

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(4) ウサギを用いた催奇形性試験

(資料 T-19)

検体の純度：

供試動物： ニュージーランド白色種ウサギ(5~6 ヶ月齢)、1 群妊娠雌 25 匹、妊娠 0 日の体重  
3049~4528g

投与期間： 器官形成期 13 日間投与

投与方法： 所定量の検体をコーンオイルを溶媒として混合し、その 1ml/kg を 0(対照群)、2、4、  
6、8 および 10mg/kg の投与量で、妊娠 7~19 日までの 13 日間 1 日 1 回連続強制経  
口投与した。妊娠 0 日は人工授精日とした。なお、投与量は直近の体重に基づき決  
定した。投与液の調製は毎週行った。

<投与量設定根拠>

観察・検査項目：

母動物;生死および一般症状を毎日観察した。途中死亡動物は剖検して死因を確認した。こ  
れらの動物の胎児の外表検査を行った。

体重は妊娠 0、7、13、20、24 および 29 日に測定した。妊娠 29 日に帝王切開し妊娠  
子宮重量の測定、生存および死亡胎児数・吸収胚数、着床数、黄体数を検査した。

また、腹腔および胸腔ならびに他臓器の肉眼的変化について検査した。

生存胎児;性別、体重、外表異常、発育変異、内臓異常および骨格異常について検査した。

試験結果：結果の概要を表示した。

母動物;一般症状には投与に関連性のある変化は認められなかった。

10mg/kg 群で認められた流産は、流産前に全身の脱毛、便の減少、瘦削等の中毒症  
状から投与に関連性があると考えられた。

体重は 8 および 10mg/kg 群で投与期間中に用量に関連性のある体重増加量の減少又  
は抑制が認められたが、妊娠期間全体では対照群と差は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

帝王切開検査において、全投与群とも、胎児生存率、胎児体重、着床前および着床後損失、着床数、黄体数に对照群との差は認められなかった。

胎児；8 および 10mg/kg 群の胎児では胸骨分節の癒合が観察されたが、对照群と比較して統計学的に有意差は認められなかった。6 および 10mg/kg 群では頭蓋骨癒合がみられたが、用量反応はみられず、検体投与との関連は考えられなかった。

以上の結果より、本剤を 10mg/kg までの用量で妊娠 7～19 日のウサギに強制経口投与した時の母動物および胎児に対する無毒性量はいずれも 6mg/kg(注)であり、催奇形性は認められないと考えられた。

申請者注：

原文では結果に記載の通り 8 および 10mg/kg 群における流産、投与期間中の体重の増加抑制あるいは減少、また胸骨分節の癒合が認められたことから、母動物および胎児に対する無影響量を 6mg/kg としている。胸骨分節の癒合は一般的に認められる自然発生的な奇形であり、その頻度は 10mg/kg 群で正常な動物の胎児の範囲（胸骨分節癒合の背景データの最大値：胎児 4/85 例、腹数 3/13 例）越えたものの、8mg/kg 群では範囲内であったことから、無毒性量は母動物に対し 6mg/kg、胎児動物に対し 8mg/kg と判断する。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

試験結果

| 投与群(mg/kg/日)  |  | 0            | 2  | 4  | 6  | 8  | 10 |  |
|---------------|--|--------------|----|----|----|----|----|--|
| 群当たり動物数       |  | 25           | 25 | 25 | 25 | 25 | 25 |  |
| 親動物           | 死亡数(率) <sup>1</sup>                            |              |    |    |    |    |    |  |
|               | 不妊数  |              |    |    |    |    |    |  |
|               | 妊娠数  |              |    |    |    |    |    |  |
|               | 流産数  |              |    |    |    |    |    |  |
|               | 吸収痕のみ保有数                                       |              |    |    |    |    |    |  |
|               | 生存胎児保有数  |              |    |    |    |    |    |  |
|               | 一般状態-瘦削  |              |    |    |    |    |    |  |
|               | 体重の変化 - 妊娠 0-7 日<br>(g) 妊娠 7-20 日<br>妊娠 0-29 日 |              |    |    |    |    |    |  |
|               | 妊娠子宮重量(g) c)                                   |              |    |    |    |    |    |  |
|               | 剖検   | 特記すべき変化なし    |    |    |    |    |    |  |
| 着床所見          | 検査動物数  |              |    |    |    |    |    |  |
|               | 黄体数/腹 c)                                       |              |    |    |    |    |    |  |
|               | 着床数/腹 c)                                       |              |    |    |    |    |    |  |
|               | 生存胎児数/腹 c)                                     |              |    |    |    |    |    |  |
|               | 死亡胎児数/腹-早期 b)<br>後期<br>合計                      |              |    |    |    |    |    |  |
|               | 着床前損失率(%) b)                                   |              |    |    |    |    |    |  |
|               | 着床後損失率(%) b)                                   |              |    |    |    |    |    |  |
| 兒動物           | 平均胎児体重(g) c)                                   |              |    |    |    |    |    |  |
|               | 性比(%) - 雄 a)<br>雌                              |              |    |    |    |    |    |  |
|               | 外表検査胎児数  |              |    |    |    |    |    |  |
|               | 内臓検査胎児数  |              |    |    |    |    |    |  |
|               | 骨格検査胎児数  |              |    |    |    |    |    |  |
|               | 奇形 <sup>2</sup><br>a)                          | 胸骨分節癒合       |    |    |    |    |    |  |
|               |  | 頭蓋骨癒合        |    |    |    |    |    |  |
|               |  | 奇形随伴胎児合計     |    |    |    |    |    |  |
|               | 変異 <sup>2</sup><br>a)                          | 無名動脈発生左総頸動脈  |    |    |    |    |    |  |
|               |  | 胆嚢低形成        |    |    |    |    |    |  |
|               |  | 舌骨弓屈曲        |    |    |    |    |    |  |
|               |  | 27 仙骨前椎骨     |    |    |    |    |    |  |
|               |  | 完全肋骨 12 対以上  |    |    |    |    |    |  |
|               |  | 第 13 痕跡状過剰肋骨 |    |    |    |    |    |  |
|               |  | 第 7 頸肋       |    |    |    |    |    |  |
| 第 5/6 胸骨分節未骨化 |  |              |    |    |    |    |    |  |
| 変異随伴胎児合計      |  |              |    |    |    |    |    |  |

<sup>1</sup> 死亡動物はすべて妊娠していた。

<sup>2</sup> 括弧内は腹数

空欄は異常なし

統計学的方法 : a) : カイ二乗検定又は Fisher 直接確率検定 b) : Mann-Whitney U-検定 c) : Dunnett 多重比較検定 ↑ ↓ : P<0.05、

10) 変異原性

(1) 遺伝子突然変異原性

① 細菌を用いた復帰変異原性試験

(資料 T-20-1)

検体の純度 :

方 法 : ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 Salmonella typhimurium (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 株) 及びトリプトファン要求性大腸菌 Escherichia coli WP2 hcr 株を用い、ラット雄の肝臓から調製した薬物代謝酵素系(S-9 mix) の存在下及び非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。

検体はDMSOを用いて希釈した。5,000  $\mu\text{g}/\text{plate}$  を最高投与量とした。

結 果 : 結果を次頁の表に示す。

検体は代謝活性化系を含め、最高投与量の5,000  $\mu\text{g}/\text{plate}$  の濃度でも復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。一方、陽性対照として用いた2-アミノアントラセン(2-AA)、2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド(AF-2)、 $\beta$ -プロピオラクトン( $\beta$ -PP)、9-アミノアクリジン(9-AA)及び2-ニトロソフルオレン(2-NF)は、試験した全ての菌株で、復帰変異コロニー数の顕著な増加が認められた。

以上の結果から、本剤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。

試験結果

| 薬物               | 濃度<br>( $\mu\text{g}/\text{plate}$ ) | S-9 mix<br>の有無 | 復帰変異コロニー数/plate            |                            |        |          |        |       |  |
|------------------|--------------------------------------|----------------|----------------------------|----------------------------|--------|----------|--------|-------|--|
|                  |                                      |                | 塩基対置換型                     |                            |        | フレームシフト型 |        |       |  |
|                  |                                      |                | WP2hcr                     | TA1535                     | TA 100 | TA1537   | TA1538 | TA 98 |  |
| 溶媒対照<br>(DMSO)   |                                      | -              |                            |                            |        |          |        |       |  |
| 検体               | 10                                   | -              |                            |                            |        |          |        |       |  |
|                  | 50                                   | -              |                            |                            |        |          |        |       |  |
|                  | 100                                  | -              |                            |                            |        |          |        |       |  |
|                  | 500                                  | -              |                            |                            |        |          |        |       |  |
|                  | 1000                                 | -              |                            |                            |        |          |        |       |  |
|                  | 5000                                 | -              |                            |                            |        |          |        |       |  |
| 溶媒対照<br>(DMSO)   |                                      | +              |                            |                            |        |          |        |       |  |
| 検体               | 10                                   | +              |                            |                            |        |          |        |       |  |
|                  | 50                                   | +              |                            |                            |        |          |        |       |  |
|                  | 100                                  | +              |                            |                            |        |          |        |       |  |
|                  | 500                                  | +              |                            |                            |        |          |        |       |  |
|                  | 1000                                 | +              |                            |                            |        |          |        |       |  |
|                  | 5000                                 | +              |                            |                            |        |          |        |       |  |
| 陽<br>性<br>対<br>照 | S-9mixを<br>必要とし<br>ないもの              |                | 名 称                        |                            |        |          |        |       |  |
|                  |                                      |                | $\mu\text{g}/\text{plate}$ |                            |        |          |        |       |  |
|                  |                                      |                | コロニー数/<br>plate            |                            |        |          |        |       |  |
|                  | S-9<br>mix<br>を必<br>要と<br>する<br>もの   | S-9 mix<br>の有無 |                            | 名 称                        |        |          |        |       |  |
|                  |                                      |                |                            | $\mu\text{g}/\text{plate}$ |        |          |        |       |  |
|                  |                                      | -              |                            | コロニー数/<br>plate            |        |          |        |       |  |
|                  |                                      | +              |                            | コロニー数/<br>plate            |        |          |        |       |  |
|                  |                                      |                |                            |                            |        |          |        |       |  |

- 1) アクリルアミド、2) 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル) $\beta$ -プロピオラクトン、3) 9-アミノアクリジン、  
4) 2-ニトロソフルオレン、5) 2-アミノアントラセン

② 細菌を用いたオマイト ESO の復帰突然変異試験

(資料 T-45)

検体の純度：

試験方法：ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 及び TA1538 株) を用い、ラット肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) 存在下及び非存在下で Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。検体は DMSO に溶解し、10~300 $\mu$ l/プレートの 6 濃度で実施した。試験は 3 連制とした。

用量設定根拠：

試験結果：用量設定試験及び本試験の結果を次頁以降に表示する。

用量設定試験及び本試験ともに、S-9 Mix の存在下及び非存在下の両条件において、検体は TA100 の復帰変異コロニー数を増加させた。本試験の S-9 Mix の存在下では、最高濃度 300 $\mu$ l/プレートにおいて溶媒対照に比べて 2.4 倍、S-9 Mix 非存在下の同濃度では溶媒対照に比べて 3.1 倍の復帰変異コロニー数の増加が観察された。それ以外の菌株においては、S-9 Mix の存在下及び非存在下ともに、いずれの検体濃度においても復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

一方、陽性対照として用いた 2-ニトロフルオレン (2-NF)、アジ化ナトリウム (SA)、ICR-191、2-アミノアントラセン (2-AA) では全ての検定菌株で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、エポキシ化大豆油 (ESO) 含有 BPPS 原体は、代謝活性化系の存在下及び非存在下の両条件において、TA100 で復帰変異誘発性を示すと判断される\*。

---

\*申請者注：

用量設定試験の結果

(表中の数値は1回の値)

| 薬物           | 濃度<br>( $\mu$ l/プレート) | S9 Mix の<br>有無 | 復帰変異コロニー数/プレート |
|--------------|-----------------------|----------------|----------------|
|              |                       |                | 塩基置換型          |
|              |                       |                | TA100          |
| 対照<br>(DMSO) | —                     | —              |                |
| 検体           | 0.500 +               | —              |                |
|              | 1.00 +                | —              |                |
|              | 2.50 +                | —              |                |
|              | 5.00 *                | —              |                |
|              | 10.0 *                | —              |                |
|              | 25.0 *                | —              |                |
|              | 50.0 *                | —              |                |
|              | 100 @                 | —              |                |
|              | 200 @                 | —              |                |
|              | 300 @                 | —              |                |
| 対照<br>(DMSO) | —                     | +              |                |
| 検体           | 0.500                 | +              |                |
|              | 1.00                  | +              |                |
|              | 2.50 +                | +              |                |
|              | 5.00 +                | +              |                |
|              | 10.0 *                | +              |                |
|              | 25.0 *                | +              |                |
|              | 50.0 *                | +              |                |
|              | 100 @                 | +              |                |
|              | 200 @                 | +              |                |
|              | 300 @                 | +              |                |

+ : 軽度の検体析出

\* : 中等度の検体析出 (用手法的なコロニー計測が必要)

@ : 多量の検体析出 (実体顕微鏡下でもコロニー計測が必要)

本試験の結果

(表中の数値は3反復の平均値)

| 薬物           | 濃度<br>( $\mu\text{l}$ /プレート) | S9 Mix の<br>有無      | 復帰変異コロニー数/プレート |        |          |        |        |
|--------------|------------------------------|---------------------|----------------|--------|----------|--------|--------|
|              |                              |                     | 塩基置換型          |        | フレームシフト型 |        |        |
|              |                              |                     | TA100          | TA1535 | TA98     | TA1537 | TA1538 |
| 対照<br>(DMSO) | —                            | —                   |                |        |          |        |        |
| 検体           | 10.0 *                       | —                   |                |        |          |        |        |
|              | 25.0 *                       | —                   |                |        |          |        |        |
|              | 50.0 @                       | —                   |                |        |          |        |        |
|              | 100 @                        | —                   |                |        |          |        |        |
|              | 200 @                        | —                   |                |        |          |        |        |
|              | 300 @                        | —                   |                |        |          |        |        |
| 対照<br>(DMSO) | —                            | +                   |                |        |          |        |        |
| 検体           | 10.0 *                       | +                   |                |        |          |        |        |
|              | 25.0 *                       | +                   |                |        |          |        |        |
|              | 50.0 @                       | +                   |                |        |          |        |        |
|              | 100 @                        | +                   |                |        |          |        |        |
|              | 200 @                        | +                   |                |        |          |        |        |
|              | 300 @                        | +                   |                |        |          |        |        |
| 陽性<br>対照     | [-]S9 Mix                    | 略称                  |                |        |          |        |        |
|              |                              | $\mu\text{g}$ /プレート |                |        |          |        |        |
|              |                              | コロニー数/プレート          |                |        |          |        |        |
|              | [+]S9 Mix                    | 略称                  |                |        |          |        |        |
|              |                              | $\mu\text{g}$ /プレート |                |        |          |        |        |
|              |                              | コロニー数/プレート          |                |        |          |        |        |

陽性対照の略称と名称

SA : アジ化ナトリウム

2-NF : 2-ニトロフルオレン

2-AA : 2-アミノアントラセン

\* : 中等度の検体析出 (用手法的なコロニー計測が必要)

@ : 多量の検体析出 (実体顕微鏡下でもコロニー計測が必要)



③ チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた HGPRT 遺伝子座前進突然変異試験 (溶媒アセトン)

(資料 T-21)

検体の純度：

試験方法：継代培養チャイニーズハムスター卵巣(CHO)K1-BH4株を用い、ラット肝臓から調製した薬物代謝酵素系(S-9 Mix)の存在下および非存在下でヒポキサンチン-グアニン ホスホリボシル トランスフェラーゼ(HGPRT)遺伝子座前進突然変異誘発性を検定した。

検体はアセトンに溶解し、最高濃度 5000 $\mu$ g/ml で行った予備試験の結果に基づき、代謝活性化系の非存在下では細胞増殖が認められなかった最低濃度の 5.0 $\mu$ g/ml を最高濃度として 7 濃度段階で、代謝活性化系の存在下では同様に 50 $\mu$ g/ml を最高濃度として 6 濃度で試験した。試験は、2 連で 2 回行った。

試験結果：結果を次頁の表に示す。

2 回の試験で、検体は S-9 Mix の有無に関係なく、試験したいずれの濃度でも突然変異コロニー数の増加を示さなかった。

一方、陽性対照として用いたエチルメタンサルホナート(EMS)およびベンゾ( $\alpha$ )ピレン(B( $\alpha$ )P)では突然変異コロニー数の明瞭な増加が認められた。

以上の結果から、検体は代謝活性化系を含む本試験条件下で突然変異誘発性を有さないものと判断される。

1 回目試験結果

| 薬物         |                     | 濃度<br>( $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) | S-9 Mix の<br>有無 | コロニー<br>形成率 <sup>1)</sup> | 総突然変異<br>コロニー数 | 10 <sup>6</sup> 細胞当たり<br>突然変異コロニー数 |
|------------|---------------------|-----------------------------------|-----------------|---------------------------|----------------|------------------------------------|
| 無処理対照      |                     | —                                 | —               |                           |                |                                    |
| 溶媒対照(アセトン) |                     | —                                 | —               |                           |                |                                    |
| 検体         |                     | 0.5                               | —               |                           |                |                                    |
|            |                     | 1                                 | —               |                           |                |                                    |
|            |                     | 1.5                               | —               |                           |                |                                    |
|            |                     | 2                                 | —               |                           |                |                                    |
|            |                     | 3                                 | —               |                           |                |                                    |
|            |                     | 4                                 | —               |                           |                |                                    |
| 無処理対照      |                     | —                                 | +               |                           |                |                                    |
| 溶媒対照(アセトン) |                     | —                                 | +               |                           |                |                                    |
| 検体         |                     | 5                                 | +               |                           |                |                                    |
|            |                     | 10                                | +               |                           |                |                                    |
|            |                     | 20                                | +               |                           |                |                                    |
|            |                     | 30                                | +               |                           |                |                                    |
|            |                     | 40                                | +               |                           |                |                                    |
|            |                     | 50                                | +               |                           |                |                                    |
| 陽性<br>対照   | EMS <sup>2)</sup>   | 0.2                               | —               |                           |                |                                    |
|            | B(a)P <sup>3)</sup> | 4                                 | +               |                           |                |                                    |
|            | B(a)P               | 5                                 | +               |                           |                |                                    |

1) 総コロニー数/(検査シャーレ数 x 細胞100個/シャーレ)、2) エチルメタンサルホナート、  
3) ベンゾ(α)ピレン(B(α)P) 4) 突然変異コロニー数40個以上かつ用量相関性が認められた場合を陽性とした

2 回目試験結果

| 薬物         |                     | 濃度<br>( $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) | S-9 Mix の<br>有無 | コロニー<br>形成率 <sup>1)</sup> | 総突然変異<br>コロニー数 | 10 <sup>6</sup> 細胞当たり<br>突然変異コロニー数 |
|------------|---------------------|-----------------------------------|-----------------|---------------------------|----------------|------------------------------------|
| 無処理対照      |                     | —                                 | —               |                           |                |                                    |
| 溶媒対照(アセトン) |                     | —                                 | —               |                           |                |                                    |
| 検体         |                     | 0.5                               | —               |                           |                |                                    |
|            |                     | 1                                 | —               |                           |                |                                    |
|            |                     | 1.5                               | —               |                           |                |                                    |
|            |                     | 2                                 | —               |                           |                |                                    |
|            |                     | 3                                 | —               |                           |                |                                    |
|            |                     | 4                                 | —               |                           |                |                                    |
| 無処理対照      |                     | —                                 | +               |                           |                |                                    |
| 溶媒対照(アセトン) |                     | —                                 | +               |                           |                |                                    |
| 検体         |                     | 5                                 | +               |                           |                |                                    |
|            |                     | 10                                | +               |                           |                |                                    |
|            |                     | 20                                | +               |                           |                |                                    |
|            |                     | 30                                | +               |                           |                |                                    |
|            |                     | 40                                | +               |                           |                |                                    |
|            |                     | 50                                | +               |                           |                |                                    |
| 陽性<br>対照   | EMS <sup>2)</sup>   | 0.2                               | —               |                           |                |                                    |
|            | B(a)P <sup>3)</sup> | 4                                 | +               |                           |                |                                    |
|            | B(a)P               | 5                                 | +               |                           |                |                                    |

1) 総コロニー数/(検査シャーレ数 x 細胞100個/シャーレ)、2) エチルメタンサルホナート、  
3) ベンゾ(α)ピレン(B(α)P) 4) 突然変異コロニー数40個以上かつ用量相関性が認められた場合を陽性とした

④ チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた HGPRT 遺伝子座前進突然変異試験 (溶媒 DMSO)

(資料 T-22)

検体の純度：

試験方法： 継代培養チャイニーズハムスター卵巣(CHO)K1-BH4 株を用い、ラット肝臓から調製した薬物代謝酵素系(S-9 Mix)の存在下および非存在下でヒポキサンチン-グアニン ホスホリボシル トランスフェラーゼ(HGPRT)遺伝子座前進突然変異誘発性を検定した。

検体はDMSOに溶解し、最高濃度5000 $\mu$ g/mlで行った予備試験の結果に基づき、1回目の代謝活性化系の非存在下ではほとんど細胞増殖が認められなかった最低濃度の5.0 $\mu$ g/mlを最高濃度として6濃度段階で、代謝活性化系の存在下では細胞増殖が認められなかった最低濃度の150 $\mu$ g/mlと顕著な細胞増殖の抑制が認められた最高濃度の50 $\mu$ g/mlの中間の75 $\mu$ g/mlを最高濃度として6濃度で試験した。確認試験は、それぞれ4.2および50 $\mu$ g/mlを最高濃度として6あるいは7濃度で行った。試験は、2連で2回行った。

試験結果： 結果を次頁の表に示す。

2回の試験で、検体はS-9 Mixの有無に関係なく、試験したいずれの濃度でも突然変異コロニー数の増加を示さなかった。

一方、陽性対照として用いたエチルメタンスルホナート(EMS)およびベンゾ( $\alpha$ )ピレン(B( $\alpha$ )P)では突然変異コロニー数の明瞭な増加が認められた。

以上の結果から、検体は代謝活性化系を含む本試験条件下で突然変異誘発性を有さないものと判断される。

1 回目試験

| 薬物          |                     | 濃度<br>( $\mu\text{g/ml}$ ) | S-9 Mix の<br>有無 | コロニー<br>形成率 <sup>1)</sup> | 総突然変異<br>コロニー数 | $10^6$ 細胞当たり<br>突然変異コロニー数 |
|-------------|---------------------|----------------------------|-----------------|---------------------------|----------------|---------------------------|
| 無処理対照       |                     | —                          | —               |                           |                |                           |
| 溶媒対照 (DMSO) |                     | —                          | —               |                           |                |                           |
|             |                     | 1                          | —               |                           |                |                           |
|             |                     | 1.8                        | —               |                           |                |                           |
|             |                     | 2.6                        | —               |                           |                |                           |
|             |                     | 3.4                        | —               |                           |                |                           |
|             |                     | 4.2                        | —               |                           |                |                           |
| 無処理対照       |                     | —                          | +               |                           |                |                           |
| 溶媒対照 (DMSO) |                     | —                          | +               |                           |                |                           |
| 検体          |                     | 10                         | +               |                           |                |                           |
|             |                     | 25                         | +               |                           |                |                           |
|             |                     | 37.5                       | +               |                           |                |                           |
|             |                     | 50                         | +               |                           |                |                           |
| 陽性<br>対照    | EMS <sup>2)</sup>   | 0.2                        | —               |                           |                |                           |
|             | B(a)P <sup>3)</sup> | 4                          | +               |                           |                |                           |
|             | B(a)P               | 5                          | +               |                           |                |                           |

- 1) 総コロニー数/(検査シャーレ数 x 細胞 100 個/シャーレ)、2) エチルメタンサルホナート、  
3) ベンゾ( $\alpha$ )ピレン(B( $\alpha$ )P) 4) 突然変異コロニー数 40 個以上かつ用量相関性が認められた場合を陽性とした

2 回目試験

| 薬物          |  | 濃度<br>( $\mu\text{g/ml}$ ) | S-9 Mix の<br>有無 | コロニー<br>形成率 <sup>1)</sup> | 総突然変異<br>コロニー数 | $10^6$ 細胞当たり<br>突然変異コロニー数 |
|-------------|--|----------------------------|-----------------|---------------------------|----------------|---------------------------|
| 無処理対照       |  | —                          | —               |                           |                |                           |
| 溶媒対照 (DMSO) |  | —                          | —               |                           |                |                           |
| 検体          |  | 0.2                        | —               |                           |                |                           |
|             |  | 1                          | —               |                           |                |                           |
|             |  | 1.8                        | —               |                           |                |                           |
|             |  | 2.6                        | —               |                           |                |                           |
|             |  | 3.4                        | —               |                           |                |                           |
| 無処理対照       |  | —                          | +               |                           |                |                           |
| 溶媒対照 (DMSO) |  | —                          | +               |                           |                |                           |
| 検体          |  | 10                         | +               |                           |                |                           |
|             |  | 25                         | +               |                           |                |                           |
|             |  | 37.5                       | +               |                           |                |                           |
|             |  | 40                         | +               |                           |                |                           |
|             |  | 45                         | +               |                           |                |                           |
| 無処理対照       |  | —                          | +               |                           |                |                           |
| 溶媒対照 (DMSO) |  | —                          | +               |                           |                |                           |
| 陽性<br>対照    |  | EMS                        | 0.2             | —                         |                |                           |
|             |  | B(a)P                      | 4               | +                         |                |                           |
|             |  | B(a)P                      | 5               | +                         |                |                           |

- 1) 総コロニー数/(検査シャーレ数 x 細胞 100 個/シャーレ)、2) エチルメタンサルホナート、  
3) ベンゾ( $\alpha$ )ピレン(B( $\alpha$ )P) 4) 突然変異コロニー数 40 個以上かつ用量相関性が認められた場合を陽性とした

(2) 染色体異常誘発性

① チャイニーズハムスターのCHO細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (資料 T-23)

検体純度：

試験方法：

試験系；チャイニーズハムスター卵巣由来の継代培養したCHO細胞

試験濃度；BPPSの125～1000  $\mu\text{g/ml}$  の濃度で予備試験を実施した結果、これらの濃度では細胞毒性が強すぎたので、本試験では代謝非活性化法（直接法）の場合25、50及び100  $\mu\text{g/ml}$ 、代謝活性化法の場合50、100及び200  $\mu\text{g/ml}$  の濃度を設定した。陽性対照として直接法ではメチルメタンスルホネート（MMS）、代謝活性化法ではシクロホスファミド（CPA）を各50  $\mu\text{g/ml}$  の濃度で用いた。各検体はジメチルスルホキシド（DMSO）に溶解して用いた。

試験方法；CHO細胞を3～4日培養後、各検体を所定の濃度になるように添加し、代謝活性化系の有無に関わらず、37°Cで2時間処理後検体を除き、新鮮な培地でさらに22時間培養後、標本作成2時間前にコルヒチン1  $\mu\text{g/ml}$  を添加し、分裂中期の細胞を集め、固定、染色して染色体異常を有する異常分裂像についてScottらの方法により検査した。試験は2回行った。

各濃度あたり2枚のプレートを作製し、陽性対照群においては各プレートにつき25個、各濃度あたり50個の分裂中期像について観察を行い、陰性対照群およびBPPS原体処理群においては1プレートにつき可能な限り100個、各濃度あたり200個の分裂中期像について行った。

試験結果；結果を表1（代謝非活性化法、184頁）および表2（代謝活性化法、184頁）に示した。BPPS処理による染色体異常数はギャップを含む含まないにかかわらず、代謝非活性化法及び代謝活性化法ともに全ての処理群で染色体異常を示す分裂中期細胞数の用量相関を伴う増加を示さなかった。一方、陽性対照はMMS及びCPAとも明らかに染色体異常を示す分裂中期細胞数が増加した。

以上のように、BPPSは細胞毒性が認められる限界濃度以下の濃度でCHO細胞に対して染色体異常を誘発しないと考えられた。

表 1. 代謝非活性化法 (- S9)

| 薬物                 | 濃度<br>( $\mu\text{g/ml}$ ) | 処理<br>時間<br>(hr.) | 観察<br>細胞<br>数<br>(個) | 染色体異常を有する細胞数<br>(個) |           |        |          |        | 異常細胞総数<br>(出現頻度(%)) |           | カイ二乗値<br>(判定) |           |            |
|--------------------|----------------------------|-------------------|----------------------|---------------------|-----------|--------|----------|--------|---------------------|-----------|---------------|-----------|------------|
|                    |                            |                   |                      | Gap                 | 染色<br>分体型 |        | 染色体<br>型 |        | そ<br>の<br>他         | Gap<br>含む | Gap 含<br>まず   | Gap<br>含む | Gap<br>含まず |
|                    |                            |                   |                      |                     | 切<br>断    | 交<br>換 | 切<br>断   | 交<br>換 |                     |           |               |           |            |
| 陰性<br>対照<br>(DMSO) | —                          | 2                 | 200                  |                     |           |        |          |        |                     |           | /             |           |            |
| 検体                 | 25                         | 2                 | 195                  |                     |           |        |          |        |                     |           |               |           |            |
|                    | 50                         | 2                 | 132                  |                     |           |        |          |        |                     |           |               |           |            |
|                    | 100                        | 2                 | 186                  |                     |           |        |          |        |                     |           |               |           |            |
| 陽性<br>対照<br>(MMS)  | 50                         | 2                 | 50                   |                     |           |        |          |        |                     |           |               |           |            |

カイ二乗値による対照群との比較 \*\*\*;  $p < 0.001$ , \*;  $p < 0.05$

1) MMS; メチルメタンサルホネート 2) 判定は-; 陰性、+; 陽性

表 2. 代謝活性化法 (+ S9)

| 薬物                 | 濃度<br>( $\mu\text{g/ml}$ ) | 処理<br>時間<br>(hr.) | 観察<br>細胞<br>数<br>(個) | 染色体異常を有する細胞数<br>(個) |           |        |          |        | 異常細胞総数<br>(出現頻度(%)) |           | カイ二乗値<br>(判定) |           |            |
|--------------------|----------------------------|-------------------|----------------------|---------------------|-----------|--------|----------|--------|---------------------|-----------|---------------|-----------|------------|
|                    |                            |                   |                      | Gap                 | 染色<br>分体型 |        | 染色体<br>型 |        | そ<br>の<br>他         | Gap<br>含む | Gap 含<br>まず   | Gap<br>含む | Gap<br>含まず |
|                    |                            |                   |                      |                     | 切<br>断    | 交<br>換 | 切<br>断   | 交<br>換 |                     |           |               |           |            |
| 陰性<br>対照<br>(DMSO) | —                          | 2                 | 200                  |                     |           |        |          |        |                     |           | /             |           |            |
| 検体                 | 50                         | 2                 | 200                  |                     |           |        |          |        |                     |           |               |           |            |
|                    | 100                        | 2                 | 200                  |                     |           |        |          |        |                     |           |               |           |            |
|                    | 200                        | 2                 | 200                  |                     |           |        |          |        |                     |           |               |           |            |
| 陽性<br>対照<br>(CPA)  | 50                         | 2                 | 50                   |                     |           |        |          |        |                     |           |               |           |            |

カイ二乗値による対照群との比較 \*\*\*;  $p < 0.001$ , \*;  $p < 0.05$

1) CPA; シクロホスファミド 2) 判定は-; 陰性、+; 陽性

(3) 小核誘発性

① マウスを用いた小核試験

(資料 T-24)

検体の純度：

試験動物： ICR系マウス、6～8週齢、体重；雄26.2～34.8g、雌23.8～30.3g

1群雌雄各5匹

試験方法： ICR系マウスを用い、骨髓細胞における小核の誘発性を検定した。検体をコーンオイルに溶解し、37.5、75および150 mg/kgの投与量で、10 ml/kgの一定容量で単回腹腔内投与した。なお、雌雄各5匹の1群に150 mg/kgを同様に投与して飼育し、動物死亡時の置き換え用とした。

投与量はパイロット試験および毒性試験を実施し、投与後3日間におけるLD<sub>50</sub>が290 mg/kgと計算されたので、その約1/2に相当する150 mg/kgを最高投与量とした。陽性対照群としてシクロホスファミド(CP)40 mg/kg、陰性対照としてコーンオイルを検体と同様の方法で投与した。標本作成時間は投与24、48および72時間後(陽性対照は24時間のみ)に動物を屠殺した後、各投与群当たり雌雄各5匹から骨髓を採取し、スライドガラスに広げた。メタノールで固定し、May-Gruenwald-Giemsa染色を施し、塗抹標本を作成し、染色して小核を有する多染性赤血球の発生割合を調べた。

小核を有する多染性赤血球(MNPCE)の発生割合(F)は多染性赤血球1000個中における小核を有する多染性赤血球の比率、多染性赤血球の割合(R)は全赤血球(多染性赤血球と正染性赤血球(NCE)の和)1000個に占める多染性赤血球の割合として求め、それを%で表示した。

$$F(\%) = (\text{MNPCE数} / \text{PCE数}) \times 100$$

$$R(\%) = [\text{PCE数} / (\text{PCE数} + \text{NCE数})] \times 100$$

統計学的解析にはKastenbaum-Bowmanの数表を用いた。

試験結果： 結果を次表に示した。

| 性別  | 標本作成時間   | 薬物           | 投与量<br>(mg, ml/kg) | 動物数 | PCE/全赤血球<br>(%) | MNPCE (%)<br>平均値±SD |
|-----|----------|--------------|--------------------|-----|-----------------|---------------------|
| 雄   | 24       | 溶媒対照(コーンオイル) | 10                 | 5   |                 |                     |
|     |          | BPPS         | 37.5               | 5   |                 |                     |
|     |          |              | 75                 | 5   |                 |                     |
|     |          |              | 150                | 5   |                 |                     |
|     | 陽性対照(CP) | 40           | 5                  |     |                 |                     |
|     | 48       | 溶媒対照(コーンオイル) | 10                 | 5   |                 |                     |
|     |          | BPPS         | 37.5               | 5   |                 |                     |
|     |          |              | 75                 | 5   |                 |                     |
|     |          |              | 150                | 5   |                 |                     |
|     | 陽性対照(CP) | 40           | 5                  |     |                 |                     |
|     | 72       | 溶媒対照(コーンオイル) | 10                 | 5   |                 |                     |
|     |          | BPPS         | 37.5               | 5   |                 |                     |
| 75  |          |              | 5                  |     |                 |                     |
| 150 |          |              | 5                  |     |                 |                     |
| 雌   | 24       | 溶媒対照(コーンオイル) | 10                 | 5   |                 |                     |
|     |          | BPPS         | 37.5               | 5   |                 |                     |
|     |          |              | 75                 | 5   |                 |                     |
|     |          |              | 150                | 5   |                 |                     |
|     | 陽性対照(CP) | 40           | 5                  |     |                 |                     |
|     | 48       | 溶媒対照(コーンオイル) | 10                 | 5   |                 |                     |
|     |          | BPPS         | 37.5               | 5   |                 |                     |
|     |          |              | 75                 | 5   |                 |                     |
|     |          |              | 150                | 5   |                 |                     |
|     | 陽性対照(CP) | 40           | 5                  |     |                 |                     |
|     | 72       | 溶媒対照(コーンオイル) | 10                 | 5   |                 |                     |
|     |          | BPPS         | 37.5               | 5   |                 |                     |
| 75  |          |              | 5                  |     |                 |                     |
| 150 |          |              | 5                  |     |                 |                     |

\* :  $p > 0.05$  (Kastenbaum-Bowman 数表)

MNPCE (%) : 多染性赤血球 1000 個中に占める小核を有する多染性赤血球の比率

PCE/全赤血球 (%) : 全赤血球(多染性赤血球と正染性赤血球の和) 1000 個に占める多染性赤血球の比率

150 mg/kg 群の雌 1 例が投与後 3 日目に死亡発見され、骨髄採取時に 150 mg/kg を投与した置き換え群の動物 1 例と置き換えた。

投与後、75 および 150 mg/kg 群で嗜眠および下痢がみられた。その他の投与群の動物には異常は認められなかった。

75 および 150 mg/kg 投与 48 および 72 時間後に屠殺したマウス雌雄、また 150 mg/kg 投与 24 時間後に屠殺したマウス雌において、全赤血球に占める多染性赤血球の割合が 18~51 %減少を示す骨髄毒性が認められた。多染性赤血球 1000 個当たり小核を有する多染性赤血球の発生割合は、雌雄とも投与量あるいは骨髄採取時期に関係なく、各溶媒対照群に比し統計学的に有意な増加を認めなかった。シクロホスファミドは、対照群に比しマウス雌雄の小核を有する多染性赤血球の統計学的に有意な増加を誘発した。

以上の結果より、本試験条件下で ICR 系マウスの骨髄細胞において、本剤は骨髄多染性赤血球に小核を誘発せず、染色体異常誘発性は陰性と判断される。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(4) DNA 損傷誘発性

① 細菌を用いた DNA 修復試験 (Rec-assay)

(資料 T-20-2)

検体の純度：

方 法：枯草菌 *Bacillus subtilis* の組換修復機構保持株 (H-17) と欠損株 (M-45) を用い、  
賀田らの Rec-assay 法で DNA 損傷の誘発性を検定した。

検体を溶解させるため、DMSO を用いた。

結 果：

| 薬 物                | 濃 度      |                         | 阻 止 域 (mm) |      | 差 (mm) |
|--------------------|----------|-------------------------|------------|------|--------|
|                    | (%, v/v) | $\mu\text{g/disk}^{1)}$ | M-45       | H-17 |        |
| 溶媒対照<br>(DMSO)     | -        | -                       |            |      |        |
| 検 体                | 1        | 220                     |            |      |        |
|                    | 5        | 1100                    |            |      |        |
|                    | 10       | 2200                    |            |      |        |
|                    | 25       | 5500                    |            |      |        |
|                    | 50       | 11000                   |            |      |        |
|                    | 100      | 22000                   |            |      |        |
| 陰性対照 <sup>2)</sup> | -        | 10                      |            |      |        |
| 陽性対照 <sup>3)</sup> | -        | 0.1                     |            |      |        |

<sup>1)</sup>  $\mu\text{g/disk}$  の検体濃度は報告書に記載が無かったので申請者が算出した。

<sup>2)</sup> 陰性対照：カナマイシン

<sup>3)</sup> 陽性対照：マイトマイシン C

検体投与群では最高投与量 (100%) においても両株に生育阻止を認めなかった。  
一方、陽性対照のマイトマイシン C では両株の間に明らかな生育阻止の差がみられた。

以上の結果から、本剤は DNA 損傷の誘発性がないものと判断される。

② ラット初代培養肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験

(資料 T-25)

検体の純度：

試験方法：ラット初代培養肝細胞を用い、Williams らの改良法にしたがって<sup>[3H]</sup>チミジンを  
用いた不定期 DNA 合成の誘導を検定した。

検体のアセトン溶液を連続希釈し、0.0167～5000 $\mu$ g/ml の濃度で試験した。試験  
は、3 連制で行い、アセトン処理群および陽性対照として 2-アセトアミドフルオ  
レン(2AAF)処理群 (最終濃度  $1 \times 10^{-7}$ M) を設けた。なお、アセトンの最終濃度は  
1%v/v 以下とした。

試験結果：結果を次表に示す。

| 薬物       | 濃度( $\mu$ g/ml)      | 正味核上銀粒子数 |   |   |     |
|----------|----------------------|----------|---|---|-----|
|          |                      | 1        | 2 | 3 | 全平均 |
| 検 体      | 0.0167               |          |   |   |     |
|          | 0.05                 |          |   |   |     |
|          | 0.167                |          |   |   |     |
|          | 0.5                  |          |   |   |     |
|          | 1.67                 |          |   |   |     |
|          | 5.0                  |          |   |   |     |
|          | 16.7                 |          |   |   |     |
|          | 50                   |          |   |   |     |
|          | 167                  |          |   |   |     |
|          | 500                  |          |   |   |     |
|          | 1670                 |          |   |   |     |
| 5000     |                      |          |   |   |     |
| 対照(アセトン) | —                    |          |   |   |     |
| 2AAF     | $1 \times 10^{-7}$ M |          |   |   |     |

\*：細胞毒性を示したため評価せず

検体は 1.67 $\mu$ g/ml 以上の濃度で過剰な細胞毒性を示したため、不定期 DNA 合成の  
評価は 0.5 $\mu$ g/ml 以下の濃度について行った。検体は、評価したいずれの濃度でも  
正味核上銀粒子数の増加を示さなかった。

一方、陽性対照として用いた 2-アセトアミドフルオレン(2AAF)では正味核上銀粒  
子数の明瞭な増加が認められた。

以上の結果から、検体は本試験条件下で不定期 DNA 合成を誘導しないものと判断される。

1 1) 生体機能影響

BPPS における薬理試験

(資料 T-26~T-35)

検体の純度：

(1) マウスの中樞神経系に対する作用

① マウスにおける一般状態

(資料 T-26)

供試動物： CD-1 系マウス、約 6 週齢、体重；雄 20~24g、1 群雄各 4 匹

方 法： 少量 (0.1ml) の Tween 80 を添加した CMC 水溶液に検体を懸濁し、約 18 時間絶食させたマウスに 0, 30, 100, 300 及び 1000 mg/kg の投与量で経口投与し、個体別ケージに収容して Irwin の多次元観察法に従って行動及び生理学的状態を観察した。観察時間は、投与後 15, 30, 90, 150 及び 300 分とした。投与後 7 日間にわたって、生死を観察した。対照群の動物には溶媒のみを投与し、同様に試験した。

結 果： 0 及び 30mg/kg 投与群では異常がみられなかったが、100mg/kg 投与群では投与後 30 分に 4 匹中 1 匹で立毛及び腹臥位がそれぞれみられ、投与後 90 分に 4 匹中 1 匹で腹臥位がみられた。300mg/kg 投与群では投与後 30 分に 4 匹中 2 匹で腹臥位がみられ、投与後 90 分では 4 匹中 2 匹にそれぞれ腹臥位及び立毛がみられた。また、投与後 150 分では立毛の発現頻度には変化がなかったが、腹臥位の発現頻度は 4 匹中 3 匹に増加し、4 匹中 1 匹で無関心も認められた。投与後 300 分では無関心はみられず、腹臥位及び立毛の発現頻度もそれぞれ 4 匹中 1 匹に減少した。1000mg/kg 投与群では投与後 15 分に 4 匹中 1 匹で無関心がみられ、4 匹中 2 匹でそれぞれ立毛及び眼瞼下垂がみられた。投与後 30 分ではさらに 4 匹中 3 匹で呼吸数の減少、4 匹中 4 匹で腹臥位及び 4 匹中 1 匹で触反応の減少がみられ、投与後 90 分後では 4 匹中 2 匹でそれぞれ振戦、警戒性の減少、駆幹筋緊張度の減少及び低体温が、また 4 匹中 1 匹で受動性の増加がみられ、一般に自発運動及び驚き反応の減少がみられた。投与後 150 分には上記の症状の発現頻度及び程度が最も強く現れ、そのほかにも 4 匹中 2 匹でそれぞれ間代性痙攣、握力の減少及び瞳孔径の散大が、また 4 匹中 1 匹で正向反射の減少がみられた。間代性痙攣を示した 2 匹の動物は、投与約 3 時間後に死亡した。投与後 300 分では生存の 2 匹でそれぞれ無関心、眼瞼下垂、呼吸数の減少、腹臥位、触反応の減少、警戒性の減少、駆幹筋緊張度の減少及び低体温が、また一般的に自発運動及び驚き反応の減少がみられたが、間代性痙攣はみら

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

れず、投与後 24 時間では、1000mg/kg 投与群で生存の 2 匹の動物に軽度な眼瞼下垂、立毛及び姿勢の異常がみられたが、そのほかの動物は全て正常であった。これらの動物も投与後 4 日目には正常に回復した。

(2) マウスの運動、知覚神経系に対する作用

① マウスの運動協調性に対する作用

(資料 T-27)

供試動物： CD-1 系マウス、約 6 週齢、体重；雌 17～21g、1 群雌各 10 匹

方 法： 検体を CMC 水溶液に懸濁し、約 20 時間絶食させた動物に 0, 30, 100 及び 300mg/kg の投与量で経口投与した。投与前 1 回及び投与 55 分後には 3 回ずつ各動物を回転棒にのせ、5 分間以内に落下する時間を測定した。陽性対照としてメフェネシンを CMC 水溶液に懸濁し、400mg/kg の投与量で経口投与し、同様に試験した。各動物について、3 回の試験で落下までに要した最も長い時間について、各群の平均値を求めた。

結 果： 結果の概要は下表の通りである。

| 供試化合物  | 投与量<br>(mg/kg) | 平均落下時間 (秒) |            |
|--------|----------------|------------|------------|
|        |                | 投与前        | 投与後 (最長時間) |
| 溶媒対照   |                |            |            |
| 検 体    | 30             |            |            |
|        | 100            |            |            |
|        | 300            |            |            |
| メフェネシン | 400            |            |            |

統計学的方法：Student の t-検定 \* : P<0.05, \*\*\* : P<0.001

検体の 30 及び 100mg/kg を経口投与した場合、溶媒対照群と比較して、平均最長落下時間に有意差はみられなかった。300mg/kg 投与群では平均最長落下時間の統計学的有意な短縮が認められた。

一方、陽性対照のメフェネシン投与群では平均最長落下時間の顕著な短縮が認められた。

(3) イヌの呼吸、循環器系に対する作用

① イヌの呼吸、1 回換気量、血圧、血流量、心拍数及び心電図に対する作用

(資料 T-28)

供試動物： ビーグル犬、約 10 ヶ月齢、体重；雌雄 11.8～15.0kg、雄 2 匹、雌 1 匹

方 法： 少量の Tween 80 を添加した CMC 水溶液に検体を懸濁させ、16 時間絶食させたイヌに 0, 30, 100 及び 300mg/kg の投与量で十二指腸内投与した。チオペントンナトリウム麻酔下で、呼吸数、1 回換気量、血圧、血流量、心拍数及び心電図を測定した。

結 果： 呼吸数及び 1 回換気量；検体投与による変化は認められなかった。

血 圧； 軽微な変化がみられたが、これらの変化は麻酔剤を投与したイヌで検体投与前でも認められており、麻酔のかかり度合いの違いによるものと考えられ、検体投与による変化は認められなかった。

血流量； 大腿部の血流及び大腿末梢抵抗に、検体投与による変化は認められなかった。

心拍数； 麻酔剤レベルによる変動がみられたが、検体投与による変化は認められなかった。

心電図； 検体投与による変化は認められなかった。

(4) マウス、ラットの消化器系に対する作用

① マウスの小腸輸送能に対する作用

(資料 T-29)

供試動物： CD-1 系マウス、約 6 週齢、体重雄 20~23g、1 群雄各 10 匹

方 法：少量の Tween 80 を添加した CMC 水溶液に検体を懸濁し、1 夜絶食させたマウスに 0、30、100 及び 300mg/kg の投与量で経口投与した。検体投与 30 分後に炭末の水懸濁液を経口投与し、その 30 分後に麻酔下で幽門の括約筋から盲腸までの移動率を測定した。対照として溶媒のみを投与し、同様に試験した。

結 果：結果の概要は次表の通りである。

| 供試化合物 | 投与量(mg/kg) | 平均輸送率 (%) |
|-------|------------|-----------|
| 溶媒対照  | —          |           |
| 検 体   | 30         |           |
|       | 100        |           |
|       | 300        |           |

統計学的方法：Student の t-検定 \* : P<0.05

30mg/kg 投与群では統計学的有意な輸送率の低下がみられたが軽度であり、さらに 100 及び 300mg/kg 投与群では統計学的有意差はみられなかったので、30mg/kg 投与群でみられた変化は生物学的意義がないものと考えられた。

② ラットの胃液分泌に対する作用

(資料 T-30)

供試動物： Wistar 系ラット、約 9 週齢、体重；雄 169 ~191g、1 群雄各 10 匹

方 法：18 時間絶食させたラットをエーテル麻酔下で幽門結紮し、温生理食塩液 4ml を腹腔内投与した。少量の Tween 80 を添加した CMC 水溶液に検体を懸濁させ、麻酔から覚醒したラットに 0、30、100 及び 300mg/kg の投与量で経口投与した。検体投与 6 時間後に食道を結紮し、胃内容を吸引採取して、その量、pH、Na、K 及び Cl を測定した。さらに、胃を開いて基底顆粒細胞部位の肉眼的病理検査を行った。

結 果：結果の概要を次表に示す。

| 供試化合物 | 投与量<br>(mg/kg) | 平均値 (mEq/vol) |     |    |     |        |
|-------|----------------|---------------|-----|----|-----|--------|
|       |                | 量(ml)         | Na+ | K+ | Cl- | pH(H+) |
| 溶媒対照  | —              |               |     |    |     |        |
| 検 体   | 30             |               |     |    |     |        |
|       | 100            |               |     |    |     |        |
|       | 300            |               |     |    |     |        |

検体はいずれの投与群も、対照群と比べて分泌胃液量、Na, K, Cl 及び pH に統計学的有意な変化を示さなかったが、300mg/kg 投与群で胃液量の減少がみられ、Na, Cl 及び pH も低値であった。

肉眼的病理検査では、いずれの投与群でも異常がみられなかった。

(5) モルモット、ネコの自律神経系に対する作用

① モルモットの摘出回腸に対する作用

(資料 T-31)

供試動物：Hartley 系モルモット、12~14 週齢、体重；599 ~701g、雌 4 匹

方法：屠殺直後のモルモットから回腸を摘出し、長さ約 2cm に切断し、その先端を糸で結んで等張性トランジューサーに接続した後、32° C に保ち、95% O<sub>2</sub>/ 5% CO<sub>2</sub> を通気した Krebs 液に懸垂して自動運動を記録した。少なくとも 15 分間を置いて運動が平衡に達した後、Krebs 液に溶解させたアセチルコリンまたはヒスタミン（いずれも濃度は 15mg/ml）または塩化バリウム水溶液（濃度 150mg/ml）を各試験系にそれぞれ添加して再現性のある最大下収縮を記録した。ついで、溶媒のみ及び各濃度の検体を順次添加して 2 分後に各収縮剤による回腸の最大下収縮に対する反応を記録した。なお、検体は 15mg/ml の濃度でメタノールに溶解させ、水で所定濃度に希釈した後、最終濃度が 10<sup>-6</sup>、10<sup>-5</sup> 及び 10<sup>-4</sup> g/ml となるように試験系に添加した。検体濃度を変えたときは、少なくとも 5 分間の休薬時間を置いた。

結果：結果の概要は下表の通りである。

| 拮抗剤     | 拮抗剤で誘導された収縮の変化率 (%) |                  |                  |                  |
|---------|---------------------|------------------|------------------|------------------|
|         | 溶媒対照                | 検体の最終濃度 (g/ml)   |                  |                  |
|         |                     | 10 <sup>-6</sup> | 10 <sup>-5</sup> | 10 <sup>-4</sup> |
| アセチルコリン |                     |                  |                  |                  |
| ヒスタミン   |                     |                  |                  |                  |
| 塩化バリウム  |                     |                  |                  |                  |

検体は試験した濃度の範囲で、最大下濃度のアセチルコリン、ヒスタミン及び塩化バリウムによって惹起される摘出回腸の収縮に対して、濃度に依存した再現性のある変化を示さなかった。

② ネコの血圧、心拍数、収縮期血圧及び瞬膜収縮に対する作用 (資料 T-32)

供試動物：ネコ（品種不明）、約9ヵ月齢、体重；雄3.6～3.9kg、雄3匹

方法：少量の Tween 80 を添加した CMC 水溶液に検体を懸濁させ、約16時間絶食させたネコに0, 100, 300及び1000mg/kgの投与量で十二指腸内に投与した。α-クロロローズ麻酔下で血圧及び心拍数に及ぼす影響、両側頸動脈閉塞及びノルアドレナリンにより惹起される収縮期血圧及び上頸交感神経節前及び節後線維刺激による瞬膜収縮に対する影響を検討した。

結果：血圧；3匹中1匹では100mg/kgで致命的な血圧の低下が認められた。残りの2匹中1匹では100mg/kgで血圧がやや低下したが、300及び1000mg/kgを投与しても急激な低下はみられなかった。別の1匹では1000mg/kgでもほとんど血圧の低下はみられなかった。

心拍数；いずれの動物でも検体投与による影響はみられなかった。

頸動脈閉塞により惹起される収縮期血圧；検体投与群で両側頸動脈閉塞により惹起される収縮期血圧上昇の低下がみられたが、溶媒対照群でも同様な低下がみられ、用量相関性がみられなかったことから、検体による影響ではなく、溶媒による影響であると考えられた。

ノルアドレナリンにより惹起される収縮期血圧；検体投与による変化はみられなかった。

瞬膜収縮；上頸交感神経節前及び節後線維刺激による瞬膜の収縮に検体投与による変化はみられなかった。

(6) ラットの泌尿器系に対する作用

① ラットの尿量及び尿電解質の排泄に対する作用 (資料 T-33)

供試動物：Wistar系ラット、約9週齢、体重；雄175～221g、1群雄各10匹

方法：検体を CMC 水溶液に懸濁させ、約18時間絶食及び2時間絶水させた動物に0, 30, 100及び300mg/kgの投与量で経口投与し、個体別に代謝ケージに収容して、投与後1, 2, 3, 4, 5及び24時間に尿を採取し、尿量を測定した。また、投与後5時間の尿について、Na, K, Cl, 蛋白, 浸透圧, 比重及びpHを測定した。

結果：投与後24時間にわたる尿量の変化を次表に示す。



| 供試化合物 | 投与量<br>(mg/kg) | 尿 量 (ml)  |           |           |           |           |            | 0-24<br>時間<br>累積<br>尿量 |
|-------|----------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|------------------------|
|       |                | 0-1<br>時間 | 1-2<br>時間 | 2-3<br>時間 | 3-4<br>時間 | 4-5<br>時間 | 5-24<br>時間 |                        |
| 溶媒対照  | —              |           |           |           |           |           |            |                        |
| 検 体   | 30             |           |           |           |           |           |            |                        |
|       | 100            |           |           |           |           |           |            |                        |
|       | 300            |           |           |           |           |           |            |                        |

統計学的方法：一元配置分散分析 \* : P<0.05 \*\* : P<0.01 \*\*\* : P<0.001

30mg/kg 投与群では投与後 0-1 時間の排尿量が統計学的有意に減少したが、3-4 時間で有意に増加し、0-24 時間の累積排尿量には統計学的有意差が認められなかった。

100mg/kg 投与群では 0-1 時間の排尿量が有意に減少し、3-4 時間の排尿量が有意に増加したにもかかわらず、0-24 時間の累積排尿量も有意に減少した。300mg/kg 投与群では 0-1 時間及び 1-2 時間の排尿量が有意に減少し、3-4 時間及び 4-5 時間の排尿量が有意に増加したにもかかわらず、0-24 時間の排尿量が有意に減少した。

投与後 5 時間の尿について、検査した結果の概要を次表に示す。

| 投与量 (mg/kg)            | 溶媒対照 | 30 | 100 | 300 |
|------------------------|------|----|-----|-----|
| 蛋白 (mg/vol)            |      |    |     |     |
| pH                     |      |    |     |     |
| 比重                     |      |    |     |     |
| 浸透圧                    |      |    |     |     |
| 電解質<br>濃度<br>(mEq/vol) | Na+  |    |     |     |
|                        | K+   |    |     |     |
|                        | Cl-  |    |     |     |

統計学的方法：一元配置分散分析 \* : P<0.05 \*\* : P<0.01 \*\*\* : P<0.001

検体はいずれの投与量でも pH の有意な低下、浸透圧及び比重の有意な増加及び Na イオンの有意な減少がみられた。

(7) ラット、ウサギの血液に対する作用

① 血液凝固に対する作用

(資料 T-34)

供試動物： Wistar 系ラット、約 9 週齢、体重；雄 202 ~ 205g、1 群雄各 10 匹、

方 法： 少量の Tween 80 を添加した CMC 水溶液に検体を懸濁させ、18 時間絶食させた動物に 0, 30, 100 及び 300mg/kg の投与量で経口投与した。投与後 60 分に尾静脈より採血し、直ちに全血凝固時間を測定した。さらに、エーテル麻酔下で眼窩静脈より約 1ml の血液を採取し、プロトロンビン時間及び活性部分トロンボプラスチン時間を測定した。

結 果： 結果の概要は次表の通りである。

| 供試化合物 | 投与量<br>(mg/kg) | 平均時間 (秒) |         |        |
|-------|----------------|----------|---------|--------|
|       |                | PT 時間    | APTT 時間 | 全血凝固時間 |
| 溶媒対照  | —              |          |         |        |
| 検 体   | 30*            |          |         |        |
|       | 100            |          |         |        |
|       | 300            |          |         |        |

\* : 1 例の血液が測定前に凝固したため、9 例の平均値を示す。

PT 時間：プロトロンビン時間、APTT 時間：活性部分トロンボプラスチン時間

全血凝固時間、プロトロンビン時間及び活性部分トロンボプラスチン時間に検体投与による変化はみられなかった。

② 溶血作用

(資料 T-35)

供試動物： New Zealand 白色種ウサギ、約 10 週齢、体重；雄 2.69~3.59kg、1 群雄各 6 匹

方 法： 少量の Tween 80 を添加した CMC 水溶液に検体を懸濁させ、約 18 時間絶食させた動物に、0, 30, 100 及び 300mg/kg の投与量で経口投与した。投与後 4 時間に耳縁静脈より血液を採取し、血漿遊離ヘモグロビン濃度を測定した。

溶媒対照群及び 30mg/kg 投与群については、別の動物各 6 匹を用いて、試験を繰り返し行った。

結 果： 結果の概要を下表に示す。

| 供試化合物 | 投与量(mg/kg) | 遊離ヘモグロビン濃度(mg/dl) |
|-------|------------|-------------------|
| 溶媒対照  | —          |                   |
| 検 体   | 30         |                   |
|       | 100        |                   |
|       | 300        |                   |

I: 第1 回目の結果      II: 第2 回目の結果

いずれの投与群でも、対照群と比較して統計学的有意差はみられなかったが、第1回の試験で30mg/kg 投与群に遊離ヘモグロビン濃度の増加がみられたので、対照群及び30mg/kg 投与群について再度試験したところ、第2 回目の試験では遊離ヘモグロビン濃度の減少がみられた。

ウサギでは通常遊離ヘモグロビン濃度の変動がみられるため、30mg/kg 投与群でみられた変化は生物学的変動によるものと考えられた。

以上の結果から、検体はウサギの血液の溶血に影響を及ぼさないものと判断される。

「生体機能に及ぼす影響に関する試験」の総括表

(薬理)

| 試験項目<br>(試験動物)                                   | 投与経路<br>(溶媒)       | 投与量<br>(mg/kg)   | 動物数/<br>群  | 作用量<br>(mg/kg)            | 無作用量<br>(mg/kg)       | 結果の概要  |
|--|--------------------|--|------------|---------------------------|-----------------------|--|
| 中枢神経系<br>一般症状<br>[Irwin 法]<br>(マウス)              | 経口<br>(CMC 水溶液)    | 0, 30,<br>100, 300,<br>1000  | ♂ 4        | ♂ 100                     | ♂ 30                  | ♂:100mg/kg で立毛、腹臥位。<br>300mg/kg で立毛、腹臥位、無気力。<br>1000mg/kg で触反応、警戒性の減少、体温の低下、間代性痙攣、2例が死亡。 |
| 運動、知覚神経系<br>運動協調性<br>(マウス)                       | 経口<br>(CMC 水溶液)    | 0, 30,<br>100, 300   | ♀ 10       | ♀ 300                     | ♀ 100                 | ♀:300mg/kg で最長落下時間の短縮  |
| 呼吸、循環器系<br>呼吸<br>血圧<br>血流量<br>心拍数<br>心電図<br>(イヌ) | 十二指腸内<br>(CMC 水溶液) | 0, 30,<br>100, 300   | ♂ 2<br>♀ 1 | ♂♀<br>>300                | ♂♀ 300                | 影響なし   |
| 消化器系<br>小腸輸送能<br>(マウス)                           | 経口<br>(CMC 水溶液)    | 0, 30,<br>100, 300   | ♂ 10       | ♂ >300                    | ♂ 300                 | 影響なし   |
| 胃液分泌<br>(ラット)                                    | 経口<br>(CMC 水溶液)    | 0, 30,<br>100, 300   | ♂ 10       | ♂ 300                     | ♂ 100                 | 胃液量の減少   |
| 自律神経系<br>摘出回腸<br>(モルモット)                         | 試験管内<br>(クレブス液)    | 0, 10 <sup>-6</sup> ,<br>10 <sup>-5</sup> ,<br>10 <sup>-4</sup> g/ml | 4          | >10 <sup>-4</sup><br>g/ml | 10 <sup>-4</sup> g/ml | 影響なし   |
| 血圧<br>収縮期血圧<br>瞬膜収縮<br>(ネコ)                      | 十二指腸内<br>(CMC 水溶液) | 0, 100,<br>300, 1000   | ♂ 3        | ♂ >1000                   | ♂ 1000                | 影響なし   |
| 泌尿器系   |                    |  |            |                           |                       |  |
| 尿量   | 経口<br>(CMC 水溶液)    | 0, 30,<br>100, 300   | ♂ 10       | ♂ 30                      | ♂ <30                 | 減少   |
| 蛋白   |                    |  |            | ♂ >300                    | ♂ 300                 | 影響なし   |
| pH   |                    |  |            | ♂ 30                      | ♂ <30                 | 低下   |
| 比重   |                    |  |            | ♂ 30                      | ♂ <30                 | 増加   |
| 浸透圧  |                    |  |            | ♂ 30                      | ♂ <30                 | 増加   |
| Na   |                    |  |            | ♂ 30                      | ♂ <30                 | 減少   |
| K  |                    |  |            | ♂ >300                    | ♂ 300                 | 影響なし   |
| Cl<br>(ラット)                                      |                    |  |            | ♂ >300                    | ♂ 300                 | 影響なし   |
| 血液系<br>血液凝固<br>作用<br>(ラット)                       | 経口<br>(CMC 水溶液)    | 0, 30,<br>100, 300   | ♂ 10       | ♂ >300                    | ♂ 300                 | 影響なし   |
| 溶血作用<br>(ウサギ)                                    | 経口<br>(CMC 水溶液)    | 0, 30,<br>100, 300   | ♂ 6        | ♂ >300                    | ♂ 300                 | 影響なし   |

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

1 2) その他 (空腸の細胞増殖に及ぼす影響)

(1) ラットおよびマウスの空腸における細胞増殖に及ぼす BPPS 原体混餌投与による影響

(資料 T-36)

試験目的: BPPS は Wistar 系ラット(資料 T-11-2)および CD-1 系マウス(資料 T-14)では発がん性は認められなかったが、SD 系ラットを用いた 2 年間飼料混入投与による慢性毒性・発がん性試験(資料 T-13)で、空腸に未分化肉腫が認められたので、本剤による発がんの作用機作を解明するために実施した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

以上の結果から、ラットでは空腸平滑筋細胞の増殖が亢進されるがマウスではそれがみられないことは、細胞増殖が空腸腫瘍の発現頻度を高める要因として働いていることを裏付けた。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(2) Wistar 系ラットの空腸における細胞増殖に及ぼす BPPS 原体混餌投与による影響

(資料 T-37)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

以上の結果から、BPPS は Wistar 系ラットにおいて空腸の平滑筋の増殖に影響しないと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

- (3) Sprague-Dawley 系ラットの空腸における細胞増殖に及ぼす BPPS 原体類縁化合物の混餌投与による影響 (資料 T-40)

試験の目的 : BPPS 原体の微量混在物 (誘導体) あるいは代謝物を Sprague-Dawley (CD) 系ラット雄に 1 週間混餌投与し、空腸平滑筋における細胞増殖作用の有無を検討する。

以上の結果から、BPPS 原体と同様の生物活性を有するシス-BPPS は SD 系ラットにおいて空腸平滑筋の細胞増殖を促進し、一方、NPP あるいは OGE ではそのような作用はないと考えられた。従って、BPPS の細胞増殖促進と腫瘍誘発は、種および系統特異的であるだけでなく構造（誘導体）特異的でもある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

- (4) Sprague-Dawley ラット雄の空腸における細胞増殖に及ぼすトランス-BPPS および  
プロパルギルアルコールの経口投与による影響 (資料 T-41)

試験の目的：BPPS 類縁体をラットに1週間経口投与したときの細胞増殖に及ぼす影響を評価する。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

以上の結果から、BPPS 原体と同様の生物活性を有するトランス-BPPS は SD 系ラットにおいて空腸平滑筋の細胞増殖を促進すると考えられた。プロパルギルアルコールではこのような作用はみられず、既報(資料 T-38)において主要代謝物である OGE

も作用を示さなかった事実と合わせると、本作用には胃あるいは消化管中で生成された代謝物は関らないとみられる。

(NPP)も作用を示していないので(資料 T-38)、細胞増殖の促進作用には不飽和アルコール分子の存在が必要であることが示唆される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(5) ラットを用いた飼料混入投与による 20 ヶ月毒性試験

(資料 T-38)

試験の目的： BPPS 原体を 20 ヶ月間混餌投与したときの空腸細胞の増殖に対する影響を評価する。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

以上のように BPPS 原体を CD ラットに 20 ヶ月間 800ppm までの投与量で飼料混入投与した結果、本剤の空腸における発癌性の機作は細胞毒性よりむしろ、細胞分裂促進であることを裏付けた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(6) SD系ラットの空腸における細胞増殖に及ぼすBPPS原体の混餌投与による影響

(資料 T-39)

試験目的 : 検体 400ppm を 1 週間混餌投与した時の空腸細胞の増殖について評価するため。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

以上より、既実施の1週間、4週間および20ヶ月細胞増殖試験の結果とあわせて、  
検体の発癌性の作用機序として、細胞毒性よりも細胞分裂促進であることが示唆さ  
れた。

## 2. 代謝物

### 1) 変異原性

(1) 細菌を用いた  
変異原性試験

代謝物 B の復帰突然  
(資料 T-42)

検体の由来:

検体の純度:

試験方法 : ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 Salmonella typhimurium (TA98、TA100、TA1535、TA1537 および TA1538 株) を用い、ラット肝臓から調製した薬物代謝酵素系(S-9 Mix)存在下および非存在下で Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。

検体は DMSO に溶解して使用した。最高濃度 5000 $\mu$ g/プレートで行った予備試験の結果に基づき、検体の軽度な析出が認められ、細胞毒性の認められない 333 $\mu$ g/プレートを最高濃度とし、5 濃度で試験した。なお、代謝活性化系存在下の確認試験には 1000 $\mu$ g/プレートを追加した。試験は、3 連制で 2 回行った。

試験結果 : 結果を次頁以降に示す。

2 回の試験で、検体は S-9 Mix の有無に関係なく、最高濃度 (333 $\mu$ g/プレート) でも、試験したいずれの菌株に対しても復帰変異コロニー数の増加を示さなかった。一方、陽性対照として用いた 2-アミノアンスラセン (2AA)、2-ニトロフルオレン (2NF)、ナトリウムアジド (SA) および 9-アミノアクリジン (9AA) では試験した全ての検定菌株で復帰変異コロニー数の明瞭な増加が認められた。

以上の結果から、検体は代謝活性化系を含む本試験条件下で復帰変異誘発性を有さないものと判断される。

1 回目試験結果

| 薬物           | 濃度<br>( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ ) | S9Mix の<br>有無 | 復帰変異コロニー数/プレート |       |          |        |        |  |  |
|--------------|-------------------------------------|---------------|----------------|-------|----------|--------|--------|--|--|
|              |                                     |               | 塩基置換型          |       | フレームシフト型 |        |        |  |  |
|              |                                     |               | TA1535         | TA100 | TA98     | TA1537 | TA1538 |  |  |
| 対照<br>(DMSO) | —                                   | —             |                |       |          |        |        |  |  |
| 検体           | 3.3                                 | —             |                |       |          |        |        |  |  |
|              | 10                                  | —             |                |       |          |        |        |  |  |
|              | 33                                  | —             |                |       |          |        |        |  |  |
|              | 100                                 | —             |                |       |          |        |        |  |  |
|              | 333                                 | —             |                |       |          |        |        |  |  |
| 対照<br>(DMSO) | —                                   | +             |                |       |          |        |        |  |  |
| 検体           | 3.3                                 | +             |                |       |          |        |        |  |  |
|              | 10                                  | +             |                |       |          |        |        |  |  |
|              | 33                                  | +             |                |       |          |        |        |  |  |
|              | 100                                 | +             |                |       |          |        |        |  |  |
|              | 333                                 | +             |                |       |          |        |        |  |  |
| 陽性<br>対照     | SA                                  | 1.0           | —              |       |          |        |        |  |  |
|              | 2-NF                                | 1.0           | —              |       |          |        |        |  |  |
|              | 9AA                                 | 75            | —              |       |          |        |        |  |  |
|              | 2AA                                 | 1.0           | +              |       |          |        |        |  |  |

表中の数値はプレート当たり変異体数、( )の数値は3反復の平均値。



2 回目試験結果

| 薬物           | 濃度<br>( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ ) | S-9Mix の<br>有無 | 復帰変異コロニー数/プレート |       |          |        |        |  |
|--------------|-------------------------------------|----------------|----------------|-------|----------|--------|--------|--|
|              |                                     |                | 塩基置換型          |       | フレームシフト型 |        |        |  |
|              |                                     |                | TA1535         | TA100 | TA98     | TA1537 | TA1538 |  |
| 対照<br>(DMSO) | —                                   | —              |                |       |          |        |        |  |
| 検体           | 3.3                                 | —              |                |       |          |        |        |  |
|              | 10                                  | —              |                |       |          |        |        |  |
|              | 33                                  | —              |                |       |          |        |        |  |
|              | 100                                 | —              |                |       |          |        |        |  |
|              | 333                                 | —              |                |       |          |        |        |  |
| 対照<br>(DMSO) | —                                   | +              |                |       |          |        |        |  |
| 検体           | 3.3                                 | +              |                |       |          |        |        |  |
|              | 10                                  | +              |                |       |          |        |        |  |
|              | 33                                  | +              |                |       |          |        |        |  |
|              | 100                                 | +              |                |       |          |        |        |  |
|              | 333                                 | +              |                |       |          |        |        |  |
|              | 1000                                | +              |                |       |          |        |        |  |
| 陽性<br>対照     | SA                                  | 1.0            | —              |       |          |        |        |  |
|              | 2-NF                                | 1.0            | —              |       |          |        |        |  |
|              | 9AA                                 | 75             | —              |       |          |        |        |  |
|              | 2AA                                 | 1.0            | +              |       |          |        |        |  |

表中の数値はプレート当たり変異体数、( )の数値は3反復の平均値。

(2) L5178Y/TK<sup>+/+</sup>マウスリンホーマ細胞を用いた

代謝物 B の変異原性試験

(資料 T-43)

検体の由来:

検体の純度:

試験方法 : L5178Y/TK<sup>+/+</sup>マウスリンホーマ累代培養細胞を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系(S-9 Mix)存在下および非存在下で、Clive および Spector の方法にしたがって変異原性を検定した。

検体は DMSO に溶解して使用した。予備的に行った細胞毒性試験結果より、100%の細胞毒性を示した濃度をもとに、代謝活性化系非存在下では 500 $\mu$ g/ml を、また代謝活性化系存在下では 100 $\mu$ g/ml を最高濃度とした。それぞれの試験濃度は、10~500 $\mu$ g/ml (代謝活性化系非存在下) および 10~100 $\mu$ g/ml (代謝活性化系存在下) とした。試験は、2 連制とし、2 回行った。

試験結果 : 結果を次頁の表に示す。

1 回目の試験においては、代謝活性化系非存在下 (10~200 $\mu$ g/ml) および存在下 (50~90 $\mu$ g/ml) でいずれも検体による突然変異コロニーの増加はみられず、その時の培養細胞の総増殖率は 98~4% およびで 92~7% であった。

2 回の試験においても代謝活性化系非存在下 (50~300 $\mu$ g/ml) および存在下 (50~90 $\mu$ g/ml) でいずれも検体による突然変異コロニーの増加はみられず、その時の培養細胞の総増殖率は 90~4% およびで 105~28% であった。

いずれの試験においても、陽性対照として用いたエチルメタンサルフォナート (EMS) および 7, 12-ジメチルベンズ(a)アントラセン(7, 12-DMBA) では明瞭な突然変異コロニーの増加が認められた。

以上の結果から、検体は代謝活性化系を含む本試験条件下で L5178Y/TK<sup>+/+</sup>マウスリンホーマ累代培養細胞に対して突然変異誘発性を有さないものと判断される。

1 回目試験

| 薬物        | 濃度<br>( $\mu\text{g/ml}$ ) | S-9 Mix の<br>有無 | 突然変異コロニーの<br>発現頻度 (A) | 突然変異コロニーの<br>誘導頻度 (B) | 総増殖率<br>(%) |   |
|-----------|----------------------------|-----------------|-----------------------|-----------------------|-------------|---|
| 検体        | 200                        | —               |                       |                       |             |   |
|           | 150                        | —               |                       |                       |             |   |
|           | 100                        | —               |                       |                       |             |   |
|           | 50                         | —               |                       |                       |             |   |
|           | 10                         | —               |                       |                       |             |   |
| 対照 (DMSO) | —                          | —               |                       |                       |             |   |
| 検体        | 90                         | +               |                       |                       |             |   |
|           | 80                         | +               |                       |                       |             |   |
|           | 70                         | +               |                       |                       |             |   |
|           | 60                         | +               |                       |                       |             |   |
|           | 50                         | +               |                       |                       |             |   |
| 対照 (DMSO) | —                          | +               |                       |                       |             |   |
| 陽性<br>対照  | EMS                        | 0.5             |                       |                       |             | — |
|           |                            | 0.25            |                       |                       |             | — |
| 陽性<br>対照  | 7, 12-DMBA                 | 5.0             |                       |                       |             | + |
|           |                            | 2.5             |                       |                       |             | + |
| 対照 (DMSO) | —                          | —               |                       |                       |             |   |
| 対照 (DMSO) | —                          | +               |                       |                       |             |   |

2 回目試験

| 薬物        | 濃度<br>( $\mu\text{g/ml}$ ) | S-9 Mix の<br>有無 | 突然変異コロニーの<br>発現頻度 (A) | 突然変異コロニーの<br>誘導頻度 (B) | 総増殖率<br>(%) |   |
|-----------|----------------------------|-----------------|-----------------------|-----------------------|-------------|---|
| 検体        | 300                        | —               |                       |                       |             |   |
|           | 200                        | —               |                       |                       |             |   |
|           | 150                        | —               |                       |                       |             |   |
|           | 100                        | —               |                       |                       |             |   |
|           | 50                         | —               |                       |                       |             |   |
| 対照 (DMSO) | —                          | —               |                       |                       |             |   |
| 検体        | 90                         | +               |                       |                       |             |   |
|           | 80                         | +               |                       |                       |             |   |
|           | 70                         | +               |                       |                       |             |   |
|           | 60                         | +               |                       |                       |             |   |
|           | 50                         | +               |                       |                       |             |   |
| 対照 (DMSO) | —                          | +               |                       |                       |             |   |
| 陽性<br>対照  | EMS                        | 0.5             |                       |                       |             | — |
|           |                            | 0.25            |                       |                       |             | — |
| 陽性<br>対照  | 7, 12-DMBA                 | 5.0             |                       |                       |             | + |
|           |                            | 2.5             |                       |                       |             | + |
| 対照 (DMSO) | —                          | —               |                       |                       |             |   |
| 対照 (DMSO) | —                          | +               |                       |                       |             |   |

突然変異コロニー発現頻度 (A) / 生存細胞  $10^6$  個

= トリフルオロチミジン (TFT) 処理群の平均コロニー数 / 溶媒対照の平均コロニー数  $\times$  200

突然変異コロニー誘導頻度 (B) / 生存細胞  $10^6$  個 = A - 溶媒対照の平均コロニー数

総増殖率 (%) = 細胞懸濁液の増殖率 (%)  $\times$  クローニング細胞増殖率 (%) / 100

表中の数値はプレート当たり、( ) の数値は平均値。

(3) 細菌を用いた代謝物 E の復帰突然変異試験

(資料 T-48)

検体の純度：

試験方法 : ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 及び TA1538 株) 及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* (WP2uvrA) を用い、ラット肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) 存在下及び非存在下で Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。

検体は DMSO に溶解して使用した。サルモネラ菌株 TA100 及び大腸菌 WP2uvrA 株を用いて 0.15~5000µg/プレート の 10 濃度について細胞毒性試験を実施したところ、S-9 Mix の有無に関らず細胞毒性はいずれの濃度でも観察されなかった。従って、用量設定試験及び本試験ともに 50~5000µg/プレート の 5 濃度で実施した。用量設定試験及び本試験ともに、3 反復で行った。

試験結果 : 用量設定試験及び本試験の結果を次頁以降に表示する。

用量設定試験及び本試験ともに、S-9 Mix の有無に関係なく、最高濃度 5000µg/プレート でも、検体は試験したいずれの菌株に対しても復帰変異コロニー数の増加を示さなかった。

一方、陽性対照として用いた N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン (ENNG)、9-アミノアクリジン (9-AA)、4-ニトロキノリン-1-オキシド (4-NQO)、2-アミノアントラセン (2AA) 及びベンゾ (a) ピレン (BP) では全ての検定菌株で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、代謝物 E は代謝活性化系を含む本試験条件下で復帰変異誘発性を有さないものと判断される。

用量設定試験の結果

(表中の数値は3反復の平均値)

| 薬物            | 濃度<br>( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ ) | S9 Mix の<br>有無            | 復帰変異コロニー数/プレート |        |                      |          |        |  |
|---------------|-------------------------------------|---------------------------|----------------|--------|----------------------|----------|--------|--|
|               |                                     |                           | 塩基置換型          |        |                      | フレームシフト型 |        |  |
|               |                                     |                           | TA100          | TA1535 | WP2uvrA <sup>-</sup> | TA98     | TA1537 |  |
| 対照<br>(DMSO)  | —                                   | —                         |                |        |                      |          |        |  |
| 検体<br>(代謝物 E) | 50                                  | —                         |                |        |                      |          |        |  |
|               | 150                                 | —                         |                |        |                      |          |        |  |
|               | 500                                 | —                         |                |        |                      |          |        |  |
|               | 1500                                | —                         |                |        |                      |          |        |  |
|               | 5000                                | —                         |                |        |                      |          |        |  |
| 対照<br>(DMSO)  | —                                   | +                         |                |        |                      |          |        |  |
| 検体<br>(代謝物 E) | 50                                  | +                         |                |        |                      |          |        |  |
|               | 150                                 | +                         |                |        |                      |          |        |  |
|               | 500                                 | +                         |                |        |                      |          |        |  |
|               | 1500                                | +                         |                |        |                      |          |        |  |
|               | 5000                                | +                         |                |        |                      |          |        |  |
| 陽性<br>対照      | [-]S9 Mix                           | 略称                        |                |        |                      |          |        |  |
|               |                                     | $\mu\text{g}/\text{プレート}$ |                |        |                      |          |        |  |
|               |                                     | コロニー数/プレート                |                |        |                      |          |        |  |
|               | [+]S9 Mix                           | 略称                        |                |        |                      |          |        |  |
|               |                                     | $\mu\text{g}/\text{プレート}$ |                |        |                      |          |        |  |
|               |                                     | コロニー数/プレート                |                |        |                      |          |        |  |

陽性対照の略称と名称

ENNG : N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン  
 9AA : 9-アミノアクリジン  
 4NQO : 4-ニトロキノリン-1-オキシド  
 2AA : 2-アミノアントラセン  
 BP : ベンゾ(a)ピレン

本試験の結果

(表中の数値は3反復の平均値)

| 薬物            | 濃度<br>( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ ) | S9 Mix の<br>有無            | 復帰変異コロニー数/プレート |        |              |          |        |
|---------------|-------------------------------------|---------------------------|----------------|--------|--------------|----------|--------|
|               |                                     |                           | 塩基置換型          |        |              | フレームシフト型 |        |
|               |                                     |                           | TA100          | TA1535 | WP2 $uvrA^-$ | TA98     | TA1537 |
| 対照<br>(DMSO)  | —                                   | —                         |                |        |              |          |        |
| 検体<br>(代謝物 E) | 50                                  | —                         |                |        |              |          |        |
|               | 150                                 | —                         |                |        |              |          |        |
|               | 500                                 | —                         |                |        |              |          |        |
|               | 1500                                | —                         |                |        |              |          |        |
|               | 5000                                | —                         |                |        |              |          |        |
| 対照<br>(DMSO)  | —                                   | +                         |                |        |              |          |        |
| 検体<br>(代謝物 E) | 50                                  | +                         |                |        |              |          |        |
|               | 150                                 | +                         |                |        |              |          |        |
|               | 500                                 | +                         |                |        |              |          |        |
|               | 1500                                | +                         |                |        |              |          |        |
|               | 5000                                | +                         |                |        |              |          |        |
| 陽性<br>対照      | [—]S9 Mix                           | 略称                        |                |        |              |          |        |
|               |                                     | $\mu\text{g}/\text{プレート}$ |                |        |              |          |        |
|               |                                     | コロニー数/プレート                |                |        |              |          |        |
|               | [+]S9 Mix                           | 略称                        |                |        |              |          |        |
|               |                                     | $\mu\text{g}/\text{プレート}$ |                |        |              |          |        |
|               |                                     | コロニー数/プレート                |                |        |              |          |        |

\* : バックグラウンドロウンの部分的欠損

陽性対照の略称と名称

ENNG : N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン

9AA : 9-アミノアクリジン

4NQO : 4-ニトロキノリン-1-オキシド

2AA : 2-アミノアントラセン

BP : ベンゾ(a)ピレン

(4) 細菌を用いた代謝物 F の復帰突然変異試験

(資料 T-47)

検体の純度：

試験方法：ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 及び TA1538 株) 及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* (WP2uvrA) を用い、ラット肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) 存在下及び非存在下で Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。

検体は DMSO に溶解して使用した。サルモネラ菌株 TA100 及び大腸菌 WP2uvrA 株を用いて 0.15~5000µg/プレート の 10 濃度について細胞毒性試験を実施したところ、S-9 Mix の有無に関らず細胞毒性はいずれの濃度でも観察されなかった。従って、用量設定試験及び本試験ともに 50~5000µg/プレート の 5 濃度で実施した。用量設定試験及び本試験ともに、3 反復で行った。

試験結果：用量設定試験及び本試験の結果を次頁以降に表示する。

用量設定試験及び本試験ともに、S-9 Mix の有無に関係なく、最高濃度 5000µg/プレート でも、検体は試験したいずれの菌株に対しても復帰変異コロニー数の増加を示さなかった。

一方、陽性対照として用いた N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン (ENNG)、9-アミノアクリジン (9-AA)、4-ニトロキノリン-1-オキシド (4-NQO)、2-アミノアントラセン (2AA) 及びベンゾ (a) ピレン (BP) では全ての検定菌株で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、代謝物 F は代謝活性化系を含む本試験条件下で復帰変異誘発性を有さないものと判断される。

用量設定試験の結果

(表中の数値は3反復の平均値)

| 薬物            | 濃度<br>( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ ) | S9 Mix の<br>有無            | 復帰変異コロニー数/プレート |        |                      |          |        |  |  |
|---------------|-------------------------------------|---------------------------|----------------|--------|----------------------|----------|--------|--|--|
|               |                                     |                           | 塩基置換型          |        |                      | フレームシフト型 |        |  |  |
|               |                                     |                           | TA100          | TA1535 | WP2uvrA <sup>-</sup> | TA98     | TA1537 |  |  |
| 対照<br>(DMSO)  | —                                   | —                         |                |        |                      |          |        |  |  |
| 検体<br>(代謝物 F) | 50                                  | —                         |                |        |                      |          |        |  |  |
|               | 150                                 | —                         |                |        |                      |          |        |  |  |
|               | 500                                 | —                         |                |        |                      |          |        |  |  |
|               | 1500                                | —                         |                |        |                      |          |        |  |  |
|               | 5000                                | —                         |                |        |                      |          |        |  |  |
| 対照<br>(DMSO)  | —                                   | +                         |                |        |                      |          |        |  |  |
| 検体<br>(代謝物 F) | 50                                  | +                         |                |        |                      |          |        |  |  |
|               | 150                                 | +                         |                |        |                      |          |        |  |  |
|               | 500                                 | +                         |                |        |                      |          |        |  |  |
|               | 1500                                | +                         |                |        |                      |          |        |  |  |
|               | 5000                                | +                         |                |        |                      |          |        |  |  |
| 陽性<br>対照      | [-]S9 Mix                           | 略称                        |                |        |                      |          |        |  |  |
|               |                                     | $\mu\text{g}/\text{プレート}$ |                |        |                      |          |        |  |  |
|               |                                     | コロニー数/プレート                |                |        |                      |          |        |  |  |
|               | [+]S9 Mix                           | 略称                        |                |        |                      |          |        |  |  |
|               |                                     | $\mu\text{g}/\text{プレート}$ |                |        |                      |          |        |  |  |
|               |                                     | コロニー数/プレート                |                |        |                      |          |        |  |  |

陽性対照の略称と名称

- ENNG : N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン
- 9AA : 9-アミノアクリジン
- 4NQO : 4-ニトロキノリン-1-オキシド
- 2AA : 2-アミノアントラセン
- BP : ベンゾ(a)ピレン



本試験の結果

(表中の数値は3反復の平均値)

| 薬物            | 濃度<br>( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ ) | S9 Mix の<br>有無            | 復帰変異コロニー数/プレート |        |                      |          |        |
|---------------|-------------------------------------|---------------------------|----------------|--------|----------------------|----------|--------|
|               |                                     |                           | 塩基置換型          |        |                      | フレームシフト型 |        |
|               |                                     |                           | TA100          | TA1535 | WP2uvrA <sup>-</sup> | TA98     | TA1537 |
| 対照<br>(DMSO)  | —                                   | —                         |                |        |                      |          |        |
| 検体<br>(代謝物 F) | 50                                  | —                         |                |        |                      |          |        |
|               | 150                                 | —                         |                |        |                      |          |        |
|               | 500                                 | —                         |                |        |                      |          |        |
|               | 1500                                | —                         |                |        |                      |          |        |
|               | 5000                                | —                         |                |        |                      |          |        |
| 対照<br>(DMSO)  | —                                   | +                         |                |        |                      |          |        |
| 検体<br>(代謝物 F) | 50                                  | +                         |                |        |                      |          |        |
|               | 150                                 | +                         |                |        |                      |          |        |
|               | 500                                 | +                         |                |        |                      |          |        |
|               | 1500                                | +                         |                |        |                      |          |        |
|               | 5000                                | +                         |                |        |                      |          |        |
| 陽性<br>対照      | [-]S9 Mix                           | 略称                        |                |        |                      |          |        |
|               |                                     | $\mu\text{g}/\text{プレート}$ |                |        |                      |          |        |
|               |                                     | コロニー数/プレート                |                |        |                      |          |        |
|               | [+]S9 Mix                           | 略称                        |                |        |                      |          |        |
|               |                                     | $\mu\text{g}/\text{プレート}$ |                |        |                      |          |        |
|               |                                     | コロニー数/プレート                |                |        |                      |          |        |

陽性対照の略称と名称

- ENNG : N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン
- 9AA : 9-アミノアクリジン
- 4NQO : 4-ニトロキノリン-1-オキシド
- 2AA : 2-アミノアントラセン
- BP : ベンゾ(a)ピレン

(5) 細菌を用いた代謝物Hの復帰突然変異試験

(資料 T-46)

検体の純度：

試験方法：ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 及び TA1538 株) 及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* (WP2uvrA) を用い、ラット肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) 存在下及び非存在下で Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。

検体は DMSO に溶解して使用した。サルモネラ菌株 TA100 及び大腸菌 WP2uvrA 株を用いて 0.15~5000µg/プレート の 10 濃度について細胞毒性試験を実施したところ、S-9 Mix の有無に関らず細胞毒性はいずれの濃度でも観察されなかった。従って、用量設定試験及び本試験ともに 50~5000µg/プレート の 5 濃度で実施した。用量設定試験及び本試験ともに、3 反復で行った。

試験結果：用量設定試験及び本試験の結果を次頁以降に表示する。

用量設定試験及び本試験ともに、S-9 Mix の有無に関係なく、最高濃度 5000µg/プレートでも、検体は試験したいずれの菌株に対しても復帰変異コロニー数の増加を示さなかった。

一方、陽性対照として用いた N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン (ENNG)、9-アミノアクリジン (9-AA)、4-ニトロキノリン-1-オキシド (4-NQO)、2-アミノアントラセン (2AA) 及びベンゾ (a) ピレン (BP) では全ての検定菌株で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、代謝物 H は代謝活性化系を含む本試験条件下で復帰変異誘発性を有さないものと判断される。

用量設定試験の結果

(表中の数値は3反復の平均値)

| 薬物            | 濃度<br>( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ ) | S9 Mix の<br>有無            | 復帰変異コロニー数/プレート |        |              |          |        |
|---------------|-------------------------------------|---------------------------|----------------|--------|--------------|----------|--------|
|               |                                     |                           | 塩基置換型          |        |              | フレームシフト型 |        |
|               |                                     |                           | TA100          | TA1535 | WP2 $uvrA^-$ | TA98     | TA1537 |
| 対照<br>(DMSO)  | —                                   | —                         |                |        |              |          |        |
| 検体<br>(代謝物 H) | 50                                  | —                         |                |        |              |          |        |
|               | 150                                 | —                         |                |        |              |          |        |
|               | 500                                 | —                         |                |        |              |          |        |
|               | 1500                                | —                         |                |        |              |          |        |
|               | 5000                                | —                         |                |        |              |          |        |
| 対照<br>(DMSO)  | —                                   | +                         |                |        |              |          |        |
| 検体<br>(代謝物 H) | 50                                  | +                         |                |        |              |          |        |
|               | 150                                 | +                         |                |        |              |          |        |
|               | 500                                 | +                         |                |        |              |          |        |
|               | 1500                                | +                         |                |        |              |          |        |
|               | 5000                                | +                         |                |        |              |          |        |
| 陽性<br>対照      | [-]S9 Mix                           | 略称                        |                |        |              |          |        |
|               |                                     | $\mu\text{g}/\text{プレート}$ |                |        |              |          |        |
|               |                                     | コロニー数/プレート                |                |        |              |          |        |
|               | [+]S9 Mix                           | 略称                        |                |        |              |          |        |
|               |                                     | $\mu\text{g}/\text{プレート}$ |                |        |              |          |        |
|               |                                     | コロニー数/プレート                |                |        |              |          |        |

陽性対照の略称と名称

- ENNG : N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン
- 9AA : 9-アミノアクリジン
- 4NQO : 4-ニトロキノリン-1-オキシド
- 2AA : 2-アミノアントラセン
- BP : ベンゾ(a)ピレン

本試験の結果

(表中の数値は3反復の平均値)

| 薬物            | 濃度<br>( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ ) | S9 Mix の<br>有無            | 復帰変異コロニー数/プレート |        |         |          |        |
|---------------|-------------------------------------|---------------------------|----------------|--------|---------|----------|--------|
|               |                                     |                           | 塩基置換型          |        |         | フレームシフト型 |        |
|               |                                     |                           | TA100          | TA1535 | WP2uvrA | TA98     | TA1537 |
| 対照<br>(DMSO)  | —                                   | —                         |                |        |         |          |        |
| 検体<br>(代謝物 H) | 50                                  | —                         |                |        |         |          |        |
|               | 150                                 | —                         |                |        |         |          |        |
|               | 500                                 | —                         |                |        |         |          |        |
|               | 1500                                | —                         |                |        |         |          |        |
|               | 5000                                | —                         |                |        |         |          |        |
| 対照<br>(DMSO)  | —                                   | +                         |                |        |         |          |        |
| 検体<br>(代謝物 H) | 50                                  | +                         |                |        |         |          |        |
|               | 150                                 | +                         |                |        |         |          |        |
|               | 500                                 | +                         |                |        |         |          |        |
|               | 1500                                | +                         |                |        |         |          |        |
|               | 5000                                | +                         |                |        |         |          |        |
| 陽性<br>対照      | [-]S9 Mix                           | 略称                        |                |        |         |          |        |
|               |                                     | $\mu\text{g}/\text{プレート}$ |                |        |         |          |        |
|               |                                     | コロニー数/プレート                |                |        |         |          |        |
|               | [+]S9 Mix                           | 略称                        |                |        |         |          |        |
|               |                                     | $\mu\text{g}/\text{プレート}$ |                |        |         |          |        |
|               |                                     | コロニー数/プレート                |                |        |         |          |        |

陽性対照の略称と名称

- ENNG : N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン
- 9AA : 9-アミノアクリジン
- 4NQO : 4-ニトロキノリン-1-オキシド
- 2AA : 2-アミノアントラセン
- BP : ベンゾ(a)ピレン

### 3. 製剤

#### 1) 30%水和剤

##### (1) 急性毒性

#### ①ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 T-44)

検 体：30%水和剤

供試動物：SD系ラット、体重；雄 176~230g、雌 158~190g、

1 群雌雄各 5 匹

観察期間：14 日

投与方法：検体を蒸留水で 50%W/V に希釈し、約 24 時間絶食させたラットに強制経口投与した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を 14 日間観察した。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(g/kg)                            | 0.464、1.00、2.15、4.64、10.0                              |
| LD <sub>50</sub> (g/kg)<br>(95%信頼限界) | 雄 ≥ 5.84<br>(3.43 - 9.95)      雌 5.84<br>(4.30 - 7.94) |
| 死亡開始時間<br>及び終了時間                     | 2 日<br>7 日   |
| 症状発現及び<br>消失時間                       | 1 日<br>12 日  |
| 死亡例の認められなかった<br>最高投与量 (g/kg)         | 2.15   |

中毒症状は、雌雄に関係なく下痢、立毛、抑うつ、るい瘦、流涎、正向反射減弱、被毛の汚れ、鼻周辺の血性様汚染等が観察された。

剖見では肺・腎・副腎の充血、斑状肝・脾、胃拡張、刺激を受けた胃腸管の発赤（腫脹）・又は腹膜壁の発赤腫脹等が認められた。

②マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 T-45)

検 体：30%水和剤

供試動物：CD-1系マウス、6週齢、体重20~30g、

1群雌雄各5匹

観察期間：14日間

投与方法：検体を純水で希釈して、投与前約4時間絶食させたマウスに、1回強制経口投与した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。体重は投与直前、投与後8及び14日、及び死亡発見時に測定した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について、肉眼的病理検査を行った。

結 果：

| 投与方法                                  | 経 口                    |          |
|---------------------------------------|------------------------|----------|
|                                       | 雄                      | 雌        |
| 投与量 (mg/kg)                           | 4200, 5000, 6000, 7200 |          |
| LD <sub>50</sub> (mg/kg)<br>(95%信頼限界) | >7200                  |          |
| 死亡開始及び<br>終了時間                        | 2日<br>12日              | 2日<br>8日 |
| 症状発現及び<br>消失時間                        | 1日<br>9日               |          |
| 死亡例の認められなかった<br>最高投与量 (mg/kg)         | —                      | 4200     |

中毒症状としては、雌雄に関係なく排便量の減少及び自発運動の低下、姿勢異常及び呼吸困難が認められた。

体重推移では、各検体投与群で体重の減少が認められた。

解剖所見では、死亡マウスで胃粘膜の糜爛、肥厚もしくは病巣腿色性組織及び胸腔内の液体の貯留を伴う肺のうっ血が認められた。

③ウサギにおける急性経皮毒性試験

(資料 T-46)

検 体：30%水和剤

供試動物：ニュージーランド白色種ウサギ、体重 2.4~2.8 kg、1群4匹

観察期間：14日間

投与方法：検体を水で湿らせ、刈毛した腹部皮膚（半数に擦過傷を付けた）に塗布した。

24時間適用後、適用部位を水道水で洗浄した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を実施した。

結 果：

| 投与方法                         | 経口                  |
|------------------------------|---------------------|
| 投与量 (g/kg)                   | 0.316、1.0、3.17、10.0 |
| LD <sub>50</sub> (g/kg)      | >10.0               |
| 死亡開始時間<br>及び終了時間             | 死亡例なし               |
| 症状発現及び<br>消失時間               | 1日<br>14日           |
| 死亡例の認められなかった<br>最高投与量 (g/kg) | 10.0                |

中毒症状としては雌雄に関係なく活動亢進が、塗布部位において紅斑、浮腫、腿色及び筋緊張低下が、続いて肥厚、革質化、裂傷、膿疱及び落屑が観察された。肉眼的病理検査では検体の影響によると思われる所見は認められなかった。

④ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 T-47)

検 体：30%水和剤

供試動物：SD系ラット、体重：175～285g、1群雌雄各5匹

観察期間：14日間

暴露方法：検体をスピニングワイヤーディスクを用いてダストを発生させ、検体1.2gが1時間で放出されるように制御して供給し、1時間全身暴露した。

観察項目：暴露中及び暴露後14日間、中毒症状及び生死を観察した。

試験終了時の全生存動物につき、肉眼的病理検査を実施した。

結 果：

|   |          |
|---|----------|
| 投与方法  | 吸入       |
| 設定濃度 (g/m <sup>3</sup> )                          | 2        |
| 測定濃度  | 測定せず     |
| 粒子径   | 測定せず     |
| チャンバー容積 (L)                                       | 135      |
| 通気量 (L/分)   | 10       |
| LC <sub>50</sub> (g/m <sup>3</sup> )<br>(95%信頼限界) | 雄雌共に >2  |
| 死亡開始時間<br>及び終了時間                                  | 死亡例なし    |
| 症状発現及び<br>消失時間                                    | 直後<br>1日 |
| 死亡例の認められなかった<br>最高投与量 (g/m <sup>3</sup> )         | 2        |

雌雄に関係なく鼻汁が認められたが、中毒症状は認められなかった



(2) 皮膚及び眼に対する刺激性

①ヒトに対する皮膚刺激性試験

(資料 T-48)

検 体： 日本製 30%水和剤  
社製 30%水和剤  
日本製 57%乳剤  
社製 57%乳剤

供試動物： 白人成人男女2名

観察期間： 7日間

投与方法： 日本製及び社製の水和剤及び乳剤（合計4種類）を用い、有効成分として2%の懸濁液を十分含浸させた直径1cm、厚さ0.5mmのディスクを前腕屈筋面に貼付適用した。24時間後ディスクを除去して適用部の皮膚を観察した。

観察項目： 貼付除去後、適用部位の刺激性（浮腫、紅斑）の程度を除去後1～7日間観察した。

結 果： 観察された刺激性の程度は次表のとおりである。

| 観察項目             | 最高評点 | 30%水和剤 |     | 57%乳剤 |    |
|------------------|------|--------|-----|-------|----|
|                  |      | 日本製    | 社製  | 日本製   | 社製 |
| 刺激性の程度<br>(4人平均) | 4    | 0.4    | 0.3 | 1.6   | 2  |

注) 刺激性の程度は次の判定基準で採点した。

- 0: 反応なし
- +: 反応はあるが1より弱い
- 1: 適用部位の皮膚に紅斑
- 2: 適用部位の皮膚に紅斑及び浮腫
- 3: 適用部位の皮膚に紅斑、浮腫、丘疹及び少数の小水疱
- 4: 適用部位の皮膚に紅斑、浮腫、丘疹及び少数の小水疱、時には潰瘍形成

水和剤に対する反応は貼付除去後96時間以内に消失したが、乳剤に対する反応は貼付除去後7日でもなお明瞭であった。

以上の結果から、有効成分として2%懸濁液をヒト皮膚に貼付したとき、水和剤はわずかに刺激性を生ずる原因になると考えられる。乳剤は強い刺激性を示した。

なお、同一剤型では、日本製及び社製を問わず刺激性に差は認められなかった。

②ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 T-49)

検 体 : 30%水和剤

供試動物 : 若齢成獣白色ウサギ、1群6匹

観察期間 : 7日間

投与方法 : 検体 0.1 ml を直接1眼に投与し、投与後の洗眼はしなかった。

観察項目 : 投与後 24、48、72 時間及び7 日後に Draize 法に従って角膜、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を次表に示した。

| 観 察 項 目        |         | 最高<br>評点* | 投 与 後 時 間 |       |       |      |
|----------------|---------|-----------|-----------|-------|-------|------|
|                |         |           | 24 時間     | 48 時間 | 72 時間 | 7 日  |
| 非洗眼群<br>(6匹平均) | 角 膜 程 度 | 4         | 0.8       | 1.2   | 1.2   | 0.8  |
|                | 混 濁 面 積 | 4         | 3.3       | 3.3   | 3.2   | 3.3  |
|                | 虹 彩     | 2         | 1.0       | 1.0   | 1.0   | 1.0  |
|                | 結 膜 発 赤 | 3         | 2.5       | 2.8   | 3.0   | 3.0  |
|                | 浮 腫     | 4         | 3.2       | 3.8   | 4.0   | 4.0  |
|                | 分 泌 物   | 3         | 2.8       | 2.8   | 2.8   | 2.8  |
| 合 計**          |         | 110       | 38.7      | 47.3  | 46.3  | 41.3 |

\* : 判定基準の最高評点、\*\* : Draize 法による評価点。

5 例に角膜混濁が、全 6 例に虹彩への影響及び結膜発赤、浮腫及び分泌が観察された。これらの影響は投与 7 日後まで継続した。

以上の結果から、30%水和剤はウサギの眼粘膜に対して強度の刺激性があるものと考えられた。

### (3) 皮膚感作性

#### ①モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 T-50)

検 体：30%水和剤

供試動物：Hartley 系モルモット、体重：251~300g

1 群雌雄各 5 匹 (ただし、陽性対照群は 1 群雌雄各 2 匹)

試験期間：

試験方法：Buehler の変法に従って実施した。

用量設定根拠：

感 作；80%エタノールを用いて調製した検体の 0.63%溶液 0.5ml を週 1 回計 3 回、動物の左上側腹部に塗付し、6 時間閉塞した。陽性対照には、80%エタノールを用いて調製した DNCB の 0.1 %溶液 0.5ml を同様に閉塞貼付した。陰性対照群は無処置とした。

惹 起；最終感作の 2 週間後に検体の 0.31%アセトン溶液 0.5ml を右下側腹部の無処理皮膚に塗付し、6 時間閉塞した。陽性対照として、DNCB の 0.05%アセトン溶液を用いた。陰性対照群の動物には、検体処理群の最終感作処理後 15 日目に検体の 0.31%アセトン溶液を塗付した。

観察項目：

皮膚の刺激反応；各感作処理 24 時間後及び惹起処理 24 及び 48 時間後に Draize 法に従って、処理部位の紅斑及び浮腫の有無を検査した。検体処理群の動物で、陰性対照群の最高評点を超える個体が認められた場合、検体は皮膚感作性を有すると判断した。

一般状態及び生死；処理後約 1 時間毎に動物の一般状態を観察し、1 日 2 回生死を観察し

た。

体重測定；試験開始前及び試験終了時に測定した。

結果：結果を次表に示した。

| 群        |              |               | 供試動物数 | 感作反応動物数 |   |   |   |        |   |   |   | 判定 |   |    |   |   |   |   |    |
|----------|--------------|---------------|-------|---------|---|---|---|--------|---|---|---|----|---|----|---|---|---|---|----|
|          |              |               |       | 紅斑      |   |   |   | 浮腫     |   |   |   |    |   |    |   |   |   |   |    |
| 感作       | 惹起           | 検体            | 計     | 24 時間後  |   |   |   | 48 時間後 |   |   |   |    |   |    |   |   |   |   |    |
|          |              |               |       | 評点      |   |   |   | 評点     |   |   |   |    |   |    |   |   |   |   |    |
|          |              |               |       | 0       | 1 | 2 | 3 | 4      | 0 | 1 | 2 | 3  | 4 |    |   |   |   |   |    |
| 陰性<br>対照 | 無<br>処置      | 0.31%<br>検体   | 雄 5   | 3       | 2 | 0 | 0 | 0      | 4 | 1 | 0 | 0  | 0 | 5  | 0 | 0 | 0 | 0 | 陰性 |
|          |              |               | 雌 5   | 4       | 1 | 0 | 0 | 0      | 4 | 1 | 0 | 0  | 0 | 5  | 0 | 0 | 0 | 0 |    |
|          |              |               | 計 10  | 7       | 3 | 0 | 0 | 0      | 8 | 2 | 0 | 0  | 0 | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 |    |
| 検体<br>処理 | 0.63%<br>検体  | 0.31%<br>検体   | 雄 5   | 4       | 1 | 0 | 0 | 0      | 4 | 1 | 0 | 0  | 0 | 5  | 0 | 0 | 0 | 0 | 陰性 |
|          |              |               | 雌 5   | 3       | 2 | 0 | 0 | 0      | 3 | 2 | 0 | 0  | 0 | 5  | 0 | 0 | 0 | 0 |    |
|          |              |               | 計 10  | 7       | 3 | 0 | 0 | 0      | 7 | 3 | 0 | 0  | 0 | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 |    |
| 陽性<br>対照 | 0.1%<br>DNCB | 0.05%<br>DNCB | 雄 2   | 0       | 0 | 2 | 0 | 0      | 0 | 1 | 1 | 0  | 0 | 2  | 0 | 0 | 0 | 0 | 陽性 |
|          |              |               | 雌 2   | 0       | 0 | 2 | 0 | 0      | 0 | 2 | 0 | 0  | 0 | 2  | 0 | 0 | 0 | 0 |    |
|          |              |               | 計 4   | 0       | 0 | 4 | 0 | 0      | 0 | 3 | 1 | 0  | 0 | 4  | 0 | 0 | 0 | 0 |    |

検体投与群においては、顕著な皮膚反応は認められなかった。

一方、陽性対照群においては明瞭な紅斑が認められた。

以上の結果から、オマイト水和剤の皮膚感作性は、陰性であると判断する。

(4) 亜急性毒性

①ウサギを用いた亜急性経皮毒性試験

(資料 T-51)

検 体：30%水和剤

供試動物：ニュージーランド白色種ウサギ、若齢成獣、体重：1.9 - 2.8kg

対照群：雌雄各5匹、 検体投与群：1群雌雄各10匹

試験期間：3週間

投与方法：動物の刈毛した正常または擦過腹部皮膚に検体を塗布しガーゼで覆い、テープで固定した。塗布は1週間に5回、試験期間は3週間とした。いずれも適用6-8時間後検体を水道水で除去した。1回の適用容量は1.0ml/kgで、投与用量は3.6mg/kg（実用濃度0.36%）および36mg/kg（実用濃度の10倍の3.6%）とした。

観察・検査項目および結果：

一般状態および死亡率；試験期間中毎日観察した。

3.6および36mg/kg 擦過および正常皮膚群ともに沈静、呼吸困難、鼻分泌物、衰弱、正方向および接地反射の抑制が認められた。症状発現時間および死亡率を次表に示した。

| 群      |          | 症状発現時間 | 死亡率<br>雄 雌 | 死亡開始および<br>終了時間(日) |
|--------|----------|--------|------------|--------------------|
| 対 照    |          | 第2週    |            |                    |
| 検<br>体 | 3.6mg/kg | 擦過皮膚   | 第2週        |                    |
|        |          | 正常皮膚   | 第2週        |                    |
|        | 36mg/kg  | 擦過皮膚   | 第2週        |                    |
|        |          | 正常皮膚   | 第2週        |                    |

体重変化；週1回測定した。

3.6mg/kgの擦過皮膚群および36mg/kgの擦過および正常皮膚群に体重の減少が観察された。また、3.6mg/kgの正常皮膚群の1例に軽度の体重減少が観察された。次表に結果を示す。

| 群      |                       | 体 重 (g) |      |      |      |     |
|--------|-----------------------|---------|------|------|------|-----|
|        |                       | 第1週     | 第2週  | 第3週  | 終了時  | 増加量 |
| 対 照    |                       | 2456    | 2465 | 2588 | 2663 | 207 |
| 検<br>体 | 3.6mg/kg 擦過皮膚<br>正常皮膚 |         |      |      |      |     |
|        | 36mg/kg 擦過皮膚<br>正常皮膚  |         |      |      |      |     |

\* 死亡動物を除く

肉眼的病理検査；途中死亡例および試験終了時に全供試動物について剖検を行い、主要組織および臓器について肉眼的病理検査を実施した。

肺の明あるいは暗赤色化、肝の暗調化、腎髄質の暗調化および皮膚の小窩胃粘膜の腿色が認められたが検体の作用と明らかに関連づけられるような変化は観察されなかった。

皮膚に対する作用；皮膚刺激性の肉眼的徴候は、各適用週の休息期間の2日目を除き試験期間中毎日観察した。

3.6および36mg/kg群ともに中等度の紅斑が全期間を通じ、軽度ないし中等度の浮腫が第1～2週に、軽度ないし中等度の筋緊張低下および中等度ないし重度の落屑が第2～3週に、そして白色化が第1週以降認められた。

臨床検査；試験開始時および終了時に各群の半数の動物について血液学的検査（赤血球数、白血球数と白血球分画およびヘマクリット値）ならびに尿検査（外観、pH、総固形分、糖、アセトン、蛋白質、ビリルビン、潜血および沈査）を実施した。

試験終了時に両群ともに白血球数が増加し、分葉核好中球の増加およびリンパ球の減少を伴う傾向がみられた。尿検査では異常は認められなかった。

病理組織学的検査；肝、腎および皮膚の切片について各群10匹を検査した。また肺、心、脾、小腸の切片について一部の個体を用いて検査した。

0.36mg/kg 擦過および正常皮膚群では、検体投与に関連した皮膚変化として中等度の棘細胞増生および不全角化および繊維化が認められた。また、2～4例で軽度または中等度の毛のう萎縮、角化亢進、膿瘍が認められた。

3.6mg/kg 擦過および正常皮膚群では、検体投与に関連した皮膚変化として中等度または重度の棘細胞増生、不全角化および毛のう萎縮が認められ、角化亢進や多発性の膿瘍が数例に認められた。

その他の臓器には検体投与と関連するような変化は認められなかったが、対照群および検体投与群において、肝臓、腎臓および肺に高頻度かつ重篤な自然発生性の病変が認められたため、検体の経皮吸収と関連づけることはできなかった。

臓器の病理組織学的変化と検体の経皮吸収との関連は認められなかった。

以上の結果から、検体には皮膚刺激性があり、最大無作用量は3.6mg/kg以下と考えられる。

2) 57%乳剤

(1) 急性毒性

①ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 T-52-1)

検 体： 57%乳剤

供試動物：SD系ラット、体重：208～300g、1群雄5匹

観察期間：14日間

投与方法：検体を直接経口投与した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。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(ml/kg)                            | 0.464、1.0、2.15、4.64、10.0                |
| LD <sub>50</sub> (ml/kg)<br>(95%信頼限界) | 2.71<br>(2.00 - 3.69)                   |
| 死亡開始時間<br>及び終了時間                      | 4時間<br>3日                               |
| 症状発現及び<br>消失時間                        | 1.0 ml/kg では9日で回復、<br>2.15 ml/kg では消失せず |
| 死亡例の認められなかった<br>最高投与量 (ml/kg)         | 1.0                                     |

中毒症状としては、抑うつ、努力呼吸、運動失調、下痢・多尿が観察された。2.15 ml/kg では終了時まで症状が継続した。4.64ml/kg 以上では全例が死亡した。

解剖所見では肺、腎、副腎、脾のうっ血及び胃腸管の炎症が認められた。



②マウスにおける急性経口毒性

(資料 T-53)

検 体： 57%乳剤

供試動物： CD-1系マウス、6週齢、体重 18 - 28g、1群雌雄各5匹

観察期間： 14日間

投与方法： 検体を純水で希釈して、投与前約4時間絶食させたマウスに、1回強制経口投与した。

観察・検査項目： 中毒症状及び生死を14日間観察した。体重は投与直前、投与後3、8及び14日、及び死亡発見時に測定した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について、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 口                          |                       |
|---------------------------------------|------------------------------|-----------------------|
|                                       | 雄                            | 雌                     |
| 投与量 (mg/kg)                           | 1390, 2000, 2880, 4150, 5980 |                       |
| LD <sub>50</sub> (mg/kg)<br>(95%信頼限界) | 3706<br>(2944 - 4664)        | 3241<br>(2730 - 3847) |
| 死亡開始及び<br>終了時間                        | 2日<br>13日                    | 2日<br>7日              |
| 症状発現及び<br>消失時間                        | 2日<br>12日                    | 2日<br>6日              |
| 死亡例の認められなかった<br>最高投与量 (mg/kg)         | 2000                         | 1390                  |

中毒症状としては、雌雄に関係なく排便量の減少及び自発運動の低下が全群で認められた。4150mg/kg群の雌では虚脱、呼吸困難及び立毛が認められ、5980 mg/kg群では運動失調、姿勢異常、立毛、脱毛等が散見された。

体重推移では、2880mg/kg以上の薬量群で体重増加の抑制または体重の減少が認められた。解剖所見では、生存マウスで前胃に軽度の糜爛が認められた。

死亡動物で胃の粘液膜のうっ血または胸腔内の液体貯留及び肺のうっ血、陰茎及び後肢の潰瘍、蓄尿による膀胱の膨隆及び尿道の閉塞が認められた。

③ウサギにおける急性経皮毒性試験

(資料 T-52-2)

検 体： 57%乳剤

供試動物： ウサギ、 体重： 2.2 ～2.8kg、 1群4匹

観察期間： 14日間

投与方法： 検体を直接刈毛した腹部皮膚に塗布し被覆した。暴露時間は24時間とし、皮膚に残った検体は水道水を用いて除去した。観察・検査項目： 中毒症状及び生死を14日間観察した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を実施した。

結 果：

| 投与方法                     | 経皮                     |
|--------------------------|------------------------|
| 投与量(mL/kg)               | 0.316、 1.0、 3.16、 10.0 |
| LD <sub>50</sub> (mL/kg) | 10.0                   |
| 症状発現及び消失時間               | 観察期間中消失しなかった。          |
| 死亡例の認められなかった最高投与量(mL/kg) | 3.16                   |

中毒症状としては、抑うつ、努力呼吸が観察された。

解剖所見では肺、肝及び腎髄質のうっ血及び腎皮質の腿色、腸間膜血管拡張が認められた。

④ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 T-54)

検 体： 57%乳剤

供試動物： Dublin disease-resistant 系ラット、平均体重：雄 210g、雌 199g  
1 群雌雄各 10 匹

観察期間： 14 日間

暴露方法： 検体を直接、Dautrebande ガス発生器を用いてエアロゾル化し 1 時間全身暴露した。  
検体濃度はガスクロマトグラフで測定した。

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。  
試験終了時の全生存動物につき、肉眼的病理検査を実施した。

試験結果：

|   |            |
|---|------------|
| 投与方法                                      | 吸入         |
| 設定濃度 (g/m <sup>3</sup> )                  | 2.33       |
| 測定濃度 (g/m <sup>3</sup> )                  | 2.0        |
| 粒子径                                       | 測定せず       |
| チャンバー容積 (L)                               | 100        |
| チャンバー通気量 (L/分)                            | 75         |
| LC <sub>50</sub> (g/m <sup>3</sup> )      | 雄、雌共に >2.0 |
| 死亡開始時間<br>及び終了時間                          | 死亡例なし      |
| 症状発現及び<br>消失時間                            | 直後<br>9 日  |
| 死亡例の認められなかった最<br>高投与量 (g/m <sup>3</sup> ) | 2.0 >      |

中毒症状としては性別に関係なく、身づくろいを含め活動低下、眼刺激、鼻汁、鼻出血が認められた。

肉眼的病理検査では肺の硬化、褐色及び（又は）赤色斑点が 6 例（雄 5、雌 1）に認められた。

(2) 皮膚及び眼刺激性

①ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 T-55)

検 体 : 57%乳剤

試験動物 : ニュージーランド白色種ウサギ、体重 : 2.3~3.0kg、6匹

観察期間 : 48時間

投与方法 : 検体 0.5ml を、刈毛した動物の片側腹部を擦過し、正常部と擦過部皮膚  
(2.5cm<sup>2</sup>) 各 1箇所 に適用し、半閉塞塗布した。24 時間後、検体を除去した。

観察項目 : 検体除去直後及び 48 時間後に適用部位の刺激性変化 (紅斑、浮腫、痂皮) の有無  
等を観察し、CFR TITLE 21, PARA. 191.11 に従って採点し、次の通り評価した。

評点 ; 0.5 刺激性なし  
0.6-2.0 軽度刺激性  
2.1-5.0 中等度刺激性  
6.0 以上 強度刺激性

結 果 : 観察した刺激性変化の評点は、次表のとおりである。

| 観 察 項 目   | 最高<br>評点* | 正常皮膚 |        | 擦過皮膚 |        |
|-----------|-----------|------|--------|------|--------|
|           |           | 直 後  | 48 時間後 | 直 後  | 48 時間後 |
| 紅斑及び痂皮の形成 | 4         | 0.7  | 0.7    | 0.7  | 0.8    |
| 浮腫の形成     | 4         | 0    | 0      | 0    | 0      |
| 合 計       | 8         | 0.7  | 0.7    | 0.7  | 0.8    |

\* : 判定基準の最高評点、注) 表の点数は 6 匹の平均値である。

除去 48 時間後まで軽度の紅斑及び痂皮が認められた。

以上の結果から 57%乳剤はウサギ皮膚に対して軽度の刺激性があるものと思われる。

②ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 T-52-3)

検 体 : 57%乳剤

供試動物 : ウサギ (雌雄)、 体重 : 1.9 ~2.7kg、 1群3匹

観察期間 : 14日間

投与方法 : 検体 0.1 ml を直接左眼に適用し、右眼を対照とした。3匹は2秒後、3匹は4秒後洗眼した。他の3匹については洗眼しなかった。

観察・検査項目 : 適用後 24、48、72 時間後、4、7、10 及び 14 日後に Draize 法に従って角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察した。また、7、10 及び 14 日後にフルオレセインナトリウム溶液で角膜損傷の有無を検査した。

結 果 : 刺激性変化の評点は次表のとおりである。

洗眼及び非洗眼群ともに強い結膜の刺激性変化及び角膜の損傷が認められた。

非洗眼群の刺激性は中程度から強度で全般的に14日間継続した。2秒後洗眼群では全般的に中程度で試験期間中継続した。

4秒後洗眼群では僅少から中程度で試験終了時までには消失した。また、非洗眼群および2秒後洗眼群では14日後でも強い角膜損傷が認められた。4秒後洗眼群では角膜損傷は弱いものであった。

以上の結果から 57%乳剤はウサギ眼に対して強い刺激性があるものと思われる。

| 群                      | 項目     |     | 最高<br>評点<br>*** | 適用後時間 |      |      |      |      |       |       |
|------------------------|--------|-----|-----------------|-------|------|------|------|------|-------|-------|
|                        |        |     |                 | 24時間  | 48時間 | 72時間 | 4日   | 7日   | 10日   | 14日   |
| 非洗眼群<br>(3匹平均)         | 角膜     | 程度  | 4               | 1.0   | 2.0  | 2.0  | 2.0  | 2.7  | 4.0   | 4.0   |
|                        |        | 面積  | 4               | 4.0   | 3.3  | 4.0  | 4.0  | 3.3  | 3.0   | 3.7   |
|                        | 虹彩     |     | 2               | 1.0   | 1.0  | 1.0  | 1.0  | 1.0* | 1.0** | 1.0** |
|                        | 結膜     | 発赤  | 3               | 2.0   | 2.7  | 3.0  | 3.0  | 3.0  | 3.0   | 3.0   |
|                        |        | 浮腫  | 4               | 2.0   | 3.0  | 2.0  | 2.0  | 2.0  | 2.0   | 2.0   |
|                        |        | 分泌物 | 3               | 2.3   | 3.0  | 3.0  | 3.0  | 2.0  | 2.7   | 3.0   |
|                        | 合計**** |     |                 | 110   | 37.0 | 49.0 | 61.0 | 61.0 | 62.3  | 80.3  |
| 洗眼群<br>(2秒後)<br>(3匹平均) | 角膜     | 程度  | 4               | 0.7   | 1.0  | 1.0  | 1.0  | 1.3  | 3.0   | 3.0   |
|                        |        | 面積  | 4               | 2.0   | 2.7  | 2.3  | 2.7  | 3.7  | 2.0   | 2.3   |
|                        | 虹彩     |     | 2               | 0.3   | 0.3  | 0.3  | 0.7  | 0.7  | 1.0   | 1.0   |
|                        | 結膜     | 発赤  | 3               | 2.0   | 3.0  | 2.7  | 2.7  | 3.0  | 3.0   | 2.7   |
|                        |        | 浮腫  | 4               | 1.7   | 1.7  | 1.3  | 1.3  | 2.0  | 2.0   | 1.7   |
|                        |        | 分泌物 | 3               | 1.7   | 2.3  | 2.7  | 2.7  | 2.7  | 2.7   | 2.3   |
|                        | 合計**** |     |                 | 110   | 22.3 | 29.0 | 26.7 | 30.0 | 43.7  | 48.7  |
| 洗眼群<br>(4秒後)<br>(3匹平均) | 角膜     | 程度  | 4               | 0     | 0    | 0    | 0.3  | 0.3  | 0     | 0     |
|                        |        | 面積  | 4               | 0     | 0    | 0    | 1.0  | 1.0  | 0     | 0     |
|                        | 虹彩     |     | 2               | 0     | 0    | 0    | 0.3  | 0    | 0.3   | 0     |
|                        | 結膜     | 発赤  | 3               | 2.0   | 2.7  | 2.7  | 2.7  | 2.3  | 1.3   | 0     |
|                        |        | 浮腫  | 4               | 2.0   | 1.3  | 1.0  | 1.0  | 1.3  | 0.7   | 0     |
|                        |        | 分泌物 | 3               | 1.3   | 1.0  | 9.3  | 1.7  | 2.3  | 0.7   | 0.7   |
|                        | 合計**** |     |                 | 110   | 10.7 | 10.0 | 9.3  | 17.3 | 17.0  | 7.0   |

\*:2匹の平均値、\*\*:1匹の値、\*\*\*:判定基準の最高評点、\*\*\*\*: Draize 法による評価点。

③ウサギを用いた眼刺激性試験（希釈液）

（資料 T-56）

検 体 : 57%乳剤

供試動物 : ニュージーランド白色種ウサギ、 体重 : 2~3kg、 1群6匹

観察期間 : 72時間

投与方法 : 検体の 2.6% 水懸濁液 0.1 ml を左眼に適用し、右眼を対照とした。適用後洗眼はしなかった。

観察項目 : 適用後 24、48、72 時間に Draize 法に従って角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察した。

結 果 : 刺激性変化の評点は次表（6匹の平均）のとおりである。

| 項 目   |     | 最高<br>評点* | 適用後時間 |       |       |
|-------|-----|-----------|-------|-------|-------|
|       |     |           | 24 時間 | 48 時間 | 72 時間 |
| 角膜    | 程度  | 4         | 0     | 0     | 0     |
|       | 面積  | 4         | 0     | 0     | 0     |
| 虹 彩   |     | 2         | 0     | 0     | 0     |
| 結膜    | 発赤  | 3         | 1.2   | 0.8   | 0.8   |
|       | 浮腫  | 4         | 0.3   | 0     | 0     |
|       | 分泌物 | 3         | 0.7   | 0.7   | 0.3   |
| 合 計** |     | 110       | 4.3   | 3.0   | 2.3   |

\*:判定基準の最高評点、\*\* : Draize 法による評価点。

角膜、虹彩の刺激性変化は認められなかった。結膜の刺激性変化は軽度の発赤・分泌物が観察期間中、又結膜浮腫が投与後 24 時間にのみ認められた。

以上の結果から、57%乳剤の 2.6%懸濁液は、ウサギの眼に対し、刺激性はないものと思われる。

### 3) 皮膚感作性

#### ①モルモットにおける皮膚感作性試験

(資料 T-57)

検 体：57%乳剤

供試動物：Hartley 系モルモット、体重：251 - 300g、

1 群雌雄各 5 匹（ただし、陽性対照群は 1 群雌雄各 2 匹）

試験期間：

試験方法：Buehler の変法に従って実施した。

用量設定根拠：

感 作；80%エタノールを用いて調製した、検体の 0.63%溶液 0.5ml を週 1 回計 3 回、動物の刈毛した左上側腹部に塗付し、6 時間閉塞貼付した。陽性対照には、80%エタノールを用いて調製した、DNCB の 0.1 %溶液 0.5ml を同様に閉塞貼付した。陰性対照群は無処置とした。

惹 起；最終感作の 2 週間後に検体の 0.31%アセトン溶液 0.5ml を刈毛した右下側腹部の無処理皮膚に塗付し、6 時間閉塞貼付した。

陽性対照として、DNCB の 0.05%アセトン溶液を用いた。陰性対照群の動物には、検体処理群の最終感作処理後 15 日目に検体の 0.31%アセトン溶液を塗付した。

観察項目：

皮膚の刺激性反応；各感作処理 24 時間後及び惹起処理 24 及び 48 時間後に Draize 法に従って、処理部位の紅斑及び浮腫の有無を検査した。検体処理群の動物で、陰性対照群の最高評点を超える個体が認められた場合、検体は皮膚感作性を有すると判断した。

一般状態及び生死；処理後約 1 時間毎に動物の一般状態を観察し、1 日 2 回生死を観察し



た。

体重測定；試験開始前及び試験終了時に測定した。

結果： 結果を次表に示した。

| 群        |              |               | 供試動物数 | 感作反応動物数 |   |   |   |        |   |   |   | 判定 |   |        |
|----------|--------------|---------------|-------|---------|---|---|---|--------|---|---|---|----|---|--------|
|          |              |               |       | 紅斑      |   |   |   | 浮腫     |   |   |   |    |   |        |
| 感作       | 惹起           | 検体            | 計     | 24 時間後  |   |   |   | 48 時間後 |   |   |   |    |   |        |
|          |              |               |       | 評点      |   |   |   | 評点     |   |   |   |    |   |        |
|          |              |               |       | 0       | 1 | 2 | 3 | 4      | 0 | 1 | 2 | 3  | 4 |        |
| 陰性<br>対照 | 無<br>処置      | 0.31%<br>検体   | 雄5    | 2       | 3 | 0 | 0 | 0      | 2 | 3 | 0 | 0  | 0 | /      |
|          |              |               | 雌5    | 2       | 3 | 0 | 0 | 0      | 4 | 1 | 0 | 0  | 0 |        |
|          |              |               | 計10   | 4       | 6 | 0 | 0 | 0      | 6 | 4 | 0 | 0  | 0 |        |
| 検体<br>処理 | 0.63%<br>検体  | 0.31%<br>検体   | 雄5    | 3       | 2 | 0 | 0 | 0      | 4 | 1 | 0 | 0  | 0 | 陽<br>性 |
|          |              |               | 雌5    | 0       | 2 | 1 | 2 | 0      | 0 | 3 | 1 | 1  | 0 |        |
|          |              |               | 計10   | 3       | 4 | 1 | 2 | 0      | 4 | 4 | 1 | 1  | 0 |        |
| 陽性<br>対照 | 0.1%<br>DNCB | 0.05%<br>DNCB | 雄2    | 0       | 0 | 2 | 0 | 0      | 0 | 2 | 0 | 0  | 0 | /      |
|          |              |               | 雌2    | 0       | 0 | 2 | 0 | 0      | 0 | 2 | 0 | 0  | 0 |        |
|          |              |               | 計4    | 0       | 0 | 4 | 0 | 0      | 0 | 4 | 0 | 0  | 0 |        |

検体処置群では、供試 10 匹（雌雄）中、24 時間後で 3 匹、また 48 時間後で 2 匹に、陰性対照群よりも強い紅斑が認められた。陽性対照群においては、全 4 匹に明瞭な紅斑が認められた。

以上の結果から、57%乳剤の皮膚感作性は、軽度の陽性であると判断する。

3) 73%乳剤

(1) 亜急性毒性

①ラットを用いた亜急性吸入毒性試験

(資料 T-58)

検 体 : 73%乳剤

供試動物 : ラット、若齢成獣、 体重: 雄 208~246g、  
雌 165-211g、 1群雌雄各5匹

投与期間 : 21日間

暴露方法 : 検体を直接噴霧器 (Ohio Ball-Jeb Nebulizers) でエアロゾル化し、1日6時間、1週間に5日の割合で21日間 (計15回) 全身暴露した。対照として、空気のみを通気した。名暴露濃度は噴霧器中の検体の重量減少量を各吸入暴露期間中に使用した空気の総容積で除して算出した。なお、2.06mg/Lはダスト発生可能な最高濃度であった。

暴露条件 :

| 投与方法            | 吸入                                     |
|-----------------|--|
| 設定濃度 (mg/L)     | 0.54、1.1、2.2                           |
| 測定濃度 (mg/L)     | 0.53、0.99、2.06                         |
| 粒子径分布           | 測定せず                                   |
| チャンバー容積 (L)     | 70                                     |
| チャンバー内通気量 (L/分) | 5.0、5.9、6.4                            |
| 暴露条件            | 6時間/日、5日/週<br>(計15回/21日)<br>エアロゾル、全身暴露 |

観察・検査項目および結果 :

一般状態および死亡率 ; 試験期間中、一般状態および生死を毎日観察した。

立毛、鼻炎、呼吸困難、(出血性)結膜炎ならびに過呼吸が中間および高濃度暴露群の大多数に見られた。低濃度群では軽度の立毛および鼻炎が見られたのみであった。

高濃度群の7例(雄4例、雌3例)および中間濃度群の雄3例が試験期間中に死亡した。

次表に結果を示す。

| 投与方法                    |        | 吸入 |      |      |      |
|-------------------------|--------|----|------|------|------|
| 群                       |        | 対照 | 低濃度  | 中間濃度 | 高濃度  |
| 暴露濃度(mg/L)              |        | 0  | 0.53 | 0.99 | 2.06 |
| 症状発現時間(日)               |        |    |      |      |      |
| 死亡動物数/供試動物数             | 雄<br>雌 |    |      |      |      |
| 死亡開始時間(日)<br>および終了時間(日) |        |    |      |      |      |

体重変化；暴露前および暴露後毎週測定した。各群の体重増加において、暴露濃度と関連する変化はみられなかった。次表に結果を示す。

| 群    |   | 体 重 (g)  |          |     |          |     |          | 総増<br>加量 |     |  |
|------|---|----------|----------|-----|----------|-----|----------|----------|-----|--|
|      |   | 0        |          | 1 週 |          | 2 週 |          |          | 3 週 |  |
|      |   | 平均<br>体重 | 平均<br>体重 | 増加量 | 平均<br>体重 | 増加量 | 平均<br>体重 |          | 増加量 |  |
| 対 照  | 雄 |          |          |     |          |     |          |          |     |  |
|      | 雌 |          |          |     |          |     |          |          |     |  |
| 低濃度  | 雄 |          |          |     |          |     |          |          |     |  |
|      | 雌 |          |          |     |          |     |          |          |     |  |
| 中間濃度 | 雄 |          |          |     |          |     |          |          |     |  |
|      | 雌 |          |          |     |          |     |          |          |     |  |
| 高濃度  | 雄 |          |          |     |          |     |          |          |     |  |
|      | 雌 |          |          |     |          |     |          |          |     |  |

各群(5匹)の平均値

\* 計量できた動物の値または平均値

血液検査；暴露前(0日目)および試験終了時(21日目)に血色素濃度、赤血球数、ヘマトクリット値、白血球数および白血球分画、平均赤血球数容積、平均赤血球血色素量および平均赤血球血色素濃度を測定した。

いずれも対照群との間に有意な差は認められなかった。

血清生化学検査；暴露前および試験終了時に尿素窒素濃度(BUN)、アルカリホスファターゼ、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ(GPT)および絶食時血糖値を測定した。

対照群と比べ、差の認められた項目を次表に示す。

| 検査項目 |      | 低濃度 |   | 中間濃度 |   | 高濃度 |   |
|------|------|-----|---|------|---|-----|---|
|      |      | 雄   | 雌 | 雄    | 雌 | 雄   | 雌 |
| BUN  | 0日後  |     |   |      |   |     |   |
|      | 21日後 |     |   |      |   |     |   |
| GPT  | 0日後  |     |   |      |   |     |   |
|      | 21日後 |     |   |      |   |     |   |

数値は対照群に対する比率% (申請者算出)

高濃度群の雌でBUN濃度およびGPTの増加がみられたが、生存動物数の減少した状況下のものであり、有意な差とは考えられなかった。

尿検査；暴露前(0日目)および試験終了時(21日目)に尿(24時間蓄積尿)を採取し、潜血、

ケトン体、糖、蛋白質、沈査およびpHについて検査した。

いずれの項目においても異常は認められなかった。

肉眼的病理検査；途中死亡例および試験終了時に全供試動物について剖検した。

代表的な項目を以下に示す。

| 臓器/所見     | 群     | 対照 |   | 低用量 |   | 中間用量 |   | 高用量 |   |
|-----------|-------|----|---|-----|---|------|---|-----|---|
|           | 性別    | 雄  | 雌 | 雄   | 雌 | 雄    | 雌 | 雄   | 雌 |
|           | 検査動物数 | 5  | 5 | 5   | 5 | 4    | 5 | 2   | 3 |
| 肺 / 黄褐色結節 |       |    |   |     |   |      |   |     |   |
| 肺 / 限局性腿色 |       |    |   |     |   |      |   |     |   |
| 肺 / 硬結    |       |    |   |     |   |      |   |     |   |

中間および高濃度群に検体投与の影響とみられる軽度ないし重度の肺の肉眼的病理変化（黄褐色結節、限局性腿色、硬結および合併症）が見られた。

臓器重量；剖検時に脳、甲状腺、心、生殖腺、肺、下垂体、脾、肝、副腎、腎を秤量した。

また、臓器の対体重比および対脳重量比を求めた。中間および高濃度群の雌において肺重量の有意な増加が見られた。

病理組織学的検査；生存動物の気管、気管支、肺、リンパ節、下垂体、肝、心、腎、脳、副腎、甲状腺、生殖腺、盲腸、結腸、膀胱および脾について病理組織学的検査を実施した。

全ての動物において、検体投与に関連するとみられる変化は、認められなかった。

以上の結果から57%乳剤のラット亜急性吸入毒性試験における最大無作用量は0.53 mg/Lと考えられる。

IX. 動植物及び土壌における代謝分解

<代謝分解試験一覧表>

| 資料 No.            | 試験の種類      | 供試動植物等 | 投与(処理)方法・量   | 試験結果の概要  | 試験機関(報告年)   | 記載頁 |     |
|-------------------|------------|--------|--|--|---|-----|-----|
| M-1<br>(GLP)      | 動物体内における代謝 | ラット    | 単回経口投与<br>25, 60および200 mg/kg<br>投与後6、24、48、96時間<br>で屠殺   | 排泄:尿への排泄は24時間で<br>最大となった。糞では用量<br>依存性があり、高用量ほど<br>排泄が遅い。<br>組織中濃度:投与後6~24時<br>間で最高。濃度は消化管<br>(含内容物)で最高、骨、血<br>液、肝、筋肉でも高く、200<br>mg群では脂肪、腎でも高<br>い。<br>吸収率:25~30%以上 |   | 267 |     |
| M-2<br>(GLP)      |            |        | 非標識検体 0, 100,<br>1000, 2000 ppmを13週間<br>混餌投与後、 <sup>14</sup> C-BPPS<br>12.5 μCi/動物を単回<br>経口投与。投与後96時<br>間で屠殺。資料M-1と比<br>較。 | 排泄パターン、組織中の放射能:<br>反復と単回投与のパターンに<br>差なし。<br>尿中代謝物:   |   | 272 |     |
| M-3               |            |        | 環標識体   | 1500 mg/kg単回経口投<br>与後72時間まで排泄物<br>を採取。   | 尿中の代謝物を同定。  |     | 279 |
| *<br>M-4          |            |        |  | 資料M-2で採取した雌<br>尿中にのみ認められた代謝<br>物の同定。   | を同定。  |     | 281 |
| *<br>M-5<br>(GLP) |            |        |  | 25, 200 mg/kgを単回経<br>口投与及び25 mg/kg反<br>復経口投与(非標識検<br>体を14回+標識検体1<br>回)。尿、糞を投与後96<br>時間まで採取。投与後<br>96時間で屠殺。   | 排泄:尿・糞への排泄は24<br>時間で最大となった。低用<br>量では尿排泄が多く、高用<br>量では消化管経由の糞中<br>排泄が増加。<br>組織中残留:投与量の1.5%<br>以下。肝、腎、消化管(含<br>内容物)で残留が多い。 |     | 282 |
| *<br>M-6<br>(GLP) |            |        |  |  | 糞中代謝物を同定  |     |     |

\*:1999年4月提出

| 資料 No.              | 試験の種類           | 供試動物等                       | 投与(処理)方法・量                            | 試験結果の概要   | 試験機関(報告年) | 記載頁 |
|---------------------|-----------------|-----------------------------|---------------------------------------|---|-----------|-----|
| *<br>M-7<br>(GLP)   | 動物体内における代謝      | マウス<br>環標識体                 | 150 mg/kg単回経口投与後168時間まで排泄物を採取。        | 排泄：尿では雄で59%、雌で47%、糞では雄で42%、雌で53%が排泄された。   |           | 288 |
| *<br>M-8<br>(GLP)   |                 | ラット<br>マウス<br>環標識体          | 資料M-5とM-1に於ける代謝プロフィールの比較。             | 兩種に於ける糞中代謝物のプロフィールは定性的に類似。マウスはラットより吸収割合が高く、極性代謝物の数が多く、かつ量も多い。                                     |           |     |
| **<br>M-9<br>(GLP)  |                 | ラット<br>(SD及びWistar)<br>環標識体 |                                       |   |           |     |
| M-10                | 代謝試験<br>(排泄、分布) | 乳牛<br>環標識体                  | 3及び20 ppm相当量を飼料に混入し、1日2回、12日間投与。      | 乳汁排泄：3 ppmでは4日目に最高、9日以降ほぼ一定、20 ppmでは55～60 ppbで一定。<br>尿・糞排泄：乳汁排泄パターンと類似。<br>組織分布：肝は他の組織より約5～10倍高い。 |           | 295 |
| M-11<br>(GLP)       | 植物体内における代謝      | りんご<br>環標識体                 | 実用量の約2倍量を果実、葉、枝に塗布                    | 収穫時残留の葉中の50%、果実中の30%は洗浄で除去され、果肉中は1%のみの残留。<br>代謝物：   |           | 299 |
| M-12<br>(GLP)       |                 | とうもろこし<br>環標識体              | 約5kg/ha(実用量の約2倍)を散布し、6週間後に収穫。         | 残留の分布：茎葉にほとんど残留し、穂軸・子実の残留はほとんどない。<br>代謝物：   |           | 301 |
| **<br>M-13<br>(GLP) |                 | ばれいしょ<br>環標識体               | 472.6g a. i/10a(実用量の約2倍)を散布し、21日後に収穫。 | 残留の分布：塊茎；0.005 ppm、<br>乾燥茎葉；274 ppm。<br>代謝物(茎葉)：  |           | 303 |

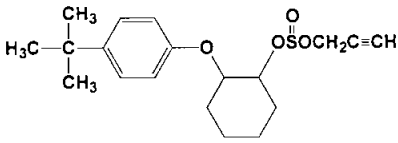
| 資料 No.       | 試験の種類  | 供試動植物等                    | 投与(処理)方法・量  | 試験結果の概要   | 試験機関(報告年) | 記載頁 |
|--------------|--------|---------------------------|---|---|-----------|-----|
| E-1<br>省略    | 土壌中運命  | 好氣的<br>湛水土壤               | 水田において使用されないため試験省略  |   |           | 305 |
| E-2<br>(GLP) |        | 好氣的<br>土壤<br>環標識体         | 4.9 ppm、1回処理<br>好氣的条件下で90日間<br>培養   | 半減期：40日<br>代謝物：   |           | 306 |
| E-3<br>(GLP) |        | 嫌氣的<br>土壤<br>環標識体         | 5.07 ppm、1回処理<br>嫌氣的条件下で60日間<br>培養  | 半減期：64日<br>代謝物：   |           | 308 |
| E-4          | 土壌吸着   | 5種土壤                      | 濃度：0.2, 2 ppm   | 0.01M-CaCl <sub>2</sub> への溶解度が検出限界以下(0.05 ppm)のため、試験できず。  |           | 310 |
| E-5          | 加水分解運命 | 緩衝液<br>環標識体               | pH5, 7, 9<br>温度：25℃<br>緩衝液濃度：<br>0.005, 0.05,<br>0.5M<br>検体濃度：<br>0.64~0.72 ppm                         | 半減期：<br>pH5;120日(0.5M),<br>702日(0.005M)。<br>pH7;78日(0.5M),<br>48日(0.05M)。<br>pH9;3日(0.5M),<br>2日(0.05M)。<br>加水分解物：  |           | 312 |
| E-8          |        | 緩衝液<br>環標識体               | pH3, 6, 9<br>温度：25℃、45℃<br>検体濃度：0.322 ppm   | 半減期：<br>pH3;17.0, 18.4日(25℃),<br>2.5日(45℃)。<br>pH6;331.5日(25℃),<br>54日(45℃)。<br>pH9;1日(25℃),<br><1日(45℃)。<br>加水分解物： |           | 316 |
| E-6          | 光分解    | 緩衝液<br>及び土壌<br>表面<br>環標識体 | pH5、光強度：800W/m <sup>2</sup><br>波長範囲：290~800nm<br>緩衝液濃度：0.05、0.5M<br>検体濃度：0.95ppm<br>砂質埴土<br>検体濃度：300ppm | 半減期：光分解なし。<br>分解物：<br>半減期：63日<br>分解物：   |           | 319 |

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

| 資料<br>No.          | 試験の<br>種類 | 供試動<br>植物等               | 投与(処理)方法・量   | 試験結果の概要                         | 試験機関<br>(報告年) | 記載頁 |
|--------------------|-----------|--------------------------|--|---------------------------------|---------------|-----|
| **<br>E-7<br>(GLP) | 光分解<br>運命 | 自然水<br><br>環標識体          | 光強度：534.2W/m <sup>2</sup><br>温度：25℃<br>検体濃度：0.3 ppm          | 半減期：4日<br>分解物：                  |               | 322 |
| E-9<br>(GLP)       | 光分解       | 自然水                      | 光強度：20.6～27.6<br>W/m <sup>2</sup><br>温度：25℃<br>検体濃度：1.05 ppm | 半減期：<br>照射区：9.06日<br>遮光区：14.40日 |               | 325 |
| PC<br>18<br>(GLP)  | 生物<br>濃縮性 | ブルー<br>ギルサ<br>ンフィ<br>ッシュ | 3.1μg/L<br>流水式   | BCF <sub>ss</sub> ：775倍         |               | 327 |



代謝物一覧表

| 記号 | 由来   | 名称              | 化学名  | 構造式  |
|----|------|-----------------|--|--|
| A  | 親化合物 | BPPS<br>プロパルキット | 2-( <i>p</i> -ターシャリーブチルフェノキシ)<br>シクロヘキシル-2-プロピニル sulfite <sup>1)</sup> |  |

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

| 記号 | 由来 | 名称 | 化学名 | 構造式 |
|----|----|----|-----|-----|
|    |    |    |     |     |

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

---