲状腺 肥大		3	9	11	10
	暗色化		9	14	15	15
	肝臓 肥大		4	7	10	14
	小葉 肥厚	1	9	6	10	8
53	臓器 : 所見 検査動物数	15	15	15	15	15
	甲状腺 肥大					1
	暗色化		2	10	12	14
	肝臓 肥大		1		1	1
	暗色化	1	4	7	5	3
105	臓器 : 所見 検査動物数	26	18	20	18	20
	甲状腺 肥大	2	4	6	6	10
	暗色化	4	8	14	16	19
	肝臓 肥大	1	7	4	8	5
途中死亡 切迫屠殺	臓器 : 所見 検査動物数	24	32	30	32	30
	甲状腺 肥大	1	12	14	10	12
	暗色化	1	19	18	26	27
	肝臓 肥大	9	14	13	18	16
	暗色化	8	13	14	14	13

空欄は所見なし。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

臓器重量：肉眼的病理検査の後、全動物の肝臓及び甲状腺/上皮小体を採取し、重量を測定した。甲状腺/上皮小体は固定後に重量を測定した。

以下に統計学的有意差の認められたものについて示した。

臓器重量

検査時期(週)	用量群(ppm)	0	1250	2500	3750	5000
1	検査動物数	15	15	15	15	15
	最終体重 (g)	190.2			92.4 ↓	90.1 ↓
	甲状腺/ 絶対(g)	0.022				
	上皮小体 対体重	0.0116			118.1 ↑	
	肝臓 絶対(g)	6.86	112.0 ↑	117.3 ↑	113.0 ↑	120.3 ↑
	対体重	3.609	111.8 ↑	119.1 ↑	122.2 ↑	133.4 ↑
14	検査動物数	15	15	15	15	15
	最終体重 (g)	535.2			92.5 ↓	85.9 ↓
	甲状腺 絶対(g)	0.026			123.1 ↑	123.1 ↑
	対体重	0.0050			130.0 ↑	140.0 ↑
	肝臓 絶対(g)	13.59	115.5 ↑		118.9 ↑	123.3 ↑
	対体重	2.529	116.6 ↑	123.3 ↑	129.0 ↑	143.2 ↑
27	検査動物数	15	15	15	15	15
	最終体重 (g)	642.2			90.6 ↓	90.5 ↓
	甲状腺 絶対(g)	0.035		128.6 ↑	137.1 ↑	145.7 ↑
	対体重	0.0055		136.4 ↑	150.9 ↑	161.8 ↑
	肝臓 絶対(g)	15.72		117.6 ↑	127.3 ↑	134.5 ↑
	対体重	2.452	114.2 ↑	124.1 ↑	139.9 ↑	147.6 ↑
40	検査動物数	15	15	15	15	15
	最終体重 (g)	677.9				92.2 ↓
	甲状腺 絶対(g)	0.043				
	対体重	0.0064		118.8 ↑	121.9 ↑	126.6 ↑
	肝臓 絶対(g)	16.03	119.3 ↑		122.8 ↑	137.0 ↑
	対体重	2.362	115.5 ↑	117.6 ↑	130.6 ↑	148.9 ↑
53	検査動物数	15	15	15	15	15
	最終体重 (g)	758.6				86.4 ↓
	甲状腺 絶対(g)	0.050				
	対体重	0.0066				137.9 ↑
	肝臓 絶対(g)	18.87			124.0 ↑	120.1 ↑
	対体重	2.487		122.6 ↑	136.0 ↑	148.9 ↑
105	検査動物数	15	15	15	15	15
	最終体重 (g)	689.0				81.9 ↓
	甲状腺 絶対(g)	0.054				
	対体重	0.0080				
	肝臓 絶対(g)	18.82				122.5 ↑
	対体重	2.771			136.7 ↑	155.4 ↑

Dunnet 検定：↑ ↓； $p \leq 0.05$

表中の数値：対照群の値は実数、投与群の値は対照群の値に対する割合(%)、空欄は有意差なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

病理組織学的検査： 肝臓及び甲状腺／上皮小体は 10%ホルマリン中性緩衝液で固定し、パラプラストに包埋し、切片を作製してヘマトキシリン・エオジン染色を実施し、鏡検した。

主な非腫瘍性病変及び甲状腺の腫瘍性病変を以下に示した。

主な非腫瘍性病変

	用量群 (ppm)		0	1250	2500	3750	5000
	臓器：所見	検査動物数					
全動物	甲状腺	濾胞上皮細胞肥大	120	116	119	120	119
		濾胞上皮細胞過形成	5	1	10	20	40
		濾胞上皮細胞色素沈着	0	0	0	2	2
		濾胞上皮細胞色素沈着	64	63	76	87	85
		マイトの減少	2	5	6	8	19
		マイトの増加	1	1	1	3	2
		C細胞過形成	1	1	4	2	0
		濾胞性嚢胞	0	3	3	9	6
		リンパ球浸潤	0	0	0	0	1
	肝臓	門脈周囲性単核細胞浸潤	85	76	79	79	78
		胆管過形成	35	25	36	39	45
		好酸性細胞変化	7	4	12	12	15
		好塩基性細胞変化	7	11	26	22	22
		細胞質透明化	0	0	0	2	2
		門脈周囲性肝細胞空胞化	2	1	1	8	20
		肝細胞肥大	0	0	6	18	28
		好酸性細胞質内封入体	0	0	3	20	35
		嚢胞性変性	18	13	18	21	24

統計学的検定なし。

甲状腺濾胞細胞色素沈着のグレード

	用量群 (ppm)		0	1250	2500	3750	5000
	臓器：所見	検査動物数					
全動物	甲状腺	濾胞上皮細胞色素沈着	120	116	119	120	119
		グレード ->	56	53	43	33	34
		1>	64	38	33	15	2
		2>	0	25	40	39	15
		3>	0	0	3	33	60
		4>	0	0	0	0	8
		計	64	63	76	87	85
		グレードの平均	0.5	0.8	1.0	1.6	2.1

->：所見なし，1>：最小，2>：軽度，3>：中等度，4>：中～重度，5>：重度
統計学的検定なし。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

甲状腺濾胞上皮細胞の色素沈着は全群に高頻度に見られたが、対照群では全て 1> のグレードであったが、用量関連的に重度になり投与に関連したものであった。この色素について、104 週間投与後、0、1250 および 5000ppm 群について、甲状腺ブロックよりトルイジンブルー染色標本を作製して調べたところ濃青色を呈し、電子顕微鏡で多様な電子密度の高い球状ライソゾームに一致していた。このライソゾームに蓄積した色素は 1250 および 5000ppm で用量関連性の増加を示している。ラットを用いた慢毒・発がん性試験（資料 17）の 12 ヶ月中間屠殺動物に確認されたように、本試験における甲状腺の色素沈着もペンディメタリンまたはその代謝物と考えられる。電顕により他の細胞小器官に対しても傷害や有害な影響は認められなかった。

甲状腺の腫瘍性病変

用量群 (ppm)	発現率 (腫瘍/検査例数)				
	0	1250	2500	3750	5000
途中死亡・切迫屠殺+最終屠殺					
濾胞細胞腺腫 (B)	3/45	5/41	6/44	5/45	11/44 ↑
濾胞細胞癌 (M)	1/45	1/41	4/44	3/45	2/44
濾胞細胞腺腫+濾胞細胞癌	4/45	6/41	10/44	8/45	13/44 ↑
中間屠殺					
27 週 濾胞細胞腺腫	1/15	0/15	0/15	0/15	0/15
40 週 濾胞細胞腺腫	0/15	0/15	1/15	1/15	2/15
53 週 濾胞細胞腺腫	0/15	2/15	0/15	0/15	2/15
全動物					
濾胞細胞腺腫 (B)	4/90	7/86	7/89	6/90	15/89 ↑
濾胞細胞癌 (M)	1/90	1/86	4/89	3/90	2/89
濾胞細胞腺腫+濾胞細胞癌	5/90	8/86	11/89	9/90	17/89 ↑

Fisher 直接検定 : ↑ ; $p \leq 0.05$

5000ppm 群において甲状腺濾胞細胞腺腫が対照群に比して有意な増加を示した。濾胞細胞癌はいずれも有意な増加ではなかったが、腺腫及び癌の合計では対照群と比して有意な増加を示した。

その他の用量群では対照群と同等であった。

以上の結果より、5000ppm 群で甲状腺濾胞細胞腺腫の増加が認められたことから、腫瘍発生の無毒性量は 3750ppm と判断した。また、2500ppm 群以上の用量群で、体重の増加抑制、軽度かつ一時的な摂餌量の有意な低下及び GGT の有意な増加、甲状腺及び肝臓の絶対及び相対重量の増加ならびに肝臓における門脈周囲性空胞化及び肝細胞肥大の増加、及び好酸性または好塩基性肝細胞の増加が認められたことより、全身毒性の無毒性量は 1250mg/kg/日と判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

15-2. ラットにおける 92 日間甲状腺機能試験

(資料 38)

試験実施機関： メリカン・サイアナミッド社毒性研究所 (米国)

[GLP 対応]

報告書作成年： 1991 年

検体の純度：

試験動物： CD 系ラット、1 群雄 80 匹、試験開始時約 13 週齢、

試験開始時体重 430~507g

試験期間： 92 日間投与

方 法： 飼料に検体を混入して 0、100 及び 5000ppm の濃度に調製した飼料を 92 日間
随時摂取させた。

検体は基礎飼料混合してプレミックスを調製し、さらに 2 回に分けて基礎飼料と混合して目的濃度の飼料を調製した。飼料は毎週調製し、使用まで-23℃で保存した。検体混入飼料の均一性及び 14 日間の安定性は試験開始前に確認済みである。

投与量設定根拠：

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡： 一般状態及び死亡について毎日動物を観察し、週 1 回個々の動物をケージより取り出し詳細に観察した。

試験期間中、対照群で 1 例(第 15 日目)及び 100ppm 群で 1 例(第 39 日目)の死亡が確認された。死因については不明であるが、高用量群に死亡が認められなかったことから、死因は検体に関連したものとは考えられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

検体投与に関連した一般状態の異常は試験期間中認められなかったが、検体またはその代謝物に由来すると考えられる黄色から黄褐色の尿の変色が認められた。

体重変化： 全動物について投与開始日より、試験期間中週毎週個別に体重を測定した。週ごとの各群の平均体重及び増加量を計算した。

以下の表に有意差のみられた週について示した。

週	100ppm 群	5000ppm 群
1		↓ 95.1
2		↓ 95.3
3		↓ 95.6
4		↓ 95.4
5		↓ 95.1
6		↓ 93.5
8		↓ 94.6
9		↓ 94.1
10		↓ 94.1
総増加量 (0-13 週)		↓ 79.7

統計学的検定：Dunnett's test ↓ ; p < 0.05

表中の数値は対照群の値を 100 とした場合の割合 (%)、空欄は有意差なし

5000ppm 群では試験第 10 週までのほとんど期間、体重の有意な低下が認められた。特に試験第 1 週では摂餌量も対照群の約 70%に低下しており、体重が減少した。体重増加量では、5000ppm 群においては試験期間を通して低下傾向であり、特に投与開始初期の低下は顕著であった。13 週間の総増加量でもは照群と比して約 20%の有意な低下を示した。

100ppm 群は対照群と同等であった。

飼料摂取量： 飼料摂取量を投与開始日より毎週測定した。

以下の表に結果を示す。

時 期	100ppm 群	5000ppm 群
第 1 週		↓ 69.8
第 2 週		↓ 97.3
第 4 週		↓ 93.1
第 7 週		↓ 91.8

統計学的検定：Dunnett's test ↓ ; p < 0.05

表中の数値は対照群の値を 100 とした場合の割合 (%)、空欄は有意差なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

5000ppm 群の摂餌量投与初期に有意な低下が認められた。一方、100ppm 群は対照群と同等であった。

検体摂取量： 摂餌量及び設定飼料中濃度から算出した 1 日あたりの試験期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

用量群 (ppm)	100	5000
検体摂取量 (mg/kg/日)	5	245

血中ホルモン濃度： 投与 15、29、57 及び 92 日に各群 20 匹を選抜し、非絶食及び麻酔下で心臓刺採血により血液を採取した。その血清を分離して、測定まで-80℃で保存した。試験終了時に各時点の血清サンプルを以下の項目の測定に供した。

甲状腺刺激ホルモン (TSH)、トリヨードチロニン (T₃)
チロキシン (T₄)

以下に結果を示す。

項目	週	100ppm 群	5000ppm 群
TSH	29		↑ 190.5 (↑ 216.2)
	57		↑ 171.1 (↑ 179.6)
	92		(↑ 144.9)
T ₃	15	↓ 82.4	↓ 60.2
	29	↓ 77.2	↓ 73.5
	57		↓ 82.2
	92		↓ 82.4
T ₄	15		↓ 32.2
	29		↓ 33.4
	57	↓ 81.9	↓ 26.2
	92	↓ 71.9	↓ 29.2

統計学的検定：Dunnett' s test ↓ ; p < 0.05

表中の数値は対照群の値を 100 とした場合の割合 (%)

表中 () 内の値は平均±1.5SD を外れた値を除いて統計検定を行ったものである。

空欄は有意差なし。

TSH は試験期間を通して対照群よりも増加した。15 及び 92 日は有意ではなかったが、それぞれ 18%及び 36%増加していた。92 日における結果が、7-

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

14. 2ng/mL の広い幅であったことから平均±1.5SD を外れた値で計算したところ、有意差が確認された。100ppm 群は対照群と同等であった。

T₃ 及び T₄ は 500ppm 群では試験期間を通して有意に低下し、特に T₄ の低下は顕著であった。100ppm 群は異なる動向を示し、29 日までは T₃ は有意な低下がみられ、一方 T₄ は 57 日以降有意に低下した。

これらホルモンの動向より、検体投与により T₃ 及び T₄ が低下、T₄ は脱ヨードにより T₃ を生成し補ったが、これらのホルモンの低下は下垂体へフィードバックされ TSH 分泌が増加したと考えられる。T₄ の T₃ の変換により、100ppm 群で異なる動向がみられたものと考えられた。

臓器重量： 採血と同時期に採血に供した動物を対象に多量の二酸化炭素下で放血死させた。甲状腺を摘出し、10%ホルマリンリン酸緩衝液で固定した。24 時間後に両側を一緒にして重量を測定した。

統計学的有意差のみられた週を以下に示す。

検査 時期	100ppm			500ppm		
	体重	甲状腺		体重	甲状腺	
		絶対	対体重		絶対	対体重
15 日	↑103.2			↓96.2	↑135.5	↑138.7
29 日					↑143.6	↑150.0
57 日					↑128.8	↑132.4
92 日					↑123.8	↑130.8

統計学的検定：Dunnett's test ↑ ↓ ; p < 0.05

表中の数値は対照群の値を 100 とした場合の割合 (%)

空欄は有意差なし。

500ppm 群において絶対及び対体重比ともに試験期間を通じ、有意な増加をしめた。このことは TSH 分泌の増加に関連している。

100ppm 群は対照群と同等であった。

病理組織学的検査： 各時点における動物の甲状腺について切片を作製し、ヘマトキシリン・エオジン染色をして病理組織的検査に供した。

次頁に結果を記載した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

甲状腺の濾胞上皮細胞の肥大が 5000ppm 群に認められた。この所見は日を追って増加し、重傷度も増した。この組織学的変化は TSH 分泌増加による甲状腺の肥大に関連している。

100ppm 群においては濾胞上皮細胞の肥大は対照群と同等であった。

その他に検体投与に関連する変化はなかった。

甲状腺の組織病理所見

用量群 (ppm)		0	100	5000
日				
15	所見 \ 検査動物数	20	19 ^{a)}	20
	濾胞上皮細胞肥大 総数	5	3	7
	極小	5	3	6
	軽度	0	0	1
29	所見 \ 検査動物数	20	20	20
	濾胞上皮細胞肥大 総数	3	3	6
	極小	3	3	4
	軽度	0	0	2
57	所見 \ 検査動物数	20	19 ^{a)}	20
	濾胞上皮細胞肥大 総数	4	4	14
	極小	3	2	4
	軽度	1	2	8
	中等度	0	0	2
92	所見 \ 検査動物数	20	19 ^{b)}	20
	濾胞上皮細胞肥大 総数	4	5	16
	極小	3	4	6
	軽度	1	1	6
	中等度	0	0	4

統計学的検定： なし

a)：組織紛失

b)：途中死亡動物の組織について死後融解により検査より除外した。

以上、ペンディメタリンをラットに 92 日間混餌投与した結果、5000ppm 群の試験初期に摂餌量の低下を伴う体重及び体重増加量の低下、血清 T₃ 及び T₄ の低下ならびに血清 TSH の増加がみられた。甲状腺重量は絶対及び対体重比ともに増加し、組織学的には濾胞上皮細胞の肥大が確認された。100ppm 群では試験初期の T₃ 及び試験後期に T₄ の低下が認められたが、組織学的変化が認められず、毒性学的意義は小さいと考えられた。

よって、申請者として本試験条件下における無毒性量 (NOAEL) は 100ppm (雄：5mg/kg 日) と判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

15-3. ラットにおける 56 日間甲状腺機能試験

(資料 39)

試験実施機関：アメリカン・サイアナミッド社毒性研究所（米国）
[GLP 対応]

報告書作成年：1993 年

検体の純度：

試験動物： CD 系ラット、1 群雄 90-110 匹、試験開始時約 11 週齢、
試験開始時体重 347~408g

試験期間： 28 日間投与（休薬期間 28 日間）

方 法： 飼料に検体を混入して 0、500 及び 5000ppm の濃度に調製した飼料を 28 日間
随時摂取させた。28 日間の投与終了後は 28 日間基礎飼料のみを与え休薬期間
とした。

検体は基礎飼料混合してプレミックスを調製し、さらに 2 回に分けて基礎飼
料と混合して目的濃度の飼料を調製した。飼料は毎週調製し、使用まで-23℃
で保存した。検体混入飼料の均一性及び 14 日間の安定性は試験開始前に確認
済みである。

用量群 (ppm)	0	500	5000
動物数 (雄)	110	90	95

投与量設定根拠：

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡： 一般状態及び死亡について毎日動物を観察した。

一般状態の異常及び死亡はみられなかった。

投与開始 1 日目から全投与動物の尿の黄色化が認められ、これはペンディメ
タリンまたはその代謝物に由来すると考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

体重変化： 全動物について投与開始日より、試験期間中週毎週個別に体重を測定した。週ごとの各群の平均体重及び増加量を計算した。

次頁の表に結果を示した。

用量群 (ppm)		500	5000
投 与 期 間	体 重	8日	↓94.1
		15日	↓94.1
		22日	↓92.4
		29日	↓92.4
	体重増加量 (0 - 29日)		↓70.6
回 復 期 間	体 重	36日	↓94.1
		43日	↓93.7
		50日	↓93.8
		56日	↓93.3
	体重増加量 (0 - 29日)		

統計学的検定：Dunnett's test ↓ ; p < 0.05

表中の数値は対照群の値を100とした場合の割合(%)、空欄は有意差なし

5000ppm 群において回復期間を含めた試験期間中対照群と比して体重が有意に低下した。増加量では投与期間のみに有意な低下がみられ、回復期間では対照群と同等であり、回復性がみられている。

500ppm 群は対照群と同等であった。

飼料摂取量： 飼料摂取量を投与開始日より毎週測定した。

次頁の表に結果を示す。

5000ppm 群雌雄の摂餌量は、投与期間中対照群に比して全般的に低下していたが、回復期間では同等であった。500ppm は対照群と同等であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

雌雄		雄	
用量群 (ppm)		500	5000
投 与 期 間	0 - 8 日		↓ 82.3
	8 - 15 日		↓ 90.8
	15 - 22 日		↓ 84.3
	22 - 29 日	↓ 91.2	↓ 82.4
回 復 期 間	29 - 36 日		
	36 - 43 日		
	43 - 50 日		
	50 - 56 日		

統計学的検定 : Dunnett's test ↑ ↓ ; p < 0.05

表中の数値は対照群の値を 100 とした場合の割合(%), 空欄は有意差なし

検体摂取量 : 摂餌量及び飼料中濃度から算出した 1 日あたりの平均検体摂取量は、以下のとおりであった。

検体摂取量 (mg/kg/日*)

投与群	500 ppm	5000 ppm
雄	31	292

*: ペンディメタリン原体として

血中ホルモン濃度 : 投与 3 日前、投与後 3、7、10、14、28 及び 56 日に各群 15 匹のラットをエーテル軽麻酔下で心臓刺採血により血液を採取し、凝固させて遠心分離し、その血清を分離して血清ホルモン濃度を測定した。血清は測定まで $^{\circ}\text{C}$ で保存した。投与開始 3 日前には対照群のみ同様に採血し、血清ホルモンを測定した。

以下に採血ポイントと測定項目を示す。

項目	-3 日*	3 日	7 日	10 日	14 日	28 日	56 日
甲状腺刺激ホルモン (TSH)	×	×	×	×	×	×	×
トリヨードチロニン (T_3)	×	×	×	×	×	×	×
チロキソン (T_4)	×	×	×	×	×	×	×
遊離トリヨードチロニン (f-T_3)	×	×	×	×	×	×	×
リバーストリヨードチロニン (rT_3)		×				×	×
遊離チロキソン (f-T_4)		×				×	×
アルブミン結合 ^{125}I -チロキソン ($\text{Alb-}^{125}\text{I-T}_4$)						×	
トランスチレチン結合 ^{125}I -チロキソン ($\text{TTR-}^{125}\text{I-T}_4$)						×	

× : その項目の測定を実施。 空欄は測定せず。

*: 対照群のみ測定。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

以下の表に結果を示す。

項目	総血清 TSH			総血清 T ₃			総血清 T ₄		
	0	500	5000	0	500	5000	0	500	5000
用量群 (ppm)									
時期 (日)									
3	74	74	77	78.3	76.4	↓↓60.5	5.04	↓3.59	↓↓1.32
7	55	72	68	74.7	74.4	↓↓59.8	5.41	↓3.80	↓↓1.95
10	74	61	58	76.9	76.7	↓↓59.6	5.93	↓4.05	↓↓1.96
14	53	71	64	66.3	64.0	↓↓53.7	5.77	↓4.16	↓↓1.90
28	62	75	92	73.5	65.6	↓54.9	5.85	↓3.65	↓↓2.25
56	86	56	50	85.0	80.1	77.4	5.68	6.27	6.26

統計学的検定 : Dunnett's test 対対照 ↑ ↓ ; p < 0.05、対 500ppm ↑ ↓ ; p < 0.05

表中の値は実測値、

項目	血清 r T ₃			%血清 f - T ₄			%血清 f - T ₃		
	0	500	5000	0	500	5000	0	500	5000
用量群 (ppm)									
時期 (日)									
3	90.0	83.7	↓↓66.6	0.030	↑0.040	↑↑0.065	0.39	↑0.44	↑0.49
7	92.4	80.4	↓↓59.3	—	—	—	—	—	—
10	88.7	85.6	↓↓65.4	—	—	—	—	—	—
14	95.9	82.3	75.0	—	—	—	—	—	—
28	97.5	↓73.6	↓77.2	0.030	0.032	↑0.051	0.36	0.41	↑0.40
56	96.9	94.2	97.2	0.030	0.029	0.029	0.34	0.35	0.32

統計学的検定 : Dunnett's test 対対照 ↑ ↓ ; p < 0.05、対 500ppm ↑ ↓ ; p < 0.05

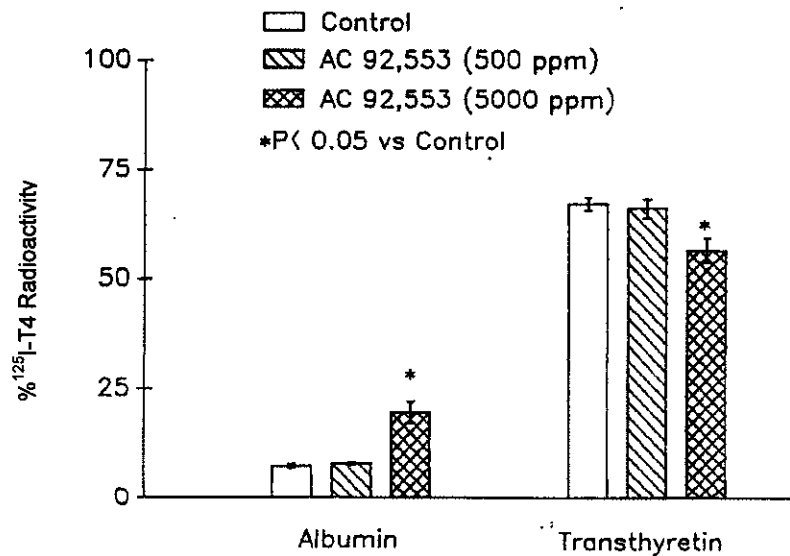
表中の値は実測値

項目	総血清 f - T ₄			総血清 f - T ₃		
	0	500	5000	0	500	5000
用量群 (ppm)						
時期 (日)						
3	1.36	1.42	↓↓0.81	306	334	300
7	—	—	—			
10	—	—	—			
14	—	—	—			
28	1.55	↓1.11	↓1.01	261	273	220
56	1.88	1.88	1.96	292	280	259

統計学的検定 : Dunnett's test 対対照 ↑ ↓ ; p < 0.05、対 500ppm ↑ ↓ ; p < 0.05

表中の値は実測値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。



投与 28 日後の TSH は有意ではなかったが 500 及び 5000ppm 群ともに有意に増加した。一方、総血清 T4 は 500 及び 5000ppm 群において有意な低下を示し、T3 及び rT3 は 5000ppm 群において有意な低下を示した。遊離 T3 及び T4 の割合はいずれも有意に増加し、総遊離 T4 は有意な低下及び総遊離 T3 は有意ではないが低下傾向を示した。これらの有意な変化は 28 日間の休薬期間後には対照群と同等に回復しており、T3 及び T4 の血清中の低下によりこれらの分泌を促す TSH の分泌が増加するフィードバックを示している。

アルブミン及びトランスレチンとの結合の変化から特異的輸送蛋白に対する検体の影響が 5000ppm 群にのみみられた。

臓器重量： 甲状腺及び脳下垂体の重量を-3 (15 匹/対照群のみ)、3、7、10、14、28 及び 56 日 (15 匹/群) に血中ホルモン測定に供した動物を対象に採血後屠殺し、以下の臓器を取り出して重量を測定した。

甲状腺、下垂体

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

結果を以下の表に示す。

投与後 日数	最終体重		甲状腺				下垂体			
	500 ppm	5000 ppm	500ppm		5000ppm		500ppm		5000ppm	
			絶 対	対体重	絶 対	対体重	絶 対	対体重	絶 対	対体重
3	101.5	↓94.8	101.8	100	101.9	107.1	96.5	96.8	90.4	96.8
7	101.1	↓96.0	113.7	110.9	↑116.1	↑119.6	96.5	93.5	97.5	100.0
10	97.8	↓94.4	110.9	111.1	↑118.3	↑124.4	102.4	103.4	↑103.7	↑106.9
14	97.2	96.6	107.3	110.0	↑134.2	↑140.0	101.0	103.4	99.8	100.0
28	98.8	↓92.4	103.0	104.7	114.7	↑123.3	100.8	100.0	88.8	93.3
56	98.8	↓93.3	113.8	117.1	107.5	117.1	112.5	113.6	104.0	113.6

表中の値は対照群の値を100とした場合の割合(%)を示す。

統計学的検 Dunnett's test 対対照↑↓; p < 0.05、

5000ppm 群において、最終体重は対照群と比して試験期間中ほとんど有意な低下を示したが、甲状腺は絶対及び対体重比ともに投与期間中のほとんどの時点で有意な増加をしめした。

一方下垂体は投与 10 日に絶対及び対体重比ともに有意な増加を示したが、それ以外は対照群と同等であった。

500ppm 群は試験期間を通し対照群と同等であった。

形態学的及び病理組織学的検査： 各時点における動物の甲状腺について切片を作製し、
ヘマトキシリン・エオジン染色をして、以下の項目を測定した。

甲状腺濾胞の直径、濾胞中のコロイド占有領域、濾胞細胞の高さ

また、28 日後には対照群及び 5000ppm 群各 5 匹より形態学的検査とは別に甲状腺を採取し
及び
で固定、切片を作製して
及び
で染色し、電子顕微鏡で鏡検した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

結果を以下の表に示す。

形態学的検査結果

		投与後日数	3	7	10	14	28	56
項目	群							
甲状腺濾胞細胞の高さ [μ]	I. 0		9.56	6.88	6.56	7.26	7.42	8.38
	II. 500		11.2*	8.7**	8.92**	9.21**	10.42**	9.98***
	III. 5000		11.5*	10.67**	11.2**	10.4**	12.97**	8.5
統計学的検定 : Tukey's multiple range test * : 対対照 p<0.05 ** : 対対照及び各群 p<0.05 *** : 対対照及びIII群 p<0.05								
		投与後日数	3	7	10	14	28	56
項目	群							
コロイド領域 [μ ² ×10 ²]	I. 0		9.82	9.03	9.89	7.44	6.14	7.11
	II. 500		6.51**	5.24*	6.18*	3.61*	4.47*	4.97
	III. 5000		9.52	5.37*	4.94*	4.13*	3.93*	5.99
統計学的検定 : Tukey's multiple range test * : 対対照 p<0.05 ** : 対対照及びIII群 p<0.05								
		投与後日数	3	7	10	14	28	56
項目	群							
甲状腺濾胞の直径 [μm]	I. 0		56.5	48.7	44.1	46.1	44.2	43.0
	II. 500		52.2	43.8**	46.4	39.5*	45.8	43.5
	III. 5000		56.3	47.4	46.7	44.5	48.4*	43.5
統計学的検定 : Tukey's multiple range test * : 対対照及びII群 p<0.05 ** : 対対照及びIII群 p<0.05								

表中の値は実測の群平均値を示す。

甲状腺濾胞細胞の高さは投与期間中全投与群に対照群と比して有意な増加が認められた。28日間の休薬期間後は5000ppm群が対照群と同等に回復したのに対し、500ppm群は以前有意に高かった。コロイド領域は投与期間中減少し、休薬期間後には対照群と同等に回復した。甲状腺濾胞の直径は500ppm群では7及び14日に縮小したがその他は対照群と同等であった。5000ppm群では28日間投与後に有意に増大したが、休薬期間後は対照群と同等であった。

濾胞細胞の高さは濾胞細胞の肥大を示唆しており、これらは先に実施した92日間の甲状腺機能試験(資料38; 5000ppm群において29、57及び92日間投与後で濾胞細胞肥大の発生率の増加)と同様であり、コロイド領域の減少とも関連していた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

これらの結果から、ペンディメタリンは甲状腺ホルモンがその特異的輸送蛋白と結合を減少させることに関連していると考えられる。これは、T4 の代謝クリアランス及び T4-glucuronide の胆汁排泄が増加して、甲状腺ホルモンが低下し、血清中の T3 及び T4 濃度の減少がフィードバックして下垂体の甲状腺刺激ホルモン (TSH) を分泌させる。甲状腺の過度の刺激により、甲状腺濾胞細胞が増殖し、甲状腺の肥大、さらにはラットの長期暴露により濾胞細胞腺腫が発現するものと考えられた。

以上の結果から、本試験においては 5000ppm 群で投与期間中の血清 T3 及び T4 濃度の低下ならびに TSH の軽度な増加、体重の低下、甲状腺重量の増加、濾胞細胞の高さの増加、コロイド領域の縮小、電子顕微鏡による軽度～中等度の TSH 刺激による濾胞細胞の構造的変化がみられた。4 週間の休薬期間後は T3 及び T4 レベルならびに甲状腺重量と同様に病理形態学的変化も対照群と同等に回復した。

500ppm 群では、5000ppm 群より影響は弱く、T4 の低下及び形態学的変化がわずかにみられた程度で、その他はほとんど対照群と同等であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

15-4. ペンディメタリンの胆汁排泄及び肝チロキシン代謝への影響

(資料 40)

試験実施機関： アメリカン・サイアナミッド社 (米国)

[非 GLP]

報告書作成年： 1993 年、1999 年修正

検 体：

試験動物： SD (CD) ラット 1 群雄 10 匹、試験開始時週齢約 13 週齢

方 法： 検体を飼料中に 0、100 及び 5000ppm となるように混入し、14 日間自由に摂取させた。

試験項目及び結果： 以下に記載する各項目の統計学的検討は全て Student-Newman-Keuls independent variables を用い有意水準を $p < 0.05$ とした。

血清ホルモン測定： 投与 14 日後に物の眼窩静脈叢より血液を採取し、その血清より以下の項目を測定した。

甲状腺刺激ホルモン (TSH)、トリヨードチロニン (T3)、チロキシン (T4)

以下の図に結果を示す。

甲状腺刺激ホルモンは 5000ppm 群において対照群と比して有意に増加した。

血清中のチロキシンは 5000ppm 群で有意な低下を示した。

血清中のトリヨードチロニンは 5000ppm 群で有意な低下を示した。

100ppm 群はいずれも対照群と同等であった。

図 1. 血清 TSH 濃度

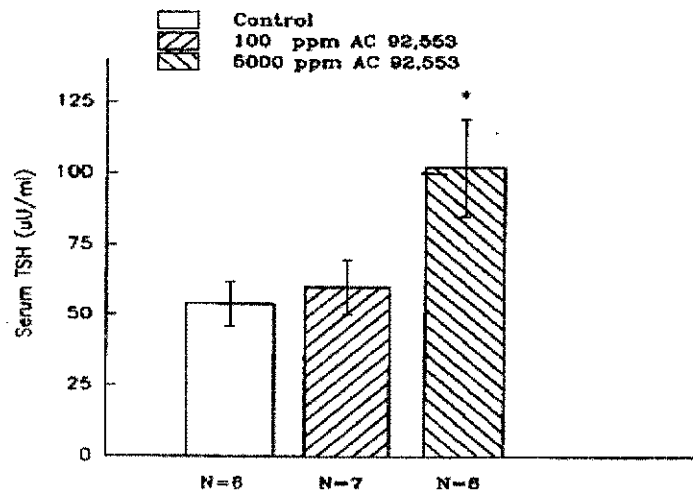


Figure 1. Effect of ingestion of AC 92,553 for 14 days on serum TSH concentrations in male rats. Values are means \pm SEM. *P < 0.05 vs control low dose group

図 2. 血清 T4 濃度

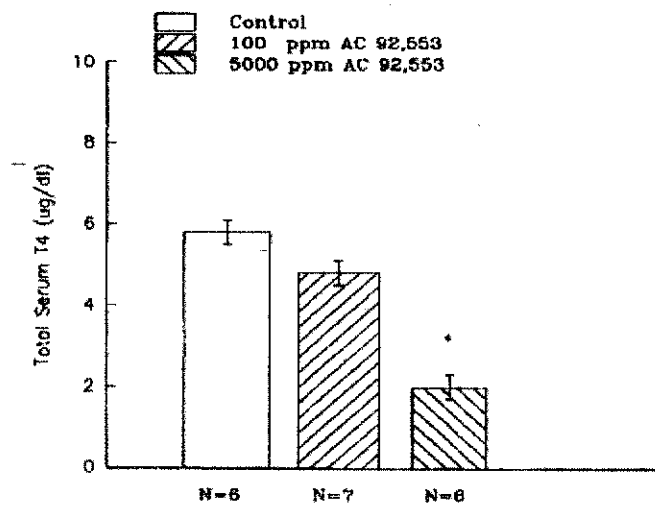


Figure 2. Effect of ingestion of AC 92,553 for 14 days on serum T₄ concentrations in male rats. Values are means \pm SEM. *P < 0.05 vs control and low dose group

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

図 3. 血清 T3 濃度

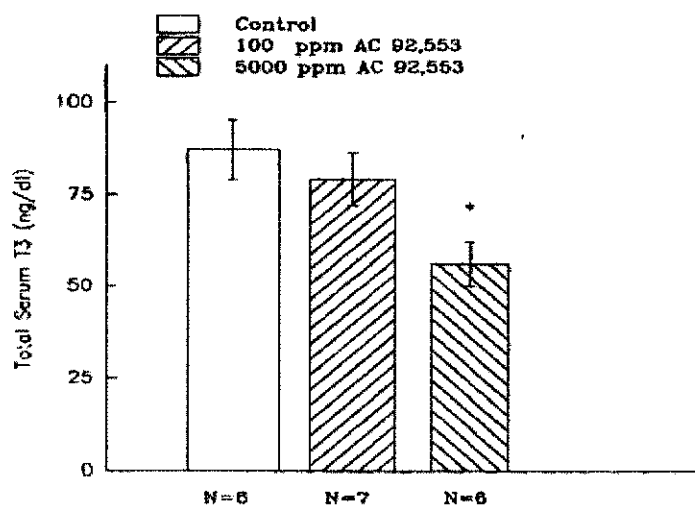


Figure 3. Effect of daily ingestion of AC 92,553 for 14 days on serum T₃ concentrations in male rats. Values are means \pm SEM. *P < 0.05 vs control and low dose group

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

¹²⁵I-T4 の取り込み及び排泄： 動物の腹腔内に ¹²⁵I-T4 を投与し、Ketamine による軽麻酔下でカニューレーションをして胆汁排泄量を測定した。

カニューレーション終了時にラットを屠殺し、肝重量及び肝臓中の ¹²⁵I-T4 を放射活性で測定し、肝臓への取り込みを調べた。

胆汁はカニューレーションの 0.5、1、1.5、2、3 及び 4 時間のインターバルで採取し、また、15、45、75、115 及び 150 分の間隔で血液を採取して血清中の ¹²⁵I-T4 を測定した。

肝ミクロソーム中のグルクロニルトランスフェラーゼ活性を測定した。

結果の図を以下に示す。

4 時間の胆汁の総排泄量は 5000ppm 群のみ統計学的に有意に増加した。

胆汁中の ¹²⁵I-T4 の排泄は投与群で増加傾向を示したが、5000ppm 群のみ有意であった。

胆汁中の T4-Glucronide は 5000ppm 群のみ有意に増加した。

肝臓重量は 5000ppm 群において有意に増加し、肝臓あたりの ¹²⁵I-T4 の取り込みは 5000ppm 群において有意に増加していたが、グラム (g) 肝臓あたりの ¹²⁵I-T4 の取り込みには有意な変化はなかった。

これら排泄の増加に対応して、血清中の ¹²⁵I-T4 も 5000ppm 群のみ有意に低下した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

図 4. 肝臓重量

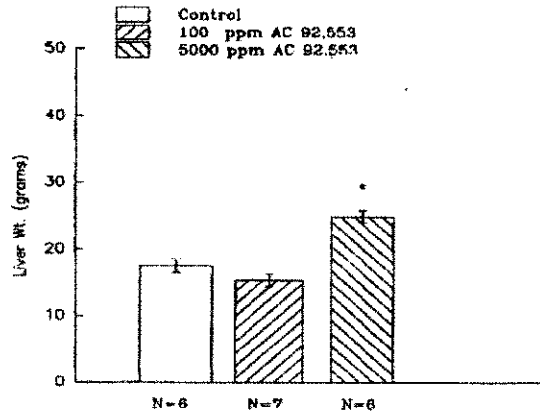


Figure 4. Effect of ingestion of AC 92,553 for 14 days on liver weight in male rats. Values are means \pm SEM. *P < 0.05 vs control and low dose group

図 5. 肝臓及びグラム肝臓当りの 125 I-T4 取り込み

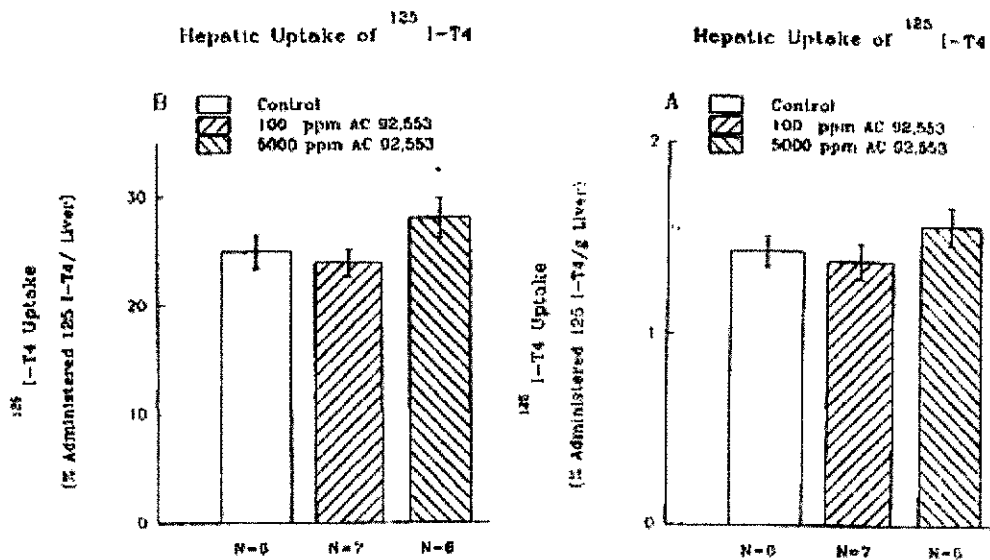


Figure 5. Effect of ingestion of AC 92,553 for 14 days on hepatic uptake of 125 I-T₄ in male rats as expressed as percentage of total liver weight (A) or per g liver (B). Values are means \pm SEM.

図 6. 総胆汁量

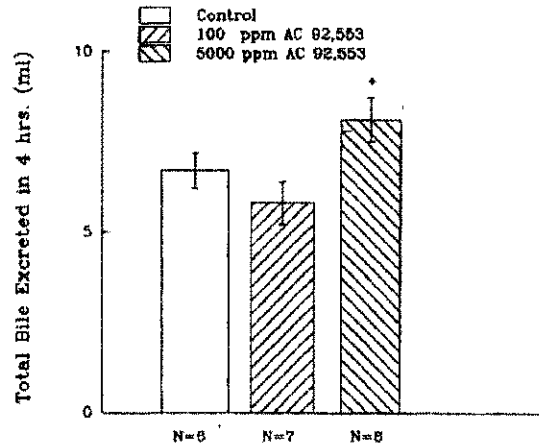


Figure 6. Effect of ingestion of AC 92,553 for 14 days on bile flow in male rats. Values are means \pm SEM. *P < 0.05 vs control and low dose group

図 7. 胆汁中の 125 I-T₄ 排泄量

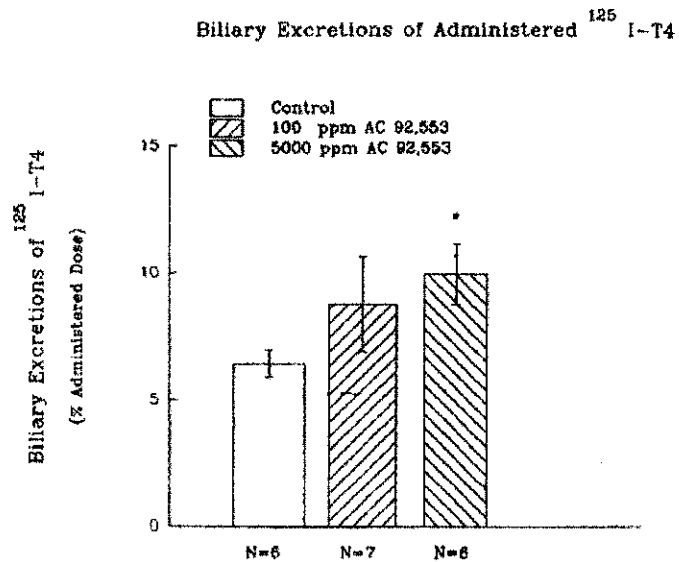


Figure 7. Effect of ingestion of AC 92,553 for 14 days on biliary excretion of 125 I-T₄ in male rats. Values are means \pm SEM. *P < 0.05 vs control

図 8. T4-グルクロニドの胆汁排泄量

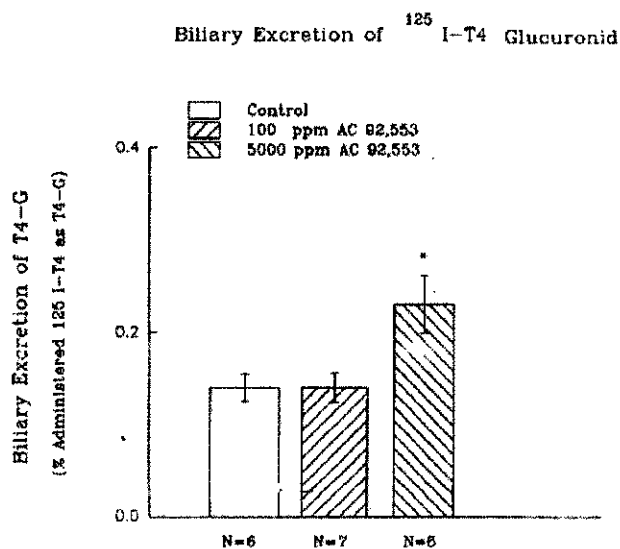


Figure 8. Effect of ingestion of AC 92,553 for 14 days on biliary excretion of ¹²⁵I-T₄ glucuronide in male rats. Values are means ± SEM. *P < 0.05 vs control and low dose group

図 9. グルクロニルトランスフェラーゼ活性

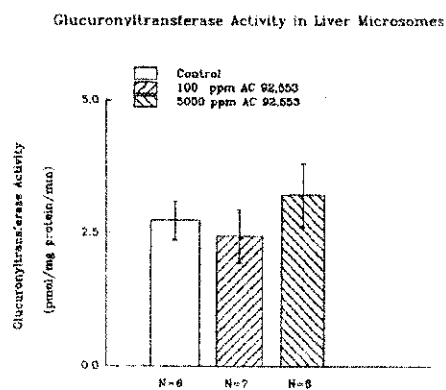


Figure 9. Effect of ingestion of AC 92,553 for 14 days on glucuronyltransferase activity in male rats. Values are means ± SEM.

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

表 体重 100g 当りの ^{125}I -T4 血清レベル

Study Number UM-92-03-01

Table 1. Effect of ingestion of AC92,553 for 14 days on serum levels of injected [^{125}I]-T4 expressed as percentage of dose per 100 g body weight

	Time after injection (min)					
	15	45	75	115	150	210
Control	0.58 ± 0.03	0.41 ± 0.02	0.33 ± 0.03	0.24 ± 0.03	0.22 ± 0.03	0.17 ± 0.02
100 ppm	0.53 ± 0.02	0.40 ± 0.01	0.31 ± 0.02	0.23 ± 0.20	0.20 ± 0.01	0.16 ± 0.01
5000 ppm	0.21 ± 0.02*	0.19 ± 0.02*	0.18 ± 0.02*	0.15 ± 0.01*	0.12 ± 0.01*	0.11 ± 0.01*

Values are Mean ± SEM *P < 0.05 vs control and low dose diets

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

以上の結果から、ペンディメタリンの投与により、チロキシンのグルクロニル抱合が促進されてその胆汁排泄が増加し、その結果血中のチロキシン、さらにはトリヨードチロニンが低下し、これがフィードバックされて低下したホルモンを分泌させるため甲状腺刺激ホルモンが増加するメカニズムを説明しうる。このメカニズムの二次的影響により甲状腺の濾胞細胞が過形成、さらには腺腫となるものと考えられた。

5000ppm 群においてみられたペンディメタリン投与によるこのメカニズムは 100ppm 群ではみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

2. 原体混在物及び代謝物

(1) 原体混在物

1-1. 原体混在物 のマウスにおける急性経口毒性試験 (資料 41)

試験実施機関： アメリカン・サイアナミッド社 (米国)

[非 GLP]

報告書作成年： 1972 年

検 体：

試験動物： CF-系アルビノマウス, 1 群雌 10 匹

試験期間： 14 日間観察

方 法： 検体をコーン油に懸濁して調製し、動物 1 匹当たり 0.5mL、5000mg/kg になるよう投与した。

試験項目： 中毒症状及び生死を毎日観察した。試験終了時に剖検は実施しなかった。

結 果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	5000
LD ₅₀ 値 (mg/kg)	得られなかった。
死亡開始時間及び終了時間	開始：投与 6~24 時間後 終了：2 日目
症状発現及び消失時間	症状は観察されなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

(2) 代謝物

2-1. マウスにおける代謝物の急性経口毒性試験

(参考資料)

試験実施機関： アメリカン・サイアナミッド社 (米国)

報告書作成年： 1972, 1973 年

検 体：

CL 番号	化 学 名

試験動物： マウス雌

結 果：

CL 番号	LD ₅₀ 値 (mg/kg)
	1440
	> 5000
	1650
	2330
	2140

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

3. 製剤の毒性

(1) 30%乳剤

1-1. 30%乳剤のラットを用いた急性経口毒性試験

(資料 F1)

試験実施機関：アメリカン・サイアナミッド社（米国）

[非 GLP]

報告書作成年：1978 年

検体の純度： 有効成分： ペンディメタリン 30.0%

試験動物： CHRCD 系ラット 1 群雌雄各 5 匹

試験期間： 14 日間観察

投与方法： 水を用いて 20% (w/v) に希釈した検体溶液を強制経口した。

試験項目： 中毒症状を及び生死を 14 日間毎日観察した。剖検は実施しなかった。

結 果：

投与方法	経口
動物	ラット
投与量 (mg/kg)	625, 1250, 2500, 5000, 7500
LD ₅₀ 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	雄： 3366 (1799-7345) 雌： 2681 (1726-4461)
死亡開始時間及び終了時間	死亡開始： 8~14 時間後 死亡終了： 3 日目
症状発現開始及び消失時間	発現： 0~8 時間後 消失： 2 日目
症状のみられなかった最高 投与量 (mg/kg)	1250

中毒症状はとして、雌雄に排尿過多、虚脱状態が 2500mg/kg 以上の用量群に認められた。全生存動物の体重は良好に増加した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

1-2. 30%乳剤のマウスを用いた急性経口毒性試験

(資料 F2)

試験実施機関：アメリカン・サイアナミッド社（米国）

[非 GLP]

報告書作成年：1980 年

検体の純度： 有効成分； ペンディメタリン 30.0%

試験動物： CF-1 系マウス、1 群雌雄各 5 匹、 5 週齢

試験期間： 14 日間観察

投与方法： 検体を水道水で希釈し、75~300mg/mL 濃度の投与液を調製し、0.5mL/20g 体重の容量で強制経口投与した。

試験項目： 中毒症状を及び生死を 14 日間毎日観察した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を実施した。

結 果：

投与方法	経 口
投与量(mg/kg)	1875, 2500, 3750, 5000, 7500
LD50 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	雄： 3779 (2776-5236) 雌： 2863 (2217-3739)
死亡開始及び終了時間	死亡開始： 0~8 時間後 死亡終了： 2 日
症状発現開始及び消失時間	発現： 0~2 時間後 消失： 2 日目
死亡のみられなかった 最高投与量(mg/kg)	1875

中毒症状として、雌雄に関係なく低用量群では鎮静が、高用量群では鎮静、運動失調、虚脱、呼吸困難が観察された。用量依存的な体重増加抑制が認められ高用量群では全例が 3 日目までに死亡した。

剖検では、死亡動物の肺、腎、胃及び小腸に黄色の液体が充満し、頻度は少ないが小腸及び肺に出血域が認められた。生存例には以上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 BASF ジャパン株式会社にある。

1-3. ウサギにおける経皮毒性

(資料 F1)

試験実施機関：アメリカン・サイアナミッド社（米国）

[非 GLP]

報告書作成年：1978 年

検体の純度： 有効成分： ペンディメタリン 30.0%

試験動物： ニュージールランド白系ウサギ 1 群雄各 5 匹

試験期間： 14 日間観察

投与方法： 原液を背部の刈毛した皮膚に塗布した。

試験項目： 中毒症状を及び生死を 14 日間毎日観察した。剖検は実施しなかった。

結 果：

投与方法	経皮
動物	ウサギ
投与量 (mg/kg)	4950
LD50 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	雌雄 > 4950
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現開始及び消失時間	症状なし
死亡のみられなかった最高 投与量 (mg/kg)	4950
症状のみられなかった最高 投与量 (mg/kg)	4950

中毒症状として特記すべき変化は認められなかった。

1-4. 30%乳剤のラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 F4)

試験実施機関：

[非 GLP]

報告書作成年： 1973 年

検体の純度： 有効成分： ペンディメタリン 30.0%

試験動物： アルビノ系ラット (体重：163-182g)
若齢成獣 (週齢不明) 1 群雌雄各 6 匹

試験期間： 14 日間観察

投与方法： 検体を水で希釈して、50% (w/v) 懸濁液とし、これを 40psi の圧縮空気ですトマイザーを通しエアロゾル化した。内容積 1000L のダイナミックチャンバーを用い、動物に 1 時間暴露した。液粒の径は測定しなかったがミストの均一性は屈折光でモニターした。

試験条件：

設定濃度 (mg/L)	474.7
チャンバー容積 (L)	1000
チャンバー内通気量 (L/分)	4.0
暴露条件	エアロゾル、1 時間

試験項目： 暴露中及び暴露後 14 日間、中毒症状及び生死を 14 日間観察した。観察期間終了後の動物について肉眼的病理検査を実施した。

結果：

投与経路	吸入
暴露濃度 (mg/L)	雌雄：474.7mg/L (設定濃度)
LC ₅₀ 値 (mg/L)	> 474.7
死亡開始時間及び終了時間	死亡なし
症状発現及び消失時間	発現：投与直後 消失：投与 4 時間後
死亡例の認められなかった最高暴露濃度 (mg/L)	474.7

中毒症状として、抑制が認められた。また、被毛の黄染が認められた。

肉眼的病理検査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 BASF ジャパン株式会社にある。

1-5. 30%乳剤のウサギにおける皮膚刺激性試験

(資料 F1)

試験実施機関：アメリカン・サイアナミッド社（米国）

[非 GLP]

報告書作成年： 1978 年

検体の純度： 有効成分： ペンディメタリン 30.0%

試験動物： ニュージーランド白色ウサギ、雄 6 羽、体重、週齢記載なし

観察期間： 72 時間

試験方法： 検体 0.5mL を希釈せずに剪毛した皮膚に塗布し、不透過性パッチをして 24 時間保持した。適用した皮膚には擦過部位及び非擦過部位を設けた。

観察項目： 塗布 24 及び 72 時間後の適用部位の刺激性変化を観察した。刺激性変化の採点は Draize 方に基づいて行った。

結果：

皮膚反応	塗布後			
	24 時間		72 時間	
	非擦過	擦過	非擦過	擦過
紅斑	0	0	0.2	1.0
浮腫	0	0	0	0.3
合計	0	0	0.2	1.3

注) 表の点数は 6 羽の平均値である。

$$P. I. S. \text{ (皮膚一次刺激性率)} = \frac{\text{平均値の和}}{4} = 0.38$$

以上の結果から、検体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 BASF ジャパン株式会社にある。

1-6. 30%乳剤のウサギにおける眼刺激性試験

(資料 F1)

試験実施機関：アメリカン・サイアナミッド社（米国）

[非 GLP]

報告書作成年： 1978 年

検体の純度： 有効成分： ペンディメタリン 30.0%

試験動物： ニュージーランド白色ウサギ、雄 6 羽、体重、週齢記載なし

観察期間： 14 日間

試験方法： 非希釈の検体 0.1mL をウサギの結膜のうに点眼した。

観察項目： 適用後 24、48、72 時間、7 及び 14 日後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察した。

結果： 観察した刺激性変化の採点（Draize 方に基づく）は以下のとおりであった。

刺激性の平均スコア

項目	投与後時間				
	24 時間	48 時間	72 時間	7 日	14 日
角膜	23.3	18.3	20.8	17.5	3.3
虹彩	1.7	1.7	1.7	0	0
結膜	16.0	14.7	14.3	0	1.3

投与後 24、48、72 時間及び 7 日後に角膜の混濁、潰瘍、虹彩の充血、炎症結膜の膨張及び結膜血管の深紅色化が認められたが、組織の破壊は認められなかった。

以上の結果から 30%乳剤はウサギの眼に対してわずかな刺激性があるものと思われる。

1-7. 30%乳剤のウサギにおける眼刺激性試験

(資料 F6)

試験実施機関：

[GLP 対応]

報告書作成年： 1992 年

検体の純度： 有効成分： ペンディメタリン 30.0%

試験動物： 日本白色種ウサギ、雄 9 羽（非洗眼群 6 羽、洗眼群 3 羽）
試験開始時週齢 11~13 週、試験開始時体重 2.36~2.66kg

観察期間： 21 日間

試験方法： 非希釈の検体 0.1mL をウサギの左眼結膜のうに点眼した。右眼は無処置対照とした。洗眼群については同様に適用した 2 分後に 20mL の生理食塩液を用いて洗眼し、対照眼も同様に洗眼した。

観察項目： 適用 1、24、48、72 時間後及び以降は 21 日後まで毎日眼の刺激性変化について観察した。72 時間までは観察時間の度に一般状態及び体重を測定し、以降は週 1、2 回実施した。

結果： 各項目の群平均値を以下の表 1 に示し、観察した個体別の刺激性評点を次頁の表 2-1 及び 2-2 に示した。

表 1. 刺激性評点の平均値

群	動物数	項目	投与後時間							
			1 hr	24 hr	48 hr	72hr	7 日	12 日	14 日	21 日
非洗眼群	6	角膜	0.0	1.0	1.0	1.0	0.8	0.7	0.7	0.5
		虹彩	0.3	0.5	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		結膜発赤	1.0	1.8	1.8	2.0	1.	0.5	0.5	0.2
		結膜浮腫	2.5	2.3	2.0	1.3	0.5	0.0	0.0	0.0
洗眼群	3	角膜	0.0	1.0	1.0	1.0	1.3	1.0	1.0	0.7
		虹彩	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		結膜発赤	1.0	1.7	2.0	2.0	1.3	0.7	0.3	0.3
		結膜浮腫	3.0	2.0	1.7	1.7	0.3	0.0	0.0	0.0

非洗眼群では全例に角膜の混濁、虹彩の充血、結膜の発赤及び浮腫がみられ、6 例中 3 例は 21 日後も回復しなかった。洗眼群でも全例に角膜混濁、結膜の発赤及び浮腫がみられ、3 例中 1 例は 21 日後でも回復しなかった。

体重及び一般状態に影響はみられなかった。

以上の結果より検体にはウサギの眼に対し刺激性ありと判断された。

表 2-1. 眼刺激性評点 (非洗眼群)

群	動物 番号	項 目		最高 評点	投 与 後 時 間							
					1 hr	24 hr	48 hr	72hr	7 日	12 日	14 日	21 日
非 洗 眼 群	1	角膜	混濁の程度	4	0	1	1	1	1v	1v	1v	1v
		虹彩		2	0	1	0	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	2	2	2	2	1	1	1
			浮腫	4	3	3	2	1	0	0	0	0
	2	角膜	混濁の程度	4	0	1	1	1	1v	1v	1v	0v
		虹彩		2	0	0	0	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	1	2	3	1	1	1	0
			浮腫	4	2	2	2	2	0	0	0	0
	3	角膜	混濁の程度	4	0	1	1	1	1v	1v	1v	1v
		虹彩		2	1	1	1	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	2	2	2	1	1	1	0
			浮腫	4	2	2	2	2	0	0	0	0
	4	角膜	混濁の程度	4	0	1	1	1	1v	1v	1v	1v
		虹彩		2	1	1	0	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	2	1	1	1	0	0	0
			浮腫	4	2	2	2	1	0	0	0	0
	5 ^{a)}	角膜	混濁の程度	4	0	1	1	1	1v	0		
		虹彩		2	0	0	0	0	0	0		
		結膜	発赤	3	1	2	2	2	1	0		
			浮腫	4	3	3	2	1	0	0		
	6 ^{a)}	角膜	混濁の程度	4	0	1	1	1	0v	0		
		虹彩		2	0	0	0	0	0	0		
		結膜	発赤	3	1	2	2	2	1	0		
			浮腫	4	3	2	2	1	0	0		

v : 血管新生, a) : 12日に回復したことにより観察終了。 空欄は回復により観察しなかったことを示す。

表 2-2. 眼刺激性評点 (洗眼群)

群	動物 番号	項 目		最高 評点	投 与 後 時 間							
					1 hr	24 hr	48 hr	72hr	7 日	12 日	14 日	21 日
洗 眼 群	7	角膜	混濁の程度	4	0	1	1	1	2v	3v	3v	2v
		虹彩		2	0	0	0	0	0	-	-	0
		結膜	発赤	3	1	1	2	2	2	2	1	1
			浮腫	4	3	2	2	2	1	0	0	0
	8 ^{b)}	角膜	混濁の程度	4	0	1	1	1	1v	1		
		虹彩		2	0	0	0	0	0			
		結膜	発赤	3	1	2	2	2	1			
			浮腫	4	3	2	1	1	0			
	9 ^{a)}	角膜	混濁の程度	4	0	1	1	1	1v	0		
		虹彩		2	0	0	0	0	0	0		
		結膜	発赤	3	1	2	2	2	1	0		
			浮腫	4								

v : 血管新生, - : 観察なし,

a) : 12日に回復したことにより観察終了。 b) : 11日に回復したことにより観察終了。

空欄は回復により観察しなかったことを示す。

1-8. 30%乳剤（140倍希釈液）のウサギにおける眼刺激性試験

（資料 F7）

試験実施機関：

[GLP 対応]

報告書作成年： 1992 年

検体の純度： 有効成分： ペンディメタリン 30.0%

試験動物： 日本白色種ウサギ、雄 9 羽（非洗眼群 6 羽、洗眼群 3 羽）

試験開始時週齢 11～13 週、試験開始時体重 2.35～2.67kg

観察期間： 72 時間

試験方法： 140 倍に希釈した検体 0.1mL をウサギの左眼結膜のうに点眼した。右眼は無処置対照とした。洗眼群については同様に適用した 2 分後に 20mL の生理食塩液を用いて洗眼し、対照眼も同様に洗眼した。

観察項目： 適用 1、24、48、72 時間後に眼の刺激性変化について観察した。また、一般状態及び体重を測定した。

結果： 各項目の群平均値を以下の表 1 に示し、観察した個体別の刺激性評点を次頁の表 2-1 及び 2-2 に示した。

表 1. 刺激性評点の平均値

群	動物数	項目	投 与 後 時 間			
			1 hr	24 hr	48 hr	72hr
非洗眼群	6	角膜	0	0	0	0
		虹彩	0	0	0	0
		結膜発赤	0	0	0	0
		結膜浮腫	0	0	0	0
洗眼群	3	角膜	0	0	0	0
		虹彩	0	0	0	0
		結膜発赤	0	0	0	0
		結膜浮腫	0.3	0	0	0

洗眼群において適用 1 時間後に 3 例中 1 例にわずかな浮腫が認められ、24 時間後には消失した。非洗眼群には刺激性変化は認められなかった。

一般状態及び体重に影響はみられなかった。

以上の結果より、検体の 140 倍希釈液はウサギの眼に対し、刺激性はないと判断する。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

表 2-1. 眼刺激性評点 (非洗眼群)

群	動物 番号	項 目		最高 評点	投 与 後 時 間			
					1 hr	24 hr	48 hr	72hr
非 洗 眼 群	1	角膜	混濁の程度	4	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
	2	角膜	混濁の程度	4	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
	3	角膜	混濁の程度	4	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
	4	角膜	混濁の程度	4	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
	5	角膜	混濁の程度	4	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
	6	角膜	混濁の程度	4	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0

表 2-2. 眼刺激性評点 (洗眼群)

群	動物 番号	項 目		最高 評点	投 与 後 時 間			
					1 hr	24 hr	48 hr	72hr
洗 眼 群	7	角膜	混濁の程度	4	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	0
			浮腫	4	1	0	0	0
	8	角膜	混濁の程度	4	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
	9	角膜	混濁の程度	4	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	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 BASF ジャパン株式会社にある。

1-9. 30%乳剤のヒトに対する接触皮膚感作性試験

(資料 F8)

試験実施機関：

[非 GLP]

報告書作成年： 1974 年

検体の純度： 有効成分； ペンディメタリン 30.0%

試験動物： ヒト、健康な成人（18～50 歳）、100 人（男：47、女：53）

観察期間： 48 時間

方 法： Draize 法の変法

感作： 検体 0.5mL を約 1.6cm² のガーゼパッチに塗布し、前腕の内側に 24 時間閉塞貼付した。これは一日おきに 10 日間行った。

惹起： 7 日間の休薬の後、前腕の内側の新しい部位に同様に塗布した。

観察項目： 惹起 24 及び 48 時間後に適用部位の紅斑及び浮腫の有無などを肉眼的に観察した。

結 果： Draize-Shelanski 法による検査によりいずれの被験者にも皮膚反応は認められなかった。

以上の結果より、30%乳剤の皮膚感作性は陰性であると判断する。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

(2) 30%乳剤 (キシレンフリー)

2-1. 30%乳剤 (キシレンフリー) のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 F9)

試験実施機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2006 年

検体の純度: 有効成分 ; ペンディメタリン 30%

試験動物: Slc:SD 系ラット 1 群雌 5 匹

試験開始時週齢 8 週、 試験開始時体重 166.3~170.6g

試験期間: 14 日間観察

試験方法: 固定用量法

方法: 検体を注射用水で希釈して 200mg/L 濃度を調製し、まず 1 匹に 2000mg/kg の用量を単回強制経口投与した。24 時間後に死亡がみられなかったので、続いて 4 匹に 2000mg/kg の用量を単回強制経口投与した。

投与容量は 10mL/kg とし、投与前、ラットは一晩絶食した。

試験項目: 投与当日は頻繁に、翌日以降は 1 日 1 回、生死および毒性徴候について観察し記録した。体重は投与直前、投与後 1、3、7、10 及び 14 日に測定した。

試験終了時に剖検し、肉眼的病理検査を実施した。

結果:

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	2000
LD ₅₀ 値 (mg/kg)	雌: > 2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡なし
症状発現開始及び消失時間	発現; 投与 1 時間後 消失; 投与 3 日目
死亡の見られなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000

毒性兆候として、自発運動の減少、呼吸緩徐、流涙、流涎、黄色着色尿、腹臥位及び眼瞼下垂、下腹部被毛の汚れ等、一般状態の悪化がみられたが、投与 3 日目には全例回復した。

体重は投与翌日では全例減少したが、投与 3 日以降は増加に転じた。

剖検では異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

2-2. 30%乳剤（キシレンフリー）のラットにおける急性経皮毒性試験（資料 F10）

試験実施機関；

[GLP対応]

報告書作成年；2006年

検体の純度：有効成分；ペンディメタリン 30%

試験動物：Slc:SD系ラット；1群雌雄各5匹、試験開始時週齢；雄8週、雌13週
試験開始時体重；雄289.2~305.9g、雌228.7~253.8g

試験期間：14日間観察

試験方法：日本国農林水産省ガイドライン（12農産第8147号、2-1-2）

投与方法：2000mg/kg用量となるよう、個別に必要な量の無希釈の検体をリント布（約4x5cm）に均一に塗布し、毛刈したラットの背部の皮膚に適用した。リント布を外科用テープで固定した後、さらにガーゼ包帯で覆った。24時間の適用後、リント布を取り除き残余の被験物質を水で清拭除去した。
検体は比重1.043を用いて容量換算した。

試験項目：投与当日は頻繁に、投与翌日以降は1日1回、生死及び毒性徴候について観察記録した。体重は投与直前、投与後1、3、7、10及び14日に測定した。
試験終了時に剖検し、肉眼的病理検査を実施した。

結果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	雌雄；2000
LD ₅₀ 値	雌雄； > 2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡なし
症状発現開始及び消失時間	症状なし
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	2000
死亡の見られなかった最高投与量 (mg/kg)	2000

試験期間中、死亡及び毒性徴候は認められなかった。

雌雄ともに投与翌日に経皮投与の物理的なストレスに起因すると思われる体重減少がみられたが、その後は順調な体重増加を示した。

剖検では異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

2-3. 30%乳剤（キシレンフリー）のウサギにおける皮膚刺激性試験 (資料 F11)

試験実施機関；

[GLP対応]

報告書作成年：2006年

検体の純度：有効成分；ペンディメタリン 30%

試験動物：日本白色種ウサギ 雄3羽

試験開始時週齢 17週、試験開始時体重 2.72~3.00kg

試験期間：14日間観察

試験方法：日本国農林水産省ガイドライン（12農産8147号、2-1-4）

投与方法：検体 0.5mL を 2.5x2.5cm のガーゼパッチに塗布し、適用 24 時間前に毛刈したウサギの皮膚に半閉塞貼付で適用した。4 時間後ガーゼパッチをはずし、残余の検体は微温湯で除去した。

試験項目：適用部位の皮膚刺激性変化（紅斑、痂皮、浮腫）の有無について、適用終了後 30 分、24、48 及び 72 時間後に Draize 法に従って評点した。

結果：皮膚刺激評価の結果を以下の表に示す。

表 1. 皮膚刺激評価結果

動物番号	項目	最高評点	暴露後時間						PCI 刺激性区分
			0.5hr	24hr	48hr	72hr	7日	14日	
101	紅斑・痂皮	4	0	1	1	2	4	3	1.56 軽度刺激物
	浮腫	4	0	1	1	2	1	0	
102	紅斑・痂皮	4	0	1	2	2	4	2	
	浮腫	4	0	1	1	2	1	0	
103	紅斑・痂皮	4	0	1	2	2	4	2	
	浮腫	4	0	1	1	2	1	0	
平均*	紅斑・痂皮	4	0	1	1.67	2	4	2.33	
	浮腫	4	0	1	1	2	1	0	
合計		8	0	2	2.67	4	5	2.33	

*：試験結果を基に申請者が計算した。

皮膚一次刺激性評価基準（ADNOR、1982）

皮膚一次刺激インデックス (PCI)	刺激性区分
PCI ≤ 0.5	無刺激物
0.5 < PCI ≤ 3	軽度刺激物
3 < PCI ≤ 5	中等度刺激物
5 < PCI ≤ 8	強度刺激物

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

$$PCI = \frac{\text{パッチ除去 30 分後、24 及び 48 時間後の紅斑・痂皮と浮腫の合計評点}}{\text{パッチ除去 30 分後、24 及び 48 時間後の延べ適用区画数}}$$

パッチ除去 24 時間後から刺激性がみられ、72 時間後ではスコア 2 の紅斑及びスコア 2 の浮腫が全例にみられた。7 日後の観察では全例に痂皮が形成され（スコア 4）浮腫（スコア 1）も認められたが、14 日後には浮腫は消失し、痂皮の修復過程も認められた。

体重はいずれの動物も順調な体重増加を示した。

結 論： 本試験条件下で皮膚刺激性インデックス（PCI）は 1.56 であり、軽度刺激物と判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

2-4. 30%乳剤（キシレンフリー）のウサギにおける眼刺激性試験

（資料 F12）

試験実施機関；

[G L P 対応]

報告書作成年：2006 年

検体の純度： 有効成分 ； ペンディメタリン 30%

試験動物： 日本白色種ウサギ 雄 6 羽（非洗眼群 3 羽、洗眼群 3 羽）

試験開始時週齢 10 週、試験開始時体重 1.88～2.10kg

試験期間： 14 日間観察

試験方法： 日本国農林水産省ガイドライン（12 農産 8147 号、2-1-5）

投与方法： 非洗眼群では、非希釈の検体 0.1mL をウサギの右眼の結膜嚢内に適用し、左眼は対照とした。

洗眼群では、非洗眼群と同様に適用した 30 秒後、生理食塩水を用いて約 30 秒間洗眼を行った。対照の左眼にも洗眼のみ同様に行った。

試験項目： 適用 1、24、48 及び 72 時間後、7 日及び 14 日後に観察を行い、眼の刺激性変化として、角膜、虹彩及び結膜について Draize 法に基づいて評価した。
動物は投与直前及び最終観察直後（投与 14 日後）に体重を測定した。

刺激性インデックス*

平均スコア	刺激性インデックス
0 ≤ 平均スコア < 5	無刺激物
5 ≤ 平均スコア < 15	軽度刺激物
15 ≤ 平均スコア < 30	刺激物
30 ≤ 平均スコア < 60	中等度刺激物
60 ≤ 平均スコア < 80	中～強度刺激物
80 ≤ 平均スコア < 110	強度刺激物

*：白須康彦、吐山豊明編 新毒性試験法—方法と評価—：pp337-338、REALIZE INC. 1985

結果： 観察した刺激性変化の採点は次頁以降の表に示す。

非洗眼群；

全例に投与 1 時間後から 48 時間まで結膜の発赤及び浮腫がみられた。

72 時間後では浮腫は 1 例のみであったが発赤は全例にみられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

投与 7 日後では 72 時間で発赤および浮腫のみられた動物のみ発赤がみられ、残りの 2 例は回復していた。14 日目には全例回復していた。

洗眼群：

投与 1 時間後では全例に結膜の発赤及び浮腫がみられた。

24 時間後には 1 例の浮腫が改善し、48 及び 72 時間後には 1 例に発赤が認められるのみであった。投与 7 及び 14 日後には全例に異常は認められなかった。

観察期間中、対照眼には異常は認められなかった。

体重はいずれの群の動物も順調に推移した。

結 論： 刺激性の評価より、本被験物質は軽度刺激物と判断された。

非洗眼群での刺激性評点合計の平均値 6.7 が洗眼群では 5.3 であり、回復までの時間も早まったことより、軽度な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 BASF ジャパン株式会社にある。

表 1-1. 眼刺激性評点 (非洗眼群)

群	動物 番号	項目	最高 評点	投与後						
				1 hr	24 hr	48 hr	72hr	7 日	14 日	
非 洗 眼 群	101	角膜	(A) 混濁の程度	4	0	0	0	0	0	0
			(B) 角膜損傷域	4	0	0	0	0	0	0
			評点 1 ^{a)}	80	0	0	0	0	0	0
		虹彩	(A)	2	0	0	0	0	0	0
			評点 2 ^{b)}	10	0	0	0	0	0	0
		結膜	(A) 発赤	3	2	2	3	2	1	0
			(B) 浮腫	4	1	1	1	1	0	0
			(C) 分泌物	3	0	1	1	0	0	0
		評点 3 ^{c)}	20	6	8	10	6	2	0	
		各評点合計点	110	6	8	10	6	2	0	
	102	角膜	(A) 混濁の程度	4	0	0	0	0	0	0
			(B) 角膜損傷域	4	0	0	0	0	0	0
			評点 1 ^{a)}	80	0	0	0	0	0	0
		虹彩	(A)	2	0	0	0	0	0	0
			評点 2 ^{b)}	10	0	0	0	0	0	0
		結膜	(A) 発赤	3	2	2	1	1	0	0
			(B) 浮腫	4	1	1	1	0	0	0
			(C) 分泌物	3	0	0	0	0	0	0
		評点 3 ^{c)}	20	6	6	4	2	0	0	
		各評点合計点	110	6	6	4	2	0	0	
	103	角膜	(A) 混濁の程度	4	0	0	0	0	0	0
			(B) 角膜損傷域	4	0	0	0	0	0	0
			評点 1 ^{a)}	80	0	0	0	0	0	0
		虹彩	(A)	2	0	0	0	0	0	0
			評点 2 ^{b)}	10	0	0	0	0	0	0
		結膜	(A) 発赤	3	2	2	1	1	0	0
			(B) 浮腫	4	1	1	1	0	0	0
(C) 分泌物			3	0	0	0	0	0	0	
評点 3 ^{c)}		20	6	6	4	2	0	0		
各評点合計点		110	6	6	4	2	0	0		
3 匹の合計点の平均値				110	6.0	6.7	6.0	3.3	0.7	0

^{a)}: 評点 1 = (A) x (B) x 5

^{b)}: 評点 2 = (A) x 2

^{c)}: 評点 3 = [(A) + (B) + (C)] x 2

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

表 1-2. 眼刺激性評点

群	動物 番号	項目	最高 評点	投与後						
				1 hr	24 hr	48 hr	72hr	7 日	14 日	
洗 眼 群	201	角膜	(A) 混濁の程度	4	0	0	0	0	0	0
			(B) 角膜損傷域	4	0	0	0	0	0	0
			評点 1 ^{a)}	80	0	0	0	0	0	0
		虹彩	(A)	2	0	0	0	0	0	0
			評点 2 ^{b)}	10	0	0	0	0	0	0
		結膜	(A) 発赤	3	2	2	1	1	0	0
			(B) 浮腫	4	1	1	0	0	0	0
			(C) 分泌物	3	0	0	0	0	0	0
		評点 3 ^{c)}	20	6	6	2	2	0	0	
		各評点合計点	110	6	6	2	2	0	0	
	202	角膜	(A) 混濁の程度	4	0	0	0	0	0	0
			(B) 角膜損傷域	4	0	0	0	0	0	0
			評点 1 ^{a)}	80	0	0	0	0	0	0
		虹彩	(A)	2	0	0	0	0	0	0
			評点 2 ^{b)}	10	0	0	0	0	0	0
		結膜	(A) 発赤	3	1	2	0	0	0	0
			(B) 浮腫	4	1	0	0	0	0	0
			(C) 分泌物	3	0	0	0	0	0	0
		評点 3 ^{c)}	20	4	4	0	0	0	0	
		各評点合計点	110	4	4	0	0	0	0	
	203	角膜	(A) 混濁の程度	4	0	0	0	0	0	0
			(B) 角膜損傷域	4	0	0	0	0	0	0
			評点 1 ^{a)}	80	0	0	0	0	0	0
		虹彩	(A)	2	0	0	0	0	0	0
			評点 2 ^{b)}	10	0	0	0	0	0	0
		結膜	(A) 発赤	3	2	2	0	0	0	0
			(B) 浮腫	4	1	1	0	0	0	0
(C) 分泌物			3	0	0	0	0	0	0	
評点 3 ^{c)}		20	6	6	0	0	0	0		
各評点合計点		110	6	6	0	0	0	0		
3 匹の合計点の平均値			110	5.3	5.3	0.7	0.7	0	0	

^{a)}: 評点 1 = (A) x (B) x 5

^{b)}: 評点 2 = (A) x 2

^{c)}: 評点 3 = [(A) + (B) + (C)] x 2

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

2-5. 30%乳剤（キシレンフリー）のモルモットにおける皮膚感作性試験 (資料 F13)

試験実施機関：

[GLP対応]

報告書作成年：2006年

検体の純度：有効成分；ペンディメタリン 30%

試験動物：Hartley系雌モルモット、投与群20匹、陰性・陽性対照群各10匹

試験開始時週齢6週、試験開始時体重 339.1~422.5g

試験期間：48時間観察

試験方法：日本国農林水産省ガイドライン（12農産8147号、2-1-6）

試験操作：Buehler法

用量設定根拠：適用2~3時間前に左右腹側部を除毛して4箇所の適用部位を用意した2匹のモルモットに被験液（10、30、50及び100%（v/v）；希釈は注射用水を用いた）を塗布したリント布（約2x2cm）を6時間閉塞貼付した。パッチ除去24時間後に皮膚反応を評価した。いずれの濃度でも皮膚反応が認められなかったことから本試験の感作及び惹起ともに非希釈の100%濃度を用いることとした。

感作：各被験液0.2mLを染み込ませたパッチを毛刈した動物の左側腹部に6時間閉塞貼付した。この操作を週1回、計3回実施した。

惹起：最終感作の14日後に毛刈した動物の右腹側部に各被験液0.2mLを塗布したパッチを6時間閉塞貼付した。

検体の陰性対照群(1)及び陽性対照とその陰性対照群(2)を設けた。

試験群の構成を以下の表1に示す。

試験群構成

試験群	感作	惹起	動物数
陰性対照群(1)	注射用水	100%検体	10
被験物質群	100%検体	100%検体	20
陰性対照群(2)	オリーブ油	DNCB	10
陽性対照群	DNCB	DNCB	10

観察項目：惹起のパッチ除去24及び48時間後に皮膚反応を観察した。

体重は初回感作前と、その後は週1回、さらに観察終了日に測定した。

試験終了時に動物を屠殺した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

結 果 :

群	動物数	感作物質	惹起物質及び濃度(%)		皮膚反応評点										陽性率(%)	
					24 時間後評点					48 時間後評点					24 時間	48 時間
					0	1	2	3	計	0	1	2	3	計		
陰性対照群(1)	10	注射用水	検体	100	6 ¹⁾	4	0	0	4/10	9	1	0	0	1/10	40	10
被験物質群	20	検体 100%	検体	100	14	6	0	0	6/20	19	1	0	0	1/20	30	5
陰性対照群(2)	10	オリーブ油	DNCB	0.1	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0
				0.25	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0
陽性対照群	10	DNCB1%	DNCB	0.1	2	6	2	0	8/10	0	5	5	0	10/10	80	100
				0.25	0	2	4	4	10/10	0	2	4	4	10/10	100	100

¹⁾ : 惹起反応出現動物数

DNCB : 2,4-dinitrochlorobenzene

被験物質群において、軽度（評点 1）の陽性反応が認められた動物が 24 時間後で 6/20 例、48 時間後で 1/19 例であったが、陰性対照群(1)においても同程度の陽性反応が 24 時間後で 4/10 例、48 時間後で 1/10 例認められていることから、検体投与で認められた皮膚反応は、皮膚一次刺激反応によるもので感作性に起因するものではないと考えられた。既知である陽性対照（DNCB）は明らかな皮膚感作性を示しており、実験系の妥当性が確認できた。

いずれの動物においても体重推移の異常は認められなかった。

結 論 : 本試験条件下において、検体は皮膚感作性を有しないと判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

(3) 2%細粒剤 F

3-1. 2%細粒剤 F のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 F14)

試験実施機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1989 年

検体の純度: 有効成分 ; ペンディメタリン 2.3%

試験動物: Slc:Wistar/KY 系ラット 1 群雌雄各 10 匹

試験開始時 6 週齢、 試験開始時体重 雄; 159~169g、雌; 127~140g

試験期間: 14 日間観察

試験方法: 0.5%カルボキシメチルセルロース Na 水溶液で 25% (w/v) 濃度の検体懸濁液を調製し、ラットに 5000mg/kg 用量となるよう強制経口投与した。投与容量は 20mL/kg とした。動物は投与前に 17 時間絶食させた。対照には溶媒のみを同様に投与した。

試験項目: 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。試験開始前及び投与 3、7、10 及び 14 日に体重を測定した。試験終了時の全生存例について主要臓器の肉眼的病理検査を実施した。

結 果:

投 与 方 法	経 口
投 与 量 (mg/kg)	雌雄: 5000
LD ₅₀ 値 (mg/kg)	雌雄: > 5000
死亡開始及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び消失時間	発現: 投与 30 分後 消失: 投与 3 時間後
死亡の認められなかった 最高用量 (mg/kg)	雌雄: 5000

中毒症状として、流涎、及び下痢が認められた。体重増加及び肉眼的病理検査では以上は認められなかった。

対照群には一般状態、体重増加及び肉眼的病理検査のいずれにおいても異常はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

3-2. 2%細粒剤 F のマウスにおける急性経口毒性試験

(資料 F15)

試験実施機関 ;

[GLP対応]

報告書作成年 : 1989 年

検体の純度 : 有効成分 ; ペンディメタリン 2.3%

試験動物 : Slc: ICR 系マウス 1 群雌雄各 10 匹

試験開始時 6 週齢、試験開始時体重 雄 ; 26.0~29.5g、雌 ; 20.5~25.1g

試験期間 : 14 日間観察

試験方法 : 0.5%カルボキシメチルセルロース Na 水溶液で 25% (w/v) 濃度の検体懸濁液を調製し、マウスに 5000mg/kg 用量となるよう強制経口投与した。投与容量は 20mL/kg とした。動物は投与前に 17 時間絶食させた。対照には溶媒のみを同様に投与した。

試験項目 : 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。試験開始前及び投与 3、7、10 及び 14 日に体重を測定した。試験終了時の全生存例について主要臓器の肉眼的病理検査を実施した。

結 果 :

投 与 方 法	経 口
投 与 量 (mg/kg)	雌雄 : 5000
LD ₅₀ 値 (mg/kg)	雌雄 : > 5000
死亡開始及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び消失時間	症状なし
死亡の認められなかった 最高用量 (mg/kg)	雌雄 : 5000
症状の認められなかった 最高用量 (mg/kg)	雌雄 : 2000

投与群及び対照群ともに一般状態、体重増加及び肉眼的病理検査のいずれにおいても異常はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

3-3. 2%細粒剤 F のラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 F16)

試験実施機関 ;

[G L P 対応]

報告書作成年 ; 1989 年

検体の純度 : 有効成分 ; ペンディメタリン 2.3%

試験動物 : Slc:Wistar/KY 系ラット 1 群雌雄各 10 匹、開始時(雄 ; 7 週齢、雌 ; 10 週齢)、
開始時体重 雄 ; 209~230g、雌 ; 204~224g

試験期間 : 14 日間観察

試験方法 : 経口投与において 5000mg/kg 用量を投与しても死亡がなかった ($LD_{50} > 5000\text{mg/kg}$)
ことから 2000mg/kg の 1 用量を選択した。検体を十分に粉碎した後、リント布に
動物は適用 24 時間前に剪毛を行い、その背部皮膚を十分に粉碎し、水で湿らせた
検体を 24 時間適用した。

試験項目 : 生死及び中毒症状について毎日観察した。体重を投与前、投与 3、7、10 及び 14
日後に測定した。観察期間終了時に全生存動物の主要臓器について肉眼的病理検査
を実施した。

結 果 :

投 与 方 法	経 皮
投 与 量 (mg/kg)	雌雄 : 2000
LD_{50} 値 (mg/kg)	雌雄 : > 2000
死亡開始及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び消失時間	症状なし
死亡の認められなかった 最高用量 (mg/kg)	雌雄 : 2000
症状の認められなかった 最高用量 (mg/kg)	雌雄 : 2000

一般状態、適用部位の皮膚反応、体重増加及び肉眼的病理検査のいずれにおいても異常はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

3-4. 2%細粒剤 F のウサギにおける皮膚刺激性試験

(資料 F17)

試験実施機関：

[G L P 対応]

報告書作成年：1989 年

検体の純度：有効成分：ペンディメタリン 2.3%

試験動物：日本白色種ウサギ、(12~14 週齢、体重 2.42~2.56kg)、1 群雄 6 羽

観察期間：72 時間

試験方法：剪毛した背部右側の皮膚に検体 0.5g を 0.2mL の精製水で湿らせてリント布塗布し、4 時間閉塞貼付した。適用 4 時間後にリント布をはずし、残余の検体を精製水で湿らせた脱脂綿で除去した。左側の皮膚を対照として精製水を同様に適用した。

観察項目：検体除去 1、24、48 及び 72 時間後に適用部位の皮膚の刺激性変化（紅斑、浮腫）を観察した。採点は Draize らの方法に従った。

また、一般状態及び体重推移についても観察した。

結果：観察期間中適用部位及び対照の皮膚に刺激性変化は認められなかった。

一般状態及び体重推移においても影響はみられなかった。

以上の結果より、検体に皮膚刺激性はないと判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

3-5. 2%細粒剤 F のウサギにおける眼刺激性試験

(資料 F18)

試験実施機関 ;

[G L P 対応]

報告書作成年 : 1989 年

検体の純度 : 有効成分 ; ペンディメタリン 2.3%

試験動物 : 日本白色種ウサギ、(12~14 週齢、体重 2.40~2.76kg)、

非洗眼群 ; 6 羽、洗眼群 ; 3 羽

観察期間 : 72 時間

試験方法 : 検体を乳鉢で十分に粉碎し、動物の右眼に 0.1g を適用した。左眼は無処置対照とした。洗眼群の 3 羽についてのみ適用 2 分後に約 20ml の整理食塩液で洗眼し、対照の左眼も同様に洗眼した。

観察項目 : 投与 1、24、48 及び 72 時間後に Draize の評点法を用いて角膜、虹彩及び結膜の刺激性変化を観察した。また、一般状態及び体重の推移についても観察した。

結果 : 各項目の群平均値を以下の表 1 に示し、観察した個体別の刺激性評点を次頁の表 2-1 及び 2-2 に示した。

表 1. 刺激性評点の平均値

群	動物数	項目	投 与 後 時 間			
			1 hr	24 hr	48 hr	72hr
非洗眼群	6	角膜	0	0	0	0
		虹彩	0	0	0	0
		結膜発赤	1.0	0	0	0
		結膜浮腫	0.5	0	0	0
洗眼群	3	角膜	0	0	0	0
		虹彩	0	0	0	0
		結膜発赤	1.0	0	0	0
		結膜浮腫	0.7	0	0	0

非洗眼及び洗眼群ともに軽度 (スコア 1) の発赤及び浮腫が 1 時間後にみられたが、いずれも 24 時間後には消失した。

一般状態及び体重推移には影響はみられなかった。

以上の結果より、検体はウサギの眼に対し刺激性はないと判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

表 2-1. 眼刺激性評点 (非洗眼群)

群	動物 番号	項 目		最高 評点	投 与 後 時 間			
					1 hr	24 hr	48 hr	72hr
非 洗 眼 群	1	角膜	混濁の程度	4	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
	2	角膜	混濁の程度	4	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
	3	角膜	混濁の程度	4	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
	4	角膜	混濁の程度	4	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	0	0	0
			浮腫	4	1	0	0	0
	5	角膜	混濁の程度	4	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	0	0	0
			浮腫	4	1	0	0	0
	6	角膜	混濁の程度	4	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	0	0	0
			浮腫	4	1	0	0	0

表 2-2. 眼刺激性評点 (洗眼群)

群	動物 番号	項 目		最高 評点	投 与 後 時 間			
					1 hr	24 hr	48 hr	72hr
洗 眼 群	7	角膜	混濁の程度	4	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
	8	角膜	混濁の程度	4	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	0	0	0
			浮腫	4	1	0	0	0
	9	角膜	混濁の程度	4	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	0	0	0
			浮腫	4	1	0	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 BASF ジャパン株式会社にある。

3-6. 2%細粒剤 F のモルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 F19)

試験実施機関；

[G L P 対応]

報告書作成年；1989 年

検体の純度： 有効成分 ； ペンディメタリン 2.3%

試験動物： ハートレイ系モルモット、(5 週齢、体重 321~387g)、
試験群、溶媒対照群、無処置対照群：1 群雄 15 匹、
陽性対照及びその陰性対照群：1 群雄 10 匹

観察期間： 48 時間

試験方法： Buehler 法

感作： 動物の左腹側部を刈毛し、検体 25%白色ワセリン混合物 0.5g を 6 時間閉塞貼付した。この感作を 7 日おきに計 3 回適用した。陽性対照群には 2,4-ジニトロクロロベンゼン (DNCB) 1%白色ワセリン混合物を同様に適用した。試験群及び陽性対照群の溶媒対照群には白色ワセリンのみを 0.5g 同様に適用した。無処置対照群はそのままとした。

惹起： 最終感作の 2 週間後に試験群及びその溶媒対照群には検体 0.5%白色ワセリン混合物 0.5g を動物の刈毛した右腹側部に 24 時間閉塞貼付した。陽性対照群及びその溶媒対照群には DNCB 0.1%40% (v/v) エタノール水溶液を同様に適用した。

用量設定根拠： 予備試験において検体 25 及び 10%白色ワセリン混合物を動物の腹側部に 6 時間閉塞貼付した結果、両濃度ともに適用した皮膚に刺激性がみられなかったため、固体の適用可能な最高濃度である 25%を感作濃度に選択した。

また、25、10、5、2、1 及び 0.5%白色ワセリン混合物を動物の腹側部に 24 時間閉塞貼付した結果 0.5%にのみ皮膚刺激性反応がみられなかったことから、0.5%を惹起濃度に選択した。

観察項目： 惹起後の検体除去 24 及び 48 時間後に適用部位の皮膚反応を観察した。

観察期間中、一般状態を毎日観察し、週に 2 回体重を測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

結 果： 惹起後の皮膚反応評点を以下の表に記した。

群	感 作	惹 起	動物数	皮膚反応結果（皮膚反応動物数）										陽性率%計
				24 時間後					48 時間後					
				ス コ ア				陽性率%	ス コ ア				陽性率%	
0	1	2	3	0	1	2	3							
I	検体 25%	検体 0.5%	15	15	0	0	0	0	15	0	0	0	0	0
II	白色ワセリン		15	15	0	0	0	0	15	0	0	0	0	0
III	—	—	15	15	0	0	0	0	15	0	0	0	0	0
IV	1%DNCB	0.1%DNCB	10	0	4	6	0	100	1	4	2	3	90	100
V	白色ワセリン		10	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0

検体群、溶媒対照及び無処置対照ともに皮膚反応は認められなかった。一方陽性対照群では全例に皮膚反応が認められ、その溶媒対照には皮膚反応は認められなかった。

一般状態及び体重推移に影響はみられなかった。

以上の結果より検体は皮膚感作性を有しないと判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

(4) 45%フロアブル

4-1. 45%フロアブルのラットにおける急性経口毒性試験

(資料 F20)

試験実施機関；

[GLP対応]

報告書作成年；1993年

検体の純度：有効成分；ペンディメタリン 45.0%

試験動物：Crj：CD (SD) 系ラット (6週齢)、1群雌雄各10匹
体重 雄：166~231g、雌：130~186g

試験期間：14日間観察

試験方法：予備試験結果より毒性が低いことが予想されたため、検体を精製水で希釈して5投与液を調製し、5000mg/kg用量を単回強制経口投与した。投与容量は10mL/kg体重とした。動物は投与前約18時間絶食した。

対照群には精製水を同様に投与した。

試験項目：一般症状及び生死を14日間毎日観察した。投与前、投与3、7、10及び14日後に体重を測定した。試験終了時の全生存動物について主要臓器の肉眼的病理検査を実施した。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄：5000
LD ₅₀ 値 (mg/kg)	雌雄：> 5000
死亡開始及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び消失時間	症状なし
死亡のみられなかった用量 (mg/kg)	5000
症状のみられなかった用量 (mg/kg)	5000

中毒症状はみられず、投与翌日に投与群雌雄全例に薬物混在便が認められたのみであった。

体重は雌雄ともに対照群と同等な推移を示し、肉眼的病理検査では投与群及び対照群ともに以上は認められなかった。

4-2. 45%フロアブルのマウスにおける急性経口毒性試験

(資料 F21)

試験実施機関：

[G L P 対応]

報告書作成年：1993 年

検体の純度： 有効成分 ; ペンディメタリン 45.0%

試験動物： Crj: CD-1 (ICR) 系マウス (6 週齢)、1 群雌雄各 10 匹
体重 雄; 28.8~36.0g、雌; 21.9~29.6g

試験期間： 14 日間観察

試験方法： 予備試験結果より毒性が低いことが予想されたため、検体を精製水で希釈して 5 投与液を調製し、5000mg/kg 用量を単回強制経口投与した。投与容量は 10mL/kg 体重とした。動物は投与前約 12 時間絶食した。

対照群には精製水を同様に投与した。

試験項目： 一般症状及び生死を 14 日間毎日観察した。投与前、投与 3、7、10 及び 14 日後に体重を測定した。試験終了時の全生存動物について主要臓器の肉眼的病理検査を実施した。

結 果：

投 与 方 法	経 口
投 与 量 (mg/kg)	雌雄： 5000
LD ₅₀ 値 (mg/kg)	雌雄： > 5000
死亡開始及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び消失時間	発現：投与 30 分後 消失：投与 4 日目
死亡のみられなかった 用量 (mg/kg)	5000

中毒症状として自発運動の低下、歩行異常、下痢及び肛門周囲の汚れが認められた。投与 1 日後より、反射の亢進、被毛の汚れ及び薬物混在便が認められた。

体重推移は対照群と同等であった。

肉眼的病理検査では、投与群において前胃の肥厚が雄 2 例、雌 2 例認められ、前胃と腺胃の境界部位の肥厚が雄 3 例及び雌 1 例に認められた。

その他投与に起因すると思われる変化はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

4-3. 45%フロアブルのラットにおける急性経皮毒性試験 (資料 F22)

試験実施機関:

[G L P 対応]

報告書作成年: 1993 年

検体の純度: 有効成分 ; ペンディメタリン 45.0%

試験動物: Crj: Wistar 系ラット (雄 6 週齢、雌 8 週齢)、1 群雌雄各 10 匹
体重 雄: 200~266g、雌: 186~233g

試験期間: 14 日間観察

試験方法: 予備試験の結果毒性が弱いことが予想されたので、2000mg/kg の 1 用量を選択した。非希釈の検体の所定量をリント布に均一に広げ、投与 24 時間前に剪毛した動物の背部皮膚に貼付し、サージカルテープで 24 時間保持した。24 時間後にリント布を除去し、適用部位は微温湯で洗浄した。

試験項目: 一般症状及び生死について 14 日間毎日観察した。適用部位の皮膚症状は検体除去後毎日観察した。投与前、投与 3、7、10 及び 14 日後に体重を測定した。
観察期間終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を実施した。

結 果:

投 与 方 法	経 皮
投 与 量 (mg/kg)	雌雄: 2000
LD ₅₀ 値 (mg/kg)	雌雄: > 2000
死亡開始及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び消失時間	症状なし
死亡のみられなかった 用量 (mg/kg)	雌雄: 2000
症状のみられなかった 用量 (mg/kg)	雌雄: 2000

一般状態、適用部位の皮膚所見、体重推移及び肉眼的病理検査において異常は認められなかった。

4-4 45%フロアブルのウサギにおける皮膚刺激性試験

(資料 F23)

試験実施機関：

[G L P 対応]

報告書作成年：1993 年

検体の純度： 有効成分 ; ペンディメタリン 45.0%

試験動物： 日本白色種ウサギ、1 群雄 6 羽

開始時週齢；14～15 週齢、開始時体重；2.31～2.42kg

試験期間： 72 時間観察

試験方法： 検体 0.5mL をリント布に塗布し、適用 24 時間前に剪毛した動物の背部右側の皮膚に閉塞貼付した。左側は対照とした。4 時間後にリント布をはずし、適用部位を精製水で湿らせた脱脂綿で残余をふき取った。

試験項目： 貼付終了 1、24、48 及び 72 時間後に皮膚の刺激性変化を観察した。評価方法は 59 農蚕第 4200 号通達に従った。また一般状態の観察をし、体重測定は 24、48 及び 72 時間後に実施した。

結 果：

動物 番号	皮膚所見	最高 評点	時間			
			1	24	48	72
11	発赤	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
12	発赤	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
13	発赤	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
14	発赤	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
15	発赤	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
16	発赤	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0

72 時間の観察期間を通していずれの動物にも発赤、浮腫等の皮膚反応は認められなかった。 一般状態及び体重推移にも影響はみられなかった。

以上の結果より、検体はウサギの皮膚に対して刺激性はないと判断された。

4-5. 45%フロアブルのウサギにおける眼刺激性試験

(資料 F24)

試験実施機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1993 年

検体の純度：有効成分；ペンディメタリン 45.0%

試験動物：日本白色種ウサギ、非洗眼群 6 羽、洗眼群 3 羽
開始時週齢：14～15 週齢、開始時体重：2.06～2.45kg

試験期間：72 時間観察

試験方法：動物の左眼に検体を非希釈で 0.1mL を適用し、1 秒間閉眼させた。右眼は無処置
対照とした。洗眼群では適用 2 分後に 20mL の生理食塩液で洗眼し、右眼も同様
に洗眼した。非洗眼群はそのままとした。

試験項目：適用 1、24、48 及び 72 時間後に眼の角膜、虹彩及び結膜の刺激性変化を Draize
法に基づき採点した。また、一般状態及び体重推移についても観察した。

結 果：非洗眼及び洗眼群の適用眼及び対照眼のいずれにおいても刺激反応は認められな
かった。

以上の結果より検体はウサギの眼に対して刺激性はないと判断された。

表 2-1. 眼刺激性評点 (非洗眼群)

群	動物 番号	項 目		最高 評点	投 与 後 時 間			
					1 hr	24 hr	48 hr	72hr
非 洗 眼 群	1	角膜	混濁の程度	4	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
	2	角膜	混濁の程度	4	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
	3	角膜	混濁の程度	4	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
	4	角膜	混濁の程度	4	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
	5	角膜	混濁の程度	4	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
	6	角膜	混濁の程度	4	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0

表 2-2. 眼刺激性評点 (洗眼群)

群	動物 番号	項 目		最高 評点	投 与 後 時 間			
					1 hr	24 hr	48 hr	72hr
洗 眼 群	7	角膜	混濁の程度	4	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
	8	角膜	混濁の程度	4	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
	9	角膜	混濁の程度	4	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0

4-6. 45%フロアブルのモルモットにおける皮膚感作性試験 (資料 F25)

試験実施機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1993 年

検体の純度：有効成分；ペンディメタリン 45.0%

試験動物：ハートレイ系モルモット、1 群雌 10~20 匹
開始時週齢：5 週齢、開始時体重：307~395g

試験期間：48 時間観察

試験方法：Buehler 法

用量設定根拠：予備試験において、原液、75、50 および 25%精製水希釈液を 6 時間閉塞貼付したところ、いずれの濃度においても皮膚反応はみられなかったことより、感作には原液 (100%) を選択した。

また、原液、50、25 及び 10%精製水希釈液を 24 時間閉塞貼付した結果、いずれの濃度にも皮膚反応がみられなかったことより、惹起には皮膚反応が認められない最高濃度として原液 (100%) を選択した。

感作：投与前日に剃毛した動物の左腹側部に、試験群は検体原液 0.5mL を塗布したリント布を 6 時間閉塞貼付した。試験対照群には精製水 0.5mL と同様に適用した。

陽性対照として 1%2,4-ジニトロクロロベンゼン (DNCB) 混合白色ワセリン 0.5g を適用し、その陰性対照には白色ワセリン 0.5g を適用した。

この操作を週に 1 回計 3 回実施した。

惹起：最終感作の 14 日後に試験群及びその対照群に動物の右腹側部に検体原液 0.5mL を 24 時間閉塞貼付した。

陽性対照及びその陰性対照には 0.1%DNCB 白色ワセリン混合物 0.5g を同様に適用した。

試験項目：惹起貼付除去 24 及び 48 時間後に適用部位の皮膚反応を以下の基準に従って評価した。

スコア	判定基準
0	無反応
1*	まばらな軽い紅斑
2*	中等度の紅斑
3*	郷土の紅斑及び浮腫

*: 陽性反応

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

結 果： 以下の表に結果を示す。

群	感 作	惹 起	動物数	皮膚反応結果（皮膚反応動物数）										陽性率%計	
				24 時間後					48 時間後						
				ス コ ア				陽性率%	ス コ ア				陽性率%		
0	1	2	3		0	1	2	3							
I	検体 100%	検体 100%	20	20	0	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0
II	精製水		20	20	0	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0
IV	1%DNCB	0.1%DNCB	10	2	4	4	0	80	2	8	0	0	80	80	
V	白色ワリソ		10	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	

試験群及びその対照群に皮膚反応は認められなかった。一方陽性対照では 80%の陽性を示した。

一般状態及び体重推移に影響はみられなかった。

以上の結果より検体には皮膚感作性はないと判断された。

動植物及び土壌等における代謝分解

〈代謝分解試験一覧表〉

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験方法・処理量	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁																																							
1	動物体内運命・ラット ADME 試験 (排泄、組織中における残留)	雄ラット	7 μ ト及びコンオイルに溶解し胃中に投与 投与量： 7.3mg/kg、 37mg/kg	96 時間以内に約 95% (糞中 74%) の放射能が排泄物に排出され、糞中放射能のほとんどが未変化体であることから、吸収排出は早く、大部分は消化管から吸収されず未変化体のまま体外に排泄されると考えられた。 肝臓及び腎臓では微量の その他は 10 種以上の であった。筋肉及び血液においては腎臓と同様の代謝物が同定され、それらの同定代謝物は筋肉において 90% を占めた。脂肪には親化合物が多く存在した。	ACC (米国 /1972, 1973)	代 12																																							
追 3 (GLP)	動物体内運命・ラット血漿中動態試験	雌ラット	コンオイルに溶解し、胃中に投与 投与量： 7.3mg/kg 37mg/kg	親化合物は検出されなかった。親化合物は吸収と肝臓の初回通過効果でほとんど代謝され、血漿中には代謝物のみが検出された。 <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="3">37mg/kg</td> </tr> <tr> <td>T_{max} (h)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>C_{max} (ng/mL)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>$T_{1/2}$ init.</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>$T_{1/2}$ term.</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-8} [ngxh/mL]</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="3">7.3mg/kg</td> </tr> <tr> <td>T_{max} (h)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>C_{max} (ng/mL)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>$T_{1/2}$ init.</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>$T_{1/2}$ term.</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-8} [ngxh/mL]</td> <td></td> <td></td> </tr> </table>				37mg/kg			T_{max} (h)			C_{max} (ng/mL)			$T_{1/2}$ init.			$T_{1/2}$ term.			AUC_{0-8} [ngxh/mL]			7.3mg/kg			T_{max} (h)			C_{max} (ng/mL)			$T_{1/2}$ init.			$T_{1/2}$ term.			AUC_{0-8} [ngxh/mL]			BASF (ドイツ /2009)	代 17
37mg/kg																																													
T_{max} (h)																																													
C_{max} (ng/mL)																																													
$T_{1/2}$ init.																																													
$T_{1/2}$ term.																																													
AUC_{0-8} [ngxh/mL]																																													
7.3mg/kg																																													
T_{max} (h)																																													
C_{max} (ng/mL)																																													
$T_{1/2}$ init.																																													
$T_{1/2}$ term.																																													
AUC_{0-8} [ngxh/mL]																																													

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

資料 No.	試験の種類	供試動物等	試験方法・処理量	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
2 (GLP)	動物体内運命・ラット経皮吸収試験	雄ラット	製剤として皮膚に塗布 投与量：5mg/kg、50mg/kg	低用量において投与量の約 80%が皮膚に残存した。血中には放射能はほとんど検出されず、排泄物中放射能及び排泄物を含め全組織中に検出された放射能は暴露時間につれて増加し、24 時間試料においてそれぞれ投与量の約 7%及び 11% (0.5 mg)であった。 試験結果より、50mg/kg は本試験における投与飽和量を超えていると推定された。	(/1989)	代 19
3	動物体内運命・ラット肝臓及び腎臓における代謝物の分離及び同定	雄ラット	コーンオイルに懸濁して経口投与 投与量： 4-メチル基標識；36mg/kg N-イソプロピル基標識；30mg/kg	投与 6 時間後の肝臓における主代謝物は であり、その他、 が検出された。腎臓における代謝物は CL113529 が検出されなかった以外は肝臓と同様であった。 未同定水溶性代謝物は であると考えられ、また、他の未同定代謝物は定量的に TLC 上にて 3%に満たなかった。	ACC (米国 /1978)	代 24
追 1	ラットにおける胆汁排泄試験	雄ラット	コーンオイルに懸濁して経口投与 投与量： ベンゼン環を均一に ¹⁴ C-標識；35mg/kg 24 及び 48hr 測定	ほとんどの放射能は 24hr 以内に排泄され、胆汁に TAR の約 50%、尿中に約 6%及び糞中に約 40%が排泄され、ペンディメタリンの吸収率は 48hr で約 57%であった。検出された放射能は HPLC 及び MS を用いて、23 個の代謝物に特徴づけされた。胆汁排泄の代謝物の大半は であった。親化合物は主に糞中から検出され TAR の 18.67%と最大であった。ペンディメタリンは 排泄された。	(/2000)	代 28

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験方法・処理量	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
4	植物体内運命・ とうもろこしにおける代謝試験	とうもろこし	アセトン溶液として播種直後の土壌表面に発芽前処理 処理濃度： 4-メチル基標識： 1.5 lb ai/acre N-イソピル基標識： 1.6 lb ai/acre	植物体に取り込まれた放射能は極めて少なく、1ヶ月後に0.05 ppm、収穫期には0.03 ppmと減少し、穀粒及び穂軸への移行はほとんどなかった。代謝物は親化合物及び CL202347 であった。両標識体の結果に違いは見られなかった。	ACC (米国/1973)	代 39
追 2 (GLP)	植物体内運命・ とうもろこしにおける代謝試験	とうもろこし	乳剤を調製し、脱イオン水で希釈後、発芽前または発芽後に全面土壌散布(224gai/10a)	植物体に取り込まれた放射能は極めて少なく、処理 81, 91 日後の穀粒/穂軸で 0.02ppm 以下であった。穀粒/穂軸の抽出性放射能は 0.01ppm 未満であったため、代謝物の同定は実施しなかった。なお、茎葉/外皮では親化合物のみが極く少量確認された(処理 81, 91 日後で 0.003ppm 以下)。	(/1993)	代 42
5	植物体内運命・ いねにおける代謝試験	いね	顆粒製剤として播種 5 日後に処理 処理濃度： 3 lb ai/acre	20 週後試料の残留放射能は、乾燥重量当たり茎葉部、穀粒及び初穀でそれぞれ 0.36、0.04 及び 0.02 ppm であり、茎葉部から穀粒中への移行はほとんどみられなかった。茎葉部における代謝物は親化合物、が存在した。両標識体の結果に違いは見られなかった。	ACC (米国/1973)	代 55
6	植物体内運命・ 大豆、綿における代謝試験 (後作)	大豆、綿	アセトン溶液として土壌に混和し 4 ヶ月後播種した。 処理濃度： 1 lb ai/acre	綿における放射能は 32 日後に 0.145 ppm と最大を示し、62 日後には 0.061 ppm まで減少した。収穫期の種子に含まれる放射能は 0.016 ppm であった。大豆における放射能は 16 日後に 0.337 ppm と最大であり、62 日後には 0.087 ppm に減少した。収穫期の種子に含まれる放射能は 0.060 ppm であった。	ACC (米国/1973)	代 58
7 (GLP)	植物体内運命・ 馬鈴薯における代謝試験	馬鈴薯	4E 市販乳剤として、発芽後土壌及び茎葉に散布。 処理濃度： 1.5 lb ai /acre	収穫期の塊茎にはわずか 0.062 ppm が存在し、塊茎への放射能の移行は極めて少なかった。親化合物及び多種未同定極性化合物を含んだが、いずれも 0.01ppm 以下であった。	(/1992)	代 60

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験方法・処理量	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
8 (GLP)	植物体内運命・キャノーラにおける代謝試験	キャノーラ	480EC 製剤として播種前に土壌に混和。 処理濃度：1.56 lb ai / acre	収穫期種子の放射能は 0.01 ppm、そのうち抽出性放射能は 0.006 ppm であり、親化合物及び他代謝物などの単一成分が 0.01 ppm 以上存在しなかった。	ACC (米国 /1994)	代 68
9 (GLP)	植物体内運命・たまねぎにおける代謝試験	たまねぎ	480EC 市販乳剤として、発芽後二回にわけて土壌及び茎葉に散布。 処理濃度：1 処理につき 2.7 lb ai / acre	収穫期鱗茎の放射能は 0.03 ppm であり、その 7.7% (0.002 ppm) が親化合物であった。その他の代謝物は、いずれの成分も TRR の 10% (0.01ppm) 以下であった。	ACC (米国 /1995)	代 72
10	植物体内運命・落花生における代謝試験. 1	落花生	乳剤として播種前に土壌に混和。 処理濃度：0.75 lb ai / acre	4 週及び 8 週後に生重量に対し 0.13 ppm 及び 0.10 ppm の放射能が残留し、14 週後には、茎葉、莢及び子実乾燥重量に対し 0.21、1.65 及び 0.16 ppm が残留した。4 週後試料には親化合物、14 週後の茎葉には親化合物及び莢には親化合物、が TRR の 5.7%、3.4% 及び 0.4% 検出された。莢に検出された数種の極性/非極性未同定化合物のいくつかは であることが予想された。	ACC (米国 /1975)	代 76
11	植物体内運命・落花生における代謝試験. 2	落花生	試験 I (圃場) 及び II (温室)：市販の 4E 乳剤として播種前に土壌に混和。 試験 III (温室)：市販の 4E 乳剤として播種 3 ヶ月後の未成熟な莢実周りの土壌に混和。 処理濃度：0.75 lb ai / acre	圃場試験において播種 6 ヶ月後の莢に残留した放射能は 4.96 ppm であり、そのうち 1.63 ppm がメタノールにて抽出された。メタノール抽出液には親化合物、 及び落花生 1 でも検出された未同定化合物が検出され、本試料は、落花生 1 試験で検出された化合物を全て含んでいた。落花生 1 及び圃場試験で検出された非極性未同定化合物の一部は であり、極性未同定化合物は、多くの極微量の化合物を含んだ。	(米国 /1980)	代 79

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験方法・処理量	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
1 2 (GLP)	土壤中 運命・ 好氣的土壤 代謝試験. 1	砂壤土	添加量：2 ppm 温度：25℃ 期間：最大 1 年	物質収支は全試料において 94% TAR 以上であり、非抽出性放射能は 10% 以下に留まった。主代謝物は親化合物であり、1 年後試料に 83% TAR 存在し、半減期 DT50 は 1322 日と算出された。代謝物としては が検出されたがいずれも 5% TAR 以下であった。揮発性物質の生成は時間とともに増加し、1 年後に合計 4.3% TAR 生成した。	(/1987)	代 87
1 3 (GLP)	土壤中 運命・ 好氣的土壤 代謝試験. 2	砂壤土 壤土 埴壤土	添加量：3.2 ppm 温度：20℃ 期間：最大 120 日	物質収支は全試料において 95% TAR 以上であり、非抽出性放射能は 10% 以下に留まった。親化合物は、120 日後の砂壤土、壤土及び埴壤土において 59.3% TAR (1.76 ppm)、74.7% TAR (2.22 ppm) 及び 74.1% TAR (2.20 ppm) であり、半減期 DT50 は 174、331 及び 328 日と算出された。代謝物として が検出されたが、いずれも 5% TAR 以下に留まった。また、二酸化炭素は 3 土壤において、120 日後に約 2% TAR 生成した。	ACC (米国 /2000)	代 92
1 4 (GLP)	嫌氣的土壤 代謝試験	砂壤土	添加量：2 ppm 温度：25℃ 期間：好氣的条件にて 30 日インキュベート後、嫌氣的条件にて最大 60 日	物質収支は試験終了時に 106% TAR であり、非抽出性及び水中放射能は 2% 及び 2.7% であった。親化合物は、試験終了時において 98% TAR 残存しており、ペンディメタリンは嫌氣的条件下において安定に存在した。代謝物として いずれも 2% TAR 以下であった。揮発性成分は試験終了時に合計 0.8% TAR 生成した。	(/1987)	代 103
1 5	土壤微生物 による代謝	シルト質 壤土 (滅菌/ 非滅菌)	添加量：0.07 ppm 期間：30 日	滅菌土壤、非滅菌土壤とも物質収支は 90% 以上であった。どちらの土壤においても 30 日後に検出された化合物は親化合物のみであり、土壤微生物はペンディメタリンの代謝に重要な役割を果たさない。	ACC (米国 /1974)	代 106

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験方法・処理量	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
16	土壤微生物への影響	ニクソン砂壤土	添加量： 0.5、5 ppm 温度：20°C 期間：二酸化炭素の生成及び炭素循環；12週間、酸素消費量；約40日、硝化作用及び硫酸酸化作用；42日、脱水素酵素活性；28日	二酸化炭素の生成、炭素循環、酸素消費量、硝化作用、硫酸酸化作用及び脱水素酵素活性においてベンディメタリンによる土壤微生物への影響は見られなかった。	()	代 108
17 参考	土壤中運命・好氣的土壤代謝試験	圃場：砂壤土 温室：砂壤土、砂壤土（肥料入）、壤質砂土、シルト質壤土	添加量： 1 lb ai/acre 温度：圃場； -17.8~35°C 期間：最大480日	物質収支及び代謝物において全試料が同様の結果を示した。揮発性物質の生成により回収率は試験経過につれて減少し、180日後に73~83%となった。主代謝物は親化合物であり、480日の圃場条件砂壤土において39.3% TAR(390 ppb)存在した。その他、 が検出されたがいずれも極微量であった。10種以上の未同定代謝物はいずれも1% TAR以下に留まった。 圃場において土壤下部への放射能流失はほとんどなかった。	ACC (米国/1973、1974)	代 111

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験方法・処理量	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
18 (GLP)	加水分解 運命	pH 4.7,9 の 緩衝液	添加濃度 : 0.05~ 0.1 ppm 温度 : 50°C 期間 : 5 日	試験最終日、全試料において親化合物が初期値の 90% 存在した。この結果より、ペンディメタリンの半減期はいずれの pH においても 25°C 条件下にて 1 年以上であるとする (ガイドライン 111)	(/1992)	代 116
19 (GLP)	水中光分解 運命	緩衝液 pH7	光源 : 紫外光 <290 nm をカット 光強度 : 3.0mW/cm ² 添加濃度 : 0.1ppm 温度 : 22°C 期間 : 最大 15 日	半減期 DT50: 5 日、北緯 40 度で正午の春季太陽光では 19.25 日 主代謝物は二酸化炭素であり、最大で 11 日後に 25.6% TAR 生成した。次いで が多く検出され、15 日後に 8.3% TAR 生成した。その他、 が検出されたがいずれも 5.0% TAR 以下であった。	BASF 農 (ドイツ /2006)	代 118
20 (GLP)	水中光分解 運命	滅菌自然 水	光源 : 紫外光 <290 nm をカット 光強度 : 3.0mW/cm ² 添加濃度 : 0.1ppm 温度 : 22°C 期間 : 最大 15 日	半減期 DT50: 親化合物 : 3.4 日、北緯 40 度で正午の春季太陽光では 13.09 日 CL84846 : 6.6 日 主代謝物は二酸化炭素であり、最大で 11 日後に 25.6% TAR 生成した。次いで が多く検出され、15 日後に 4.8% TAR 生成した。その他、 が検出されたがいずれも 5.0% TAR 以下であった。	BASF 農 (ドイツ /2006)	代 123
21 (GLP)	土壌吸脱着	砂質壇壤土 軽壇土 砂土 壇壤土	濃度 : 0.056~ 0.231 ppm で 4 濃度 土壌/水=1/40 温度 : 常温 期間 : 3 日	各試験土壌について有機炭素含量に基づき算出した吸着係数は下記の通りであり、土壌への強い吸着を示した。 砂質壇壤土 (愛知) : 25395 軽壇土 (高知) : 13304 砂土 (宮崎) : 4067 壇壤土 (十勝) : 11133	ACC (米国 /1991)	代 129

ACC:アメリカン・サイファミッド社、

BASF 農 : BASF 農業研究所、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

生物濃縮性試験

資料 No.	試験の種類	供試動物植物等	試験方法・処用量	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
1 (GLP)	魚類濃縮性試験	ブルーギルサンフィッシュ	濃度：3.0 μg/L 取込期間：35日 排泄期間：14日 試験水：70L 暴露条件：流水式 流速：400mL/min 温度：21~22°C pH：7.9~8.2 光周期：16時間明/8時間暗	総放射能に基づく全魚体での濃縮倍率は、28日及び35日における水中の放射能に対する全魚体の放射能の割合の平均値、4550 と考える。 親化合物に基づく全魚体での濃縮倍率は、28日及び35日における全魚体での親化合物の割合から、3458 と考える。	ACC (米国/1986)	代 132
(参考資料) (GLP)	底質魚類影響試験	ゼブラフィッシュ (受精卵、幼体、成体)	濃度：1.6~50 μg/L で 4 濃度 試験水：80L 暴露条件：静的 温度：24.9~27.7°C pH：7.3~9.5 光周期：12時間明/12時間暗 試験期間：最大 184日	生存率はどの成長段階にて被験物質に暴露した魚体においても、全濃度において0~28日では70%以上、それ以降では90%以上を示した。成長率及び繁殖率は全条件の魚体において、対照区と比べ有意な差はみられなかった。NOECは50 μg/L 以上である。	(/2001)	代 135
	運命試験	ゼブラフィッシュ (受精卵、幼体、成体)	濃度：50 μg/L 試験水：80L 暴露条件：静的 温度：25.2~26.7°C pH：7.4~9.0 光周期：12時間明/12時間暗 試験期間：最大 175日	水中の放射能は、DT50：2日~4日の速さで減少した。底質においては2週間後で最高濃度に達し、その後はほぼ一定あるいは若干減少した。魚体は2日後に最高濃度に達した後7日までに急激に減少し、その後も減少を続けた。 水中被験物質濃度に対する魚体被験物質濃度（湿重量）より求めた濃縮倍率は、4日後の成体において最大値 5163 を示した。 水中における親化合物の減少は早く、DT50は4日以内であった。代謝物としては GL202347 が 8 日後に最大値を示し、その後徐々に減少した。		

ACC:アメリカン・サイファミット社

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

[代謝物一覧]

記号	名称	由来	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 BASF ジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

1. 動物体内運命に関する試験

(1) ラットにおける ^{14}C 標識ペンディメタリンの排泄、組織中における残留試験 (資料 1)

試験機関：アメリカン・サイアナミッド社 (米国)

報告書作成年：1972 年、1973 年

供試標識化合物： ^{14}C -ペンディメタリン

* 標識位置

化合物名；
放射化学的純度；
比放射能；

供試動物：ロイヤルハートウイスター系雄ラット(体重 150~160g)、1 群雄 5 匹

試験方法

投与液の調製及び投与： ^{14}C -ペンディメタリンをアセトン及びコーンオイルに溶解し、投与液を調製した。投与量は 37mg/kg 及び 7.3mg/kg 相当量とし、注射針を用いて胃中に投与した。

投与量の決定；

試料の採取及び処理；

尿及び糞；投与後 6、12、24、48、72 及び 96 時間に尿及び糞を採取した。尿はそのまま、糞は水を加えて懸濁後に凍結乾燥し、粉状にした。その後サンプルオキシダイザーにて燃焼し、生成した二酸化炭素を捕集し、放射能を LSC により計測した。

血液；6、12、24、48、72 及び 96 時間に個体をジエチルエーテルにより屠殺し、心臓から血液をヘパリン処理したボトルに採取し凍結乾燥した。

各組織；屠殺時に各組織にわけた。脂肪はベンゼンで抽出し、残渣であるベンゼン不溶成分は風乾した。

ケージ；エタノール/水溶液により洗浄した。

試料の分析；尿、脂肪のベンゼン抽出液及びケージ洗浄液は直接液体シンチレーション(LSC)により放射能を計測した。糞及び各組織(脂肪以外)は水を加えて懸濁後凍結乾燥、血液はそのまま凍結乾燥し、粉状にした後、サンプルオキシダイザーにて燃焼、生成した二酸化炭素を捕集し、LSC により放射能を計測した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

代謝物の分析：

代謝物の化学的特徴付け：

試験結果

排泄、吸収及び体内分布：表 1 に、尿及び糞に排泄された放射能を、各時間、投与量に対する割合として示し、表 2 に血液及び各組織における放射能を、親化合物に換算した濃度として示した。

高用量投与個体において、放射能は 48 時間以内に尿及び糞に投与量の 19.7%及び 70.5%排泄された。これは、ペンディメタリン由来放射能成分は胃腸管からはほとんど吸収されず、糞中に排泄される性質をもつことを示した。

ラットに吸収された放射能は体全体に分布されたが、肝臓、腎臓及び脂肪に筋肉よりもより多くの放射能が存在し、血液中放射能はそれらの中間であった。

また、放射能回収率は投与量に対して平均 95%であり、排泄物及び各組織に分布した放射能は本試験において十分に回収されていた。

表 1 放射能の排泄率

投与量	組織	投与量に対する割合 (%)						
		0~6hr	6~12hr	12~24hr	24~48hr	48~72hr	72~96hr	累計
37mg/kg	尿	2.67	11.22	5.79	0.92	0.17	0.06	20.83
	糞	0.86	23.07	46.62	3.71	0.40	0.15	74.81
	合計	3.53	34.29	52.41	4.63	0.57	0.21	95.64
7.3mg/kg	尿	1.09	12.26	8.41	-	-	-	21.76
	糞	9.00	43.00	26.00	-	-	-	78.00
	合計	10.09	55.26	34.41	-	-	-	99.76

-：測定せず。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

表 2 放射能の吸収及び分布

投与量	組織	各組織における濃度 (ppm)						
		6hr	12hr	24hr	48hr	72hr	96hr	累計
37mg/kg	血液	5.4	3.9	0.4	0.3	0.3	0.1	10.4
	肝	29.8	11.3	1.6	1.2	0.8	0.3	45.0
	腎	16.9	8.0	1.3	0.8	0.5	0.3	27.8
	筋肉	1.3	1.0	0.2	0.08	0.07	0.05	2.7
	脂肪	12.2	12.6	4.9	2.1	1.6	0.9	34.3
7.3mg/kg	血液	0.2	0.4	0.2	-	-	-	0.8
	肝	4.4	1.6	0.4	-	-	-	6.4
	腎	5.9	1.7	0.3	-	-	-	7.9
	筋肉	0.39	0.87	0.1	-	-	-	1.36
	脂肪	1.1	1.3	0.8	-	-	-	3.2

- : 測定せず。

代謝物の同定及び定量：表 3 に、投与 6 時間後の各組織抽出液における代謝物の割合を示した。脂肪に関しては最初のベンゼン抽出液における放射能を 100 とした。

筋肉及び血液において同定された代謝物は

であり、筋肉においては上記同定代謝物が抽出液の約 90% を占めた。

脂肪には親化合物が多く存在した。

肝臓及び腎臓の代謝パターンは未同定代謝物を含め尿のそれと類似していた。肝臓においては

以外の筋肉と同様の 4 種代謝物、腎臓においては筋肉と同様の全代謝物が同定されたが、それらの検出量は微量であり、肝臓、腎臓ともに未同定代謝物が多かった。肝臓では 20 種の微量未同定代謝物が検出され、そのうち 10 種は腎臓と同等であった。肝臓の抽出液を

を含有することが推測された。

糞においては、12 時間後糞試料抽出液の 74% が親化合物であり、これは、大部分が未変化体のまま排出されることを示した。

推定代謝経路：図 1 に本試験条件下でのラットにおけるペンディメタリン推定代謝経路を示した。

申請者注：

未同定代謝物については、1978 年に行った試験（資料 3）において新たな代謝物の分離同定を行い、また抽出液中にて 3% を超える代謝物が存在しないことを明らかにしている。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

表 3 各組織における代謝物

代謝物 ()	尿	抽出液中割合 (%)				
		筋肉	血液	脂肪	腎臓	肝臓
未同定展開物質	50.6	6.1	22.2	-	29.8	65.8
未同定非展開物質	-	4.2	3.9	-	47.8	27.9
合計	100	100	100	91.2	100	100

-: 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 BASF ジャパン株式会社にある。

図1 ペンディメタリンのラットにおける推定代謝経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

(2) ラットにおける血中動態試験

(資料 追3)

試験機関：BASF 毒性研究所（ドイツ）
(GLP 対応)

報告書作成年：2009 年

試験の目的：ラットにペンディメタリンを強制経口及び静脈内投与した際の血中動態を調べ、最高血中濃度、到達時間及び半減期を求める。

供試検体：ペンディメタリン原体

純度：

供試動物：CrI:WI (Han)系ラット 雌 12 匹
開始時週齢 9-15 週齢, 体重 201.4~245.6 g

試験方法：検体を溶媒に溶解し、強制経口投与した後、経時的に血液を採取して血漿中の検体および主要代謝物を定量した。試験設計は以下のとおりである。

表 1. 試験設計

試験群	投与経路	溶媒	投与回数	投与容量 (mL/kg)	用量 (mg/kg)	動物数	血液サンプリング時間 (hr)
1	経口	コーン油	1	10	37	4	投与前, 1, 2, 4, 8, 24, 48, 72
2	経口	コーン油	1	10	7.3	4	投与前, 1, 2, 4, 8, 24, 48, 72

実験中動物は個別にケージに収容し、飼料および水は自由に摂取させた。
上記表のサンプリング時間に、イソフルランの軽麻酔下で各動物の眼窩静脈叢より血液(群1 および2; 200-300 μ L, 群3; 100-200 μ L)を採取し、その血漿中のペンディメタリンおよびその代謝物について
用いて定量した。ペンディメタリンは血球に吸着しないことは文献¹より確認されていることから血漿のみを測定した。

結果：経口投与の群1 および2 において、表2 に示すように血漿中には親化合物は検出されず代謝物が検出された。

¹ : Zulalian J. Study of the absorption, excretion, metabolism, and residues in tissues in rats treated with carbon-14-labeled Pendimethalin, PROWL herbicide. J. Agric. Food Chem. 38, 1743-1754, 1990

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

表 2. 血中濃度結果 (平均値)

群 1. 37mg/kg 強制経口投与									
検出化合物	投与量 ^a (mg/kg)	経時的検出濃度 (ng/mL)							
		0h	1h	2h	4h	8h	24h	48h	72h
	33.5								
群 2. 7.3mg/kg 強制経口投与									
検出化合物	投与量 ^a (mg/kg)	経時的検出濃度 (ng/mL)							
		0h	1h	2h	4h	8h	24h	48h	72h
	7.0								

a: 投与溶液を分析した実測濃度より求めた実際の投与濃度。

表 2 の結果より、各主要代謝物の最高血中濃度、その到達時、半減期、AUC について求めた。表 3 に示す。

表 3. 血中動態

群 1. 37mg/kg 強制経口投与					
	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	T _{1/2} init.	T _{1/2} term.	AUC ₀₋₈ [ng x h/mL]
群 2. 7.3mg/kg 強制経口投与					
	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	T _{1/2} init.	T _{1/2} term.	AUC ₀₋₈ [ng x h/mL]

以上、ペンディメタリンをラットに強制経口投与した結果、親化合物はその吸収と肝臓の初回通過効果でほとんど代謝され、血漿中には代謝物のみが検出された。主要な代謝物の測定より、C_{max} 及び AUC は用量依存的に増加した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

(3) 動物における代謝分解・雄ラットにおけるペンディメタリンの経皮吸収試験 (資料 2)

試験機関： ()

(GLP)

報告書作成年：1989年

供試標識化合物： -ペンディメタリン

供試動物： CrI:CD(SD)[®]BR系雄ラット、1群24匹、体重251~303g

投与液：非標識体で希釈した¹⁴C-ペンディメタリンを、ペンディメタリン；46%、
；%、 ；%の割合で配合した製剤

投与量：低用量；5mg/kg(比放射能)、高用量；50mg/kg(比放射能)

投与方法：背中及び肩を除毛し、除毛部を で洗浄した24時間後、背中の体表面積の約
10%に相当する部分に、 にて投与液を塗布した。塗布部には濾紙を被せ
た。

生死観察：瀕死及び死亡を毎日2回観察した。

体重測定：試験開始時に個々の個体の体重を測定した。

試験方法

試料採取：採取時；投与後0.5、1、2、4、10、24時間

尿；

糞；

血液及び器官；

放射能の計測：

スプレッター洗浄液； で希釈後液体シンチレーション(LSC)にて放射能を計測した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

尿及びケージ洗浄液； 直接 LSC にて放射能を計測した。

糞； サンプル
オキシダイザーにて燃焼、生成した二酸化炭素を捕集して LSC にて放射能を計測した。

血液； 、一部をサンプルオキシダイザーにて燃焼、生成した二酸化炭素を捕集して LSC にて放射能を計測した。

濾紙； LSC カクテルを添加し直接 LSC にて放射能を計測した。

皮膚；

脂肪； 3 日後、LSC にて放射能を計測した。

試験結果

生死の観察：瀕死個体は見られず、被験物質が個体の生死に影響を与えることはなかった。

放射能の分布：

血液中放射能；表 1 に血液における放射能を親化合物に換算した濃度にて示した。低用量投与群及び高用量投与群において血液に含まれる放射能はほとんど検出限界以下であった。

表 1 血液中の放射能

時間 (hr)	放射能濃度 ($\mu\text{g/g}$ 血液)	
	高用量	低用量
0.5	ND	0.020
1	ND	ND
2	ND	ND
4	ND	ND
10	ND	ND
24	ND	0.061

ND は検出限界以下

組織中放射能；排泄物及び組織中に吸収された放射能を、表 2 (高用量) 及び表 3 (低用量) に投与量に対する割合として示した。

排泄物に含まれる放射能は暴露時間につれて増加し、高用量投与個体では 24 時間後試料に投与量の約 2%、低用量投与個体では約 7%が含まれた。

組織に含まれる放射能は、肝臓では高用量において全個体で投与量の 0.1%以下、低用量においては暴露時間につれて増加し 24 時間後個体で投与量の 0.2%であった。採取した分の脂肪では高用量及び低用量において投与量の 0.01%及び 0.02%以下であった。残渣には高用量及び低

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

用量において暴露時間につれて増加し、24 時間後個体にそれぞれ投与量の 1.4%及び 4.0%検出された。甲状腺には放射能は検出されなかった。

排泄物及び全組織中に検出された放射能の合計は暴露時間につれて増加し、高用量では 2 時間及び 24 時間個体にそれぞれ投与量の 0.01%及び 4.0%(1.8mg)、低用量では 0.5 時間及び 24 時間個体にそれぞれ投与量の 0.04%及び 11%(0.5mg)検出された。高用量は低用量の 10 倍の濃度であったが、放射能の合計は 24 時間後個体において被験物質濃度として 4 倍しか違わなかった。従って、高用量 50mg/kg は経皮吸収試験において飽和を超えた量であることが推定された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

表 2 高用量での排泄物及び組織中放射能(投与量に対する割合)

時間 (hr)	放射能濃度						
	尿	糞	肝臓	脂肪	残渣	ケージ	合計 ^{a)}
0.5	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
1	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
2	<0.01	ND	0.01 (0.577)	<0.01 (0.381)	ND	ND	0.01 (<0.01)
4	0.02	NS	0.04 (1.785)	<0.01 (1.504)	0.42 (0.825)	ND	0.48 (0.24)
10	0.17	NS	0.07 (3.451)	<0.01 (3.894)	0.88 (1.755)	ND	1.12 (0.56)
24	0.63	1.37	0.06 (2.503)	0.01 (7.033)	1.36 (2.634)	0.12	3.55 (1.78)

合計以外の()内は組織における親化合物に換算した濃度 $\mu\text{g/g}$ 組織

脂肪は採取した脂肪中に含まれる全放射能であり、動物体内全脂肪中ではない

a) ()内は親化合物に換算した放射能 mg

ND は検出限界以下

NS は試料なし

表 3 低用量での排泄物及び組織中放射能(投与量に対する割合)

時間 (hr)	放射能濃度						
	尿	糞	肝臓	脂肪	残渣	ケージ	合計 ^{a)}
0.5	ND	ND	0.04 (0.183)	ND	ND	ND	0.04 (<0.01)
1	ND	ND	0.04 (0.175)	ND	ND	ND	0.04 (<0.01)
2	<0.01	NS	0.05 (0.250)	<0.01 (0.073)	0.08 (0.018)	ND	0.13 (<0.01)
4	0.02	ND	0.11 (0.570)	<0.01 (0.504)	0.88 (0.197)	0.14	1.15 (0.06)
10	0.17	0.03	0.13 (0.724)	<0.01 (0.953)	2.19 (0.465)	0.46	2.98 (0.15)
24	0.63	4.46	0.20 (0.849)	0.02 (2.088)	3.93 (0.788)	1.61	10.85 (0.54)

合計以外の()内は組織における親化合物に換算した濃度 $\mu\text{g/g}$ 組織

脂肪は採取した脂肪中に含まれる全放射能であり、動物体内全脂肪中ではない

a) ()内は親化合物に換算した放射能 mg

ND は検出限界以下

NS は試料なし

皮膚における放射能；洗液に検出された皮膚に吸収されなかった放射能及び洗浄後の皮膚残渣に検出された皮膚に吸収された放射能に関して、高用量及び低用量において暴露時間による違いは見られなかった。

高用量において洗液及び残渣に検出された放射能は 0.5 時間試料においてそれぞれ投与量の 86%及び 4%であり、低用量においては 36%及び 53%であった。

高用量は低用量の 10 倍の濃度であったが、皮膚に吸収された放射能は 24 時間個体において高用量と低用量試料の間にそれほど差がなかった。従って、本試験における被験物質の投与量は 5mg が塗布量としてほぼ飽和の量であると推定される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

表 3 皮膚塗布部位に残存した放射能(投与量に対する割合)

時間 (hr)	放射能濃度			
	高用量		低用量	
	洗液	残渣	洗液	残渣
0.5	85.65	4.06 (2.03)	35.91	52.68 (2.63)
1	83.76	3.08 (1.54)	46.35	38.96 (1.95)
2	74.29	3.59 (1.80)	55.14	29.25 (1.46)
4	80.23	6.07 (3.04)	47.10	33.69 (1.68)
10	79.72	5.29 (2.64)	44.31	35.58 (1.78)
24	73.76	7.90 (3.95)	29.48	51.71 (2.59)

()内は親化合物に換算した放射能 mg

物質収支：投与量に対する排泄物、組織、皮膚、ケージおよび用いた用具の洗浄液に検出された放射能合計の全試料に対する平均は、高用量及び低用量においてそれぞれ90.7%及び87.4%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 BASF ジャパン株式会社にある。

(4) ラット肝臓、腎臓及び尿における未同定代謝物の分離及び同定

(資料 3)

試験機関：アメリカン・サイアナミッド社（米国）

報告書作成年：1978 年

供試標識化合物：¹⁴C-ペンディメタリン

名称	標識体	標識体
構造式		
	* 標識位置	* 標識位置
化合物名		
放射化学的純度		
比放射能		

供試動物：Royal Hart Wister 系雄ラット、体重 125-130g、

試験方法

投与液の調製及び投与：

標識体：非標識体で希釈し、コーンオイルに懸濁して投与液を調製した。投与量は 35.6 mg/kg 相当とし、ラットに経口投与した。

標識体：コーンオイルに懸濁して投与液を調製した。投与量は 30 mg/kg 相当とし、ラットに経口投与した。

試料の採取及び処理：過去試験^{参考文献 a)}より、投与 6 時間後に肝臓及び腎臓における放射能が最大値を示したので、本試験においては投与 6 時間後に全個体をドライアイスで窒息死させ、肝臓及び腎臓を取り出し、それぞれ水で懸濁後凍結乾燥した。

代謝物の分離及び同定：

試験結果

代謝物の分離及び同定：投与 6 時間後に投与量の約 30%の放射能を含んだ肝臓、約 17%を含んだ腎臓及び約 3%を含んだ尿（参考文献^a）の TLC 分析結果を表 1 に示した。値は TLC 分析での各スポットの割合として示した。

どちらの標識体を用いた場合も、検出された代謝物はほぼ同様であり、これは未同定代謝物を含んだほとんどの代謝物が両環を有することを示した。

肝臓の主代謝物は [1] であった。その他、 [2] も検出された。 [3] も同定、検出されたが、TLC 分析において [4] と近い位置に展開されたため、肝臓での定量はできなかった。

腎臓の主代謝物は [5] であり、その他 [6] が検出され、検出された代謝物は肝臓とほぼ同様であった。

尿においては、肝臓及び腎臓にて検出された代謝物以外に、

[7] が微量検出された。

代謝物の化学的特徴付け：肝臓及び尿では TLC 分析にて原点に留まる水溶性代謝物が多く存在した。

肝臓の水溶性代謝物の酸加水分解では、 [8] が遊離され、肝臓においてはこれらの代謝物が [9] として存在している可能性が考えられた。

尿の水溶性代謝物の酸加水分解では、 [10] が遊離され、肝臓と同じく尿においてこれらの代謝物が [11] 存在している可能性が考えられた。

尿、肝臓及び腎臓に検出された未同定代謝物は、 [12] これらは [13] ことが推定された。また、どちらの標識体を用いた際にも同様の未同定代謝物が検出されたことから、これらは両環を含み、定量的に、いずれの代謝物も TLC 上で 3%を超えることはなかった。

数種代謝物の毒性値を表 1 に示した。それらは親化合物と同等かあるいは低い値を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

図 1 に、ペンディメタリンのラット内における推定代謝経路を示した。

表 1 尿、肝臓及び腎臓における代謝物の割合

代謝物	TLC 上での代謝物の割合 (%)			LD ₅₀ (mg/kg)
	尿	肝臓	腎臓 ^{b)}	
親化合物				1340
				1440
				-
				-
				>5000
				1650
				-
				2330
				2140
				-
				2872
				-
				-
未同定代謝物 ^{a)}				-
原点				-

a) 全ての未同定代謝物がどちらの標識体を用いた際にも検出され、いずれの代謝物も TLC 上で 3%を超えなかった。また、これらはカルボン酸であることが推定される。

b) 過去試験^{参考文献 a)}のサンプルの分析値を用いた。

(今回の試験で新たに代謝物が同定された。これらの新しい代謝物について資料 1 のサンプルを再分析し、資料 1 での結果とあわせて記載した。)

c) 主代謝物は を遊離した。

参考文献 a)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

図1 ラットにおけるペンディメタリン推定代謝経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

(5) ペンディメタリンの胆汁排泄試験

(追 1)

試験機関 :

()

(GLP 対応)

報告書作成年 : 2000 年

供試標識化合物 : 及び ペンディメタリン混合物

[アイソトープによる希釈検体]

化学名 : [N-(1-ethylpropyl)-3,4-dimethyl,-2,6-dinitrobenzenamine]

化学的純度 :

$^{12}\text{C}/^{13}\text{C}$ 比 :

放射科学的純度 :

比放射能 :

★ : ^{14}C 標識位置

+ : 標識位置

供試動物 : SD 系ラット、1 群雄 4 匹及び対照群 1 匹、 約 8 週齢、体重 271.1~302.4g

試験方法 :

投与液の調製 :

投 与 ; 動物は調製液を単回強制経口投与した。対照群にはコーン油のみ投与した。

本試験では、ラットにおける検体の吸収率及び排泄物の分析による代謝分解経路について先に実施した動物代謝試験をサポートする目的で先の試験と同じ 37mg/kg 体重(設定濃度)を投与量に選択した。投与群の動物当り 293 μCi の ^{14}C -ペンディメタリンを投与した。

動物は投与 7 日前に麻酔下でカニューレーションし、投与後は個別に代謝ケージに入れ、胆汁、尿及び糞を採取した。また、各設定時間に動物を屠殺し、動物より、肝臓、腎臓、脂肪、消化管及びカーカスならびに消化管内容物及び洗浄液を採取した。ケージは 24 時間ごとに洗浄し、洗浄液を採取した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

	A 群 (GA-24)	B 群 (GB-48)	C 群 (対照)
投与用量 (mg/kg)	37	37	0
動物数	4	4	1
屠殺時間 (hr)	24	48	48
胆汁採取 (hr)	0-6	0-6	0-6
尿採取 (hr)	6-12	6-12	6-12
	12-24	12-24	12-24
糞採取 (hr)		24-48	24-48

試験結果：

投与溶液の分析： 投与溶液の分析の結果、 設定濃度の 96.33～97.45%で安定性、均一性は良好であった。また、動物あたりの投与量は実測として 35mg/kg 体重であった。

放射能の測定： 設定された時間に採取した試料は液体シンチレーションカウンターにより放射能を測定した。胆汁、尿及び洗浄液はそのまま、糞及び消化管内容物は燃焼して $^{14}\text{CO}_2$ とした後シンチレーション カクテルに吸収させて測定した。動物より採取した肝臓、腎臓、脂肪、消化管及びカーカスは測定せずに凍結保存した。

結果を以下の表に示す。

物質収支

群	個体別/平均	胆汁	尿	ケージ 洗浄液	糞	消化管 内容物	回収率
GA-24	動物 番号 GA-24-001	42.87	6.33	1.50	45.93	0.51	97.14
	GA-24-002	26.70	4.53	1.06	54.70	4.65	91.64
	GA-24-003	52.16	5.54	1.34	35.18	2.20	96.42
	GA-24-004	54.41	8.79	1.81	19.36	10.04	94.41
	平均	44.04	6.30	1.43	38.79	4.35	94.90
GB-48	動物 番号 GB-48-001	39.34	5.93	0.33	50.98	0.12	96.70
	GB-48-002	40.57	6.06	1.13	44.26	6.71	98.73
	GB-48-003	60.84	4.34	2.39	31.68	1.39	100.64
	GB-48-004	59.05	6.73	1.81	30.85	0.34	98.78
	平均	49.95	5.77	1.42	39.44	2.14	98.71

表中の値は%TRR (実測平均 TRR=903681461 DPM/g)

個体の値は3連の平均値を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

各測定時間間隔における放射能活性は以下のとおりであり、ほとんどの放射能は 24 時間以内に排泄された。

群	GA-24					GB-48				
	胆汁	尿	ケージ洗淨液	糞 ¹⁾	消化管内容物	胆汁	尿	ケージ洗淨液	糞 ²⁾	消化管内容物
0-6hr	18.76	2.04	1.43	16.06	4.35	22.34	1.82	1.13	0.02	2.14
6-12hr	16.12	2.98				15.33	2.63		6.06	
12-24hr	8.44	1.28				9.42	1.25		29.73	
24-48hr	—	—				2.87	0.52		3.65	
合計	44.04	6.30	1.43	38.79	4.35	49.95	5.77	1.42	39.44	2.14

1) : 0-6 時間の量が少なかったので 6-12 時間と一緒にし 0-24 時間で計測した。

表中の値は%TRR (実測平均 TRR=903681461 DPM/g)

検体の吸収率： ペンディメタリンの吸収率(%)は以下の式により求めた。

$$\text{吸収率}(\%) = (\text{胆汁排泄} + \text{尿} + \text{ケージ洗淨液の放射能活性}) / \text{総投与放射能}$$

計算の結果、48 時間で少なくとも投与の 57%が吸収された。

代謝物の同定・特徴づけ： 48 時間群より採取した各インターバルの採取試料を混合し、HPLC により放射活性の分析を実施した。放射活性の大半が回収された胆汁、尿及び糞について行った。試料は HPLC/MS により同定及び特徴づけをし、非放射性標準品とのクロマトグラフィーは行わなかった。

合計 23 個の代謝物が同定または特徴づけがされた。次頁の表に記載する。

胆汁排泄の代謝物の大半が であった。主な尿中代謝物には はなかった。親化合物は主に糞中にあり、代謝物が 2 つ検出された。この糞中代謝物は肝臓か腸により代謝されたものと考えられるが、おそらく腸内細菌によるものと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

以上、尿、糞及び胆汁より得られた代謝物より、

排泄されると考えられた。

ペンディメタリンの代謝分解経路を図に示した。

試料	投与量に占める%	画分	代謝物	%HPLC 回収率 (放射活性)	投与量に占める% ¹⁾
0-48hr 尿	5.77	100%	U-1		
			U-2		
			U-3		
			その他 ²⁾		
0-48hr 糞	39.44	MeOH 抽出 90.62%	F-1 (A+B)		
			F-2 (親化合物)		
			その他 ²⁾		
		PES ³⁾ 9.38%	非抽出		
0-48hr 胆汁	49.95	100%	B-1		
			B-2		
			B-3		
			B-4		
			B-5		
			B-6		
			B-7		
			B-8		
			B-9		
			B-10		
			その他		

1): HPLC 回収率 × フラクション% × 投与量に占める割合

2): 複数の未知ピーク域

3): 更なる分析はしなかった。

代謝物の推定構造は次頁の表に記載する。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

推定代謝物一覧

コード	推定構造式

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

コード	推定構造式

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

コード	推定構造式

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

コード	推定構造式
F-2	[親化合物] 分子量より

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

標準品

コード番号	化学名	構造
CL 92553 ペンディメタリン		

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

<u>コード番号</u>	化学名	構造

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

推定代謝経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

2. 植物体内運命に関する試験

2-1a. ペンディメタリンのとうもろこしにおける植物体内運命試験

(資料 4)

試験機関: アメリカン・サイアナミッド社 (米国)

報告書作成年: 1973 年

供試標識化合物:

名称	基標識体	基標識体
構造式		
	* 標識位置	* 標識位置
化合物名		
放射化学的純度		
比放射能		

供試作物: とうもろこし (Golden Cross Bantam)、グリーンハウス栽培

試験方法:

被験物質の処理: 基標識体及び 基標識体は、できる限り均一なアセトン溶液として、それぞれ 1.5 lb ai/acre 及び 1.6 lb ai/acre 濃度となるように、播種直後の土壌表面に発芽前処理した。

試料の採取: 処理 1 ヶ月後には植物体を土壌から引き抜き、処理 2 ヶ月後及び収穫期である 81 日後には土壌表面で植物体を切断し、穂と茎葉をわけて採取した。一ヶ月後試料は根を切断除去後抽出に供した。81 日後試料の穂は、凍らせた後に莢を除き、凍った穀粒を穂軸と分け、莢を混ぜた葉、茎、穀粒及び穂軸をそれぞれ抽出に供した。なお、一ヶ月後、二ヶ月後は基標識体で処理した植物体のみを、81 日後には両標識体それぞれで処理した植物体を採取した。

試料の抽出及び放射能分布: 各試料は、細断後、にて抽出した。穂軸以外の残渣は でさらに抽出し、残渣は乾燥した。両抽出液は一部を分取し、液体シンチレーションカウンター (LSC) により放射能を計測した。残渣は一部を分取し、生成した二酸化炭素を捕集して LSC にて放射能を計測した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

試料の精製及び代謝物の分離及び同定/特徴付：

標品とともにコクロ

マトグラフィーに供し、同定を行った。

水層は放射能の特徴づけのため、

に供した。

試験結果：

放射能分布と推移：表 1 に各試料における溶媒抽出画分及び残渣に含まれる放射能及びその合計を被験物質に換算した濃度 ppm で示した。検出された放射能はととも少なく、処理 1 ヶ月後に 0.05ppm 検出された放射能は、収穫期には 0.03ppm に減少した。薬剤処理区の植物体は、収穫期の茎葉部において対照区の植物体よりも若干多い放射能を含んだものの、収穫期の可食部である穀粒においては、処理区と対照区の植物体の放射能に有意な差は見られなかった。

表 1 各部位における放射能分布及び推移

標識化合物	播種後 (月)	植物部位	濃度 (ppm) ^{a)}		
			及び	残渣	合計
標識体	1 ヶ月	全地上植物体	0.04	0.01	0.05
	2 ヶ月	全地上直物体	0.02	<0.01	<0.02
	81 日 (収穫期)	茎 葉 等	0.01	0.02	0.03
		穀 粒	<0.01	0.01	<0.02
対 照	81 日 (収穫期)	穂 軸	<0.01	<0.01	<0.02
		茎 葉 等	0.01	0.02	0.03
		穀 粒	<0.01	0.01	<0.02
対 照	81 日 (収穫期)	穂 軸	<0.01	<0.01	<0.01
		穀 粒	<0.01	0.01	<0.02
		穂 軸	<0.01	<0.01	<0.01

a) 被験物質に換算した濃度

代謝物の同定/特徴付け：植物体茎葉部において検出された代謝物は親化合物及び

であった。放射能が少なく信頼性のある定量は

できなかった。とうもろこしにおけるペンディメタリンの想定代謝経路を図 1 に示した。

水層の

は、水溶性放射能の大部分は

で、少量が

として存在していることが確認された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

図1 とうもろこしにおけるペンディメタリンの想定代謝経路